

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09230

研究課題名(和文) 外傷及び大血管手術に対する冷蔵血小板の有効性

研究課題名(英文) The effectiveness of cold platelet for trauma and great vessel surgery

研究代表者

小高 光晴 (KODAKA, MITSU HARU)

東京女子医科大学・医学部・臨床教授

研究者番号：90280635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、常温及び冷蔵PCの比較(in vitro)と人工心肺離脱後の血液検体に臨床に模した容量のPC添加を試験管内で行う(ex vivo)2種実験系を計画し比較検討を行った。調査患者数21名。常温/冷蔵PC平均保存期間 8.1 ± 3.3 日間。in vitroでは冷蔵PCはMean platelet volume (MPV)とリストセチン以外の凝集能にて有意に高値を示した。ex-vivoではTEG Platelet mappingにてRとアラキドン酸(AA)に有意差が認められた。平均8日間保存で冷蔵PCは室温PCに比べ、in vitro、ex vivoともに上記血小板機能が優れていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

in vitroでは冷蔵PCはMean platelet volume (MPV)とリストセチン以外の凝集能にて有意に高値を示した。ex-vivoではTEG Platelet mappingにてRとアラキドン酸(AA)に有意差が認められた。平均8日間保存で冷蔵PCは室温PCに比べ、in vitro、ex vivoともに上記血小板機能が優れていた。冷蔵血小板は備蓄ができる可能性があり、外傷へのMTP対応に役立つ可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we planned and compared two types of experimental systems: (1) comparison of room temperature and refrigerated PC (in vitro), and (2) addition of PC to a blood sample after cardiopulmonary bypass (ex vivo) in a test tube that simulated clinical practice. Study was carried out.

[Results] 21 patients. Room temperature/refrigerated PC average storage period 8.1 ± 3.3 days. In vitro, refrigerated PC showed significantly higher mean platelet volume (MPV) and aggregation ability than ristocetin. Ex-vivo, TEG platelet mapping showed a significant difference between R and arachidonic acid (AA).

[Conclusion] After an average of 8 days of storage, refrigerated PC was superior to room temperature PC in both in vitro and ex vivo platelet functions.

研究分野：麻酔科学

キーワード：冷蔵血小板

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多発外傷などの大量出血症例では、数時間以内の早期死亡は、出血が主因である。近年、これら症例で、Massive Transfusion Protocol (MTP)の有効性が指摘され、本邦でも導入が進んでいる。また、厚生労働省策定「血液製剤の使用指針」の2019年3月改訂版でも、新たにMTPの推奨が記載され救命救急科を中心にその普及が浸透している。しかし、本邦では、血小板濃厚液(以下PC)は室温保存で、有効期限は4日間と諸外国(5-7日)と比較して短い。PCは日本赤十字血液センター(以下日赤)から供給されるため、各医療機関での備蓄は困難で、MTP運用の大きな障害となっている。この問題の一つの解決策は、冷蔵PCの導入であり、従来の室温保存PCに比し、有効期限を14日間程度まで延長可能(米国FDAは条件付きで冷蔵PCの14日間保存を2019年8月に承認)で、さらに細菌汚染の低減、血小板止血能の優位性も指摘されている。よって、有効期限延長を伴う冷蔵血小板の導入は、従来の輸血療法の在り方を改善し、大量出血症例の予後改善に大きなインパクトを与える可能性がある。

2. 研究の目的

本研究ではこのPAS-PCを臨床活用前段階として、心臓外科症例で特に出血が多く、かつ臨床上昇はルーティンでPCを用いる大動脈弓部置換や再手術症例などから、血小板が最も低下する人工心肺直後(11)に血液検体を採取し、各2群に分け、スピッツ内血液量(2-5ml)を患者総循環血液量(4-5l)に例え、常温PAS-PC及び冷蔵PAS-PCを実臨床(20単位で250ml)に模した割合で試験管内添加(0.11-0.2ml)するex-vivo研究を計画した。また、事前にin vitroでの比較を行った。すなわち以下二つの研究を予定した。

