

氏 名	おぐら たかゆき 小倉 崇以
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 732 号
学位授与年月日	平成 29 年 6 月 23 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	外傷性出血重症度スコア (Traumatic Bleeding Severity Score : TBSS) の開発に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 細 谷 好 則 (委 員) 教授 布 宮 伸 教授 守 谷 俊

論文内容の要旨

1 研究目的

大量出血は、外傷における急性期死亡の主要因である。血行動態の不安定な重症外傷患者の診療においては、大量輸血療法の施行が死亡率を低下させるとされている。しかしながら、今日まで同療法の全般的な予後改善効果は確認されてはいるが、その適否基準は明らかではない。そのため、同療法の開始遅延による Preventable Trauma Death が発生している。

欧米では大量輸血療法適否基準に関する研究が進展し、大量輸血療法の必要度を予測する Trauma Associated Severe Hemorrhage Score (TASH Score)が開発された。しかし本邦における TASH Score の検証試験では、高齢者における大量輸血療法の予測精度が顕著に低いことが判明した。したがって筆者は、新たな大量輸血療法予測スコアリングシステムの開発が必要であると考えた。本研究は、より予測精度の高い外傷性出血重症度スコア (Traumatic Bleeding Severity Score : TBSS) を開発し、同スコアを用いて大量輸血療法適否基準を策定することを目的とした。

2 研究方法

本研究は 3 つの研究から構成されている。まず TBSS の開発を行い、続いて TBSS による大量輸血療法の開始基準を策定し、最後に TBSS を臨床導入し、その臨床的意義を検討した。

【研究 I : TBSS の開発】

[研究 I -A : 大量輸血療法関連因子の抽出]

2008 年 1 月から 2009 年 12 月の二年間に、前橋赤十字病院に救急搬送され、Intensive Care Unit (ICU) に入室した重症外傷患者を対象とした。対象者を大量輸血療法群と非大量輸血療法群に二分し、後方視的に単純二群間比較を行った。

[研究 I -B : TBSS の作成]

研究 I -A における二群間比較にて有意差のあった項目を大量輸血療法の予測因子として採用し、それらを説明変数に、大量輸血療法の有無を目的変数として多変量 Logistic 回帰分析を施行し、重症外傷における大量輸血療法の予測モデルを構築した。さらに同解析の Odds Ratio を整数化し、外傷性出血重症度スコア (TBSS) を作成した。

[研究 I -C : TBSS の精度評価]

2010 年 1 月から 2012 年 3 月までに同院 ICU へ入室となった重症外傷患者を対象に、来院時の TBSS と、TASH Score および Assessment Blood Consumption (ABC) Score を後方視的に計算し、大量輸血療法に対する予測精度を Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC) により比較検討した。

【研究Ⅱ：TBSS による大量輸血療法開始基準の策定】

2010 年 1 月から 2013 年 3 月までに同センターICU に入院した重症外傷患者を対象とし、大量輸血療法に対して 95%の特異度を呈する TBSS 値を同療法高リスク群の Cutoff 値、95%の感度を呈する TBSS 値を低リスク群の Cutoff 値と定め、それぞれの Cutoff 値を調査した。

【研究Ⅲ：TBSS 臨床導入】

2013 年 4 月から 2016 年 3 月までの期間に、同院に搬送となった外傷患者を対象に、TBSS17 点以上を大量輸血療法開始基準とした前向き介入研究を行った。本研究では、2010 年 1 月から 2013 年 3 月までの期間に同療法を要した外傷患者を比較対象とし、それぞれの群における来院から輸血開始までの時間、および、第 30 病日における生存率を比較した。

3 研究成果

【研究Ⅰ：TBSS の開発】

[研究Ⅰ-A：大量輸血療法関連因子の抽出]

119 人が登録され、①年齢、②Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST) 陽性箇所数、③骨盤骨折の重症度、④血清乳酸値は大量輸血療法群で高く、⑤初期輸液療法施行後収縮期血圧は大量輸血療法群で有意に低かった。これらは、大量輸血療法の必要性を示唆する因子と考えられた。

[研究Ⅰ-B：TBSS の作成]

