

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293364

研究課題名(和文) 外傷・敗血症における易血栓性(DIC)遺伝子多型の国際比較研究

研究課題名(英文) Genomic polymorphisms of disseminated intravascular coagulation in patients with trauma and sepsis.

研究代表者

丸藤 哲 (GANDO, SATOSHI)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30125306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：昨年度に報告したように、外傷・敗血症症例においてDAMPsであるhistone H3, H4、補体経路活性化産物であるC3a, C5a、凝固線溶系で凝固制御機能の主軸を占めるAPCの測定を実施した。外傷後凝固線溶系変化の病態生理を究明するために、DICとAPCの関係を検討した。外傷後にAPC、SF、sTMを測定し、DIC症例では非DIC症例に比較してこれらが全て有意に低値となることを証明した。この結果は、外傷後DIC症例では血管内皮細胞傷害に伴い凝固制御機能の主軸であるAPCが減少し、これが播種性血管内トロンビン産生を来すことが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：As presented in the interim report of last year, we have measured damage-associated molecular patterns (DAMPs) (histone H3, H4), molecules in complement pathways (C3a, C5a), and major anticoagulant molecules, activated protein C, in patients with sepsis and trauma. In addition, we studied relationships between disseminated intravascular coagulation (DIC) and activated protein C to investigate pathophysiological roles of coagulation and fibrinolysis. Based on these results, we came to conclusion that in trauma patients with DIC, endothelial cells injury as well as reduction of activated protein C synergistically induces disseminated thrombin generation in the whole-body circulation. Disseminated thrombin generation, so-called DIC gives rise to multiple organ dysfunction, leading to worse outcome of trauma patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：外傷 敗血症 DIC 臓器不全

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外傷および敗血症に關与する自然免疫反応関連遺伝子多型研究は日本人および欧米系各人種においてある程度の研究成果を上げ人種間比較も検証されている。しかし、外傷と自然免疫反応、外傷・敗血症に併発する易血栓性、アジア人と日本人の人種間比較等、に關連する遺伝子多型研究が殆ど存在しないことが明瞭となった。

2. 研究の目的

2003年4月14日「国際ヒトゲノム計画」におけるヒトゲノムシーケンス解読終了が宣言され、ポストゲノムシーケンス(機能ゲノミクス)が現在展開している。このポストゲノム研究の主流の一つが、個体間におけるゲノム配列の相違と形質の変化の関係を統計学的手法で解析する遺伝子多型研究である。

本研究の目的は、救急医学・医療領域の重要病態である敗血症・外傷における易血栓性(播種性血栓症)が症例の予後に及ぼす影響を遺伝子プロファイリングと遺伝子多型研究により明確化し、国際比較研究(東南アジア)を行うことにより日本人の遺伝子多型が両病態の播種性血栓症発症に与える影響を検証することである。

3. 研究の方法

(1) 調査実施国・地域:

日本、バングラデシュ

(2) 研究体制

遺伝子多型解析のための検体を北海道大学先進急性期医療センター(代表者丸藤、連携研究者)およびバングラデシュ共同研究機関・病院(分担者ジェスミン、同国共同研究者)にて収集し、遺伝子多型解析を筑波大学救急医学・集中治療学(分担者ジェスミン、連携研究者)にて実施する。統計学的評価による解析結果の意義確認は代表者・分担者が協力して施行し、国際的に公表する。

4. 研究成果

バングラデシュ国担当者交代が研究を遅延させたため、外傷症例を対象にして disseminated intravascular coagulation (DIC) の病態生理および、DIC が症例の予後に及ぼす影響に焦点を合わせて研究を実施した。外傷性 DIC では凝固亢進(トロンビン産生)、凝固制御機能不全(activated protein C, antithrombin 減少)、線溶抑制(PAI-1 上昇)が起こり、血管内皮細胞障害と相乗的に作用するこ

とにより多臓器不全が引き起こされることが明らかになった。凝固亢進および凝固制御機能不全には、damage-associated molecular patterns (DAMPs) (histone H3, H4) および補板経路構成因子である C3a, C5a が關与する可能性を検討した。外傷性 DIC は多臓器不全合併により症例の予後を不良とする因子の一つであることを証明した。

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 19 件)

(1) Jesmin S, Gando S, Wada T, Hayakawa M, Sawamura A.

