

Journal Club

外傷性出血性ショックに対する 病院前救護における蘇生的輸血

Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial

Lancet haematology 2022;9:e250-61

2022/11/29

建部 壮 井桁 龍平

国際医療福祉大学成田病院 救急科

プレホスピタルでの輸血の背景

- 外傷性凝固障害について
- 外傷診療における蘇生的輸血について
- プレホスピタルでの輸血の意義
- 凍結乾燥血漿について
- プレホスピタルでの輸血の先行研究

外傷診療における凝固異常への対応

外傷死の三徴

- ① アシドーシス
- ② 低体温
- ③ **凝固異常**

従来の出血性ショック治療

- ・Damage Control Surgery
- ・アシドーシスの治療
- ・低体温の予防

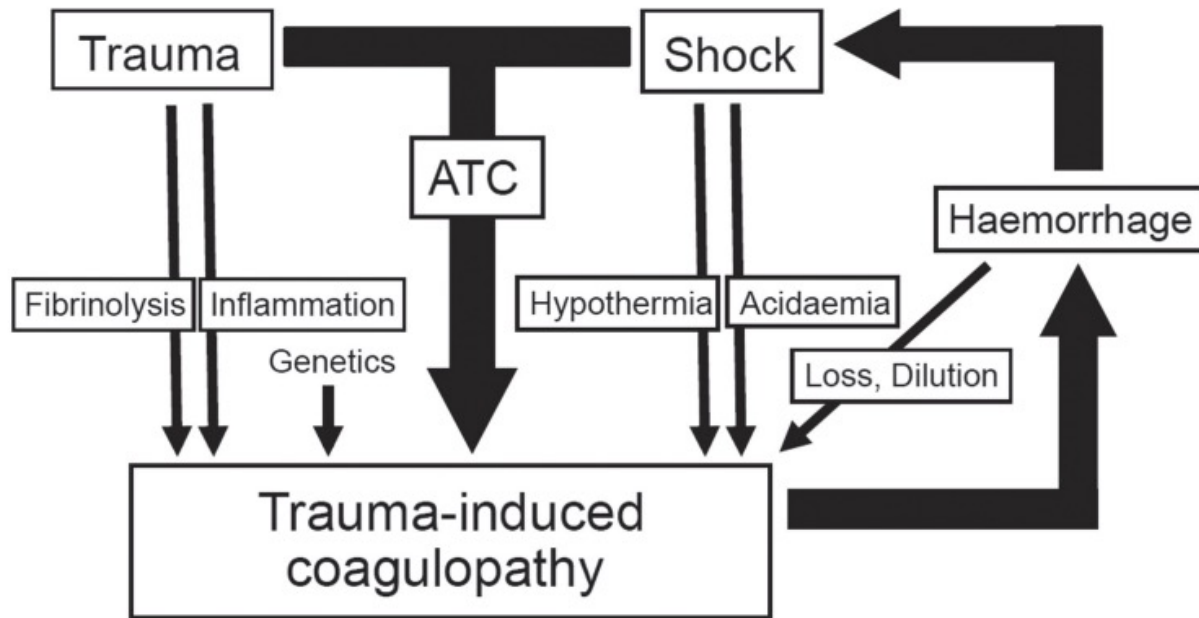
2000年代前半まで、外傷性の凝固異常は、アシドーシスや低体温、大量輸血・輸液での希釈に伴う副産物程度に認識されていた

⇒ 外傷そのものが凝固異常を誘発し、個別の予後不良因子となる認識
外傷急性期凝固異常 (Acute Traumatic Coagulopathy)

「防ぎうる外傷死」防止のため、早期介入の必要性が認識される

外傷性凝固障害 (Trauma-induced coagulopathy)

外傷急性期凝固異常 (Acute Traumatic Coagulopathy)



図： Br J Haematol 155: 537–548, 2011

外傷による組織損傷と組織低灌流により全身性炎症反応が惹起され

⇒ **外傷急性期凝固異常(ATC)**の状態

- ① 凝固反応亢進
- ② プロテインC欠乏による凝固異常
- ③ 凝固制御不全
- ④ 線溶系亢進を伴う凝固障害 (DICに類する病態)

ATC合併例では、非合併例と比較して

- ・全体的な死亡率3~4倍
- ・受傷後24時間では8倍に上昇

J Trauma 64: 1459–1463, 2008.

Trauma-induced coagulopathy

Ernest E. Moore^{1,2}, Hunter B. Moore², Lucy Z. Kornblith³, Matthew D. Neal⁴,
Maureane Hoffman⁵, Nicola J. Mutch⁶, Herbert Schöchl⁷, Beverley J. Hunt⁸ and
Angela Sauaia^{2,9}

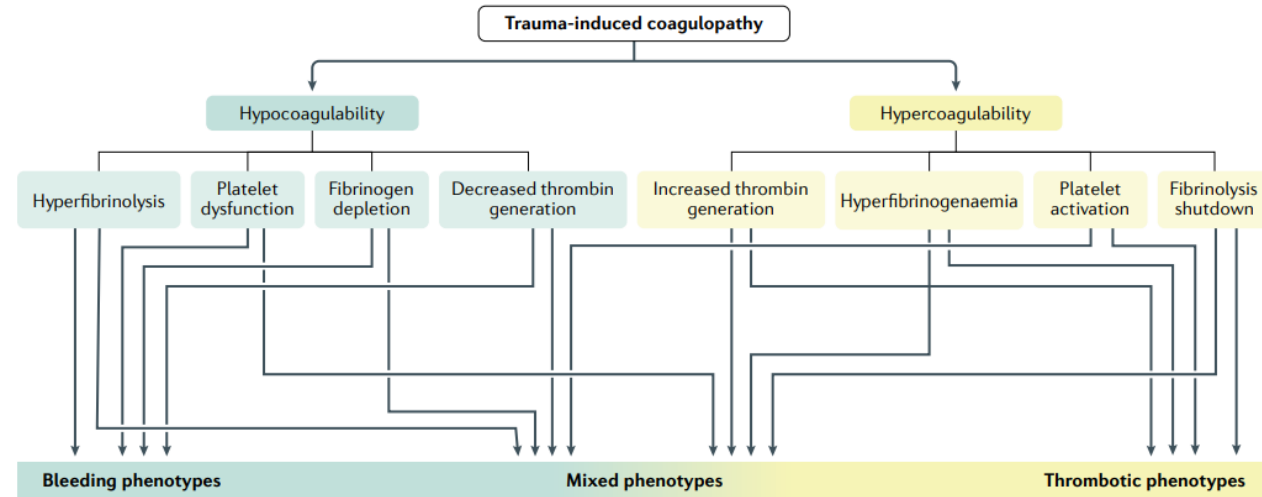
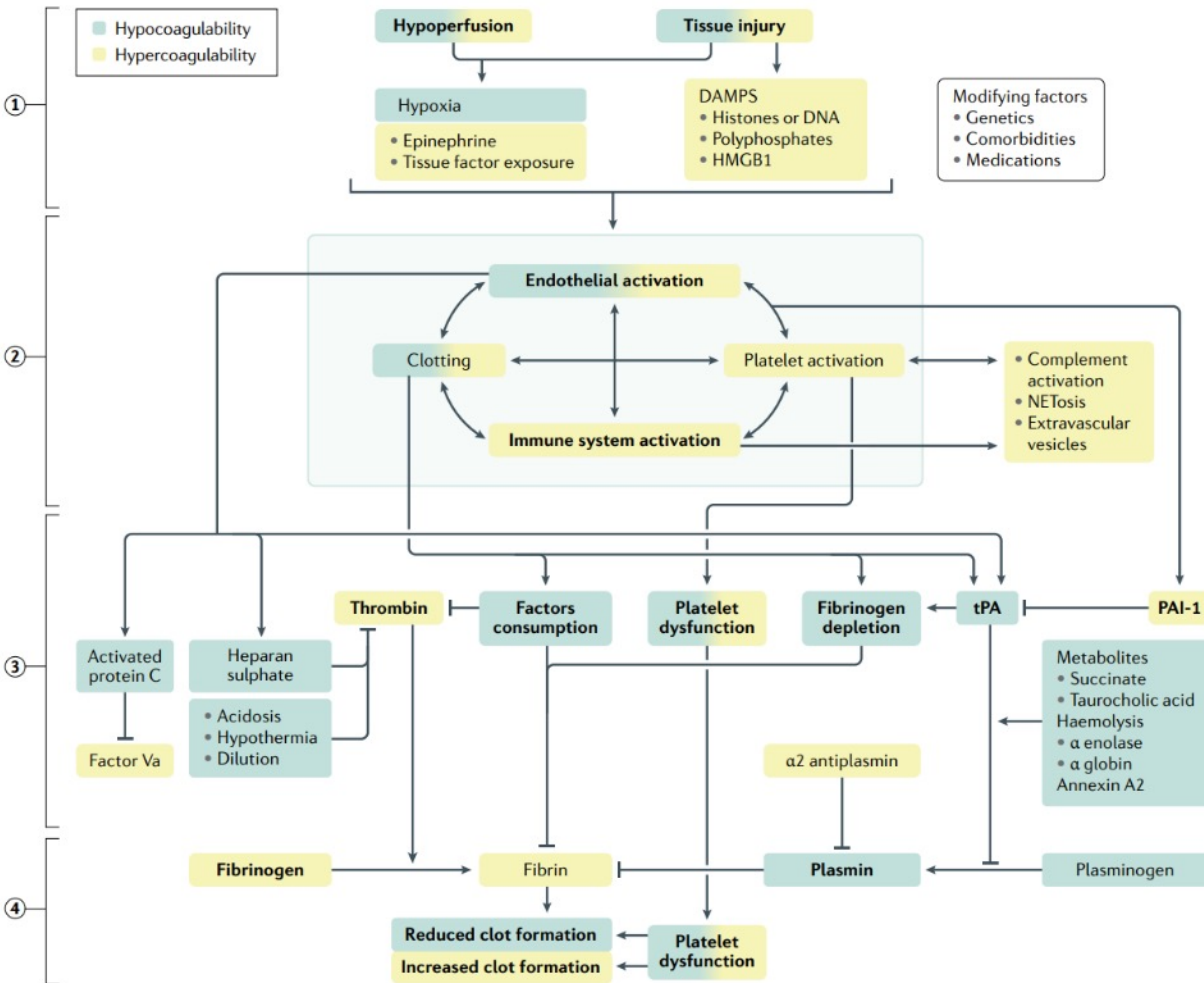
Nature Reviews Disease Primers, 7:30(2021)

