

Journal Club

心外術後の輸血閾値

2015年10月13日

東京ベイ・浦安市川医療センター

集中治療科

PGY4 遠藤 慶太

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 12, 2015

VOL. 372 NO. 11

Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery

Gavin J. Murphy, F.R.C.S., Katie Pike, M.Sc., Chris A. Rogers, Ph.D., Sarah Wordsworth, Ph.D., Elizabeth A. Stokes, M.Sc., Gianni D. Angelini, F.R.C.S., and Barnaby C. Reeves, D.Phil., for the TITRe2 Investigators*

背景

- 1990年代前半までは10/30 ruleで輸血

Arch Pathol Lab Med 1994; 118:429-34

- TRICC studyを皮切りに制限輸血が考慮される

ICU入室後72時間以内にHb<9g/dLとなった22施設838人を対象にしたRCT

制限群(Hb \leq 7g)で非制限群(Hb<10)に比べ30日死亡率有意差なし。
制限群の方が55歳以下、APACHEIIスコア20点以下で死亡率は有意に減少、心筋梗塞や肺水腫も有意に減少

N Eng J Med 1999; 340: 409-17

背景

- 観察研究では心外術後における輸血は感染・LOS・AKI・死亡と相関しており、有害と示唆

Circulation. 2007;116:2544-52

Crit Care Med. 2006;34:1608-16

Anesthesiology. 2011;115:523-30

背景

- **TRACS trial** Transfusion Requirements After Cardiac Surgery

502人の心臓外科術後患者を対象としたRCT

Hb8以下で輸血とHb10以下で輸血し、30日死亡・重症合併症(心原性ショック・ARDS・透析を要する腎障害)の複合エンドポイントで、制限輸血は非劣勢 JAMA. 2010; 304: 1159-67

- **FOCUS trial**

心血管系既往のある50歳以上の股関節骨折術後患者
2016例を対象としたRCT。Hb8以下と10以下で、死亡または解除なしに室内歩行不能の複合アウトカムで有意差なし。
死亡率のみでも有意差なし N Eng J Med 2011; 365: 2453-62

Functional Outcomes in Cardiovascular patients Undergoing Surgical hipfracture repair

ガイドラインでは

入院中の血行動態が安定した患者において

- **Hb<7 g/dl**で輸血考慮 (QOE:高い 強い推奨)
- **心血管疾患既往**の場合、**Hb<8 g/dl**や**症候性**で輸血を考慮 (QOE:中等度、弱い推奨)
症候性:胸痛、起立性低血圧、輸液に反応しない頻脈、うっ血性心不全
- **急性冠症候群**の患者は非制限(Hb<9g/dl)、制限(Hb<7 g/dl)どちらも推奨する十分なエビデンスなし (QOE:低 推奨度不明確)

→心臓外科術後患者の輸血閾値についてのガイドラインは現行ではない。

背景

- RCTは複数出ていたが、統計的検出力不足あるいは心臓外科術後でない患者も含む研究が多かったことから明確でなかった。
 - そこで、「輸血を制限した方が心臓外科術後の死亡率やコストを下げるのではないか」という仮説を検証するために本研究がデザインされた
- Transfusion Indication Threshold Reduction (TITRe2)

方法

- 英国の17の心臓外科施設
- 前向きランダム化比較試験
- 期間:2009年7月~2013年2月
- 心臓外科術後における輸血閾値について、輸血制限群と輸血非制限群とで比較

論文のPICO : Patient

- 16歳以上
- 非緊急の心臓外科手術
(CABG, 弁膜症, 大動脈疾患, 先天性心疾患)
- 術後Hb<9g/dl(Hct<27%)となった患者



除外基準

- 輸血拒否
- 先天性・後天性血液疾患(鉄欠乏性貧血以外)
- 現在もしくは最近の敗血症既往
- 末梢血管疾患による安静時痛
- 緊急手術
- 他介入研究に参加している者
- 本研究に同意できない者(学習・言語障害等)

