

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

市川優美氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 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)
Open Medicine (De Gruyter), 17, 414-422, 2022
市川優美、河野慧、森瑞樹、沼崎あゆみ、荒巻裕斗、福島一憲、一色雄太、
澤田悠輔、中島潤、大嶋清宏

論文の要旨及び判定理由

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。これまで、線溶系指標であるフィブリノーゲン分解産物（FDP）およびD-dimerがOHCA患者のROSC予測に有用であることが、市川らのグループを含めた複数の研究グループから報告されてきたが、血球が凝固に重要な役割を果たしている可能性がある。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 μ 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はフィブリノーゲンからフィブリン形成開始までの時間を示す。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の指標（正常値は10-36）で、高いほど凝固亢進となる。PFは高いほど血餅退縮能が強く、2以上で正常な血小板機能を示す。今回、市川氏の研究の目的は、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。

本研究は、2016年8月から2018年7月に群馬大学医学部附属病院の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、ROSC有り（ROSC[+]）群と無し（ROSC[-]）群の2群に分け、ソノクロットで測定したACT、CR、PFと、FDP、D-dimer、血小板数、トロポニンIを両群間で比較検討した。

結果として、全対象87名、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、receiver operating characteristic (ROC) 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ところ、CRのROC曲線下面積（AUC）はACT、PF、血小板、トロポニンIより大きく、FDPおよびD-dimer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ところ、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。

今回の市川氏の研究では、先行研究と同様に、FDPとD-dimerはROSC[-]よりROSC[+]群で有意に

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、D-dimer値を上昇させる。一方、FDPとD-dimerは線溶マーカであり、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。市川氏は、ROSC[+]群ではROSC[-]群に比べCRが有意に高く、ROSC[+]群が凝固促進状態であることを明らかにした。また、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が低いことと矛盾するように思われるが、FDP、D-dimer、CRは必ずしも相関しないことが報告されている。ROSC[+]群では、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。市川氏の研究では、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。

以上の如く、本研究結果は院外心肺停止患者の凝固メカニズムの解明と予後予測研究の一助となり得る内容であり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日） 2022年 6月 17日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 総合医療学分野担任	小和瀬 桂子	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 検査医学分野担任	村上 正巳	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 法医学分野担任	小湊 慶彦	印

参考論文

1. Prediction of extravasation in pelvic fracture using coagulation biomarkers.
(骨盤骨折における凝固バイオマーカーを用いた血管外漏出の予測。)
Injury 47:1702-6, 2016.
Aoki M, Hagiwara S, Tokue H, Shibuya K, Kaneko M, Murata M, Nakajima J, Sawada Y, Isshiki Y, Ichikawa Y, Oshima K.

2. FDP/fibrinogen ratio reflects the requirement of packed red blood cell transfusion in patients with blunt trauma.

（FDP/フィブリノゲン比は、鈍的外傷患者における赤血球輸血の必要性を反映する。）

American Journal of Emergency Medicine 35:1106-10, 2017.

Hagiwara S, Aoki M, Murata M, Kaneko M, Ichikawa Y, Nakajima J, Isshiki Y, Sawada Y, Tamura J, Oshima K.