

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

片山雄三より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2723 号

学位申請者 : 片 山 雄 三

学位審査論文 : Cryoprecipitate may reduce the need for blood products during congenital heart surgery

(クリオプレシピテートは先天性心疾患に対する手術における輸血使用量を削減しうる)

著 者 : Yuzo Katayama

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 3 (1) : 10-16, 2017

論文内容の要旨 :

【背景】複雑心奇形に対する小児心臓外科手術は、人工心肺使用による希釈性凝固障害に陥り易く、止血に難渋する症例にしばしば遭遇する。新生児期もしくは乳児早期といった希釈性凝固障害の影響が生じ易い症例や、フォンタン手術に代表される段階的な手術戦略により、癒着剥離を要する症例がそれらに該当する。凝固因子の補充を目的とする FFP 投与は、容量負荷を誘発し得るため、十分な凝固因子が補充されず、再び出血傾向に陥ることで凝固障害を悪化させるというメカニズムに陥る。そのため、FFP からフィブリノーゲンなどの血液凝固因子を濃縮した FFP クリオプレシピテートを導入することで、急速かつ効率的な凝固因子の補充が可能となり、小児心臓外科周術期における止血・輸血療法に大きな恩恵をもたらすと仮定している。FFP クリオプレシピテートを用いた希釈性凝固障害に対する輸血療法の導入が、小児心臓外科人工心肺使用症例に与える影響を検討すること。

【対象・方法】2014 年 1 月～2015 年 4 月の期間に施行された、Fallot 四徴症を含む複雑性心疾患に対する人工心肺下手術のうち、1) 新生児・早期乳児の体重 5kg 未満、もしくは、2) 既往手術を有する段階的手術の連続 20 例 (ECMO 導入例・15 歳以上の症例を除く) を対象とした。手術は全例で胸骨正中切開アプローチを行い、標準的な常温もしくは中等度低体温で人工心肺の確立・維持を行った。術中ヘパリンを 300 単位/kg 投与後に人工心肺を開始し、活性化凝固時間 400 秒以上を維持するように、適宜ヘパリンの追加投与を行った。FFP クリオプレシピテート導入後は、FFP2 単位から FFP クリオプレシピテート (クリオ) 20ml を作成し、人工心肺離脱後、規定量 (体重 -5kg : 20ml、5-10kg : 40ml、10-15kg : 60ml) の静脈内投与を行った。そこで今回、

FFP クリオプレシピテート・同製剤作成時の残滓 FFP である乏クリオプレシピテート（乏クリオ）を用いた輸血療法導入前の連続 10 例（control group）と導入後の連続 10 例（study group）の臨床データについて比較・検討した。

【結果】体重・体表面積・先行手術の有無・フィブリノーゲン血中濃度・血小板数・ヘモグロビン値といった術前因子や、手術時間・人工心肺時間といった術中因子において、両群間に有意差は認めなかった。クリオ作成前の FFP、クリオ、乏クリオのフィブリノーゲン血中濃度は、それぞれ $257 \pm 40.6 \text{ mg/dl}$ 、 $892 \pm 338 \text{ mg/dl}$ 、 $172 \pm 199 \text{ mg/dl}$ であり、平均濃縮率は 3.47 倍であった。Study group におけるフィブリノーゲン血中濃度は、術前 $253 \pm 34.8 \text{ mg/dl}$ から人工心肺脱直前には $109 \pm 35.1 \text{ mg/dl}$ へと低下し、輸血療法後、ICU 入室時は $199 \pm 35.6 \text{ mg/dl}$ 、術後 1 日目には $310 \pm 34.8 \text{ mg/dl}$ と上昇をみとめた。一方、Control group におけるフィブリノーゲン血中濃度は、術前 $261 \pm 99.7 \text{ mg/dl}$ 、ICU 入室時は $156 \pm 66.5 \text{ mg/dl}$ 、術後 1 日目は $270 \pm 88.7 \text{ mg/dl}$ であり、すべてのタイミングにおいて、両群間に有意差は認めなかった。Study group における血小板数は、術前 $38.9 \pm 12.2 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ から人工心肺脱直前には $4.57 \pm 3.31 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ へと低下し、ICU 入室時は $11.2 \pm 4.8 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ 、術後 1 日目には $21.2 \pm 8.3 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ と上昇をみとめた。一方、Control group における血小板数は、術前 $31.2 \pm 18.3 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ から人工心肺脱直前には $4.80 \pm 3.50 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ へと低下し、ICU 入室時は $10.2 \pm 4.6 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ 、術後 1 日目には $12.1 \pm 6.8 (\times 10^4 / \mu\text{l})$ であり、同様にすべてのタイミングにおいて、両群間に有意差は認めなかった。クリオ作成用 FFP を含めた術中総 FFP 使用量 (4.5 ± 2.2 vs 6.3 ± 4.4 単位; $p=0.025$) および術中血小板使用量 (56.3 ± 61.6 vs $135 \pm 152 \text{ ml}$; $p=0.046$) に関しては、study group で有意に少なかった。また術中 RCC 輸血量には差は認められなかった (3.2 ± 2.4 vs 2.9 ± 2.1 単位; $p=0.554$)。

