



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	輸液と輸血
Author(s)	早川, 峰司; 丸藤, 哲
Citation	救急・集中治療医学レビュー, 2011, 82-85
Issue Date	2011-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/48555
Type	journal article
File Information	2011_82-85.pdf



14 輸液と輸血

北海道大学病院 先進急性期医療センター

早川峰司 はやかわみねじ

最近の動向

Society of Critical Care Medicine と Eastern Association for the Surgery of Trauma から共同で、成人の外傷患者・重症患者を対象にした赤血球輸血のガイドラインが発表された。しかし、その内容に目新しいものはなく、赤血球輸血の閾値を低いところに設定しても悪影響はないとの内容が大半であった。

外傷後の大量輸血に対する、赤血球と新鮮凍結血漿の輸血比率に関する報告は減少傾向である。赤血球輸血だけでの対応が、希釈性凝固障害を助長させるとの理解が定着しつつあると推測される。しかし、外傷直後の凝固障害に関する病態理解や定義には混乱が認められる。

輸液について

2008年に発表された Surviving Sepsis Campaign¹⁾のなかでも、severe sepsis や septic shock の患者に対し、血圧や組織灌流を見ながら積極的に輸液を行う

ことが推奨されている。しかし、この推奨は、2004年のときの **Surviving Sepsis Campaign**²⁾と同様、**Rivers et al.**から報告された **early goal-directed therapy**³⁾を中心とする報告に基づくものであり、これに追加される強い根拠があったわけではない。**Ferrer et al.**は、2008年の **Surviving Sepsis Campaign** の効果を多施設前向き観察研究として報告している⁴⁾。77施設、2804人の **severe sepsis** もしくは **septic shock** の患者を対象として、**Surviving Sepsis Campaign** の治療目標を①低血圧や組織低灌流がある場合は中心静脈圧 (CVP) を 8mmHg 以上、②低血圧や組織低灌流がある場合は中心静脈酸素飽和度 (ScvO₂) を 70%以上、③血糖値を正常下限から 150mg/dl に調整、④人工呼吸器管理中は吸気圧を 30cmH₂O 以下、の 4項目に分け、治療内容を①早期の広域抗菌薬投与、②低血圧や組織低灌流がある場合の輸液負荷試験、③輸液負荷後の遷延する低血圧に対する少量ステロイド投与、④遺伝子組換え型ヒト活性化プロテイン C の投与の 4項目に分けた。そして、それぞれの達成率/施行率と予後の関係を検討している。その中で、輸液に関する治療目標①の CVP8mmHg 以上は、生存群と死亡群ともに 80%程度の達成率であり有意差を認めていない。また、治療内容②の輸液負荷試験の施行率は、生存群と死亡群ともに 90%程度の達成率であり、これも生存群と死亡群の間で有意差を認めていない。さらに、輸液負荷試験の施行に関する **propensity score** で調整を行った死亡に対するオッズ比でも、輸液負荷試験は予後を改善していなかった。つまり、この結果だけをみると、輸液負荷は **sepsis** の予後に影響を与えていないことになる。一方、1時間以内の広域抗菌薬投与と遺伝子組換え型ヒト活性化プロテイン C の投与に関しては、予後を改善する結果が示されていた。

赤血球輸血について

赤血球輸血に関しては、成人の外傷患者・重症患者を対象にしたガイドラインが **Society of Critical Care Medicine** と **Eastern Association for the Surgery of Trauma** から共同で発表された^{5,6)}。このガイドラインには、血行動態が安定している重症患者では、赤血球輸血の閾値を **Hb<7g/dL** とした場合でも、**Hb<10g/dL** とした場合と同様の効果がある(急性心筋梗塞や不安定な心筋虚血の患者を除いて)と記載されている。あくまでも、**Hb<7g/dL** のほうが良いではなく、“同様の効果がある”(as effective as)なのが興味深い。しかし、この根拠は 1999 年に報告された **Transfusion Requirements In Critical Care (TRICC) study**⁷⁾に基づくものであり、新しい知見が加わったわけではない。また、重症外傷患者や人工呼吸器管理中の患者、安定した心疾患の患者でも同様に赤血球輸血の閾値を **Hb<7g/dL** としても効果に差がないことが示されている。一方、急性心筋梗塞の患者に対しては、弱い推奨度ながらも、**Hb<8g/dL** を閾値とするように記載されている。赤血球輸血には、酸素運搬能や組織の酸素化を高める確証はないとしながらも、別の項目では、**severe sepsis** や **septic shock** で混合静脈血酸素飽和度が低い場合にはヘマトクリット>30%を目標に赤血球輸血を行うほうが望ましいとの記載もある。赤血球輸血の危険性として、赤血球輸血は院内感染や臓器不全などの独立した危険因子であると指摘している。

小児に対する赤血球輸血に関しては、2007 年に報告された **Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units (TRIPICU) study** がある⁸⁾。この報告は、小児 ICU 患者でも、成人と同様、**Hb<7g/dL** を赤血球輸血の閾値としても不利益はないことを示した多施設の RCT である。この研究のサブグループ解析が 2 つ報告されている。1 つは、一般外科術後の症例に限定した解析⁹⁾、もう 1 つは、心臓血管外科術後の症例に限定した解析¹⁰⁾である。いずれのサブグループ解析でも **TRIPICU study** と同様、**Hb<7g/dL** を赤血球輸血の閾値として

