大学病院における大量出血症例への対応体制についての調査のお願い

今回全国大学病院輸血部会議において、大学病院における大量出血症例への対応体制についての現状調査を行います。皆様方におかれましては本調査の趣旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。

外傷による死亡の30-40%は大量出血が原因とされ、適切な輸血は救命率の向上につながると考えられています。高度救命救急を担うことが多い大学病院において、大量出血症例に対して救命につながる輸血療法の実施体制が構築されていることは極めて重要です。輸血部においては大量出血に対し診療科の要求に即座に対応できる体制を維持するとともに、院内における適切な連携体制を中心となって構築することが求められます。

近年大量出血への輸血製剤の選択については、凝固障害に対する対応を念頭において血漿製剤などをセットとして先制使用する輸血療法、いわゆる大量輸血プロトコル (massive transfusion protocol, MTP) の有用性が報告されています。しかし大量出血症例に対する輸血療法のRCTによる検証は困難なことも背景に、その最適な輸血療法は確立しているとは言えません。実際、次頁Table 1のように多くの知見あるいは海外のガイドラインと国内の指針との間に相違や実施にあたっての問題点が見られています。近年は救命率の向上を期待してMTPの策定や、クリオプレシピテート (以下クリオ) 調整を行う施設が増えてきていおり、その有効性について実感されるとの声も多数聞かれます。このような状況を背景に、大量出血に対する対応には施設により大きな差がみられていることが予想されます。

今回大学病院における大量出血に対する施設対応体制などに関する調査を行ことにより情報の共有がなされるとともに、国内での大量出血症例に対する対応での問題点 (輸血管理料における適正使用加算、フィブリノゲンの効果的な補充手段がないこと、FFPの液状保存の必要性) が示される可能性があると考えられます。

なお、本調査とは別に現在日本輸血細胞治療学会より「大量出血プロトコルに関する実態調査 (研究責任者、日本医科大学千葉北総病院　斎藤伸行)」 が行なわれています (研究実施期間 2016年10月1日〜2017年3月31日)。本調査は内容が一部重複しますが、特に大学病院輸血部の視点よりの実態と実際の実施上の問題点を抽出したいと考えています。

　大分大学医学部附属病院輸血部　緒方正男

Table. 大量出血症例に対する輸血療法に関わる知見

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 使用促進に関連 | 使用抑制に関連 |
| FFP | * 予後改善につながるとの多数のretrospective study 1-5
* 欧州のガイドライン6や多くのMTPで少なくとも1:2でFFPを使用すべきとされている
 | * 血液製剤の使用指針 (出血量が循環血液量100%を越えて使用)
* 国内の補充の適応はFg <100 mg/dL
* 輸血管理料適正使用加算
* FFPの早期よりの使用が予後改善を示すとのRCTが少なく、唯一のRCTは1:1:2に対する1:1:1 の有効性を示していない7。
* AABBガイドラインはFFPの積極的な使用について判断を保留8
 |
| 高濃度のフィブリノゲン製剤(クリオ、フィブリノゲン濃縮製剤) | * 早期のフィブリノゲン値の改善に著効
* 理論的に必要
* 欧州ガイドラインでは出血が持続する症例ではフィブリノゲン 150-200 mg/dLを保つように濃縮製剤を使用することが推奨6
 | * 大量出血で使用が承認されている濃縮製剤が存在しない
* 効果的な投与のためにはクリオの院内調整か、濃縮フィブリノゲン製剤の適応外使用となる
* クリオの使用はFFPの使用量増加 (適正使用加算に関連) と廃棄の増加につながる
* ハイリスク心臓手術においてフィブリノゲン濃縮製剤を投与しても術中出血量は減少しなかったとのRCT9
 |
| 血小板 | * 早期よりの使用が予後改善につながるとしたretrospective study 2
 | * 血液製剤の使用指針 (PLTは出血量が循環血液量150%を越えて使用)
* 早期よりの使用が予後改善につながることを示したRCTがない
 |
| 凝固VII因子製剤 (rFVIIa) | * 使用基準が記載されているMTPが存在https://www.blood.gov.au/pubs/pbm/module1/transfusion.html
* 脳出血の血腫増大を抑制10
 | * エビデンスは乏しい
* 適応外
* 極めて高価
* 脳出血の生命予後を改善しない10
 |

References

1. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, *et al.* The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma* 2007; **63:** 805-813.

2. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, *et al.* Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008; **248:** 447-458.

3. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, *et al.* Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008; **65:** 272-276.

4. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009; **197:** 565-570.

5. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, *et al.* An FFP:PRBC transfusion ratio >/=1:1.5 is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008; **65:** 986-993.

6. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016; **20:** 100.

7. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, *et al.* Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **313:** 471-482.

8. Roback JD, Caldwell S, Carson J, *et al.* Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion (Paris)* 2010; **50:** 1227-1239.

9. Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, et al. Effect of fibrinogen concentrate on intraoperative blood loss among patients with intraoperative bleeding during high-risk cardiac surgery: a randomized clinical trial. **JAMA** 2017; 317: 738-747.

10. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; **358:** 2127-2137