



麻醉科 医局会  
～外傷における大量出血と凝固障害～

埼玉医科大学 総合医療センター 高度救命救急センター  
今本 俊郎

# 本日のお品書き

- これまでのMTP (massive trasfusion protocol)  
(2019日本救急医学会総会パネルディスカッションより)
- MTPの改訂(2020/05より)について



埼玉医科大学総合医療センター  
Saitama Medical Center

第47回 The 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Association for Acute Medicine

日本救急医学会総会・学術集会

PD19: 外傷性出血性ショックの初期診療のあり方

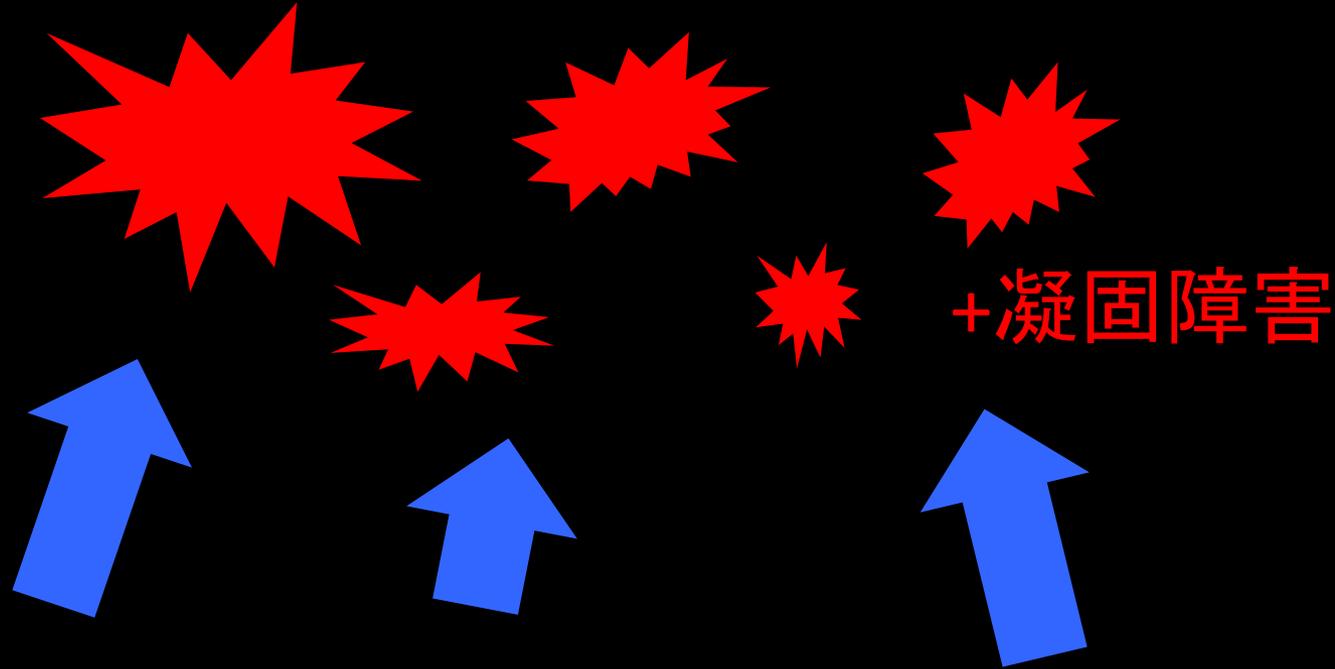
# 外傷性出血性ショックにおける フィブリノーゲン製剤の立ち位置

埼玉医科大学総合医療センター  
高度救命救急センター

今本俊郎 田中はるか 松田真輝 大河原健人 澤野誠

*Introduction*

# 外傷性出血と戦う3本柱



“手術”

物理的止血

“IVR”

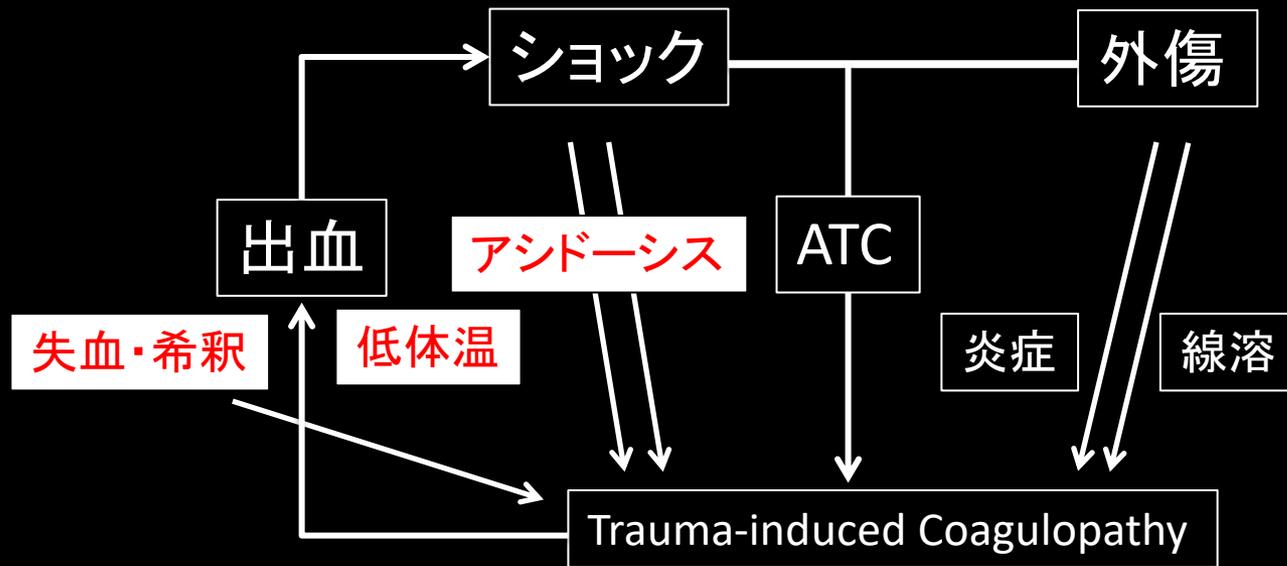
“hemostatic resuscitation”

機能的止血



+凝固障害  
(線溶亢進)

**CRITICAL**



外傷に認める凝固障害は

- ①外傷そのものに起因する凝固異常
- ②resuscitation-associated coagulopathy

複合的要因により形成されるもの



+凝固障害  
(線溶亢進)

“手術”

“IVR”

“hemostatic resuscitation”

物理的止血

機能的止血

早期昇圧剤使用  
フィブリノーゲン製剤の先制投与  
過剰輸液の回避・速やかな凝固能改善

# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup> 

## *Vasopressors and inotropic agents*

**Recommendation 15** In the presence of life-threatening hypotension, we recommend administration of vasopressors in addition to fluids to maintain target arterial pressure. (Grade 1C)

We recommend infusion of an inotropic agent in the presence of myocardial dysfunction. (Grade 1C)

# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition

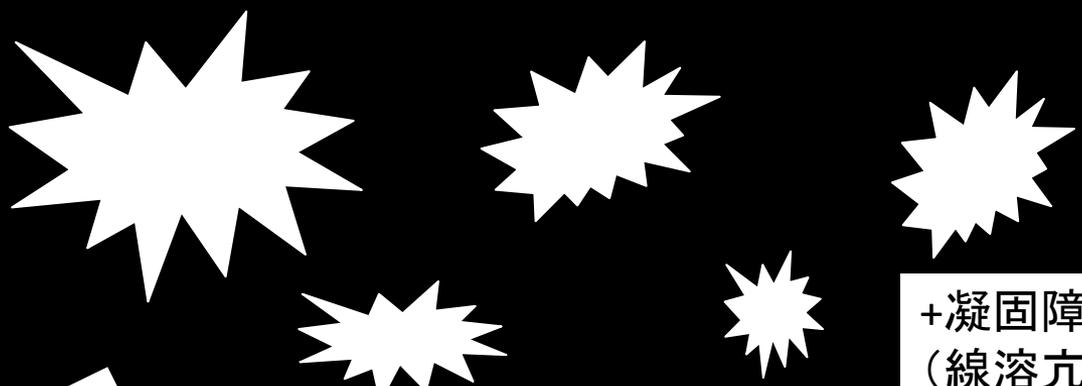


Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup>

## *Fibrinogen supplementation*

**Recommendation 28** We recommend treatment with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate if major bleeding is accompanied by hypofibrinogenaemia (viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma Clauss fibrinogen level  $\leq 1.5$  g/L). (Grade 1C)

We suggest an initial fibrinogen supplementation of 3–4 g. This is equivalent to 15–20 single-donor units of cryoprecipitate or 3–4 g fibrinogen concentrate. Repeat doses should be guided by VEM and laboratory assessment of fibrinogen levels. (Grade 2C)



+凝固障害  
(線溶亢進型DIC)

体幹部外傷に対する超急性期の一次的修復術  
脊椎・骨盤外傷に対する超急性期のDefinitive fixation

“手術”

物理的止血

“IVR”

“hemostatic resuscitation”

機能的止血

過剰輸液の回避・速やかな凝固能改善

早期カテコラミン使用

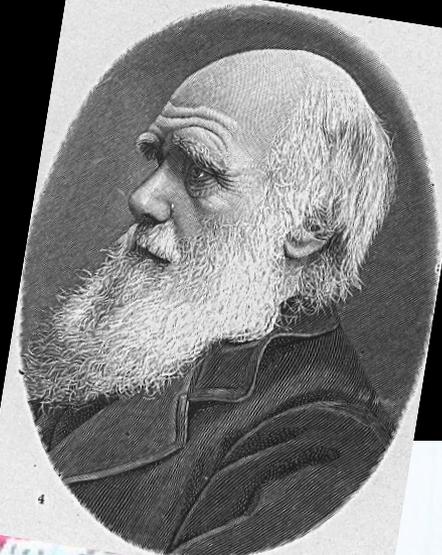
フィブリノーゲン製剤の先制投与

# 本邦の一般的な重症外傷診療

## • Damage control surgery

- とにかく速く! opeでもTAEでも!
- REBOA/RT
- Open Abdomen Management(OAM)
- CTの省略(最近は減ってきましたが)
- CTの読みが甘い

# ガラパゴス外傷センター



一線を画す外傷診療をしています。

*Patients*

*&*

*Methods*

後ろ向きコホート研究(2013.3~2019.3)

当院に外傷で入院した患者**4273**人

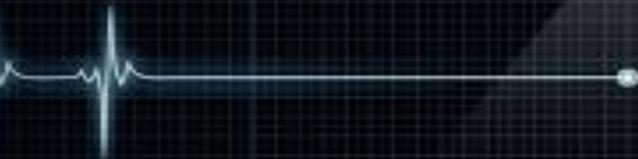
(inclusion criteria)

**来院時循環動態不安定(MTP対応)**

かつ **手術** or **IVR**

(exclusion criteria)

来院時心肺停止症例



**120**例/6年

観察項目

使用薬剤



Interventionまでの時間

***Outcome***: 生存率



*Results*

年齒 65歲 (IQR:44~73)

性比 男性82人 (68%)

ISS **42** (IQR:30~50)

収縮期血圧 (sBP) **78.5**mmHg  
(IQR: 57.5~94)

脈拍 **105**回/分  
(IQR: 85~129)

呼吸回数 **22**回/分  
(IQR: 14~29)

意識レベルGCS **10**点  
(IQR: 3~14)

体温 **35.9**°C  
(IQR: 34.6~36.5)

pH

7.29

(IQR: 7.19~7.36)

Lac

4.8

(IQR: 3.3~7.7)

BE

-4.6

(IQR: -9.6~-2)

PT%

68.5

(IQR: 53.5~80)

