

|             |   |
|-------------|---|
| 氏 名         | まつもと しょうけい<br>松本 松圭                               |
| 学 位 の 種 類   | 博士 (医学)   |
| 学 位 記 番 号   | 乙第 836 号  |
| 学位授与年月日     | 令和 4 年 12 月 19 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   | 日本における重症体幹部外傷に対する蘇生的大動脈内バルーン閉塞術 (REBOA)の使用状況とその効果 |
| 論 文 審 査 委 員 | (委員長) 教 授 間 藤 卓<br>(委 員) 教 授 高 橋 宏 典 准教授 伊 澤 祥 光  |

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

近年の外傷診療において蘇生的大動脈閉塞バルーン (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta [REBOA]) が世界的に注目されている。従来、蘇生的大動脈遮断に対しては、開胸大動脈遮断 (Open Aortic Cross-Clamping [ACC]) が行われてきた。しかし、ACC は侵襲度が高く、悪影響を及ぼすことが懸念される。一方、外科的処置を必要としない REBOA は ACC の代替療法として期待されている。

REBOA の効果について、いくつかの Systematic review や Meta-analysis が実施されているが、REBOA の使用が重症外傷における死亡率低下との関連性は認められていない。また、REBOA の歴史は浅く、適応・効果・手技・普及率などの不明な部分が多く存在する。REBOA は大量出血に対するダメージコントロールを行う一時的止血デバイスである。止血戦略を立てる際に重要となる外傷診療体制は海外と日本では大きく異なることから、日本における REBOA の使用状況やその効果を調査しておかなければならない。そして、実践的な使用手技の成功率や合併症についても研究する必要がある。そこで、我々は使用可能な臨床データを用いて REBOA に関する以下の 2 つの臨床研究を行った。

### 2 研究方法

研究 1. 日本における重症体幹部外傷に対する REBOA の使用状況

方法

我々は日本における REBOA の使用状況を調べるために重症体幹部外傷に対する蘇生的大動脈遮断の適応の現状と死亡時間に与える影響を後方視的に検討した。2004 年から 2014 年までに日本外傷データバンク (Japan Trauma Data Bank: JTDB) に登録された重症体幹部外傷患者を対象とした。対象患者を体幹部損傷部位別に胸部、腹部、骨盤外傷に分類し、さらに大動脈閉鎖手技別に Non-aortic procedure 群、REBOA 群、ACC 群と分類した。主要評価項目として、REBOA および ACC を使用した患者の特性を調査した。損傷部位と収縮期血圧 (SBP: systolic blood pressure) が REBOA、ACC の使用患者にどのように関連しているかについて記述した。また、

副次評価項目として死亡時間分布を記述した。

#### 結果

期間中 21,533 名が対象となり、611 名 (3%) で REBOA、322 名 (2%) に ACC が使用されていた。Non-aortic procedure 群と比較して REBOA 群と ACC 群の患者は、重症度が高く、死亡率 (19%, 68%, 93%, respectively) も高値を示した。REBOA と ACC の使用率は、それぞれ胸部外傷 0.8% vs. 0.9%、腹部外傷 6.2% vs. 2.4%、骨盤骨折 4.1% vs. 1.0% であった。収縮期血圧との関連について調べると、REBOA 群と ACC 群で比較したところ、重度のショック (SBP 0-50 mmHg) を伴う患者では、REBOA 使用率は低く、ACC 使用率が高い傾向であった (28.8% [172/597] vs. 46.7% [134/287])。特に心停止患者では、REBOA 使用率が非常に低かった (1.8% [11/597] vs. 15.3% [44/287])。一方、収縮期血圧 59mmHg 以上の患者に関しては、REBOA 使用率が ACC よりも高かった (71.2% [425/597] vs. 53.3% [153/287])。つまり、心停止や重症ショック患者で REBOA よりも ACC が多く選択される傾向であった。

