

出血性ショック Hemorrhagic Shock [N Engl J Med 2018;378:370-9.](#)

【はじめに】

出血性ショックは循環血液量減少性ショックの一形態である。大量出血によって、細胞レベルでの酸素供給が不足する。外傷、母体出血、胃腸出血、周術期出血、動脈瘤の破裂など、出血の原因は幅広い。

出血による死亡は世界的な問題であり、米国で年間 60,000 人以上、全世界で年間 1,900 万人が死亡しており、そのうち 150 万人は外傷が原因である。外傷は若者に多いため、150 万人の死亡は約 7,500 万・年の人生の喪失に相当する。本稿では、出血性ショックの病態生理に関する最近の進歩をまとめ、これらの重症患者に対する新しい治療アプローチについて述べる。

【病態生理】

細胞レベルで好気性代謝を行うのに必要な需要に対して、酸素供給が不足する場合に、出血性ショックが生じる。この酸素供給が不足した状態では、細胞は嫌気性代謝に移行する。酸素が不足する結果、乳酸、無機リン酸、酸素ラジカルが蓄積し始める。ミトコンドリア DNA やホルミルペプチドなどの損傷関連分子（DAMPs またはアラミンとして知られている）が放出されて、全身性炎症反応を誘発する。ATP 供給が減少すると、最終的には細胞の恒常性が失われて、細胞膜破壊、アポトーシス、ネクロプトーシスによって、細胞死が起こる。

循環血液量減少と血管収縮によって、腎臓、肝臓、腸、骨格筋における組織レベルの低灌流と臓器損傷が生じ、多臓器不全に陥ることがある。大量出血による極度の貧血では、脈圧低下で脳および心筋の灌流が低下し、数分以内に脳酸素欠乏と致命的な不整脈が生じる。また出血は、体中の血管内皮細胞に深刻な変化を誘発する。出血部位では、内皮細胞と血液が協同して血栓を形成する。しかし、酸素不足とカテコールアミンの急増によって最終的に、保護作用のあるグリコカリックス^{#1}の保護壁が全身の血管壁から剥離して、いわゆる血管内皮障害を誘発する。

#1 血液と直接接している血管内皮細胞の表面を覆っている糖鎖層。

出血やショックでは、血中で適応反応と有害反応の両方が起きる。出血部位では、凝固系カスケードと血小板が活性化され、止血血栓を形成する。出血部位から離れた場所では、微小血管血栓症を防止するため線維素溶解活性が亢進する。しかし、過剰なプラスミン活性とグリコカリックスの剥離によるヘパリン様物質の放出によって、病的に過剰な線維素溶解反応とびまん性の凝固障害が起きることがある。逆に、外傷患者の約半数は、フィブリン溶解が停止した凝固亢進状態になる。血小板数の減少、貧血による血小板の接触の低下、および血小板活性の低下によって、凝固障害が起きて死亡率が増加する。

出血が続く患者では、医原性の要因が凝固障害をさらに悪化させることがある。過量の細胞外液による蘇生輸液は、酸素運搬能と凝固因子を希釈する。冷たい輸液の投与によって、出血で失われた熱、エネルギー貯蔵が枯渇し、凝固系カスケードの酵素の機能を低下させる。最後に、酸性の電解質輸液を過剰に投与すると、低灌流によるアシドーシスを悪化させ、凝固因子の機能をさらに損ない、凝固障害、低体温、アシドーシスの「出血の悪循環」を引き起こす（図1上）

身体の損傷後すぐに炎症性および抗炎症性の両方の自然免疫遺伝子が活性化し、同時に獲得免疫の遺伝子の活性は低下する。合併症のない患者では、こうした反応は回復過程で迅速に定常状態に戻るが、合併症を生じた患者は反応が過大で、元の状態に戻るのに時間がかかる。