APTT

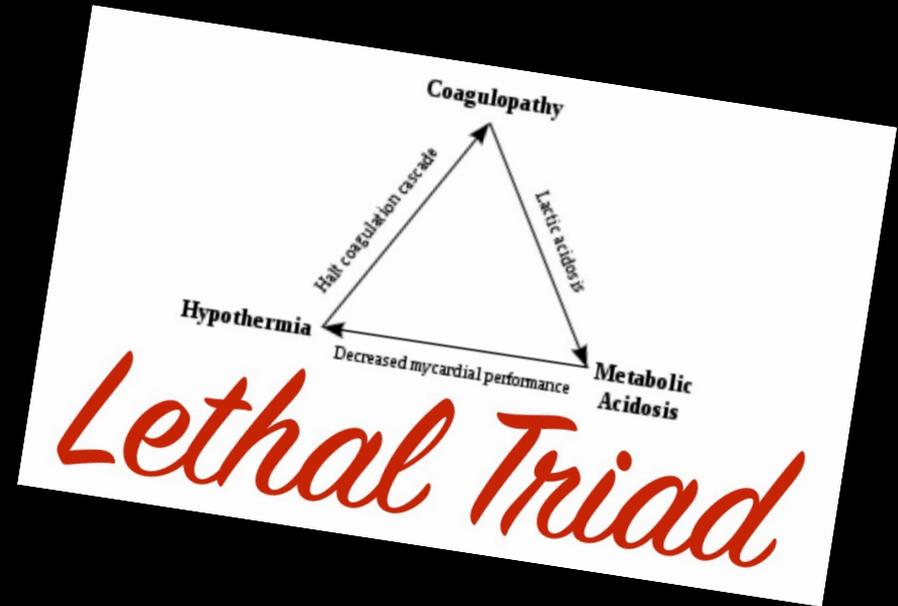
32.1

(IQR: 27.75~36.9)

Fib

178.5

(IQR: 129~224)



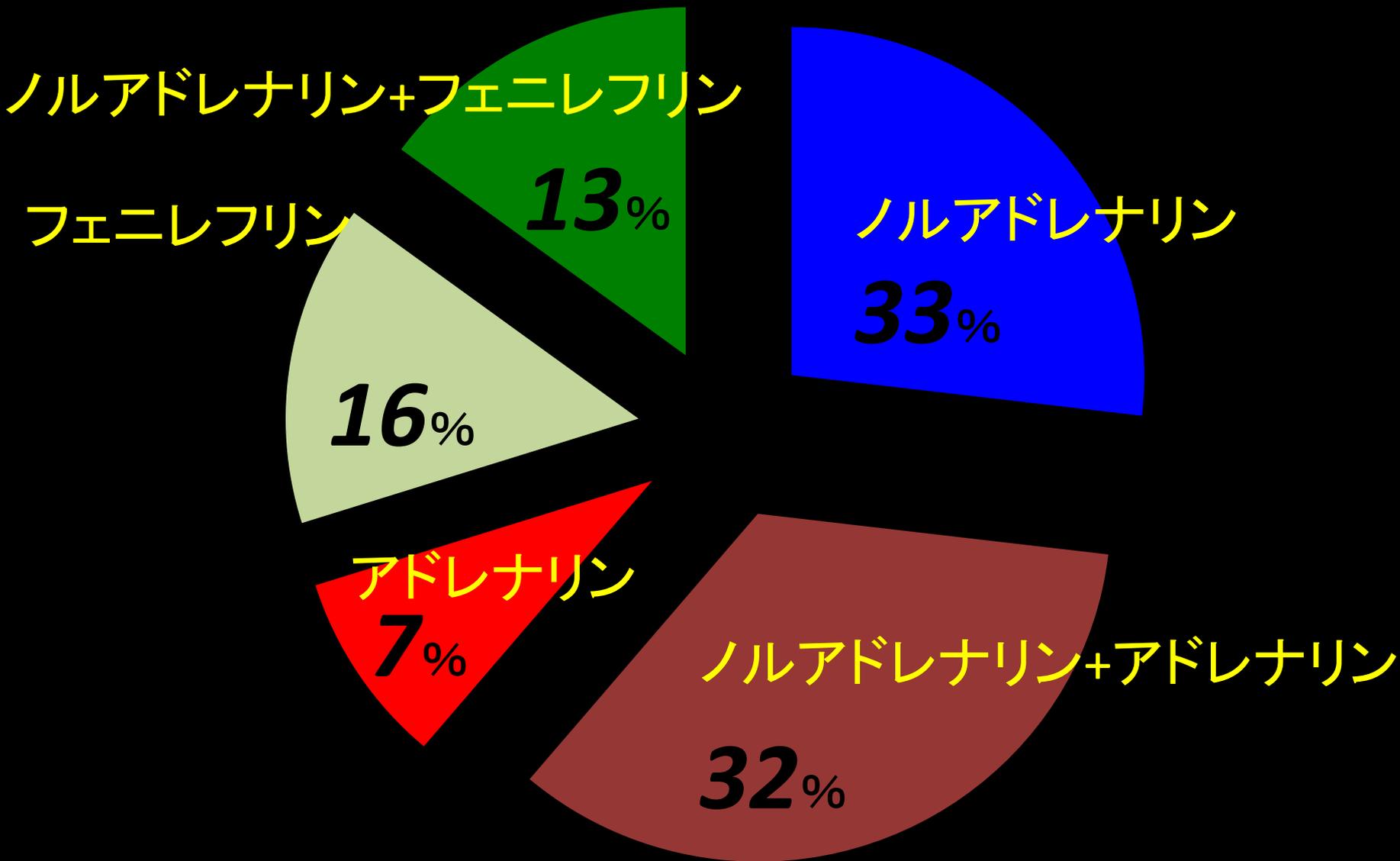
フィブリノーゲン製剤使用

**116/120例(96.7%)**

早期昇圧剤使用

**91/120例(75.8%)**

# 使用薬剤



# 止血方法

Surgical intervention 症例(SI)

**37例**

Intervention Radiology 症例(IVR)

**55例**

SI + IVR 症例

**28例**

病着から止血術開始時間(中央値)

**100**分

(IQR:80~145)

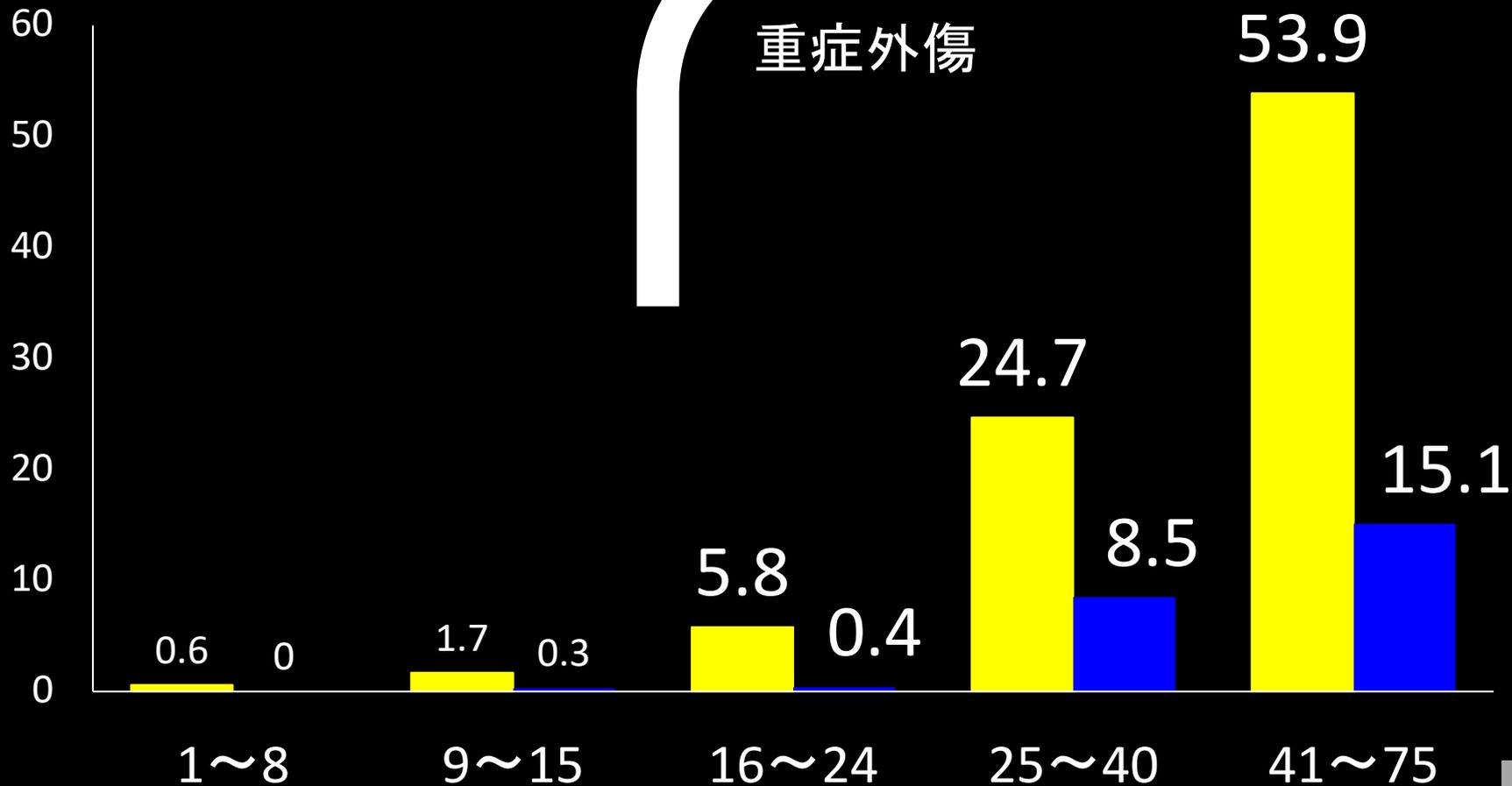
28日後生存

**77.5%**

(93例/120例)

# 日本外傷データベース VS 自施設

死亡率(%)

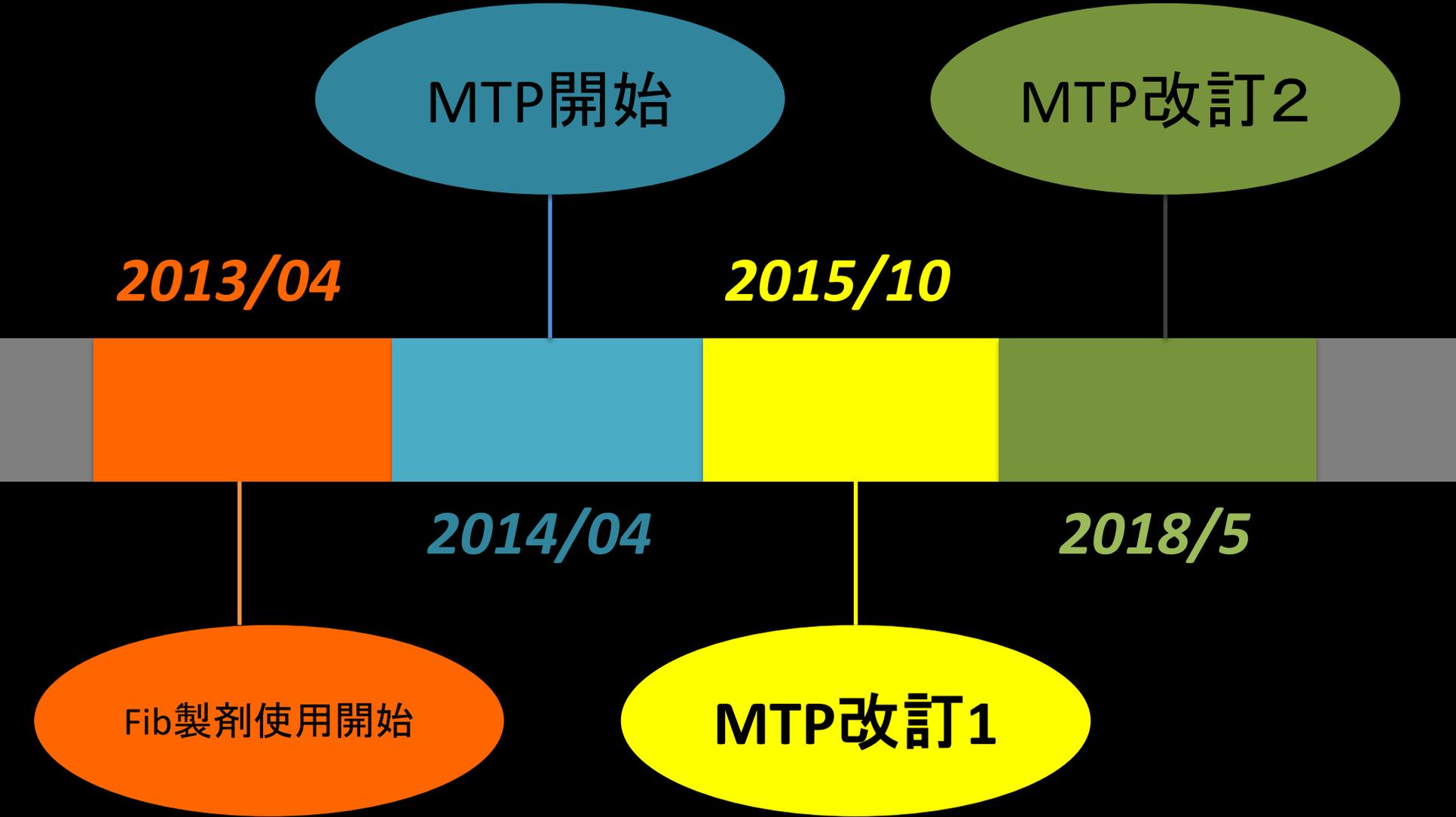


ISS

*Discussion*

**Road to Success**

# フィブリノーゲン製剤の使用の変遷とMTP



Level1:処置室で緊急開胸、開腹術を施行する症例

フライトDrが大量輸血を必要とし判断した症例

フィブリノーゲン製剤:盲目的に3g投与

その後はFib値を見て考慮

Level2:循環の安定しない出血が持続する

フィブリノーゲン製剤: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

2014年当時

100~180mg/dl→2g

100mg/dl以下→3g

# 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
- **フィブリノーゲン:**  
**盲目的に3g投与(体の大きい例では4gも可)**  
→**適時フィブリノーゲン検査し、患者の状態で考慮**