死亡患者の死亡時間分布については、全体のうち、来院後 24 時間以内の死亡が 65% を占めていた。そのうち来院後 8 時間以内の超早期死亡について調べると、死亡累積曲線は、それぞれの群で異なる特徴を示した。REBOA 群の死亡累積曲線は、緩やかに上昇し、ACC 群の死亡累積曲線は来院時より急激に上昇していた。

#### 考察

現時点において米国の専門家の意見では、腹部・骨盤外傷および軽中等度のショックでは REBOA を選択し、胸部外傷および重症のショックでは ACC を優先的に選択するように推奨している。本研究から、本邦の大動脈閉鎖手技の選択は、この推奨方針と大部分が一致していた。しかし、いくつかの重症胸部外傷や心停止患者にも REBOA が使用されており、REBOA が不適切に使用された可能性がある。また、本研究では、REBOA 群で、来院後 2 時間以内の早期死亡は少なく、ACC 群では、来院直後より多くの患者が死亡していた。このことから、REBOA 群は超急性期死亡を回避する可能性が考えられた。

#### 研究 2. External measurement 法による REBOA の標的部位への留置精度についての検討方法

実際に REBOA を使用する際、日本で一般的に頻用されている External measurement 法によるバルーン留置の精度と安全性について、単施設後方視的観察研究にて検証を行った。済生会横浜市東部病院で 2004 年から 2018 年まで REBOA を使用された患者 38 名を対象とした。REBOA 留置の標的領域により、患者を Target zone 1 と Target zone 3 の 2 群に分類した。患者背景と外傷特異的因子を収集し、2 群間で比較した。REBOA 留置部位は Zone 1、2、3、その他に分類した。主要評価項目として標的部位への留置成功率とし、非標的部位への留置 (Non-target zone placement=不成功) と標的部位への留置 (Target zone placement=成功) の患者特性、臨床転帰を単変量解析で比較した。

#### 結果

観察期間 11 年間で、38 名の患者が対象となった。全体として年齢中央値 42 (25-55) 歳、収

縮期血圧中央値は 72 (40-95) mmHg、ISS 中央値は 34.0 (23.0-45.0)であった。受傷機転は 92.1%が鈍的外傷であった。外傷による主な出血部位は、腹部 (44.7%) が最も多く、次に骨盤 (36.8%)であった。30 名 (79%) は Target Zone 1、8 名 (21%) は Target Zone 3 での使用であった。全体の REBOA 留置の成功率は 71%であった。Target zone 別の留置成功率は、Target Zone 1 よりも Target Zone 3 で優位に低かった (86.7% vs. 12.5%, Relative risk 6.56, 95% CI 2.54 to 17.0,  $p<0.001$ )。バルーンの留置された部位は Zone 1 に 76%、Zone 2 に 21%、Zone 3 に 3%であった。Non-target zone placement と Target zone placement との比較したところ、両群間の患者特性に違いは認めなかった。また、24 時間以内死亡率および院内死亡率は Non-target zone placement と関連性は認められなかった (36.4% vs 55.6%,  $p = 0.476$ . 36.4% vs 66.7%,  $p = 0.147$ , respectively)。Non-target zone placemen 群 2 例に REBOA 関連合併症を認め、それぞれ大動脈解離と下腿コンパートメント症候群であった。Non-target zone placemen 群 8 例が Zone 2 に留置されていたが、腹腔内臓器虚血の有害事象は認められなかった。

### 考察

Target Zone 3 への留置は難しいことが示唆された。今回の研究では、Target Zone 3 への REBOA 留置は、External measurement 法では難しいことが示された。この結果にはいくつかの理由が挙げられる。第一に、Zone 3 は Zone 1 よりも解剖学的に短い。第二に、術者は腸骨動脈内でのバルーン拡張を恐れて、REBOA をより頭側に留置してしまう可能性がある。第三に、Zone 3 への留置の目印となるポイント (臍部上 5cm) が深すぎる可能性がある。第四に、人種、年齢、体格、医学的背景などのいくつかの要因により、大動脈の形態が異なるかもしれない。

