

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

印

(学位論文のタイトル)

Sonoclot's usefulness in prediction of cardiopulmonary arrest prognosis:

A proof of concept study

(心肺停止の予後予測におけるソノクロットの有用性：概念実証研究)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

院外心肺停止（OHCA）患者における自己心拍再開（ROSC）について確立された予測方法は未だない。当研究室は、過去に線溶系指標であるFDPおよびD-dimerがOHCA患者のROSC予測に有用であると報告してきたが、一方で血球が凝固に重要な役割を果たしている可能性がある。本研究の目的は、OHCA患者のROSC予測における、ソノクロットによる全血凝固測定の有用性を評価することである。

ソノクロットは、ベッドサイドで少量の血液で全血の粘弾性変化を比較的短時間に測定できるポイントオブケア凝固分析装置の一つである。ソノクロットは360 $\mu$ Lの血液で、全血の凝固能、フィブリンゲル形成、血餅退縮・血小板機能、線溶系の測定が可能であり、測定時間は15分程度である。ソノクロットで測定できる定量的なパラメーターには活性化凝固時間（ACT）、凝固速度（CR）、血小板機能（PF）がある。ACTはフィブリノゲンからフィブリンが形成し始めるまでの時間を示す。CRはフィブリンモノマーからフィブリンポリマーができる形成度合いを示し、正常値は10-36で、高いほど凝固亢進を示す。PFは高いほど血餅退縮能が強いことを示し、2以上で正常な血小板機能を示す。

本研究は、2016年8月から2018年7月の間に当院救命救急センターに搬送されたOHCA患者を対象とした前向き観察型臨床研究である。患者を、心拍再開した患者（ROSC[+]群）とそうでない患者（ROSC[-]群）の2群に分け、ソノクロットで測定したACT、CR、PFと、フィブリノーゲン分解産物（FDP）値、D-dimer値、血小板数、トロポニンIを両群間で比較検討した。検討が行えたのは87名で、うちROSC[+]群37例、ROSC[-]群50例であった。

ROSC[+]群、ROSC[-]群のACT、CR、PF、FDP、D-dimer、血小板数、トロポニンIを比較すると、ROSC[+]群は、ROSC[-]群に比べ、ACTが有意に短く、FDP、D-dimer、トロポニンIが有意に低かった。一方CRとPFはROSC[+]群がROSC[-]群に比べ有意に高値であった。

ACT、CR、PF、FDP値、D-dimer値、血小板数、トロポニンIについて、ROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いて、各因子がROSCをどれだけ予測できるかを検討した。CRのROC曲線下面積（AUC）はACT、PF、血小板、トロポニンIのAUCより大きく、FDPおよびD-dimerのAUCとほぼ同等であった。さらに、患者を心原性OHCA患者（n=43）と非心原性OHCA患者（n=44）に分け同様の解析を行なった。心原性OHCA患者ではCRのAUCが各因子の中で最大であった。一方、非心原性OHCA患者ではCRのAUCはFDPとD-dimerのAUCとほぼ同等であった。

OHCA患者のROSCを予測する上で、FDPやD-dimerなどの凝固因子の有用性は既に報告されているが、これらは結果を得るまでに時間を要する。また、FDPやD-dimerを測定する際には、血小板、赤血球、単球など凝固や線溶に関わる血球が除かれるため、真の凝固機能を反映していない可能性がある。先行研究では、OHCAの生存者では非生存者よりもD-dimer値が低く、D-dimerはROSCの予測に有用であると報告されている。過去の報告と同様に、本研究でもFDPとD-dimer値は非生存者より生存者で有意に低かった。心停止時には、重症敗血症等と同様に内皮障害が生じ、外因性凝固経路の活性化とプロテインC抗凝固経路の機能不全が生じる。凝固の亢進は、線溶の亢進をもたらし、D-dimer値を上昇させる。一方、FDPとD-dimerは線溶マーカーであり、D-dimerはフィブリン形成と線溶の両方の結果として生成され、FDPとD-dimerの値は凝固亢進を直接反映するものではない。CRは、全血凝固におけるフィブリンゲル形成の程度を示し、高凝固性であればCRは上昇し、低凝固性であれば低下する。本研究では、ROSC[+]群ではROSC[-]群に比べCRが有意に高く、ROSC[+]群の患者が凝固促進状態であることを明らかにした。ソノクロットで測定したACT、CR、PFのうち、CRはROSCと最も密接に関連していた。一方、ROSC[+]群、ROSC[-]群の平均CRは正常範囲内であり、これらの患者は凝固亢進状態ではないと考えられた。ROSC[+]群での凝固亢進傾向は、FDP値が低いことと矛盾するように思われるが、FDP値、D-dimer値、CRは必ずしも相関しないことが報告されている。心停止後の蘇生に成功した患者では、フィブリン形成が促進される一方で線溶系も促進されるため、線溶系が過度に亢進するほどの凝固亢進は起こらないことを示している可能性がある。一方、ROSC[-]群では、フィブリン形成と線溶系のバランスが崩れ、蘇生が不可能なほど患者の状態が悪化した可能性がある。

心原性OHCA患者では、CRのAUCは他の因子より大きかった。一方、非心原性OHCA患者では、CRのAUCは他の因子のAUCと同程度であった。本研究では、非心原性OHCAによる死亡の多くは呼吸停止または窒息によるものであり、敗血症などの内皮障害に関連する症例は少ないと考えられた。この結果は、D-dimer値よりもCRの方が内皮障害による凝固カスケードの急性変化をよりよく反映している可能性を示唆している。OHCA患者における凝固カスケードの詳細は明らかにされておらず、今回の結果はこのメカニズムの解明に役立つ可能性がある。

結論として、ソノクロットを用いた粘弾性血液凝固測定は、心原性心停止患者のROSCの予後予測に有用であると考えられる。