

## 【第136回生涯教育講座】

# 大きく変わった外傷輸血の考え方

## ～Damage control resuscitation とは何か？～

わた なべ ひろ あき  
渡 部 広 明

キーワード：輸血, damage control resuscitation, damage control surgery,  
止血, 大量輸血プロトコル

### はじめに

外傷診療は過去20年間で大きく変革を遂げてきた。これは我が国の外傷死亡、とりわけ本来救うことの出来たはずの外傷死である、「防ぎ得る外傷死」(preventable trauma death: PTD) = 予測外死亡の率が38.6%と欧米諸国より際立って高いという事実が明らかとなったことに端を発している<sup>1)</sup>。我々が学生の時代には系統だった外傷初期診療という講義は存在しなかったこともあり、こうした教育の面が大きくクローズアップされた。この反省から、教育の側面から外傷死を減らそうという試みで誕生したのが、外傷初期診療ガイドライン JATEC (Japan Advanced Trauma Evaluation and Care)<sup>2)</sup>とそれに基づく教育コースである。これに引き続き、2014年には初期診療にとどまらず、手術や集中治療など外傷患者を社会復帰させるための戦略について記載された外傷専門診療ガイドライン JETEC (Japan Expert Trauma Evaluation and Care)<sup>3)</sup>も出版された。これらガイドラインでは初期対応における標準的

治療が明記されているが、この中でも外傷における輸血の考え方も詳細に記載されている。ご承知の通り、外傷治療に輸血はなくてはならないものである。しかし、その投与の考え方は従来の輸血の考え方とは大きく異なっている。本稿では、近年の外傷輸血の考え方、投与方法など最新のガイドラインの考え方について詳説する。

### 外傷診療における輸血のタイミング

外傷初期診療の中で輸血をどのタイミングで行うべきか、についての見解が従来より変化しつつある。これまで、「輸血はなるべく行わない方が良い」、「輸血投与量はなるべく少ない方が良い」という考え方が一般的であった。これは感染症や移植片対宿主病 (GVHD) など輸血に関連する問題があったからではあるが、大出血を来した外傷患者においてはショック状態を改善するために輸血が必要不可欠であり、早期に充分量を輸血することが必要と考えられるようになった。考えてみれば、大量出血をおこした患者に不足しているのは血液であり水 (輸液) ではない。すなわち、こうした患者には輸液ではなく輸血でこれを補うのが理にかなった考え方である。この考え方に基づくと、大量出血を来した患者には外傷初期診療

---

Hiroaki WATANABE

島根大学医学部 Acute Care Surgery 講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部 Acute Care Surgery 講座