REBOA バルーンの留置方法は、画像で確認する方法とブラインドで行う方法に大別される。画像で確認する方法はブラインドで行う方法よりも信頼性が高い。本研究結果から External measurement 法単独では正確に留置できると言い難く、画像で確認する方法と併用することが望ましいと考えられる。現時点では、REBOA の最適な挿入方法を定めることができないが、患者の状態や施設の医療資源、術者の経験数などを考慮して選択すべきである。

### 3 結論

日本の臨床現場では重症体幹部外傷に対して、ACC よりも REBOA の使用率が高かった。しかし、心・大血管損傷などの重症胸部外傷で使用されているケースも認められ、REBOA が不適切に使用されている可能性が示唆された。また、大動脈遮断手技の違いにより、それぞれ死亡時期が異なっていた。Morbidity & Mortality Conference や Peer review などの外傷診療の質の評価において、死亡時間は非常に重要な要素であり、本研究のデータが有用に活用できると考えられる。また、External measurement 法は、Target Zone 1 には高い成功率を認めたが、Target Zone 3 へ正確に留置することは困難であることが示唆された。このことから、Target Zone3 留置を目的とする REBOA 使用には、External measurement 法は適しておらず、他の挿入方法を検討すべきである。以上から日本の重症体幹部外傷に対する REBOA の使用状況を明らかにした。本結果が今後の重症外傷診療のアウトカム改善の一助となる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

今日の外傷治療において注目されている Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) にかんする論文である。REBOA については、以前より循環動態が不安定な外傷について有効である可能性が指摘され、多くの検討がなされつつも今日まで明らかな有効性が確認できていない歴史がある。それを受けて本論文は、日々の診療でも REBOA を使用する機会の多い筆者が、その有効性についてあきらかにすべく当初 3 つの論文をまとめていた。

しかし残念ながら、内容が未熟で一貫性がなく、そもそも前提として提出された論文が投稿規定に合っておらず、引用図の引用許可を得ていないなど、論文を作成する上での著者の基本的な姿勢や資質に疑念を呈さざるをえない状況であったが、審査委員各位の指導・指摘により、主旨から文脈的にかけ離れた一つの論文を廃止、のこり 2 つの論文をまとめ直し、その他図の number の重複など細かい点を改訂し、難産の末、ようやく学位論文という形になった。主査という立場を代表して、審査に携わった先生方へ改めてここに感謝を表したい。

REBOA の臨床上的効果については、長年内外から注目されているところであるが、今回の解析の結果としても残念ながらその明確な有効性を示すことができなかった。とはいえ、多くの症例を集積している日本外傷データバンクを用いて、使用状況の調査と、その効果を解析した 2 点には学問的な医学的な意義が認められ、また有効性を示せなかった理由についての考察は一般の論文とは異なりまた意義を持つものと考えられる。

以上の 3 度の改訂の経過、また指摘に対して真摯に対応した著者の態度を踏まえて、三者で内容についても議論を薦めた結果として、改訂後の本論文に関しては、学位論文として相応しい質・量、内容・水準を備えていると、審査員全一致で判断されるにいたった。

## 試問の結果の要旨

発表者によって、論文の概要と、それに基づいた詳細なプレゼンテーションが行われた。

もともとの論文が体裁などの問題とまとまりに欠けていたため、質問も各研究に分散してしまったが、まずは論文に望むに際しての心構え、論文の体裁の不備と、まとめ方についてアドバイスがなされた。さらに考察に於けるリミテーションについてなど記載についても数多くの指摘なされた。発表者はそれに対して適切なコメントを寄せていた。

これらの指摘が改訂に反映されることを条件として、審査員全員一致で合格と判定とした。