

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域集中治療医学教育研究分野 木下 裕貴
(論文題目) Clotting functional stability of withdrawing blood in storage for acute normovolemic hemodilution: a pilot study (希釈式自己血輸血の凝固能の安定性：パイロットスタディ)	
(内容の要旨) <p>希釈式自己血輸血 (acute normovolemic hemodilution: ANH) は赤血球の保存として運用され、術中もしくは術後の同種赤血球輸血の回避に有用とされている。心臓手術などでは、同種赤血球輸血のリスク回避に加え、凝固因子や血小板の保存・補充としての役割も期待されている。ANH は血小板機能維持のために室温下で振盪保存しているが、凝固能に関しては維持される時間が不明なため、長時間手術において返血のタイミングの決断に苦慮することがある。本研究では、採血後 24 時間までの ANH の凝固能をトロンボエラストメトリー (rotational thromboelastometry: ROTEM™) を用いて測定し、ANH の凝固能の経時的変化について検討を行った。</p> <p>本研究は前向き観察研究であり、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会で承認(承認番号 2018-1040)、大学病院医療情報ネットワークセンター臨床試験登録システムに登録(UMIN000033017)した後、患者登録を行った。ANH 施行基準は、500 ml 以上の出血が予想される患者、術後のヘモグロビン値が 10 g/dL 以上であることを術者から要求された患者とした。2018 年 8 月 1 日から 2019 年 1 月 31 日までに ANH 800 ml が施行された 12 人の予定手術患者が登録された。全身麻酔導入後、中心静脈路を確保し、平均血圧 60 mmHg 以上に維持されるよう 500 ml から 1000 ml の 6 % ヒドロキシエチルデンプン製剤を投与しながら 800 ml の血液を採血した。採血後の血液バッグのシーリング部より約 10 mL の血液を CPD 溶液 1.5 mL の入った試験管に採取し、室温下に 60-80 回/分で振盪保存した。凝固能は ROTEM™ を用いて採血直後 (1 時間以内)、4、8、12、24 時間後に測定し、正確性を保証するため、測定は 2 人の医師によって行われた。各時点における extrinsically-activated test with tissue factor (EXTEM)、intrinsically-activated test using ellagic acid (INTEM)、fibrin-based extrinsically activated test with tissue factor (FIBTEM) の凝固時間 (clotting time: CT)、血餅形成時間 (clot formation time: CFT)、最大血餅硬度 (maximum clot firmness: MCF) を測定した。各時点の EXTEM、INTEM、FIBTEM の MCF から最大血餅弾性 (maximum clot elasticity: MCE) を算出し、EXTEM と FIBTEM の MCE の差より血小板の血餅形成への寄与について検討した。統計学的検討は repeated measures one-way ANOVA を用い、Bonferroni's test により採血直後と各時点の測定値を比較検討し、$p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。</p> <p>採血直後の ROTEM™ の各値は基準範囲内であった。EXTEM、INTEM、FIBTEM の CT は経時的な変化を認めなかった。EXTEM と INTEM の CFT は経時的に延長し、採血後 24 時間の EXTEM と採血後 12 時間の INTEM の CFT は有意に延長した。FIBTEM の MCF は経時的変化を認めなかったが、EXTEM と INTEM の MCF は経時的に減少した。EXTEM の MCF は採血後 8 時間から有意に減少したが、8 時間の値を含め全ての値が正常範囲内であった。EXTEM および INTEM の MCF の最大変化率は、それぞれ 12.4% (95%信頼区間: 9.0- 15.8) および 11.6% (95%信頼区間: 6.8- 16.4%) であった。EXTEM と INTEM</p>	

の MCE は経時的に大幅に減少したが、FIBTEM の MCE は変化しなかった。MCEEXTEM-MCEFIBTEM は、採血後 8 時間から有意に減少し、MCEEXTEM-MCEFIBTEM の最大変化率は、採血後 24 時間で 30.2% (95%信頼区間: 17.6 - 42.9%) であった。

FIBTEM の値と血漿フィブリノーゲン値は非常に強く相関しているとされ、FIBTEM の MCF が維持されることは、採血後 24 時間フィブリノーゲン濃度が変化しないという先行研究の結果にも合致している。血小板の血餅形成の寄与度を示す MCEEXTEM-MCEFIBTEM は、採血後 8 時間から経時的に有意に減少し、MCEEXTEM-MCEFIBTEM の最大変化率は、採血後 24 時間で約 30% であった。全血が室温で保存され、試験管内に明らかな血餅形成がなかったとしても、血小板機能または血小板数は経時的に低下・減少する可能性がある。血小板機能または血小板数を維持する観点から、できるだけ早く患者に ANH を輸血することが適切である可能性がある。

結論として、血小板成分パラメーターである MCEEXTEM-MCEFIBTEM は、採血後 8 時間から経時的に有意に減少したが、FIBTEM の MCF は変化せず、EXTEM および INTEM の MCF に関しても採血後 24 時間後に基準範囲内であった。室温で振盪保存された ANH が、採血後少なくとも 8 時間までは止血の目的で使用できることを示唆した。患者の止血に関して ANH の輸血を遅らせた患者への臨床的影響を解明するには、更なる研究が必要である。