論文のPICO

- Intervention 輸血制限群
輸血閾値をHb<7.5g/dlとし、
7.5を下回ったら24時間以内に1単位輸血し、
7.5を超えたら輸血をしない。
- Comparison 輸血非制限群
割り付け後にまず1単位輸血し、
輸血閾値をHb<9.0g/dlとして以下上記と同様

論文のPICO: Outcome

- Primary outcome:

3ヶ月以内の下記の複合アウトカム

重症感染(sepsisまたは創部感染)

虚血(stroke、心筋梗塞、腸管虚血、AKI)

論文のPICO: Outcome

- Secondary outcome:

RCCやその他の血液製剤使用数

虚血を伴わない重症感染

重症感染を伴わない虚血

ICU・high-dependency unit滞在日数

全死亡率

肺合併症(NIV・再挿管・気管切開)(2012年12月追加)

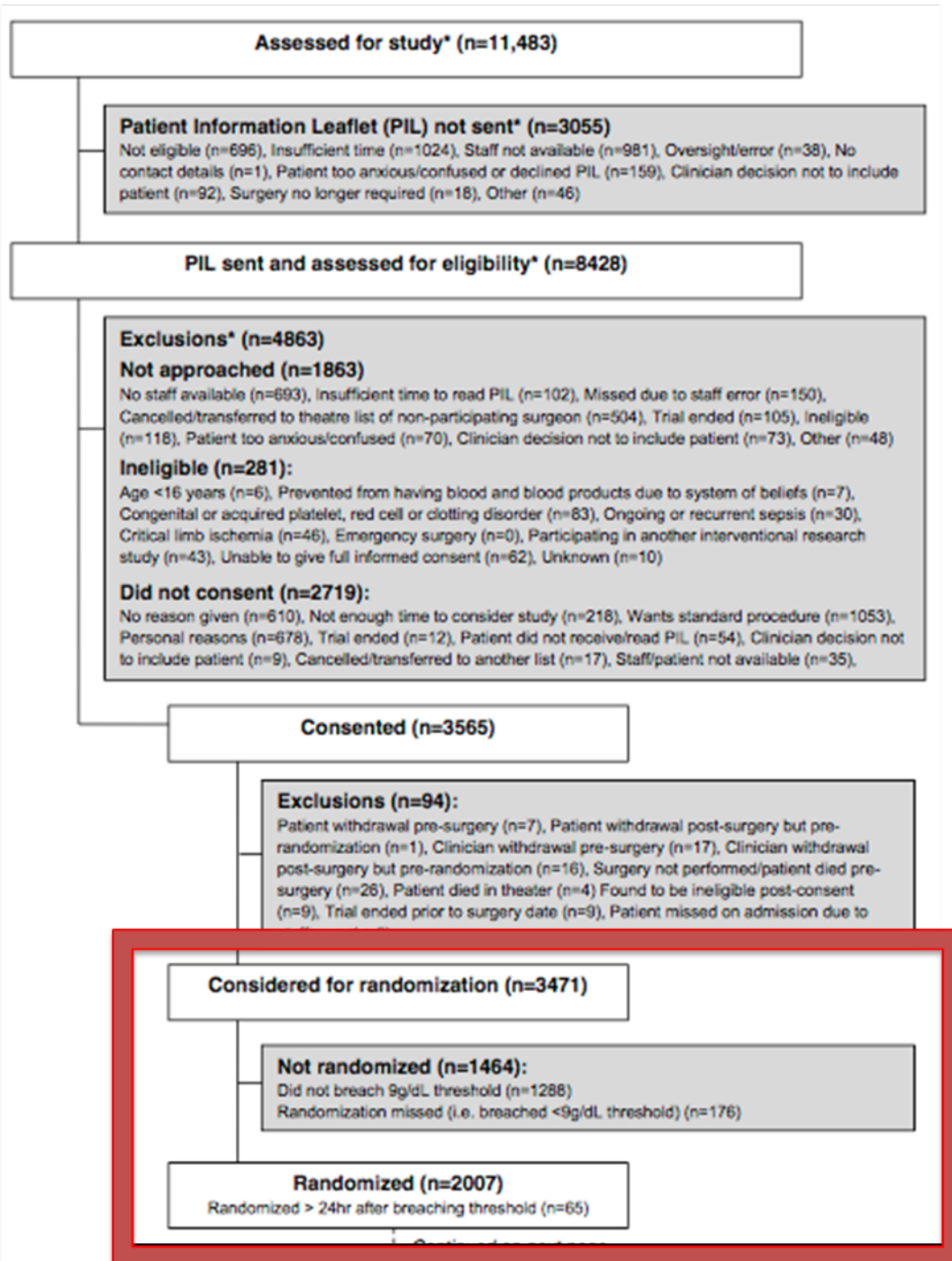
6週間後・3ヶ月後のQOL(EQ-5D使用)

