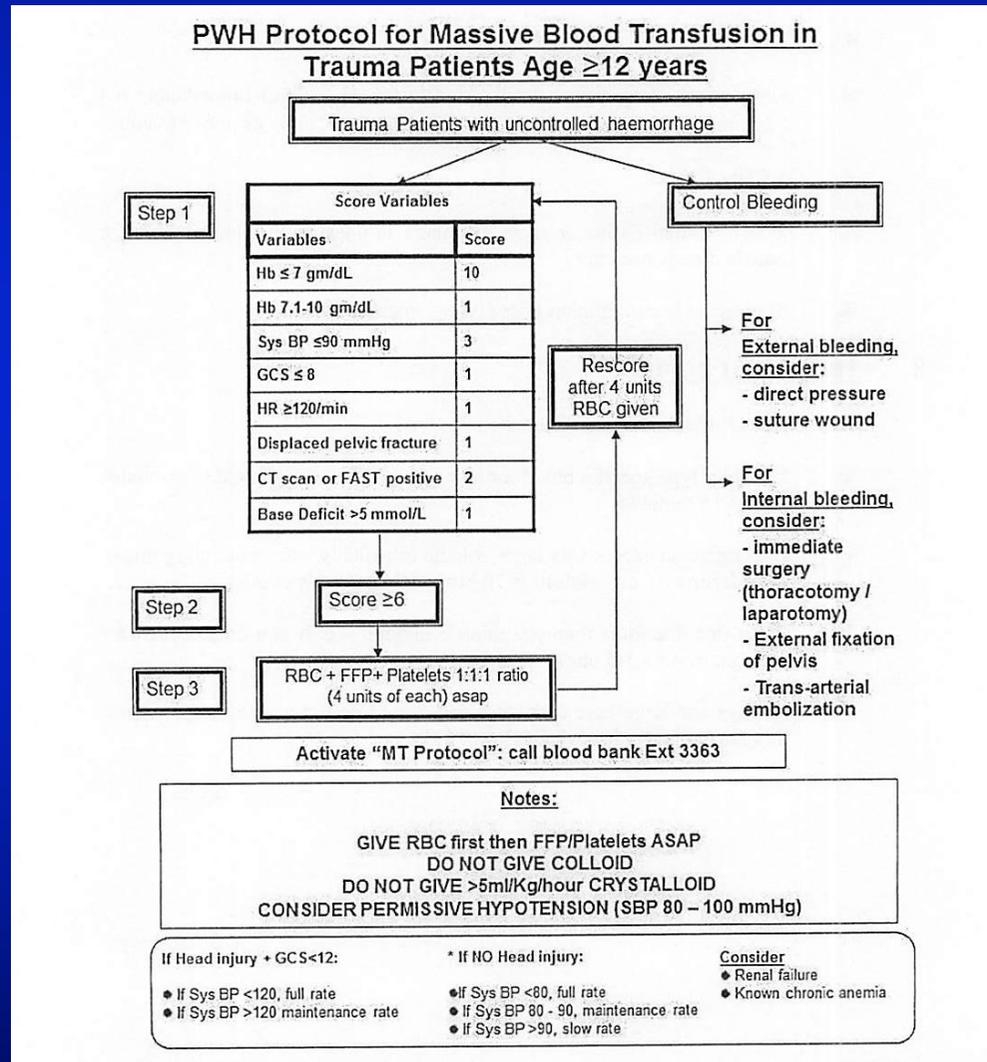


外傷大量出血症例における 輸血治療戦略

山口 充、井口 浩一

海外のMassive Transfusion Protocol

- 米国の外傷センターの85%では病院独自のMTPが存在。
→このうち65%は2005年以降、18%は2009以降に作成されている。



Massive transfusion protocol (MTP) template

The information below, developed by consensus, broadly covers areas that should be included in a local MTP. This template can be used to develop an MTP to meet the needs of the local institution's patient population and resources

Senior clinician determines that patient meets criteria for MTP activation

Baseline:

Full blood count, coagulation screen (PT, INR, APTT, fibrinogen), biochemistry, arterial blood gases

Notify transfusion laboratory (*insert contact no.*) to:
'Activate MTP'

Laboratory staff

- Notify haematologist/transfusion specialist as requested
- Prepare and issue blood components as requested
- Anticipate repeat testing and blood component requirements
- Minimise test turnaround times
- Consider staff resources

Haematologist/transfusion specialist

- Liaise regularly with laboratory and clinical team
- Assist in interpretation of results, and advise on blood component support

Senior clinician

- **Request:^a**
 - 4 units RBC
 - 2 units FFP
 - **Consider:^a**
 - 1 adult therapeutic dose platelets
 - tranexamic acid in trauma patients
 - **Include:^a**
 - cryoprecipitate if fibrinogen < 1 g/L
- a Or locally agreed configuration

Bleeding controlled?

YES

NO

Notify transfusion laboratory to:
'Cease MTP'

OPTIMISE:

- oxygenation
- cardiac output
- tissue perfusion
- metabolic state

MONITOR

(every 30-60 mins):

- full blood count
- coagulation screen
- ionised calcium
- arterial blood gases

AIM FOR:

- temperature > 35⁰C
- pH > 7.2
- base excess < -6
- lactate < 4 mmol/L
- Ca²⁺ > 1.1 mmol/L
- platelets > 50 × 10⁹/L
- PT/APTT < 1.5 × normal
- INR ≤ 1.5
- fibrinogen > 1.0 g/L

