

論文概要

○ 論文題目

Appropriate Use of Intravenous Unfractionated Heparin after

Digital Replantation:

A Randomized Controlled Trial Involving Three Groups

(切断指再接合術後の未分画ヘパリンの適正投与量の検討:

3群間のランダム化比較試験)

○ 指導教員

人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 関堂充教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻

(氏名) 西嶋暁生

目的: マイクロサージャリーの進歩と共に切断指の再接合術の成功率は上昇し、近年の形成外科領域では一般的な治療法として確立されている。一方で、未だに術後の全壊死は 7-29% で認められており、その原因として最も頻度が高いのが血栓形成に伴う血液の循環障害である。未分画ヘパリン(unfractionated heparin: 以下 UFH) はアンチトロンビンⅢと結合し、トロンビンを不活化することでフィブリンの形成を抑制する効果から、これまで血管吻合後の抗凝固薬として広く用いられてきたが、その使用法は担当医や施設により様々であり統一されていない。またその有効性に関しても議論が分かれており、治療方針の不確実さは患者に不利益を与える危険性がある。特に切断指においては、救急外傷であることや搬送する病院が集約化されていないことから、周術期管理の十分な検証がなされてこなかった。我々は 2014 年 9 月に切断指ホットラインを開設し、関東全域の切断指を対応しており、2016 年には血管攣縮に対するプロスタグランジン E1 の効用を報告するなど、再接合術後の画一的な治療法の確立に取り組んできた。今回我々は、生着率や合併症を検討し、UFH の適応や適正投与量(投与不要を含む)を明らかにするため、前向き試験を実施した。

対象と方法: 本試験は 3 群の前向き、単盲検、エンドポイントブラインド、単施設、ランダム化並行群間比較試験とした。対象は 2015 年 9 月から 2018 年 5 月の期間において、血流障害を認める切断指に対して動脈と静脈の両方を吻合した患者とし、3 群は、1) コントロール群: UFH を投与しない群、2) 低用量ヘパリン群: 10,000IU/日を投与する群、3) 高用量ヘパリン群: 15,000IU/日から投与を開始し、活性化部分トロンボプラスチン時間を 1.5-2.5 倍の範囲にコントロールする群、とした。前観察期間は当院の外来受診時から手術終了までとした。試験開始は再接合術が終了した時点とし、投与期間は 7 日間、追跡期間は 1 ヶ月間とした。主要評価項目は術後 2 週間目の生着率とし、副次評価項目は全壊死、部分壊死、合併症(出血、血腫、感染、鬱血、虚血、肝機能障害)の発生頻度とした。各評価は 3 群あるいはコントロール群とヘパリン群(低用量と高用量ヘパリン群の合計)の 2 群で比較した。全ての評価は治療に関わっていない形成外科専門医 3 名で行った。

結 果:285 名の重傷手外傷の患者のうち、101 名が基準を満たし、88 名 (101 患指) が本試験に参加した。年齢、性別、体重、Body mass index、喫煙歴、受傷機転、受傷部位、搬送時間、執刀医、手術方法、手術時間、医療用ヒルの使用に関して、3 群間や 2 群間(コントロール群 vs ヘパリン群)で有意差は認めなかった。主要評価項目において、コントロール群の生着率は 84%、低用量ヘパリン群は 89%、高用量ヘパリン群は 79%であり、3 群間に有意差は認めなかった。また、鬱血の発生頻度はヘパリン群が 21%であり、コントロール群(3%)に比べて有意に高かった(p=0.020)。その他の副次評価項目に関しては有意差を認めなかった。50 歳以上の患者における生着率に関して、コントロール群に対するヘパリン群のオッズ比は 5.40(95%CI, 0.85-34.20, p=0.027)であり、有意に高かった。同様に切断された静脈に対して静脈移植を行った患者におけるオッズ比は 2.50(95%CI, 0.19-32.20, p=0.42)であった。また、高用量ヘパリン群の術後 7 日目の AST は 48.2 U/L、ALT は 49.0 U/L であり、コントロール群に比べ有意に高かった。

考 察:本試験の結果から、基本的に再接合術後の UFH 投与は必要ないが、50 歳以上の場合には有効である可能性が示唆された。また現在、多くの外科医が静脈移植を行った症例に対して UFH を投与していることに関して、本試験では症例数が少なく統計的な有意差はでていないものの、その有効性が窺われた。一方、ヘパリン群の鬱血の合併症の頻度が高いことは、抗凝固作用に伴う易出血性による腫脹や血腫などが静脈吻合部周辺を圧迫したためと考えられた。加えて、高用量ヘパリン群において有意な肝酵素の上昇を認めたことから、活性化部分トロンボプラスチン時間を 1.5-2.5 倍の範囲で厳密にコントロールする際には、UFH の慎重な管理が必要と考えられた。

結 論:今回我々は 3 群によるランダム化並行群間比較試験を行い、切断指に対する再接合術後の UFH の適応や適正投与量を検討した。本試験により、標準的に UFH を使用する必要はないが、50 歳以上の患者においては有効である可能性が示唆された。