

「重症外傷患者の出血コントロール」

Haemorrhage control in severely injured patients (Trauma Surgery2)

The Lancet, vol 380, September 22, 2012

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

著者:

Prof. Russell Gruen, Veronica Pitt PhD、モナシュ大学アルフレッド病院、国立外傷研究所、メルボルン

Prof. Karim Brohi、王立ロンドン病院、外傷臨床アカデミックユニット、英国

Prof. Martin Schreiber、オレゴン健康科学大学、外科、米国

Prof. Zsolt J Balogh、ニューキャッスル大学、ジョンハンター病院外傷科、オーストラリア

Mayur Narayan、メリーランド医科大学、外傷予防・政策センター、米国

Prof. Ronald V Maier、ワシントン大学、ハーバービュー医療センター、外科、米国

The Lancet, Sept.22,2012 に「重症外傷患者の出血コントロール」という総説がありました。一読して、びっくり返るほど驚きました！！！！！！

こんなに理論、実践が変わりつつあったとは少しも知りませんでした。

著者は、米国、英国、オーストラリアの外科医達です。

従来、ベトナム戦争から1990年代まで、出血に対しては、出血量の3,4倍の晶質液(crystalloid: 生食か乳酸リンゲルなどのこと)の大量投与が行われてきました。

細胞外液は血管内容積:間質が1:3であり、晶質液(生食、リンゲル)はこれに均等に分布しますから、出血量の3,4倍投与しなければ循環血液量を保てないからという理由です。

ところがアフガン紛争、イラク紛争で研究、経験が積み、何と現在の出血治療の要諦は、「早期止血、血液製剤の早期投与、低血圧の容認」であって「大量輸液はやるな！」というのです！大量輸液で全身に炎症が拡散されまた外傷性凝固障害が起こるからです。

実際、現在の戦場では、外傷性出血に対しては即座に局所の圧迫止血を行い、また駆血帯を使用します。

長管骨は固定し、骨盤骨折はシーツラッピング(circumferential compression)して出血を最小限にします。

下記は、そけい部の大腿動脈圧迫に開発されたアルミ製の万力のようなもので、combat ready clampと言います。

<http://soldiersystems.net/2011/08/23/combat-ready-clamp/>

(そけい部の動脈圧迫止血に使う combat ready clamp)

また様々な局所止血剤が開発されており、動脈、静脈出血に対し使用します。

下記は、コンバットガーゼと言ってゼオライト(mineral zeolite)を含む包帯で血液から速やかに水分を吸収して、凝固因子の濃度を高めて凝固させるものです。

こういうのを Factor concentrator というそうです。

米国の戦術戦傷ケア委員会(Tactical combat care committee)の推奨ナンバーワンだそうです。一般市民用にも販売されているようです。近いうち日本の救急隊でも使われるんだろうなと思いました。

<http://www.z-medica.com/healthcare/Products/QuikClot-Combat-Gauze.aspx>

(QuickClot コンバットガーゼ)

下記もトラウマスタットと言ってキトサン(カニやエビなどの甲殻類から作る)を含む止血包帯です。

Mucoadhesive(粘膜附着性)製剤です。

系統的(systematic)レビューでは、局所止血剤は、factor concentrator と、mucoadhesive 製剤の二つがお勧めだそうです。

<http://www.oremedix.com/products/traumastat.asp>

(TraumaStat)

一方、輸液を行うのは、なんと、意識障害があるか、橈骨動脈を触れないときのみであり、輸液するにしても脈が戻る最小限の量を bolus で注入するだけだということです！しかしどの程度の低血圧まで容認できるのかはわかっていません。唯々驚くばかりです。

なお出血による低血圧に昇圧剤を使用すると毛細血管が収縮し、状態は更に悪化しますので使ってはなりません。

なぜ大量輸液がいけないのかというと、心筋梗塞の tPA 投与の時のような再環流が危険だからです。外傷で出血するとアドレナリンにより毛細血管が収縮し組織が低酸素になり破壊されます。これに大量輸液すると、虚血再環流障害(ischemia-reperfusion injury)と言って、オキシダント、サイトカイン、炎症媒介物が大量に全身に環流し臓器障害、炎症、免疫抑制を起こすということです。

また大量輸液で clot が剥がれて再出血、心不全、腹部コンパートメント症候群、炎症、ARDS、MOF を起こします。

また大量輸液で凝固因子が希釈されるのも凝固障害の一因です。

重症患者の 25%で ER 到着時、凝固障害、線溶が始まっているそうです。

診断には thromboelastogram が有用かもしれないとのこと。

この外傷時の凝固障害の成因はよくわかってないのですが ProteinC が中心的役割を果たすのではないかとわれています。

従来、外傷性凝固障害の原因は acidaemia や低体温と言われてきましたが、

PH<7.2 にならないと凝固障害は起こらないし体温も 35 度以下にならないと影響はないのだそうです。

また危機的外傷の数分後から「genomic storm」と言っ、全身の遺伝子の75%が活性化され免疫系の変容、抑制が始まり、genomic stormは6時間以内で最大になるというのです。

出血患者が病院に到着したら血管内塞栓術などにより早期の止血を図ります。

ただ、骨盤骨折の出血は、動脈だけでなく静脈、骨折面からの出血も多いので血管内塞栓術、腹膜外パッキング、創外固定+血管塞栓術のいずれが良いのかはわかりません。

また最新の手術室は、手術と放射線治療の両方ができるべきで、そういう手術室をRAPTOR suitesというそうです。

RAPTORって恐竜ですが、Resuscitation with angiography, percutaneous techniques, and operative repair (RAPTOR) suites のことです。

<http://www.healthstones.com/dinosaurdata/v/velociraptor/velociraptor.html>

(ジュラシックパークでおなじみ、ベロシラプター。ベロシは「速い」)