【診断と治療】

大量出血の患者の評価

代償機構が強く作動するため、大部分の出血患者で、血液量の30%以上が失われるまで血圧は低下しない（表2）。もっと感度の高いショックの臨床サインは、不安、頻呼吸、弱い末梢脈拍、四肢冷感、蒼白ないし斑紋状の皮膚である。ショックをより早期に見つける技術は、compensatory reserve index（代償予備指数、図2）、携帯型入射光暗視野顕微鏡（リアルタイムで微小血管床を観察する、7p図）である。

外傷患者では、胸・腹部X線写真と超音波検査（FAST法）によって、迅速に出血部位を探す。外傷以外の患者では、超音波検査によって腹部大動脈瘤破裂、子宮出血、子宮外妊娠の破裂などの出

血源を検索する。心エコー検査で心臓の充満（＝循環血液量）と収縮能を評価する。

細胞レベルにおける低灌流は、血液ガス分析による BE（この場合は塩基欠損 BD）と乳酸値で判断する。他の有用な検査は Hb と PT-INR であり、大量輸血の必要性の予測に用いる。血小板数と Fibg も測定した上で、正常化させる必要がある。K や Ca などの電解質は、蘇生輸血の過程で大きく変動する可能性があるため、早期から頻回に測定する必要がある。最後に、凝固障害の有無を確認するために、凝血形成速度（トロンボエラストグラフィーや回転トロンボエラストメトリーのような血栓粘性弾性試験を用いる）を測定して、蘇生輸血を補正する。まとめると、これらの検査値は、ショックの重症度、血液製剤の必要性、凝固障害の存在と種類の手がかりになる。

【蘇生】

外傷以外の原因による出血患者における最近の後方視的研究では、**血小板輸血：赤血球輸血 > 1：2** によって、初期 48 時間の死亡率が減少することが示されたが、**血漿輸血：赤血球輸血 > 1：2** には有効性は認められなかった。

これらの血液製剤には抗凝固剤であるクエン酸塩が含まれている。健康な肝臓は速やかに代謝できるが、出血性ショックで大量輸血を受けると、クエン酸塩が有害なことがあり、生命を脅かす**低 Ca 血症**や進行性の凝固異常を誘発する場合がある。従って、大量輸血の際には**予防的な Ca 投与**と頻回の電解質測定を行う（どの種類の血液製剤にせよ、**4 単位の輸血後に CaCl を 1g 静注**）。

出血の早期蘇生において、**等張性電解質輸液**が数十年来、使用されてきた。しかし、この輸液には、血管内容量を一時的に回復する以外に、治療上の本質的な利点はない。等張性電解質輸液が大量に投与されると、**呼吸不全**、**コンパートメント症候群**（腹部および四肢の両方）、**凝固障害**などの合併症のリスクが増大する。したがって、病院に到着してから最初の 6 時間以内に投与する等張性電解質輸液は 3 L 未満に制限することが、外傷による急性出血患者のケアバンドルとして推奨されている。この限度に血液製剤は入れない。病院到着前の蘇生輸液と同様、院内における大量出血の早期治療においてコロイド、デキストラン、高張食塩水の使用には何の有益性もない。

凝血塊の形成を促進するために、出血患者に凝固促進の止血（補助）剤を使用してもよい。例えば、活性化組換え第VII因子、トランスキサム酸、濃縮プロトロンビン複合体、濃縮フィブリノーゲンである。これらの薬剤は、ワルファリンを服用中の患者（濃縮プロトロンビン複合体の適応）と血友病の患者（組換え第VII因子またはトランスキサム酸の適応）を除いて、保険適応外である。潜在的なメリットとして、大量輸血の必要性が減ること、そして死亡率が下がる可能性もある。しかし、これらの利点は、血栓性合併症、逆説的出血、多臓器不全の有害作用と比べて判断する必要がある。したがって、外傷患者におけるこれらの薬物の使用は、研究報告と現在のガイドラインを元に、慎重にして決定するべきである。