外傷性凝固障害 (TIC)

外傷による病態生理学的反応

- 線溶系低下/亢進
- 血小板活性化/機能低下
- トロンビン産生亢進/低下
- フィブリノゲン産生亢進/枯渇

全体として凝固能は亢進/低下どちらにも振れうる
⇒ TICの表現型として出血型、混合型、血栓型



Damage Control Resuscitation

まず全身状態を安定させ、外傷死を防ぐ戦略

① Permissive Hypotension

- ・初期輸液投与の制限（成人で1L, 小児で20mL/kg程度）
- ・sBP 80-90mmHg程度の低血圧を許容（頭部外傷では>90mmHg）

② Hemostatic Resuscitation

- ・血液凝固障害の制御を目的とした輸血療法
- ・Massive transfusion protocol（RBC:FFP:PC=1:1:1）
- ・トラネキサム酸の早期投与

③ Damage Control Surgery

- ・まず蘇生的手術（パッキングなど）
- ・集中治療で全身状態を安定後に計画的再手術

外傷診療における蘇生的輸血

● 赤血球輸血

- ・ 急性期では再出血や出血持続の危険性を考慮しHb 10g/dLを閾値に
- ・ 止血・循環動態安定後ではHb 7g/dLを閾値に
- ・ 輸血制限戦略は生存率向上、出血減少、有害事象減少を示唆

(Intensive Care Med. 2019;45:1806-1809)

● 新鮮凍結血漿

JAMA. 2021 Feb 9;325(6):552-560

- ・ 輸血閾値に関する明確なコンセンサスなし
- ・ PT-INR \geq 2, APTT \geq 上限2倍、フィブリノゲン150mg/dL程度が目安

厚労省 血液製剤の使用指針（改定版）

● 血小板

- ・ 輸血閾値に関する明確なコンセンサスなし
- ・ 出血リスクがあれば5～10万/ μ L、なければ1万/ μ L程度が目安

厚労省 血液製剤の使用指針（改定版）

Massive Transfusion Protocol

大量出血時は赤血球輸血量に合わせRBC : PLT : FFP=1 : 1 : 1で投与

JAMA. 2015. 313(5):471-482.

欧州集中治療医学会(ESICM) ガイドライン(2021)

Intensive Care Med. 2021;47:1368-1392

(参考 : JSEPTIC Journal Club 2021/12/21 藤本裕太郎先生発表)

GUIDELINES

Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine



Alexander P. J. Vlaar^{1*}, Joanna C. Dionne^{2,3,4,21}, Sanne de Bruin¹, Marije Wijnberge^{1,5}, S. Jorinde Raasveld¹, Frank E. H. P. van Baarle¹, Massimo Antonelli^{6,7}, Cecile Aubron⁸, Jacques Duranteau⁹, Nicole P. Juffermans^{10,11}, Jens Meier¹², Gavin J. Murphy¹³, Riccardo Abbasciano¹³, Marcella C. A. Müller¹, Marcus Lance¹⁴, Nathan D. Nielsen¹⁵, Herbert Schöchl^{16,17}, Beverley J. Hunt¹⁸, Maurizio Cecconi^{19,20} and Simon Oczkowski^{2,3,4}

Part 1 : 大量出血の成人患者における輸血戦略

Part 2 : 非大量出血の成人患者における輸血戦略

Part 3 : 出血患者へのトラネキサム酸の投与について

*大量出血 : 24時間で10単位 あるいは 1時間で4単位以上のRBC輸血が必要な状態

ESICMガイドライン上（外傷診療での輸血）

Intensive Care Med. 2021;47:1368-1392

● 強く推奨する

（外傷による大量出血に関する輸血戦略に関しては特になし）

● 条件により推奨する

赤血球：血小板：血漿比= 1：1：1（単位）

- ・外傷による大量出血の重症患者に （血漿）高比率輸血戦略を行う
- ・大量出血時の輸血の目安として粘弾性検査または凝固検査を行う

● 推奨を提示しない

- ・非大量出血患者への高比率輸血戦略
- ・大量出血患者へのプロトロンビン複合体 + 血漿の使用
- ・凍結/低温保存された血小板の使用
- ・大量出血患者への経験的フィブリノゲン早期補充

外傷診療で輸血の場をプレホスピタルに移すことの議論

Anesthesia & Analgesia. 2022 Apr 1;134(4):678-682

● 病院前輸血(PHT; prehospital transfusion)の現状

- ・ 外傷診療の分野では比較的自由的な輸血、他の分野では制限的輸血戦略が主流
- ・ エビデンスは不十分だが、軍事分野や一部の民間外傷診療ではPHTが行われている

● 賛成意見

- ・ 民間・軍事両方の研究で、輸血開始までの時間は死亡率改善のための最重要要素
- ・ 血漿で早期にフィブリノゲンや凝固因子を補充し、外傷性凝固障害の進行を防止
- ・ 粘弾性試験ではPHTで凝固能の有意な改善がみられる。

● 反対意見

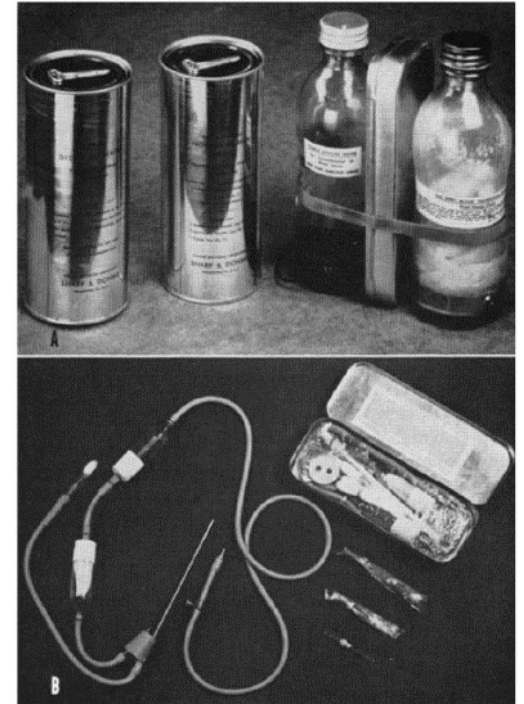
- ・ 多くの研究ではPHTの有益性について信頼度の高いデータは示されていない
- ・ 現場での輸血に必要な労力のために他の処置が遅れ、搬送時間が延長する可能性
- ・ 他分野で主流となりつつある制限的輸血の流れに反し、得られた教訓を無視するもの
- ・ 外傷性凝固障害には解明されていない機序も多く、さらなる研究を待つべき

乾燥血漿の歴史

TRANSFUSION 2016;56;S128-S139 より作成

- 1930年代に血漿の凍結乾燥技術が開発
英軍、米軍が戦時中（WWII, 朝鮮戦争など）で実用
⇒ 肝炎など、輸血が原因の感染が多く、廃止された
- フランス軍でも乾燥血漿を製造しインドシナ戦争等で使用
HIVの感染リスクのため1985年に開発は中断
- 米軍のイラク・アフガニスタンでの軍事作戦
2015年までに33.5万単位の血液製剤（うち11万単位が血漿）を前線へ輸送
採血後、8時間（FFP）または24時間（F24）で凍結し輸送
使用前に約30分程度融解(thaw)し、融解後は5日以内（日本では24時間）に使用

⇒ 冷凍物流網維持構築の膨大なコスト、臨床上の制約、医療経済上の問題



凍結乾燥血漿（FDP）について

- 近年、より安全で効果的な乾燥血漿が開発され数カ国で実用化
室温で1.5～2年保存でき、溶解後数分程度で使用できる
- 米国でもより軍と民間企業が開発契約を締結
第1相試験で良好なデータ。FDAは2018年に戦場での使用を承認

FLYP（フランス）



LyoPlas N-w（ドイツ）



Bioplasma FDP（南ア）



FFP vs FDP

● 新鮮凍結血漿 (FFP; Fresh Frozen Plasma)

- -20°C以下で冷凍保存 (採血後1年間)
- 融解装置を用いて30~37°Cの温湯で攪拌融解
- 融解後は直ちに使用 (2~6°Cで24時間保存可能)
(米国は融解後に5日間冷蔵保存(thawed plasma))

COMBAT studyで用いられた野外血漿システム
車両電源を用いて特殊パックしたFP24を3分で融解



☒ Shock. 2015 August ; 44(0 1): 63-70

● 凍結乾燥血漿 (FDP; Freeze-Dry Plasma/Lyophilized plasma)

- **室温保存**が可能で携帯性に優れる (戦闘地域、被災地)
- 注射用水で溶解し**5分以内**に使用が可能 (融解装置不要)
- 溶解後は5日間の冷蔵保存が可能

重症外傷でのメタアナリシスでは両者の効果に差はない

プレホスピタルでの輸血に関する先行研究

●セッティング： どの国の試験か。民間か軍隊か

P： 外傷性の心停止や頭部単独外傷を含むか？

I： 製剤の種類（全血、赤血球液、血漿、血小板）
投与量、各製剤の投与比率

C： 対照群 介入なし/同水分量の細胞外液/標準的ケア

O： 死亡率（何時間後、何日後） 凝固検査値 有害事象

出血性ショックへの病院前輸血に関する主な研究

研究 (RCT)	規模	P	I	C	O
PAMPPer (US) (NEJM 2018)	523 多施設 (軍)	18～90歳 心停止含まず (5分持続)	FFP (冷蔵) + 標準ケア (RBC含む)	晶質液 + 標準ケア (RBC含む)	30日 死亡率
COMBAT (US) (Lancet 2018)	144 単施設	18歳～ 心停止含まず (割付時点)	FFP	生食	28日 死亡率
RePHILL (UK) (Lancet Hem 2022)	432 多施設	16歳～ 心停止含む	RBC + FDP	生食	死亡率 + 乳酸 クリアランス Composite
PREHO-PLYO (FR) (JAMA Ntw Op 2022)	134 多施設	18歳～ 心停止含まず	FDP	生食	病院到着時 PT-INR

Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma
Patients at Risk for Hemorrhagic Shock

J.L. Sperry, F.X. Guyette, J.B. Brown, M.H. Yazer, D.J. Triulzi, B.J. Early-Young, P.W. Adams, B.J. Daley, R.S. Miller, B.G. Harbrecht, J.A. Claridge, H.A. Phelan, W.R. Witham, A.T. Putnam, T.M. Duane, L.H. Alarcon, C.W. Callaway, B.S. Zuckerbraun, M.D. Neal, M.R. Rosengart, R.M. Forsythe, T.R. Billiar, D.M. Yealy, A.B. Peitzman, and M.S. Zenati, for the PAMPer Study Group*

PAMPer study (米国)

N Engl J Med 2018;379:315-26.