当科で目指す大量出血時の輸血・ 輸液戦略の目標

- 外傷患者の救命
- 輸血量の削減

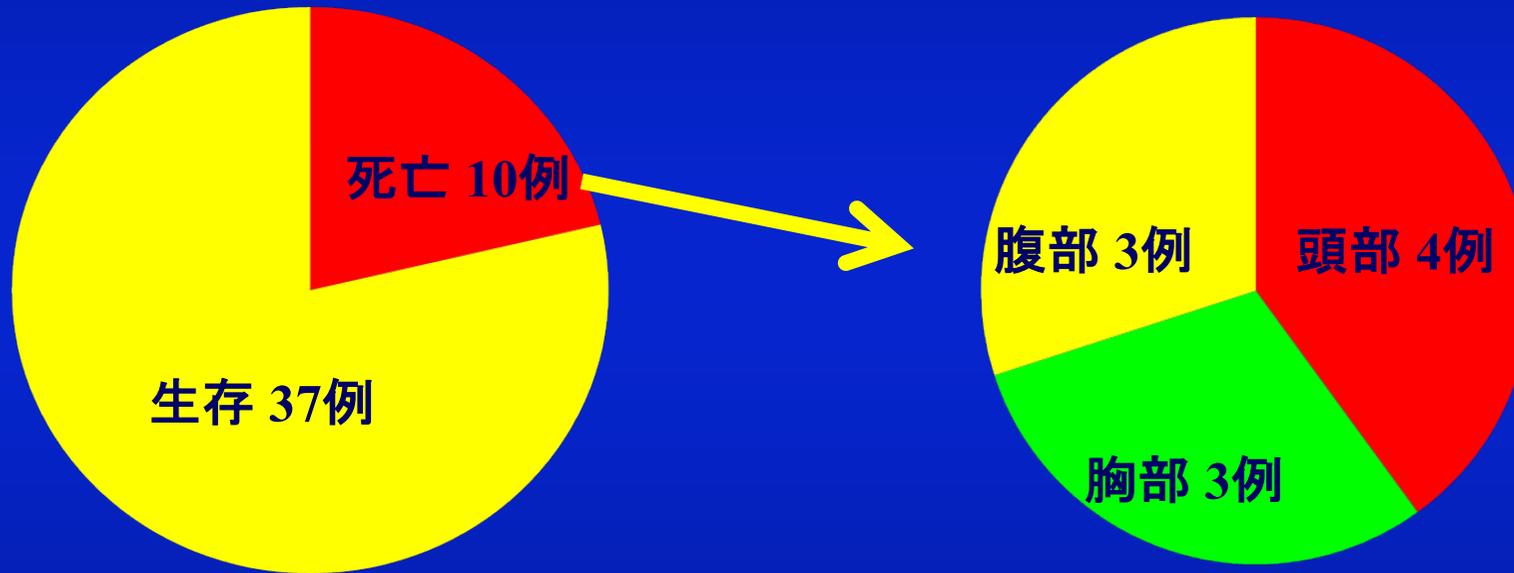
本日決めるべきこと

- 大量出血時の初期治療の血液製剤の使用法
- 凝固製剤の使用法(フィブリノゲンを中心に)
- 輸液・昇圧剤の使用法

大量輸血症例の予後

(2013年4月~2014年1月まで)

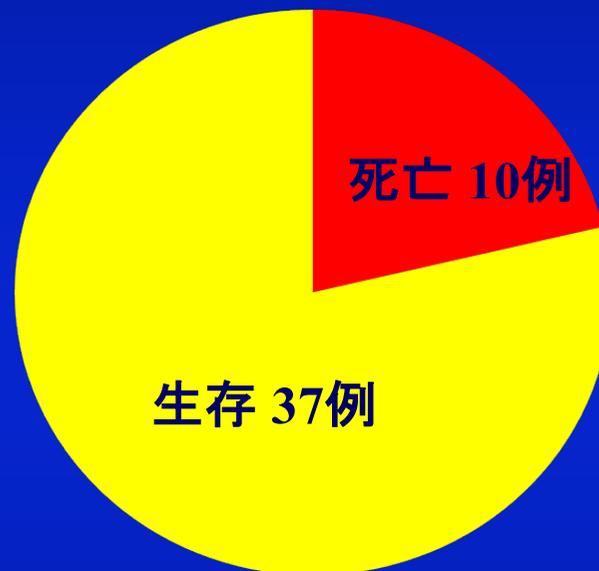
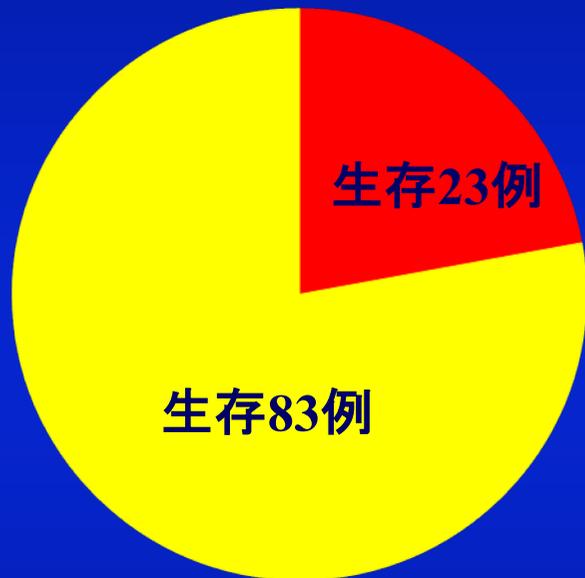
大量輸血; 入院24時間以内にRCC 10U以上輸血した症例
外傷のみ、内因性(消化管出血、PCPS導入など)や熱傷は除く



平均RCC輸血量全体	23	U
死亡例	17.8	U
生存例	24.4	U

死亡例の内訳	頭部外傷	4例
	胸部外傷	3例
	(心破裂 1例)	
	腹部外傷	3例
	(腸管虚血1例)	

