

鈍的外傷における輸血製剤の比率と生存率の関連

—高い比率の新鮮凍結血漿輸血が予後に与える影響—

概要

交通事故や高所からの墜落など重症な鈍的外傷に起因して発生する血液凝固機能の障害は、「死の三徴」と表現される重篤な病態です。この凝固障害を伴う外傷の治療戦略において、輸血療法は重要な一翼を担っています。これまで外傷の輸血療法は、新鮮凍結血漿(FFP)：赤血球製剤(RBC)の比率を 1:1 とすることが推奨され、日本の外傷初期診療ガイドラインでも同様に示されています。しかしながら、凝固補正のために 1:1 より多くの FFP を輸血することのメリットは不明でした。この疑問に対して、日本の外傷診療の現状を反映したデータを用いて、高い FFP 輸血比率が外傷患者の予後にどのように関連するかを検証しました。本研究は、京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 知的財産経営学分野の藤原岳 専門職学位課程学生、予防医療学分野の岡田遥平 特定研究員、初期診療・救急医学分野の大鶴繁 教授らの研究グループによって実施されました。

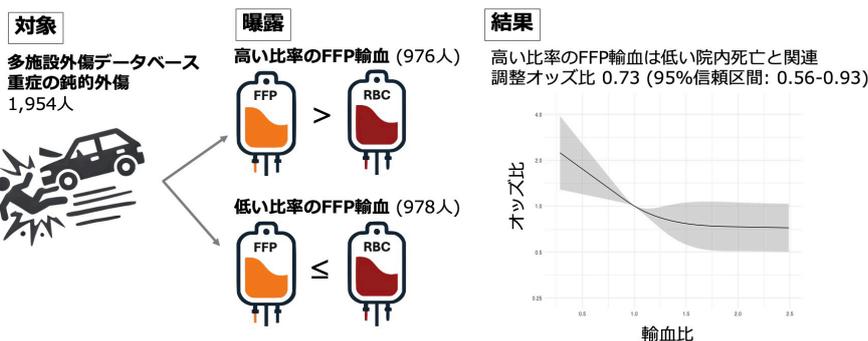
この研究では、日本の大規模な多施設外傷データベースである日本外傷データバンク(JTDB)を用いて、重症の鈍的外傷 1,954 人を対象に解析されました。その結果、FFP:RBC の比率が 1 以上の高い FFP 比率の患者群では、1 以下の低い患者群と比べて、院内死亡率が低いことが明らかになりました（院内死亡率 12.7% 対 18.1%、オッズ比 0.73 [95%信頼区間: 0.56-0.93]）。さらに、輸血比率と院内死亡の関連は非線形の関係を示し、1.5 以上の高い FFP 比率には低い院内死亡との関連が頭打ちになることも示唆されました。

本研究の結果は、外傷疫学の変化に応じた輸血戦略の見直しと最適化に寄与するものであり、重症の外傷患者に対する新たな治療方針を示唆しています。

本研究成果は、2024 年 8 月 21 日に国際学術誌「*JAMA Surgery*」にオンライン掲載されました。

研究内容

外傷における FFP:RBC が 1:1 より高い FFP 比率の輸血と予後の関連の解明。
高い FFP 比率は良好な予後と関連するか？そして至適な輸血比率は？



結果のまとめ

重症の鈍的外傷において、1:1より高い比率のFFP輸血を受けた群の方が生命予後が良好であった。1.0-1.5に至適輸血比の存在が示唆された。

1. 背景

外傷に起因して発生する凝固障害は「死の三徴」と表現される重篤な病態です。外傷の治療戦略において、この凝固障害を是正するための輸血療法は重要な一翼を担っております。外傷の輸血療法は、新鮮凍結血漿 (FFP)：赤血球製剤(RBC)の輸血単位数の比率が 1:1 が推奨され、日本の外傷初期診療ガイドラインでもそのように推奨されてきました。しかしながら、このガイドラインは 2015 年のランダム化比較試験の結果を参考にされ、その後も早期からの FFP 輸血や積極的な凝固補正を重要視する声はあったものの、1:1 の比率を超える高い FFP の比率の有効性は確立されておりませんでした。

外傷の疫学や治療戦略はこの 10 年で大きく変化してきました。特に、鋭的外傷(刺創や銃創など)は世界的に減少し、鈍的外傷 (交通外傷や高所からの墜落など)が多くを占め、日本では 9 割以上が鈍的外傷です。鈍的外傷では、広範囲に組織が損傷することにより、外傷に起因する凝固障害がより複雑かつ重篤化する危険性があります。そのことから、現代で最も多い鈍的外傷のような外傷形態では、積極的な FFP 輸血による凝固補正が有効かもしれません。本研究は、このような疑問を明らかにするために実施され、従来より高い比率の FFP 輸血と予後との関連や、至適な輸血比率の解明を目的としました。