2015年当時

# MTP宣言の改訂

適応：大量輸血が予想される症例に濃縮フィブリノーゲン製剤(FC)を先制投与

Lac **2.5**以上

かつ

予想出血**1000**ml以上

2度目のFC投与が必要な瀕死例

2018年

FC3g + フィブログミン3V

Fib **178.5**

(IQR: 129~224)

# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup>

## *Fibrinogen supplementation*

**Recommendation 28** We recommend treatment with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate if major bleeding is accompanied by hypofibrinogenaemia (viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma Clauss fibrinogen **level  $\leq 1.5$  g/L**). (Grade 1C)

We suggest an initial fibrinogen supplementation of 3–4 g. This is equivalent to 15–20 single-donor units of cryoprecipitate or 3–4 g fibrinogen concentrate. Repeat doses should be guided by VEM and laboratory assessment of fibrinogen levels. (Grade 2C)

A hand holding a white chalk marker points to the word "POINT" written on a dark green chalkboard. To the left of the word is a simple drawing of a lit lightbulb. A yellow horizontal line is drawn under the word "POINT".

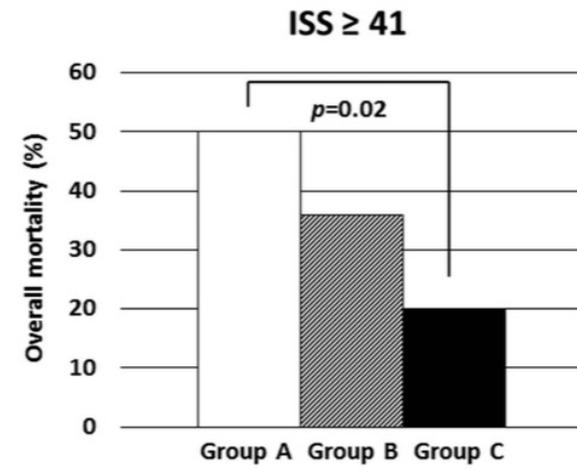
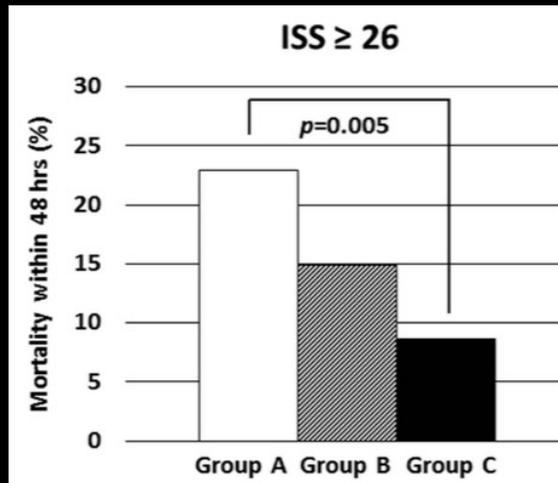
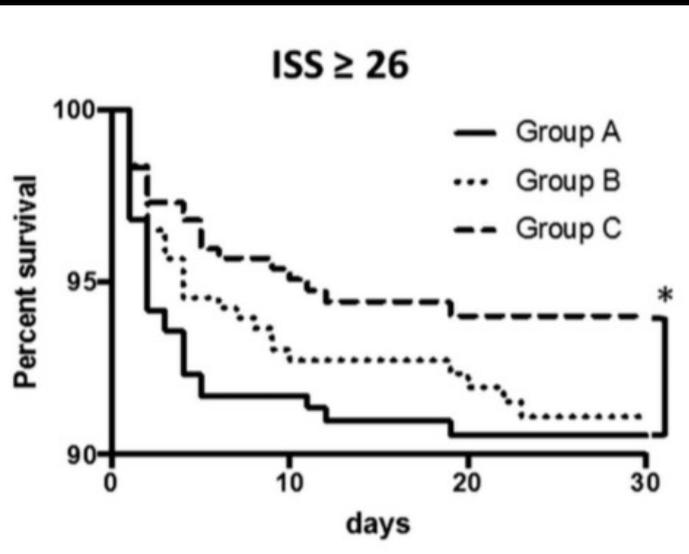
POINT

初回のFib値が $> 150\text{mg/dl}$ でも

2回目に計測して低いことはよくある

# Pre-emptive administration of fibrinogen concentrate contributes to improved prognosis in patients with severe trauma

Koji Yamamoto,<sup>1</sup> Atsushi Yamaguchi,<sup>2</sup> Makoto Sawano,<sup>2</sup> Masaki Matsuda,<sup>2</sup>  
Masahiro Anan,<sup>1</sup> Koichi Inokuchi,<sup>2</sup> Satoru Sugiyama<sup>2</sup>



重症外傷例の急性期死亡は改善した。

# 輸液制限:初期輸液療法?

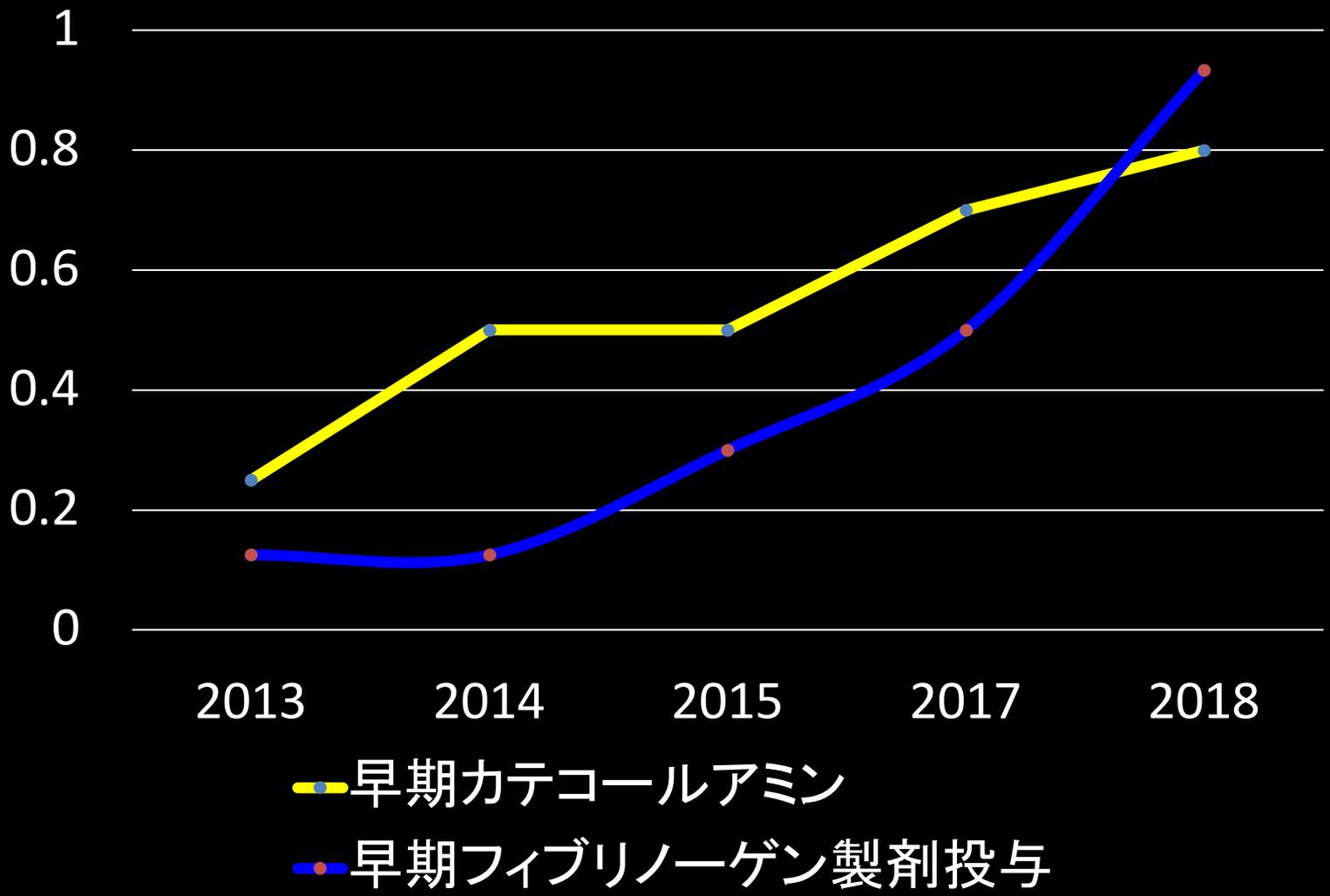
## No Bolus Crystalloids

### Prehospital restriction of fluids



失血分を輸血し希釈性凝固障害を予防し、生命を脅かすようなショックには昇圧剤を併用する

## Protocol遵守率の推移

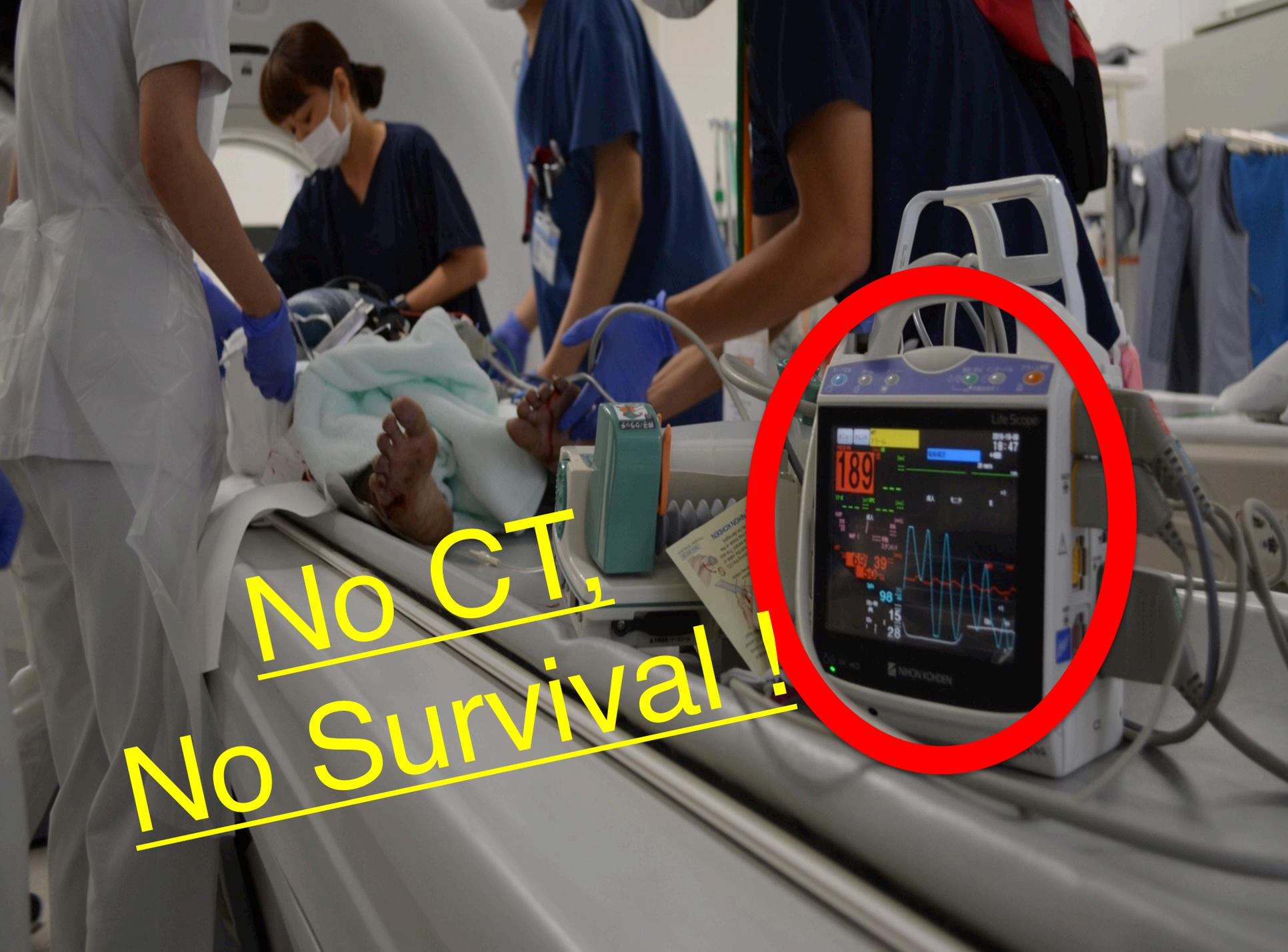


病着から止血術開始時間(中央値)

*Too late?*

**100**分

(IQR:80~145)



No CT,  
No Survival!