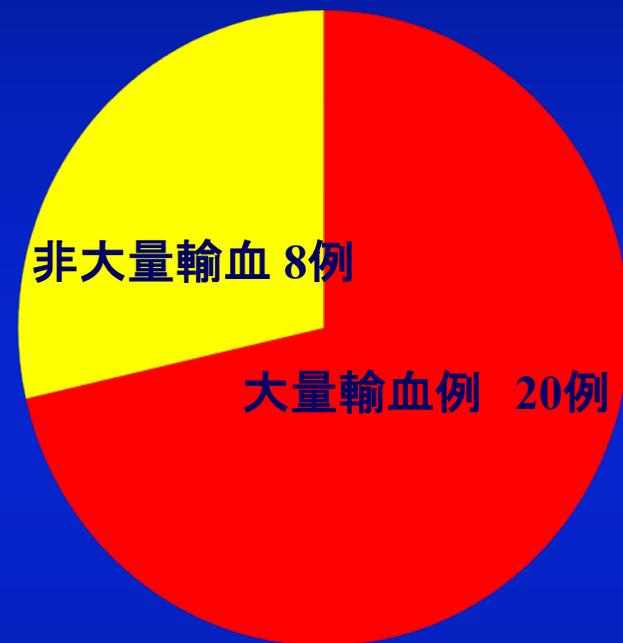
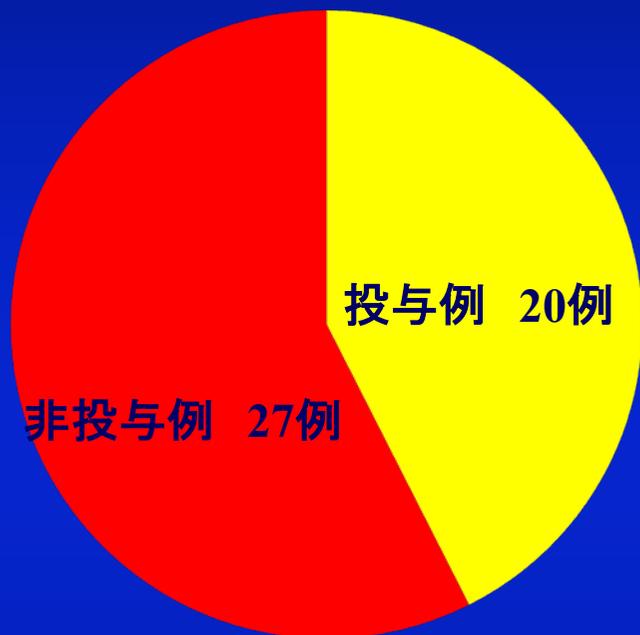
フィブリノゲン製剤使用前後の予後



