

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462810

研究課題名(和文) 外傷急性期凝固異常の治療法確立とダメージ関連分子パターンに注目した急性期病態解明

研究課題名(英文) Understanding the pathophysiology and establishing the therapeutic strategy for trauma-induced coagulopathy in patients with severe trauma

研究代表者

久志本 成樹 (Kushimoto, Shigeki)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50195434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：重症外傷患者では受傷後早期より凝固異常を約1/4に合併する。大量出血を伴う外傷患者における凝固異常は現在の重症外傷診療における中心的課題であり、その病態解明と治療法確立を目的とした。

外傷急性期において、alarminsであるミトコンドリアDNAは組織損傷に伴い血中に放出され、炎症・凝固線溶反応および臓器障害と関係することを明らかにした。また、多施設観察研究により、受傷後3時間以内のトラネキサム酸投与、6時間以内のFFP/RBC比 1の輸血により、重症外傷患者の28日死亡率低下を明らかにした。重症外傷診療における中心的課題である凝固異常の病態と治療法確立への新たな展開を得た。

研究成果の概要(英文)：Hemorrhage is the most important contributor of acute-phase mortality in trauma patients, and coagulopathy is present at the time of admission in 25% of patients. Understanding the pathophysiology of coagulopathy and establishing the therapeutic strategy are the critical issue for the management of patients with severe trauma.

We revealed that mitochondrial DNA, one of alarmins, play an important role in the pathophysiology of inflammatory, coagulation response, leading to organ dysfunction syndrome, in patients with severe trauma. We also demonstrated that administration of tranexamic acid within 3 hr of injury, and high plasma/red blood cell transfusion ratio within 6 hr may contribute to decreasing mortality in patients with severe trauma from multi-institutional observational study.

Trauma-induced coagulopathy is multifactorial, and is definitively the most important issue for the management of severe trauma patients. Our findings may provide new aspects for this critical issue.

研究分野：救急医学、集中治療医学、外科学

キーワード：外傷 血液凝固異常 集中治療 ダメージ関連分子パターン

## 1. 研究開始当初の背景

出血は外傷急性期の死亡原因として、頭部外傷とともに重要であり、また、迅速・的確な制御はその後の感染症合併や多臓器不全の発現の低下から、さらなる転帰の改善にもつながる。重症外傷患者における大量出血による死亡は、主要出血源を外科的に制御できないことではなく、凝固異常を中心とした生理学的恒常性破綻によるものである。従来、この凝固異常は蘇生に伴う症状であるものとされてきた。しかし、受傷後早期より希釈によらない凝固異常を約25%に合併し、合併例の死亡率は4倍であることが明らかにされた。2000年代になり、FFP過少投与の指摘、希釈性凝固障害出現以前より認められる凝固異常に関する報告がなされた。これに対して、晶質液過剰投与の制限と早期より十分量の血漿製剤を中心とした凝固因子補充を主眼とする damage control resuscitation (DCR) が提唱され、重症外傷の転帰改善の可能性が示唆されている。2010年以降、トラネキサム酸による抗線溶療法が、出血性ショックまたはそのリスクの高い患者の死亡率を低下させることが報告されているが、理論的背景は明らかではない。

われわれは、重症外傷急性期における凝固線溶動態の解析を行い、以下の知見を発表してきた。

- ・外傷そのものが線溶亢進を惹起し、出血症状を前面とする病態を呈すること
- ・過剰線溶により、フィブリン分解とともにフィブリノゲン分解が生じること
- ・フィブリノゲンは消費および分解により早期からの枯渇が生じること

外傷急性期凝固異常に対しては、晶質液の過剰投与に対する制限と、早期より十分量の新鮮凍結血漿を中心とした凝固因子補充を主眼とする DCR のみでなく、以下2ポイントが重要であると考え。

(1) 外傷そのものが線溶亢進病態を惹起し、明確な理論的背景に基づくトラネキサム酸を中心とした抗線溶療法の施行

(2) 線溶亢進型 DIC では、フィブリンのみでなくフィブリノゲン分解が生じることから、早期より減少するフィブリノゲン補充

一方、1992年、sepsis は全身性炎症反応を伴う感染症であるとする定義が提唱された。そして、sepsis には感染に対する生体反応の意味を含むが、感染がなくても同様な反応が生じ、この炎症反応を systemic inflammatory response syndrome (SIRS) という。非感染病態においても SIRS は認められるが、外傷などにおける炎症反応として SIRS の発現メカニズムは明確にされていなかった。

