

**外傷大量出血症例における
輸血治療戦略
その2**

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前に)
→以降はABO同型輸血
- FFP: ABO同型輸血
- PC: 可及的速やかに20Uオーダー
- フィブリノゲン: 盲目的に3g投与
→ 投与後にフィブリノゲン検査し、
以降はフィブリノゲン値と患者の状態で考慮
- ノボセブン: 基本投与しない。
止血術が終了後に術者が必要と判断した場合
- Permissive hypotension: 収縮期血圧80~100mmHg目標
頭部外傷合併例では収縮期血圧140mmHg程度
上記の血圧を維持できる最小限の輸液をする
- 昇圧剤: 輸液・輸血で血圧維持できない場合にはバゾプレシン

Level 2;循環の安定しない出血が持続

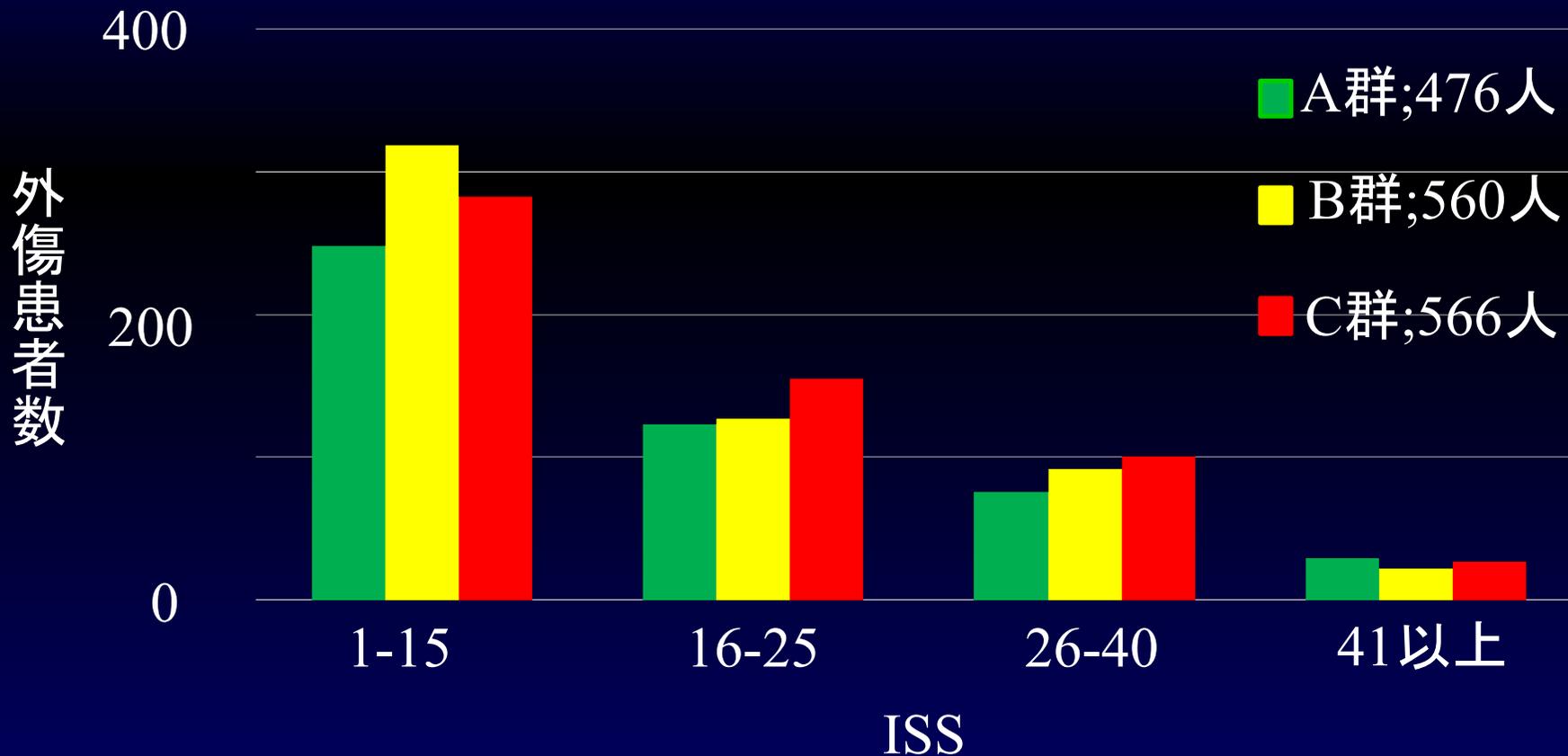
- RCC: ABO同型未交差適合試験血
- FFP: ABO同型適合血
- PC: RCC 20U 以上の輸血が必要な場合
- フィブリノゲン製剤: **検査結果が出てから投与**
 - 止血ができるまで輸液1000ml投与ごとに検査**
 - 100~180mg/dl→2g**
 - 100mg/dl以下→3g**
 - 投与後にフィブリノゲン値検査し、以降はフィブリノゲン値と患者の状態で考慮
- ノボセブン: プラザキサなど、拮抗できない抗凝固薬服用中の場合に考慮
- Permissive hypotension: 収縮期血圧80~100mmHg目標
頭部外傷合併例では収縮期血圧140mmHg程度
上記の血圧を維持できる最小限の輸液をする
- 昇圧剤: 輸液・輸血で血圧維持できない場合にはバゾプレシン

MTPの発動例(2014年4月～2015年7月)

