

氏 名	中 ^{なか} 間 ^ま 楽 ^{らく} 平 ^{へい}
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 810 号
学位授与年月日	令和 3 年 8 月 12 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	D-dimer を用いた外傷全身 CT の適応に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 守 谷 俊 (委 員) 教授 松 木 充 准教授 小 山 寛 介

論文内容の要旨

1 研究目的

外傷の初期診療の画像診断では、CT が重要な位置を占める。近年では機器の性能向上と撮像時間の短縮により、短時間でより正確な損傷部位の情報を得るためしばしば全身 CT が撮像されてきた。特に外傷領域では「外傷全身 CT (trauma pan-scan)」と呼称され、本邦でも保険収載されている。

広い撮像範囲となることから外傷全身 CT の最大の問題点は放射線被曝である。現時点では明確な適応がなく、むやみに撮像することに関しては警鐘が鳴らされている。ゆえに、外傷全身 CT を撮像すべき患者を見極め、いかに安全に適応を制限していくかが課題となっている。

全身 CT の要否をどのように決定するかに関しては先行研究があり、臨床情報を元に外傷全身 CT の適応を決定するスコアの報告があるが、煩雑で迅速性に欠けるという点があり、実際の外傷診療の場で使用できない。

不要な外傷全身 CT を減らすこのできる簡便かつ客観性に優れた指標が望まれるが、現時点では存在しない。われわれは、外傷全身 CT の適応を安全に絞り込むことのできる指標として、外傷の重症度と相関すると報告されている D-dimer に着目した。

本研究の目的は、D-dimer 値と多発外傷患者における外傷全身 CT 所見との関係性から、D-dimer の値により単独外傷か多発外傷かの鑑別の可否を検討することとした。

2 研究方法

2014 年から 2017 年にかけて鈍的外傷により済生会宇都宮病院を受診した患者のうち、受傷後 24 時間以内に造影剤を用いた外傷全身 CT を撮像、さらに D-dimer を測定した患者を対象とした。

AIS コーディングにより 5 つの部位に大別し (頭頸部、顔面、胸部、腹部、四肢・骨盤)、5 つの部位のうち 1 つが AIS ≤ 5 かつ他の部位は AIS ≤ 1 を満たすものを“単独外傷”と定義した。

D-dimer の値を用いて ROC 曲線を作成し、その曲線下面積も評価した。さらにそれぞれの D-dimer 値における感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算出し、外傷全身 CT の必要性を除外することができる値 (すなわち単独外傷を予測できる値) を検討した。

3 研究成果

期間内に受診した鈍的外傷患者のうち 496 名が選択基準を満たした。単独外傷は 212 名が該当した。D-dimer 値に対応する単独外傷の ROC 曲線を作成すると、曲線下面積は 0.861 (95%信頼区間 : 0.815-0.907) であった。

D-dimer のカットオフ値ごとの検査精度を算出すると、 $2.5 \mu\text{g/mL}$ と設定した場合が最も精度が高く、単独外傷を予測する特異度および陽性的中率はそれぞれ 100%であった。また、この値以下の患者数は約 30% (283 名中 76 名)を占めていた。

4 考察

本研究では、D-dimer のカットオフ値を $2.5 \mu\text{g/mL}$ に設定した際に単独外傷に対する特異度が最も高くなることを示した。つまり、D-dimer が $2.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であるならば単独外傷と判断可能であり、選択的 CT で十分であることが示唆される。

さらに、本研究の母集団では、D-dimer が $2.5 \mu\text{g/mL}$ 以下を満たす割合は約 30%であった。本研究の結果を当てはめた場合、相当数の患者が安全に外傷全身 CT を避けることができた可能性がある。

臨床現場で本研究の結果を適応する場合、バイタルサインが安定しているものの、病歴や身体所見で十分な評価が困難な患者に対し D-dimer 値を用いて単独外傷を予測し、外傷全身 CT の要否を判定するという使用法が提案できる。その結果として、外傷全身 CT に伴う過大な放射線被曝や不必要な造影剤使用による二次的な健康被害の削減にもつながると考えられる。

5 結論

外傷診療において、D-dimer が $2.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であれば高い特異度で単独外傷を同定可能とし、被曝量の多い外傷全身 CT の削減に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文では、外傷患者に対して一般的に行われている全身 CT 検査の必要性に着目し、D-dimer が単独外傷か多発外傷かを鑑別の可否に検討し、D-dimer が $2.5 \mu\text{g/mL}$ 以下ならば単独外傷である特異度が高く全身 CT を回避することが可能であり、放射線による被曝を抑えることが可能であることを示した。