Activated protein C does not increase in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. 査読あり

Journal of Intensive Care 4:1:2016

doi:10.1186/s40560-015-0123-2

(2) Fujishima S, Gando S, Daizoh S, Kushimoto S, Ogura H, Mayumi T, Takuma K, Kotani J, Yamashita N, Tsuruta R, Takeyama N, Shiraishi S, Araki T, Suzuki K, Ikeda H, Miki Y, Suzuki Y, Yamaguchi Y, Aikawa N.

Infection site is predictive of outcome in acute lung injury associated with severe sepsis and septic shock. 査読あり

Respirology 21:898-904:2016

doi:10.1111/resp.12769

(3) Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.

Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation 査読あり

Thrombosis Research 145:46-50:2016

doi:10.1016/j.thromres.2016.07.016

(4) Wada T, Gando S, Ono Y, Maekawa K, Katabami K, Hayakawa M, Sawamura A.

Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. 査読あり

Thrombosis Journal 14:43:2016

doi:10.1186/s12959-016-0116-y

(5) Gando S, Otomo Y.

Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock.

査読あり Critical Care 19:72:2015

doi: 10.1186/s13054-015-0735-x
(6) Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A, Ieko M. Noble-Collip drum Trauma induces disseminated intravascular coagulation but not acute coagulopathy of trauma-shock. 査読あり
Shock 43:261-267:2015
doi:10.1097/SHK.0000000000000281.
(7) Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. 査読あり
Seminars in Thrombosis and Hemostasis 41:35-42:2015
doi: 10.1055/s-0034-1398379.
(8) Wada T, Kobayashi M, Miyamoto D, Yanagida Y, Hayakawa M, Sawamura A, Iseki K, Gando S. 査読あり
Journal of Intensive Care 3:22:2015
doi: 10.1186/s40560-015-0089-0
(9) Ono Y, Hayakawa M, Wada T, Sawamura A, Gando S. Effects of prehospital epinephrine administration on neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest. 査読あり
Journal of intensive care 3:29:2015
doi: 10.1186/s40560-015-0094-3
(10) Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura h, Fujishima S, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Miki y, Shiraishi S, Suzuki k, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. Impact of serum glucose levels on disease severity and outcome in patients with severe sepsis: and analysis from a multicenter prospective survey of severe sepsis. 査読あり
Acute Medicine&Surgery 41:267-271:2015
doi: 10.1002/ams2.59
(11) Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Mizugaki A, Katabami K, Maekawa K, Miyamoto D, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A. Rapid evaluation of fibrinogen levels using the CG02N whole blood coagulation analyzer. 査読あり
Seminars in Thrombosis and Hemostasis 41:267-271:2015
doi: 10.1055/s-0035-1547372.
(12) Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, Mizugaki A, Katabami K, Wada T, Sawamura A, Gando S.

Should laryngeal tubes or masks be used for out-of-hospital cardiac arrest patients?
査読あり
Am J Emerg Med 33:1360-1363:2015
doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.043.
(13) Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, Ogura H, Takuma K, Kotani J, Ikeda H, Yamashita N, Suzuki K, Tsuruta R, Takeyama N, Araki T, Suzuki Y, Miki Y, Yamaguchi Y, Aikawa N. A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. 査読あり
Journal of Infection and Chemotherapy 20:115-120:2014
doi: 10.1016/j.jiac.2013.09.003.
(14) Eguchi Y, Gando S, Ishikura H, Saitoh D, Mimuro J, Takahashi H, Kitajima I, Tsuji H, Matsushita T, Tsujita R, Nagao O, Sakata Y. Post-marketing surveillance data of thrombomodulin alfa: sub-analysis in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. 査読あり
Journal of Intensive Care 2:30:2014
doi: 10.1186/2052-0492-2-30
(15) Jesmin S, Shimojo N, Yamaguchi N, Mowa CN, Oki M, Zaedi S, Sultana SN, Rahman A, Islam M, Sawamura A, Gando S, Kawano S, Miyauchi T, Mizutani T. Effects of protease activated receptor (PAR)2 blocking peptide on endothelin-1 levels in kidney tissues in endotoxemic rat mode. 査読あり
Life Science 102:127-133:2014
doi: 10.1016/j.lfs.2014.03.013.
(16) Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, Mayumi T, Araki T, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi S, Suzuki K, Suzuki Y, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. 査読あり
Journal of Infection and Chemotherapy 20(3):157-162:2014
doi:10.1016/j.jiac.2013.07.006
(17) Oshiro A, Yanagida Y, Gando S, Henzan N, Takahashi I, Makise H. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation. 査読あり
Critical Care 18(2):R61:2014
doi: 10.1186/cc13816.