*Conclusion*

従来のmassive transfusion protocol

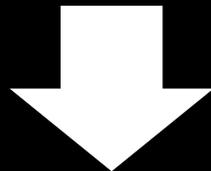


早期昇圧剤使用(輸液制限)

フィブリノーゲン製剤の**先制投与**

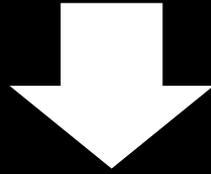
CTを撮像できる**時間的余裕**が生まれる

**出血箇所**の同定及び**緻密な止血戦略**が立てられる



**体幹部外傷**に対する**超急性期の一期的修復術**

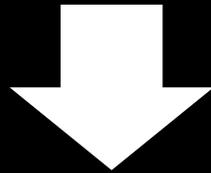
早期止血、根治的手術の増加



脊椎・骨盤外傷に対する超急性期のDefinitive fixation

早期離床、肺炎罹患の低下

失血死のみならず、合併症による死亡も減らし得る



重症外傷に対する治療成績向上

**FUTURE** →



# 死亡内訳(27例) REVIEW

頭部外傷 12例

来院時心肺停止からROSC後の死亡 3例

失血死 9例

# 失血死(9例) 出血コントロールができず

- ① 骨盤骨折 (死冠からの出血)
- ②
- ③ 大腿切断 骨盤開放骨折
- ④ 両大腿～背部 高度挫滅創 骨盤開放骨折
- ⑤ 心損傷・下大静脈損傷
- ⑥ 両側多発肋骨骨折/血気胸  
椎体骨折  
左腋窩動脈損傷
- ⑦ 脾臓損傷 骨盤骨折 左肺損傷(肺動脈本幹の損傷)
- ⑧ 頸髄損傷 腸間膜損傷 現場CPA→ROSC
- ⑨ 外傷性SAH 大動脈損傷 骨盤骨折 顔面骨骨折



# フィブリノーゲン製剤の使用の変遷とMTP

MTP開始

MTP改訂2

2013/04

2015/10

2020/5

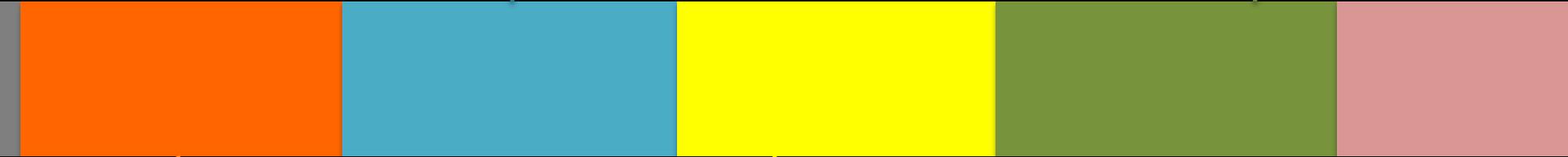
2014/04

2018/5

Fib製剤使用開始

MTP改訂1

**MTP改訂3**



# MTP宣言の改訂③

## 今回の目的

重症症例を、  
これまで以上に  
救命につなげるためにできることは？

# MTPの改訂③

2020年

適応：大量輸血が予想される症例に濃縮フィブリノーゲン製剤(FC)を先制投与

Lac **2.5以上** かつ 予想出血**1000ml以上**

今後ROTEMを併用していく可能性あり

2度目のFC投与が必要な例

**FC3g + フィブログアミン15U/kg**

別途、発動が必要になるものの明記を追加

初回は該当しなくとも

**重度四肢外傷(血管修復を要する) 頭部外傷単独(開頭に行くような)**

いずれもope室でMTP発動が必要になる症例

# MTP basic components

2020年

最低1時間毎のABG、凝固系マーカー、血算の計測

→アシドーシス、体温、低Ca血症の是正

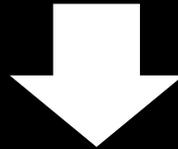
( $1.1 < iCa < 1.25 \text{mmol/L}$ を保つ)

- 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: 新たにタイミングを提示します。
- フィブリノーゲン:  
盲目的に3g投与(体の大きい例では4gも可)  
→適時フィブリノーゲン検査し、患者の状態で考慮

# 血小板輸血のタイミング

初回**6万未満**ならばオーダー開始

初回**10万以上**ならばオーダーしない



FFPが**8U以上**入るならば血小板オーダー開始  
(RBC:FFP:PC=1:1:1の徹底)

初期止血が終了したならば、すぐにオーダーはキャンセルする  
(後出血が予想され、術後ICUで必要な場合とICU医が判断する場合は、その限りではない)

# MTP発動

最低1h毎のABG、凝固、血算

凝固製剤

RBC、FFP  
(volume replace)