近年、感染症における全身性炎症反応では、病原微生物に由来し炎症を惹起する分子パターンとして、Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) が Toll-like receptor などの pattern recognition

receptor (PRRs) を介し自然免疫を賦活化することの重要性が示されている。一方、非感染性病態においては、生理的に細胞内に存在し、細胞外に遊離することにより炎症を惹起する分子パターンとしての alarmins が、PRRs を介して免疫反応を賦活化するメカニズムが解明された。そして、外傷における炎症反応を惹起する alarmins として、ミトコンドリアの重要性が報告された (Nature 2010;464:104)。とくに mitochondrial DNA (mtDNA) が注目される。

自己の細胞内成分である alarmins、とくにミトコンドリアの細胞外放出は、生理的には組織損傷の修復促進と炎症反応局在化を担うが、血中への大量放出では過剰炎症反応を惹起し、全身性炎症反応とともに凝固線溶反応にも大きな影響を与える可能性があること、細胞膜の破綻を伴わない apoptosis による細胞死では免疫抑制状態を発現し、そして、重症病態の臓器機能障害はミトコンドリア機能障害関与の可能性が高いことなど、急性期病態形成にミトコンドリアが強く関与していることが考えられる。

われわれは、alarmins として重要とされる mtDNA、ヒストン、HMGB-1 などとともに凝固線溶、免疫状態の臨床的評価を世界に先駆けて実施している。そして、alarmins および生体反応動態を種々の急性期病態において解析しているが、このような包括的視点からの臨床的検討は行われていない。

## 2. 研究の目的

本研究においては、重症外傷の転帰に大きな影響を与え、治療上の問題となる急性期凝固異常および免疫・炎症反応に関して、凝固異常に対する治療法確立、および、ミトコンドリアを中心とした alarmins に注目した病態解析のために、以下、(1) および (2) を行うことを目的とする。

(1) 外傷急性期における凝固線溶動態の臨床的把握に基づき、理論的背景と病態解析に基づく、新たな damage control resuscitation (DCR) の戦略を確立すること。

(2) 外傷を中心とした急性期病態における凝固線溶および炎症・免疫反応を alarmins に注目して解析し、alarmins により惹起される反応を制御することにより、凝固線溶・炎症・免疫反応の適正化を目指す治療法を探ること。

## 3. 研究の方法

目的 (1) . 外傷急性期における凝固線溶動態の臨床的把握に基づき、理論的背景と病態解析に基づく、新たな damage control resuscitation (DCR) の戦略を確立すること。

報告者を代表者とする日本外傷学会将来計画委員会は、外傷急性期凝固線溶動態に関する多施設共同後向き観察研究 (Japanese Observational Study for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma, J-OCTET) を

計画し、データベースの作成を行った。対象患者は、2012年1月～12月に各参加施設へ入院した年齢18歳以上かつ、Injury severity score (ISS) 16の外傷症例である。心停止、熱傷、高エネルギー外傷によらない頸髄損傷のみによりISS 16となるもの、妊娠、肝硬変を合併している患者は除外した。予想症例数は1000例と判断し、以下の項目を収集・登録した。

(1) 外傷基礎データ項目

年齢、性別、ISS、部位別 Abbreviated injury scale (AIS)、revised trauma score (RTS)、予測生存率(probability of survival, Ps)、頭部外傷(AIS 3)の有無、受傷から初回採血までの時間、ドクターカー/ドクターヘリによる搬入症例における病院前輸液の有無、抗凝固療法および抗血小板療法施行の有無、その他の凝固・線溶系に影響を与える薬剤歴の有無

(2) 評価項目

・来院時:

バイタルサインおよび Glasgow Coma Scale、血小板数、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-dimer、血清乳酸値、急性期DICスコア、国際血栓止血学会 overt DIC score

・受傷12～36時間後:

バイタルサインおよび GCS score、血小板数、PT-INR、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-dimer、血清乳酸値、JAAM DIC score、ISTH overt DIC score

・受傷後24時間以内の手術および interventional radiology、抗凝固療法および抗血小板療法施行の有無、受傷後3時間以内トラネキサム酸投与

(3) Outcome data

・6時間以内/24時間以内輸血量

・24時間/48時間/28日転帰

・24時間以内大量輸血(10単位)

・病院転帰と死亡原因

目的(2): 外傷を中心とした急性期病態における凝固線溶および炎症・免疫反応を alarmins に注目して解析し、alarmins により惹起される反応を制御することにより、凝固線溶・炎症・免疫反応の適正化を目指す治療法を探ること。

報告者らの単一施設に入院加療する急性期重症病態患者に関して、以下の検討を行う。

□対象病態: 外傷、横紋筋融解を伴う病態、重症熱傷、重症敗血症、ショック、来院時心肺停止

□測定項目とタイミング: 来院時、24時間、48時間、72時間、5日目および7日目において、以下の項目を経時的に測定する。

・PAMPs として: エンドトキシン、リポテイコ酸、-グルカン、など

・alarmins として: mtDNA、HMGB-1、など

・ショック重症度: lactate, base excess, NH3

・生理学的重症度および臓器障害: APACHE II score, SOFA score, DIC score

・サイトカインなど

・凝固線溶系パラメーター

・細胞性免疫能評価: 単球細胞表面上 HLA-DR 発現率、Th1/Th2 比、制御性 T 細胞

これらの測定結果を、ミトコンドリア成分を中心とした alarmins の重症病態形成への関与の視点から解析し、とくに外傷による凝固異常への alarmins の関与、敗血症における免疫抑制状態や臓器機能障害に注目して解析する。

4. 研究成果

(1) 外傷急性期凝固線溶動態に関する多施設共同後向き観察研究(J-OCTET)の概要

15施設が参加し、J-OCTET データベースに重症外傷患者796例が登録された。

全登録症例の概要

年齢は59(38-72)歳、鈍的外傷が790例(99.2%)を占める。

ISSは24(17-27)であり、30未満の症例が多くを構成しており(Figure 1)、部位別の胸部、腹部、骨盤・四肢をみると、6割以上の症例ではAIS1以上の外傷を有していない(Figure 2)。一方、AIS3以上の頭部外傷合併例は481例、60.4%であった。

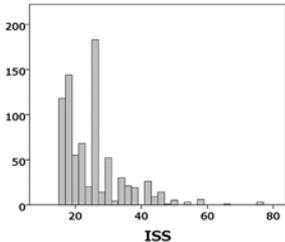


Figure 1 Distribution of injury severity score. ISS, injury severity score.

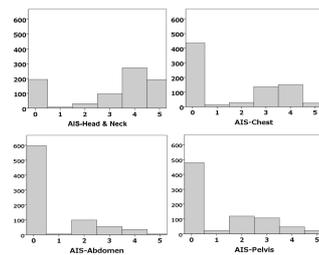


Figure 2 Distribution of abbreviated injury scale of Head & Neck, Chest, Abdomen, and Pelvis & Extremities. AIS, abbreviated injury scale.

24時間以内の外科的止血

術、あるいはIVR施行は、93例(11.7%)、110例(13.8%)であり、受傷後3時間以内のトラネキサム酸投与は281例(35.3%)に施行されていた。24時間以内の赤血球輸血10単位以上の大量輸血例は125例(15.7%)であったが、6時間および24時間以内の赤血球輸血量の中央値は0単位であり、多くの症例では輸血を要していない(Figure 3)。

転帰を

みると、24時間以内死亡73例(9.2%)、退院時死亡120例(15.1%)

であり、受傷後24時間以内の死亡が最も多く、院内死亡の60%が24時間以内の死亡であった(Figure 4)。

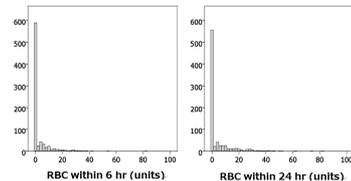


Figure 3 Distribution of red blood cell transfusion (units) within 6 hr and 24 hr after admission. RBC, red blood cell concentrate transfused.