JSEPTIC Journal Club 2018/9/11

香月洋紀先生、田北無門先生 スライドを参考

米国多施設でのcluster-randomized trial

27箇所の航空基地（ランダム化）→ 外傷センター(9箇所)へ航空搬送

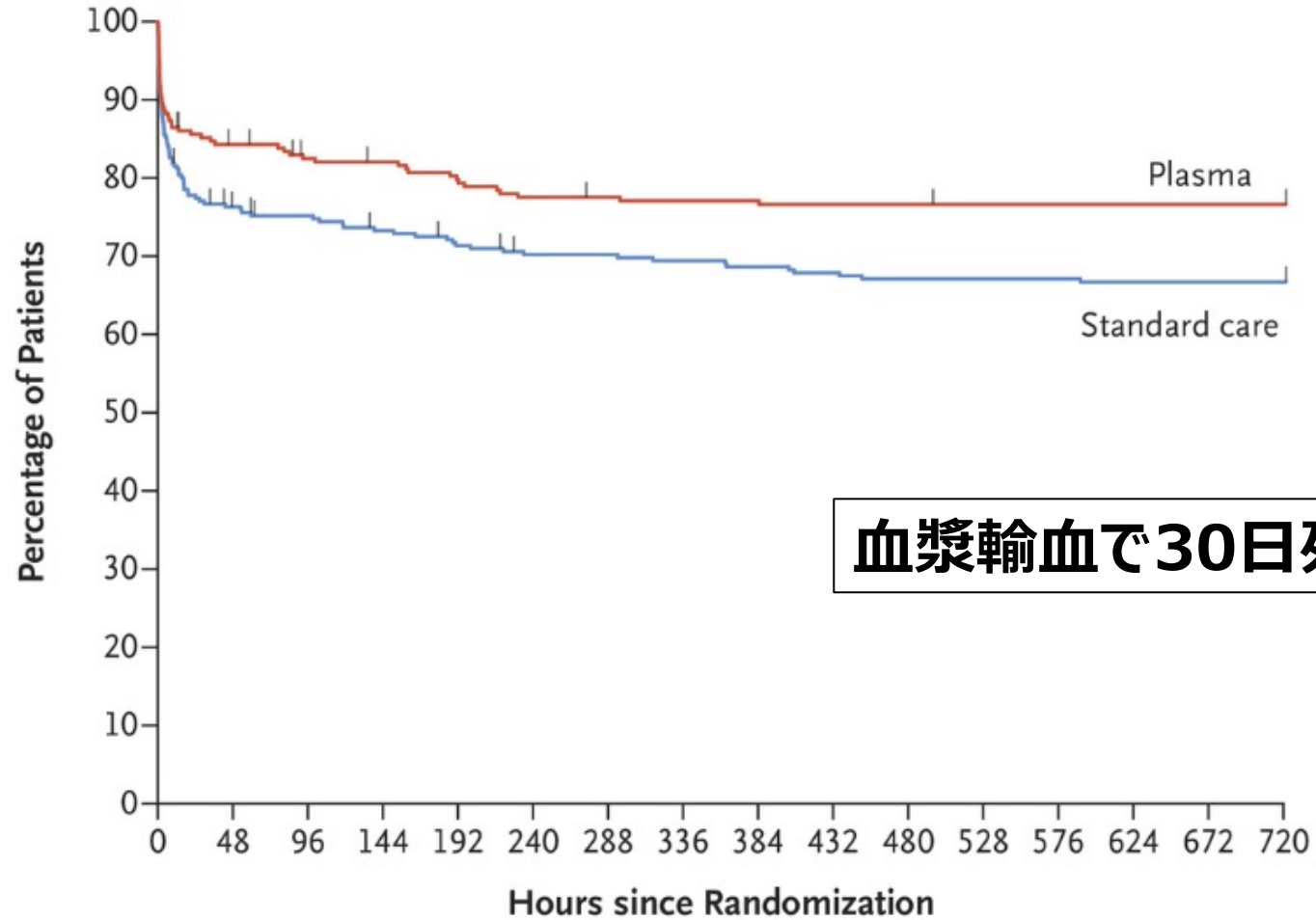
P : 出血性ショックの高リスク外傷患者（航空搬送） 心停止を含まない

I : thawed plasma（融解後低温保存FFP）2単位+ 標準治療（RBC含む）

C : 標準治療（RBC含む）のみ

O : 30日時点での死亡率

Primary Outcome : 30日死亡率



血漿投与群
23.2%

標準ケア群
33.0%

血漿輸血で30日死亡率約10%低下

P=0.03

NNT=10

No. at Risk

Plasma	230	183	172	170	169	168	168
Standard care	271	194	181	179	173	172	172

COMBAT study (米国)

Lancet, 2018;392:283-291.

JSEPTIC Journal Club 2018/9/11

香月洋紀先生、田北無門先生 スライドを参考

THE LANCET

Articles

Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial



Hunter B Moore, Ernest E Moore, Michael P Chapman, Kevin McVane, Gary Bryskiewicz, Robert Blechar, Theresa Chin, Clay Cothren Burlew, Fredric Pieracci, F Bernadette West, Courtney D Fleming, Arsen Ghasabyan, James Chandler, Christopher C Silliman, Anirban Banerjee, Angela Sauaia

米国都市部のLevel 1外傷センター(Denver Health Medical Center)での単施設RCT
(中間解析の結果から、途中で試験中止となる)

P : 出血性ショックの高リスク外傷患者 (救急搬送)

I : thawed plasma2単位+ 標準治療 (RBC含む)

C : 生食投与+ 標準治療 (RBC含む)

O : 28日死亡率

Primary Outcome : 28日死亡率

	血漿投与群 Plasma group (n=65)	対照群 Control group (n=60)	Effect size (95% CI)*
Clinical outcome			
Mortality at 28 days†	10 (15%)	6 (10%)	1.54 (0.60 to 3.98)
Mortality at 24 h	8 (12%)	6 (10%)	1.23 (0.45 to 3.34)
Acute lung injury within 28 days	28 (43%)	30 (50%)	0.86 (0.59 to 1.26)
Multiple organ failure within 28 days (Denver score >3)	4 (6%)	1 (2%)	3.69 (0.42 to 32.11)
Composite outcome (multiple organ failure or death) at 28 days‡	14 (21%)	7 (12%)	1.85 (0.80 to 4.26)
Ventilator-free days	26 (11 to 28)	26 (18 to 28)	0 (-1.00 to 0)
Intensive-care-free days	23 (7 to 26)	24 (17 to 26)	0 (-3.00 to 1.00)

死亡率、重篤な合併症に関して有意差なし

両試験のPost Hoc解析

JAMA Surg 2020;155(2):e195085

JAMA Surgery | **Original Investigation**

Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials

Anthony E. Pusateri, PhD; Ernest E. Moore, MD; Hunter B. Moore, MD, PhD; Tuan D. Le, MD, DrPH; Francis X. Guyette, MD, MPH; Michael P. Chapman, MD; Angela Sauaia, MD, PhD; Arsen Ghasabyan, MPH; James Chandler; Kevin McVaney, MD; Joshua B. Brown, MD; Brian J. Daley, MD; Richard S. Miller, MD; Brian G. Harbrecht, MD; Jeffrey A. Claridge, MD; Herb A. Phelan, MD, MSCS; William R. Witham, MD; A. Tyler Putnam, MD; Jason L. Sperry, MD, MPH

PAMPerとCOMBATを事後解析（解析しやすいように事前デザイン）したもの

- P : 出血性ショックの高リスク外傷患者（PAMPer 561人 COMBAT 144人）
- I : thawed plasma 2単位+ 標準治療（RBC含む）
- C : 生食投与+ 標準治療（RBC含む）
- O : 28日死亡率

Major Outcomes : 28日/24時間死亡率

Table 2. Mortality and Secondary Outcomes

Outcome	Median (IQR)	対照群	血漿群	P Value ^a
	Total Patients	SC Group	Plasma Group	
Participants, No. (%)	626 (100)	329 (52.6)	297 (47.4)	NA
Mortality, No. (%)				
28 d	155 (24.8)	94 (28.6)	61 (20.5)	.02
24 h	106 (16.9)	66 (20.1)	40 (13.5)	.03