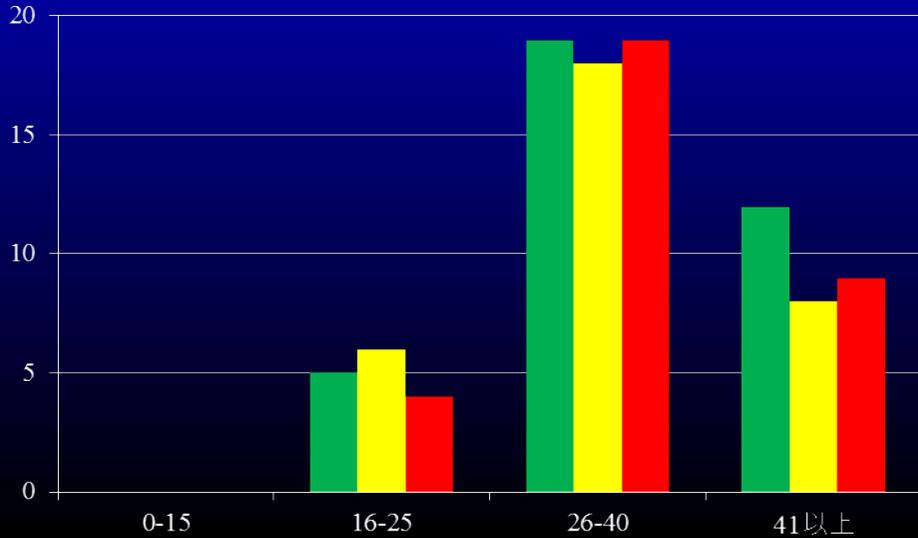
- 発動例 ; 33例 (死亡9例)
 - 異型輸血+フィブリノゲン ; 24例 (死亡9例)
 - 異型輸血のみ ; 5例 (死亡0)
 - フィブリノゲンのみ ; 2例 (死亡0)
 - 実施せず ; 2例 (死亡0)
- 搬送経路 ;
 - ドクヘリ 22例 (死亡7例)
 - 陸送(転院) 4例 (死亡0)
 - 陸送 7例 (死亡2例)

MTP発動前後の検討

- 対象; A群 フィブリノゲン投与開始直前の外傷患者 (2011年8月～2012年7月)
B群 MTP設定直前の外傷患者 (フィブリノゲン製剤は投与)
(2013年4月～2014年3月)
C群 MTP設定直後の外傷患者 (2014年4月～2015年3月)

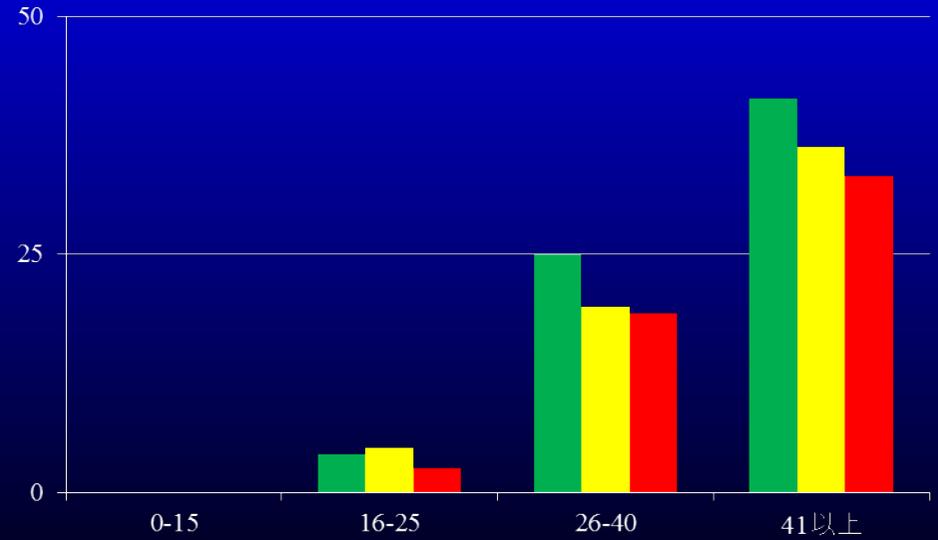


予後

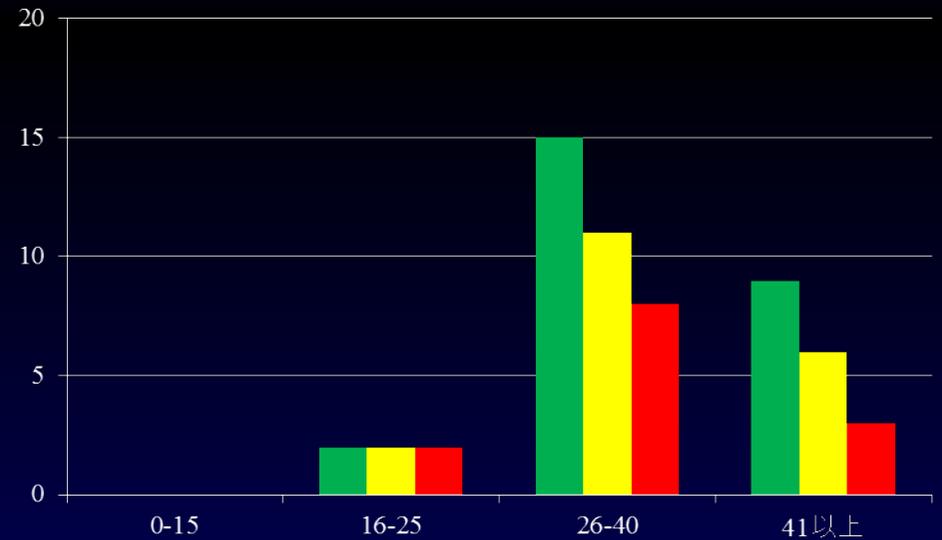


外傷症例の退院時死亡数

	患者数	退院時死亡総数	急性期死亡総数
A群	476	36	26
B群	560	32	19
C群	566	32	13



退院時死亡割合(患者数/退院時死亡数)



来院3日以内の死亡数(CPAは除く)

