

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 11 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462374

研究課題名(和文) アンチトロンピン とフィブリノゲンを指標とした心臓外科手術における新たな輸血戦略

研究課題名(英文) New strategy to save the blood transfusion using antithrombin and fibrinogen

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、血液凝固管理指標としてポイントオブケア(POC)の有用性が多く報告されている。今回我々はPOCの有無で同種血輸血回避ができるか前向き研究を行った。人工心肺を用いる心臓手術患者60名をPOC不使用(対照群)とPOC群の2群に分けた。採血ポイントは1.入室、2.人工心肺開始時3.離脱時、4.手術終了時の4ポイントで行った。従属変数は同種血輸血の有無で、独立変数はPOC有無、血算、年齢とし、多重ロジスティック回帰分析を行った。結果、有意差が見られたのは入室時の血小板数、人工心肺開始時のヘモグロビン値、年齢のみだった。今回、POCは輸血削減に関与しないことが分かった。

研究成果の概要(英文)：The investigation aimed to the efficacy of hemostatic therapy guided either by conventional coagulation analyses proposed by Ministry of Health, Labour and Welfare (Control) or point of care (POC), such as Thromboelastometry (ROTEM) and Hepcon HMS testing in cardiac surgery patients. Sixty patients were enrolled in the study. After randomization of the patients to each group, there was no significant difference in red blood cells (RBCs), fresh frozen plasma (FFP), and platelet concentrate (PC) transfusion in the Control group compared with the POC group peri-operatively. The secondary outcome parameters of blood loss during operation and the first 48 h after ICU were not significant between the Control and the POC group, either. Hemostatic therapy based on POC testing could not reduce patient exposure to allogenic blood products.

研究分野：麻酔科学

キーワード：輸血 血液凝固 ポイントオブケア

1. 研究開始当初の背景

当院では、心臓外科手術において2種類の血液凝固モニタリング機器を用いて輸血量節減や手術時間の短縮を行っている。1つ目はHeparin measurement system (Hepcon HMS)で、2つ目は全血凝固検査 (ROTEM)である。後ろ向き調査では2つの機器を用いることにより前者は濃厚赤血球 (RBC) や手術時間の短縮に、後者は新鮮凍結血漿 (FFP) や血小板製剤 (PC) の使用量が 1/3 ~ 1/2 に減少した (当院資料)。しかし、両機器とも本体が約500万円と高額で、さらに1患者に対しての消耗品費用が合わせて2-3万円かかり保険請求もできない現状があり、そのことが本邦における普及を阻んでいる。そこで我々は、この2種の機器を使用しなくとも、従来ある凝固検査を組み合わせてHMSやROTEMに匹敵する輸血量節減ができないかを検討することとした。

2. 研究の目的

近年、血液凝固管理指標としてポイントオブケア (POC) の有用性が多く報告されている。当院でも2つのPOC (ROTEM™とヘプコン HMS™以下HMS) を使用することにより心臓血管手術で輸血量削減や入院日数が歴史的対照群に比べ減少した<sup>1)</sup>。しかし、前向き研究でPOCの有効性を報告した例は少ない<sup>2)</sup>。今回我々はPOC不使用 (代わりに厚生労働省輸血指針を活用) とPOCを使用した場合に同種血輸血回避ができるか多重ロジスティック回帰を用いて前向き研究を行った。

3. 研究の方法

人工心肺を用いる心臓手術患者60名をPOC不使用 (対照群) とPOC群の2群に分けた。対照群; Activated clotting time (ACT) をヘモクロン Jr™で測定、目標ヘモグロビン (Hb) 9~10g/dl、フィブリノゲン (Fib) 150~200 mg/dl、血小板数 (Plt) 5~10万。POC群; ヘパリン・プロタミン量はHMS™で、PltとFibはROTEM™のFIBTEMやEXTEMのAmplitude 10分 (A10) 正常値を目標とし、Hbは対照群と同等とした。採血ポイントは入室、人工心肺開始時と離脱時、手術終了時の4ポイントで行った。従属変数は同種血輸血の有無で、独立変数は群、入室時のHb、Fib、Plt、アンチトロンビン、年齢の6項目とし、多重ロジスティック解析で変数増加法 (尤度比) 及び強制投入法で  $p < 0.05$  をもって有意とした (統計ソフトSPSS Ver.22)。

4. 研究成果

患者背景、手術種類・時間で両群間に有意差は見られなかった。また、周術期の輸血や出血量に両群間で有意差がなかった (表1)。表2に多重ロジスティック回帰の結果を示す。有意差が見られたものは入室時のPlt、人工心肺開始時のHb、年齢のみだった (赤字で表示。オッズ比 各 0.352、0.08、1.348)。従って、人工心肺下の心臓血管手術においてPOCを用いても、同種血輸血回避率が高まる