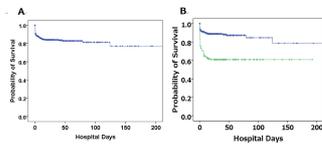


Figure 4 Kaplan-Meier plot of survival in all enrolled patients and patients stratified by massive transfusion requirement. A: plot of survival in all enrolled patients. B: plot of patients stratified by massive transfusion requirement. Green, patients with massive transfusion; Blue, without massive transfusion. Log Rank (Mantel-Cox) p<0.01. Massive transfusion was defined as over 10 units of red blood cell concentrate transfusion during the first 24 hours.

入院後 6 時間以内の赤血球輸血の有無および 28 日転帰による比較

796 例中 207 例では、6 時間以内に 1 単位以上の赤血球輸血が行われた。

6 時間以内赤血球輸血症例を 6 時間以内非輸血症例と比較すると、以下の点を指摘することができる： ISS は高いが AIS 3 の頭部外傷合併率が低い (53.6% vs. 62.8%,  $p = .021$ )、

外科的止血術、IVR 施行率が 30%、43% と高率である、58.5% の症例において大量輸血を要する、血小板数を除く、検討したすべての生理学的・凝血学的測定値の異常が有意に大きい、24 時間以内死亡率 20.3% であるが、28 日死亡率は 30% となる。

一方、28 日における死亡率をみると、115/796 例、14.4% である。6 時間以内赤血球輸血の有無による群間の相違と異なり、28 日死亡例は非死亡例と比較して、AIS 3 の頭部外傷合併率が高く (79.5% vs. 57.1%,  $p < .001$ )、initial GCS の違いが大きいのに対して (4 (3 - 8.5) vs. 14 (12 - 15)  $p < .001$ )、入院時血圧および呼吸数に有意差が認められていない。

(2) 早期より新鮮凍結血漿を積極的に投与することで重症外傷の予後を改善できるか

目的：

救急治療室入室後の FFP および RBC の輸血量から、患者の予後を改善させる適切な FFP と RBC 輸血量の比を決定し、早期から投与することよりの予後を改善できるかを検討することを目的とした。

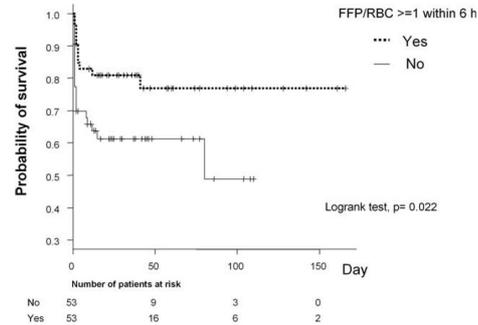
方法：

J-OCTET データベースから、24 時間以内に RBC 輸血を行った 207 例を対象とした。退院時転帰をアウトカムとして、6 時間以内に投与した FFP/RBC 比を独立変数とした ROC 解析からカットオフ値を算出し、FFP/RBC 比により 2 群に群分けした。病院転帰を主要評価項目として、propensity score (PS) による調整に基づき、6 時間以内の FFP/RBC 比による 2 群間における生存期間の比較を行った。

結果：

207 例中 201 例 (97%) が鈍的外傷患者であった。ROC 解析による AUC は 0.56 であり、感度・特異度曲線から最大の感度 (0.59)、特異度 (0.67) を示す FFP/RBC 比は 1.0 であった。患者全体を FFP/RBC 比  $\geq 1.0$ 、FFP/RBC 比  $< 1.0$  の 2 群に分け、PS matching と IPTW 法により解析した。未調整 Hazard ratio は 0.44、選択したすべての項目により調整した Hazard ratio 0.32、PS matching による Hazard ratio

0.38、IPTW 法 0.41 であり、6 時間以内の FFP/RBC 比  $\geq 1$  投与例では有意に生存率が高かった。



Kaplan-Meier curves of patients transfused with an FFP/RBC ratio  $\geq 1$  within the first 6 h (red line) and patients transfused with an FFP/RBC ratio  $< 1$  within the first 6 h (black line). Propensity score matching was done between the two groups. The FFP/RBC ratio  $\geq 1$  group has a significantly higher survival rate at discharge (log-rank test;  $P = 0.022$ ).