(18) Hayakawa M, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A, Takeda H, Gando S.
Effects of Rikkunshito (traditional Japanese medicine) on enteral feeding and the plasma ghrelin level in critically ill patients: a pilot study.
査読あり

Journal of Intensive Care 2:53:2014
doi: 10.1186/s40560-014-0053-4

(19) Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S.
APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. 査読あり
Anaesth Intensive Care
42(1):138-140:2014
doi:なし

〔学会発表〕(計 19 件)

(1) Gando S.

Trauma, Shock, and disseminated intravascular coagulation.
XXIIIrd International Congress on Fibrinolysis and XVIth International Workshop on Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation
October17-21, 2016, (静岡県・静岡市)

(2) Gando S, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Katabami K, Hayakawa M, Sawamura A.
The 9th Congress of Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis
October6-9, 2016, Taipei

(3) Kodate A, Katabami K, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S.

Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with patients with out-of-hospital cardiac arrest.
29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine
October1-5, 2016, Milano(Italy)

(4) Sadamoto Y, Katabami K, Wada T, Ono Y, Maekawa K, Hayakawa M, Sawamura A, Gando S.

Disseminated intravascular coagulation during early phase of out-of-hospital cardiac arrest and resuscitation belongs to the fibrinolytic phenotype.
29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine
October1-5, 2016, Milano(Italy)

(5) Gando S

Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation.
3rd World Trauma Congress
August17-20, 2016, New Delhi(India)

(6) Gando S.

DIC in trauma.

XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting
June20-25, 2015, Tronto(Canada)

(7) Gando s.

Role of activated protein C and soluble fibrin in the early phase of trauma with disseminated intravascular coagulation: Comparison with acute coagulopathy of trauma-shock.

XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis and 61st Annual SSC Meeting
June20-25, 2015, Tronto(Canada)

(8) Gando S.

Anticoagulation mechanisms are impaired in the early phase of trauma with DIC.
18th International Meeting of the Danubian League Against Thrombosis and Haemorrhagic Disorders
May14-16, 2015, Sarajevo(Bosnia and Herzegovina)

(9) Gando S.

Impaired coagulation mechanisms in trauma patients with disseminated intravascular coagulation and acute coagulopathy trauma-shock.
16th Annual NATA Symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis

April16-17, 2015, Prague(Czech Republic)

(10) Wada T.

The overproduction of nitric oxide induced by angiogenic and coagulation factors leads to multiple organ dysfunction syndrome associated with post-cardiac arrest syndrome.
The European Society of Intensive Care Medicine 27th Annual Congress.

September27-October1, 2014,

Barcelona(Spain)

(11) Gando S.

JAAM DIC score can predict patient death and massive transfusion in trauma.
49th International Congress of the European Society for Surgical Research

May21-24, 2014, Budapest(Hungary)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸藤 哲 (GANDO SATOSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：30125306

(2) 研究分担者

ジェスミン サブリナ (JESMIN SAUBRINA)
筑波大学・TIAS(Tsukuba International
Academy for Sports Studies)・常勤研究員
研究者番号：60374261

(3) 連携研究者

澤村 淳 (SAWAMURA ATSUSHI)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00241448

早川 峰司 (HAYAKAWA MINEJI)
北海道大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：10374282

和田 剛志 (WADA TAKESHI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：30455646