

（様式4）

学位論文の内容の要旨

（村田 将人） 印

（学位論文のタイトル）

The significance of the levels of fibrin/fibrinogen degradation products for predicting trauma severity

（外傷の重症度予測におけるフィブリン/フィブリノゲン分解生成物測定の意義）

（学位論文の要旨）2,000字程度、A4判

1) 研究の背景と目的

【背景】多くの重症外傷において、人体への損傷は頭頸部から体幹、四肢、体表に渡るまで身体全領域に生じうる。そのため、重症外傷の評価や予後予測は困難であり、これまで多くのパラメーターが研究されてきた。しかし、救急外来での初期診療において、多様なパラメーターを用いて重症度や救命率を算出することは実用的とはいえない。臨床に則した実用的な指標とは、簡便・迅速に測定でき、且つ重症度や救命率と良い相関のあるものと考えられる。

【目的】外傷患者では受傷早期から凝固線溶系マーカーが異常を呈することが知られている。本研究では、外傷患者における（fibrin degradation products; FDP）・D-ダイマーの値と外傷重症度（Injury Severity Score; ISS）の相関を検討し、また、各受傷部位の外傷スケール（Abbreviated Injury Scale; AIS）とFDP・D-ダイマーの関係についても解析を行う。

2) 研究方法

本研究は当院倫理委員会の承諾を得て行った。2013年5月から2014年4月までの間に当院に搬送され、来院時にAIS 3以上の損傷が予測された患者を前向きに検討した。除外項目は、末期悪性腫瘍患者（Stage III-IVないし同等の予後）、抗凝固剤内服中（ワーファリン・プラザキサ）、妊婦、血友病・白血病・骨髄腫等出血傾向をきたす血液疾患、末期肝硬変（Child C）、極度の栄養失調（神経性食欲不振症）とした。搬送時のヘマトクリット値、血小板数、（international normalized ratio of prothrombin time ; PT-INR）、（activated partial thromboplastin time ; APTT）、Fibrinogen、FDP、D-ダイマーの各値とISSとの相関および各部位毎のAISとFDPとの相関を算出した。

3) 結果と考察

【結果】当該期間486人の患者のうち、371人が解析対象であった。男220人、女151人、平均年齢 58.1 ± 21.6 歳であった。受傷機転としては、交通事故が189例、転落/墜落外傷が145例、スポーツ関連外傷が12例、暴行が5例、自傷が8例であった。12例の患者は穿通性外傷であり、他の359人は鈍的外傷であった。360人が生存し、11人が死亡した。中央値ISSは4で、平均 6.8 ± 9.3 であった。ISSとFDP・D-ダイマーの相関係数はそれぞれ0.556と0.543であり、いずれも $p < 0.01$ であった。

また、FDPと受傷部位別AISで重回帰分析を行なった結果、胸部AISとの関連が最も強かった。本研究では、外傷の重症度に応じて、ISSとFDPおよびD-ダイマー値との相関が変化した。外傷がより深刻になるにつれて、相関はより大きくなる傾向があった。さらに、FDPのAUCは、すべてのISS値でD-ダイマーのAUCより大きかった。6つの身体領域のそれぞれのAIS値とFDPとの関連には違いがあった。頭部AIS \geq 3の患者のうち、頭部領域はFDPと最も強い関連性を示した。対照的に、胸部領域は、頭部AIS $<$ 3の患者においてFDPと最も強い関連性を有していた。胸部領域は全患者においてFDPと最も強い関連性を示した。

【考察】外傷後には、組織損傷に対しての生理的凝固線溶反応に加えて、ショックに伴う代謝性アシドーシス、低体温、大量出血と大量輸血等が引き起こす凝固線溶反応、および炎症性サイトカインの過剰産生が惹起する播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation; DIC）が発現し、これらが外傷後凝固障害として予後に強く関連していると考えられている。本研究で、ISSとFDP・D-ダイマーに正の相関があることが示されたことは上記理論を支持する結果と考えられた。ISSは予後を反映し重要な指標であるが、算出できるのは診断後であるため、搬送時に速やかに計測できるFDP・D-ダイマーの方が実臨床においては有用であると考えられた。FDPはフィブリノゲンおよびフィブリンの分解産物であり、D-ダイマーはフィブリン由来FDPの分解産物であるため、基本的に両者は平行な動向を示すと考えられている。現在、内因性の血栓症やDICの診断にこれらの値は日常臨床で用いられている。しかし最近、脳損傷を有する患者や重症外傷患者で、高いFDP値が、制御不能な出血や高い死亡率と関連しているという報告が散見される。本研究は、ISSがFDP/D-ダイマーと正の相関があることに前向き調査で言及している最初の報告である。また、部位別AISでは胸部外傷がFDPと最も深く関連していた。これは、凝固異常が外傷による血管内皮細胞障害を一因とするため、大血管や重要な臓器が存在する胸部で有意に上昇する可能性はあるが、上記の通り、外傷後凝固障害は様々な因子が非常に複雑に作用しているため正確な理由は不明であり今後の研究課題とする。

4) 結論

今回、ISSとFDP・D-ダイマーには正の相関があることが示されたことで、よりも早期に重症度を予測する因子として、FDP・D-ダイマーを外傷患者で測定することは意義があるものと考えられる。

5) 今後の研究の進め方

本研究でFDP・D-dimerと外傷重症度の相関は示されたが、手術介入の必要性や治療に要した血液製剤量など、より臨床的に重要と思われる要素との関係性を検討していく必要がある。また、FDP・D-ダイマーと部位別AISとの相関関係や、その他の凝固因子と外傷重症度との関係についても引き続き検討していく。