

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	山田 祐輔
<p>[論文題名]</p> <p>Changes in coagulation factor XIII activity during resuscitation for hemorrhagic shock 出血性ショックの蘇生における凝固第 XIII 因子活性の変化</p> <p>[要 旨]</p> <p>Journal of Rural medicine, accepted, 18page</p> <p>目的</p> <p>第 XIII 因子 (FXIII) はフィブリン安定化因子と呼ばれ、血漿中では2つのサブユニットからなるヘテロ4量体 (FXIII-A2B2) タンパク質である。FXIII-Aは単球/マクロファージ、巨核球/血小板、軟骨細胞、骨芽細胞で合成されるが、FXIII-Bは肝細胞でのみ発現し、二量体 (FXIII-B2) として血漿中に分泌される。FXIIIはトロンビンによって活性化され、カルシウムイオンの存在下でBサブユニットが解離し、FXIII-A構造を開いて活性型FXIII (FXIIIa)を形成する。FXIIIaは凝固カスケードの最後にフィブリンポリマーを共有結合で架橋し、不溶化する。FXIIIaはまた、フィブロネクチンをフィブリンやコラーゲンに架橋・結合させることによって創傷治癒を促進する。FXIII欠損と術後再出血のリスクとの関係については、FXIII活性を測定することによってのみ診断可能であるが、いくつかの報告がある。</p> <p>産科出血性ショックではFXIIIの減少が報告されているが、出血性ショック時および蘇生中のFXIIIレベルの変化についてはほとんど知られていない。さらに、血漿輸血がFXIIIの維持に及ぼす影響も不明である。そこでわれわれは、出血性ショックにおけるFXIII値の変化を明らかにするため、単施設の前向き観察研究を行ない、出血性ショックに対する蘇生中のFXIII活性値、および血漿輸血により十分なFXIII活性を維持できるかどうかを明らかにした。</p> <p>研究方法</p> <p>成人出血性ショック患者が本研究に登録された。到着時 (T1)、止血完了時 (T2)、2日目 (T3) に採血を行った。FXIII活性の値と変化、およびFXIII活性が十分なレベル (FXIII活性&gt;70%)であった患者の割合を評価した。これらのパラメータに対する血漿輸血の影響も調査された。</p>			

主要アウトカムは、出血性ショックの蘇生中の FXIII 活性の変化であった。FXIII 活性の十分なレベルを 70%以上と定義し、FXIII 活性が 70%未満を FXIII 欠損とみなした。これらの転帰の変化を、各時点におけるフィブリノゲン値の変化と比較した。十分なフィブリノゲン値は 150mg/dL 以上と考えられた。副次的アウトカムとして、血漿輸血（新鮮凍結血漿および/または凍結沈殿物）の有無によるこれらのアウトカムのサブグループ解析も行った。

#### 統計解析

カテゴリーデータは数値および百分率で示した。正規分布のある連続変数は平均値および標準偏差 (SD) として、その他は中央値および四分位範囲 (IQR、25~75 位) として示した。連続変数の正規性の検定にはシャピロ・ウィルク検定を用い、カテゴリー変数の比較にはフィッシャーの正確検定を用いた。時系列的变化は、正規分布変数については対の t 検定、その他の変数については Wilcoxon 符号順位検定を用いて検定した。すべての統計解析は、Prism 9 ソフトウェア (ver. 9. 4. 1、GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, USA) を用いて行った。すべての統計検定は 0. 05 (両側有意水準) で行った。

#### 結果

合計 31 例の出血性ショック患者が登録された。8 例が除外され (4 例：フィブリノゲン値および/または FXIII 値が不完全、3 例：同意が得られない、1 例：出血以外のショック)、残りの 23 例が解析対象となった。

年齢中央値 (IQR) は 70 (50-79) 歳で、16 例 (70%) が男性であった。19 例 (83%) の出血は外傷によるものであった。到着時の平均 (SD) 収縮期血圧は 97. 9 (21. 4) mmHg、平均 (SD) ショック指数は 1. 03 (0. 28)、乳酸値の中央値 (IQR) は 3. 4 (2. 7-4. 7) mmol/L であった。止血法については、15 例 (65%) が経動脈的塞栓術を、6 例 (28%) が外科的治療を受けた。T3 まで、21 例 (91%) が何らかの輸血を受け、そのうちの 20 例 (87%) が新鮮凍結血漿および/または凍結沈降血漿を投与された。22 例 (96%) が赤血球輸血を受けたが、1 例はヘモグロビン値が 7g/dL 以上に維持されていたため輸血を受けなかった。3 例 (13%) が再出血を経験し、2 例 (9%) が最終的に死亡した (表 1)。フィブリノゲン濃縮製剤および FXIII 濃縮製剤は投与されていない。