【結論】凝固因子の補充が短時間で可能となるクリオを使用することにより、術中総 FFP 使用量と血小板使用量が減少した。クリオ・乏クリオを併用した輸血療法は、小児心臓外科手術の術中輸血量削減に寄与し得る。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2723 号	氏 名	片 山 雄 三
学位審査担当者	主 査	小 原 明
	副 査	與 田 仁 志
	副 査	船 橋 公 彦
	副 査	尾 崎 重 之
	副 査	伊 豫 田 明

学位審査論文の審査結果の要旨 :

片山氏は医学部卒業後一貫して心臓血管外科、とくに小児領域で実績を挙げて来た。その過程で小児複雑心奇形手術に生じる凝固因子消費や希釈性凝固障害に起因する出血傾向に対して、献血新鮮凍結血漿（以下 FFP）由来のクレオプレシピテート（以下クリオ）投与が有効であるという仮説を立てて研究を実行し、その結果クリオ投与により術中総 FFP 輸血量、血小板輸血量が軽減される事を示した。

【研究背景】複雑心奇形に対する小児心臓外科手術は、人工心肺使用による希釈性凝固障害に陥り易く、止血に難渋する症例にしばしば遭遇する。凝固因子の補充を目的とする FFP 投与は、容量負荷を誘発し得るため、十分な凝固因子が補充されず、再び出血傾向に陥ることで凝固障害を悪化させるというメカニズムが生じる。そのため、FFP からフィブリノーゲンなどの血液凝固因子を濃縮した FFP クリオプレシピテート（クリオ）を制作して手術に導入することで、急速かつ効率的な凝固因子の補充が可能となり、小児心臓外科周術期における止血・輸血療法に大きな恩恵をもたらすと仮定して研究を計画、倫理委員会承認の後研究を開始した。

【対象・方法】2014 年 1 月から 2015 年 4 月の期間に施行された、Fallot 四徴症を含む複雑性心疾患に対する人工心肺下手術のうち、1) 新生児・早期乳児の体重 5kg 未満、もしくは、2) 既往手術を有する段階的手術の連続 20 例（ECMO 導入例・15 歳以上の症例を除く）を対象とした（Table 1）。20 例の内前半 10 例（control group）（Table 1 上段 10 例）は従来の FFP 持続的補充による方法、その後 10 例（study group）（Table 1 下段 10 例）は FFP からクリオを作成し、人工心肺離脱後、規定量（体重 5kg まで：20ml（2 単位由来）、5-10kg：40ml（4 単位由来）、10-15kg：60ml（6 単位由来））のクリオを静脈内投与した。術前・術後の 4 ポイントで検査値を得た。

【結果】control group と study group 間に、検査所見、手術時間、人工心肺作動時間に差はなかった（Table 2）。献血 FFP から院内で作成されたクリオは、フィブリノーゲン濃度で平均約 3.47 倍に濃縮されていた。クリオ投与により術前術後のフィブリノーゲン血中濃度の推移（Fig 1a）、血小板数の推移（Fig 1b）は、control group と study group 間で、検査 4 ポイント全てのタイミングで有意な差を認めなかった。しかし、クリオ作成用 FFP を含めた術中総 FFP 使用量（Fig 2a）は、control group と study group 間で 4.5 ± 2.2 vs 6.3 ± 4.4 単位; $p=0.025$ 、とクリオを使用した study group で少なく、さらに術中血小板使用量（Fig 2b）も 56.3 ± 61.6 vs 135 ± 152 ml; $p=0.046$ と study group で有意に少なかった。

【結論】凝固因子の補充が短時間に可能となるクリオを使用することにより、術中総 FFP 使用量と血小板使用量が減少した。クリオを使用した輸血療法は、小児心臓外科手術の術中輸血量削減に寄与し得る事が明らかとなった。

【審査】研究から導かれたクリオの有用性について審査委員からの以下の様な質問がされた。control group と study group 間の手術難易度の指標を要因に加えた場合の検討に関する事、赤血球輸血量に有意差がなかった事や手術時間に有意差がなかった事に関する今後の検討計画、有意差証明の為の症例数に関する質問がなされた。これらに対して片山氏は明解に返答し、研究の limitation や今後の研究の方向について述べた。また Fig1 棒グラフのスケールと本文数値との違いが指摘されたが、グラフの誤表示でありデータ不備でないことが確認された。本論文はクリオの小児心臓血管外科手術に対する有用性を明らかにした価値ある論文であり、学位に相当すると結論して学位審査会は終了した。