Suitesというのはホテルのスイートと同じです。

以前は小生、スイートルームって「甘い」って意味で新婚夫婦が泊まるとかかと思ってましたが寝室、居間、浴室が組みになっている部屋のことです。

以前、小生札幌に呼ばれた時、ホテルはこちらで予約していいというので、アパホテルを予約しました(ポイントカードを持ってるので)。お迎えの方が来て、「先生は確か、去年もアパホテルでしたよねえ」と言うので、「えっ、何でそんなこと覚えてるんですか?」と聞いたら「講演に来る方でアパに泊まるのは珍しい」と言うのです。

「皆さん、どんなホテルに泊まるんですか?」と聞いたら全日空ホテルとか、ロイトンなんだそうです。シヤクなので、今度札幌で泊まる時は、絶対、アパのスイートに泊まって「どや顔」をしてやろうと思いました。

輸血は新鮮全血が、部分成分輸血よりも有効なのですが、新鮮全血は数日の保存しかできず確保が困難なことから、新鮮凍結血漿+濃厚赤血球の輸血を行います。血小板やcryoprecipitateを加えることもあるようです。

また戦場では、凍結乾燥血漿(lyophilised plasma)が使われており、これは室温保存が可能で使用時は水分を加えます。

この水分としては、生食にビタミンCを加えると更に良いそうです。

ビタミンCは特に熱傷で、毛細血管からの漏出を減らすに有用だそうです。

日赤の血液センターのホームページで、凍結乾燥血漿(lyophilised plasma)があるか確認してみましたが見当たりませんでした。国内では使われていないようです。

数年前まで、外傷性出血に対して凝固因子の VIIa を投与することが行われていました。VII は外因系凝固カスケードの最初の因子ですから、これにより凝固を進行させるという意味なのでしょう。しかし、死亡率をエンドポイントとした時、recombinant factor VIIa 製剤により改善はなかったようで、大規模トライアルは中止されたようです。

当、西伊豆病院では、血液センターのある沼津まで 2 時間もかかるため、出血救急に対しては O 型 Rh+ 血を院内に常時 4 から 6 単位用意しています。

更新が必要な為、年間で 60 万円位の持ち出しになりますが救急病院の必要経費と考えやむを得ないと思っております。O 型 Rh+ なら、ABO 全ての血液型に使用できます。Rh 型 (赤血球 D 抗原) は ABO と異なり自然抗体は形成されませんから、前もって感作歴 (輸血歴) がなければ Rh- の患者に Rh+ を入れても問題ありません。

この総説によると CRASH-2 というトライアルで、受傷後 3 時間以内に tranexaemic acid (トランサミン、リカバリン) を投与すると 30 日後の生存率が改善したそうです。

3 時間以降では有害だそうです。ですから投与には Window period があるようです。トランサミンはプラスミノゲンからプラスミンへの変換を阻害することにより (プラスミンはフィブリンを分解する) フィブリンの分解を抑えます。

トランサミンなんて、小生が研修医の頃からあった薬で、今まで「効いているのか、効いてないのかわからぬ薬」位にしか思わず、使ったこともありませんでした。昔からあった薬がこのようにリバイバルしてきたというのも驚きでした。

ただ、外傷後凝固障害を抑える最善の方法はわかっていません。

例えば、RBC: 血小板: plasma: cryoprecipitate を 1:1:1:1 で投与したとしても各成分は全血の 1/2 から 1/3 にしかならないのだそうです。

また、血液以外の全ての輸液製剤のメタアナライシスでも、特に優れた輸液はなかったそうです。

それにしてもわずか数年で世界の最先端 (state of the art) がこんなにも変貌していたというのには度肝を抜かれました。

以前、NEJM の 2007 年、Dec.27 に「米軍負傷兵士の治療と移送」に関する special report がありました。当時、アフガニスタン、イラクで負傷兵士にどのような治療、移送が行われていたかの詳細レポートです。

以前、TFC に掲載したのですが、次回のメールで、再掲します。

The Lancet 総説「重症外傷患者での出血コントロール」要点は以下の 38 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

1. 出血性ショックにはベトナム戦争以後、大量の晶質液投与が行われた。
2. イラク紛争、アフガニスタン紛争以後のポイントは以下の3つ。
3. 現在は、早期止血、血液製剤の早期投与、低血圧の容認。
4. 出血後の大量輸液で虚血再環流障害が起こる。
5. 再環流でオキシダント、サイトカイン、炎症媒介物による臓器障害、免疫抑制起こす。

6. 危機的外傷後数分で genomic storm による免疫系の変化が始まる。
7. 微小循環改善には早期止血、凝固障害改善、輸液を最小化すること！
8. 出血に大量輸液で凝固因子希釈、間質浮腫、活性化酸素等拡散し組織障害。
9. 戦場では即座の圧迫止血、そけい部に combat ready clamp。
10. 戦場では長管骨固定、骨盤骨折のシーツラッピング、局所止血剤。

11. 局所止血剤は mucoadhesive 製剤と factor concentrator が優れる。
12. 血管塞栓術、血管内バルーン、血管内ステントが有効。
13. 骨盤内血管塞栓術で5%で臀部壊死起こす。
14. 骨盤骨折は動脈よりも静脈、骨折面からの出血多い。
15. 骨盤骨折の止血は塞栓術、腹膜外パッキング、創外固定+血管造影。

16. 肝臓出血は塞栓術。
17. 脾臓出血は脾摘か塞栓術。
18. RAPTOR suites は手術室と放射線科治療を備えた手術室。
19. 重症外傷患者の25%はER到着時、凝固障害、線溶を起こしている。
20. 凝固障害は輸液による凝固因子の希釈も大きな原因。

21. 急性外傷性凝固障害は ProteinC が中心的役割を果たし受傷後数分で始まる。
22. acidaemia が凝固障害を起こすのは PH<7.2 の時。
23. 低体温が凝固障害を起こすのは 35 度以下の時。
24. 外傷性凝固障害診断に thromboelastogram 有効かも。
25. 大量新鮮凍結血漿+赤血球輸血は低量輸血よりも生存率を改善する。