結論：

ISS  $\geq 16$  かつ 24 時間以内に赤血球輸血を要する外傷では、6 時間以内に FFP/RBC 比  $\geq 1$  の輸血が行われた患者の死亡ハザード比は約 0.4 であり、死亡リスクは約 60% 減少した。97% が鈍的外傷である患者群においても、輸血を必要とする重症外傷患者の転帰を改善するためには、6 時間以内に FFP/RBC 比  $\geq 1$  となる輸血を行うことが必要である。

(3) 重症外傷患者における搬入時の D-dimer 高値はフィブリノゲン値に関係なく予後不良を示唆する

目的：

外傷急性期におけるフィブリノゲン (Fbg) 低値は予後不良を示唆する。D-dimer は線溶亢進の指標であり外傷重症度を反映するが、予後予測における Fbg との関係は明らかにされていない。今回、搬入時の D-dimer 高値が Fbg 値に関係なく予後不良を示唆する可能性を検証した。

方法：

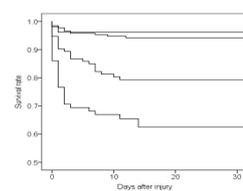
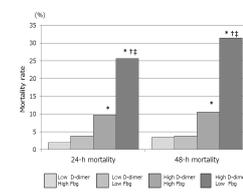
J-OCTET データベースを用いて、24 時間以内の 10 単位以上の赤血球輸血、もしくは 24 時間以内の死亡を転帰不良と定義した。ROC

曲線を用いて、搬入時の Fbg 値と D-dimer 値の転帰不良に対する閾値を求め、その閾値に基づいた群分けを行い比較した。

結果：

転帰不良に対する閾値は Fbg = 190 mg/dL と D-dimer = 38 mg/L であった。

この閾値に基づき、D-dimer 低値/Fbg 高値、D-dimer 低値/Fbg 低値、D-dimer 高値/Fbg 高値、



D-dimer 高値/Fbg 低値の 4 群に分けた。群の生存率は他の 3 群よりも有意に低値であった。群の生存率は、群および群の生存率よりも有意に低値であった。

結語：

ISS16 以上の成人重症外傷においては、搬入時の D-dimer 高値は、フィブリノゲン値に関係なく、予後不良の予測因子である。

(4) トラネキサム酸の早期投与は日本の外傷診療においても外傷死を減少させる

背景：

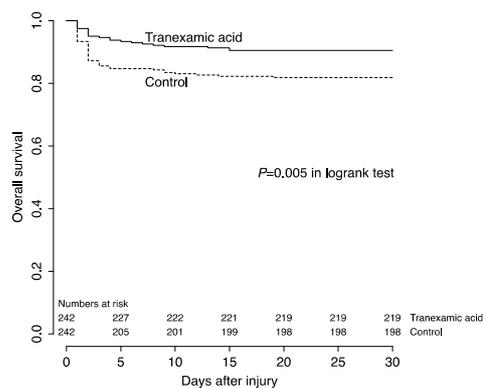
トラネキサム酸投与が外傷患者の死亡率を低下させることがランダム化試験で示されたが、多くの批判もなされている。本研究では、日本の実際の外傷診療における受傷後 3 時間以内のトラネキサム酸の投与が、生体および輸血量に及ぼす効果を検証した。

対象と方法：

J-OCTET 研究で収集された全外傷患者を対象とし、傾向スコアマッチ法を用いてトラネキサム酸投与例と非投与例の背景因子を調整した 2 群を抽出した。28 日死亡率と輸血量を群間比較した。

結果：

J-OCTET に登録された 796 例のうち、受傷後 3 時間以内のトラネキサム酸投与群と非投与群のそれぞれ 242 例をマッチさせた。トラネキサム酸投与は 28 日死亡率を減少させたが (12.7% versus 20.6%, 平均差 -7.9%, 95% 信頼区間 [-14.2%, -1.6%])、24 時間赤血球平均輸血量 (4.2 単位 versus 3.8 単位, 平均差 +0.4U, 95% 信頼区間 [-1.1, +2.1]) と 24 時間新鮮凍結血漿平均輸血量 (4.3 単位 versus 3.4 単位, 平均差 +0.9U, 95% 信頼区