わけではないことが示唆された。

表1: 周術期の輸血・出血量の2群比較

	対照群 (n=30)	POC群 (n=30)	P value
術中 RBCs (units)	5.5 ± 4.6	4.2 ± 3.7	0.25
FFP (units)	2.1 ± 3.9	2.5 ± 4.4	0.71
PC (units)	3.2 ± 2.3	2.3 ± 6.3	0.61
出血 (g)	633 ± 750	586 ± 607	0.80
輸血量 (%)	60	70	0.42
ICUでの RBCs (units)	1.2 ± 2.2	0.9 ± 1.8	0.52
FFP (units)	0.3 ± 1.0	0.1 ± 0.8	0.61
PC (units)	0.7 ± 3.7	1.3 ± 5.1	0.56
48h出血 (ml)	562 ± 263	486 ± 301	0.30
輸血量 (%)	30	27	0.77
ICU在室 (日)	2.4 ± 1.3	5.2 ± 11.7	0.19
術後入院 (日)	20.5 ± 20.6	19.7 ± 25.0	0.89

表2: 多重ロジスティック回帰分析

	B	標準偏差	Wald	df	有意確率	Exp (B)	EXP (B) の 95% 信頼区間	
							下限	上限
POC	.427	1.209	.125	1	.724	1.533	.143	16.389
年齢	-.299	.135	4.935	1	.026	1.348	1.036	1.755
Hb1	-.610	.692	.778	1	.378	.543	.140	2.108
Hb2	-2.531	1.218	4.322	1	.038	.080	.007	.865
Hb3	3.672	1.928	3.626	1	.057	39.332	.898	1722.422
Plt1	-1.043	.531	3.861	1	.049	.352	.125	.997
Plt2	1.553	.864	3.231	1	.072	4.724	.869	25.675
Plt3	-.818	.504	2.634	1	.105	.441	.164	1.185
Fib1	-.001	.013	.013	1	.910	.999	.973	1.024
Fib2	.046	.064	.512	1	.474	1.047	.923	1.188
Fib3	-.042	.051	.687	1	.407	.959	.868	1.059
定数	-11.624	11.855	.961	1	.327	.000		

1: 入室時 2: 人工心肺開始時 3: 人工心肺離脱時

参考文献

- 1) 麻酔. 2015;64(2):131-8.
- 2) Anesthesiology. 2012;117(3):531-47.

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 8件)

Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, Komori M. Influence of Heparin on the Fibrinogen Level Measured by the Prothrombin Time-Derived Method During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016. doi: 10.1053/j.jvca.2016.12.025. 査読有

Samejima Y, Kodaka M, Ichikawa J, Mori T, Ando K, Nishiyama K, Komori M. Management of a patient with antiphospholipid syndrome undergoing aortic valve replacement using the Hepcon Hemostasis Management System Plus and rotational thromboelastometry. Anesthesia & Analgesia (Case Reports) 2017 Mar 1;8(5):100-104. doi: 10.1213/XAA.0000000000000439. 査読有

小高光晴. 麻酔管理上、特別な配慮を要する症例「抗凝固薬服用中の患者」臨床麻酔 40 (12), 2016 1627-36. ISSN 0387-3668 査読有

Ichikawa J, Hagiwara S, Mori T, Kodaka M, Nishiyama K, Ozaki M, Komori M. In vitro and in vivo effects of hemodilution on kaolin-based activated clotting time predicted heparin requirement using a heparin dose-response technique. *J Anesth.* 2016 Dec;30(6):923-928. doi: 10.1007/s00540-016-2227-9. 査読有

市川 順子, 鮫島 由利子, 市村 健人, 小高 光晴, 西山 圭子, 小森 万希子. トロンボモジュリンの組織プラスミノゲン活性化因子による線溶亢進に対する調節作用. *日本血栓止血学会誌*, 2016 27(1):70-76.

<http://doi.org/10.2491/jjsth.27.70>.