2010年8月～2012年7月まで
平均輸血量 RCC 25.1 U
 FFP 20.6 U
 PC 11.8 U

2013年4月～2014年1月まで
平均輸血量 RCC 23 U
 FFP 19.3 U
 PC 12 U

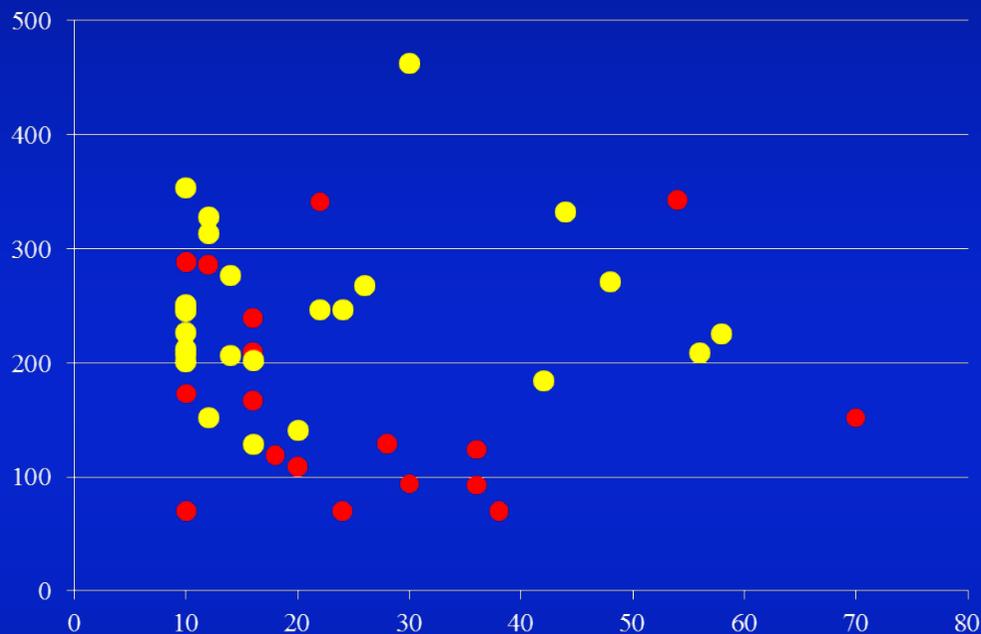
大量輸血とフィブリノゲン製剤



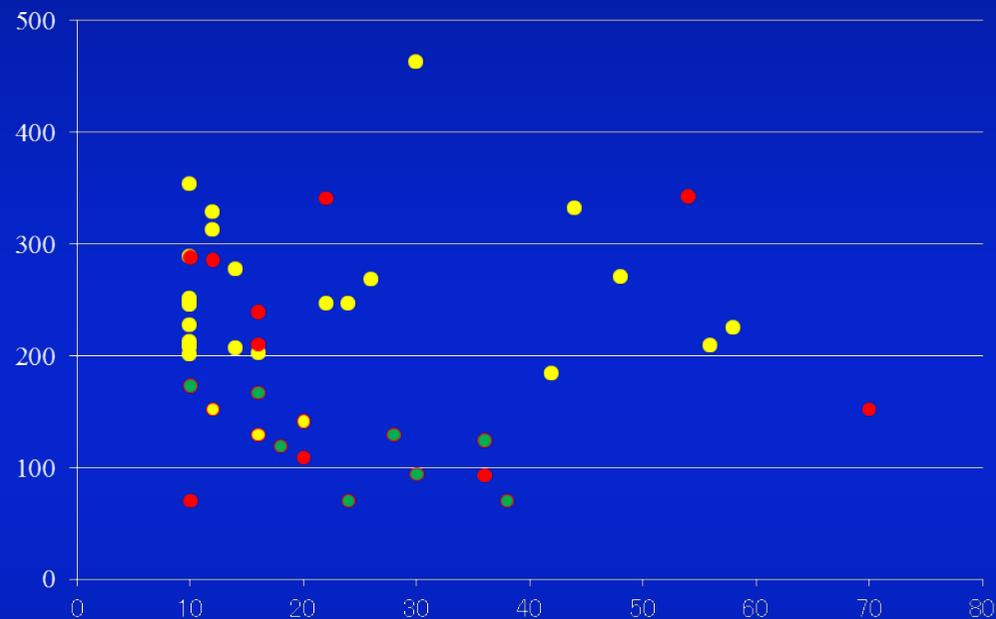
フィブリノゲン製剤投与した割合
投与症例の平均RCC輸血量 25.7U
平均FFP輸血量 21.7U
非投与症例の平均RCC輸血量 21 U
平均FFP輸血量 17.4U

投与した症例での大量輸血の割合
平均RCC輸血量 19.9U
平均FFP輸血量 17.9U

大量輸血とフィブリノゲン値

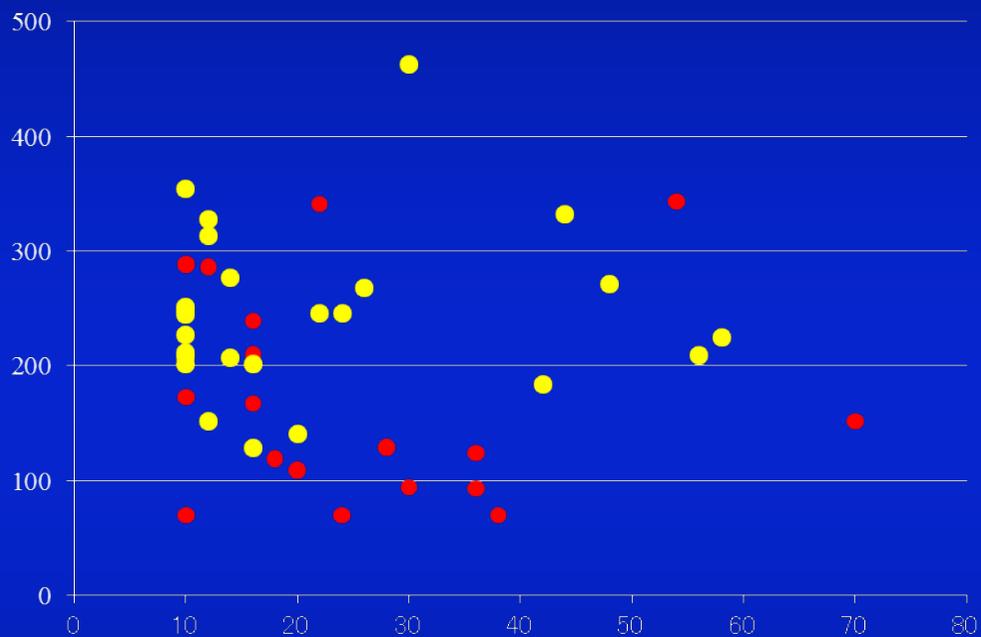


大量輸血症例の来院時のFib値

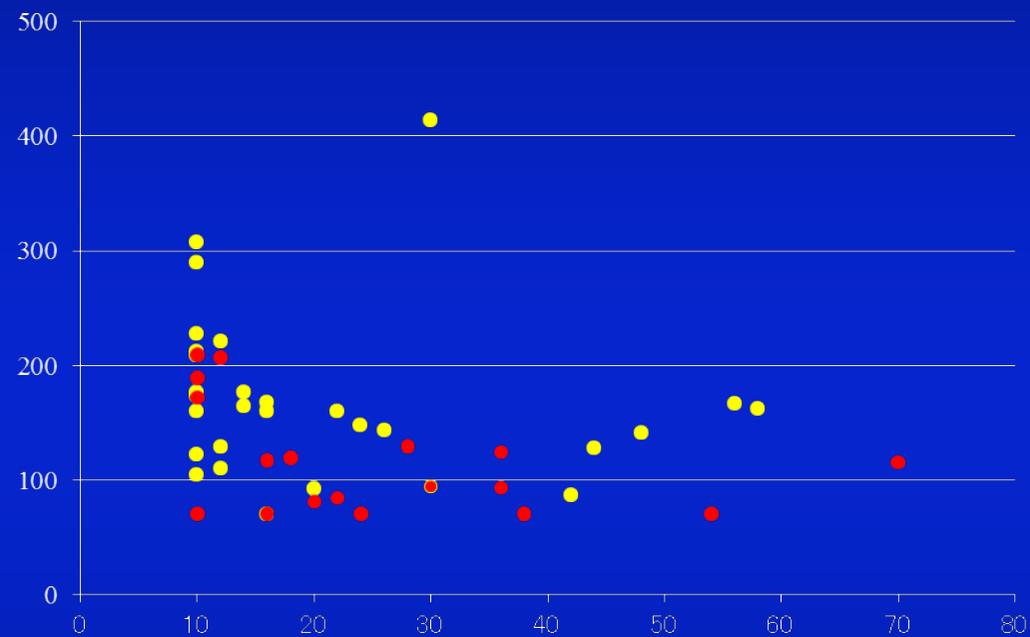


来院時のFib値低値の症例の輸液の有無

大量輸血とフィブリノゲン値



大量輸血症例の来院時のFib値



大量輸血症例のFib最低値

RCC

- JATEC 外傷初期診療ガイドラインでは、2000mlの輸液で改善が認められなければ、輸血を開始となっている。
 - 希釈性凝固障害を考えれば待つ必要なし。
 - 循環に影響を与えるような出血が続いていると判断したら直ちに輸血。
 - 緊急度に応じて
 - 1 O型異型輸血(必ず血型採血施行後に)
 - 2 同型未交差試験血
 - 3 同型交差試験血