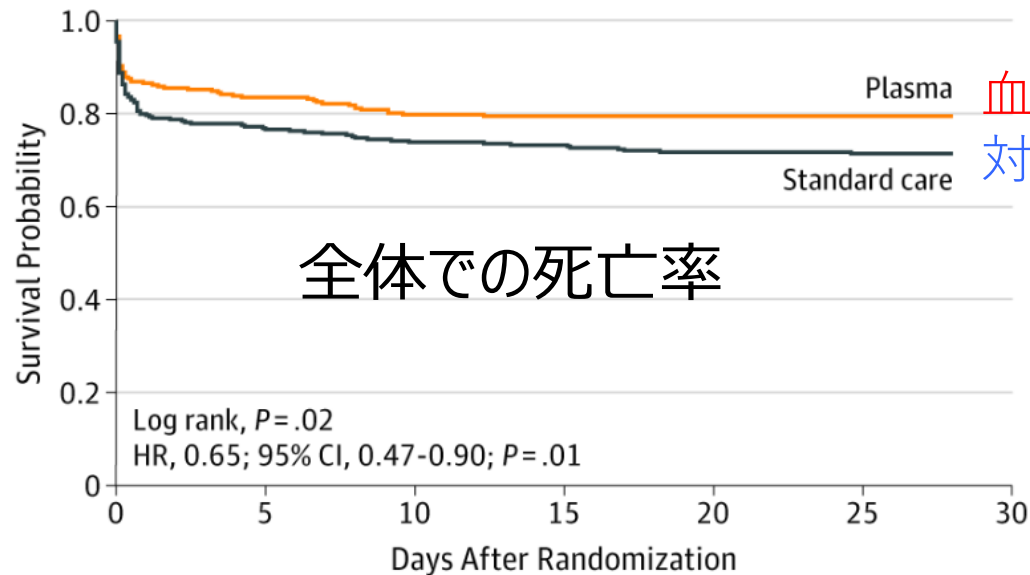
28日、24時間死亡率とも血漿投与群の方が有意に低い

搬送時間での解析

搬送時間 > 20分では血漿群で死亡率改善
ハザード比 0.56 (95% CI 0.40-0.80)

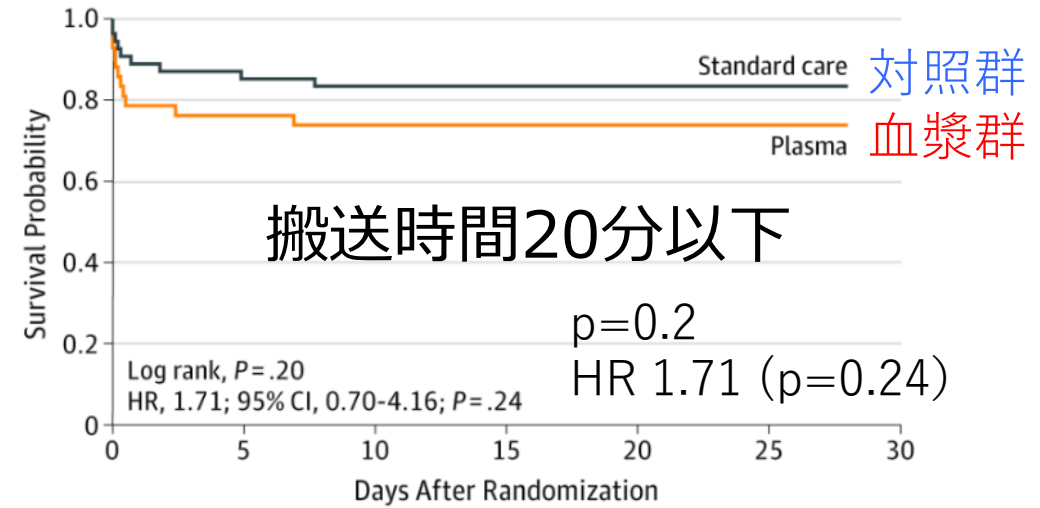
搬送時間 ≤ 20分では血漿群方が死亡率高い
(統計学的有意差はなし)

A Plasma vs standard care in all groups



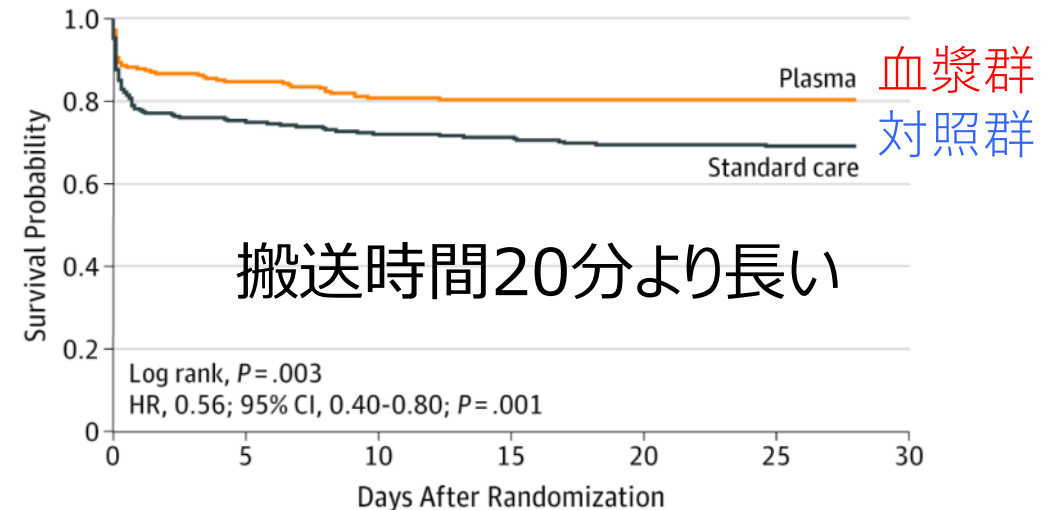
No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Standard care	329	259	256	251	247	243	243
Plasma	297	254	249	248	243	237	237

B Plasma vs standard care in ≤20-min transport time group



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Standard care	54	47	47	46	45	45	45
Plasma	42	33	32	32	31	31	31

C Plasma vs standard care in >20-min transport time group



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Standard care	275	212	209	205	202	198	198
Plasma	255	221	217	216	212	206	206

本研究開始時点の前提

- 外傷性出血性ショックに対するプレホスピタルでの輸血製剤投与について有益性に関するエビデンスはいまだ不十分
- プレホスピタルでの輸血に関する27文献のsystematic reviewでは、輸血施行での死亡のオッズ比1.29 (95%CI 0.84-1.96)
Shock. 2016 Jul; 46(1): 3-16.
- 搬送時間 > 20分であれば輸血による死亡率改善が示唆される
- 輸血に対する反応はまれ。短期間の安全性は問題なさそう



Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial



Nicholas Crombie, Heidi A Doughty, Jonathan R B Bishop, Amisha Desai, Emily F Dixon, James M Hancox, Mike J Herbert, Caroline Leech, Simon J Lewis, Mark R Nash, David N Naumann, Gemma Slinn, Hazel Smith, Iain M Smith, Rebekah K Wale, Alastair Wilson, Natalie Ives, Gavin D Perkins, on behalf of the RePHILL collaborative group*

外傷関連出血性ショックのため病院前救護を受ける患者に対する
血液製剤を用いた蘇生（RePHILL）：

本論文のResearch Question

研究デザイン：

英国の民間救急対象の多施設・非盲検・R C T 第3相試験

リサーチ・クエスチョン

- P**： 外傷関連の出血性ショックの傷病者（心停止含む）
- I**： プレホスピタルでの赤血球液 + 凍結乾燥血漿の投与
- C**： 同量の生理食塩液投与
- O**： 死亡エピソード or 乳酸クリアランス失敗

RePHILL Study の概要

Resuscitation with Pre-Hospital Blood Products (RePHILL)

英国NHS傘下の4病院前救護サービスが運用する車両・ヘリ病院前救護チーム
(医師1名とパラメディックで構成)

バーミンガム大学、NHS財団が後援
多施設共同、無作為化並行群間、非盲検、ランダム化対照試験

South Central 研究倫理委員会による承認



UNIVERSITY OF
BIRMINGHAM



NIHR | National Institute
for Health Research

Methods

Inclusion and Exclusion

Inclusion

低血圧（sBP<90mmHgまたは橈骨動脈触知不可の場合と定義）を伴う外傷を有する16歳以上の成人

Exclusion

- 病院前救護での輸血に対する明示された拒否がある場合
 - 妊婦（申し出がある、あるいは外見上明らかな場合）
 - 大出血のない頭部単独外傷
 - Inclusionの登録前に輸血を受けていた場合
 - 囚人（規則上の理由）
-
- 病院前救護チームにより治療介入への適格性を判断
 - 事後に適格がないことが判明した場合はper protocolで編入
 - 臨床試験参加に対するinformed consentの機会は事後提供

ランダム化、マスキング

赤血球-凍結乾燥血漿または生食をボックス
中に血液センター職員が封入
(地域ごとに層別化、割付比率1:1)
救急車両の中で48時間保存

- ・病院前救護チームにより介入適格例と判断され、ボックスが開封された時点でランダム化試験に組み込まれる
- ・ボックスの外見・重さは同一で、医療チームは開封するまで割付はわからない
- ・使用されなかった血液製剤は返却



介入手順：薬剤投与

● 輸血群

・赤血球製剤 (PRBC)

UK NHS血液移植部門が供給。O型、RhD(-)
1単位平均282mL (220-340mL)



・凍結乾燥血漿製剤 (LyoPlas)