PC

異型O型RBC6U + Fib3g

初回INR > 1.5 or 経過中 INR > 1.5

初回採血の血小板数

血小板 < 6万 血小板 > 10万

1.1 < iCa < 1.25mmol/Lを保つ

ケイセントラ25U/kg

PCオーダー

オーダー開始

オーダー待ち

経過中 Fib > 150mg/dl 継続

Fib3g + フィブログミン15U/kg

FFP8U以上投与  
PCオーダー開始

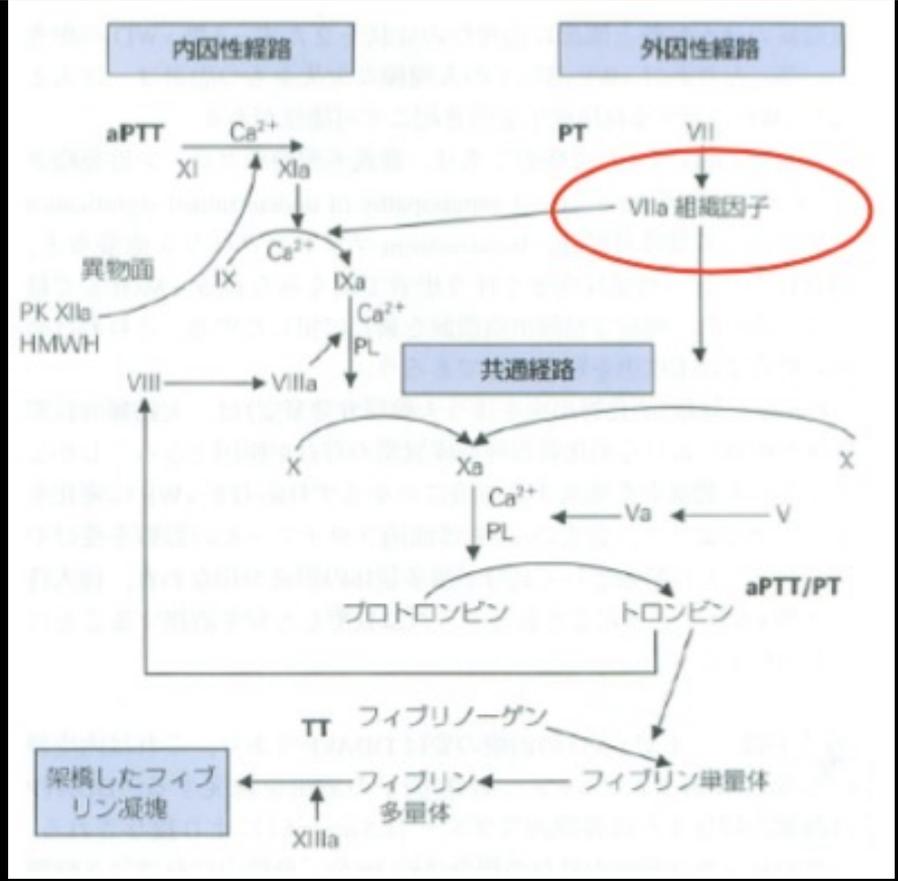
止血完了まで投与

上記戦略を初療室からZeego、Ope室でも一貫して行う ICU入室まででMTP完結とする

# 血液凝固反応は酵素反応

温度やpHなどの環境因子  
補助因子としてのカルシウム

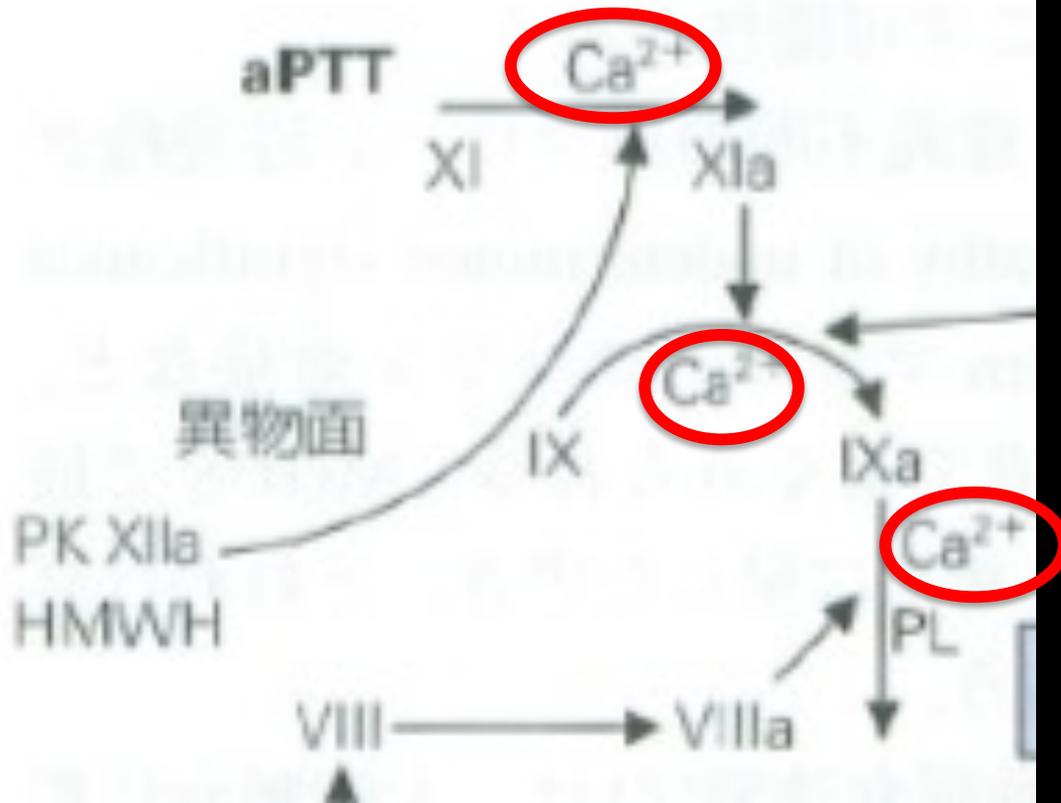
凝固能に影響

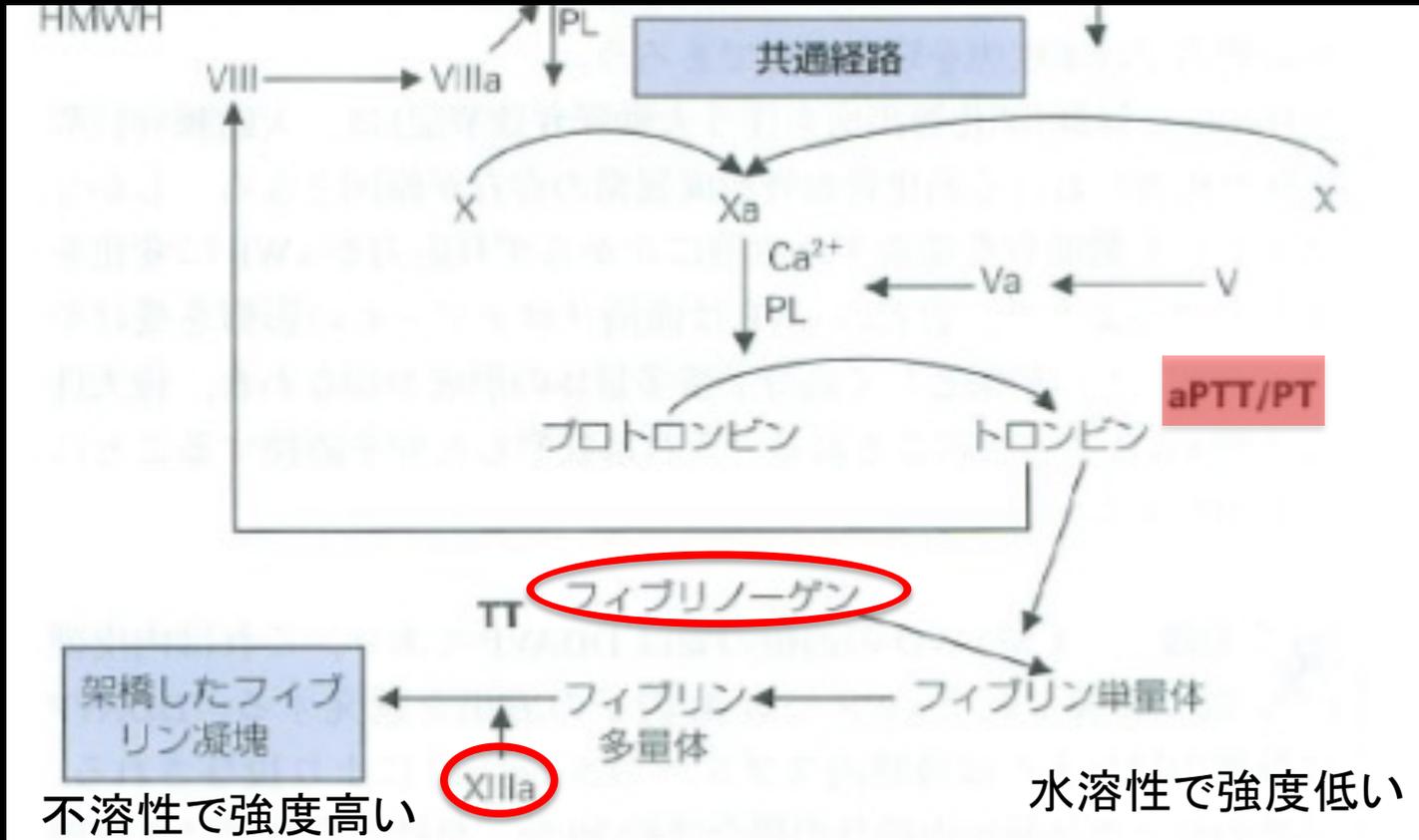


(問題提起1)

著しい凝固障害時はpH補正のためのメイロンや  
カルシウム補充のカルチコールをより重要視する

# 内因性経路





## (問題提起2)

単純にフィブリノーゲンがあればいいわけではない！  
止血難渋するようなシチュエーションならばXIII因子追加投与では？

## (問題提起3)

プロトロンビンの立場、つまりケイセントラ(プロトロンビン複合体製剤)

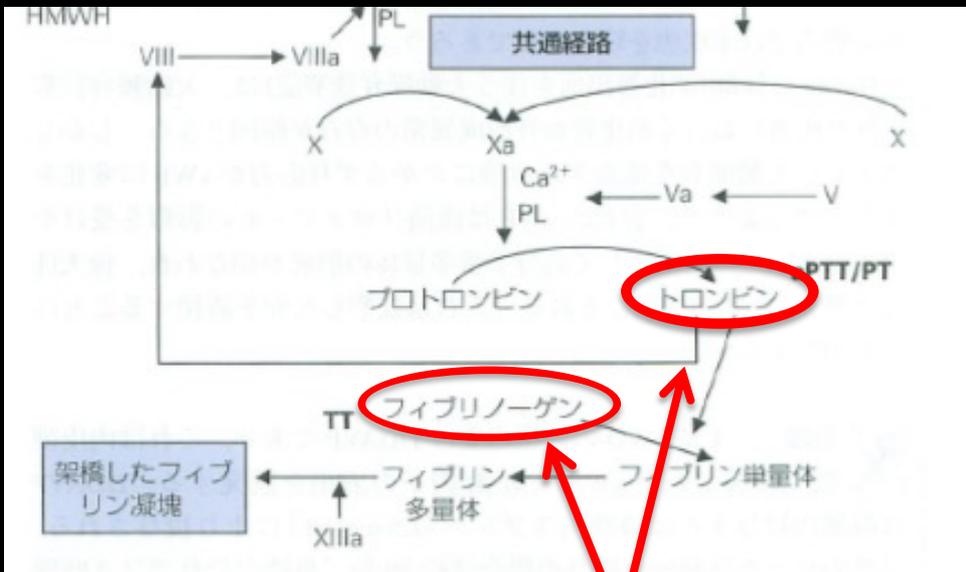
フィブリノーゲン製剤を投与しても  
 トロンビンが枯渇していれば  
 凝固カスケードが破綻している時効果を発揮しない。