FFP

- JATEC 外傷初期診療ガイドラインでは、循環血液量の1~2倍の輸血を行った場合や臨床的出血傾向や凝固線溶系検査の以上を認めた場合。
 - 凝固障害が進行する前に速やかに輸血すべきである。
 - 海外ではAB型FFPを輸血しているが・・・。
 - とりあえず、フィブリノゲンを投与しつつ同型のFFPが解凍するのを待つ。

凝固製剤①(フィブリノゲン)

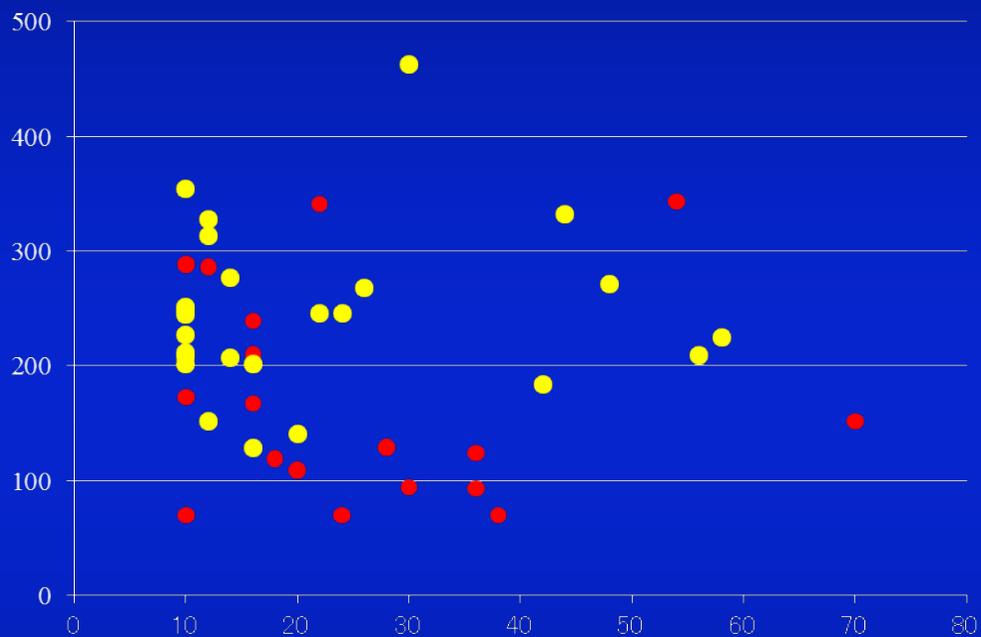
- ほぼすべての凝固因子の止血可能限界値 ;20~25%
フィブリノゲンの止血可能限界値 ;40~50%(=100mg/dl)
→出血時フィブリノゲン値が真っ先に止血可能域を下回る。
- フィブリノゲンは血小板が凝集・粘着するためにも必要。
- フィブリノゲン濃縮製剤はFFPのおよそ12倍の濃度のフィブリノゲンを含有。
- フィブリノゲン2g(FFP換算で約10単位)で血中Fib値約50mg/dlほど上昇。

いつ開始し、どれだけ投与するか？

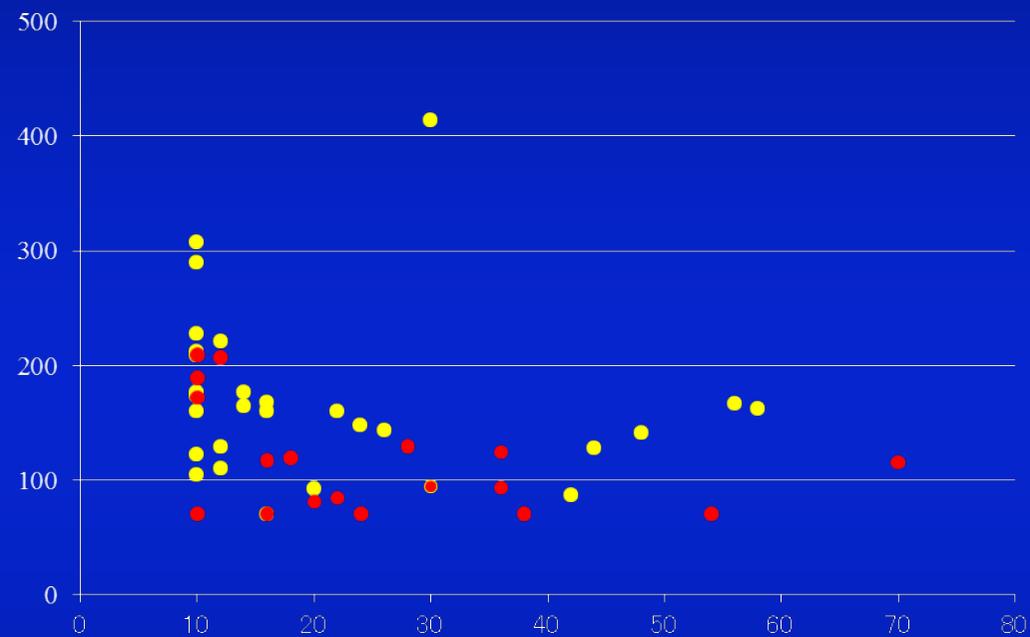
- 基本的には血中Fib値の値を見てから投与すべきである。
 - 輸液前はFib値は低下していないことが多い。
 - 初回以降、輸液を1000ml入れた時ごとに検査する。
 - Fib 180 以下となった時点で、出血が継続している場合に投与する。