統計解析

先行研究より、
輸血制限群でPrimary outcomeの頻度を11%、
輸血非制限群で頻度を17%と推測

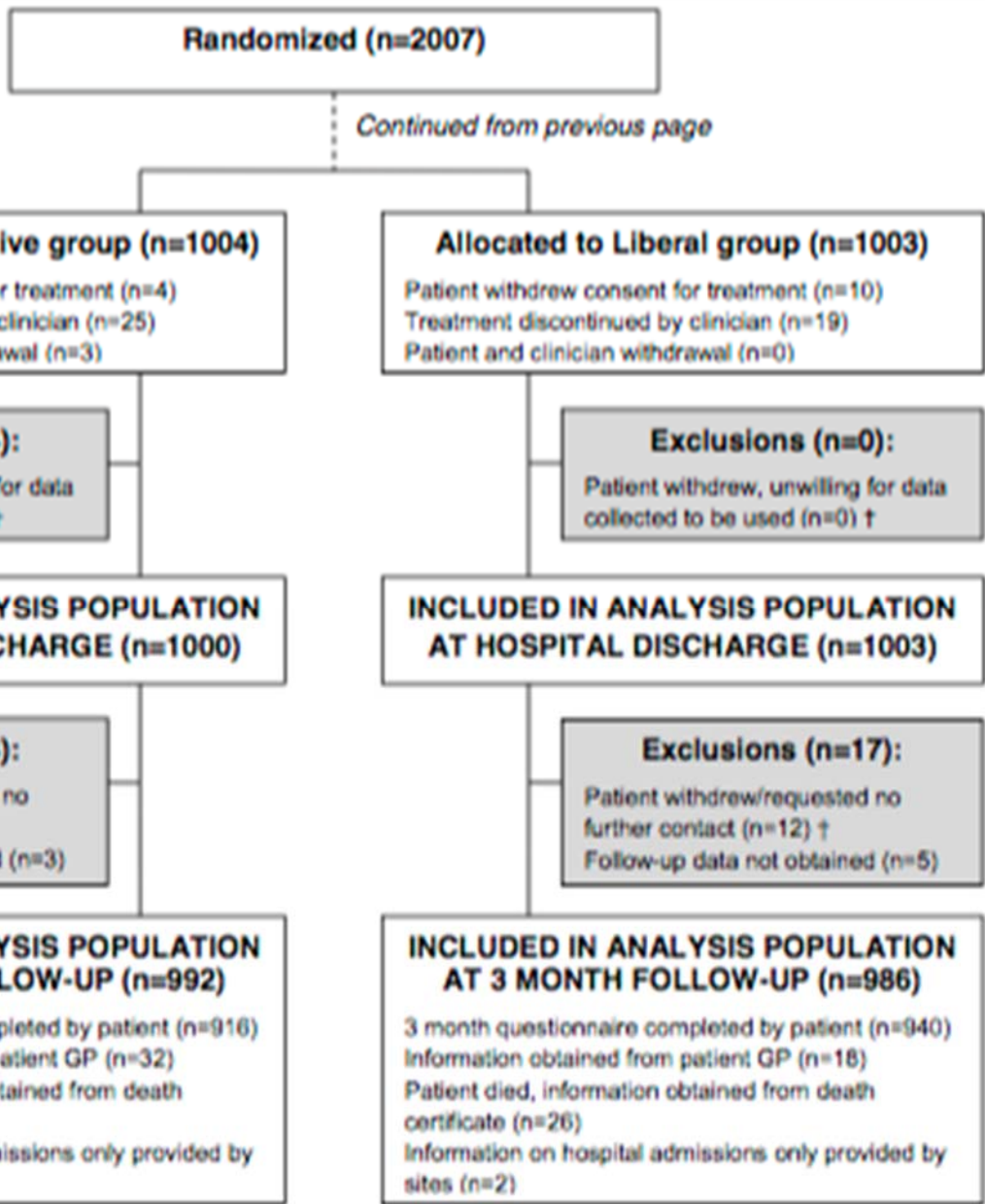
Circulation 2007;117:478-484

検出力90%, 有意水準5%とすると必要数1468
人→Non-adherenceの多さを考慮し、サイズを
2000人に設定



3471人のランダム化が検討

Hbが9以下に達しない
 (1288)・Hbの見逃し(176)
 1464人を除外した
 2007人をランダム化した



ランダム化の後に4人除外
輸血制限群が1000人
輸血非制限群が1003人
割付けられた

割付けは
Internet-based systemで
concealmentされた

解析はITT解析された

Table 1. Preoperative and Intraoperative Characteristics.*

Characteristic	Restrictive Transfusion Threshold (N=1000)	Liberal Transfusion Threshold (N=1003)
Preoperative		
Age — yr		
Median	69.9	70.8
Interquartile range	63.1–76.0	64.1–76.7
Male sex — no. (%)	693 (69.3)	680 (67.8)
Body-mass index†	28.2±5.0	28.2±4.9
EuroSCORE‡		
Median	5.0	5.0
Interquartile range	3.0–7.0	3.0–7.0
NYHA class — no./total no. (%)§		
I	235/977 (24.1)	258/974 (26.5)
II	445/977 (45.5)	440/974 (45.2)
III	268/977 (27.4)	257/974 (26.4)
IV	29/977 (3.0)	19/974 (2.0)
CCS angina class — no./total no. (%)¶		
No angina	365/982 (37.2)	353/980 (36.0)
I	169/982 (17.2)	193/980 (19.7)