26. 戦場で凍結乾燥血漿 (lyophilised plasma) が使用されるようになった。
27. RBC:血小板:plasma:cryo を 1:1:1:1 でも成分は全血の 1/2 から 1/3。
28. 止血に recombinant factor VIIa 製剤は死亡率を改善しなかった。
29. トランサミン受傷後 3 時間以内投与で 30 日後の生存率が改善する。
30. トランサミンは受傷後 3 時間以降では有害。

31. 大量輸液で再出血、心不全、腹部コンパートメント、炎症、ARDS、MOF 起こす。
32. 戦場では意識障害、橈骨動脈を触れないときのみ輸液。

33. 戦場での輸液は脈が戻る最小限の量を bolus で注入。
34. 低血圧はどの程度まで許容できるのかは不明。
35. Hypovolemic な患者に昇圧剤を使うと毛細管流減少して悪化する。

36. 全輸液製剤で死亡率をエンドポイントとするとより優れた輸液はない。
37. 新鮮全血は成分輸血より生存率改善するが数日しか貯蔵できない。
38. ビタミンC大量で熱傷後の毛細血管からの漏出減るかも。

.....

重症外傷患者の出血コントロール(外傷外科シリーズその2)

Haemorrhage control in severely injured patients (Trauma Surgery2) The Lancet, vol 380, September 22, 2012

著者:

Prof.RusselL Gruen, Veronica Pitt PhD,

モナシュ大学アルフレッド病院、国立外傷研究所、メルボルン

Prof.Karim Brohi,.

王立ロンドン病院、外傷臨床アカデミックユニット、英国

Prof.Martin Schreiber,

オレゴン健康科学大学、外科、米国

Prof. Zsolt J Balogh

ニューキャッスル大学、ジョンハンター病院外傷科、オーストラリア

Mayur Narayan

メリーランド医科大学、外傷予防・政策センター、米国

Prof. Ronald V Maier

ワシントン大学、ハーバービュー医療センター、外科、米国

重症外傷患者に対しては多くの外科医は、出血と感染のコントロール後、初期の手術は省略して damage control(応急)手術を行いICUでの蘇生につなげている。

外傷患者の初期蘇生の発展により、出血の即時コントロール、輸液制限、凝固障害の早期コントロールが強調されており、それにより最終的手術(definitive surgery)が可能となる。

出血コントロールでは、局所止血剤と interventional radiology がますます重要となっている。

外傷性凝固障害の理解が進み、従来の盲目的輸液に代わり、凝固障害で不足する因子を補充する血液部分製剤輸血の道が開けてきた。

重症外傷での異常炎症反応をターゲットとする治療も研究されている。

救急室では、即席テスト(a point-of-care diagnostic) がより適しており、タイムリーな出血コントロールにより血液製剤使用を減らすことができる。

このシリーズでは、微小循環、炎症、凝固の役割に対する理解により、いかに新たな治療戦略が今後変化していくかを述べる。

1. Introduction

外傷死亡の原因として失血はもともと一般的な予防可能な原因である。

失血は年間 600 万人の死亡の約 3 分の 1 を占める。

その半数は病院到着前に死亡する。

市民の外傷でも戦場でも失血患者をいかにタイムリーかつ効果的に出血コントロールができるかの挑戦である。

過去 20 年間で出血性ショックの治療は変化した。

ベトナム戦争から 1990 年代まで、ショック患者は crystalloid (晶質液:リンゲル液や生食)の大量輸液が投与された。

最近では、血液製剤のより初期からの投与と、出血がコントロールされるまである程度の低血圧は容認することに重きが置かれている。

これはイラク紛争、アフガニスタン紛争で確立され(consolidated)、外傷患者での手術の役割に影響を及ぼしている。

失血患者の消耗を予防するのが困難なため、手術室では damage control surgery (応急手術: abbreviated initial surgery) をまず行い、ついで ICU で蘇生が行われた。

しかし初期に止血し、凝固因子投与を行うことにより生理的変化が最小限で済み初期に最終手術(definitive surgery)を行うことが可能になる。

出血コントロールに関する我々の理解は、観察研究や基礎研究に基づいており、ショックでの生理的変化、治療効果が解明されてきた。

これらの断片的研究の統合により攪乱された免疫反応、蘇生による全身的影響に対する現在のアプローチが作られた。

このシリーズでは、微小循環、炎症、凝固系の我々の知識がいかに治療戦略を変容させたかを述べる。

2. 出血性ショックでの微小循環

生体顕微鏡(intravital microscopy)により微小循環が出血性ショックに対する反応に決定的な役割をす

ること、また輸液を唯一の治療とすることが不適當であることがわかってきた。

出血とその後の蘇生による虚血→再環流による障害 (ischaemia-reperfusion injury) で細胞変化が起こる。すなわち活性化酸素の産生、炎症活性化、細胞のアポトーシスである。

免疫炎症反応には自然免疫 (innate immunity: 生来備わる免疫) と獲得免疫 (adaptive immunity: 生後獲得する免疫) がある。重症のショックでは炎症媒介物、サイトカイン、オキシダントがほぼ同時に大量に放出される。

これは二次性臓器障害を起こし、多臓器障害、死に至る。更に獲得免疫を抑制し院内感染のリスクが増加する。

獲得免疫 (adaptive immunity) の抑制は、爆発的な炎症誘発を患者自身が押さえ込むために起こると思われていたがそうではないことがわかった。

危機的外傷では、いわゆる「genomic storm」すなわち、ヒトの全遺伝子の 75% にも及ぶ遺伝子の変容した表出 (altered expression) が起こり自然免疫も獲得免疫の変化が同時に起こる。遺伝子の活性化は数分で始まり 6 時間以内に最大に増加する。