- (1)常温及び冷蔵PAS-PC単剤の血小板凝集能/血液ガスを測定するin vitro研究。
- (2)人工心肺離脱後の血液検体を、実臨床に比例した容積の輸血投与を試験管内で行うex vivo研究。

3. 研究の方法

Ex vivoでは主に大血管手術を対象とした。心肺離脱、かつプロタミン投与後採血を行い、各スピッツ血液容量(2-5ml)を全循環血液量に見立て、各PCを0.14-0.3ml投与(ex-vivo)した。測定項目はin vitroで血小板凝集を、ex-vivoでは血算、トロンボエラストグラム(TEG6S) Platelet mapping、各凝固因子を測定した。統計方法はUnpaired t-testを用いた。

4. 研究成果

患者数21名。常温/冷蔵PC平均保存期間 8.1 ± 3.3 日間。結果を下記表に示す。**ゴシック体*は有意差が出たものを示す。**In vitro(表1)では冷蔵PCはMean platelet volume (MPV)とリストセチン以外の凝集能にて有意に高値を示した。Ex-vivo(表2)ではTEG Platelet mappingにて2群間でアラキドン酸(AA)に有意差が認められた。3群間(コントロール対冷蔵もしくは常温血小板)で有意差が出たものは、以下に示す通りである。結論として平均8日間保存で冷蔵PCは室温PCに比べ、in vitro、ex vivoともに上記血小板機能が優れていた。

表1: in vitro 結果

	冷蔵 PAS-PC	常温 PAS-PC	P 値
In vitro	Mean ± SD	Mean ± SD	
保存日数	8.1 ± 3.3	8.1 ± 3.3	1
PLT($\times 10^5 / \mu\text{L}$)	113 ± 10	111 ± 12	0.48
MPV (fL)*	9.7 ± 0.7	9.1 ± 0.7	0.012
pH	7.2 ± 0.1	7.3 ± 0.2	0.103
PCO ₂ (mmHg)	7.6 ± 2.3	7.5 ± 2.2	0.925
PO ₂ (mmHg)*	166.5 ± 12.6	74.1 ± 10.4	<0.001
Na+(mM)	154.7 ± 1.8	155.1 ± 2.5	0.541
K+(mM)*	4.0 ± 0.2	4.3 ± 0.2	<0.001

Cl-(mM)*	74.8 ± 2.9	75.1 ± 2.1	0.762
mOsm (mmol/kg)	315 ± 4	316 ± 6	0.7739
Glu (mg/dL)*	103 ± 28	71 ± 50	0.02
Lac(mM)*	5.7 ± 1.9	8.2 ± 4.0	0.022
凝集能			
ADP (%)*	29 ± 8	22 ± 10	0.025
ADP (AUC)*	1678 ± 504	853 ± 232	0.0001
Collagen(%)*	47 ± 18	62 ± 25	0.036
Collagen (AUC)*	2089 ± 868	2854 ± 1280	0.038
TXA ₂ (%)*	50 ± 15	21 ± 20	0.005
TXA ₂ (AUC)*	2640 ± 1071	307 ± 497	0.0002
Ristocetin(%)	78 ± 9	76 ± 16	0.73
Ristocetin(AUC)	4496 ± 532	4258 ± 902	0.33