バソプレッシンの投与は、出血性ショックの患者の血液製剤や輸液の必要性を低減させる治療法になる。

表2 出血性ショックの分類

ショッククラス	出血量 ml (%)	心拍数 /分	血圧	脈圧	呼吸数 /分	精神状態
I	<750 (15)	<100	正常	正常	14-20	やや不安
II	750-1500 (15-30)	100-120	正常	縮小	20-30	不安
III	1500-2000 (30-40)	120-140	低下	縮小	30-40	不安, 混乱
IV	>2000 (>40)	>140	低下	縮小	>35	混乱, 無気力

出血量 (%) は体重 70kg の男性患者換算である

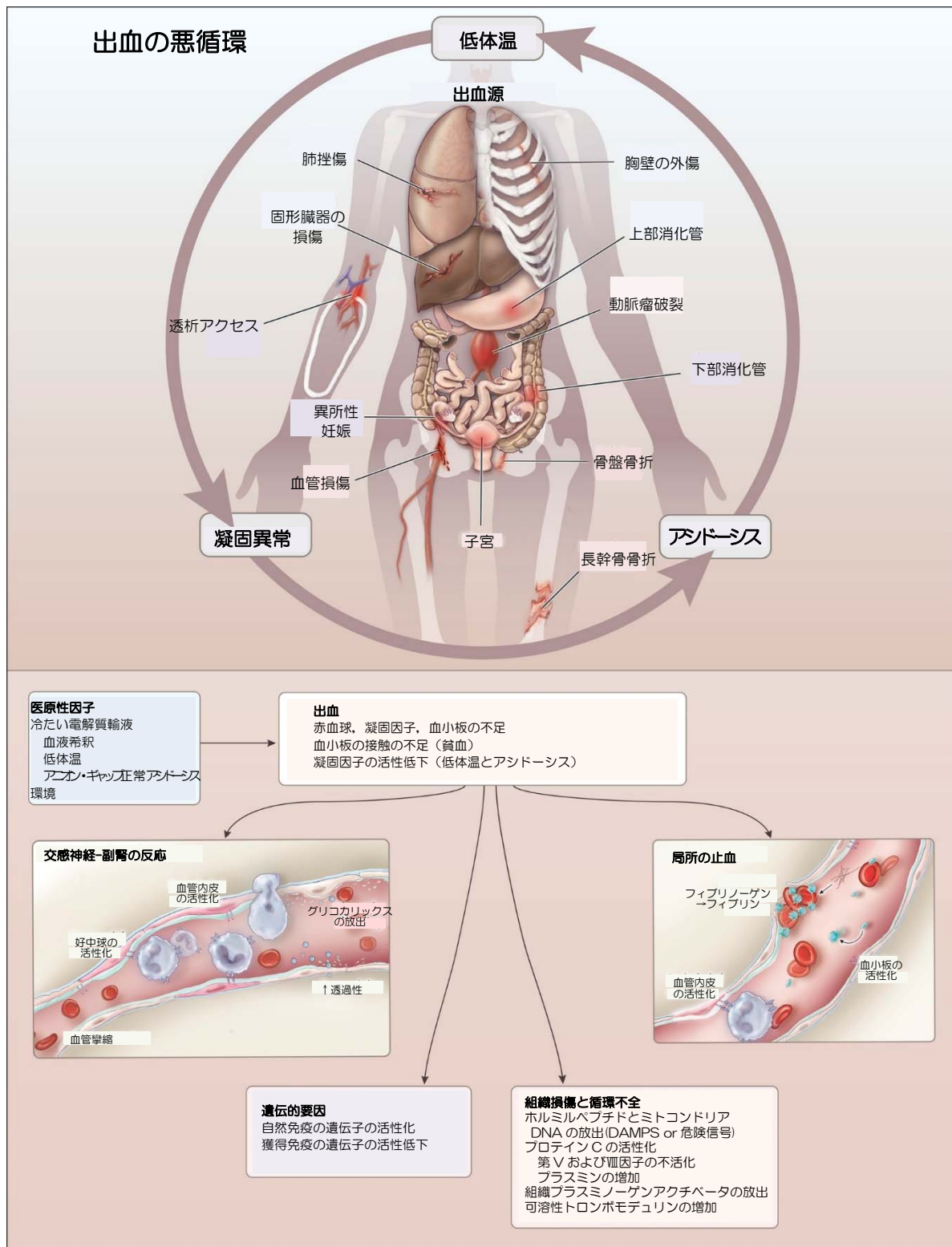


図1 出血性ショックの病態

循環血液量の減少，赤血球と凝固因子の喪失，止血反応と線維素溶解反応の同時活性化，代償機構，そして医原性因子の組み合わせによって，凝固障害，低体温症，アシドーシスの進行といった臨床症状が決まり，悪化した場合は最終的に死に至る．外傷患者では，組織損傷が凝固障害を悪化させる．出血部位から離れた場所の血管内皮からグリコカリックスが放出されて，血管透過性が亢進し，炎症と凝固障害が更に悪化する．