上記①～⑤を説明変数に、大量輸血療法の有無を目的変数として多変量 Logistic 回帰分析にて重症外傷における大量輸血療法の予測モデルを構築し、同解析の Odds Ratio を整数化することで TBSS を作成した。

[研究Ⅰ-C：TBSS の精度評価]

113 人が登録され、大量輸血療法に対する TBSS の AUC は、TASH Score および ABC Score のそれよりも有意に高値であった (TBSS vs TASH Score; 0.985 vs 0.892, $p<0.001$) (TBSS vs ABC Score; 0.985 vs 0.813, $p<0.001$)。

【研究Ⅱ：TBSS による大量輸血療法開始基準の策定】

登録された 264 人の調査により、大量輸血療法高リスク群の Cutoff 値は 17 点、低リスク群の Cutoff 値は 10 点であった。以上より、TBSS17 点以上を大量輸血療法開始基準とした。

【研究Ⅲ：TBSS 臨床導入】

上記基準を臨床導入した群では、導入する以前の患者群と比較し、来院から輸血開始までの時間は有意に短縮し (32.7 分 vs 100.1 分)、第 30 病日の生存率も有意に改善した (91.5% vs 69.4%)。

4 考察

[外傷患者の高齢化と TBSS の臨床的意義]

わが国では、社会の高齢化と共に外傷患者も高齢化している。高齢者の外傷は病態生理学的に

特殊であり、大量輸血療法を予測することが難しい。TBSS は患者年齢をその評価項目の一つとして採用している点に新規性があり、高齢の外傷患者を多く含む母集団においても、その予測精度は高く維持された。外傷患者の高齢化が進むわが国の大量輸血療法予測スコアリングシステムとしては、TBSS が適している。

[TBSS による大量輸血療法開始基準策定の臨床的意義]

TBSS の特徴のひとつに、実用的な大量輸血療法開始基準の策定に成功した点が挙げられる。従来の重症外傷診療では、大量輸血療法の開始判断に迷いが生じやすく、介入が遅延しがちであった。しかしながら TBSS により同基準 (TBSS17 点以上) が明確化したことにより、診療担当医は、同療法開始判断を円滑に進め、それを必要とする患者に対して遅滞なく輸血を開始することが可能となった。本研究では、TBSS が早期の大量輸血療法開始を実現し、予後の改善をもたらせることが確認された。

5 結論

重症外傷における新規の出血重症度スコアとして開発された TBSS は、欧米を中心に発表されているスコアリングシステムよりも、大量輸血療法の予測精度が優れていた。また TBSS は大量輸血療法開始基準の策定にも成功し、その臨床導入により、来院から輸血開始までの時間短縮と予後改善効果が臨床的に確認できた。TBSS は、外傷患者の高齢化が進むわが国の大量輸血療法予測スコアリングシステムとして適している。

論文審査の結果の要旨

- ・本学位論文内容は、外傷性出血の重症度のスコア [Traumatic Bleeding Severity Score: TBSS] を開発・検証し、その有用性に関する研究です。
- ・スコアの関連因子の抽出、検証、前向き研究（精度評価）と段階的な研究開発であり、学問的意義が高く、独創性・新規性に優れると判断します。
- ・本研究、すなわち TBSS により、早期に大量輸血を必要とする症例が適格に判断されることが明らかにされました。このスコアリングシステムは、日本初期診療ガイドラインに掲載され、実践的で完成度が高い評価法です。
- ・本研究に関わる英語論文、小倉 崇以氏が第一著者で一流誌に 4 報掲載されており、問題点は指摘できませんでした。

以上より、論文審査の結果を合格とします。

試問の結果の要旨

- ・申請者は時間内に明確に研究内容を説明できました。
- ・審査委員からは、誤字、倫理委員会の具体的番号、学会発表の年代、TBSS を「最適」と表現することの不適切、ダグラス窩の誤認、「序論」と「考察」の重複表現について、指導や質問

がありました。いずれもマイナーな問題点でした。

- ・申請者は適切に対応し、訂正しました。

以上より、試問の結果は合格としました。