外傷診療の primary の評価では、生理学的徴候より蘇生治療を行い、気道、呼吸、循環が安定すれば、secondary の評価で視診、触診、聴診、打診により全身診察を行って外傷全身 CT を施行することが一般的となっている。しかしながらすべての外傷症例に全身 CT を行うかについてはそれぞれの救急医の裁量に任されていた。本論文では、外傷診療のフローに今まで存在しなかった血液凝固検査である D-dimer に着目し、単独外傷か多発外傷かをその値から見分けることにより無駄な CT 検査を省き放射線被曝を回避する可能性を臨床的意義として示した。D-dimer 値により、通常施行される外傷 CT を回避することは、外傷診断の可視的損傷部位把握を CT によ

り行うのではなく、血液凝固検査により間接的に把握することに新規性があると考えられる。外傷患者に対する全身 CT の必要性を通常の診療ではなく、血液検査項目を用いて選定し過大な放射線被曝の可能性を防止するためといった発想は、救急の最前線である救命救急センターにおいて多くの外傷患者を診療し、その後、放射線診断学の道を選択した申請者特有の着眼であり独創性も兼ね備えている。

本論文では上記の学問的意義、新規性、独創性を特徴付けるために問題点を示し改訂することによりさらに洗練された内容になると判断した。そうしたことから以下の数字片カッコに対して修正を行い論文中に記載することとした。

1) **D-dimer** を検討してみた際に幸運にも本研究のデータが導かれた内容の討論があったが、現在、外傷診療における血液凝固検査に役割や位置付け何かを一般論として言及していただきたい。程度や部位によって特徴があるのならば追加していただき、**D-dimer** 以外の血液凝固検査においての外傷における研究にもどの程度関与しているか説明が必要である。

2) 一般外傷診療のどの時点で **D-dimer** を測定するか言及していただきたい。発表の際に提示された測定キットはもちろん便利であるかもしれないが一般的にはどの施設でも持ち合わせているものではない。有用なマーカーとして求められる条件である迅速性、簡便性、経済性、高感度・高特異度の観点から外傷患者の **D-dimer** に関する考察を述べていただきたい。

3) 論文では前向き研究が必要であると言及しているが本結果の研究を発展させていくためにはどういった前向き研究デザインを考慮しているのか具体的に言及すべきである。最後に、現在もなお現場で奮闘している救急医に今回の研究結果から導かれる最も伝えたいメッセージを入れてはどうかと考える。

4) 今回は造影剤を使用しているため、患者の中で腎機能不良例(血清クレアチニン値が 1.5 mg/dl 以上または、 $\text{eGFR} 45 \text{ ml/min /} 1.73 \text{ m}^2$ 未満)が何例含まれていたかを記載する必要がある。発がんのリスクを高める被ばくを低減させることが大きな目的と記載されていることから、方法では、CT 撮像時のプロトコール(管電流、管電流など)、造影剤注入量、注入スピード、スキャンタイミングを記載し、結果に被ばく線量を集計し、記載する必要がある。

5) 多発外傷では **D-dimer** が $2.5 \mu\text{g/mL}$ より高値であったという結果であった。例えば、肋骨骨折 AIS2、腎表在性損傷(腎皮質に留まる損傷) AIS2 の多発外傷でも **D-dimer** が $2.5 \mu\text{g/mL}$ より高値になるのかは疑問である。その際の討論で、「今後、症例を重ねるとそのような症例が含まれる可能性があります。」と回答した。そうしたことから、今回検討した単独外傷、多発外傷患者の AIS の内訳が分かる表が必要であろう。

6) 造影剤使用による腎機能の悪化も重要な問題であることが共通認識された。造影剤の意義として①固有臓器の損傷、②extravasation の検出があり、これらは血管内皮損傷と密接に関係し、**D-dimer** 値が低ければ、造影を回避して、単純 CT のみで被ばく線量も減らすことが考えられる。考察では、腎機能を側面とした考察を記載し、今後の検討課題として述べる必要がある。

7) **D-dimer** が $2.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であっても、撮影する単独部位を決めることができないことが大きな limitation と予想される。討論における説明で申請者は、「体表を含めた身体学的所見をチェックし、撮像範囲を決める必要があります。」と表現した。しかし、外傷パンスキャンの意義として、体表からでは分からない臓器の損傷を検出することであり、矛盾が生じる。この大きな limitation の解決する方法を具体的かつ論理的に述べていただきたい。