患者の回復の良、不良は homeostasis (平衡) を達成できるかによる。

良好に回復する患者は遺伝子表出が 2,3 日でベースラインに回復するが、合併症を生ずる患者はこのパターンが異なる。

受傷後、初期数分から数時間での微小循環の攪乱を最小限にすることにより合併症を予防できる可能性がある。

出血を初期にコントロール、止血し、凝固障害を改善し輸液を最小にすることにより、多少なりとも微小循環が回復しアウトカムが改善する。

3. 出血性ショックと蘇生での微小循環の変化

正常の毛細血管では、十分な環流圧と管腔径により環流が保たれ、内皮細胞膜は沈静化しており細胞には変形能があり細胞辺縁のバリアーも保たれている。

また凝固因子、抗凝固因子のバランスも保たれている。

急性出血が起こるとカテコラミンにより小動脈が収縮し毛細管の低環流続いて低酸素状態が起こる。これにより膜電位とイオン分布が変化し細胞内の水分量が増加し血管内皮細胞が腫脹して細胞間結合が緩む。

環流圧が低下し管腔径も減少して、血中の細胞やその破砕物で閉塞が起こり、血小板活性化により更に血流は阻害される。

高浸透圧により赤血球変形能は阻害され、エネルギーが枯渇し補体が活性化される。これらの変化は蘇生後数時間続きうる。

外傷により血管内皮細胞表面の接着分子が発現し活性化白血球の回転(rolling)、接着さらには遊走(transmigration)を起こす。組織の低酸素と嫌気性代謝により内臓損傷、白血球活性化、広範なアポトーシスが始まる。

小動脈平滑筋細胞が危機的な低酸素状態に陥ると細胞内アシドーシス、ミトコンドリア機能異常、ATP 欠乏により小動脈の収縮能が低下、血管運動性消失しもはや非代償性となりついには不可逆的ショックとなる。

晶質液(リンゲルや生食)の輸液による蘇生を行うと凝固因子、血流内の因子が希釈され間質浮腫が起こり白血球と内皮細胞間の反応が増加する再還流(reperfusion)が始まると炎症の再燃、活性化白血球や有害なフリーラジカル、活性化酸素などが全身に広がり組織障害が悪化する。

出血に対し止血、または damage control を行うと出血量は減少し、代謝攪乱も減じ輸液も少なくてすむ。微小循環の活性化、混乱も少なく再還流による害も少ない。

4. 出血の早期コントロール

活動性の出血があるとき、即座の止血は死亡阻止と、炎症、蘇生での有害事象予防に最も重要なことである。

バイスタンダーや救急隊員による外出血の即座の圧迫止血で出血量を大きく減らせる。戦傷では四肢の駆血帯により大した四肢の合併症もなく出血をコントロールできる。また、鼠径部など圧迫が困難な部位に装着する器具(combat ready clamp)も開発された。長管骨の早期固定、骨盤骨折のシーツラッピング(circumferential compression)も失血を減らすに有用である。

出血の早期コントロールに外科的方法は最近あまり進歩がないが、非侵襲的方法が使えるようになってきた。

局所止血剤が戦場や手術室で使用できるようになった。

理想的なのは即効性、抗原性が少なく、簡単に使用かつ除去でき、安価で安定し、持ち運びが用意で副作用の少ないものである。

6つの臨床研究での系統的(systematic)レビューと37の動物実験の結果、動脈性、静脈性出血に対し新たな粘膜付着性(mucoadhesive)の製剤と凝固因子濃縮製剤(factor concentrator: 血液から急速に水分を吸収し凝固因子を濃縮する)が、以前の製剤に比し優れていた。

液体あるいはエアロゾルの密封材が通常手術(elective surgery)でも緊急手術(emergency surgery)でも有用であり、18トライアル(患者1406名)のメタアナリシスによると、コントロールに比し出血量は減少し輸液の必要性も減った。フィブリノゲンやトロンビンなどのprocoagulantを吸収性パッドとして出血部へ貼り付ける方法もある。これらは通常手術で試みられたが外傷で凝固亢進状態にある患者での安全性と効能は分かっていない。

迅速な止血手段として血管塞栓術やその他の血管内手技がますます用いられるようになった。大血管損傷では近位血管をバルーンで一時的閉塞すれば手術、血管修復までの時間を稼げる。大動脈やその分枝血管の外傷には血管内ステントが手術の代わりとなるし失血量も少なく組織損傷も少ない。

低血圧患者であっても骨盤骨折による動脈性出血は内腸骨動脈塞栓術や選択性血管塞栓術により効果的に止血が可能であるが、5%で臀部壊死を起こす。

しかし骨盤骨折による出血の多くは静脈や骨折面からの出血であり、最善の治療が、動脈塞栓術なのか、腹膜外パッキング (extraperitoneal packing) なのかそれとも創外固定+二次的血管造影なのかは議論がある。

凝固障害がなければ骨盤骨折の静脈出血の多く適宜の止血操作により自然に止まる。

出血性肝損傷では血管塞栓術の二つの適応は、CT で活動性出血のありかつ血行力学的に安定した患者での一次止血、そして緊急開腹にも関わらずコントロールできない動脈性出血での補助的止血である。

肝臓壊死が主な合併症であり 10%で見られる。

脾臓出血は普通、脾臓摘出が行われる。

保存的治療として血管塞栓術が行われるが 33 の系統的レビュー (10157 人の鈍的脾臓損傷) では脾動脈の塞栓術により手術が減り、重症外傷では観察のみよりも脾臓温存率が高かった。

多発外傷、大血管、高度肝損傷、骨盤出血では、血管造影手技と手術と組み合わせがより良い結果を生むと思われる。

新世代の手術室が登場している。

Resuscitation with angiography, percutaneous techniques, and operative repair (RAPTOR) suites と呼んで放射線科治療と手術治療を兼ね備えた手術室で患者移動を最低限とするものである。

5. 局所止血剤

a. Factor concentrator

- Mineral zeolite: QuickClot 顆粒、ガーゼ、メッシュバッグであり。
ガーゼは QuickClot combat gauze
- Biological polymers: 商品名 TraumaDex (粉末、ナイロンバッグ)

b. 粘膜付着剤 (mucoadhesive)

- Chitosan : 顆粒: TraumaStat、
ガーゼ: ChitogauzePRO, Celox, Hemogrip
- Chitin: ガーゼ: modified rapid deployment hemostat