ノボセブン



逆も然り。  
 トロンビン産生がなんとかなくても  
 最後のフィブリノーゲンがなければ全く血液は固まらない。



フィブリノーゲン



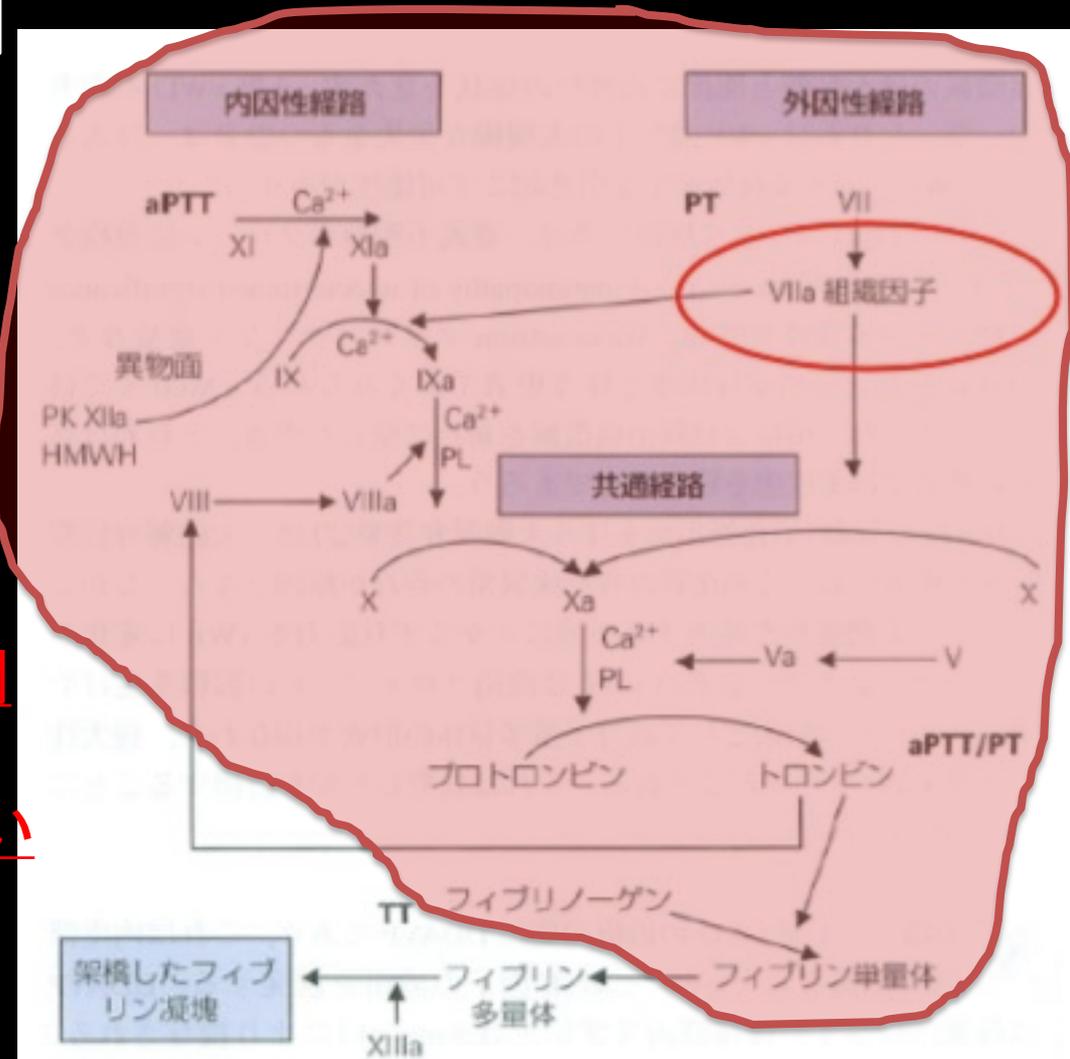
ガソリン

どちらが枯渇しているを判断するテストはないのか？

Keyになってくるのは

血小板、トロンビン、フィブリノーゲン、ⅩⅢ因子

# PT/APTT



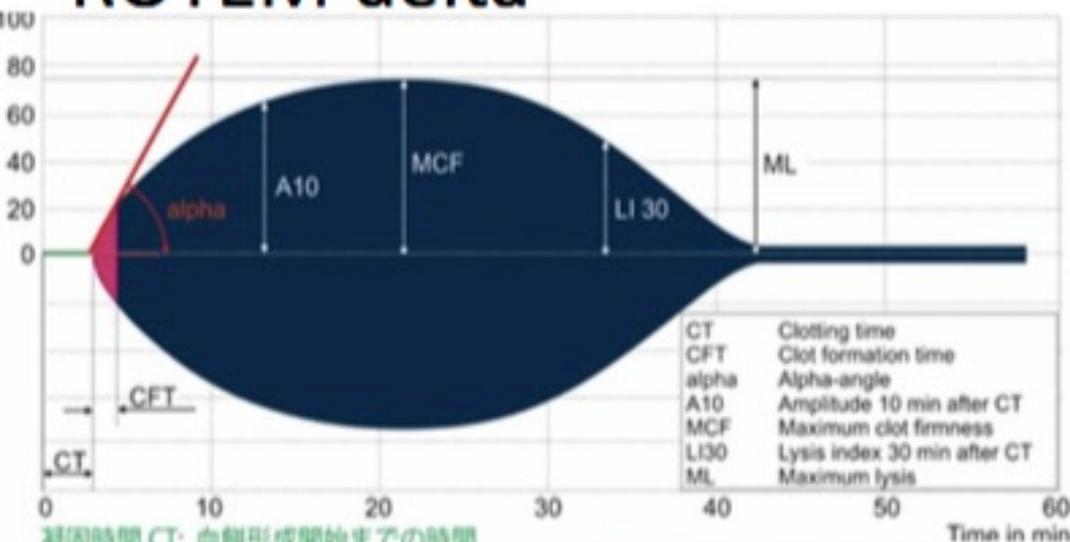
初期フィブリン産生までの時間

XIII因子の影響は全く受けない

外傷の大量出血時、現行の測定では分離困難

凝固線溶反応全体が調べられる＝全血の検査が理想的

# ROTEM delta®



凝固時間 CT: 血餅形成開始までの時間

血餅形成時間 CFT: 血餅形成開始から 20mm 幅に達する時間

最大血餅硬度 MCF: 血餅振幅の最大値

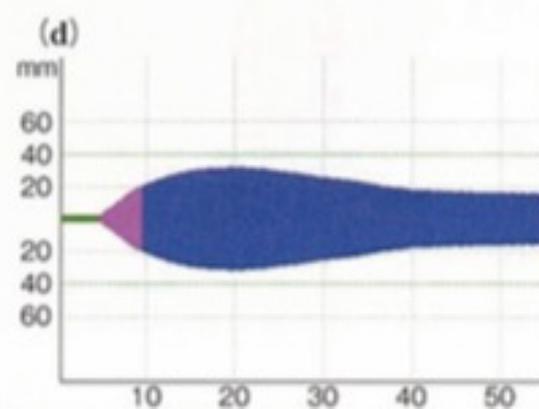
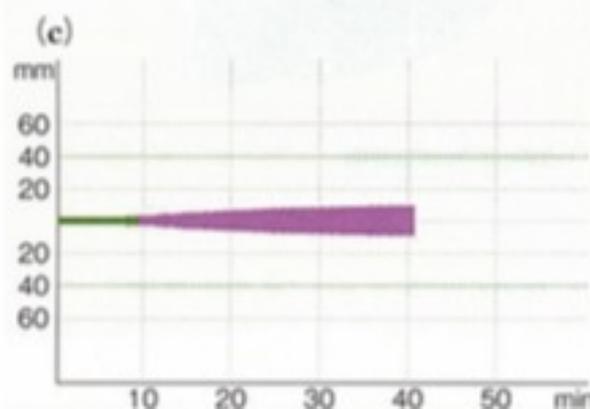
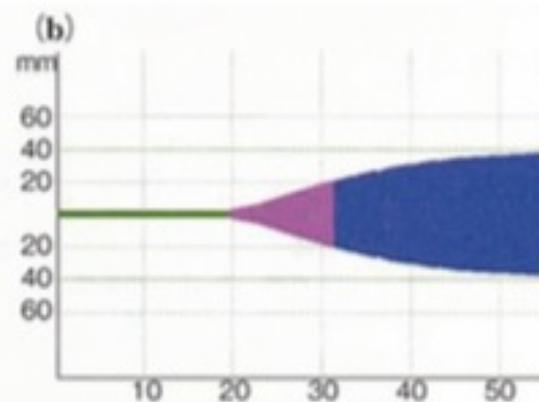
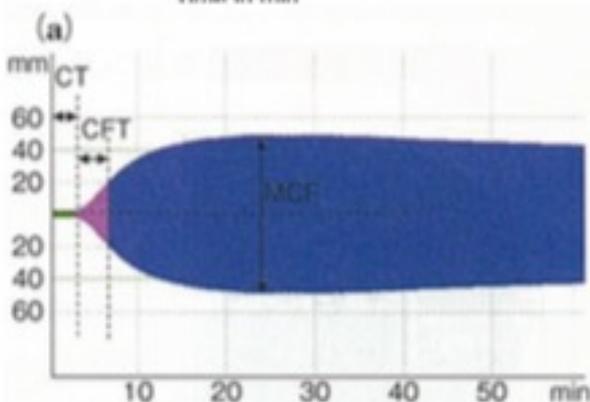
最大溶解時間 ML: 最大血餅硬度からの振幅減少の割合の時間

(a) 正常波形

(b) 凝固因子低下または抗凝固薬の影響

(c) 凝固因子低下及び血小板数低下

(d) 凝固因子低下、線溶亢進



# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup> 

## Coagulation monitoring

**Recommendation 10** We recommend that routine practice include the early and repeated monitoring of haemostasis, using either a combined traditional laboratory determination [prothrombin time (PT), platelet counts and Clauss fibrinogen level] and/or point-of-care (POC) PT/international normalised ratio (INR) and/or a viscoelastic method (VEM). (Grade 1C)

## VI. Further goal-directed coagulation management

### Goal-directed therapy

**Recommendation 25** We recommend that resuscitation measures be continued using a goal-directed strategy, guided by standard laboratory coagulation values and/or VEM. (Grade 1B)

Fibrinogen

4F-PCC (ケイセントラ)

ノボセブン

フィブロガミン

~~FFP one package~~でよろしく♪

Coagulation-based-therapy

日本で唯一始めようとしている  
その評価も世界基準へ！！

A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia:  
Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond?

Ricky Michael Ditzel, Jr, Justin Lee Anderson, BHSce, William Joseph Eisenhart, MA,  
Cody Jack Rankin, Devin Robert DeFeo, BA, Sangki Oak, BS,  
and Jeffrey Siegler, MD, Raleigh, North Carolina

今一度低体温に介入できることは？

今一度アシドーシスに介入できることは？

カルシウムの重要性

## LETHAL DIAMOND- THE ROLE OF $Ca^{2+}$

### Hypothermia

- Causes decrease in liver metabolism of citrate.
- Citrate not metabolized in the liver binds to  $Ca^{2+}$  leading to less  $Ca^{2+}$  available in the blood.

### Acidosis

- Low  $Ca^{2+}$  levels associated with lower Ph.
- Lower Ph prolongs clot formation.



### Coagulopathy

- $Ca^{2+}$  in the plasma is a necessary co-factor for clotting.

### Hypocalcemia

- $Ca^{2+}$  levels drop due to blood loss.
- Transfusion further exacerbates.

4F-PCC(ケイセントラ)

フィブログミン

Fibrinogen

# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup> 

フィブリノーゲン値が補充によって補正されたならば、

PCCを遷延する凝固障害に対して投与することは示唆される  
(grade2C)

## Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients

Herbert Schöchl<sup>1,2\*</sup>, Wolfgang Voelckel<sup>1</sup>, Marc Maegele<sup>3</sup>, Lukas Kirchmair<sup>1</sup> and Christoph J Schlimp<sup>2</sup>

## Utility of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Trauma and Acute-Care Surgical Patients

William Sellers, DO; Charles Bendas, MD; Frederick Toy, MD; Brian Klock, MD; Jamie Kerestes, PharmD; Amanda Young, MS; Clint Badger, MD; Jason Jensen, MD; Natasha Becker, MD, MPH

*Anesth Analg.* 2016 May ; 122(5): 1287–1300. doi:10.1213/ANE.0000000000001188.

## Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting

Placebo vs FC vs FC-PCC  
凝固系マーカー(ATやFib)に差なし

**PCC投与患者は血栓形成促進状態  
PTやaPTTでは示されない！**

単施設

外傷とACSの全患者を対象

4F-PCC vs FFP

188人(90人 vs 98人)

輸血量、薬剤使用量、血栓イベント、90日死亡率  
PCC群は輸血量が増えた。

PCC群で死亡率が高かった(20% vs 9.2%)

両群の重症度がmatchしていないので参考程度

**ある意味・・・通常のFFPは欠かさないようにする！**

プロトロンビンの半減期は**60～72時間**

止血終了後の過凝固が懸念される

止血終了後、今より早期の抗凝固プロトコルを  
考えなければならない？

**PCC投与前は低Fib血症と血小板減少を補正！**

低用量のPCCで最大限の効果を得るコツで  
血栓イベントを最小限にするコツ！

## The role of four-factor prothrombin complex concentrate in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis

Faisal Jehan, MD, Hassan Aziz, MD, Terence O'Keeffe, MD, Muhammad Khan, MD, El Rasheid Zakaria, MD, Mohammad Hamidi, MD, Muhammad Zeeshan, MD, Narong Kulvatanyou, MD, and Bellal Joseph, MD, Tucson, Arizona

(外傷で前向きな結果が出ている論文)

4-PCCの投与量は**25U/kg**

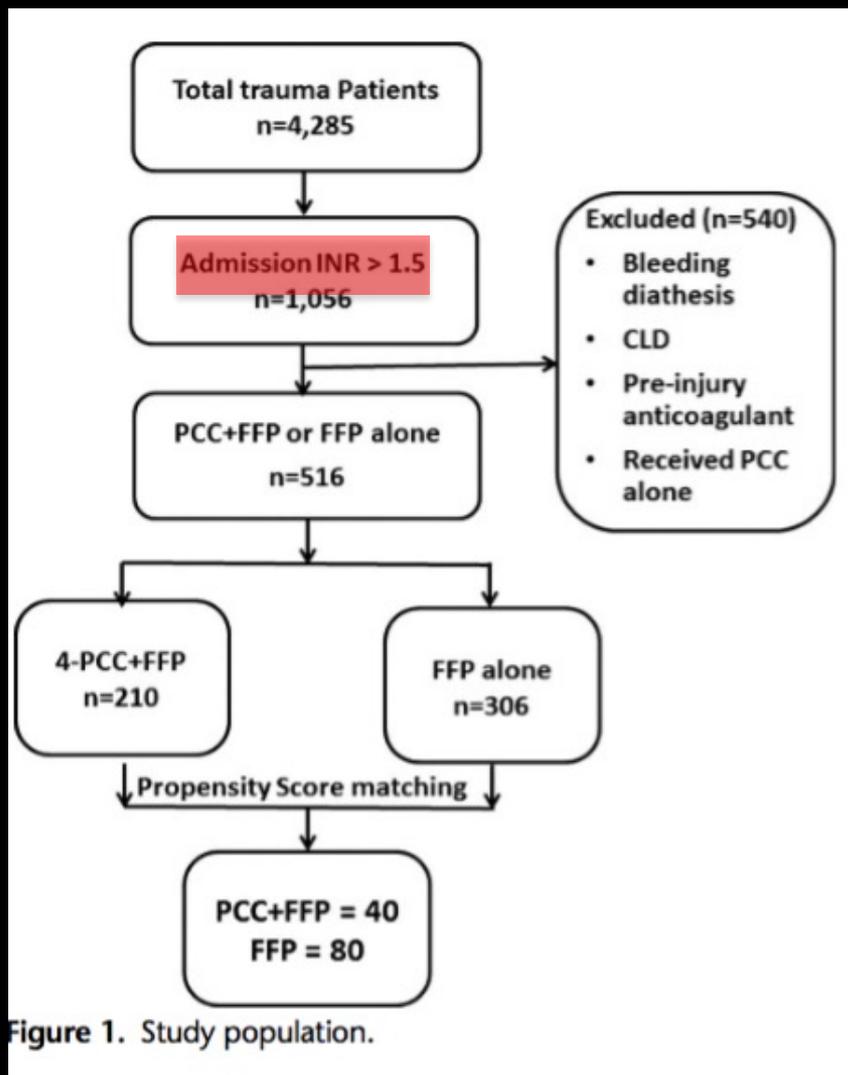


TABLE 1. Demographics and Injury Parameters for the Unmatched Data

Characteristics	PCC + FFP (n = 210)	FFP (n = 306)	p
Age: mean ± SD, y	57 ± 20.9	58 ± 19	0.91
Male, % (n)	65% (136)	58% (178)	0.82
Whites, % (n)	70 % (147)	71% (217)	0.70
BMI, mean ± SD	24.6 ± 9.2	25.7 ± 11.2	0.52
Blunt injury, % (n)	80% (168)	87% (266)	0.76
Antiplatelet use, % (n)	28% (59)	25% (76)	0.35
Vital parameters			
GCS, median [IQR]	9 [3–13]	10 [3–12]	0.04
ED SBP, mean ± SD	100 ± 20	109 ± 23	0.02
SBP < 90, % (n)	51% (107)	42% (128)	0.04
ED HR, mean ± SD	102 ± 15	95 ± 12	0.03
Injury parameters			
ISS, median [IQR]	29 [16–39]	26 [16–35]	0.02
ISS > 15, % (n)	76% (160)	75% (230)	0.83
Head, AIS	3 [2–3]	3 [2–3]	0.53
Chest, AIS	3 [1–3]	3 [1–3]	0.91
Abdomen, AIS	3 [2–4]	2 [2–4]	0.03
Mechanism of injury,% (n)			
MVC	30% (63)	40% (122)	0.85
Pedestrian struck	35% (73)	34% (104)	0.63
Falls	15% (32)	13% (40)	0.25
Hematologic parameters, mean ± SD			
Initial HB	13 ± 3	12 ± 4	0.13
Initial INR	1.9 ± 2	1.8 ± 2	0.15
Comorbidities			
Hypertension	30% (63)	26% (80)	0.04
Diabetes	22% (46)	16% (49)	0.03
COPD	12% (25)	10% (30)	0.08
TXA, % (n)	60% (126)	50% (153)	0.34

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; HR, heart rate; MVC, motor vehicle collision; HB, hemoglobin; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

## The role of four-factor prothrombin complex concentrate in coagulopathy of trauma: A propensity matched analysis

Faisal Jehan, MD, Hassan Aziz, MD, Terence O'Keeffe, MD, Muhammad Khan, MD, El Rasheid Zakaria, MD, Muhammad Hamidi, MD, Muhammad Zeeshan, MD, Narong Kulvatunyou, MD, and Bellal Joseph, MD, Tucson, Arizona

**TABLE 3. Primary Outcomes**

Variables	PCC + FFP (n = 40)	FFP (n = 80)	p
<b>INR</b>			
Time to correction, min	373 ± 211	955 ± 524	0.001
Correction of INR, % (n)	95% (38)	92% (74)	0.62
Rate of INR correction	0.31 ± 0.1	0.08 ± 0.1	0.01
<b>Blood products</b>			
pRBC transfused, units	7 ± 3	9 ± 5	0.04
FFP, units	5 ± 2	7 ± 3	0.03
Platelets, units	3 ± 3	3 ± 3	0.72
<b>Thromboembolic complications</b>			
DVT	2.5% (1)	1.2% (1)	0.51
PE	0%	0%	0.95
Mesenteric infarction	0%	1.2% (1)	0.84

