

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893016

研究課題名(和文)高齢者外傷の止血能の解析と止血能に関連する新規バイオマーカーの同定

研究課題名(英文) Analysis of hemostasis of aged trauma patients and investigation for noble biomarker related to hemostasis

研究代表者

工藤 大介 (Kudo, Daisuke)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30455844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：Rotation Thromboelastometry [ROTEM delta Tem (International GmbH)]を用いると、実際の止血能力を測定できる。重症外傷患者の止血能と血液検査の凝固項目の値との関係を調べた。血液検査の凝固項目が正常でもROTEMでは止血能低下を示す例が7/16(43.8%)があった。重症頭部外傷患者でこの傾向がみられた。年齢との関係はなかった。通常の血液検査では、止血能を評価しきれないことがわかった。今後は出血患者の治療の判断にROTEMが有用かを調べる必要がある。

研究成果の概要(英文)：Actual ability of hemostasis can be measured by Rotation Thromboelastometry [ROTEM delta Tem (International GmbH)] examination. Correlation between actual ability of hemostasis and common coagulation markers was investigated in the patients with severe trauma. Seven (43.8%) of 16 patients who showed normal range of coagulation markers, represented decreased ability of hemostasis by ROTEM examination. Five of 7 had severe brain injury and included both young and old patients. These results showed that it is difficult to evaluate ability to hemostasis not only by the common coagulation markers. Further investigation is required to effectiveness of ROTEM examination on outcome in the patients with severe trauma.

研究分野：救急医学

キーワード：外傷 凝固 止血

1. 研究開始当初の背景

外傷患者の死因の大部分は出血によるものであり、出血の制御が大きな課題である()。出血している外傷患者の血液が固まることで出血を止める能力は、通常の血液検査の項目のみでは評価が困難である()。止血目的の治療薬や血液製剤は存在するが、経時的にダイナミックに変化する凝固線溶動態(血液が固まったり、固まった血液が溶けたりする状態)を示す外傷患者において、どのような損傷と血液検査の検査値に対して、いつ、どのように何を投与すれば効果を得られるのか、根拠に基づく明確な指針はない。高齢化社会において、高齢者では人口 100 人あたりの救急出動要請は 20 回/年を超え、若年者を大きく上回る()。高齢者人口は年々増加し、救急搬送数の著しい増加につながっており、医療費とその資源などについての、社会的問題としての取り組みが求められる。高齢者は、軽微な受傷機転で、例えば歩行中に転倒しただけでも、重大な損傷を生じやすく、また出血制御が困難であることが知られている。また、血液をサラサラにする抗血小板薬や抗凝固薬を内服していることも多く、出血を助長する可能性も高い。しかし、実際に出血を止める(止血)能力や止血に関連する生体内の分子とその特徴に関して、若年者との違いはわかっていない。外傷患者に対して ROTEM® delta Tem (International GmbH)を有している施設は限られてはいるものの、通常診療で使用されている。血液検査では正確に予測することができない止血能を ROTEM®による評価で確認し、治療方法の選択などに活かしている。ROTEM で評価する止血能の経時変化と、生体分子の経時変化と年齢との関係を解析することで、高齢者の外傷病態について新たな知見を見出すことができると判断し、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

外傷患者の出血を止める能力が時間経過とともにどのように変化するかを調べる。その変化の中で、受傷部位による特徴、血液中の様々な分子(血小板数や凝固線溶因子など)との関連を解析するとともに、年齢による変化と高齢者における特徴を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ROTEM® delta Tem(International GmbH)という機器を用いて、血液を調べると、通常の血液検査では評価することができない、実際の出血を止める能力を調べることができる。この機器を研究に用いた。対象患者は、東北大学病院高度救命救急セ

ンターに来院した 16 歳以上の外傷患者で、Abbreviated Injury Score (AIS)という損傷の大きさを示すスコアが 3 以上の外傷を有する重症外傷症例とした。

