

学位授与番号：乙3189号

氏名：福島 東浩

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成29年4月12日

学位論文名：

Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Administration May Increase Postoperative Bleeding - A retrospective Cohort Study -

学位論文名（翻訳）：

(術中ハイドロキシエチルスターチ70/0.5製剤投与による術後出血量増加の可能性について-後方視的コホート研究-)

学位審査委員長：教授 坂東興

学位審査委員：教授 柳澤裕之 教授 武田聡

# 論 文 要 旨

論文提出者名	福島 東浩	指導教授名	上園 晶一
--------	-------	-------	-------

## Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Administration May Increase Postoperative Bleeding - A retrospective Cohort Study -

(術中ハイドロキシエチルスターチ 70/0.5 製剤投与による術後出血量増加の可能性について-後方視的コホート研究-)

著者名 : Toko Fukushima, Shigehiko Uchino, Tomoko Fujii, Masanori Takinami, Shoichi Uezono

誌名 : Journal of Anesthesia (2016 年 9 月 accept)

[緒言]近年, 大規模臨床研究で分子量 130kD 以上の Hydroxyethyl starch(HES)製剤投与と出血傾向との関連性が示唆されている。一方日本で永く使われてきた分子量 70kD の HES 製剤(HES70/0.5)は臨床研究が少なく, 副作用についての評価は困難であった。そこで今回、我々は術中の HES70/0.5 投与と術後の出血傾向との関連について検証を行ったので報告する。

[方法]研究デザインは単施設, 後方視的コホート研究。対象は 2010 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日に東京慈恵会医科大学附属病院 ICU に 24 時間以上滞在した産科, 肝移植患者を除く 18 歳以上の術後患者。ICU と手術室のデータベースからデータを抽出, 術中 HES70/0.5 投与群と非投与群に分け比較検討した。1 次アウトカムは ICU 入室後 24 時間のドレーン出血量とした。また両群, 傾向スコアを用いてマッチングし, 両群間の比較・検討も併せて行った。

[結果]対象患者は 869 例(HES 群: 653 例, Control 群: 216 例)。2 群間で患者背景が大きく異なったため傾向スコアを用いてマッチング, 各群 190 例ずつマッチした。マッチング後の比較では HES 群でドレーンからの出血量が有意に多かった( $400 \pm 479\text{mL}$  vs.  $260 \pm 357\text{mL}$ ,  $p=0.003$ )。

[結語]術中の HES70/0.5 投与と術後出血との関連が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

福島東浩氏の学位請求論文は主論文 1 編よりなり、「**Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Administration May Increase Postoperative Bleeding- A Retrospective Cohort Study**」(術中ハイドロキスエチルスターチ 70/0.5 製剤投与による術後出血量増加の可能性について -後方視的コホート研究-)と題するもので、英文誌 **Journal of Anesthesia** (2016) (2015/IF: 1.343) に発表されたものである。指導教授は、麻酔科学講座の上園晶一教授である。

以下にこの論文に基づく論文審査会の結果を報告する。

近年諸家の報告により、**Hydroxyethyl starch (HES)**製剤投与と出血傾向との関連性が示唆されてきたが、わが国で最近まで使われてきた分子量 70kDa の HES 製剤(HES70/0.5)は、これまで纏った臨床研究が少なく、その副作用についての評価は困難であった。本研究は、2010年1月1日から2012年12月31日の期間に、東京慈恵会医科大学附属病院ICUに24時間以上滞在した患者のうち産科、肝移植患者を除く18歳以上の患者869例を対象とし、術中のHES70/0.5投与と術後の出血傾向との関連性を検証した単施設、後方視的コホート研究である。著者らは、術中にHES70/0.5が投与された653例と、投与されなかったコントロール群216例について、傾向スコアを用いて患者背景をマッチングさせ、各々190例ずつのマッチング後の比較において、ICU入室時の血小板並びにフィブリノゲン値がHES群で有意に低く、また術後24時間のドレーンからの出血量はコントロール群に比しHES群で有意に多かったと結論づけている。

口頭試問による学位審査は平成29年3月22日、柳沢裕之教授、武田聡教授出席のもと公開で行われた。福島氏は本研究の対象となったHES70/0.5の構造と、欧米で広く用いられてきたHES130/0.4との違いを具体的に説明した後、本後方視的コホート研究のデザイン、用いられた統計手法、主要評価項目、副次評価項目について説明した後、明確に議論を展開し、結論を導いた経緯を説明した。さらに、本研究の限界についても率直に述べた後、今後の展望としてどのような研究が実施されるべきかについて、的確な指摘を行なった、席上以下の質問があった。

- ・ HES 70/0.5 使用群で ICU 入室時に血小板、フィブリノゲン値の減少が見られるが、DIC 様の症状は見られなかったか？
- ・ HES 70/0.5 使用群で見られる VIII 因子並びに vWF 因子減少のメカニズムは何か？
- ・ 術中、HES 70/0.5 を投与する基準はどの様にして決定されているか？

- 術前の患者背景の内、肝機能の影響、抗凝固薬の影響は調べられているか？
- 除外基準として産科症例と肝移植症例をあげているが、胸部大動脈瘤など、同様に多量の術中出血が予想される症例を除外しなかったのはなぜか？
- 本研究の様な、大規模後方視的コホート研究では、必ず問題となる欠損値の扱いはどの様になされたか？
- データの **validation** はどの様に実施されたか？
- 主要エンドポイントとして、ICU 入室後 24 時間におけるドレーンの出血量を挙げているが、ICU 入室後の血液製剤の投与が、ドレーンの出血量に影響を及ぼしていることはないか？
- 本研究の結果に基づき、今後実施されるべき前向き試験は、どの様な研究デザインで実施されるべきか？

福島氏はこれらの質問に対して極めて明確かつ的確に回答を行った。

本論文は、単施設後ろ向き観察研究であるが、洗練された統計手法を用い、HES 70/0.5 の術中投与と術後出血の関連を示したこれまででもっとも規模の大きな臨床研究であり、今後の術中の麻酔科管理において大変重要な示唆を与える研究である。よって、本論文審査委員会は本論文を学位申請論文として十分価値があるものとして推薦する。