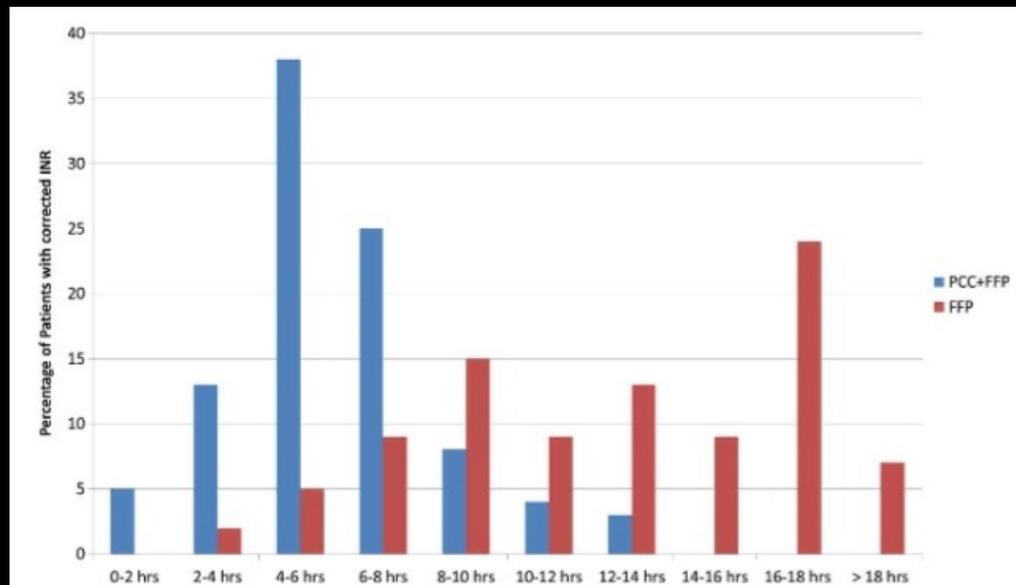
DVT, deep venous thrombosis, PE, pulmonary embolism.

**TABLE 4. Secondary Outcomes**

Variables	PCC + FFP (n = 40)	FFP (n = 80)	p
ICU length of stay	1 [1-2]	1 [1-2]	0.91
Hospital length of stay	5 [2-6]	7 [3-8]	0.03
SNF/rehabilitation	19% (8)	17% (14)	0.56
Mortality	25% (10)	33% (26)	0.04

SNF, skilled nursing facility.

## Single center trialのデータ



INR正常化までの時間、RBC輸血必要量は有意差あり

死亡率も25%vs33% p=0.04で有意差があった。  
血栓イベントは有意差なし

止血すぎたあたりからはINRの再延長に注意。  
(術後のFFPは大事)

# (外傷で前向きな結果が出ている論文)

AAST 2018 PODIUM

Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity-matched analysis

Muhammad Zeeshan, MD, Mohammad Hamidi, MD, Ara J. Feinstein, MD, Lynn Gries, MD, Faisal Jehan, MD, Joseph Sakran, MD, MPH, Ashley Northcutt, MD, Terence O'Keeffe, MD, Narong Kulvatanyou, MD, and Bellal Joseph, MD, Tucson, Arizona

## アメリカの多施設データベースからのPSマッチング

18歳以上の外傷患者をall inclusion

慢性肝障害がある、抗凝固療法中の方はexclusion

593818人のうち118970人がincludedされた。  
 その中で385人(0.3%)が4-PCC+FFP。  
 PS-matchingして234人ずつでtrial

TABLE 2. Postmatch Demographics and Injury Parameters of the Two Groups

Variables	FFP Alone (n = 234)	4-PCC + FFP (n = 234)	p
Age, mean ± SD	51 ± 19	50 ± 21	0.28
Male, %	69.5%	70.3%	0.16
White, %	70.7%	69.8%	0.24
BMI, mean ± SD	26.1 ± 7.1	25.8 ± 6.3	0.38
ED vitals			
SBP, mean ± SD	106 ± 24	105 ± 23	0.31
SBP < 90, %	45%	46%	0.45
HR, mean ± SD	98 ± 17	100 ± 18	0.27
GCS, median [IQR]	14 [12–15]	14 [12–15]	0.18
Injury parameters			
Blunt injuries	85.8%	86.6%	0.20
ISS, median [IQR]	27 [19–35]	27 [20–37]	0.28
Head-AIS, median [IQR]	3 [2–4]	3 [2–5]	0.35
Chest-AIS, median [IQR]	3 [2–4]	3 [2–4]	0.41
Abdomen-AIS, median [IQR]	3 [2–4]	3 [2–4]	0.37
Spine-AIS, median [IQR]	2 [1–3]	2 [1–3]	0.41
Extremity-AIS, median [IQR]	2 [1–2]	2 [1–2]	0.24
Severe injuries (specific body region AIS ≥ 3), %			
Head	68.8	69.6	0.33
Isolated severe TBI (other AIS ≤ 2)	21.8	20.5	0.29
Chest	51.3	52.6	0.55
Abdominal	56.8	55.9	0.48
Spine	26.5	26.1	0.69
Extremity	17.9	18.8	0.66
Mechanism of injuries, %			
MVC	38.2	38.9	0.39
Pedestrian struck	33.1	33.6	
Falls	13.4	12.6	
Comorbidities, %			
Hypertension	30.4	29.7	0.45
Diabetes	18.3	18.1	0.51
COPD	10.8	10.5	0.27
MI	1.1	1.0	0.22
Preinjury antiplatelet, %	23.9	23.3	0.37
ACS level of trauma centers, %			
Level I	56.4	57.7	0.44
Level II	28.2	26.5	
Other	15.4	15.8	
Intervention for hemorrhage control			
Exploratory laparotomy, %	23.1%	23.5%	0.15
Interventional radiology, %	7.3%	8.1%	0.20
Time to hemorrhage control intervention, mean ± SD, min	110 ± 47	108 ± 39	0.37
Time to initiation of therapy, mean ± SD, min	27 ± 16	30 ± 18	0.84

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; MVC, motor vehicle collision; TBI, traumatic brain injury.

# (外傷で前向きな結果が出ている論文)

AAST 2018 PODIUM

Four-factor prothrombin complex concentrate is associated with improved survival in trauma-related hemorrhage: A nationwide propensity-matched analysis

Muhammad Zeeshan, MD, Mohammad Hamidi, MD, Ara J. Feinstein, MD, Lynn Gries, MD, Faisal Jehan, MD, Joseph Sakran, MD, MPH, Ashley Northcutt, MD, Terence O'Keeffe, MD, Narong Kulvatanyou, MD, and Bellal Joseph, MD, Tucson, Arizona

TABLE 3. Primary Outcomes

Variables	FFP Alone (n = 234)	4-PCC + FFP (n = 234)	p
4-hour transfusion			
pRBC, mean ± SD, units	5 ± 2	3 ± 2	0.01
Plasma, mean ± SD, units	4 ± 2	2 ± 1	0.01
Platelets, mean ± SD, units	2 ± 1	2 ± 2	0.23
24-hours transfusion			
pRBC, mean ± SD, units	10 ± 4	6 ± 4	0.02
Plasma, mean ± SD, units	6 ± 3	3 ± 2	0.01
Platelets, mean ± SD, units	3 ± 3	3 ± 2	0.72
Mortality, % (n)			
ED mortality	2.5% (6)	2.1% (5)	0.28
Overall in-hospital mortality	27.7% (65)	17.5% (41)	0.01

TABLE 4. Secondary Outcomes

Variables	FFP Alone (n = 234)	PCC + FFP (n = 234)	p
Complications, % (n)			
AKI	7.3% (17)	2.1% (5)	0.01
ARDS	4.7% (11)	1.3% (3)	0.04
DVT	5.5% (13)	3.4% (8)	0.11
PE	1.7% (4)	1.3% (3)	0.33
Hospital-LOS, median[IQR], days	8 [3-11]	5 [2-8]	0.03
ICU-LOS, median[IQR], days	1 [1-2]	1 [1-3]	0.19
SNF/Rehabilitation disposition, % (n)	38.4% (90)	39.3% (92)	0.21

IQR, interquartile range; SNF, skilled nursing facility.

RBC、FFPの輸血必要量は有意差あり

死亡率も17.5%vs27.7% p=0.01で有意差があった。  
血栓イベントは有意差なし

投与の詳細プロトコル記載なし

4-PCCが投与されるまでの時間は**30 ± 18min**  
(ラボデータでたら即投与の感覚)

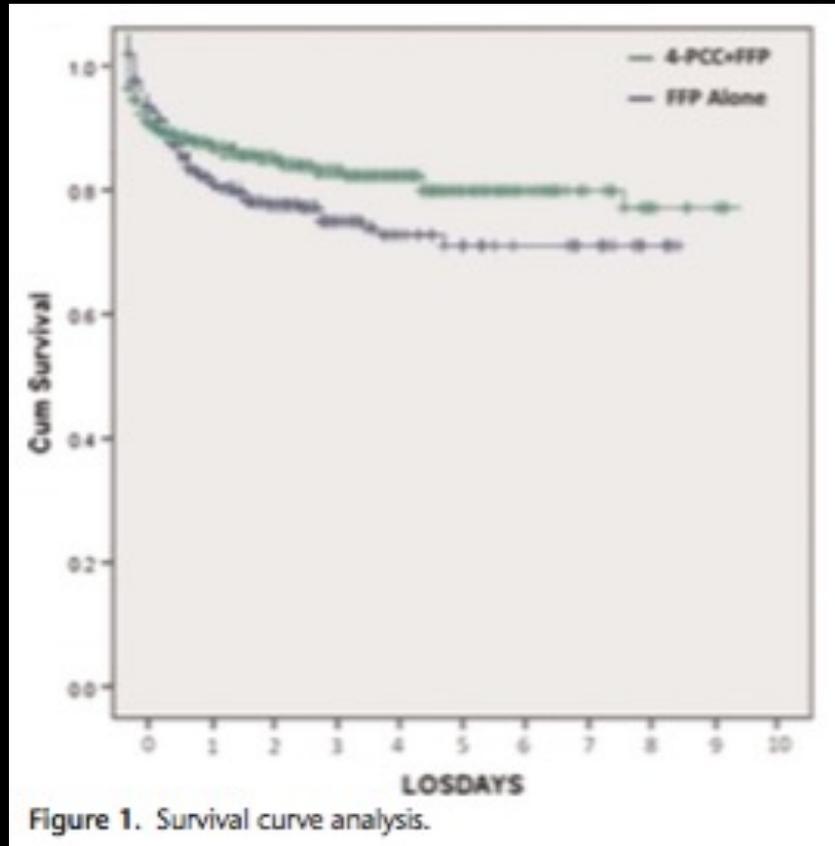


Figure 1. Survival curve analysis.

# SMC MTP ケイセントラ

## (投与基準・段階)

① 現行のMTPでpre-emptiveに投与されたFib投与症例において  
血液検査結果がPT-INR  $> 1.5$ であった患者群

② 初期止血中にINR  $> 1.5$ となった患者群

③ VitK拮抗薬内服中の急性重篤出血時、それが予想される時

(③のみ投与方法は添付文書に準じる)

## (投与方法)

Fib値  $> 150\text{mg/dl}$ 、血小板数5万以上に維持した上で

ケイセントラを $25\text{U/kg}$ を2～5分かけて静脈内投与

反復投与に関しては要検討

4F-PCC(ケイセントラ)

フィブログミン

Fibrinogen

# The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition



Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadina<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16\*</sup> 

ⅩⅢ因子活性を評価し、外傷患者に対して補充をしたRCTはない

ⅩⅢ因子活性<30%ならば投与を検討

ⅩⅢ因子活性<60%で投与するアルゴリズムを使用したstudyが2つ



Comparison of two different coagulation algorithms on the use of allogenic blood products and coagulation factors in severely injured trauma patients: a retrospective, multicentre, observational study

チューリヒ大学病院 (USZ) とルーサン病院 (LUKS)

後ろ向き多施設観察研究 16歳以上 ISS>16 2012～2014年

### アルゴリズムの根幹

- ① 来院時採血 (Hb、Plt、Fib値、V因子活性、XIII因子活性、INR、aPTT、ABG、ROTEM)
- ② 抗凝固、抗血小板薬などの内服の有無を確認
- ③ 体温維持、Caイオン維持、酸塩基維持、MAP55～60の維持
- ④ TXA、フィブリノーゲン製剤、4-PCC、**XIII因子はABGとROTEMの結果で投与される**
- ⑤ ④を実行した上でびまん性の出血が持続する場合、rFVIIa製剤を検討