100~180	フィブリノゲン	2g
100以下	フィブリノゲン	3g
 - ただ、緊急時に検査結果が出るのを待つのは難しい。
 - 処置室で開胸、開腹して止血処置を必要とする場合。
 - pre hospitalの医師(ドクヘリ)が大量輸血が必要だと判断した場合。
 - 盲目的にフィブリノゲン 2g投与する。
- 迅速のFib測定器が購入されたのでうまく利用する。

大量輸血とフィブリノゲン値

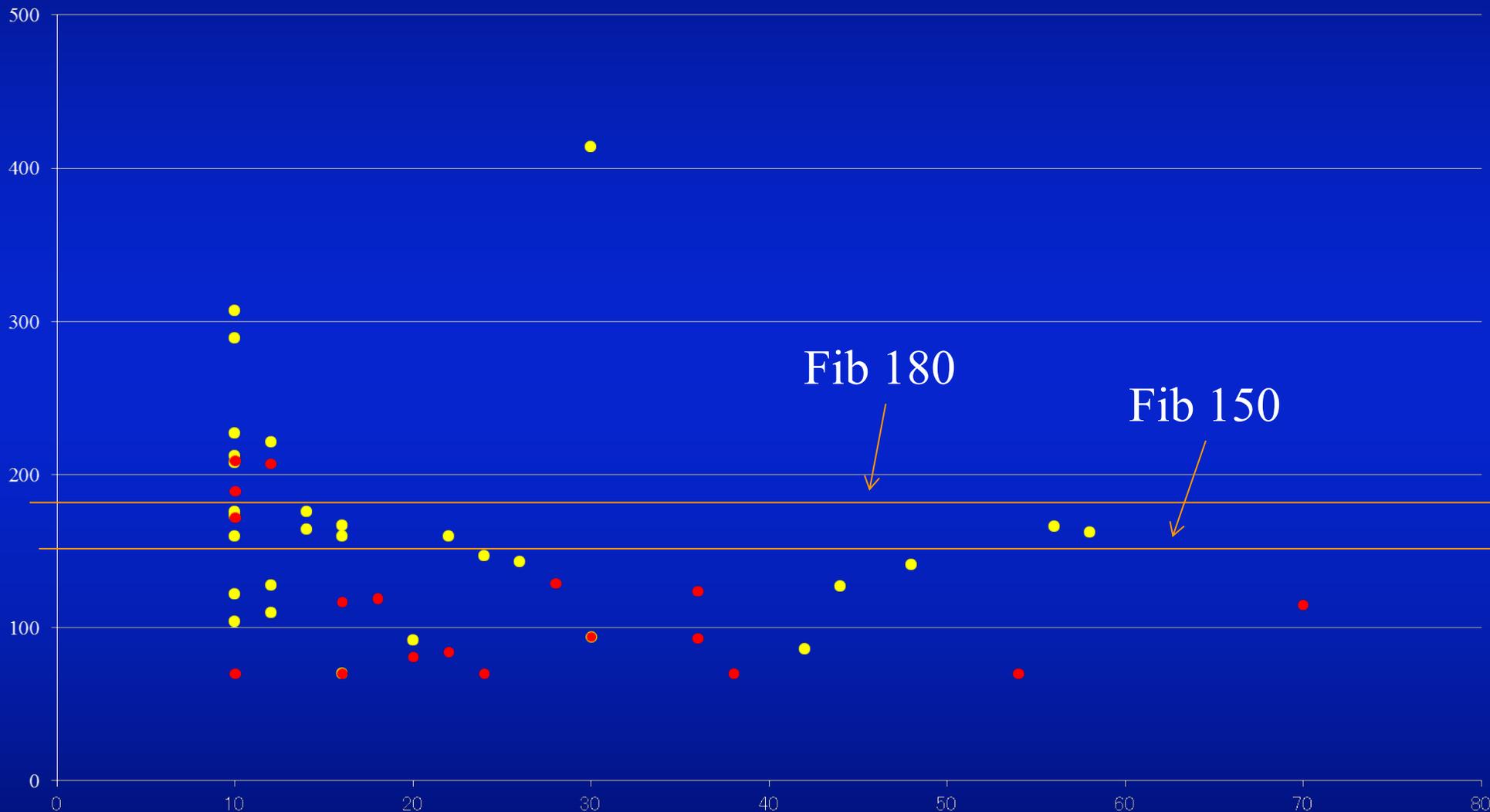


大量輸血症例の来院時のFib値



大量輸血症例のFib最低値

大量輸血症例のフィブリノゲン最低値



クリオプレシピテート

- FFPを溶解し、上清を除いて得られた沈殿部分。
- 5単位のFFPから作製すると20～30mlとなりフィブリノゲン0.8～1gとなる。
- フィブリノゲンのほかに、von willebrand 因子、第VIII因子、その他の接着性凝固蛋白も豊富に含んでいる。
- クリオプレシピテート製剤3パック(FFP 15 単位分)の投与で血中Fib値は100mg/dlほど上昇するはずである。
- 輸血部にて作成し、最低2日間要する。コストはFFP使用としてしか取れない。
- 現時点で当院で使用する予定ないが、将来的には可能性があるかも。