- Mineral-based: 粉末:WoundStat, WoundSeal Powder
- Synthetic peptides: 粉末:InstaClot
- Polyethylene glycol: ゲル(Coseal)
- Oxydised cellulose:
 - ガーゼ:BloodSTOP, Surgicel Fibrillar, Surgicel Nu-Knit
- Gelatin: 泡状:Sugifoam,Gelfoam,Gelfilm
- Microfibrillar collagen
 - 粉末:Avitene Flour, Hlitene, Instat
 - ロール状シート:Avitene Sheets, EndoAvitene
 - スポンジ:Avitene Ultrafoam,Avitene Ultrawrap, Helistat
 - ゲル:Vitagel

c. Procoagulant supplementors

- ヒト由来因子
 - 乾燥製剤:
 - Fibrin Pad(トロンビン、フィブリゲン入り)
 - Dry Fibrin Sealant Dressings (フィブリゲン、トロンビン入り)
 - TachoSil (フィブリノゲン、トロンビン入り)
- 液体またはエアロゾール
 - Tisseel, Evicel,Crosseal (フィブリン)
 - Floseal (ゲラチン-トロンビン)
- ウシ由来因子
 - ガーゼ(FastAct)、糊(BioGlue)、スポンジ(TachoComb)
- 植物由来因子
 - 粉末 (HemostaseMPH, Arista)
- 合成因子
 - 溶液 (Recothrom)

6.凝固障害の治療(外傷誘発性凝固障害)

外傷の大量出血では通常、凝固障害を伴う。

重症外傷患者の25%はER到着時、凝固障害を起こしている。

出血が続き、輸液、輸血、手術などが加わると凝固障害は悪化し初期、晩期死亡と関連する。多臓器障害、感染などにより人工呼吸器使用、ICU長期入院につながる。

外傷での凝固障害に関する疫学、機序、結果の知識蓄積は治療を大きく変化させた。鍵となるのは外傷誘発性凝固障害の記載、急性外傷性凝固障害 (acute traumatic coagulopathy) の知識である。この分野の発達により患者が病院に到着する以前のごく早期に凝固障害治療が開始されるようになった。その病態生理の解明、メカニズムの発見により、外傷での応用研究の広大な基盤が出来上がった。

外傷性凝固障害にはいくつかの病的メカニズムがある。

外傷、生理学的パターンの違いによりことなったメカニズムがあり臨床経過上、経過時間によりメカニズムが異なる。

急性外傷性凝固障害は外傷患者の4人に1人が発症する早期の内因性凝固障害であり全身性の凝固障害と線溶 (fibrinolysis) が特徴である。

有る程度の肉体的組織損傷に伴う重症のショックで誘発される。

その過程はまだはっきりしていないが protein C system が中心的役割を果たすらしい。圧倒的な外傷の前に生体がうまく適応できず急性外傷性凝固障害が起る。

受傷後数分で始まり病院到着前の段階でも認められる。

病院到着時、急性外傷性凝固障害が存在すると早期、晩期の重症化、死亡につながる。

歴史的には、外傷性凝固障害の原因は凝固因子の損失、消費が中心的な役割を果たすと思われていた。外傷性凝固障害で Procoagulant 因子の減少の程度、経過は十分解明されていないが、初期には、これらの減少は凝固機能に影響を及ぼすほどではない。

ヒト、および実験モデルでは fibrinogen の濃度がまず低下するが、赤血球輸血が始まる時点で、補充を要するほどには低下しない。

その他の procoagulant 因子の低下は fibrinogen ほどではない。

赤血球輸血時、凝固因子が補充されず、凝固因子が希釈されることが、疑いもなく外傷性凝固障害の成因である。

病院前にかかりの量の晶質液 (リンゲル、生食) や膠質液 (血漿タンパク製剤、プラスマエキスパンダーなど) が投与されることにより病院到着時、凝固障害を起こすことになる。

初期の段階では、晶質液 (リンゲル、生食) を投与しなくても、hypovolemic な状態で、自律的に有る程度、凝固因子が補充される。

水分補充や、赤血球輸血により希釈性凝固障害が急速に起る。

低体温や acidaemia が従来、外傷性凝固障害の中心的役割を果たすと思われていた。しかし、acidaemia が蛋白分解酵素 (protease) に影響するのは、PH が 7.2 未満の高度の acidaemia となった時である。

同様に低体温も極端にならないと蛋白分解酵素活性は低下しない。血小板凝集能、血小板全体の機能は 35 度以下で減少する。

低体温、acidaemia はおそらくショック状態の重症度の指標であろう。従って全身の低環流による内因性凝固障害のマーカーでもある。

実験モデルでは、外傷性凝固障害で acidaemia の補正だけでは正常の凝固状態に改善できなかった。

重症の acidaemia や低体温は、外傷性凝固障害の誘因の一つではあるが主因ではない。その他にも外傷性凝固障害の因子が推定されている。例えば炎症、血小板機能障害、遺伝因子などである。

炎症経路と凝固経路は密接に関連しており、重症外傷では、凝固系はおそらく自然免疫の広範な活性化により影響を受けるものと思われる。

血小板は免疫、凝固の中核的な因子であるが外傷性凝固障害にどのような役割を果たすのかはよくわからない。

外傷の初期では血小板数は保たれるが、外傷性凝固障害でかなりの機能障害が起こるという実験結果もある。

凝固で遺伝子のバリエーションも存在することが知られているが外傷性出血での影響はまだよく解らない。

最後に、外傷前に抗凝固薬を内服している場合が増加しているが、これにより外傷性凝固障害をさらに悪化させる可能性もある。

7. 部分血液成分輸血 (Blood component therapy)