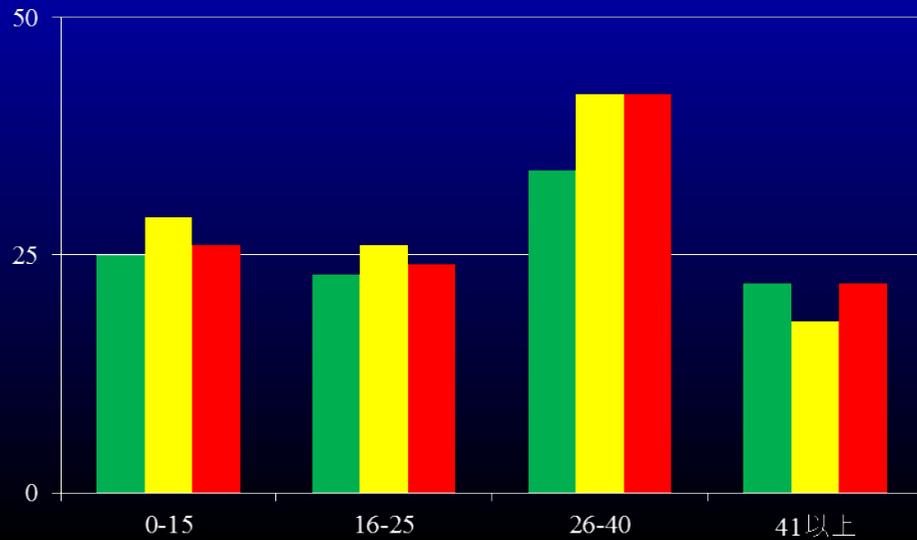
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
入院数	1224	1162	1123	1201	1225	1232	1289	1328	1371
外傷症例	289	314	366	457	518	514	593	629	633
外傷/入院	24%	27%	33%	38%	42%	42%	46%	47%	46%
手術総数	253	238	316	463	469	508	611	628	742
外科チーム 手術件数	40	44	58	86	111	86	63	90	85
整形チーム 手術件数	190	163	230	330	324	358	481	484	615
外科-整形 連携手術	11	9	14	24	29	23	21	30	28
Definitive fixationまで の日数	8	7	9.43	9.8	9.4	5.8	4.8	4.9	1.5
生存割合									
ISS:1~15	135/135	149/149	176/178	223/224	259/260	238/238	312/313	332/334	270/270
ISS:16~25	57/58	60/61	54/55	87/88	86/89	96/100	121/123	123/126	139/143
ISS:26~40	47/64	43/61	70/91	45/78	66/93	73/104	79/90	84/107	88/106
ISS:41~	4/16	7/20	10/19	9/21	16/37	15/30	18/26	14/22	20/25

MTP発動後の外傷死亡例(32例)

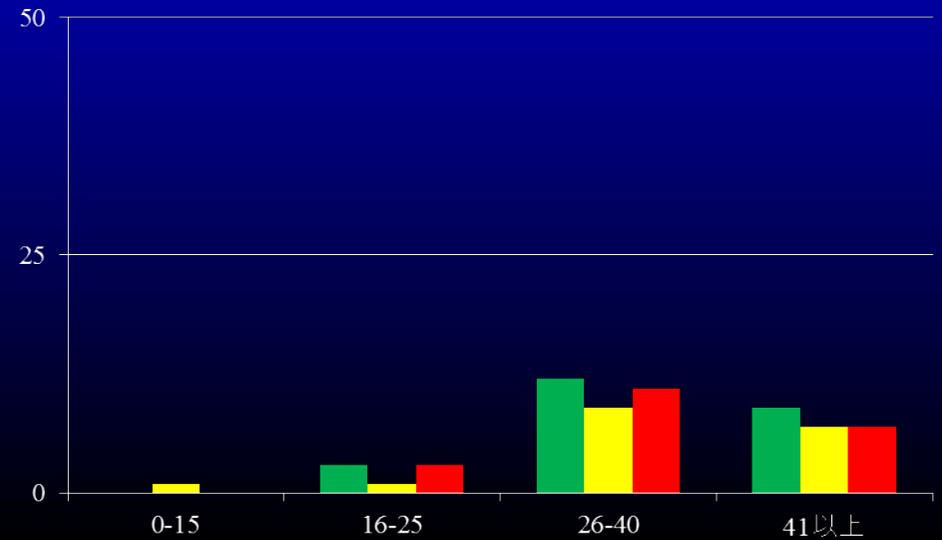
- 来院時CPA ; 8例 (MTP 4例)
- 重症頭部外傷; 18例 (MTP 1例)
- 合併症 ; 2例
- 出血死亡 ; 4例 (MTP 2例)

年齢	受傷機転	病名	処置	MTP	RBC	FFP	PC	Fib
62	自転車vsトラック	胸部外傷	開胸+開腹、 ノボセブン	+	46	30	20	5
68	歩行者vs乗用車	骨盤骨折	Occlusion ballon+創外固定 +ガーゼパッキング+angio	+	104	98	40	9
71	7m転落、ドクヘリ	骨盤骨折	angio	-	20	20	20	3
94	2.5m転落、転院	骨盤骨折	angio直前に急変	-	10	8	0	0