II	273/982 (27.8)	253/980 (25.8)
III	139/982 (14.2)	142/980 (14.5)
IV	36/982 (3.7)	39/980 (4.0)
Coronary artery disease — no./total no. (%)		
None	310/993 (31.2)	310/998 (31.1)
Single-vessel	112/993 (11.3)	113/998 (11.3)
Double-vessel	132/993 (13.3)	150/998 (15.0)
Triple-vessel	403/993 (40.6)	402/998 (40.3)
Not investigated	36/993 (3.6)	23/998 (2.3)
Stenosis >50% in left main stem — no./total no. (%)	159/987 (16.1)	145/990 (14.6)
Urgent operative priority — no. (%)	126 (12.6)	119 (11.9)
Diabetes — no. (%)	198 (19.8)	201 (20.0)
Hemofiltration or dialysis — no./total no. (%)	7/999 (0.7)	12/1002 (1.2)
Cerebrovascular accident or transient ischemic attack — no. (%)	76 (7.6)	87 (8.7)
Hemoglobin — g/dl	13.3±1.5	13.3±1.5
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²		
Median	74.5	72.8
Interquartile range	57.2–92.9	56.4–93.2
Intraoperative		
Cardiac procedure — no. (%)		
CABG only	408 (40.8)	408 (40.7)
Valve only	307 (30.7)	304 (30.3)
CABG and valve	195 (19.5)	203 (20.2)
Major aortic procedure	54 (5.4)	62 (6.2)