も不利益はないことが示されていた。

血小板／新鮮凍結血漿の輸血

外傷患者を中心とした大量出血に対する大量輸血療法(massive transfusion protocol、MTP)に関する報告は、昨年の本シリーズの Damage control surgery の欄にまとめて記載されているが、明確な結論を示した前向き検討は存在しない。それ以降も、MTP に関する前向き検討は報告されておらず、数編の後ろ向き検討が報告されたに過ぎない¹¹⁻¹³⁾。

Riskin et al からの報告¹¹⁾は、2005年に定めたMTP(赤血球(RCC)：新鮮凍結血漿(FFP)を1.5：1)の効果を検証した論文である。彼らが策定したMTPの中では、輸血製剤の比率だけではなく、提出すべき検査項目や検査結果に応じた対応なども具体的にフローチャートで示されている。MTP策定前と比較して、輸血製剤の比率に変化はなかった(RCC：FFPを1.8：1)が、死亡率は有意に改善した(45%→19%)。MTP策定前後での比較なので、MTP以外にも全体的な治療法が良くなっている可能性があるが、各種血液製剤の投与のタイミングが早くなっていることも一因と推測されている。一方、Inaba et al からの報告¹²⁾では、FFP投与による危険性も指摘されている。大量輸血(RCC>10単位/12時間)とならなかった患者を対象に、FFPを投与した患者と投与しなかった患者を propensity score で調整を行い、比較した報告である。FFP投与により、死亡率は変わらないものの、ARDSを中心とした合併症が増加していた。しかし、FFPの投与に関する報告であるにもかかわらず、凝固系検査の値が検討対象となっていない点は疑問である。FFPを投与した患者群は、凝固系が破綻していたため、より多くの新鮮凍結血漿を投与された可能性が残るのではないだろう

か。また、大量出血を来たした腹部大動脈破裂の患者を対象にした報告では、外傷患者を対象にした報告と同様、FFP の投与割合が高い群で死亡率が低いことが示されていた¹³⁾。

外傷後患者を中心とした大量出血と大量輸血に関する総説が、数編報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。Spinella と Holcomb がまとめた総説¹⁷⁾には、それまでの大量出血患者を対象とした RCC と FFP の投与比率に関する報告が表にまとめて掲載されている。また、大量出血に対して投与される各種血液製剤の特徴がまとめられており、全体像を把握するのに便利である。しかし、これらの欧米からの総説の中では、2008 年に Hess et al から提唱された Acute Coagulopathy of Trauma-Shock (ACoTS)¹⁹⁾を外傷直後の凝固障害の中心としている。そして、ACoTS を背景として、新鮮凍結血漿の割合が少ない大量輸血が行われると、希釈性凝固障害が ACoTS に加わり、凝固障害を増長させるとしている。しかし、この ACoTS の提唱に対しては、本病態は線溶優位型 DIC であるとの反論を当教室から行っている^{20,21)}。我々と Hess et al の考察で共通している点は、次の 3 点である。

- ① 外傷後の凝固障害には線溶亢進が関与する。
- ② この線溶亢進にはショックが関与する。
- ③ 新鮮凍結血漿の割合が少ない大量輸血が行われると、希釈性による凝固障害が増長させるとしている。

我々と Hess et al の考察で異なっている点に関しては、我々の教室からの総説をお読み頂きたい²¹⁾。

参考文献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 36: 296-327, 2008
- 2) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32: 858-873, 2004
- 3) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345: 1368-1377, 2001
- 4) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med 180: 861-866, 2009
- 5) Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al: Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. Crit Care Med 37: 3124-3157, 2009
- 6) Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al: Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. J Trauma 67: 1439-1442, 2009
- 7) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 340: 409-417, 1999
- 8) Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al: Transfusion strategies for patients

- in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 356: 1609-1619, 2007
- 9) Rouette J, Trottier H, Ducruet T, et al: Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 251: 421-427, 2010
 - 10) Willems A, Harrington K, Lacroix J, et al: Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. *Crit Care Med* 38: 649-656, 2010
 - 11) Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, et al: Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 209: 198-205, 2009
 - 12) Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al: Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 210: 957-965, 2010
 - 13) Mell MW, O'Neil AS, Callcut RA, et al: Effect of early plasma transfusion on mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surgery* 148: 955-962, 2010
 - 14) Bouillon B, Brohi K, Hess JR, et al: Educational initiative on critical bleeding in trauma: Chicago, July 11-13, 2008. *J Trauma* 68: 225-230, 2010
 - 15) Sihler KC, Napolitano LM: Massive transfusion: new insights. *Chest* 136: 1654-1667, 2009
 - 16) Sihler KC, Napolitano LM: Complications of massive transfusion. *Chest* 137: 209-220, 2010
 - 17) Spinella PC, Holcomb JB: Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 23: 231-240, 2009
 - 18) Nunez TC, Young PP, Holcomb JB, et al: Creation, implementation, and

maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient. J Trauma 68: 1498-1505, 2010

19) Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al: The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J Trauma 65: 748-754, 2008

20) Gando S: Acute coagulopathy of trauma shock and coagulopathy of trauma: a rebuttal. You are now going down the wrong path. J Trauma 67: 381-383, 2009

21) 丸藤哲, 澤村淳, 早川峰司, 他: 外傷急性期の血液凝固線溶系—現在の世界的論点を整理する— 日救急医学会誌 21: 765-778, 2010