

京都大学	博士（医学）	氏名	楠戸 絵梨子
論文題目	Platelet function of whole blood after short-term cold storage: A prospective in vitro observational study (全血短時間冷蔵保存後の血小板機能：前向き試験管内観察研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>希釈式自己血輸血法は大量出血のリスクが高い患者においてその使用が推奨されている。しかし、採取した自己血の保存法はいまだ標準化されていない。本研究は採取した全血を短時間保存する際の保存温度（4℃または22℃）が血小板機能に及ぼす影響を検討した前向き試験管内観察研究である。</p> <p>本研究では、血液凝固に関連する薬剤内服や疾患を有さない健康成人を対象とした。被検者から書面による同意を得た後に静脈血全血 30 ml を採取した。採取血は Pre 群（保存前）、C 群（6 時間 4℃保存）、R 群（6 時間 22℃保存）に分けた。血小板凝集能、血小板第 4 因子（PF4）、β-トロンボグロブリン（β-TG）、P-セレクチン、pH、PO₂、PCO₂、グルコース、乳酸、血小板数、平均血小板容積、赤血球数、平均赤血球容積、トロンボエラストグラフィ（TEG）パラメータを測定した。結果は Pre 群を基準とした C 群と R 群の変化率として示し、2 群間で Wilcoxon の符号順位検定を施行した。標準検査の 1.5 倍を臨床的に有意な差と考え、検出力を 0.80、α レベルを 0.05 とし、さらにデータ欠損率を 15%と推測し、被検者数を 7 名とした。</p> <p>C 群は R 群に比べ、アデノシン二リン酸（ADP）2、4、6 μM またはコラーゲン 1 μg/ml 刺激下の透過光法による血小板凝集率と ADP 刺激下の TEG による血小板凝集率（Aggregation-ADP）が有意に高く、血小板保存病変（platelet storage lesion: PSL）のマーカーである PF4、β-TG、乳酸が有意に低かった。同じく PSL マーカーである P-セレクチンには両群間で有意差がなかった。血小板数についても両群間に差はなかった。</p> <p>本研究は多血小板血漿を用いた凝集能測定のゴールドスタンダードである透過光法によって全血短時間冷蔵保存が血小板凝集能を高く維持することを示し、さらに全血短時間冷蔵保存が PSL マーカーに及ぼす影響を示した点で新規性が高い。後者は、血小板の冷蔵保存が代謝需要を減じ、活性化時に必要なミトコンドリア機能を維持し、PSL を抑制するという既報に一致する。血小板の冷蔵保存は循環血小板の生存時間を短縮するが、希釈式自己血輸血法を行う手術のような迅速な止血を要する場面では血小板の生存時間よりも血小板機能の高さの方が優先されるため、本研究の意義は高いと考えられる。</p> <p>本研究では、全血 6 時間冷蔵保存は室温保存に比べ血小板凝集能を高く維持し PSL マーカーの上昇を抑制した。希釈式自己血輸血法における全血の短時間冷蔵保存は、室温保存に比べて血小板の保存環境を向上し、止血の改善に寄与すると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

医療技術の向上により過去に比べ出血量が減少した術式は多くあるものの、大量出血が起こる場面はまだ多い。しかし高齢化等に伴い同種血輸血は将来的に不足する可能性があり、新鮮な血小板が豊富に含まれる希釈式自己血輸血法は有用な手段となりうる。一方で従来の希釈式自己血輸血法は、血小板機能維持に関しては十分な検討がなされておらず、その方法は標準化されていない。本研究は希釈式自己血輸血法を想定し、全血を短時間保存したときの血小板機能への影響を、保存温度間で比較した。健康成人 7 名から静脈血を採取して 6 時間冷蔵（4℃）保存または室温（22℃）保存した。それぞれの結果はコントロールである血液保存前の値からの変化率として示し、Wilcoxon の符号順位検定を用いて 2 群比較した。冷蔵保存群は室温保存群に比べ、血小板凝集率が有意に高く、血小板の機能マーカーである血小板第 4 因子、β-トロンボグロブリン、乳酸値が有意に低かった。全血を冷蔵保存すると止血に関わる血小板の機能が高く維持されるとともに保存環境も維持されるという結果を示すものであった。

大量出血が予測される手術において希釈式自己血輸血法に期待されるのは高い止血力であり、自己血の冷蔵保存がその効果を高める可能性がある。

以上の研究は希釈式自己血輸血法における全血の短時間冷蔵保存による血小板機能への影響の解明に貢献し、周術期医学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 6 年 2 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降