輸血量



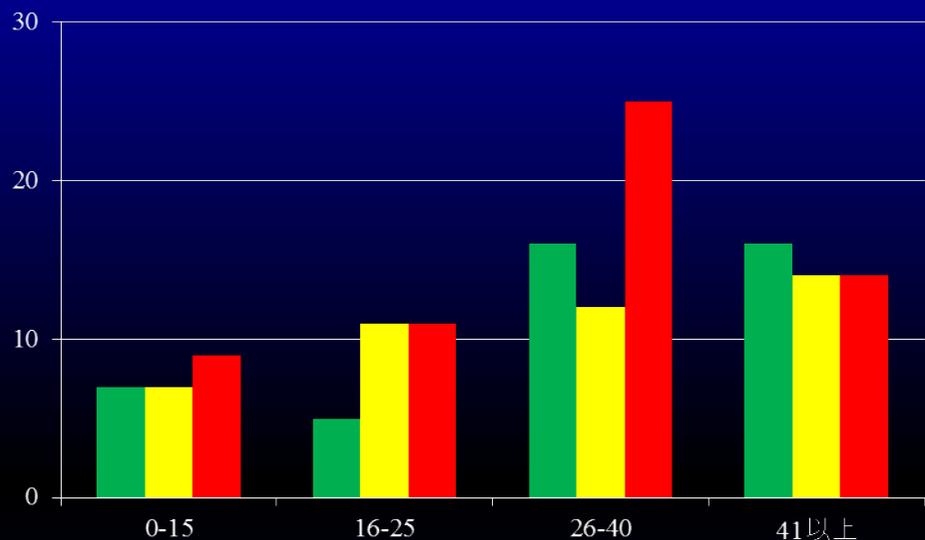
輸血患者数



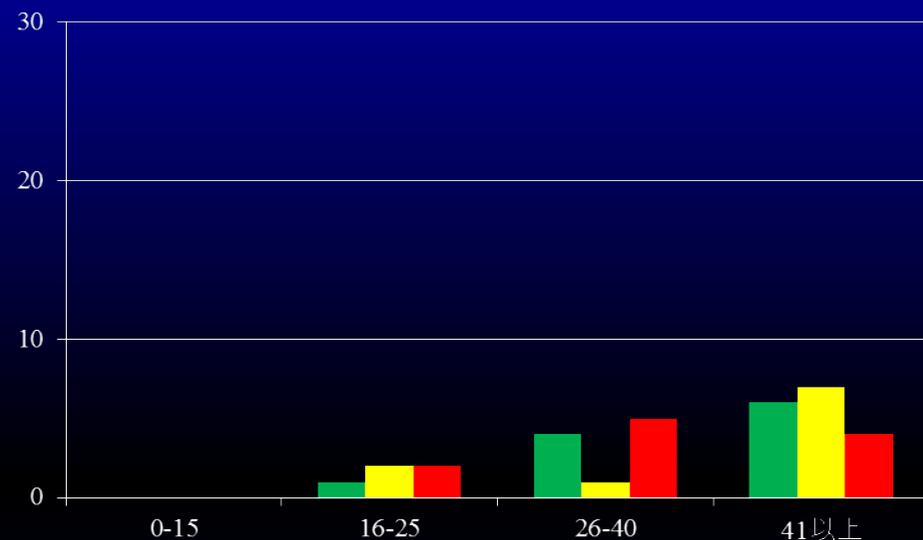
輸血患者での退院時死亡数

	患者数	退院時死亡数
A群	101	24
B群	115	18
C群	114	21

大量輸血(RBCを来院翌日までに10U以上輸血)