血液凝固第VII因子製剤;ノボセブン

- 5mgで45万円と高価。
- 301例の外傷出血患者を対象としたプラセボ対照RCT (2005 Boffard)
 - RCC輸血量は有意に減少(約2.6単位、 $p=0.02$)
 - 30日死亡率は有意な改善なし
- 468例の鈍的外傷患者を対象としたプラセボ対照RCT (2010 Hauser)
 - RCC輸血量は有意に減少(7.8 ± 10.6 vs 9.1 ± 11.3 、 $p=0.04$)
 - 30日死亡率は差なし
 - 血栓性合併症を含むすべての合併症について差なし
- 外傷症例へのphase II trial (2011 Dutton)
 - 心筋梗塞の発症リスクが有意に増加した。

結論;基本は投与しない。

プラザキサ服用症例や若年者の超重症患者で考慮。

PC

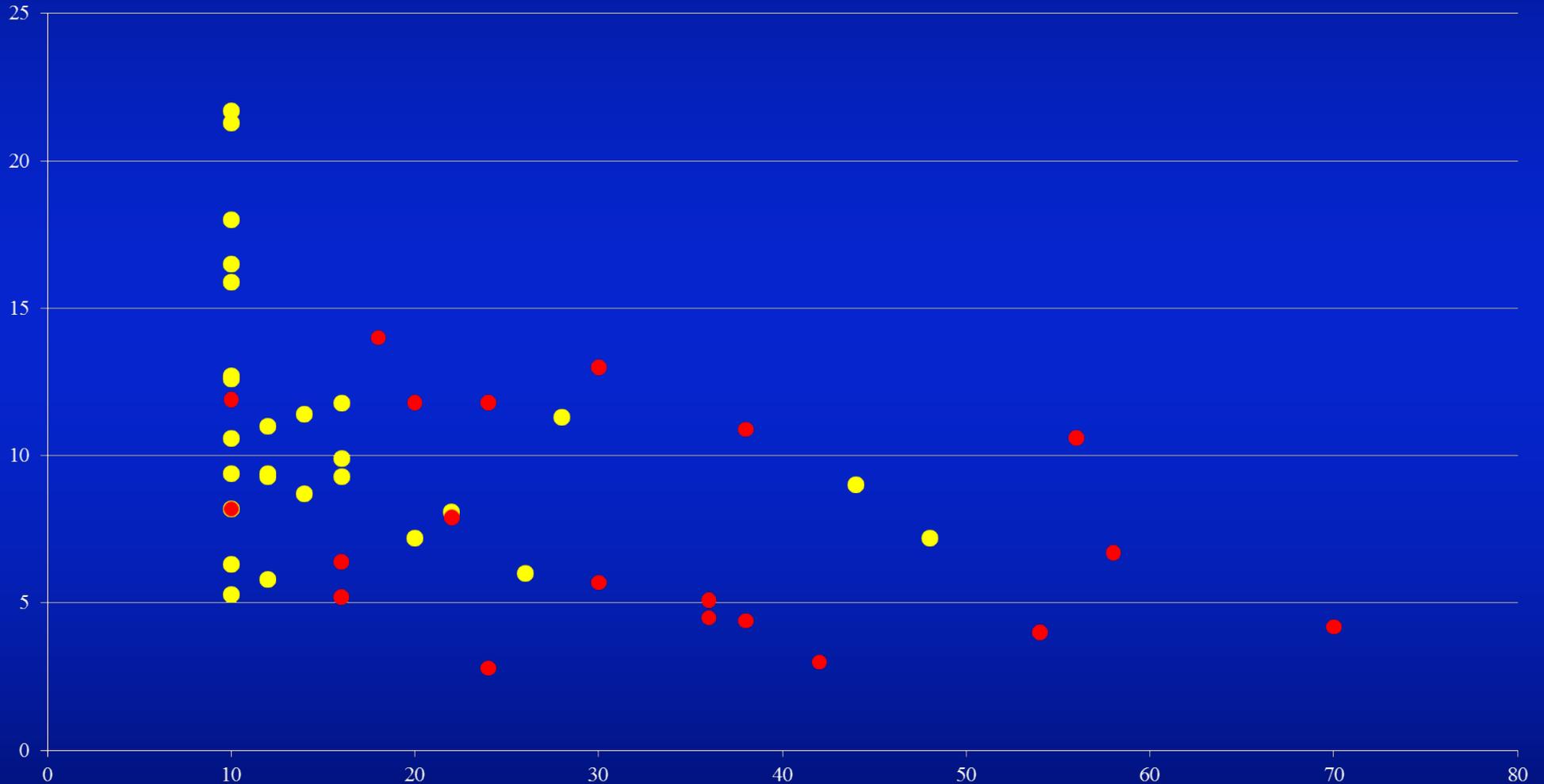
- 大量輸血を行ったほとんどの症例においてPltの減少、出血時間の延長、血小板機能の低下が認められる。
- RCC輸血量が10Uより少ない患者では、血小板機能の低下はほとんど出現しない。

抗血小板薬服用中の外傷患者

- 頭部外傷受傷時に重症度と死亡率が増加する(2008 Wong)
 - 抗血小板薬内服中の頭部外傷患者に血小板輸血を行っても死亡率に変化なかった(2009 Downey)
- 抗血小板薬服用中の外傷患者に対する血小板輸血の有効性は明らかになっていない。(理論的には効果ありそうだが)

結論;明らかにRCC 10U 以上輸血が必要だと判断される患者。

大量輸血患者の最低血小板値



Permissive hypotension

- 緊急手術を必要とした出血性ショックの外傷90例(Morrison)
 - 術中の平均血圧を50mmHgに維持と平均血圧を65mmHgでRCT。
 - 術中の輸液量、輸血量が少なく、術後の凝固障害も軽度。
30日後の長期死亡率に有意差なし。
- 出血性ショックの外傷患者110例(Dutton)
 - 止血が得られるまでの収縮期血圧を110mmHgと70mmHgとのRCT。
 - 死亡率に有意差なし。
- 動物実験では、平均血圧が80あるいは100では出血量が増加するとともに生存率の低下が認められ、平均血圧50あるいは60では出血量が減少し、生存率も上昇した。40まで下げると臓器障害が悪化し、生存率は低下した。