2. 研究手法・成果

方法：

本研究は、日本全国規模の多施設の外傷データベースである日本外傷データバンク(JTDB)を用いた解析です。16 歳以上の重症(外傷重症度スコアが 16 以上と定義)の鈍的外傷患者を対象としました。FFP:RBC の比率が 1 を超える FFP 比率の高い群(FFP/RBC 比 >1)と、1 以下の FFP 比率の低い群(FFP/RBC 比 ≤ 1)に分けて、院内死亡をアウトカムとしました。FFP 比率の高い輸血が行われたかについて、傾向スコアという割り付け確率の逆確率を重み付けすることにより患者の背景因子を調整した解析を行い、院内死亡との関連について解析し、オッズ比と 95%信頼区間を算出しました。また、輸血比率と院内死亡の間の非線形関係を明らかにするために、制限付き 3 次スプライン曲線を描画しました。

結果：

185 施設から 1,954 人が対象となり、976 人(49.9%)が FFP 比率の高い群でした。FFP 比率の高い群と低い群で、院内死亡率はそれぞれ 12.7%と 18.1%であり、治療の逆確率で重み付け調整された主解析では、FFP 比率の低い群を対照として、FFP 比率の高い群の院内死亡に対するオッズ比と 95%信頼区間は 0.76 (0.56-0.93) でした。また、スプライン曲線では FFP:RBC の比率が 1.5 付近を超えると効果が頭打ちになることが示されました。まとめると、高い FFP 比率と良好な予後との独立した関連がみられ、FFP:RBC の比率が 1.0-1.5 程度が至適比率である可能性が示唆されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の結果は、FFP 比率の高い輸血が重度鈍的外傷患者の生存率改善に寄与する可能性を示唆しており、輸血戦略の再考の一助となりうるものです。しかしながら、観察研究から導かれた結果であるため、今後は大規模なランダム化比較試験を通じて、この知見の検証が求められます。また、FFP の過剰投与による合併症も慎重な検討が必要です。特に、輸血戦略の最適化により、救急医療の質の向上と患者の予後改善が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は下記の研究体制によって実施されました。

- ・京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 知的財産経営学分野
専門職学位課程学生 藤原岳
- ・京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野
特定研究員 岡田遥平
- ・京都大学 大学院医学研究科 初期診療・救急医学分野
教授 大鶴繁
- ・他、京都第二赤十字病院高度救命救急センター、滋賀医科大学救急集中治療医学講座、済生会滋賀県病院救命救急センターなどの研究協力施設

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業(JP23K16253)の研究助成を受けています。

(上記の研究資金の提供元は本研究の構想、分析、解釈などに関与しておりません。)

<用語解説>

FFP: 新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma)。血液の液体成分であり、凝固因子を含む。凝固因子の欠乏による出血傾向などの際に用いられる。

RBC: 赤血球製剤 (Red Blood Cells)。酸素を運搬する血球成分。赤血球製剤は血液から血漿、白血球及び血小板の大部分を取り除いたもので、貧血などの際に用いられる。

JTDB: 日本外傷データベース (Japan Trauma Data Bank)。日本全国の病院から収集された外傷患者のデータベース。

<研究者のコメント>

「筆頭著者である藤原は、これまで頭部外傷の凝固障害や凝固補正戦略の研究を続けてきました。頭部外傷では頭蓋内病変が不可逆的な後遺症をきたす一方で、体幹部の外傷では、適切な凝固補正のもと止血に成功すれば、救命のみならず社会復帰までつなげることが可能となります。本研究が臨床現場に還元され、臨床医の診療の一助となることを期待しています。」(藤原岳)

「この研究は重症な鈍的外傷において新鮮凍結血漿を高い比率で投与することが生存に関連することを示した研究です。この研究結果が本邦の重症な外傷患者の治療戦略の研究に寄与し、さらに質の高い救急医療の提供につながることを期待しています。」(岡田遥平)

「外傷診療は時代とともに変化します。高齢化や受傷機転の変化や診療体制の改善など、時代の変化に対応したエビデンスが必要とされます。本研究は、現在の日本の外傷診療の現状を反映させた最新の研究結果であり、ランダム化比較試験のような研究環境とは異なるリアルワールドのエビデンスを提示することができました。本研究を通して、日本のみならず世界の外傷診療のさらなる発展につながることを期待しています。」(大鶴繁)

<論文タイトルと著者>

タイトル：High Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cell Ratio on Survival Outcomes in Blunt Trauma (鈍的外傷における高比率の新鮮凍結血漿対濃厚赤血球の生命予後への影響)

著者：Gaku Fujiwara, Yohei Okada, Wataru Ishii, Tadashi Echigo, Naoto Shiomi, Shigeru Ohtsuru

掲載誌：*JAMA Surgery* DOI：10.1001/jamasurg.2024.3097