T1 時の FXIII 活性の中央値は 53 (47-85) %で、FXIII 活性が 70%未満の患者数は 16 (70%) であり、フィブリノゲンの平均値は 183. 7 (89. 0) mg/dL で、フィブリノゲン値が 150mg/dL 未満の患者数は 11 (48%) であった。

FXIII 活性は観察期間を通じて上昇しなかったが (T1 vs T3 : 53 [47-85] vs. 63 [52-70] %, P=0. 8766)、フィブリノゲン値は上昇した (165 [120-242] vs. 231 [190-281] mg/dL, P<0. 0001) (図 1A、1D)。フィブリノゲンは止血前には増加しなかったが (T1 vs. T2: 165 [120-242] vs. 184 [128-242] mg/dL, P=0. 3564)、止血後には増加した

(T2 vs. T3: 184 [128-242] vs. 231 [190-281] mg/dL,  $P < 0.0001$ ) (図 1E および 1F)。しかし、FXIII 活性は止血前後ともに変化しなかった (T1 vs. T2: 53 [47-85] vs. 63 [52-70] mg/dL,  $P < 0.4142$ ; T2 vs. T3: 62 [51-75] vs. 63 [52-70] %,  $P = 0.1346$ ) (図 1B および 1C)。FXIII が十分であった患者の割合は減少し (T1、T2、T3; それぞれ 30、34、21%)、フィブリノゲンの割合は増加した (T1、T2、T3; それぞれ 52、65、96%)。FXIII とフィブリノゲンの比率の差は T2 ( $P = 0.0758$ ) と T3 ( $P < 0.0001$ ) で異なる傾向があった (図 2)。

副次的アウトカムとして、血漿輸血の有無によるサブグループ解析を行った。止血完了前 (T1 から T2 まで) に新鮮凍結血漿および/または凍結沈降液を輸血した患者は 18 例 (新鮮凍結血漿と凍結沈降液、9 例; 新鮮凍結血漿のみ、9 例)、T2 から T3 までに新鮮凍結血漿を輸血した患者は 11 例であった。血漿輸注の詳細と FXIII の推定量を表 2 に示す。止血完了前、フィブリノゲン値は血漿輸血なし (T1 対 T2: 254 [134.2] 対 261.8 [150.7] mg/dL,  $P = 0.7621$ )、あり (T1 対 T2: 164.2 [64.5] 対 175.9 [53.9] mg/dL,  $P = 0.4305$ ) (図 3E および 3G)、一方、血漿輸血あり (T2 対 T3: 154.4 [50.3] 対 213.2 [54.7] mg/dL,  $P = 0.0049$ ) および血漿輸血なし (T2 対 T3: 231.5 [99.8] 対 282.5 [90.9] mg/dL,  $P = 0.0013$ ) (図 3F および 3H) では、止血完了後にその値が上昇した。FXIII 活性も止血完了前の血漿輸血にかかわらず変化しなかった (T1 vs. T2: 血漿輸血なし、46.4 [2.8] vs. 46.8 [4.7] %,  $P = 0.8746$ ; 血漿輸血あり、66.4 [23.4] 対 70.0 [16.2] %,  $P = 0.3956$ )、止血後 (T2 対 T3: 血漿輸血なし、58.5 [12.8] 対 57.8 [12.4] %,  $P = 0.8035$ ; 血漿輸血あり、72.0 [19.5] 対 63.5 [8.6] %,  $P = 0.1161$ ) であった (図 3A-D)。

FXIII 活性が十分なレベルにある患者の割合については、T2 では血漿輸血のない患者の 27%、T3 では 0%に過ぎなかった。一方、フィブリノゲン値は血漿輸血なしでも T2 で 100%、T3 で 85.7%と十分に維持されており、T3 の FXIII では有意差が認められた ( $P < 0.0001$ ) (図 4A)。血漿輸血によって FXIII 活性の十分なレベルが維持されたのは T2 では 44%、T3 では 27%に過ぎなかったが、フィブリノゲンの十分なレベルは T2 では 67%、T3 では 91%で維持された (図 4B)。

#### 結論

FXIII 活性は出血性ショックの初期には低く、血漿輸血を行っても、蘇生中 FXIII レベルは十分に維持されなかった。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度