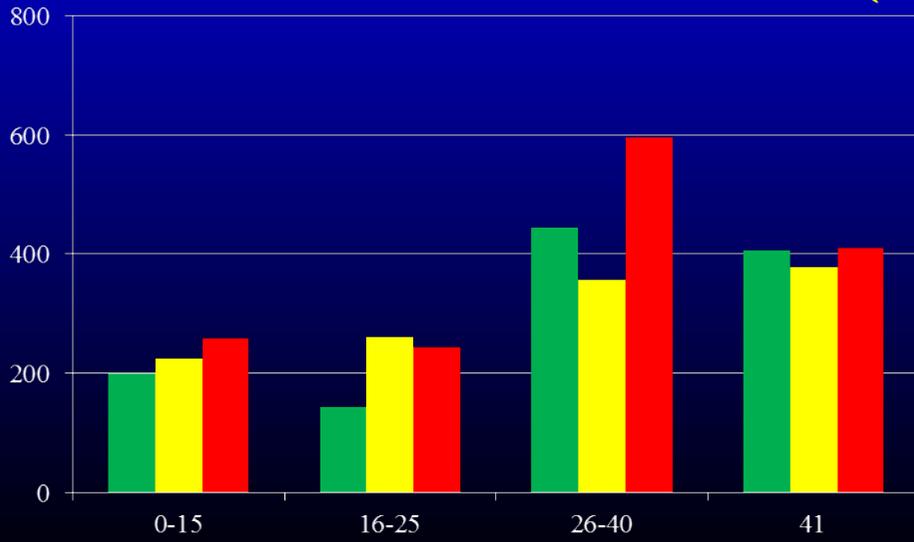
大量輸血症例数



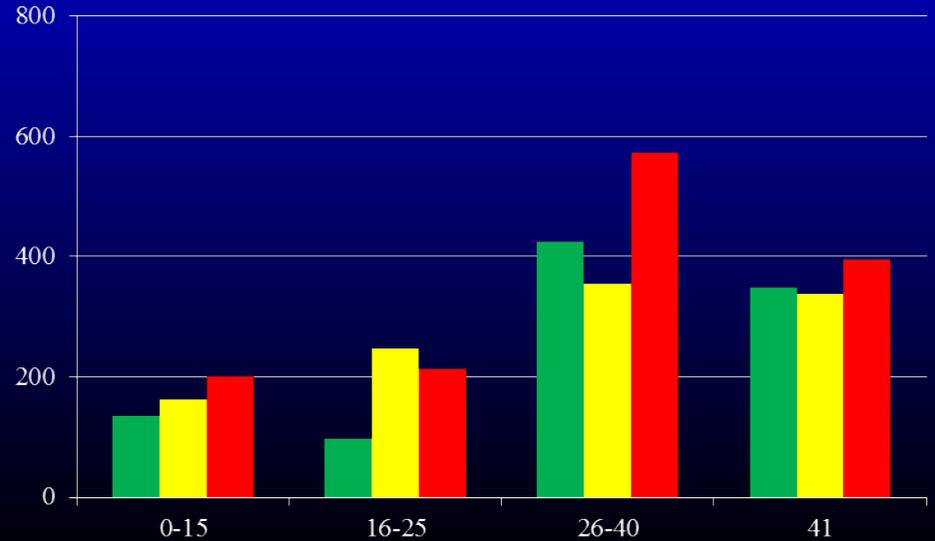
大量輸血症例での退院時死亡数

	患者数	退院時死亡数
A群	44	11
B群	44	10
C群	59	11

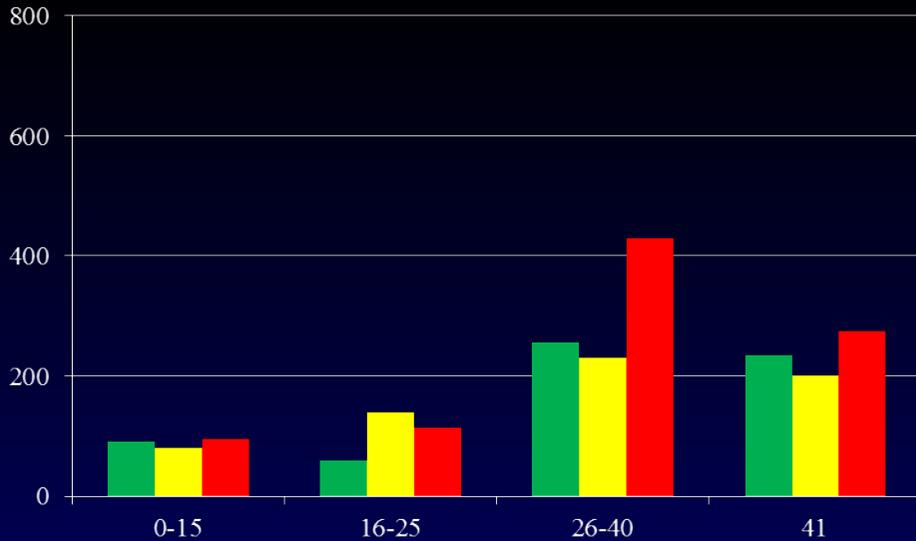
輸血量(来院翌日まで)