症例集積期間は、2013 年 4 月から 2015 年 1 月とした。

対象患者またはその代諾者に同意を得た上で、来院時、来院 3 時間後および 24 時間後に採血を行い ROTEM®を用いて、実際の出血を止める能力を調べた。同時に、血液中の様々な分子も測定した。診療記録から、受傷した時間、受傷機転、来院時の血圧、脈拍、呼吸数、体温、意識レベル、受傷部位と損傷名、手術や経動脈的塞栓の有無、輸血(濃厚赤血球、新鮮凍結血漿、血小板輸血)の量などを収集した。

4. 研究成果

(1) 上記の測定を行った患者数は全 24 例であった。240 例を目標としていたが、本人や家族の同意を得ることができなかった、あるいは緊急の治療が必要であり、特別な測定のための採血を行えなかったなどの理由で、目標症例数には達さなかった。

一般に多くの病院において院内で測定できる凝固(血液が固まること)系の項目にプロトロンビン時間(PT)、活性化トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲン、加えて血小板数がある。通常は、これらを指標にして、輸血などがどれくらい必要かを考慮する。

ROTEM®の測定で特に重要なのは、EXTEM と FIBTEM である。EXTEM は、凝固因子(血液を固めるための酵素)やフィブリノゲン、血小板の量および機能という、血を固めるための全ての要素での止血能力を表す。これが低下している場合に投与すべき製剤として、現在日本で使える製剤は新鮮凍結血漿である。EXTEM では、線溶(血液が固まった後に、固まりを溶かすこと)が過剰に亢進しているかどうかもわかる。線溶亢進がある場合は、トランキサム酸を投与する。FIBTEM は、上記の血を固める要素のなかでも、血を固める基礎となるフィブリノゲンの量や機能の状態を示す。新鮮凍結血漿よりもよりフィブリノゲン濃度が高い製剤として、フィブリノゲン製剤やクリオプレシピテートがある。FIBTEM の結果が低下を示す場合は、フィブリノゲン製剤やクリオプレシピテートを優先して投与するという戦略が取れるため、重要な検査である。

(2) 測定した 24 例中プロトコルに合致したのは、17 例であった。重症外傷 17 例のうち、EXTEM の低下を示したのは 8 例、うち線溶亢進を示したのは 2 例、FIBTEM の低下を示したのは 6 例であった。EXTEM と FIBTEM 両方の低下を示したのは、4 例であり、すべて重症頭部外傷を伴う外傷であった。すべての症例で新鮮凍結血漿やフィブリノゲン製剤あるいはクリオプレシピテート、およびトラン

キサム酸を投与し、手術や血管内治療後、また翌日には、EXTEM や FIBTEM のデータは改善していた。EXTEM 低下 8 例中 6 例、FIBTEM 低下 6 例中 4 例が重症頭部外傷を伴う外傷であり、重症頭部外傷単独、あるいは重症頭部外傷を伴う多発外傷は、止血能力には十分な注意が必要であると考えられる。

(3) 凝固因子の量や昨日の目安としている検査項目は、上記の PT と APTT である。これらの数値が正常値あるいは軽度異常値であったにも関わらず、ROTEM®による測定では、止血能が低下していることを示していた症例は 8 例中 7 例であった(表 1)。またフィブリノゲンが正常値あるいは軽度低値であったにも関わらず、FIBTEM が異常値を示したのは 6 例中 3 例であった。FIBTEM に関しては、フィブリノゲンが異常低値であっても FIBTEM では異常を示さなかった例が 2 例あった(表 2)。

表 1 重症外傷患者における凝固系検査(PT, APTT)と EXTEM の関係

	PT, APTT 正常	PT または APTT 延長
EXTEM 異常なし	9	0
EXTEM 異常あり	7	1

表 2

	フィブリノゲン値正常	フィブリノゲン値低下
FIBTEM 異常なし	8	3
FIBTEM 異常あり	3	3

(4) PT と APTT に関しては、以前から実際の止血能を反映しないと考えられていたが、ROTEM®による測定でもそれを示した。PT と APTT の値にかかわらず、ROTEM®による評価を行い、新鮮凍結血漿の投与を決めた方が良いと考えられる。フィブリノゲン値と FIBTEM の結果も食い違うケースがある。フィブリノゲンの値だけではなく、やはり FIBTEM の結果も考慮しながら、フィブリノゲン製剤あるいはクリオプレシピテートしたほうが良いと考えられる。年齢との関係は、今回は症例数が少なく解析はできない。今後、さらに多くの患者を対象としての解析が必要である。一般の血液検査項目よりも、ROTEM®による測定の方が、患者の止血能力をより鋭敏に評価できる可能性があり、多くの病院で採用し、出血を伴う患者に対して測定することで、より早期で適切な輸血や止血薬の選択を行うことができ、確実な止血に繋がる可能性がある。