ドイツ赤十字(Blutspendedienst West)製
A or AB型製剤を投与直前に水200mLに混入



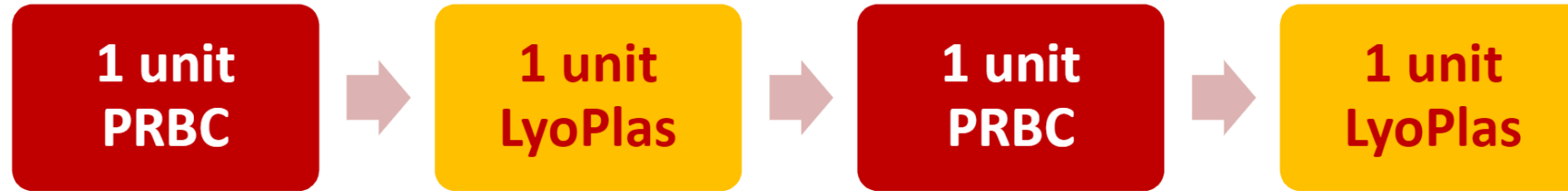
● 対照群

250mLの0.9%食塩液を最大4パック投与
(液体量は介入群と同等)

画像元

<https://www.blutspendedienst-west.de/blutspendedienst/zentralbereiche/Zentralbereich-Plasma>

介入手順：投与方法



輸血群：赤血球1単位→血漿1単位を交互にボース投与

対照群：生食250mLを1袋ずつボース投与

血圧改善（sBP>90mmHgまたは橈骨動脈触知）するまで
1U/袋ずつ反復ボース投与継続（血圧低下した場合は再開）

共通プロトコル：

4U/袋 投与後も低血圧改善しない場合は、病院到着まで
臨床試験と関係なく生食液を反復投与する。

病院到着後の治療に関しては担当医の裁量による。

Outcomes

Primary outcome :

「①または②」の比率 (=composite outcome)

①死亡エピソード (受傷時点から非急性期施設への移行までの間)

②乳酸クリアランス不達成 : 割付後、最初の2時間で20%/h未満

Secondary outcome

①、②各別の比率、 割付から3時間～30日後の死亡率
病院前救護の時間、 介入の前後に要した輸液の種類と量
バイタルサイン、 静脈血乳酸濃度、
血中ヘモグロビン濃度、 外傷関連の凝固異常、 輸血合計量
臓器不全のない日数、 ARDS発症、 輸血関連合併症
凝固機能、 血小板機能

Composite Outcomeについて

- 臨床上重要な複数のアウトカムをor（いずれかを満たす）で括ったアウトカム
- 小規模、短期間の研究でも比較的まれなアウトカムの発生数を確保しやすい
- より発生しやすいアウトカムの方に全体の結果が影響を受ける点に注意

医学界新聞プラス [第1回] アウトカムは盛りだくさんのほうがよい？ 福原俊一/福間真悟/紙谷司

①30日後転帰 \ ②CL _{Lac}	≥20%/h	<20%/h
	生存	
死亡	①	① + ②

本研究の
Primary Outcome
= 黄色部分

乳酸クリアランス

$$CL_{Lac} (\%) = \frac{\text{初期乳酸値} - \bullet \text{時間後乳酸値}}{\text{初期乳酸値}} \times 100$$

- 病院前では携帯型の迅速乳酸測定装置で測定
- 外傷、敗血症性ショック等での重要な予後指標
- 本研究では蘇生開始後2時間値 $\geq 20\%/h$ を基準



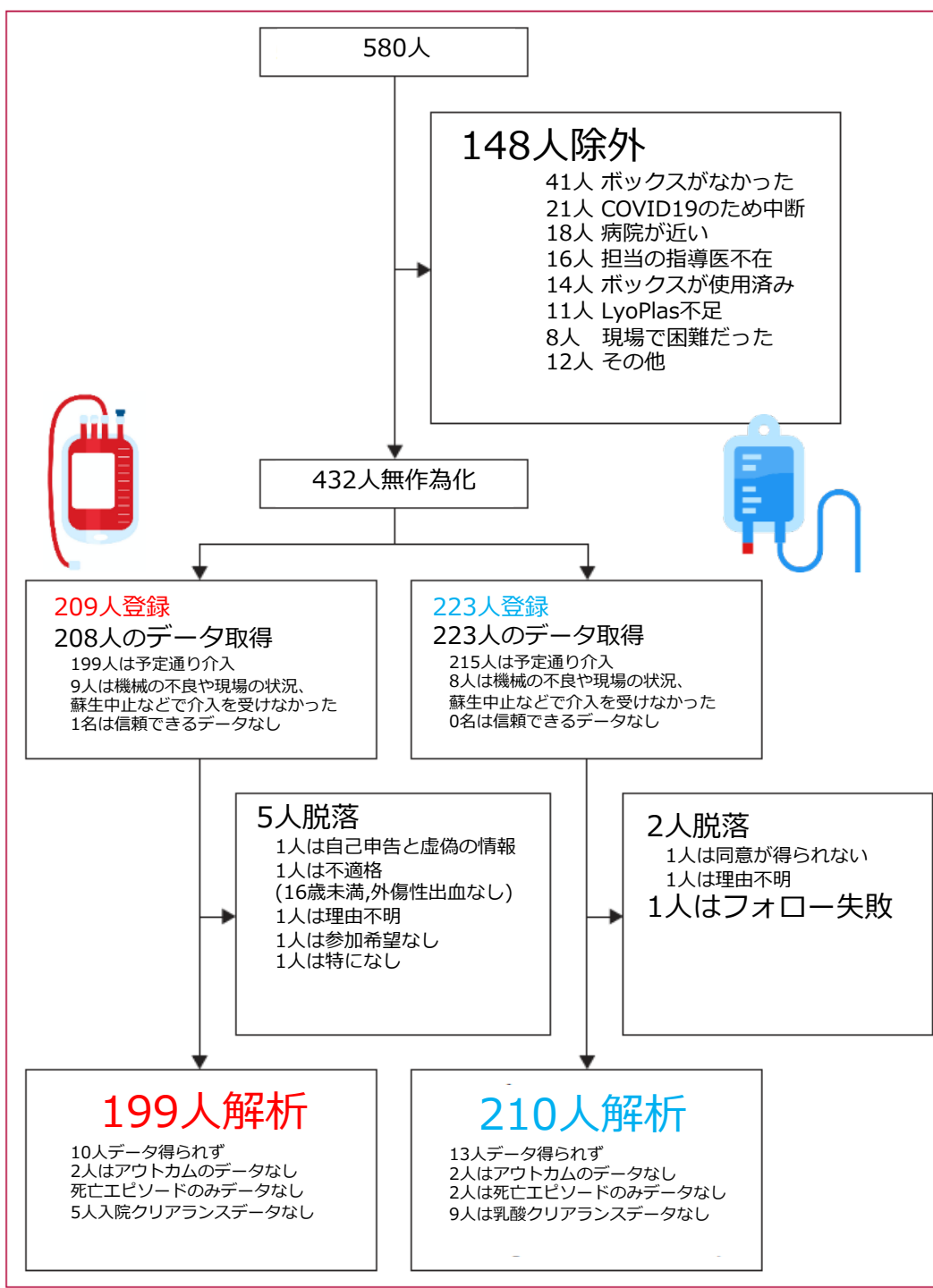
統計手法

- Primary outcomeで10%の差が出れば臨床的に有意と仮定
検定力0.8、有意水準0.05 ⇒ 必要症例数438（各群219）
10%までの脱落を許容 ⇒ 目標症例数490 として設定
- Intention To Treat 解析
- アウトカム分析： 線形回帰分析、2項ロジスティック回帰分析

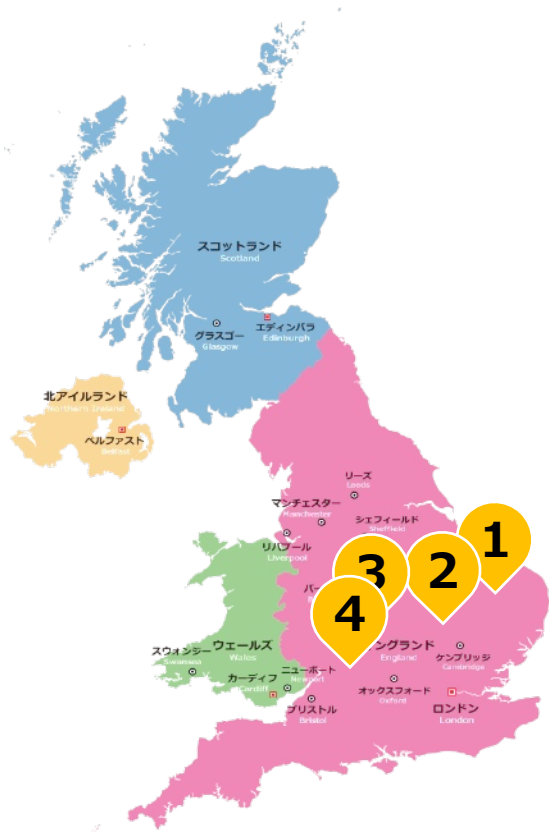
Results

Trial profile

- 2016年11月29日～2021年1月2日
- COVID19流行のため募集が途中で中止された
- 580人がスクリーニング、432人無作為化
- **輸血群199人**、**生食群210人**解析
- 全員の追跡期間の中央値は8日(IQR 0-34)
- **輸血群は9日(IQR1-34)**、**生食群は7日(0-31)**



Baseline Characteristics (1)



- イングランド地方で比較的都市部？
- 82%が男性
- 年齢は38歳と若い
- 60%強が白人 人種不明約25%

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=209)	0.9% sodium chloride group (n=223)
Stratification variable		
Intervention delivery site		
Site 1 East Anglian Air Ambulance	68 (32%)	64 (29%)
Site 2 MAGPAS Air Ambulance	37 (18%)	41 (18%)
Site 3 The Air Ambulance Service	60 (29%)	61 (27%)
Site 4 West Midlands Air Ambulance	44 (21%)	57 (26%)
Demographic and other baseline variables		
Sex		
Male	170/208 (82%)	183 (82%)
Female	38/208 (18%)	40 (18%)
Age, years		
	38 (27-57); n=196	39 (24-59); n=211
Ethnic group*		
White	104/166 (63%)	104/168 (62%)
Black	2/166 (1%)	3/168 (2%)
Mixed	4/166 (2%)	5/168 (3%)
Asian	8/166 (5%)	8/168 (5%)
Other	1/166 (1%)	4/168 (2%)
Not known or provided	47/166 (28%)	44/168 (26%)