表 3. 組織損傷を防ぐ蘇生原則

- 低体温を避けるか、または補正する。
- 四肢の出血部位の近位に圧迫または止血帯を直接当てる。境界部分の創傷は止血包帯でパックする。
- 特定の患者（胴体に傷害を受け、病院に速やかに搬送された患者）では、止血治療まで電解質輸液の投与を遅らせる。
- 電解質輸液は最小限度にする（最初の 6 時間で 3 L 未満）
- 大量輸血プロトコルを発動して、十分な血液製剤が迅速に入手できるようにする。
- 速やかに外科手術、内視鏡、IVR による根治的な止血術を施行。
- 止血を最適にするために、血漿、血小板、赤血球輸血のアンバランスは最小限に抑える。
- 経験的輸血療法の後には、凝固機能を測定して、数値に基づいた輸血療法を計画する（例えば、トロンボエラストグラフィーや回転トロンボエラストメトリーを測定）。
- 抗凝固療法が施行されていた場合は中和するため、また凝固障害を緩和するため、薬理的補助剤を選択的に投与する。

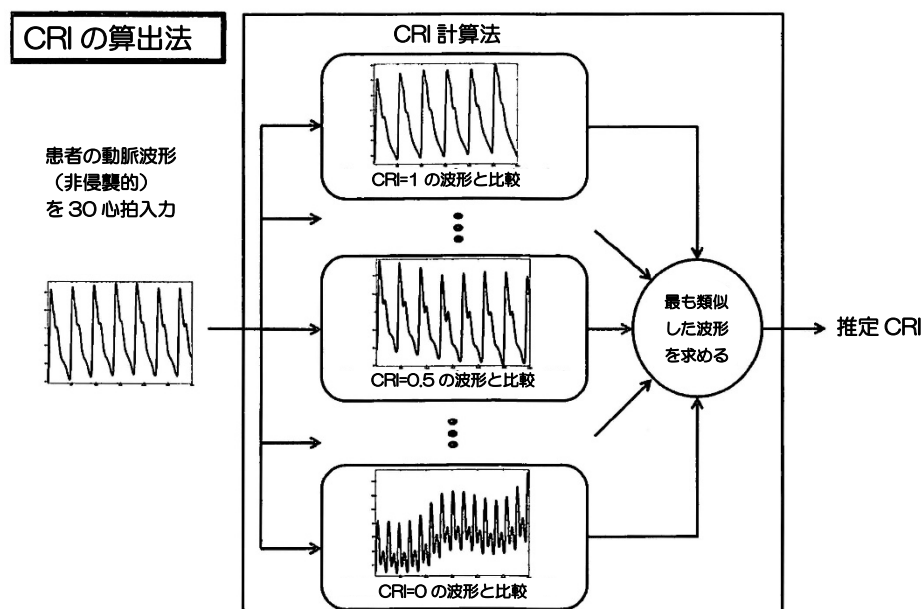
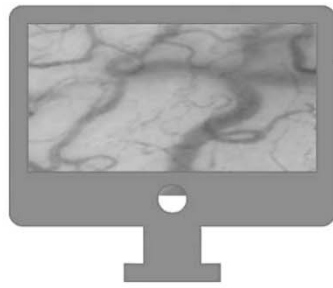