### 2つの異なる点

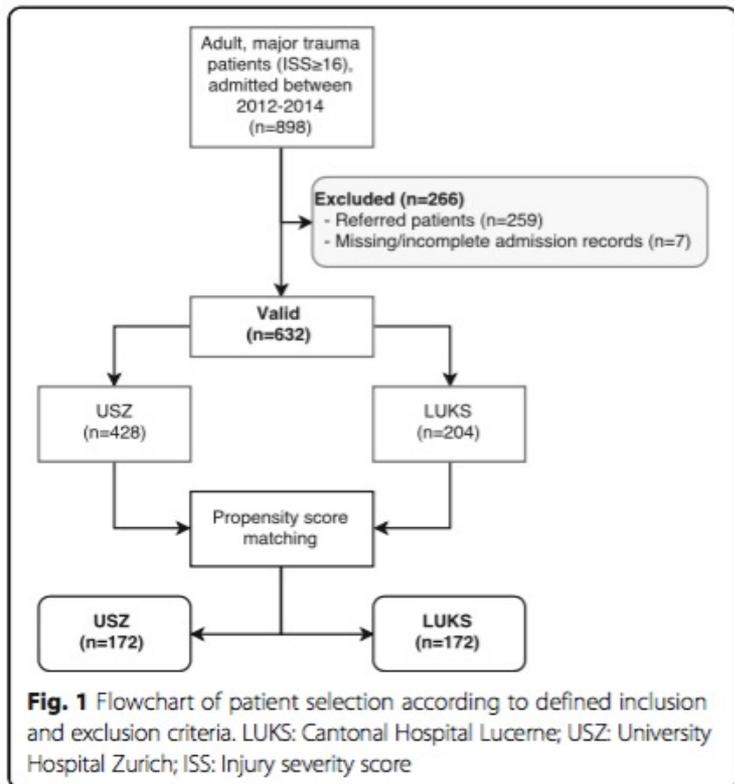
- ① Htの目標値 USZは0.21～0.24 LUKSは0.21の下限值を設定
- ② LUKSは50歳未満、致命的な外傷、体温35度以上、びまん性出血を満たす時パッケージ治療 (TXA2g、Fib4g、4-PCC 1000U XIII因子1250U)
- ③ LUKSはFIBTEM<7mm (Fib投与しても) **XIII因子活性<60%**でXIII因子1250U投与  
USZはFib6gを投与する場合には **盲目的に投与、あるいはXIII因子活性<60%**で投与



Comparison of two different coagulation algorithms on the use of allogenic blood products and coagulation factors in severely injured trauma patients: a retrospective, multicentre, observational study

## Outcome

輸血の使用量、凝固因子の使用量、Hb値の計測頻度



	USZ (n = 172)	LUKS (n = 172)	OR (95% CI)	p-value
RBC	20 (11.6%)	51 (29.7%)	3.2 (1.8–5.7)	< 0.001
FFP	4 (2.3%)	9 (5.2%)	2.3 (0.7–7.7)	0.16
PLT	10 (5.8%)	6 (3.5%)	0.6 (0.2–1.6)	0.31
TXA	76 (44.2%)	66 (28.6%)	0.8 (0.5–1.2)	0.29
Fibrinogen	42 (24.4%)	59 (34.3%)	1.6 (1.0–2.6)	0.04
PCC	17 (9.9%)	41 (23.8%)	2.9 (1.5–5.3)	0.001
Factor XIII	15 (8.7%)	6 (3.5%)	0.4 (0.1–1.0)	0.04
Starch	5 (2.9%)	37 (21.5%)	9.2 (3.5–23.9)	< 0.001
Gelatin	47 (27.3%)	27 (15.7%)	0.5 (0.3–0.8)	0.009

ABG測定は1.4回/h vs 1回/h

(**ABG測定の頻度がSMCは少ない**)

RBC輸血でも希釈性凝固障害をきたす。

LUKSは盲目的なPCC投与をしていたが、何も変えなかった。

(問題提起6)

XIII因子の計測を徹底すること。

早期に投与することは推奨されるのでは？

## Original Article

CPD available at <http://www.learnataag>

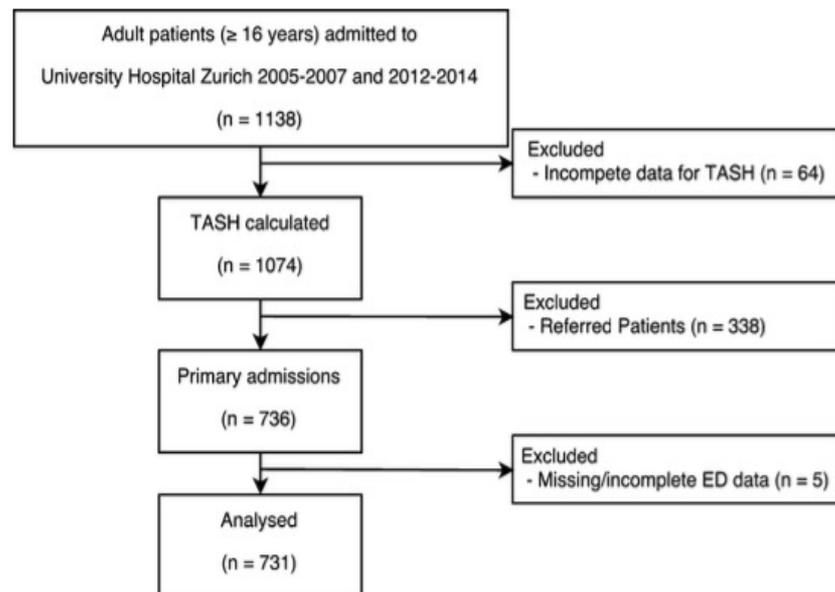
## Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients

P. Stein,<sup>1</sup> A. Kaserer,<sup>2</sup> K. Sprengel,<sup>3</sup> G. A. Wanner,<sup>4</sup> B. Seifert,<sup>5</sup> O. M. Theusinger<sup>1</sup> and D. R. Spah

2005~2007 (通常の輸血戦略)

VS

2012~2014 (凝固障害目標指向型の戦略) を比較



Patient history	Perform point-of-care and laboratory coagulation assays
1. Medication <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platelet inhibition</li> <li>• Heparin</li> <li>• Oral anticoagulation (vitamin-K antagonists, Xa or IIa inhibitors)</li> </ul> 2. Available laboratory values           3. Past medical history (e.g.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIT</li> <li>• Von Willebrand disease</li> <li>• Liver disease</li> </ul>	1. <b>ROTEM®</b> (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM), HEPTEM in case of heparin use           2. Laboratory coagulation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Xa (screening for heparin and Xa inhibitors)</li> <li>• TT (screening for dabigatran)</li> <li>• PT (screening for vitamin-K antagonists or factor deficiency), CoaguChek®</li> <li>• Factor V (liver failure or factor deficiency)</li> <li>• Factor XIII (factor deficiency)</li> </ul> 3. Impedance aggregometry in case of platelet inhibition
Patient physiology (target values)	Management
Normothermia ( $\geq 35.0^{\circ}\text{C}$ ) <u>Normocalcaemia (<math>\text{Ca}^{2+} \geq 1.15 \text{ mmol.l}^{-1}</math>)</u> Normal acid-base status ( $\text{pH} > 7.2$ )  Haematocrit (0.21-0.24)  Permissive hypotension <ul style="list-style-type: none"> <li>-MAP 55-65 mmHg prior to surgical / interventional source control</li> <li>-MAP 80-90 mmHg in case of TBI</li> </ul>	Active warming Calcium i.v. Fluid resuscitation with balanced crystalloid solution. Gelatin may be considered RBC transfusion  Permissive hypovolaemia / hypotension  Vasopressors combined with volaemia correction
Detect low fibrinogen	Management
FIBTEM $\leq 7 \text{ mm}$	<u>Fibrinogen 2-4 g i.v. (after 6 g of Fibrinogen, administer factor XIII, 15 U.kg<sup>-1</sup> i.v.)</u>
Detect fibrinolysis	Management
EXTEM / INTEM: Clot lysis after MCF and APTEM: normal = Hyperfibrinolysis	<b>Tranexamic acid</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolus: 15 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. (consider empiric use)</li> <li>• Consider continuous infusion 1 – 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup></li> </ul>
Ongoing bleeding	Management
Factor XIII activity < 60%	<u>Factor XIII 15 U.kg<sup>-1</sup> i.v.</u>
<b>Platelet count/function</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EXTEM / INTEM MCF &lt; 40 mm</li> <li>• <u>Platelet count <math>\leq 50,000.\mu\text{l}^{-1}</math></u> (<math>\leq 100,000.\mu\text{l}^{-1}</math> in cardiac surgery or TBI)</li> <li>• <u>Platelet function (Impedance aggregometry)</u></li> </ul>	Platelet concentrate  Consider desmopressin 0.3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (max 16 $\mu\text{g}$ ) in case of aspirin (like) platelet dysfunction
INR > 2.3 (Quick's value < 30%)	Four-factor prothrombin complex concentrate (slow continuous infusion of small repeated doses – e.g. 500 IU)
Factor V activity < 20%	FFP (2-4 units)
Detect heparin	Antagonise heparin
INTEM (CT/CFT) or ACT prolonged and HEPTEM or heparinase-ACT normal	<b>Protamine (1:1)</b> to antagonise heparin
Special circumstances	Consider
Seek haematologist advice	rFVIIa 60 mcg kg <sup>-1</sup> von Willebrand factor concentrate Idarucizumab

## Original Article

CPD available at <http://www.learnataagbi.org/>

## Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients

P. Stein,<sup>1</sup> A. Kaserer,<sup>2</sup> K. Sprengel,<sup>3</sup> G. A. Wanner,<sup>4</sup> B. Seifert,<sup>5</sup> O. M. Theusinger<sup>1</sup> and D. R. Spahn<sup>6</sup>

	2005–2007 n = 323	2012–2014 n = 408	Raw OR (95%CI)	p value	Adjusted OR (95%CI)	p value
Massive transfusion	40 (12%)	15 (4%)	0.27 (0.15–0.50)	< 0.001	0.16 (0.06–0.42)	< 0.001
RBC in ED	138 (43%)	70 (17%)	0.28 (0.20–0.39)	< 0.001	0.23 (0.14–0.40)	< 0.001
RBC in first 24 h	170 (53%)	110 (27%)	0.33 (0.24–0.45)	< 0.001	0.27 (0.18–0.48)	< 0.001
FFP in ED	99 (31%)	24 (6%)	0.14 (0.09–0.23)	< 0.001	0.11 (0.05–0.21)	< 0.001
FFP in first 24 h	119 (37%)	67 (16%)	0.34 (0.24–0.48)	< 0.001	0.29 (0.17–0.49)	< 0.001
Platelets in ED	35 (11%)	37 (9%)	0.82 (0.50–1.34)	0.43	0.75 (0.38–1.46)	0.39
Platelets in first 24 h	55 (17%)	66 (16%)	0.94 (0.64–1.40)	0.76	0.62 (0.49–1.54)	0.62
Mortality (overall)	107 (33%)	88 (22%)	0.55 (0.39–0.76)	< 0.001	0.38 (0.22–0.65)	< 0.001
Mortality (at 24 h)	55 (17%)	40 (10%)	0.53 (0.34–0.82)	0.004	0.23 (0.01–0.54)	0.001
Hospital stay; days	18.0 (20.2)	15.4 (15.4)		0.12		
ICU stay; days	10.2 (11.3)	7.1 (10.1)		< 0.001		
Ventilator support; days	7.2 (9.2)	3.2 (6.2)		< 0.001		

大量輸血に至った率は減少

死亡率も下がっている。(直接の因果関係は示せていない)

# SMCにおけるフィブロガミン使用症例

症例数：9例（2014年～）

Fib製剤追加の3g（6g）を投与時には、  
フィブロガミンを投与すると記載あり（2018年改定）

Fib6g以上投与症例：50例（2014年～）

：24例（2018年～）

うち

フィブロガミン投与例：9例（**遵守率37.5%**）

# SMC MTP フィブログミン

(投与基準・段階)

①Fibrinogenを追加投与する際には必ず下記投与量を併用する

(投与方法)

**15U/kg**を緩徐に静脈内投与する。

\* 1V中にXIII因子は240国際単位以上

# 今後の課題

次回改訂の一つの目的

いかに正確にMTP症例をpick upするか？

# Team Severe Trauma !



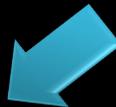
麻醉科医

救急医  
(ER医)  
(集中治療医)

整形外科医

IVR医師

一般外科医



*stay hungry stay foolish*

**Steve Jobs**

1955-2011

皆で外傷治療の向こう側に行ったりしましょう！