患者背景

制限群と非制限群で
有意差なし

NYHA I - IIIが97%

3VD が40%

CKDは少ない

CABGのみが40%

弁膜症が30%

トラネキサム酸使用が80%

結果：輸血

Table 2. Transfusions.*

Type of Transfusion	Restrictive Transfusion Threshold (N = 1000)	Liberal Transfusion Threshold (N = 1003)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number (percent)</i>			
≥1 Units of red cells transfused before randomization — no. of patients (%)†	250 (25.0)	264 (26.3)		
Units of red cells transfused after randomization‡				
Total units transfused — no.	1494	2494		
Median — no.	1.0	2.0		
Interquartile range	0–2.0	1.0–3.0		
Distribution — no. of patients (%)			0.58 (0.54–0.62)§	<0.001
0 units	466 (46.6)	78 (7.8)		
1 unit	193 (19.3)	341 (34.0)		
2 units	152 (15.2)	262 (26.1)		
3 units	66 (6.6)	141 (14.1)		
4 units	50 (5.0)	62 (6.2)		
≥5 units	73 (7.3)	119 (11.9)		
Transfused red cells during entire index admission — no. of patients (%)¶	637 (63.7)	952 (94.9)		
Other transfusions — no. of patients (%)¶				
Fresh-frozen plasma	297 (29.7)	284 (28.3)	1.08 (0.88–1.33)	0.45
Platelets	376 (37.6)	362 (36.1)	1.08 (0.89–1.31)	0.42
Cryoprecipitate	99 (9.9)	102 (10.2)	0.99 (0.72–1.35)	0.95
Activated factor used — no. of patients (%)¶	7 (0.7)	5 (0.5)	1.41 (0.45–4.45)	0.56
Human blood coagulation factor IX used — no. of patients (%)¶	52 (5.2)	48 (4.8)	1.21 (0.73–2.03)	0.46
Severe nonadherence — no. of patients (%)	97 (9.7)	62 (6.2)		
Any nonadherence — no. of patients (%)**	300 (30.0)	453 (45.2)		