図 2 32 心拍の動脈圧波形を元にしたアルゴリズムから求める推定 compensatory reserve index (CRI) の説明図



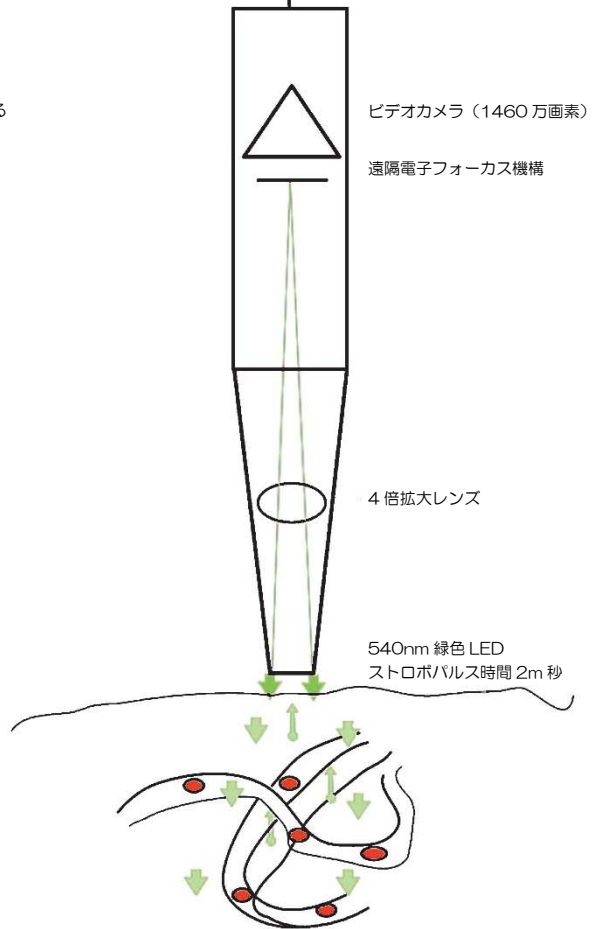
HDMIケーブル1本でカメラの電源も供給する



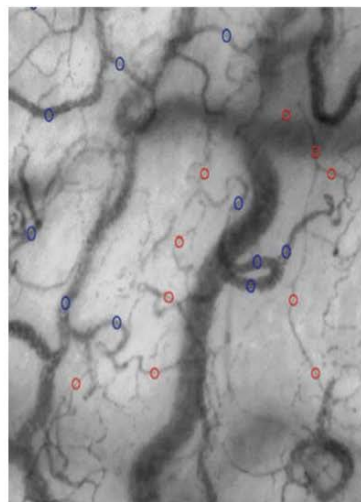
入射光暗視野顕微鏡 Incident Dark Field (IDF) microscopy



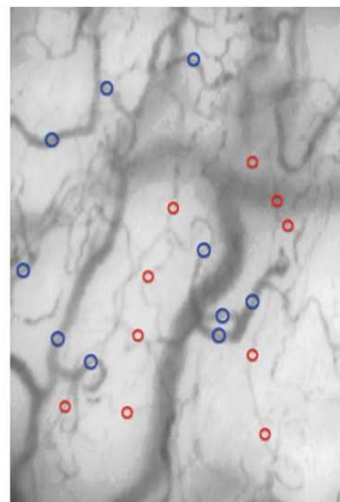
側射光暗視野顕微鏡 Sidestream Dark Field (SDF) microscopy



IDF ビデオ顕微鏡。緑色光は円周状の LED から発生する。高解像度のカメラは画質が向上している。このデバイスは、接続やアクセサリが少なくて簡便である。



IDF



SDF

舌下の同じ部位の微小循環の画像を比較している。
丸で囲んだポイントを画像解析に使用する (青=静脈、赤=毛細血管)。