間 [-0.7U, +2.6U]) には差がなかった。

結論：

我が国で行われている重症外傷診療においても、CRASH-2 試験により示された受傷後 3 時間以内のトラネキサム酸投与により、死亡率減少効果が期待できることが示された。

(5) 外傷急性期における凝固線溶および炎症反応には alarmins としての mitochondrial DNA が関与する

目的：

外傷急性期病態形成において、alarmins としての mitochondrial DNA に注目し、急性期病態との関連を検討した。

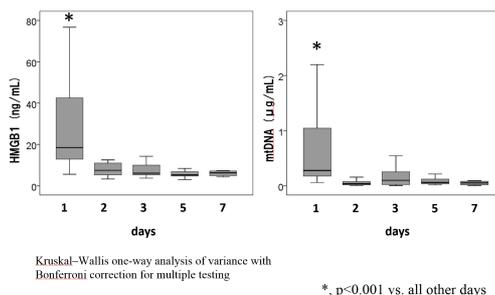
方法：

AIS>3 の損傷を有する鈍的外傷 86 例を対象として、day 1 から 7 まで mtDNA を測定し、凝固・炎症マーカーとの関連を検討した。

結果：

mtDNA は、day1:0.322(IQR 0.107-0.689)、7 日間最大値 (max):0.505(0.173-1.417) に増加し (健常 0.01-0.02 μg/mL)、組織損傷の指標である CK max (R=.301, P=0.005) および Mgb max (R=.390, P=0.0003) と相関した。Day1 mtDNA は、炎症性サイトカインである day1 IL6 (R=0.436, P<0.001)、day1 IL10 (R=0.488, P<0.001)、エラスターゼ活性を反映する EXDP\_Max (R=0.282, P=0.009)、炎症マーカーである day2 PCT (R=0.326, P=0.004) と相関した。また、凝固線溶系指標である day1 TAT (R=0.458, P=0.07)、day1 PIC (R=0.434, P=0.012)、D-dimer Max (R=0.336, P=0.002) と有意な相関を認めた。さらに、day1 JAAMDIC (R=0.379, P<0.001)、day1 ISTH DIC (R=0.511, P<0.001)、臓器障害指標である totalSOFA\_Max (R=0.338, P=0.002) と相関し、SOFA>10 により定義する多臓器不全 (no, n=73; yes, n=13) の独立予測因子であった (p=.03, オッズ 1.826, 95%CI; 1.036-3.216)

Figure Changes of plasma levels of High-Mobility Group Protein 1 and mitochondrial DNA in patients after out-of-hospital cardiac arrest with return of spontaneous circulation



	HMGB1 (day1)		mtDNA (day1)	
	r	P value	r	P value
Estimated interval from collapse to ROSC	0.528	.017	0.108	.651
Initial Lactate	0.715	.000	0.463	.034
Initial NH <sub>3</sub>	0.674	.001	0.168	.478
Myoglobin (day 1)	0.555	.011	0.310	.184
APACHEII	0.468	.032	-0.315	.559
IL-6 (day 1)	0.457	.037	0.108	.642
Maximal JAAM DIC	0.595	.004	0.059	.799
Maximal ISTH DIC	0.504	.020	0.087	.708

ROSC, return of spontaneous circulation; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IL, interleukin; JAAM, Japanese Association for Acute Medicine; ISTH, International Society of Thrombosis and Haemostasis; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

結論：

外傷急性期において、alarmins である mtDNA は組織損傷に伴い血中に放出され、炎症反応、凝固線溶反応および臓器障害と関係する可能性がある。

大量出血を伴う外傷患者における凝固異常は、現在の重症外傷診療における中心的課題である。本研究は、その病態解明と治療法

確立を目的とした。

外傷急性期において、alarmins であるミトコンドリア DNA は組織損傷に伴い血中に放出され、炎症・凝固線溶反応および臓器障害と関係することを明らかにした。また、多施設共同観察研究により、受傷後 3 時間以内のトラネキサム酸投与、6 時間以内の FFP/RBC 比 1 の輸血により、重症外傷患者の 28 日死亡率低下を明らかにした。