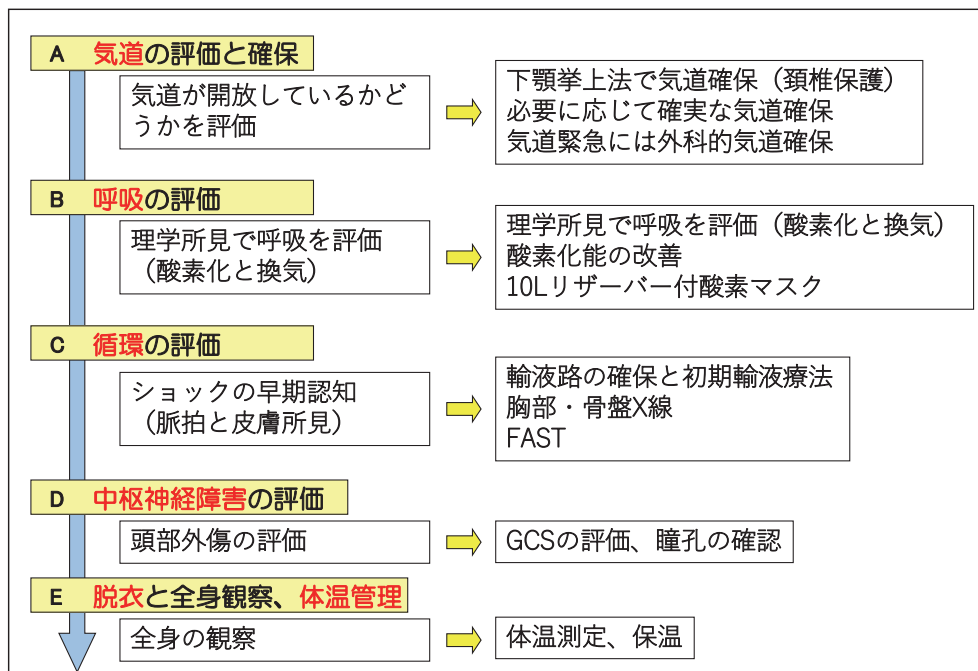


図1 外傷初期診療における primary survey の流れ

の早期から輸血を行うことが妥当といえる。

JATEC ガイドラインでは、搬送直後の重症外傷患者に対しては、損傷部位の評価に先立ち、生理学的異常の有無を評価する primary survey を優先して行うことを推奨している<sup>2)</sup>。これは大きな解剖学的損傷に目を奪われ、生理学的評価なしにその治療を行う過程で大量出血や緊張性気胸が見逃されて不幸な転帰をとるものが多く存在するという事実に基づいている。この primary survey は、ABCDE アプローチという手法で評価を進めることが推奨されている (図1)。A (気道)、B (呼吸)、C (循環)、D (中枢神経)、E (脱衣と全身観察、体温管理) の5つの評価を行い、異常を認めればそれを改善する処置 (「外傷蘇生」と呼ぶ) を優先して行う。この中でも C (循環) の評価において大量出血を来す出血性ショックの病態が確認された場合は、迅速な止血と輸血が優先して行われるべきとされている。出血性ショックを来す部位として、胸腔、腹腔、後腹膜腔の3

つの腔が代表的出血源であり、このうちどこから出血しているかを簡便な検査である FAST (focused assessment with sonography for trauma) と胸部および骨盤レントゲンで迅速に評価して止血の必要性を評価する<sup>2)</sup>。これら検査で大量出血を確認できれば、輸液の反応を確認して、反応が乏しいものに対しては早期に輸血を行うことが推奨されている。このような症例を一般に non-responder と呼ぶが、この場合輸血の投与を遅らせるべきではないとされている。

大量出血を伴う外傷患者は、消化管出血や動脈瘤の破裂など通常的大量出血患者とは異なる生理学的特異性が存在する。特に顕著なものとして、低体温、代謝性アシドーシス、血液凝固障害があげられ、これら3つを「外傷死の三徴」deadly triad<sup>1)</sup>と呼ぶ (図2)。外傷死の三徴がそろって外科的手術の継続は困難であるとされ死亡率は極めて高くなる<sup>3)</sup>。「外傷死の三徴」のひとつに血液凝固障害があるが、この凝固障害は損傷部位や損