8) 今回の単独外傷の診断としては、感度が30～40%程度であり単独外傷の一部を同定しているに過ぎない。単独外傷と多発外傷を分ける弁別能は決して高くなく、「結論」の「高精度で単独外傷の鑑別を可能」という文章の記述変更を検討いただきたい。陽性的中率においても有病率に影響されるので、CTを撮影するかどうか恣意的な判断を伴う後ろ向きの単施設研究で、陽性的中率を論じる必要性があるのか言及していただきたい。

9) 「考察」で述べられている「D-dimerが上昇する疾患の併存」、「D-dimer測定までの時間」に関して、論文に示されている臨床所見や検査データが少ない。本件に関する考察での議論が必要であると判断する。

以上のことから、修正点はあるものの新規性及び独創性が十分認められ、審査会における発表及びその後の討論における内容は充実していることから総合的に中間楽平氏の提出論文は、審査委員長含め3名からの指導内容により論文内容の向上を図ることを条件として合格であると判断した。本研究は、今後の外傷診療における血液検査マーカーの組み合わせによりある一定の範疇における外傷診療の簡素化や迅速化に寄与するものと判断した。

試問の結果の要旨

申請者の発表では、外傷診療における社会の損失や初期診療におけるCT検査の重要性について総論を述べたのちに、外傷診療における全身CTはその診断においては利点があるものの不必要な放射線被曝といった欠点を持ち合わせていることが示された。全身CTの適応にむけて最善の適応を模索するなかで、血液凝固検査であるD-dimerを用いて単独外傷か多発外傷かの鑑別が可能かどうかを研究の主題とした経緯を説明した。その結果としてD-dimerが2.5 μ g/mL以下ならば単独外傷である特異度が高く全身CTを回避することが可能であり、放射線による被曝を抑える可能性があることを示唆した。

審査においては、1) 救急診療としての外傷評価、2) 放射線検査としてのCT検査、3) 血液凝固検査としてのD-dimerといった多方面からの質疑が行われた。

1) 外傷評価としては、段階を踏まえて診療を行うD-dimerを行うタイミング。本研究を題材にした前向き研究の現実的な内容。今回の研究から外傷診療を行う救急医に対して最も伝えたいことなどが挙げられた。

2) 放射線検査としては、造影剤使用による腎障害が危惧されることからGFRが低下している症例の存在。単純検査のみであれば放射線被曝の軽減の工夫できるのではないかといったことが挙げられた。

3) 血液凝固検査であるD-dimerからは、外傷によりD-dimerが上昇するメカニズムは外傷によるもののみの影響ではないことや本研究におけるD-dimerの感度特異度からみた検証の問題点などが挙げられた。

それぞれの質疑に対して申請者は丁寧かつわかりやすい説明を行っていた。しかしながら論文審査の結果でも示したが一部内容の修正を必要とする部分があった。内容をするによりよ

り一層の本論文における新規性や独創性が明らかになることが予想された。以下は前述の質疑に対応した応答である。

1) に対して

外傷診療において **primary** の診療が落ちついた段階で、**D-dimer** を用いた迅速キットの提案があった。迅速キットにおいては数分で結果が示されることが利点であるとの説明であった。前向き研究を行うにあたっては、そのクライテリアを全ての外傷を登録するのではなく中等症で **AIS** に基づいた分類をする提案がされた。外傷診療を行っている救急医に対しては、全身 **CT** を行う際には全例に行うのではなく適応を絞ることが重要であると説明された。

2) に対して

外傷診療で行われている造影剤を使用した **CT** 検査は血管外漏出や実質臓器に有用であるがその一方で造影剤による急性腎障害の合併には注意するところである。本研究では腎機能による造影検査の有無は研究のバイアスになった可能性を示した。そうしたことから腎機能の詳細な記載を付け加え、損傷部位の記載も **AIS** に準じた部位別表の必要性を示した。

3) に対して

D-dimer がそもそも本研究の中心的存在になった経緯について説明された。外傷の病態以外でも **D-dimer** の上昇は認められることや外傷における他の血液凝固検査を述べずして **D-dimer** の重要性を知ることは出来ないため論文への記載を考慮する意見があった。本研究における単独外傷の診断位においては **D-dimer** の感度が 30%程度であることから単独外傷のみを同定しているのではないかといった単施設の後ろ向き研究の限界も説明していた。

試問の結果は合格と判断した。内容の修正は認められるものの発表の内容は論理的で終始落ち着いてわかりやすい言葉を用いて説明していた。今後も臨床における研究者としての資質や指導的立場での研究促進が可能な人物であることも現認された。本研究内容は、単一施設の後ろ向き研究であるが、今後の関連した研究が期待される領域であることを追加したい。