部分血液成分輸血、すなわち血漿、血小板、cryoprecipitate などの投与は外傷性凝固障害の主な治療となっている。

凝固障害が外傷後早期から始まっていることが認識されるようになり止血、大量輸液などで早期、積極的治療が促されるようになった。

出血性ショックはベトナム戦争から 1990 年代まで晶質液が大量輸液された。

後ろ向き研究の結果、大量の新鮮凍結血漿と赤血球輸血は、低量輸血よりも生存率を改善することがわかった。

ある輸血プロトコールでは以前投与されていたよりも 4 倍から 8 倍の血漿投与を勧めている。

この研究の結果による改善は明らかではあるが、血漿の供給に対する懸念、そして血漿の副作用が懸念されるようになった。

病院到着数分以内に外傷患者に大量の解凍血漿を投与することは努力を要するとであるし (challenging) また潜在的に無駄 (potentially wasteful) でもある。

Freeze-dried (凍結真空乾燥)または lyophilised (減圧凍結乾燥)の血漿は供給面 (logistically)からは魅力的であり野戦病院の手術では使用されているところもある。

凍結乾燥血漿 (lyophilised plasma)は液状血漿を脱水し粉末として室温で貯蔵でき、使用時は水を加える。病院到着前など、どんな局面でも使用が可能である。これにより大量輸血を要する患者に初期から血漿対赤血球比の高い輸血を行うことができる。

水に戻した凍結乾燥血漿は新鮮液状血漿の凝固因子の約80%の活性を保っており解凍した新鮮凍結血漿よりも優れる。

血小板輸血、fibrinogen 補充でも大量投与が推奨されている。これは、コホートスタディから明らかになったもので、外傷出血ではこれらの大量投与を行った患者のほうがそうでなかった患者よりも生存率が高かった。

これらの研究にはいくつかのバイアス、交絡因子 (confounding factor)がある。例えば出血のスピードと重症度との関係、これらの製剤を迅速に供給できる能力の有無などである。

またこれらの血漿大量投与の成績が良かったのは晶質液などを使用しなかったこと、その結果として希釈性凝固障害を起こさなかったことなどもあろう。

凝固障害治療に血液成分輸血ができないやむを得ぬ (compelling) 理由もある。

懸念されるのはその安全性、需要と供給の問題である。

外傷で血液成分輸血が凝固障害を是正できる証拠は乏しい。

血漿のような標準治療であっても凝固因子に関する限りその濃度は薄い。

赤血球:血小板:新鮮凍結血漿:cryoprecipitate を1:1:1:1で投与した場合でもその成分は全血輸血の二分の一から三分の一に過ぎない(Ht29%、血小板 87000、凝固因子活性 65%、fibrinogen 750mg)。

血液由来成分でいかに凝固障害を防げるか仮定することは難しいが連続投与により凝固障害再燃を予防はできるかもしれない。

血漿成分のある因子は、外傷性凝固障害治療には不要かもしれない。

更に外傷性凝固障害のうち fibrinolytic などこれらの製剤で治療できない。

これらの問題点から、血液成分補充に替わる、あるいは追加の新しい治療の研究が行われるようになった。

8. 全身的治療

外傷性凝固障害でターゲットを絞った治療に、フィブリノゲン濃縮製剤 (fibrinogen concentrate)は大きな関心呼んだ。ヨーロッパでは良く使われ、特に thromboelastography で fibrin network 形成が減少している場合に投与される。

しかしエビデンスは症例報告のみでありフィブリノゲン欠乏時のフィブリノゲン濃縮製剤投与の役割の解明、そして外傷性凝固障害の多くの型の治療として臨床試験が切望される。

Procoagulant 治療も興味を持たれている。

輸血の必要な患者全員に Recombinant factor VIIa を投与する臨床トライアルでは、第 VII 因子投与は赤血球輸血量に何らかの影響は及ぼしたが全体の死亡率の改善はなく大規模トライアルはその不毛さの故に早期に中止された。

残念ながらこれらの研究では、recombinant factor VIIa が凝固系に及ぼす役割については評価されなかった。この投与は、外傷性凝固障害が主に procoagulant 機能不全と思われたときにも行われた。これらの研究が発表され damage control surgery が一般的になってから、recombinant factor VIIa 投与は減少した。

Recombinant factor VIIa 投与によく反応する凝固障害が存在するのかわかっていない。

その他の procoagulant、とりわけ prothrombin complex 濃縮製剤に興味を持たれている。Prothrombin complex 濃縮製剤は、外傷患者でのワーファリンの拮抗に決定的な役割をする。しかし外傷性凝固障害での、その安全性、効果については今後の臨床トライアルの結果が待たれる。

急性凝固障害では線溶 (fibrinolysis) は中心的な役割をしているようであるが、thromboelastography でははっきりした過線溶 (hyperfibrinolysis) ははっきりしない。

大規模国際臨床トライアルで、抗線溶作用のある tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) は出血リスクのある患者で早期に投与するとプラセボに比し 30 日後の生存率が改善した。これ以後、多くの施設で大出血のプロトコールに tranexamic acid が使用されるようになっておりその効能、使用法について研究が行われている。

9. 危機的環流 (critical perfusion) の維持

出血コントロールの三つめのゴールは、出血前、中、後の十分な環流の維持と、それによる細胞、組織損傷の最小化である。

環流と炎症は密接に関係している。

炎症は、低環流により組織が低酸素状態となって損傷を受け、過剰の蘇生により再環流が起こり活性化酸素類が生ずることによる。

輸液を抑制することは多くの外傷センターで標準的ケアとなっている。

出血性ショックに対し生理食塩水を主体とした大量輸液を行うと、凝血塊が転位して再出血し、心不全、腹部コンパートメント症候群、有害な炎症、ARDS、多臓器障害、高死亡率につながる。

未だ解決されてない輸液に関する重要な問題は、どの程度の、そしてどの位の時間なら低血圧と低環流を生体は許容できるのか、また一旦、出血がコントロールされた後の最善の再環流の方法である。

米国の戦術戦傷ケア委員会 (US Committee on Tactical Combat Casualty Care) と英軍の手術に関する臨床ガイドライン (The UK military's Clinical Guidelines for Operations) では、戦場では意識障害があるか、橈骨動脈を触れない限り (収縮期血圧 90mmHg に相当) 輸液は推奨していない。輸液を行う場合も、脈が戻る最小限の量を bolus で注入するのみである。