RBC



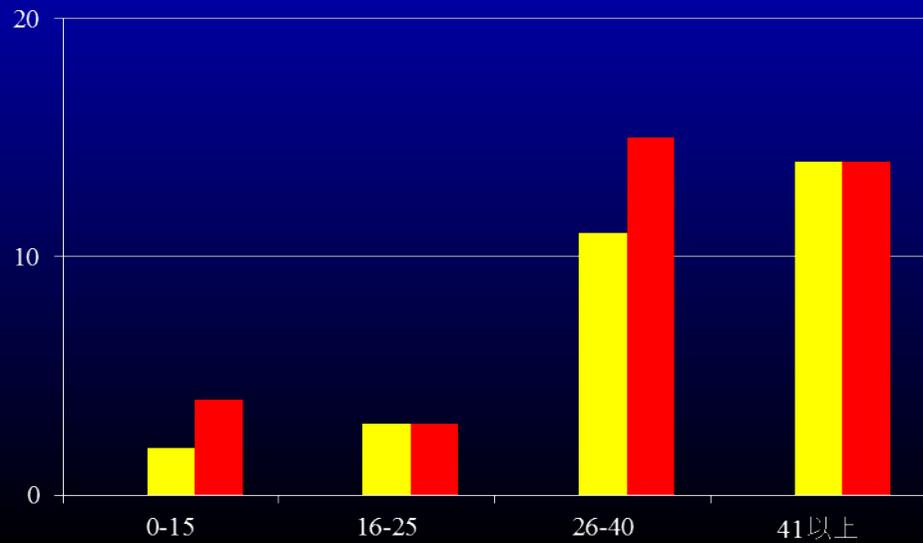
FFP



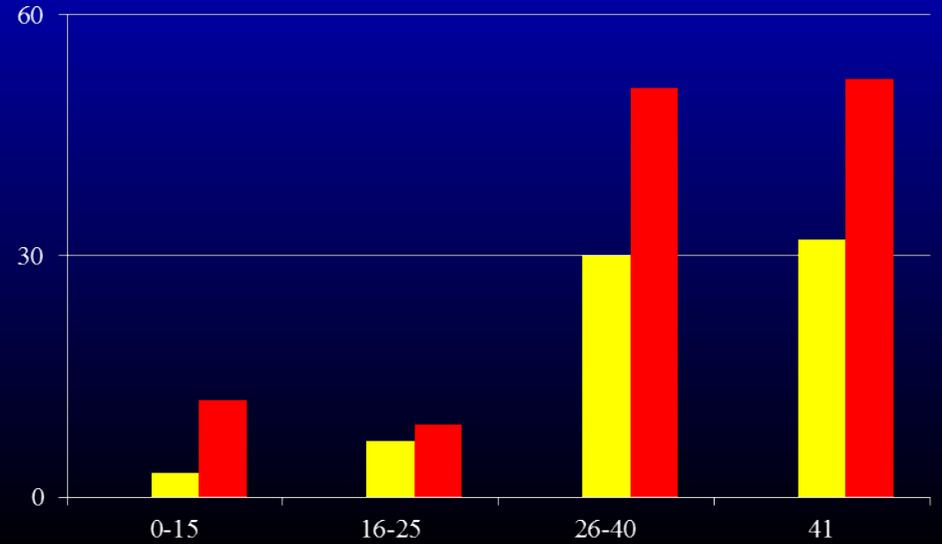
PC

	RBC	FFP	PC
A群	1193	1009	640
B群	1218	1105	650
C群	1509	1384	915

フィブリノゲン製剤



フィブリノゲン製剤投与患者数

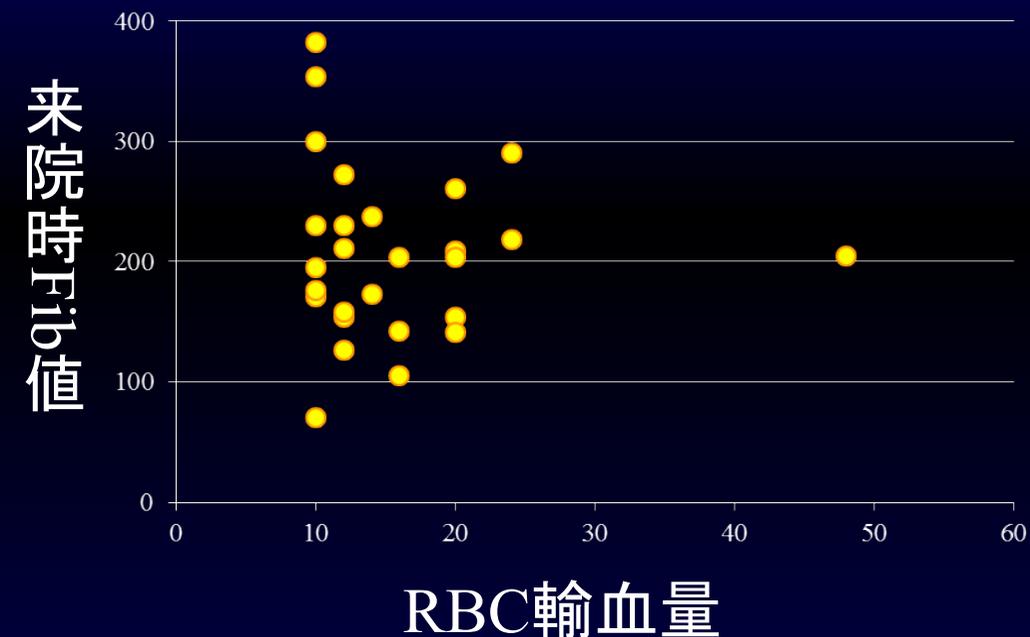


フィブリノゲン製剤投与総量

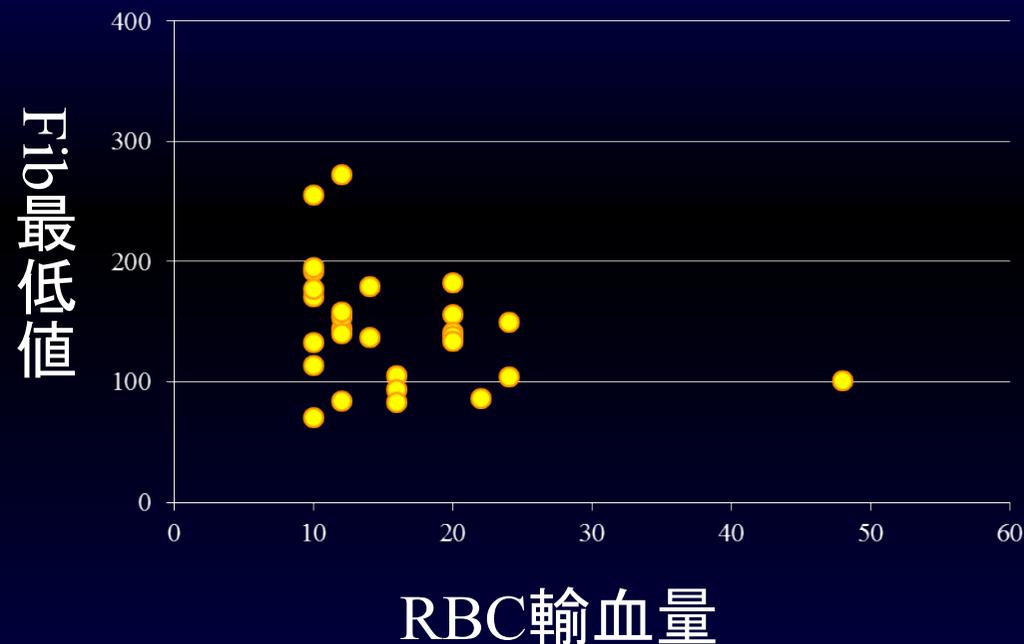
	患者数	投与総量	退院時死亡数
A群	0	0	0
B群	30	72	13(43%)
C群	36	124	13(37%)

フィブリノゲン製剤が投与されていない大量輸血例(28例) (2014年4月～2015年3月)

- 死亡3例(頭部外傷2例と94歳)



Fib180以下; 11/28
Fib150以下; 5/28



Fib180以下; 23/28
Fib150以下; 17/28

	RBC 10U以上	RBC 20U以上
大腿・下腿骨折	7	0
頭部	5	1
血行再建	3	3
骨盤骨折	3	1
胸部外傷	2	1
腎損傷	2	1
下大静脈損傷	2	1
脾損傷	1	1
腹部刺創	1	0
腰動脈損傷	1	1
腰椎破裂骨折	1	0

MTP実施後の結果のまとめ

- 急性期死亡は改善した。
- 退院時死亡は多少改善した。
- 輸血量の削減は出来なかった。
- 輸血量の削減にはフィブリノゲン製剤の使用量を増やせば可能性もあるか。

MTPの改訂

RESEARCH

Open Access

Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline

Donat R Spahn¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4}, Timothy J Coats⁵, Jacques Duranteau⁶, Enrique Fernández-Mondéjar⁷, Daniela Filipescu⁸, Beverley J Hunt⁹, Radko Komadina¹⁰, Giuseppe Nardi¹¹, Edmund Neugebauer¹², Yves Ozier¹³, Louis Riddez¹⁴, Arthur Schultz¹⁵, Jean-Louis Vincent¹⁶ and Rolf Rossaint^{17*}