Baseline Characteristics (2)

- 交通事故が6割
- その他は裂傷、電車との接触事故、農業事故、産業事故など

受傷起点
交通事故
刺傷
転落
銃撃
熱傷
吸入
その他

外傷の特徴
頭部外傷を併発
圧迫可能な出血
圧迫不可能な出血
外傷性心停止

- 外傷CPAを含む
- 鈍的外傷が8割

鈍的外傷
穿通性外傷
圧挫外傷

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=209)	0.9% sodium chloride group (n=223)
Stratification variable		
Injury details		
Injury mechanism†		
Road traffic collision	130 (62%)	139 (62%)
Stabbing	33 (16%)	35 (16%)
Fall	26 (12%)	35 (16%)
Gunshot	4 (2%)	4 (2%)
Burn	0	1 (<1%)
Inhalation	1 (1%)	0
Other‡	19 (9%)	22 (10%)
Injury characteristics		
Concomitant head injury§	29/60 (48%)	32/68 (47%)
Compressible haemorrhage	50/208 (24%)	49 (22%)
Non-compressible haemorrhage	171/208 (82%)	186 (83%)
Traumatic cardiac arrest¶	21/151 (14%)	20/175 (11%)
Blunt force trauma	162/208 (78%)	178 (80%)
Penetrating trauma	47/208 (23%)	48 (22%)
Crush trauma	6/208 (3%)	2 (1%)

Baseline Characteristics (3)

救急要請から現場到着まで
現場到着から初療介入まで

- 現着まで30分
- 初療介入まで55分程度
- ショックバイタル
- 乳酸は9mmol/L以上
- ISS 36
- 90%近くはTXA投与
- 介入前に輸液負荷500ml弱あり
- 搬送経路は航空搬送が4割、地上搬送が6割

Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=209)

0.9% sodium chloride group (n=223)

Stratification variable	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=209)	0.9% sodium chloride group (n=223)
Prehospital timeline		
Time from call to emergency services to arrival on scene, min	30 (23); n=209	31 (18); n=223
Time from arrival on-scene to administration of first intervention, min	26 (16); n=201	25 (17); n=209
On-scene vital signs		
Heart rate, bpm	115 (31); n=185	109 (33); n=198
SBP, mmHg	73 (16); n=128	73 (20); n=148
DBP, mmHg	47 (13); n=125	46 (16); n=147
Respiratory rate per min	24.3 (9.5); n=172	23.4 (10.6); n=186
Oxygen saturation, %	92 (8); n=131	91 (9); n=144
Glasgow Coma Scale	8 (3-14); n=209	6 (3-14); n=222
Capillary lactate concentration, mmol/L	9.13 (4.39); n=199	9.17 (4.98); n=207
Medical history**		
ISS††	36 (25-49); n=148	36 (25-50); n=152
NISS†† <small>New Injury Severity Score</small>	43 (34-57); n=144	48 (34-57); n=148
Concomitant treatments		
Tranexamic acid	182 (87%)	206 (92%)
Fluid volume given before intervention, mL	422 (499)	437 (482)
Mode of transport		
Air	80 (38%)	86 (39%)
Ground	129 (62%)	137 (61%)

結果 (Primary Outcome)

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group	0.9% sodium chloride group	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted average difference (95% CI)
Primary outcome				
Episode mortality or failure to clear lactate, or both	128/199 (64%)	136/210 (65%)	1.01 (0.88 to 1.17)*; p=0.86	-0.025% (-9 to 9)†; p=1.00

死亡エピソードまたは血中乳酸クリアランス不達成

輸血群 128/199 (64%) vs 生食群 136/210 (65%)

調整相対リスク比 1.01 (95%CI 0.88~1.17; p=0.86)

調整平均差 -0.025 (95%CI -9~9; p=1.00)

介入群は対照群に比べ有意な相対リスク減少なし

結果 (Key secondary outcomes)

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group	0.9% sodium chloride group	Adjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted average difference (95% CI)
Secondary outcomes				
Episode mortality	88/203 (43%)	99/218 (45%)	0.97 (0.78 to 1.20)*; p=0.75	-3% (-12 to 7)†; p=0.57
Failure to clear lactate	98/196 (50%)	113/206 (55%)	0.94 (0.78 to 1.13)*; p=0.52	-5% (-14 to 5)†; p=0.33
Post-intervention fluids, mL	123 (310), 207	160 (389), 221	..	-34 (-101 to 32)‡; p=0.31

死亡エピソード： 輸血群 43% vs 生食群 45% ARR 0.97 (p=0.75)

乳酸クリアランス不達成： 輸血群 50% vs 生食群 55% ARR 0.94 (p=0.52)

輸血群は生食群に比べ有意な相対リスク減少なし

結果 (ED到着後のアウトカム)

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group	0.9% sodium chloride group	Adjusted risk ratio (95% CI) 調整相対リスク比	Adjusted average difference (95% CI) 調整平均差
Laboratory results (ED arrival)				
Lactate concentration, mmol/L	7.04 (4.50)	6.93 (4.58)	..	-0.08 (-0.97 to 0.82)§; p=0.87
INR >1.5	12/84 (14%)	12/74 (16%)	0.91 (0.44 to 1.90)*; p=0.80	..
Haemoglobin concentration, g/L	133 (19), 154	118 (23), 152	..	15 (10 to 19)‡; p<0.0001
Total blood product up to 24 h after ED arrival				
PRBC	6.34 (7.09), 209	4.41 (6.17), 223	..	1.80 (0.58 to 3.01)‡; p=0.004
Plasma	5.04 (5.56), 209	3.37 (5.04), 223	..	1.54 (0.57 to 2.50)‡; p=0.002
Death				
Within 3 h	32/197 (16%)	46/208 (22%)	0.75 (0.50 to 1.13)*; p=0.17	-7% (-15 to 1)†; p=0.08
Within 30 days	86/204 (42%)	99/219 (45%)	0.94 (0.76 to 1.17)*; p=0.59	-4% (-13 to 6)†; p=0.44

血中Lac濃度(mmol/L) 輸血群 7.04 vs 生食群 6.93 平均差 -0.08 (-0.97~0.82)
 24時間以内の赤血球液量 輸血群 6.34 vs 生食群 4.41 平均差 1.80 (0.58~3.01)
 24時間以内の血漿量 輸血群 5.04 vs 生食群 3.37 平均差 1.54 (0.57~2.50)
 3時間以内の死亡率 輸血群 16% vs 生食群 22% 相対リスク比 0.75 (0.50~1.13)
 30日以内の死亡率 輸血群 50% vs 生食群 45% 相対リスク比 0.94 (0.76~1.17)

Subgroup解析 (1)

いずれのサブグループでも
Primary composite outcome
について有意差なし

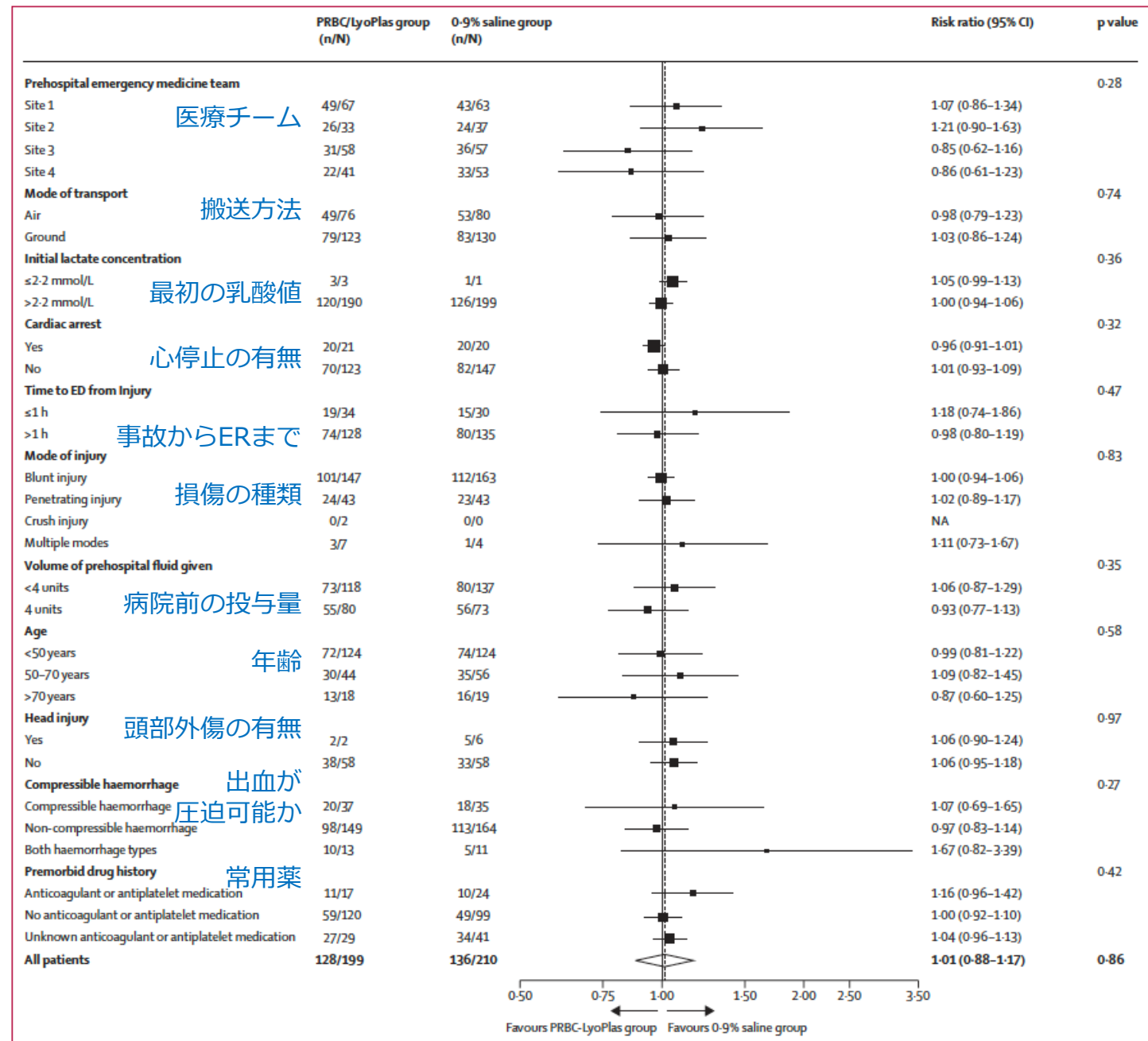


Figure 2: Subgroup analyses for the primary outcome
p value for all patients corresponds to p value for the treatment effect. All other p values are for the treatment by subgroup interaction term. Post-hoc subgroup analyses according to injury severity, and transport time are reported in the appendix (p 110). ED=emergency department. NA=not available. PRBC=packed red blood cells.