低血圧はどの程度まで許容できるのかは不明である。

これは毛細血管環流の程度は正常人でも 100 倍位の違いがあるし病的な状態では血圧と毛細血管環流は余り相関がないからである。

観察研究では、hypovolemic な患者に昇圧剤を使用すると悪化する。おそらく、既に減少している毛細血管環流が更に悪化するからであろう。

虚血性ストレスは、低環流の程度と持続時間により決まる。

過剰の輸液は全身の炎症の悪化、希釈性凝固障害、再出血を起こすが、輸液が少なすぎても有害であり虚血による炎症、凝固障害を起こす。

その中間が理想的なのであろう。

豚による出血性ショックモデル (爆傷または爆傷なし) では、初期に生理食塩水による輸液で血圧 80mmHg、60 分間のあと、110mmHg にすると急性外傷性凝固障害、全身炎症のマーカーが減少し、組織環流が改善し代謝性アシドーシスも減り生存率も、低血圧を保った群に比し改善した。これがヒトにも当てはまるのかはわかっていない。

等張性の晶質液 (生理食塩水、リンゲル) は凝固障害と炎症を悪化させる傾向のあることからより安全、効果のある輸液の研究が続いている。

理想的な初期輸液は酸素運搬能があり、毛細血管環流を改善し凝固障害や炎症を悪化させないものである。

高張食塩水は血管内容積を改善することにより組織環流を改善し、外傷後の微小循環系の浮腫を減弱する。また好中球活性を減弱することでショック患者の炎症を抑え、TNF α を減じ抗炎症サイトカインを増やし、ショックによるノルエピネフリンのサージを抑制する。残念なことにこれらの利点は臨床トライアルでは確認されていない。

我々は、出血性ショック蘇生の様々な輸液の全トライアルのメタアナライシスを行ったが、エンドポイントを死亡率とした時、より優れた輸液はなかった。

多くのセンターや救急室では血漿または血液、あるいはその両者を初期蘇生の輸液として使用している。

病院到着前に血液を用意することは補給が難しい。

凍結血液など様々な製剤が開発されてきた。

貯蔵による赤血球の劣化は患者の悪化、死亡につながる。

しかし赤血球の寿命が臨床上、どのように影響するのかは、そのスタディの不均一性、制限からはっきりしない。

新鮮赤血球、古い赤血球を用いた安定重症患者での比較試験が多施設で現在進行中であるが、同様のトライアルが外傷患者蘇生でも必要である。

新鮮全血は成分輸血に比べ生存率が改善する。新鮮全血はの利点は、赤血球の変形能がより大きいこと、毛細血管での機能的な血液濃度がベースラインに近く回復することなどがあろう。しかし新鮮全血は数日しか貯蔵できないという制限がある。また完全な感染症スクリーニングができないことから感染症のリスクがある。

新鮮全血は主に野戦病院で使用されている。戦場では十分な成分輸血が確保できないこと、赤血球、血小板に対し高率の血漿が確保できないこと、damage control 的蘇生に患者が反応しないことなどの理由である。

10. 炎症反応の治療

出血性ショックによる炎症反応を減弱する治療が目下研究されている。

研究は還元主義的 (reductionist) で分子にまで遡り免疫反応の個々の成分に焦点が当てられている。サイトカイン、細胞膜脂質、酵素、オキシダント等々、膨大な mediator が調べられているが、多くの場合、ヒトの疾患に似せたよくコントロールされたマウス実験でおこなわれている。

残念ながら多くの研究は単独の成分、限られた経路を調べるもので、臨床で役立つような知見は得られていない。

免疫系は、多様かつ複数の平行した経路を持つものであり、多面的アプローチでなければ目に見えるような臨床的成果は得られないであろう。

いくつかのアプローチは更に研究を続ける価値がある。

重症外傷患者で急速に減少する antioxidants を補充することにより臓器障害、とくにARDSのリスクが減り、入院日数、死亡率も減少する。

ビタミンC大量投与で熱傷後の毛細血管からの漏出が減り輸液量も減る。

ブタによる多発外傷モデルでは、新鮮凍結乾燥血漿 (lyophilised plasma) をビタミンCと水で戻した方が、新鮮凍結血漿よりも出血コントロール、炎症抑制、抗オキシダント効果に有効であった。

一般的な (generic) 抗オキシダントなのかあるいは特殊なコンビネーションが必要なのかはよくわからない。

Tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) はプラスミノゲンからプラスミンへの変換を阻害することにより (プラスミノゲンはプラスミンになりフィブリンを分解する) プラスミンが仲介する炎症、神経毒性、線溶に関与する。

プラスミンは凝固といくつかの免疫系に関わることから魅力的なターゲットになっている。

他に広範な抗炎症アプローチも有望である。例えば p38 などの細胞内シグナル系の阻害である。

また抑制された獲得免疫 (adaptive immunity) を復活させるためインターフェロン投与により interferon- γ 系を活性化させることも研究の価値がある。

また低体温療法は細胞保護作用があり、虚血再循環症候群 (ischemia-reperfusion syndrome) を緩和する。しかし低体温療法が実際使われているのは四肢虚血と脳外傷のみである。

低体温療法単独、あるいは凝固に関する新しい細胞保護製剤との併用、薬剤代謝とその効果、臨床アウトカムなどを包含する研究が計画されている。

11. 早期、パーソナライズの介入

微小循環、炎症、凝固に関する理解は深まったが治療オプションは少なく治療ターゲットもまだよくわからない。治療プロトコールには、患者の凝固状態や輸液に対する反応などは考慮されていない。

PT(prothrombin time)や PTT(partial thromboplastin time)などは不正確であり外傷での凝固機能状態を反映せず、また遡って活動性出血、輸液時の治療をガイドできるようなものでもない。

出血患者の診断、モニターが正確にできる信頼できる簡易迅速検査 (point-of-care) が必要である。このような検査があれば、不必要なリスクを冒すことなく迅速に必要な製剤を投与できる。