Grade of Recommendation	Clarity of risk/benefit	Quality of supporting evidence	Implications
1A Strong recommendation, high-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B Strong recommendation, moderate-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C Strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A Weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B Weak recommendation, moderate-quality evidence	Benefits closely balanced with risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C Weak recommendation, Low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendation; other alternatives may be equally reasonable

頭部外傷がない外傷の初期治療では、止血するまで収縮期圧は80～90 mmHgを目標とする(Grade 1C)

出血性ショックかつ重症頭部外傷患者(GCS8点以下)では平均血圧を80mmHg以上に維持すべきである(Grade 1C)

大量出血の患者には新鮮凍結血漿(FFP) (Grade 1B)、クリオプレシピテート、フィブリノゲン(Grade 1C)を早期に投与する。

理想の投与比率は少なくとも血漿:赤血球=1:2である(Grade 2C)

50×10⁹/L以上を維持するように、血小板輸血を施行する(Grade 1C)
継続的な出血もしくは頭部外傷では、血小板数を100×10⁹/l以上に維持するのが好ましい(Grade 2C)

抗血小板薬投与中の大量出血患者、頭蓋内出血患者には血小板輸血を施行してもよい(Grade 2C)

MTPの適応

- 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

→pre-hospital の情報で大量輸血が予想される症例

来院してから異型輸血、フィブリノゲン製剤の投与を判断
患者が来るまで輸血・フィブリノゲン製剤は
返却可能な状態にしておく

RCC

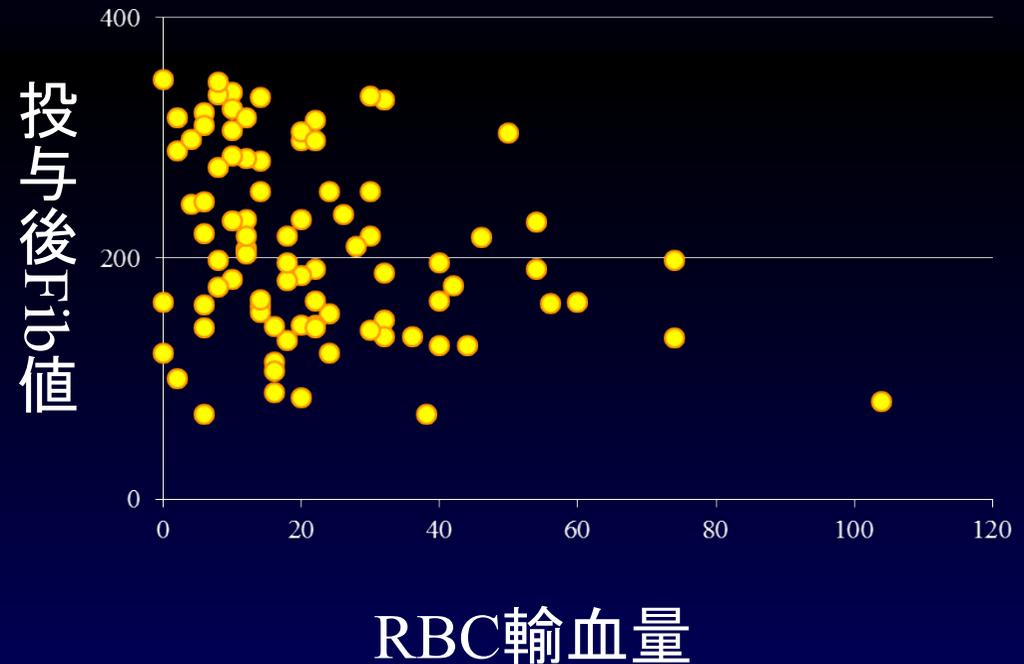
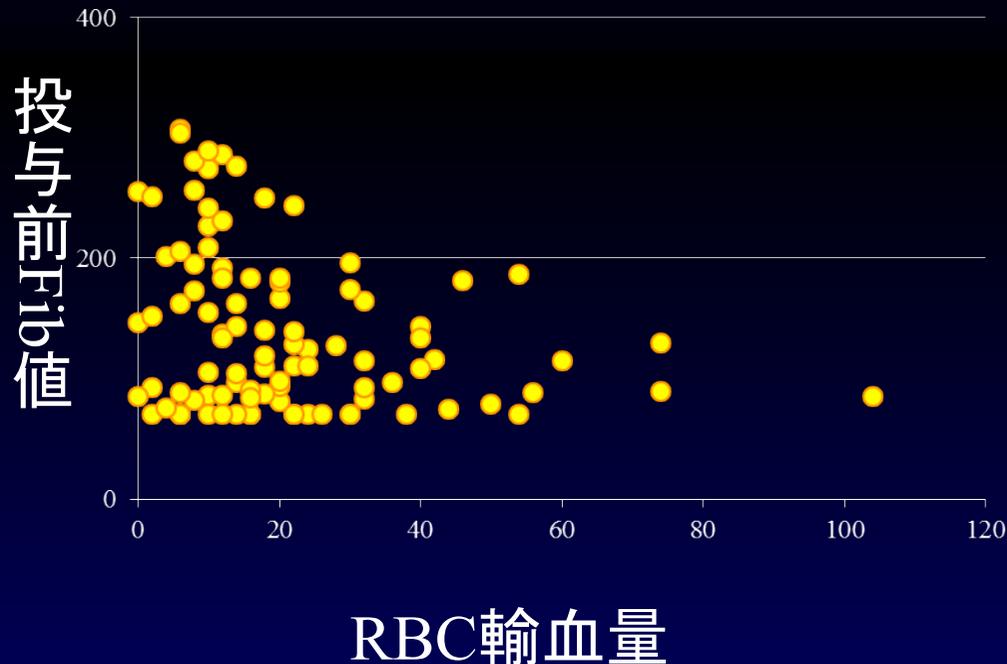
- JATEC 外傷初期診療ガイドラインでは、2000mlの輸液で改善が認められなければ、輸血を開始となっている。
 - 希釈性凝固障害を考えれば待つ必要なし。
 - 循環に影響を与えるような出血が続いていると判断したら直ちに輸血。
 - 緊急度に応じて
 - 1 O型異型輸血(必ず血型採血施行後に)
 - 2 同型未交差試験血
 - 3 同型交差試験血

