

氏名（本籍）	山路文範	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1240号	
学位授与日付	令和5年4月19日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Retrospective Cohort Study to Determine the Effect of Preinjury Antiplatelet or Anticoagulant Therapy on Mortality in Patients with Major Trauma	
審査委員	（主査）教授	岩田 尚
	（副査）教授	古家 琢也 教授 坂口 裕和

論文内容の要旨

【緒言】

欧米および本邦において、高齢化が進み主要な外傷患者における60歳以上の患者の割合は25～50%に及ぶとされる。身体的機能の低下や併存症、定期内服薬、受傷機転などの観点からも高齢者の外傷は若年者のそれとは異なる。高齢者の外傷では死亡率が2.5～5.6倍となるとの報告もある。近年、心血管や脳血管の疾患のため抗血小板薬や抗凝固薬を内服している患者も増加している。重症頭部外傷患者における受傷前の抗血小板薬の内服は死亡率を上昇させると言われているが、一方で関連性がないとの報告もあり、受傷前の抗血小板薬/抗凝固薬の内服が外傷患者の死亡率に与える影響に関しては明確なコンセンサスは得られていない。

本研究は、抗凝固薬の内服、抗血小板薬の内服の有無が外傷患者に与える影響を比較し検討することを目的とした。

【対象と方法】

対象は2017年4月から2018年3月までの間にJapanese Observational Body for Coagulation and Thrombolysis in Early Trauma 2 (J-OCTET2)に登録されたInjury Severity Score (ISS) >16の重症患者1213人とした。対象の除外基準は、同意が得られていない患者、受傷した時間が不明な患者、異なる病院から転院した患者、積極的な治療を拒否した患者、到着時心肺停止であった患者、熱傷患者、妊娠や肝硬変を有する患者、経口内服薬のデータが不明な患者とした。

主要評価項目は来院後24時間の死亡率とし、副次評価項目を28日死亡率、退院時死亡率、手術介入、血管内治療介入、来院後24時間における輸血量とした。複数の交絡変数で調整した多変量線形回帰分析を用いて解析した。

【結果】

本研究の基準を満たす1186名の患者のうち、抗血小板薬を内服していた患者は105名、抗凝固薬を内服していた患者は65名であった。来院後24時間における全体の死亡率は5.6% (66名)であり、抗凝固薬を内服していた患者の死亡率は7.7%であり、抗凝固薬内服患者では抗凝固薬を服用していなかった患者に比して有意に来院後24時間の死亡率が高かった (odds ratio 4.5; 95%CI: 1.2 to 16.79; p=0.025)。一方、抗血小板薬を内服している患者の死亡率は5.8%であり、抗血小板薬を服用していなかった患者の死亡率とは有意な差を認めなかった (odds ratio 0.32; 95%CI: 0.04 to 2.79; p=0.3)。28日死亡率、退院時死亡率、手術介入の有無に関しては、抗血小板薬内服群、抗凝固薬内服群ともに非内服

群と比較して有意差を認めなかった。血管内治療を受けた患者は抗凝固薬内服群の方が抗凝固薬非内服群に比べて有意に少なかった (odds ratio of 0.08; 95%CI: 0.01 to 0.64; p=0.018)。濃厚赤血球液の投与量は抗凝固薬内服群では抗凝固非内服群に比して有意に少なかった (odds ratio 0.34; 95%CI: 0.15 to 0.78; p=0.011) が、新鮮凍結血漿や濃厚血小板の投与量は抗血小板薬投与群の方が抗血小板非内服群に比して有意に多かった (新鮮凍結血漿; odds ratio 2.22; 95%CI: 1.22 to 4.05; p=0.009 , 濃厚血小板; odds ratio 3.16; 95%CI: 1.55 to 6.42; p=0.002)。

【考察】

今回の解析では、外傷患者において抗血小板薬の内服は 24 時間、28 日、退院時の死亡率を上昇させなかったが、抗凝固薬の内服は 24 時間死亡率を上昇させた。24 時間死亡率が上昇していた抗凝固薬内服群では、血管内治療介入が有意に低かった。その原因としては、循環動態安定化のために緊急手術に至った可能性や、血管内治療では対応困難な多発する出血があった可能性が考えられた。抗凝固薬内服群の 28 日死亡率や退院時死亡率に差がないことは、多くの抗凝固薬の半減期は 12 時間程度であり、Golden Hour と呼ばれる早期の死亡率にのみ影響を与えたためと考えられた。一方で、抗血小板薬の内服が死亡率を上昇させていなかったことから、抗血小板薬の休薬のための手術の延期などを考慮しなくても良い可能性がある。

【結論】

抗凝固薬の内服は 24 時間死亡率を上昇させたが、抗血小板薬の内服は外傷患者における増加させなかった。抗血小板薬を内服している外傷患者を診療する際は、手術などを含めた標準治療で対応可能であるということを示唆していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 山路 文範は、高齢者の外傷患者において、抗血小板剤、抗凝固剤の内服の有無が予後に如何なる影響を受けるかを検証し、抗血小板剤の内服は予後に影響せず、抗凝固剤の内服が 24 時間死亡率を上昇させていることを明らかにした。このことは、外傷外科診療の生存率向上のみならず一般的な緊急手術にも通じる知見であると考えられる。本研究結果は、外科学、特に外傷外科、救急医学の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Fuminori Yamaji, Hideshi Okada, Ryo Kamidani, Yuki Kawasaki, Genki Yoshimura, Yosuke Mizuno, Yuichiro Kitagawa, Tetsuya Fukuta, Takuma Ishihara, Kodai Suzuki, Takahito Miyake, Norihide Kanda, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Shozo Yoshida, Shinji Ogura:
Retrospective Cohort Study to Determine the Effect of Preinjury Antiplatelet or Anticoagulant Therapy on Mortality in Patients with Major Trauma
Front in Med 2023;9:1089219.