(5) 将来的には、さらなる症例集積により、止血に関連する分子が判明すれば、それを治療の標的とできる可能性がある。候補となる薬剤が既存のものであれば基礎および臨床研究への展開(薬剤や血液製剤の種類や量による止血効果の判定)、また新規薬剤であれば新たに薬剤を作る(創薬)研究に繋がる可能性がある。

ROTEM®を有している施設は少なく、また高価であり購入は容易ではない。ROTEM®のデータと相関する生体分子あるいは、年齢、来院時の血圧などのバイタルサイン、受傷の部位と大きさ、血液検査などを組み合わせた計算式を見出すことができれば、ROTEM®を保有していない施設であっても、上記から止血能を予測しながら、有効な治療方法を選択できるようになる可能性がある。

さらに高齢者におけるデータを集積すれば、高齢者外傷における止血能、止血能と生体分子との関連の特徴などが明らかになる可能性がある。高齢者外傷では止血能が劣ることが証明されれば、説得力を持って転倒などの外傷予防の啓発が可能になる。また、予防を可能にするツール開発などの産業化に繋がる可能性がある。外傷予防と止血能を考慮した治療戦略の確立により、特に高齢者外傷の転帰を改善できれば、社会資源の喪失を防ぎ、社会的問題である医療費の削減に貢献できる可能性がある。

<引用文献>

Kauver DS, et al. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J.Trauma. 2006; 60: S3-11

Rossaint R et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2010; 14: R52

総務省消防庁 救急搬送の将来推計 http://www.fdma.go.jp/html/intro/form/pdf/kinkyugyoumu_kentokai/houkoku/8.pdf

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

1. 工藤大介、大邊寛幸、久志本成樹. Damage Control Resuscitation-重症外傷の凝固線溶異常に対する蘇生のすべて-。フィブリノゲン製剤 救急・集中治療 2014;26(7,8):1137-1144, 査読なし
2. 久志本成樹、工藤大介、藤田基生、前澤翔太、赤石敏. 外傷性血液凝固障害への挑戦. Current Therapy 2014;32(8):29-37, 査読なし

3. 久志本成樹、工藤大介、大村拓、眞田千穂．外傷急性期凝固異常の早期予測．外傷蘇生の Controversies 救急医学 2013; 37(5): 568-574, 査読なし

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Daisuke Kudo, Hiroyuki Obe, Taku Omura, Satoshi Yamanouchi, Tomoyuki Endo, Takeaki Sato, Ryosuke Nomura, Shigeki Kushimoto. Decreased ADAMTS13 activity is associated with increased mortality and poor neurological outcome in patients with successful resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest. 44th Critical Care Congress 2015 年 1 月 18 日、フェニックス (アメリカ合衆国)
2. 工藤大介、山内聡、野村亮介、久志本成樹．重症敗血症における炎症、免疫応答および凝固線溶反応は年齢により異なる．第 42 日本救急医学会学術集会、福岡国際会議場 (福岡市、福岡県) 2014 年 10 月 28 日
3. 竹越大輔、工藤大介、中川敦寛、大村拓、久志本成樹．Rotation Thromboelastmetry (ROTEM) による凝固異常の評価をもとに出血制御戦略を施行した多発外傷の 2 例．第 17 回日本臨床救急医学会学術集会、自治医科大学 (下野市、栃木県) 2014 年 5 月 31 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 大介 (Kudo Daisuke)

東北大学大学院医学系研究科 外科病態学
講座救急医学分野 助教

研究者番号：30455844