術中1単位以上輸血を受けたのは25%程度

ランダム化の後の輸血制限群は0-2単位
非制限群は1-3単位

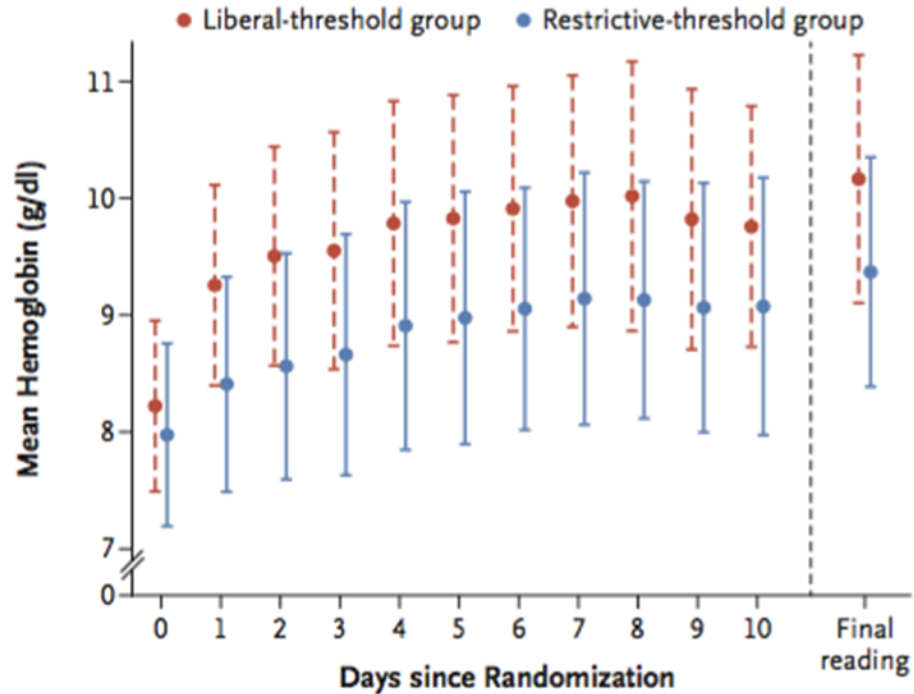
その他の輸血製剤使用は有意差なし

Any non-adherenceが3-4割
・24時間以上後に輸血
・一度に2単位輸血

Post-randomisation RBC transfusions



結果： 平均Hb



No. at Risk

Liberal-threshold group	994	967	894	773	732	501	405	338	245	204	170	998
Restrictive-threshold group	998	971	894	758	713	502	401	303	226	175	147	1003

Figure 1. Mean Daily Nadir in Hemoglobin Level.

I bars indicate standard deviations, which were calculated independently at each time point.

制限群は非制限群に
比べ概ねHbは
1g/dl低かった

Primary outcome

Outcome	restrictive Transfusion Threshold (N = 1000)	Liberal Transfusion Threshold (N = 1003)	Estimated Treatment Effect	
			Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Serious infection or ischemic event: primary outcome				
Overall	331/944 (35.1)	317/962 (33.0)	1.11 (0.91–1.34)*	0.30
Infectious event†	238/936 (25.4)	240/954 (25.2)	1.02 (0.83–1.26)*	0.83
Sepsis	210/982 (21.4)	214/983 (21.8)		
Wound infection	55/921 (6.0)	46/936 (4.9)		
Ischemic event	156/991 (15.7)	139/991 (14.0)	1.16 (0.90–1.49)*	0.26
Permanent stroke	15/989 (1.5)	17/985 (1.7)		
Myocardial infarction	3/987 (0.3)	4/981 (0.4)		
Gut infarction	6/987 (0.6)	1/982 (0.1)		
Acute kidney injury	140/989 (14.2)	122/989 (12.3)		
Stage 1	49/989 (5.0)	40/989 (4.0)		

有意差なし。目立った偏りはなさそうに見える。

Secondary outcome

Secondary outcomes

No. of hours in ICU or high-dependency unit‡

Median	49.5	45.9	0.97 (0.89–1.06)§	0.53
Interquartile range	21.9–99.7	20.1–94.8		

No. of days in hospital¶

Median	7.0	7.0	1.00 (0.92–1.10)§	0.94
Interquartile range	5.0–10.0	5.0–10.0		

All-cause mortality at 90 days

42/1000 (4.2)	26/1003 (2.6)	1.64 (1.00–2.67)§	0.045
---------------	---------------	-------------------	-------

Clinically significant pulmonary complications

127/979 (13.0)	116/982 (11.8)	1.11 (0.85–1.45)*	0.45
----------------	----------------	-------------------	------