血圧を必要以上に上げない、収縮期血圧80～100mmHg程度が理想的か。

昇圧剤

- カテコラミン:出血性ショックに対して有効であるという明白なものはない。
- バソプレシン:動物実験では、ブタの肝損傷モデル(2006 Voelckel)、イヌの出血性ショックモデル(2006 Morales)などで、動脈圧と生存率についてともに高かった。
→人間での十分なエビデンスなし。
- 輸液量は減らせたが、生存率に有意差なし(2011 Cohn)。
→輸液量や輸血量を削減できることが期待できるが、臓器不全や生存率の改善に関しては疑問。

輸液・輸血にても最小限の血圧が維持できない場合にバソプレシンを投与。

まとめ

Level 1;処置室で緊急開胸、開腹術を施行する症例

ドクヘリDrが大量輸血が必要と判断した症例

- RCC: O型6単位(必ず血液型判定の採血を施行後に)
- FFP: ABO適合輸血
- PC: 可及的速やかにオーダー
- フィブリノゲン: 盲目的に2g投与
- (ノボセブン): 60歳以下で、術者が必要と判断した場合。

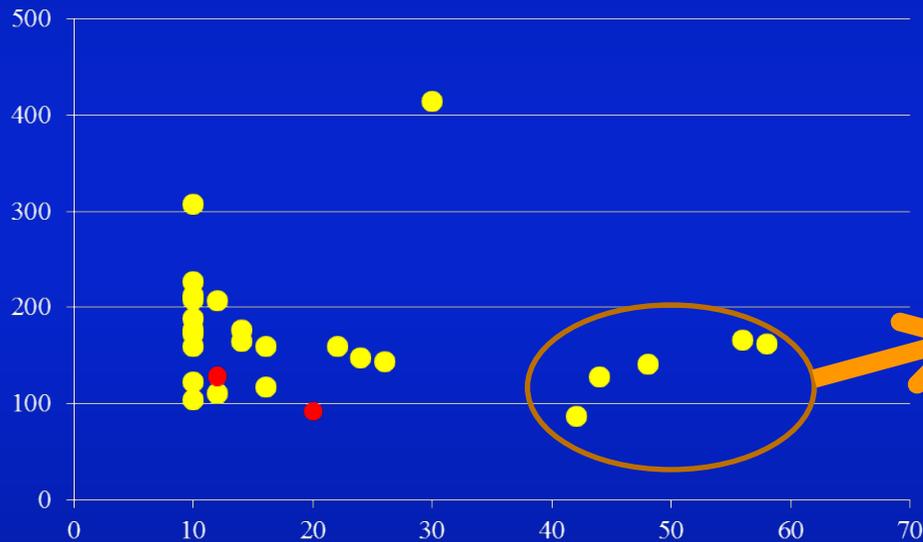
Level 2;循環の安定しない出血が持続

- RCC: ABO同型未交差適合試験血
- FFP: ABO同型適合血
- PC: RCC 10U 以上の輸血が必要な場合。
抗血小板薬服用患者は必要か?
- フィブリノゲン製剤: 検査結果が出てから投与。
止血ができるまで輸液1000ml投与ごとに検査
100~180mg/dl→2g
100mg/dl以下→3g
- ノボセブン: プラザキサなど、拮抗できない抗凝固薬服用中

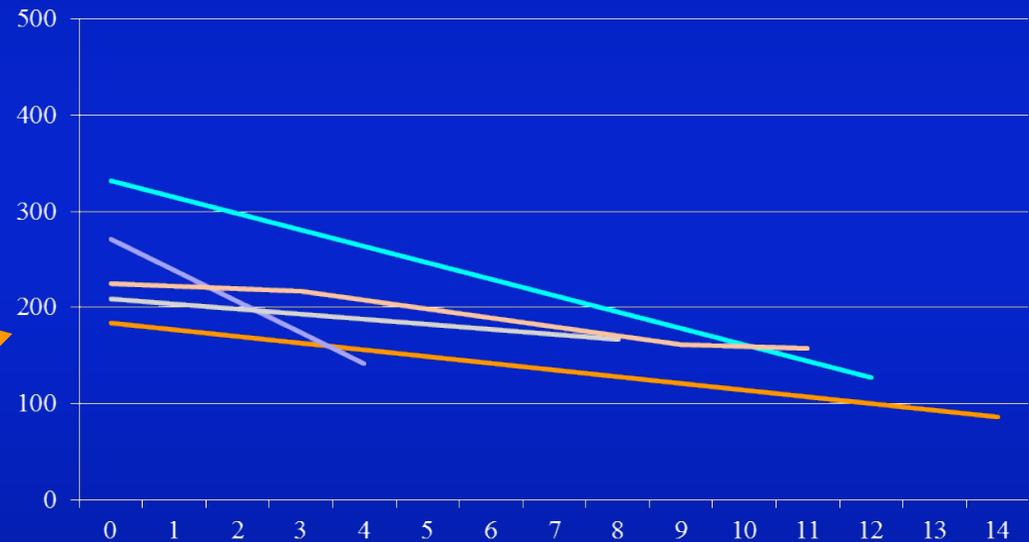
問題点、課題

- 長時間の手術中でのフィブリノゲン製剤投与
→40U以上輸血した5症例のうち4例が血行再建の長時間の手術
→2回目の凝固の検査が遅れる。

FFPが大量輸血されてからの検査となる。



大量輸血患者でフィブリノゲンを投与していない症例のFib最低値



40U以上輸血した患者のFib値の推移

- 対策;手術中に盲目的にフィブリノゲンを投与する or 手術前に投与する?