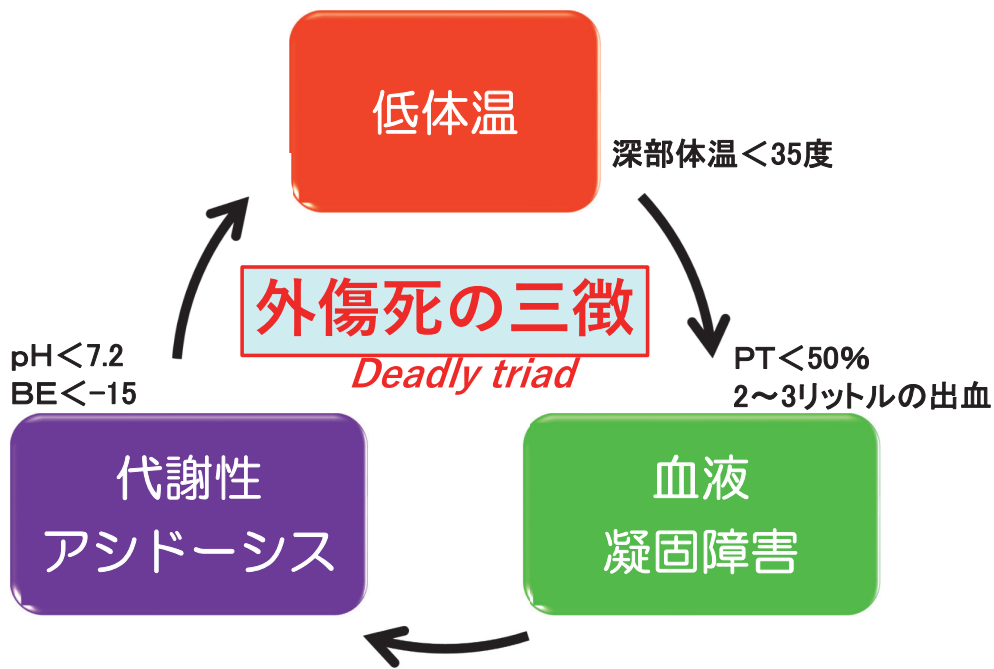


図2 外傷死の三徴 (文献4より引用改変)

傷程度によって脅威的なスピードで進行して止血不能な状態となることが知られている。この凝固障害を制御するための一手法が新鮮凍結血漿の投与である。血液凝固障害が急速に進行するような外傷に対して新鮮凍結血漿の投与が遅れば止血不能な状態となり患者を失うこととなりうる。

血液凝固障害は凝固機能検査で評価されるが、外傷早期、すなわち搬送直後にプロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンビン時間(APTT)の両者はほとんど異常値を示さず、これらを指標にしては新鮮凍結血漿の投与時期を逸してしまう。外傷早期に動く凝固マーカーは、フィブリノゲンである<sup>3)</sup>。従って、来院直後にフィブリノゲンを測定して新鮮凍結血漿の投与判断を遅らせるようなことは避けなければならない。しかし、現実的にはフィブリノゲンの結果を待っているのは多くが手遅れとなる。ではどのように対応すれば良いのだろうか。

## 止血と輸血

出血性ショックの基本病態は大量出血である。大量に出血するだけでなく、外傷による組織障害が血液凝固障害を促進するという特殊な病態が存在することは上記で述べた通りである。この血液凝固障害を早期に食い止めるには、基本病態である出血の制御、すなわち、確実な止血を行うことが極めて重要である<sup>5)</sup>。

ヨーロッパ諸国では早期止血の考え方から救急隊の到着を待つことなく一般市民に止血を行い救命率の向上を図る、STOP the Bleeding Campaign<sup>6)</sup>を2013年より展開しその重要性を強調してきた。この一つが、ターニケットの使用推奨である。少なくとも四肢からの大量出血はこれを使用することで確実に止血でき、現場で出血死することを回避できる。この考え方を基に全世界的に大量出血の早期止血の重要性が叫ばれている。テロや銃創の多い欧米諸国では早期の止血が救命

率を上げることを現場感覚としても良く理解している。

こうした止血の重要性は病院搬送後も重要視されている。病着後の止血術遅延が予後を悪化させることが知られている<sup>7)</sup>。すなわち、病着後に一刻も早く止血術を開始することが重要である。大量出血を来した患者は様々な生理学的異常を引き起こし、容易に「外傷死の三徴」を生じうる。重度のショックで、かつ血液凝固障害を来した患者の止血術は容易なことではない。損傷した臓器をすべて修復して止血を行うにはあまりにも生理学的状態が悪く、手術自体に耐えることが出来ないのは容易に想像できる。そこで、従来の根本的治療にこだわる考え方を脱却し、体腔内の止血と汚染のコントロールのみを実施して速やかに手術を終了させる新たな治療戦略が開発された。それを、damage control surgery (DCS) と呼ぶ。1993年に Rotondo らにより報告されたこの治療戦略は、従来の根治的手術より外傷患者の救命率を有意に向上させることが示され<sup>8)</sup>、以後重症外傷の基本戦略となり世界に広がっている。まさに、外傷診療のパラダイムシフトと呼べる大きな変化である。

この DCS は止血の観点からは効果的な治療戦略であった。しかし、止血は確実に行われても失われた血液は輸血で補わなければならない。さらに上述のごとく、大量出血が血液凝固障害を助長している事実から、DCS により行われた止血をより確実なものにするために血液凝固障害を改善させる補助的治療戦略が必要となる。この輸血戦略は、純粹に失われたものを補うという考え方だけではなく、この後に述べる damage control resuscitation という概念に包括される止血の強化という考え方を持つ極めて重要なものとなった。