表 2 : Ex-vivo 結果

Ex vivo	正常値	コントロール	冷蔵 PAS-PC	常温 PAS-PC	3群間P	2群間P
血算(CBC)						
Hb (g/dL)	11-16	8.9 ± 1.1	8.4 ± 0.9	8.4 ± 0.9	0.13	0.94
Ht (%)	35-50	26.9 ± 3.2	25.2 ± 3.0	25.2 ± 2.9	0.13	0.92
PLT (x10 ⁵ /μL)	15-45	7.6 ± 4.1	13.0 ± 4.1	12.6 ± 3.7	0.0001	0.64
TEG-6S						
R(min)*	4.2-9.8	6.3 ± 1.1	5.0 ± 0.8	5.4 ± 0.75	0.0001	0.14
K(min)*	1-2.9	2.8 ± 1.6	1.9 ± 0.9	1.7 ± 0.7	0.012	0.57
Angle(degree)*	57-75	63.6 ± 8.7	70.0 ± 4.8	70.0 ± 5.4	0.004	0.81
MA(mm)*	53-68	51.3 ± 9.4	56.2 ± 6.6	57.7 ± 5.9	0.025	0.45
ActF(mm)	2-19	5.2 ± 5.3	5.3 ± 5.1	4.7 ± 4.2	0.95	0.77
ADP MA(mm)	45-69	26.7 ± 11.9	34.5 ± 11.7	31.1 ± 13.9	0.15	0.38
AA MA(mm)*	51-71	14.7 ± 10.1	37.7 ± 12.4	31.0 ± 15.3	0.0001	0.13
Inhibition ADP(%)	0-17	54.3 ± 21.4	43.8 ± 16.8	51.4 ± 21.9	0.251	0.37
Inhibition AA(%)**	0-11	81.4 ± 23.4	37.7 ± 18.5	53.2 ± 22.8	0.0001	0.025
Aggregation ADP(%)	83-100	45.7 ± 21.4	57.0 ± 17.1	48.6 ± 21.9	0.203	0.18
Aggregation AA(%)**	89-100	18.6 ± 23.4	62.3 ± 18.5	44.5 ± 24.4	0.0001	0.013
凝固因子(%)						
V	70-135	49.3 ± 12.6	46.0 ± 12.1	46.6 ± 14.5	0.76	0.89
VIII	60-150	89.1 ± 54.3	82.9 ± 45.9	86.2 ± 45.9	0.87	0.84
XIII	70-140	59.3 ± 12.2	59.0 ± 12.0	59.1 ± 12.0	0.93	0.98
vWF	58-166	118.1 ± 60.9	118.7 ± 46.6	123. ± 43.9	0.99	0.78

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 市川 順子, 甲田 正紀, 西山 圭子, 小高 光晴, 有山 淳, 小森 万希子	4. 巻 40
2. 論文標題 2018年に当院で施行したオートブシー・イメージングの現状報告	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 588-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小高 光晴, 後藤 沙彩, 田畑 春奈, 岡村 圭子, 安藤 一義, 小森 万希子	4. 巻 27
2. 論文標題 機側皮静脈穿刺時の橈骨神経損傷リスクについてのボランティア研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 340-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kodaka M, Ichikawa J, Ando K, Komori M	4. 巻 34
2. 論文標題 Thromboelastometry and a hemostasis management system are most beneficial for guiding hemostatic therapy in cardiac surgery patients with a EuroSCORE II of 1.83%: a randomized controlled two-step trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Anesth	6. 最初と最後の頁 666-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-020-02810-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okamura K, Kodaka M, Ichikawa J, Ando K, Komori M.	4. 巻 24
2. 論文標題 Left atrial thrombus formation within a few days of hospitalization in semi-acute ischemic heart disease despite no atrial fibrillation and mitral stenosis: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JA Clin Rep	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-020-00390-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kodaka M, Mori T, Ichikawa J, Ando K, Komori M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Refractory ventricular arrhythmias during aortic valve replacement and cardiac artery bypass requiring 16 attempts of electrical cardioversion: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JA Clin Rep	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-020-00369-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小高 光晴
2. 発表標題 心臓血管麻酔における血液粘弾性検査の使用指針について
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会 第26回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小高 光晴
2. 発表標題 凝固モニタリング
3. 学会等名 第31回日本臨床モニター学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小高 光晴	4. 発行年 2022年
2. 出版社 克誠堂出版	5. 総ページ数 17
3. 書名 手術患者の術前使用薬コントロール	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮田 茂樹 (MIYATA SIGEKI) (20239411)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・客員 研究員 (84404)	
研究分担者	小亀 浩市 (KOGAME KOHICHI) (40270730)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・部長 (84404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関