重症外傷診療における中心的課題である凝固異常の病態と治療法確立への新たな展開を得た。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件): 主要論文

Endo A, Shiraishi A, Otomo Y, Kushimoto S, Saitoh D, Hayakawa M, Ogura H, Murata K, Hagiwara A, Sasaki J, Matsuoka T, Uejima T, Morimura N, Ishikura H, Takeda M, Kaneko N, Kato H, Kudo D, Kanemura T, Shibusawa T, Hagiwara Y, Furugori S, Nakamura Y, Maekawa K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K. Development of Novel Criteria of the "Lethal Triad" as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care: A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan. Crit Care Med. 2016 Apr 4. PMID: 27046085

Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matauoka T, Uejima T, Morimura N, Ishikura H, Hagiwara A, Takeda M, Kaneko N, Saitoh D, Kudo D, Kanemura T, Shibusawa T, Furugori S, Nakamura Y, Shiraishi A, Murata K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K. HIGH D-DIMER LEVELS PREDICT A POOR OUTCOME IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMA, EVEN WITH HIGH FIBRINOGEN LEVELS ON ARRIVAL: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. Shock. 2016 Mar;45(3):308-14. doi: 10.1097/SHK.0000000000000542. PMID: 26882403

Hagiwara A, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matsuoka T, Uejima T, Hayakawa M, Takeda M, Kaneko N, Saitoh D, Otomo Y, Yokota H, Sakamoto T, Tanaka H, Shiraishi A, Morimura N. Can Early Aggressive Administration of Fresh Frozen Plasma Improve Outcomes in Patients with Severe Blunt Trauma? - A Report by the Japanese Association for the Surgery of Trauma. Shock. 2016

May;45(5):495-501. doi: 10.1097/SHK.0000000000000536. PMID: 26863127

Yamanouchi S, Kudo D, Yamada M, Miyagawa N, Furukawa H, Kushimoto S. Plasma mitochondrial DNA levels in patients with trauma and severe sepsis: time course and the association with clinical status. J Crit Care. 2013 Dec;28(6):1027-31. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.05.006. PMID: 23787023

〔学会発表〕(計 29 件): 主要発表

久志本成樹・工藤大介・加藤宏・佐々木淳一・小倉裕司・松岡哲也・植嶋利文・森村尚登・石倉宏恭・早川峰司・萩原章嘉・武田宗和・金子直之・齊藤大蔵:ISS16 以上の外傷に対する 6 時間以内の輸血は "RBC, FFP10 単位ずつ. 第 29 回日本外傷学会学術集会 札幌市 札幌コンベンションセンター, 2015 年 6 月 11-12 日  
工藤大介・久志本成樹・加藤宏・佐々木淳一・小倉裕司・松岡哲也・植嶋利文・森村尚登・石倉宏恭・早川峰司・萩原章嘉・武田宗和・金子直之・齊藤大蔵:抗凝固薬・抗血小板薬内服の輸血と止血術への影響. 第 29 回日本外傷学会学術集会 札幌市 札幌コンベンションセンター, 2015 年 6 月 11-12 日

久志本成樹:重症外傷に対する大量輸血における臨床的問題とこれまでの知見. 第 29 回日本外傷学会学術集会 札幌市 札幌コンベンションセンター, 2015 年 6 月 11-12 日

久志本成樹:重症外傷に対する damage control resuscitation と輸血治療のこれから. 第 29 回日本外傷学会学術集会 札幌市 札幌コンベンションセンター, 2015 年 6 月 11-12 日

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

久志本 成樹 (KUSHIMOTO SHIGEKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 50195434

(2)研究分担者

山内 聡 (YAMANOUCHI SATOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 00307638

山田 充啓 (YAMADA MITSUHIRO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 00396483

古川 宗 (FURUKAWA HAJIME)  
東北大学・病院・助教  
研究者番号: 30624853

工藤 大介 (KUDO DAISUKE)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 30455844