従って、外傷における大量出血に対しては、確実な止血と輸血の両者が重要であり、外傷治療の両輪をなすものと考えられるようになっている<sup>9)</sup>。

## 輸液と輸血

輸血を早期から投与することの重要性は上記から理解できるものの、実際の臨床現場では来院すぐに救急室で輸血を開始することは容易なことではない。そのため輸液路を確保して、細胞外液の投与を行い輸血の到着を待つというのが一般的であろう。血圧の低下を伴うようなショックの場合は、救急室で相当量の輸液が投与されることとなる。輸液の投与により見ための血圧の上昇は得られるが、血管内では血液の希釈が生じていることに注意する必要がある。大量に出血して容量を失った血管内に、失った血液量を輸液で補うことにより血液は希釈を受け、ヘモグロビンや血液凝固因子の著しい低下が発生する。これを希釈性凝固障害と呼び<sup>5)</sup>、患者予後を悪化させる因子とされガイドラインでは避けるべきとしている<sup>3)</sup>。

外傷患者はこれに伴う組織障害の結果、本来輸液を行われずとも凝固障害が進展することが知られている<sup>3)</sup>。これに加えて医療者による輸液がさらに凝固障害に拍車をかける結果となる点が大きくクローズアップされた。外傷患者の凝固障害は traumatic coagulopathy と呼ばれ、この引き金は、組織障害と出血である<sup>5)</sup>。この結果、線溶亢進型の凝固障害が急速に進展するが、これをさらに修飾するのが、trauma-associated factors と resuscitation-associated factors の2つである。前者は凝固因子の消費（消費性凝固障害）であり、後者は治療に伴う希釈性凝固障害である。この後者の要素は決して少なくなく、我々医療者が凝固障害をさらに悪化させている事実をしっかりと理

解しておく必要がある。では、血圧が低下するほど重篤な出血性ショックに対して、救急室での初期対応をどのように行えば良いのだろうか。その答えは、救急室での早期輸血体制の構築である。輸血は通常輸血部で管理される施設は大半であるが、重篤な出血性ショックに対して直ちに異型輸血を実施できる体制を救急室に整備することがその解決策といえる。この体制により、外傷急性期の希釈性凝固障害を防止し resuscitation-associated factors を最小限とすることが traumatic coagulopathy を悪化させない対策となる。

### 大量輸血プロトコルの導入

上記では大量出血を伴う重症外傷患者の輸血は早期に充分量を投与することが重要であることについて述べた。そのためには救急室で血液凝固障害が改善されるまでの間、絶えず輸血が供給される体制を整備する必要性が見えてくる。こうした考え方から生まれたプロトコルが、大量輸血プロトコル massive transfusion protocol (MTP) である<sup>10)</sup>。MTP は輸血部から必要量が絶えず搬送されてくるプロトコルであり、これを発動すると診療リーダーが中止を指示するまで供給され続ける。提供されるのは、O型赤血球とAB型新鮮凍結血漿であり、異型輸血が基本である。このMTPを使用することの妥当性を検討した6つの研究があり、このメタ解析結果が報告されている。これによるとMTPを使用した外傷初期診療とそうでないものとを比較した結果、MTPを使用した初期診療の方が有意に死亡率を低下させることが示された(死亡率40% vs 48.7%, odds ratio 0.61 [0.43-0.87])<sup>10)</sup>。この結果を受けて、Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST)はガイドラインにおいて、MTPを使用するこ

とのリスクは極めて低く、死亡率の低減に極めて有効であるとしてこれを高く推奨している。大量出血を伴う外傷患者の輸血にMTPの使用は必要不可欠のものと理解されている。

ではこのMTPはどのようなときに発動するのが妥当であろうか。これに関するいくつかの研究報告がある。MTPの発動を高い精度で予測するスコアの研究がいくつかあり、その代表的なものとして、ABCスコア<sup>11)</sup>、TASHスコア<sup>12)</sup>、さらに我が国から報告されたTBSS<sup>13)</sup>などがある。なかでもABCスコアは簡便な指標であり、穿通性外傷、収縮期血圧90mmHg以下、脈拍120/分以上、FAST陽性の4つの項目のうち2つ以上を満たす場合、84%の確率でMTPの必要性を予測するとされており、簡便で救急室ですぐに判断できる利点がある。