治療を早期に開始するため、市中、戦場で大量輸液が奏功する患者、あるいは急性外傷性凝固障害患者の同定の為、受傷メカニズム、バイタルサイン、初期評価項目から臨床予測法が開発された。

これらの予測法はかなり正確で AUROC (area under receiving operating characteristic curve) > 0.8)、陰性予測値 (陰性の場合、その疾患でない確率) も高く、陽性予測値は治療開始に許容範囲のオーバーブート率である。

凝固障害の早期治療の為、thromboelastography が関心を持たれている。

この方法では、外傷性凝固障害診断は血液サンプル採取して 5 分以内に可能である。

Thromboelastography は他のテストよりも凝固障害をよりよく検査できる。例えば、thromboelastography により急性外傷性凝固障害では、clot 形成の遅延が問題なのではなく clot の強さ (clot strength) が問題であることがわかった。

しかしこの方法が、外傷性凝固障害のその他の原因を明らかにできるのか、また出血中の凝固治療の効果的なガイドとなりうるのかは不明である。

この装置は外傷患者にますます使われるようになってきたが、この装置は壊れやすく通常の検査室で使

用するには良いが救急現場での粗暴な使用には適さない。

将来的に、出血患者の外傷性凝固障害と炎症反応治療に対し盲目的かつ、やみくもな血液製剤投与は避けるべきである。

出血性ショックでの微小循環、炎症、凝固の理解からは、有害な炎症刺激と遺伝子反応をコントロールできる治療ウィンドウ (therapeutic window) がおそらく存在するはずである。出血をコントロールし、輸液を最小化することにより炎症刺激を減らすことができる。

広域に有効な製剤による初期治療の後、患者個々の生体反応に合わせた治療が最終ゴールである。CRASH-2 トライアルでは、tranexamic acid (トランサミン、リカバリン) を受傷後 3 時間以内に投与すれば有効であるが、それ以後では有害であったことは介入が時間と強く関係する (time-critical nature) ことが想像される。

病院前、また病院到着時の出血コントロールは最優先されるべきである。外傷性凝固障害、治療に対する反応を計測する診断方法が必要である。新しい目標に対する新しい治療により同種異系 (allogenic) 輸血を減らし、複雑な血液供給システム依存を減らすべきである。

出血コントロールが進化し、1950 年代から存在したある技術、治療、例えば tranexamic acid (トランサミン)、thromboelastography、凍結乾燥血漿 (lyophilised plasma) が再び脚光を浴びている。しかし tranexamic acid を除き、その有用性の確固としたエビデンスはない。将来の戦略は、確固とした大規模臨床試験に基づかなければならないがそれには強固な研究ネットワーク、そして研究所、研究者による思慮深い外傷トライアルのデザインが必要である。

.....

The Lancet 総説「重症外傷患者での出血コントロール」要点

1. 出血性ショックにはベトナム戦争以後、大量の晶質液投与が行われた。
2. イラク紛争、アフガニスタン紛争以後のポイントは以下の 3 つ。
3. 現在は、早期止血、血液製剤の早期投与、低血圧の容認。
4. 出血後の大量輸液で虚血再環流障害が起こる。
5. 再環流でオキシダント、サイトカイン、炎症媒介物による臓器障害、免疫抑制起こす。
6. 危機的外傷後数分で genomic storm による免疫系の変化が始まる。
7. 微小循環改善には早期止血、凝固障害改善、輸液を最小化すること！
8. 出血に大量輸液で凝固因子希釈、間質浮腫、活性化酸素等拡散し組織障害。
9. 戦場では即座の圧迫止血、そけい部に combat ready clamp。
10. 戦場では長管骨固定、骨盤骨折のシーツラッピング、局所止血剤。

11. 局所止血剤は mucoadhesive 製剤と factor concentrator が優れる。
12. 血管塞栓術、血管内バルーン、血管内ステントが有効。
13. 骨盤内血管塞栓術で 5% で臀部壊死起こす。
14. 骨盤骨折は動脈よりも静脈、骨折面からの出血多い。
15. 骨盤骨折の止血は塞栓術、腹膜外パッキング、創外固定 + 血管造影。

16. 肝臓出血は塞栓術。
17. 脾臓出血は脾摘か塞栓術。
18. RAPTOR suites は手術室と放射線科治療を備えた手術室。
19. 重症外傷患者の 25% は ER 到着時、凝固障害、線溶を起こしている。
20. 凝固障害は輸液による凝固因子の希釈も大きな原因。

21. 急性外傷性凝固障害は ProteinC が中心的役割を果たし受傷後数分で始まる。
22. acidaemia が凝固障害を起こすのは PH<7.2 の時。
23. 低体温が凝固障害を起こすのは 35 度以下の時。
24. 外傷性凝固障害診断に thromboelastogram 有効かも。
25. 大量新鮮凍結血漿 + 赤血球輸血は低量輸血よりも生存率を改善する。

26. 戦場で凍結乾燥血漿 (lyophilised plasma) が使用されるようになった。
27. RBC:血小板:plasma:cryo を 1:1:1:1 でも成分は全血の 1/2 から 1/3。
28. 止血に recombinant factor VIIa 製剤は死亡率を改善しなかった。
29. トランサミン受傷後 3 時間以内投与で 30 日後の生存率が改善する。
30. トランサミンは受傷後 3 時間以降では有害。

31. 大量輸液で再出血、心不全、腹部コンパートメント、炎症、ARDS、MOF 起こす。
32. 戦場では意識障害、橈骨動脈を触れないときのみ輸液。
33. 戦場での輸液は脈が戻る最小限の量を bolus で注入。
34. 低血圧はどの程度まで許容できるのかは不明。
35. Hypovolemic な患者に昇圧剤を使うと毛細管流減少して悪化する。

36. 全輸液製剤で死亡率をエンドポイントとするとより優れた輸液はない。
37. 新鮮全血は成分輸血より生存率改善するが数日しか貯蔵できない。
38. ビタミンC大量で熱傷後の毛細血管からの漏出減るかも。