Subgroup解析 (2)

S5 Post-hoc subgroup analyses

The post-hoc subgroup analyses, for the Primary Outcome, of time from scene to arrival at ED (< 20 minutes .vs. ≥ 20 minutes) and injury severity (NISS bands of <16 .vs. 16-30 .vs. >30) are displayed in Figure 1.

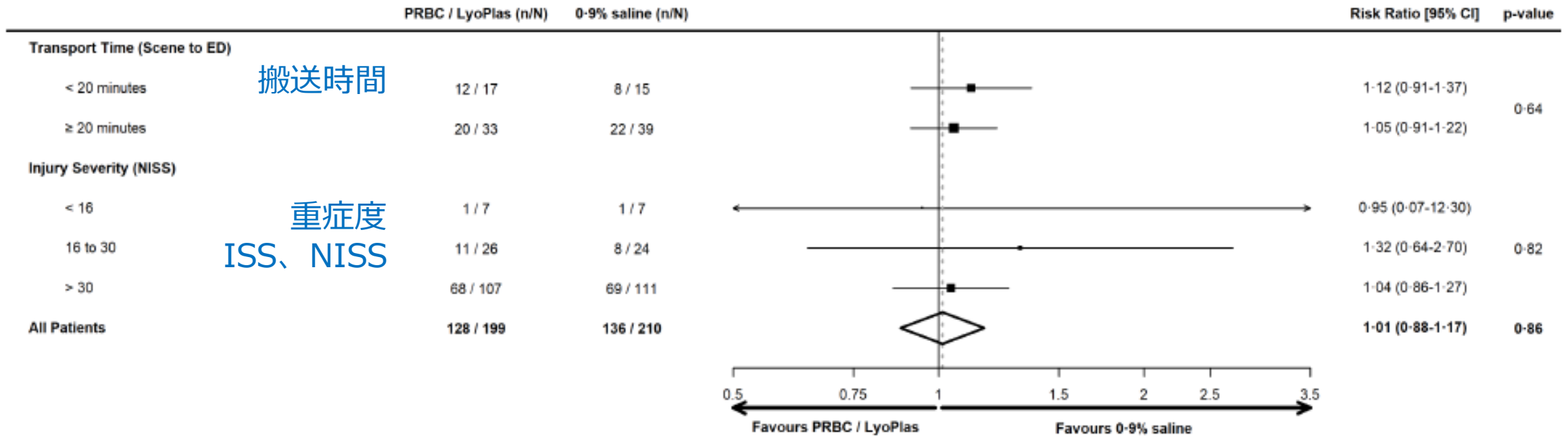


Figure 1: Post-hoc subgroup analyses of Primary Outcome

搬送時間 (20分)、重症度いずれのサブグループでもPrimary outcomeの有意差なし

入院30日以内の臓器不全 (SOFA \geq 3)

	輸血群	生食群
•呼吸器	58%	52%
•神経	63%	57%
•心血管	67%	62%
•肝臓	9%	5%
•凝固	12%	15%
•腎臓	23%	25%
•多臓器不全	61%	60%

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=142)	Sodium chloride group (n=130)
Any Organ Failure by system during hospital stay up to day 30 [SOFA \geq3]		
Respiratory		
Yes	83 (58%)	68 (52%)
No	35 (25%)	45 (35%)
Missing	24 (17%)	17 (13%)
Neurological		
Yes	89 (63%)	74 (57%)
No	50 (35%)	56 (43%)
Missing	3 (2%)	0
Cardiovascular		
Yes	95 (67%)	80 (62%)
No	43 (30%)	46 (35%)
Missing	4 (3%)	4 (3%)
Liver		
Yes	13 (9%)	6 (5%)
No	117 (82%)	116 (89%)
Missing	12 (9%)	8 (6%)
Coagulation		
Yes	12 (8%)	19 (15%)
No	123 (87%)	108 (83%)
Missing	7 (5%)	3 (2%)
Renal		
Yes	32 (23%)	33 (25%)
No	104 (73%)	93 (72%)
Missing	6 (4%)	4 (3%)
Multi-organfailure		
Yes	86 (61%)	78 (60%)
No	56 (39%)	52 (40%)
Missing	0	0

病院到着後の合併症頻度（感染）

	輸血群	生食群
感染徴候	65%	64%
・腹腔内	18%	12%
・髄膜炎	2%	1%
・呼吸器	43%	45%
・UTI	4%	8%
・軟部組織	25%	15%
・デバイス	11%	10%
・血流	6%	5%
・その他	32%	31%

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=142)	Sodium chloride group (n=130)
(Continued from previous column)		
Suspicion or clinical evidence of infection		
Yes	92 (65%)	83 (64%)
No	50 (35%)	47 (36%)
Missing	0 (0%)	0
Type of infection*		
Intra-abdominal	262 (18%)	15 (12%)
Meningitis	3 (2%)	1 (1%)
Respiratory	61 (43%)	59 (45%)
UTI	5 (4%)	10 (8%)
Soft tissue	35 (25%)	20 (15%)
Indwelling device	16 (11%)	13 (10%)
Blood-born	8 (6%)	7 (5%)
Other	46 (32%)	40 (31%)

病院到着後の合併症頻度（その他）

	輸血群	生食群
ARDS	6%	2%
血栓塞栓症	12%	11%
・DVT	2%	2%
・肺塞栓	6%	6%
・脳卒中	2%	0%
・その他	1%	2%
TRALI	0%	1%
24h以内の 輸血関連合併症	7%	7%

	Packed red blood cells and lyophilised plasma group (n=142)	Sodium chloride group (n=130)
Acute respiratory distress syndrome		
Yes	9 (6%)	3 (2%)
No	133 (94%)	126 (97%)
Missing	0	1 (1%)
Thromboembolism		
Yes	17 (12%)	11 (8%)
No	125 (88%)	118 (91%)
Missing	0	1 (1%)
Type of Thromboembolism*		
Deep Vein Thrombosis	3 (2%)	3 (2%)
Pulmonary embolism	9 (6%)	8 (6%)
Stroke	3 (2%)	0
Other	2 (1%)	3 (2%)
Transfusion-related acute lung injury		
Yes	0	1 (1%)
No	142 (100%)	128 (99%)
Missing	0	1 (1%)
Transfusion-related complications (in first 24 hours in emergency department)		
Yes	11 (7%)	9 (7%)
No	137 (93%)	128 (93%)
Missing	0	0

結果（合併症・有害事象まとめ）

● 有害事象の頻度

病院到着後24時間以内の有害事象の頻度は両群で同程度

輸血群 11/148 (7%) VS 生食群 9/137 (7%)

(補正相対リスク1.05 (95%CI 0.46~2.42))

有害事象のない日数も両群で有意差なし

輸血群12.9日 (SD 13.0) vs 生食群12.1日 (SD 13.1)

(調整平均差0.86 95%CI -1.64~3.36)

● 重大な有害事象

ARDS : 輸血群9/142 (6%) vs 生食群3/130 (2%)

TRALI : 輸血群0/142 (0%) vs 生食群1/130 (1%)

その他 : 輸血群1件 (脳梗塞) vs 生食群1件 (重篤な肝障害)

● 毒性による減量や中止、治療に起因する死亡 : 両群なし

Discussion

Discussion

- 本研究では、民間人の外傷関連の出血性ショックの病院前救護での蘇生において赤血球-凍結乾燥血漿は生食よりも優位性を示せなかった。
- 複数のアウトカムで輸血群の方が良好な結果であったが、統計学的有意差は示せなかった。
- 輸血群は病院入院の時点で生食群よりも高い血中ヘモグロビン濃度であり、**累計の輸血量は多くなった。**

輸血製剤を用いた蘇生の場合を、ルーチンで病院からプレホスピタル領域に移すことは医療資源・コスト上正当化されない

Discussion

RePHILL試験が病院前輸血の効果を証明できなかったのはなぜか？

① 軍隊と民間の環境の違い

外傷ネットワークが整備された民間での環境での臨床試験
軍隊の環境に比べ、急性期医療従事者が事故現場から早期介入可能
PAMPer試験は軍事分野での研究で、搬送時間が長い

② 搬送時間が短い症例が多数

病院への平均搬送時間は1時間程度であったが、
症例の大多数は搬送時間20分以内であった

⇒ 病院前輸血の恩恵が乏しい症例が多かったからではないか。

Discussion

● 血漿製剤の種類

- PAMPER studyでは、病院前での赤血球液と融解後冷蔵保存血漿 (thawed plasma)の有効性が報告されている
- 本試験で用いた凍結乾燥血漿(FDP)との違いや交絡因子は未検証