### 輸血の投与組成はどのようなものが理想的か

現在の輸血製剤は、成分輸血の考え方から赤血球、新鮮凍結血漿、血小板の3つに分けられている。これら3つの輸血製剤をどの程度の割合で投与するのが理想的であるかについての研究が多く行われてきた。古くは2007年に戦傷医学のデータとしてMTPによる大量輸血を受けた患者の輸液蘇生とその予後の研究がある。これによると新鮮凍結血漿1に対して赤血球輸血を8の比率で投与された群では死亡率65%と高く、一方、新鮮凍結血漿1に対して赤血球を1.4の比率で投与した場合、死亡率を19%まで下げることが出来ることが報告された<sup>14)</sup>。この後も様々な研究が行われ、新鮮凍結血漿を赤血球に対して高比率または低比率で投与した群間を比較したメタ解析では、高比率投与群がodds比0.60 (CI, 0.46-0.77;  $p<0.0001$ )

で有意に死亡率を低減させることが示された<sup>10)</sup>。これは血小板投与においても同様であり、赤血球、新鮮凍結血漿、血小板はほぼ同率程度で投与するのが最も予後を改善するとするのが世界的コンセンサスとなっている。このことから MTP を作製する上では、3 系統を同率で投与できるような供給プロトコルを組むことの妥当性が示されたこととなる。

### 輸血戦略を包括した damage control resuscitation(DCR)

大量出血の輸血戦略は、hemostatic resuscitation という言葉にまとめられることが多い。輸血は止血とともに外傷蘇生の中核をなすものであるとの考え方がここに読み取れる。止血の重要性は上述した通りであるが、外科的手術を中心とした止血がしっかり出来ておればそれで十分かという残念ながらそうではない。特に DCS を必要とするような患者では血液凝固障害も強く、DCS を成功させるために行うべき蘇生処置が必要となる<sup>5)</sup>。この一連の蘇生処置を damage control resuscitation (DCR) と呼ぶ。この DCR は現在、大量出血を来した重症外傷には必要不可欠な戦略であると考えられている<sup>3)</sup>。

各種ガイドラインでは DCR の実施は強く推奨

されており<sup>3, 5, 10)</sup> DCR では大きく 5 つの重要要素が挙げられている (図 3)。それは、①アシドーシスの補正、②復温、③hemostatic resuscitation、④低血圧の許容 permissive hypotension、⑤早期止血の 5 つである。このうち、hemostatic resuscitation の中核をなすのが輸血戦略であり、MTP に基づく大量輸血と適正な組成での輸血実施が強く推奨されている<sup>10)</sup>。止血術が実施されるまでは一定の低血圧を許容して輸液を制限する balanced resuscitation が理想的であり、これは結果的に希釈性凝固障害を防止し、hemostatic resuscitation の強化につながる。

このように輸血戦略は DCR の一環として行われることでより効果的な止血を実現し、これが結果的に輸血投与量を最小限にすることにもつながると考えられる。

### 輸血を補完する止血戦略

Hemostatic resuscitation において輸血戦略が重要であることは上記で述べた通りである。しかし、これは輸血のみで達成できるものではなく、平行して薬剤による輸血を補完する戦略が重要視されている。その薬剤の一つがトラネキサム酸の投与である。トラネキサム酸は、プラスミノゲンのリジン結合部に結合することで線溶亢進阻害作

