

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592344

研究課題名(和文)ブタ希釈性凝固障害モデルにおけるROTEMガイド下凝固管理法の開発

研究課題名(英文)ROTEM guided hemostatic management in a pig model of hemodilutional coagulopathy.

研究代表者

前川 拓治 (MAEKAWA, Takuji)

長崎大学・病院(医学系)・准教授

研究者番号：10336167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：大量出血時には希釈性凝固障害が問題となる。今回、ブタの希釈性凝固障害モデルを用いた検討を行い、以下の成果が得られた。遺伝子組み換え型あるいはヒト血漿由来濃縮凝固因子製剤の新鮮凍結血漿(FFP)と比較した有益性(止血能、循環動態への影響、安全性)。希釈性凝固障害の凝固管理におけるローテーショントロンボエラストメトリー(ROTEM)の有用性。

研究成果の概要(英文)：We studied about dilutional coagulopathy using a pig model, and obtained following two important results. Firstly, prothrombin complex concentrate and fibrinogen concentrate is superior to fresh frozen plasma in the hemostatic management of dilutional coagulopathy. Secondly, ROTEM is useful for the hemostatic management of dilutional coagulopathy.

研究分野：麻酔・蘇生学

キーワード：希釈性凝固障害 ROTEM 複合凝固因子製剤 新鮮凍結血漿

1. 研究開始当初の背景

大量出血に対する初期治療では、晶質液や膠質液投与により循環動態を維持し、赤血球輸血により酸素運搬能を維持することが優先される。しかし、出血コントロールが困難な場合、初期治療では補充されない血小板や凝固因子の持続的な低下が生じる。血小板や凝固因子の低下は、低体温やアシドーシスといった病態とともに複雑な凝固障害（希釈性凝固障害）を引き起こす。大量出血により低下した凝固因子の補充には一般的に新鮮凍結血漿（FFP）が用いられるが、血液型特定・解凍を必要とするためオーダーから投与まで時間を要することが多く、出血症状の悪化を来していることも少なくない。投与までの時間を短縮できるリコンビナントあるいはヒト血漿由来の濃厚凝固因子製剤（プロトロンビン複合体：PCC、フィブリノーゲン濃縮製剤：FC）はこれまでの輸血方法を大きく変える可能性を持っている。しかしながら、周術期における安全かつ有効な投与方法については確立されていない。これはコスト面や血栓症などの合併症回避という面も考慮した最適な投与量の検討が行われていないことに原因があると考えられる。迅速な対応が必要とされる希釈性凝固障害においては患者に近いところで評価できるモニター（POCモニター）が有用と考えられる。近年 POC モニターとして注目されているトロンボエラストメトリー（ROTEM）は検査室で評価されるプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、フィブリノーゲン値（Fib）と比較して以下の利点がある。血小板と凝固因子の相互作用を評価できる。血塊の強度の計測できる。凝固反応の速度、線溶過程の評価できる。

2. 研究の目的

本研究では、ROTEM ガイド下に PCC と FC の併用療法を行い、FFP と比較した場合の有用性を証明するために、以下について検討する。

(1)優れた止血能

(2)小さい希釈度及び安定した循環動態
(3)PCC、FC 併用によりそれぞれの投与量を節減できること

(4)血栓性合併症回避における ROTEM の有用性

この研究から得られる成果は、希釈性凝固障害における PCC と FC 併用療法の有効かつ安全な投与方法確立の一助となると考える。

3. 研究の方法

ブタの急性血液希釈性凝固障害モデルを用いて以下の検討を行う。

凝固系モニタリング法

(1)従来のモニタリング群：PT、APTT、Fib を用い、従来の補正法に準じて FFP あるいは凝固因子製剤（PCC、FC）を用いる。

(2)ROTEM ガイド群：ROTEM（EXTEM、FIBTEM）を用い、EXTEM における clotting time（CT）を正常域の 1.5 倍未満かつ FIBTEM における maximum clot firmness（MCF）10mm 以上を目標に凝固因子製剤（PCC、FC）を用いる。