● 血漿と赤血球の輸血比率

本研究では英国のガイドラインに従い血漿：赤血球=1:1で輸血

⇒ 異なる比率での輸血や、凝固因子や血小板の追加については今後の研究結果が待たれる

Discussion

● 来院時ヘモグロビン濃度の目標

- ・ 欧州の現行基準では輸血での目標Hb 7～9g/dL
- ・ 高齢者や頭部外傷ではより高いHb濃度が有益かもしれない。

*Critical Care 2019;23*98*

● 介入開始時点でのHb低値の症例が少数

生食群では病院到着時のHb<8g/dL は 9/152人 (6%)のみ

そもそもガイドライン上、輸血を必要とする状態の患者が少なかった可能性

Limitations (1)

- 研究のサンプルサイズは当初の計画の93%にとどまった
(COVID-19の影響のため)
primary/secondary outcomes いずれも有意差なしという結論
⇒ 第2種過誤（仮説を誤って棄却）につながった可能性
- サンプルサイズが十分であれば結果が異なった可能性？
 - ・ シミュレーションでは、サンプルサイズを十分大きくしても primary outcomeへの実質的影響はないかもしれない
(シミュレーションの詳細については論文上では言及なし)
 - ・ より大規模な研究でsecondary outcomesが変わるかどうかは、今後の研究が待たれる。

Limitations (2)

- 外傷関連出血性ショックの蘇生に関する研究には明確なcore outcome setが存在しないという制約がある

⇒ 臨床試験のステークホルダー間での議論の末に、

- ① 総合的な治療効果として、死亡エピソード
- ② 初期蘇生の効果として、乳酸クリアランス不達成

を複合した「①または②の割合」= composite primary outcome

①死亡エピソード単独では -3% (95%CI -12~7)

②乳酸クリアランス不達成単独では-5%(95%CI -14~5)

と有意差はないものの、それなりに改善している。

複合アウトカム(-0.025% (95%CI : -9~9) には反映されなかった。

Limitations (3)

- 本研究ではO型Rh(-)の血液を使用
世界的にはO型Rh(+)の方がより広く用いられている
⇒ O型Rh(-)の希少な血液在庫を減少させた可能性、外的妥当性の問題
- 本試験は性質上、非盲検にならざるを得ない
(生食か輸血かは被験者、医療者ともに一目瞭然)
⇒ 実行バイアス、検出バイアスが生じうる
特に、副反応等の主観的アウトカムに影響した可能性あり

病院前救護の研究デザイン、臨床試験の難しさ

- 臨床試験の利益がない（COMBAT）などの理由で早期に終了となっている試験もある。
- RCT相互でしばしば矛盾した結果が生じる。
 - ・ PAMPER試験では病院前での血漿投与で死亡率30%改善
 - ・ COMBAT試験では生存率改善エビデンスなし
 - ・ 事後解析では、搬送時間 > 20分の場合は生存率改善を示唆

他の注目研究

● 現在進行中の他の臨床試験

- PREHO-PLYO試験： 血漿投与と外傷後の凝固異常について
 - PRIEST試験： 大量出血に対する赤血球・血漿投与について
-
- より供給しやすい全血輸血の臨床上の有効性・コスト面での効率を検証する臨床試験も将来的に検討されるべき

PREHO-PLYO Study

JAMA Network Open, 2022;5(7): e2223619

JAMA
Network | **Open**[™]



Original Investigation | Emergency Medicine

Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock A Randomized Clinical Trial

Daniel Jost, MD; Sabine Lemoine, MD; Frédéric Lemoine, CRA; Clément Derkenne, MD; Sébastien Beaume, MD; Vincent Lanoë, CRA; Olga Maurin, MD; Emilie Louis-Delaunay, CRA; Maëlle Delacote, MD; Pascal Dang-Minh, MD; Marilyn Franchin-Frattini, MD; René Bihannic, PharmD; Dominique Savary, MD; Albrice Levrat, MD; Clémence Baudouin, MD; Julie Trichereau, MD; Marina Salomé, CRA; Benoit Frattini, MD; Vivien Hong Tuan Ha, MD; Romain Jouffroy, MD; Edouard Segueineau, MD; Rudy Titreville, MD; Florian Roquet, MD, PhD; Olivier Stibbe, MD; Benoit Vivien, MD, PhD; Catherine Verret, MD, PhD; Michel Bignand, MD; Stéphane Travers, MD; Christophe Martinaud, MD, PhD; Michel Arock, MD, PhD; Mathieu Raux, MD, PhD; Bertrand Prunet, MD, PhD; Sylvain Ausset, MD, PhD; Anne Sailliol, MD, PhD; Jean-Pierre Tourtier, MD, PhD; for the Prehospital Lyophilized Plasma (PREHO-PLYO) Study Group

フランスでの多施設RCT（民間）

- P : 出血性ショックの高リスク外傷患者（救急搬送） 心停止含まず
- I : 凍結乾燥血漿（最大4単位+ 溶解液）
- C : 生食最大1000mL投与
- O : 病院到着時PT-INR

PREHO-PLYO

病院到着時のPT-INR
有意差なし

PT時間、フィブリノゲン値
有意差なし

6時間、24時間、28日
死亡率に有意差なし

Table 2. Primary and Secondary Outcomes

Outcome ^b	Treatment group ^a		Effect size (95% CI) ^c	P value
	Control (n = 66)	Plasma (n = 68)		
Primary				
Laboratory INR, median (IQR)	1.20 (1.10-1.39)	1.21 (1.12-1.49)	-0.01 (-0.09 to 0.08)	.88
Laboratory INR in a given range ^d				
<1.20	26 (39.4)	31 (45.6)	1.29 (0.61 to 2.71)	.51
1.20-1.50	25 (37.9)	19 (27.9)	0.64 (0.29 to 1.40)	
>1.50	15 (22.7)	18 (26.5)	1.12 (0.48 to 2.65)	
Secondary				
Median prothrombin time, % of normal ^e	73 (64-82)	75 (52-83)	1.9 (-6.1 to 9.9)	.65
Fibrinogen level, median (IQR), mg/dL	190 (150-230)	210 (150-250)	19 (-11 to 49)	.22
Outcome ^b	Treatment group ^a		Effect size (95% CI) ^c	P value
	Control (n = 66)	Plasma (n = 68)		
Death				
Within 6 h	2 (3.0)	3 (4.4)	1.48 (0.16 to 18.18)	.67
Within 24 h	6 (9.1)	9 (13.2)	1.52 (0.45 to 5.53)	.45
28-d Mortality	10 (15.2)	12 (17.6)	1.20 (0.43 to 3.37)	.70

Conclusion

- 本臨床試験では、外傷関連出血性ショックの患者に対する赤血球液、FDPの投与は、生食と比較し死亡率または乳酸クリアランスについて優位性を証明できなかった。
- 現状のエビデンスでは、民間病院前救護での外傷診療の場でルーチンで輸血を行うかどうかは関係者間での慎重な検討が必要である。

論文の批判的吟味

● 内的妥当性

- ・ ランダム割り付け： されている。 英国の公的機関、研究期間による
多施設大規模RCT
- ・ 割り付けの隠蔽化： されている。
- ・ Baselineは同等： 両群で同等と評価できる 全体的には信頼できそう
- ・ 全患者の転帰がOutcomeに反映： ITT/PP解析
- ・ 盲検化： **非盲検**
- ・ 症例数： **想定サンプルサイズの93%程度**
- ・ 脱落数： 輸血群5件、生食群2件のみ。結果への影響は少なそう

● 外的妥当性

- ・ 英国単独での多施設評価
- ・ 本研究で使用したFDPと日本で実用可能なFFPの違い、輸血製剤がO型Rh(-)
- ・ 日本は病院前診療の普及度不十分で病院前輸血はほとんど行われない

最近のニュース

輸血用血液、独自製造 自衛官から採血、長期冷凍保存 日本周辺 有事に備え・防衛省検討

9/15(木) 7:12 配信 63



防衛省 = 東京都新宿区

防衛省は、自衛隊員のための輸血用血液製剤を自前で作り、長期保存する検討に入った。

複数の関係者が14日明らかにした。日本周辺での有事への対応を想定し、外部調達しているこれまでの血液製剤とは別に、隊員らから採血して冷凍状態で保管しておく。2023年度予算概算要求に関連経費1700万円を計上した。

防衛省は現在、輸血用血液製剤を国内で唯一の製造元である日本赤十字社から調達している。将来的にはこれと並行しながら長期保存用として、自衛隊内で採血から製造、保存まで自己完結させたい考えだ。

対象とする血液製剤は、長期保存が可能な冷凍赤血球。冷蔵では21日しか持たないが、冷凍すれば10年間保存できる。冷凍赤血球の製造機器を購入して、まずは自衛隊中央病院（東京都）に試験導入。全国の自衛隊病院などへの展開を目指す。

輸血を管轄する厚生労働省の規定では、日赤を除き、採血と輸血は同一の病院などで行うという制約がある。防衛省は、健康な隊員の採血場所と負傷した隊員への輸血場所が異なるケースにも対応できるよう検討する。

現在日本で実用されている輸血用血液製剤は、すべて日本赤十字社が製造採血と輸血を同一の病院で行う場合は例外

日本周辺での有事への対応を想定し、防衛省は自衛隊員から採血した独自の血液製剤の製造を目指す。

まずは冷凍赤血球液(10年保存可能)の製造機器を自衛隊中央病院（東京都）に試験導入

私見・感想

- ・ 病院前輸血の意義は証明されなかったものの、3h死亡率の改善（輸血群16% vs 生食群22%）など注目すべき結果もみられる。
 - ・ エビデンス、医療制度両面から、今回の論文がわが国の臨床に直ちに与える影響は低い。
 - ・ FFPの融解時間、装置のスペース等を考えると、日本のプレホスピタルの場で血漿製剤を投与できるケースは相当限られる。
- (例) 大量出血の事前情報があり、搬送に長時間かかることが予想され、現場近傍の病院等でFFPを融解し持参できる場合
- ・ FDPや車両での血漿融解装置、血漿パックは医療経済的にも有益そう