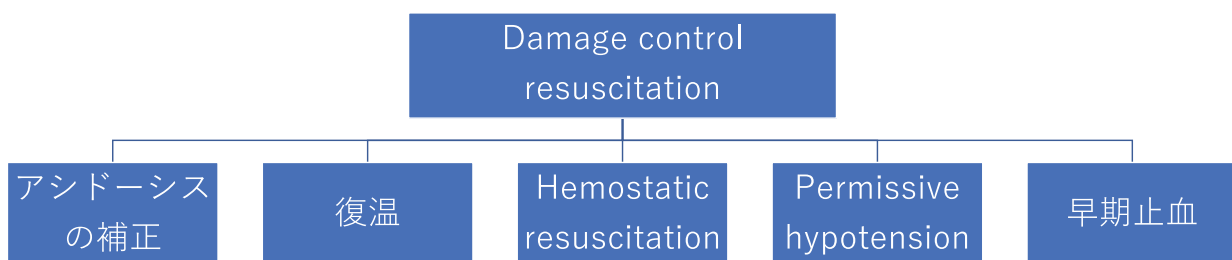


図 3 damage control resuscitation

用を発言する薬剤である。大量出血を伴う重症外傷の血液凝固障害は、産科危機的出血と同じく線溶亢進型凝固障害であることから、このトラネキサム酸の効果が期待される。とくに2010年に発表されたCRASH-2 studyでは、40カ国274施設が参加し症例数20,211症例という世界的大規模研究として行われ、トラネキサム酸投与群と非投与群での予後を検討したところ、投与群で有意に予後を改善することが示された<sup>15)</sup>。これ以降、トラネキサム酸は hemostatic resuscitation として重要な薬剤として認識されている。特段の副作用も少なく安価な薬剤であることから広く使用されているが、受傷から3時間以上経過した症例においては、効果がないことも示されており、投与時間には注意が必要である。

そのほかにもフィブリノゲン製剤などいくつかの薬剤が存在するが、現段階では我が国の保険承認を受けておらず臨床現場での投与は容易ではない。

また近年では高齢化に伴い抗凝固薬を服薬して

いる外傷患者の発生が増えており、これらの拮抗薬も外傷止血に効果があると期待されている。DOAC (direct oral anticoagulants) やワルファリンの拮抗薬として、イダルシズマブ (ダビガトランを拮抗)、アンデキサネット (エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンを拮抗)、4因子含有人プロトロンビン複合体 (4-factor PCC: ワルファリンを拮抗) などが保険承認を受けており使用可能である。

## ま と め

大量出血を伴う重症外傷における輸血戦略について解説した。DCR の概念が広まりガイドラインに記載されるようになり、多くの医療機関においてこれが実践されるようになっている。輸血戦略の考え方も十数年前より大きく変化しており、エビデンスに基づく適正な輸血戦略を止血とセットにして提供できる医療体制の構築が患者予後を改善すると考えられる。

## 引 用 文 献

- 1) 大友康裕, 辺見弘, 本間正人. 重症外傷搬送先医療施設選定には、受け入れ病院の診療の質の評価が必須である—厚生科学研究「救命救急センターにおける重症外傷患者への対応の充実に向けた研究」の結果報告—. 日外傷会誌 2002;16:319-323.
- 2) 日本外傷学会外傷初期診療ガイドライン改定第6版編集委員会. 外傷初期診療ガイドライン JATEC 改定第6版. 東京: へるす出版, 2021.
- 3) 日本外傷学会外傷専門診療ガイドライン改定第2版編集委員会. 外傷専門診療ガイドライン JETEC 改訂第2版. 東京: へるす出版, 2018.
- 4) 外傷外科手術治療戦略(SSTT)コース運営協議会. 外傷外科手術治療戦略 (SSTT) コース公式テキストブック改訂第2版. 東京: へるす出版, 2018.
- 5) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care 2019;23:98.
- 6) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The STOP the Bleeding Campaign. Crit Care 2013;17:136.
- 7) Meizoso JP, Ray JJ, Karcutskie CA, et al. Effect of time to operation on mortality for hypotensive patients with gunshot wounds to the torso: The golden 10 minutes. J Trauma Acute Care Surg 2016;81:685-91.
- 8) Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J

- Trauma 1993;35:375-82; discussion 382-3.
- 9) 比良英司, 渡部広明. これからの重症体幹部外傷の治療戦略はどうあるべきか? ~DCSとDCIRのコラボレーション体制の構築~. 日外傷会誌 2022;36:39-46.
- 10) Cannon JW, Khan MA, Raja AS, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg 2017;82:605-617.
- 11) Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? J Trauma 2009;66:346-52.
- 12) Yucel N, Lefering R, Maegele M, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma 2006;60:1228-36; discussion 1236-7.
- 13) Ogura T, Nakamura Y, Nakano M, et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score. J Trauma Acute Care Surg 2014;76:1243-50.
- 14) 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;63:805-13.
- 15) collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage(CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:23-32.