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)

- 予後改善を目的にした場合には現行の投与基準
- 輸血量の削減を考えた場合はもっと積極的に投与する
→一回の投与量を増加する
頻回にFibを測定し基準以下だと複数回投与する (過去7例/95例)



②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。

③XIII因子補充(フィブログミン)

- XIII因子は止血のためには10~20%あればよい
(軽微な出血を止める場合の話)
- 術中大量出血時には、フィブリノゲンだけでなくXIII因子も 低下するので、確実な止血のためには両因子を補充し、100%前後の上げるべき
- XIII因子製剤はFFPの60倍以上の補充が可能
(フィブログミン2本(8ml)でFFP 4U分)

当科で測定したMTP患者;7m転落、骨盤骨折・腰椎破裂骨折など
来院時;Fib 142 mg/dl, 凝固XIII因子活性 68%(正常 70%以上)

今後MTP例→来院時に凝固XIII因子活性を測定してみても

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。

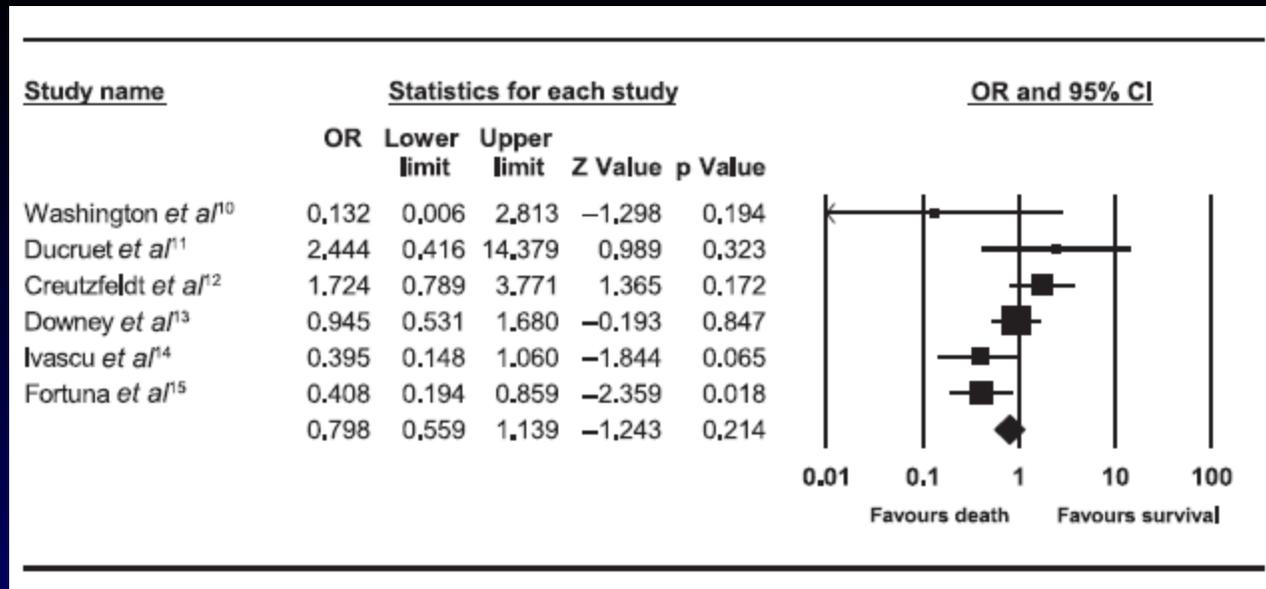
抗血小板薬投与中の大量出血患者、頭蓋内出血患者には血小板輸血を施行してもよい(Grade 2C)

A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage

Batchelor JS, Grayson A. BMJ Open 2012;2:e000588

- 6 のメタ解析で検証
- 2 研究が内因性頭蓋内出血、4 研究が外傷性頭蓋内出血が対象

頭蓋内出血患者に血小板輸血を投与しても生存率は改善しない



MTP

pre-hospitalの情報で大量輸血が予想される症例

- RCC: O型6単位(必ず血液型判定の採血を施行前に)
→以降はABO同型輸血
- FFP: ABO同型輸血
- PC: 可及的速やかに20Uオーダー
- フィブリノゲン: 盲目的に3g投与(体の大きい例では4gも可)
→適時フィブリノゲン検査し、患者の状態で考慮
- フィブロガミン; フィブリノゲン値が十分にもかかわらず出血が持続
全例で凝固XIII因子活性を測定する
- ノボセブン: 基本投与しない
止血術が終了後に術者が必要と判断した場合
- Permissive hypotension: 収縮期血圧80~90mmHg目標
頭部外傷合併例では平均期血圧80mmHg程度

Level 1宣言の変更についてのお願い

- 今まで大量出血時の輸血戦略でlevel 1, level 2対応がありましたが、今後2段階に分けなくなったのでlevel 1という必要がなくなります。

今後はMTP(massive transfusion protocol)対応と言います。

- 変更点は、異型RBC輸血・フィブリノゲンは今まで同様使用しますが、実際に使用するかは患者が病院に来てから決定します。
異型輸血は輸血ラインにつながらず、フィブリノゲン製剤は溶かさないで下さい。
- 10/1より変更します。