2 つのモニタリング法を用いて、凝固因子製剤あるいは FFP 投与を行い、脾臓損傷（動脈性出血）と大腿骨損傷（静脈性出血）に対する止血能について比較・検討する。

実験終了後に肺、心臓、肝臓、腎臓における血栓症の有無を肉眼的・病理学的に検索する。

4. 研究成果

平成 24 年度は、まず、in vitro において、5%アルブミン製剤による希釈性凝固障害における凝固因子製剤添加の影響を ROTEM の各パラメータを用いて調べ、検討した。この研究から、凝固因子製剤の補充は活性値 66%レベルで十分な可能性が示唆された。引き続き、上記ブタ血液希釈性凝固障害モデルを作成し、コントロール群（従来のモニタリング下及び ROTEM ガイド下で生理食塩水投与の影響を調べる。）について測定を開始した。平成

25年度から26年度にかけて、以下の各治療群についての解析を順次行った。C-FFP群(従来モニタリング下、FFP投与)、R-FFP群(ROTEMガイド下、FFP投与)、C-PCC+FC群(従来モニタリング下PCC及びFC投与)、R-PCC+FC群(ROTEMガイド下PCC及びFC投与)。各群の研究結果から、PCC+FC投与のFFPに対する有用性およびROTEMガイド下凝固管理の有用性が示された。詳細は以下の通りである。PCC+FC併用療法はFFPと比較して止血能に遜色なかった。PCC+FC併用療法はFFPと比較して循環負荷が少なかった(肺動脈カテーターの各パラメータが良好な推移を示した)。循環諸量に関してはPCC+FC群とFFP群に差を認めたものの、酸素化能や他の呼吸パラメータには差は認めなかった。ROTEMガイド下にPCC+FC併用療法を行い、ブタのモデルにおけるこれらの有効な投与量を推定することができた。血栓性合併症の発生については有益な情報は得られなかったが、いずれのガイド法においても過剰な投与を行わないプロトコールとしていたことが原因と考えられる。平成24年度のin vitroの検討は当初予定していなかったが、本研究をスムーズに遂行するために必要な検討と考え、急ぎを行った。研究初年度のin vitroでの研究結果は、その後の各治療群、特にPCCおよびFCの投与量の推定の基礎となるものであった。結果的に研究経過全体に遅れを生じるに至ったが、その後の各治療群のそれぞれの進捗には有益であったと考える。現在、研究成果の論文発表に向け鋭意準備している状況である。

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1件)

Toyoda T, Tosaka S, Tosaka R, Maekawa I, Cho S, Eguchi S, Nakashima M,

Sumikawa K: Milrinone-induced postconditioning reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats: the roles of phosphatidylinositol 3-kinase and nitric oxide. *Journal of surgical research* (査読あり) 186(1), 2014, 446-451.

〔学会発表〕(計4件)

岡田恭子、生体肝移植術中の凝固能モニタリング - ROTEMと一般凝固検査の比較 - 日本麻酔科学会第62回学術集会、2015年5月28日、神戸国際展示場(神戸市)。
井上陽香、生体肝移植術において術中トラネキサム酸投与が線溶系に与える影響 - ROTEMを用いて -、日本麻酔科学会第62回学術集会、2015年5月28日、神戸国際展示場(神戸市)。

前川拓治、生体肝移植術中の凝固能モニタリング - ROTEMと一般凝固検査の比較 -、日本麻酔科学会第60回学術集会、2013年5月24日、札幌プリンスホテル(札幌市)。
一ノ宮大雅、希釈血液における第Ⅲ因子製剤補充の影響に関する検討 - ROTEMを用いて -、日本麻酔科学会第59回学術集会、2012年6月8日、神戸国際展示場(神戸市)。

〔図書〕(計5件)

前川拓治、麻酔・手術後の患者管理、克誠堂、2016、309-321。

前川拓治、一ノ宮大雅、まれな疾患 A to Z、文光堂、2015、130-131。

前川拓治、他、TEXT 麻酔蘇生学、南山堂、2014、135-145。

趙成三、前川拓治、For Professional Anesthesiologists 吸入麻酔、克誠堂、2014、163-177。

趙成三、前川拓治、For Professional Anesthesiologists 高齢者の周術期管理、克誠堂、2014、335-346。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

前川 拓治 (MAEKAWA, Takuji)
長崎大学・病院 (医学系)・准教授
研究者番号 : 1 0 3 3 6 1 6 7

(2)研究協力者

趙 成三 (CHO, Sungsam)
嬉野 浩行 (URESHINO, Hiroyuki)
一ノ宮 大雅 (ICHINOMIYA, Taiga)