



NewsLetter

2017
Sept.
特別号

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

周術期出血に対する線溶抑制因子や血小板機能の重要性を明らかに

自治医科大学整形外科学講座（木村敦准教授、遠藤照顕講師、井上泰一講師、竹下克司教授）、病態生化学部門（大森司教授）、分子病態研究部（坂田飛鳥助教、西村智教授）の研究グループは、頸椎手術患者を対象とした前向き観察研究によって、術前の様々な止血パラメーターの中で、線溶抑制因子や血小板機能の周術期出血に対する重要性を明らかとしました。本研究は周術期出血を予測する新たなスクリーニング検査の可能性を示唆するものであり、その研究成果が英文専門誌の PLOS ONE（オンライン版）に掲載されました。そこで、木村准教授に研究の経緯、成果、意義を伺いました。

論文：Kimura A, Ohmori T, Sakata A, Endo T, Inoue H, Nishimura S, Takeshita K.

Hemostatic function to regulate perioperative bleeding in patients undergoing spinal surgery: A prospective observational study. PLoS One. 2017 Jun 16;12(6):e0179829.

Q1. 出血が止まるメカニズムは？

出血が止まるメカニズムは、一次止血と二次止血に区別できます。血管が破れて出血が生じると、血管が収縮するとともに、損傷部で血小板凝集が生じて血栓が形成されます（血小板血栓）。一次止血に引き続き、凝固因子の連鎖反応によってフィブリンが形成されます（二次止血）。一方、過剰な血栓形成は臓器虚血につながる可能性があるため、フィブリンの分解によって血栓を溶解させる線溶系が同時に作用します。手術による出血にも、こうした血栓形成と線溶の作用が影響を与えると考えられますが、これらのどの因子が出血量の予測に重要であるかについて、包括的な検討を行った研究はありませんでした。

Q2. 線溶とはどんな役割があるのですか？

線溶とは線維素（フィブリン）を溶解するということを意味しています（図1）。プラスミノゲンが、プラスミノゲンアクチベーターによって活性化され、プラスミンとなります。プラスミノゲンアクチベーターは血栓溶解薬として脳血栓症の治療に使用されています。一方、プラスミンの抑制剤であるトラネキサム酸は臨床で止血薬として使用されています。プラスミンの生理的抑制物質が α 2-プラスミンインヒビターで、自治医科大学で精製されたタンパク質です。また、プラスミノゲンアクチベーターの抑制物質がプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)です。

Q3. 今回のような研究成果が得られたのですか？

本研究は、頸椎の予定手術患者を対象にした前向き観察研究で、血栓形成と線溶に関連する因子を含む術前の様々なパラメーターの測定が、術中、術後出血を予測しうるかを検討しました。術前に明らかな出血傾向がなくても、詳細な血小板凝集能検査、凝固能、線溶因子と周術期出血量との相関を認めました。術中出血と関連したのは、線溶抑制因子である PAI-1 でした。術後出血と最も関連したのは、肥満の存在でした。

PAI-1はアディポサイトカインとしても知られる線溶抑制因子であり、肥満と良い相関を示します。PAI-1とBMIの中央値によって、患者を4群に分けるとPAI-1低値の肥満群に出血量が多い傾向を認めました(図2)。

Q4. 今後はどのような展開が期待されますか？

PAI-1の遺伝的欠損は重篤な出血傾向を来すため、止血管理にトラネキサム酸を用います。術前検査で線溶抑制因子が低値の患者は、トラネキサム酸で周術期の出血を軽減できる可能性があります。また、整形外科手術においては深部静脈血栓症の高リスク手術に積極的な抗凝固療法が行われますが、線溶抑制因子が低値の患者では、逆に抗血栓療法が出血を助長するかもしれません。これらの線溶抑制因子の測定が、術後管理の個別化に繋がる可能性があると考えています。今後は、より大きな母集団を対象とした研究により、これらの止血パラメーターの臨床的重要性、そのカットオフ値を証明する必要があります。

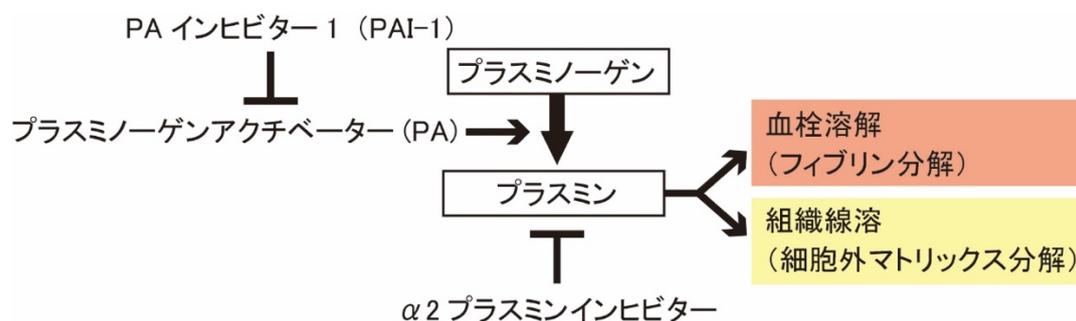


図1. 線溶系

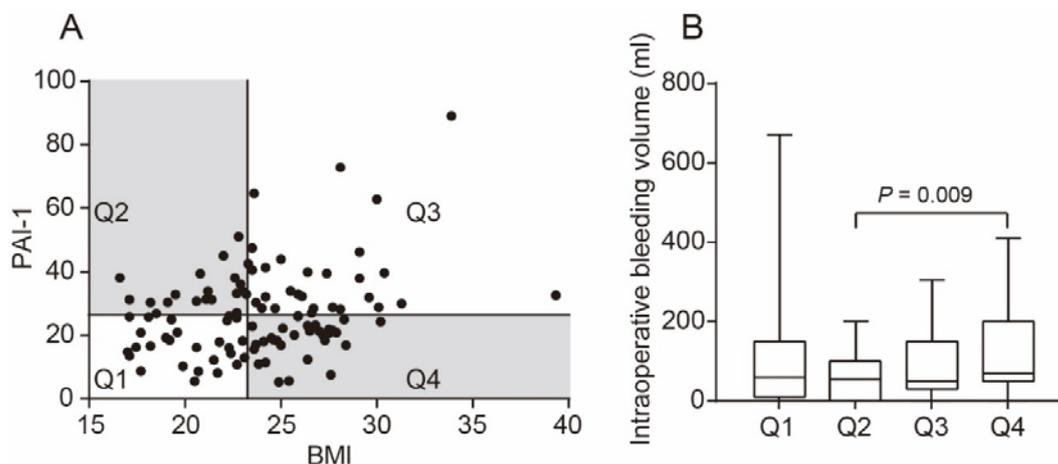


図2. PAI-1 および肥満と術中出血量の関連

PAI-1とBMIの中央値によって患者を4群に分けると(A)、PAI-1低値の肥満群に出血量が多い傾向を認めた(B)。

【発行】自治医科大学 大学院 医学研究科
 広報委員会 地域医療オープン・ラボ