査読有

市川 順子, 小高 光晴, 北原 智子, 佐藤 敦彦, 西山 圭子, 中野 清治, 小森 万希子. 開心術における周術期の出血量、血液製剤使用に対してトラネキサム酸およびトロンボエラストメトリー (ROTEM) 使用の有用性. *麻酔* 64(2):131-138, 2015. PMID: 26121803 査読有

小高光晴. 連載「Viscoelastic Device」第3回 Thromboelastometry. *Thrombosis Medicine* 5 (4), 336-341, 2015. ISSN: 2186-0327 査読有

Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, Hirasaki Y, Ozaki M, Komori M. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Aug;28(4):1003-7. doi: 10.1053/j.jvca.2013.10.010. 査読有

[学会発表](計14件)

小高光晴. 企画セミナー、周術期の血液凝固ポイントオブケアモニタリング シンポジスト 日本集中治療学会 2017年3月10日 札幌ロイトンホテル(北海道

札幌市)

小高光晴, 安藤一義, 森 哲, 鮫島由梨子, 西山圭子, 小森万希子. 人工心肺3時間以上の心臓手術は術後ICUでの出血が多く、ROTEM上の血小板機能が低下している. 日本集中治療学会 2017年3月10日 札幌ロイトンホテル(北海道札幌市)

Kodaka M, Mori T, Ando K, Ichikawa J, Nishiyama K, Komori M. A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients between point of care and conventional analyze. American Society of Anesthesiologists Annual Meeting (米国 Chicago, Oct. 23, 2016)

小高 光晴. 心臓麻酔合同シンポジウム『心臓手術における人工心肺使用時の止血戦略』日本体外循環医学会総会 2016年10月22日 タワーホール船堀(東京都江戸川区)

小高 光晴. 心臓麻酔合同シンポジウム『心臓手術における人工心肺使用時の止血戦略』日本体外循環医学会関東地方会 2016年4月24日 日光鬼怒川ホテル三日月(栃木県日光市)

Kodaka M, Samejima Y, Ichikawa J, Nishiyama J, Komori M. Management of a patient with antiphospholipid syndrome for aortic valve replacement using Hepcon HMS® and ROTEM®. Euroanaesthesia Annual Meeting (英国 London, May.29, 2016)

Kodaka M, Ichikawa J, Marubuchi T, Okamura K, Samejima Y, Komori M. The relationship between preoperative antithrombin level and heparin dose response in hemodialysis and non-hemodialysis patients. Euroanaesthesia Annual Meeting (英国

London, May.29, 2016)  
Kodaka M, Ichikawa J, Mori T, Kaneko G, Nishiyama K, Komori M. Changes in platelet function during cardiac surgery between hemodialysis and non-hemodialysis patients using ROTEM™. Euroanaesthesia Annual Meeting (英国 London, May.29, 2016)  
小高 光晴、市川 順子、安藤 一義、森 哲、小森 万希子. 人工心肺時の血小板数と血小板機能の経時的変化. 日本心臓血管麻酔科学会 2016 年 9 月 16 日 横浜ベイホテル東急(神奈川県横浜市)  
小高 光晴、市川 順子、安藤 一義、森 哲、小森 万希子. ポイントオブケア (ROTEM™ とヘプコン HMS™) と厚生労働省指針はどちらが輸血削減効果に優れているか? 日本心臓血管麻酔科学会 2016 年 9 月 16 日 横浜ベイホテル東急(神奈川県横浜市)  
小高光晴、市川順子、森哲、西山圭子、小森万希子. ROTEM™ を用いた透析・非透析患者間における心臓手術中の血小板機能の推移. 日本麻酔学会 2016 年 5 月 26 日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)  
小高光晴、市川順子、岡村圭子、鮫島由梨子、小森万希子 透析患者の術前アンチトロンビン値とヘパリン感受性. 日本麻酔学会 2016 年 5 月 26 日. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)  
Kodaka M, Samejima Y, Ichikawa J, Nishiyama J, Komori M. A case report of heparin rebound which could not be diagnosed by Heparin Measurement System™ and ROTEM (EXTEM, FIBTEM). Euroanaesthesia Annual Meeting (ドイツ Berlin, May 31, 2015)  
Kodaka M, Ito H, Hirai E, Saegusa H, Komori M. A case report of congestive hepatic cirrhosis and acute kidney

injury due to mitral and tricuspid valve prolapse. Euroanaesthesia Annual Meeting (スウェーデン Stockholm, May 31, 2014)

〔図書〕(計 2 件)

小高光晴: . 周術期に遭遇する血液凝固異常と検査所見・治療 1. 凝固因子欠乏症. 検査値から考える周術期血液凝固異常. 香取信之 編書 克誠堂出版 2016 in press

市川順子: 香取信之編書, 薬剤性凝固障害; 抗凝固薬(ワルファリン、ヘパリン類、抗トロンピン薬、抗 Xa 薬)および血小板薬. 検査値から考える周術期血液凝固異常. 克誠堂出版 2016 in press

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小高 光晴(KODAKA Mitsuharu)  
東京女子医科大学・医学部・臨床教授  
研究者番号: 90280635

(2) 研究分担者

西山 圭子(NISHIYAMA Keiko)  
東京女子医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 155532

小森 万希子(KOMORI Makiko)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 60178332

市川 順子(ICHIKAWA Junko)  
東京女子医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 60318144