All-cause mortality at 30 days

26/1000 (2.6)	19/1003 (1.9)		
---------------	---------------	--	--

3ヶ月後の全死亡率は非制限群が有意に低い
その他は有意差なし。

結果： QOLとcost

Table S9 Quality of life (EQ5D) results

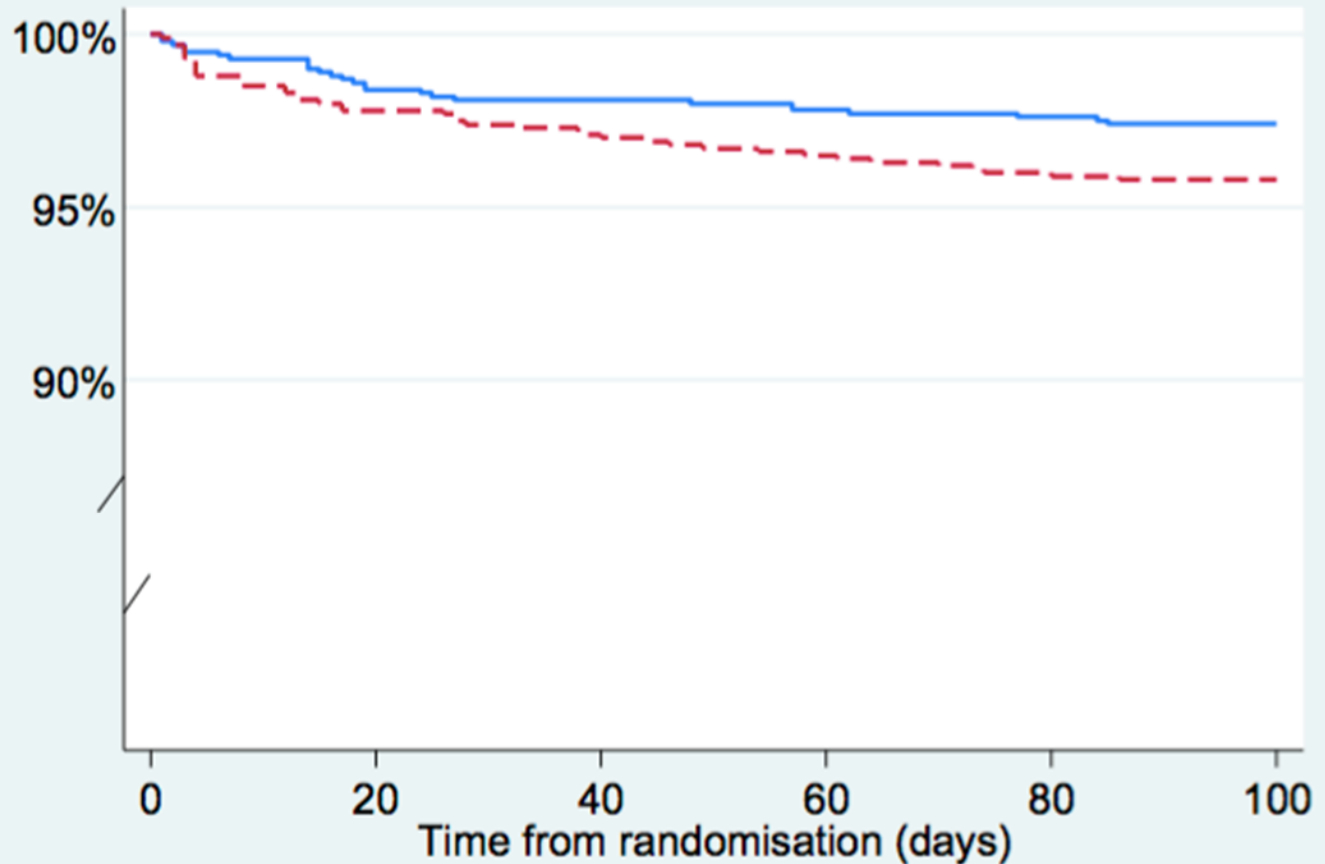
		Randomized to restrictive threshold (N=1000)	Randomized to liberal threshold (N=1003)	Occurrence model		Intensity model		Test for time*group interaction‡
		Median (IQR)	Median (IQR)	OR* (95% CI)	p-value	GMR† (95% CI)	p-value	
EQ5D single summary index	Pre-operative§ 6 weeks post-operative¶ 3 months post-operative	0.81 (0.69, 1.00) 0.76 (0.69, 0.81) 0.80 (0.69, 1.00)	0.81 (0.69, 1.00) 0.76 (0.64, 0.81) 0.80 (0.69, 1.00)	0.89 (0.71, 1.12)	0.33	0.99 (0.95, 1.03)	0.68	0.20
EQ5D visual analogue scale	Pre-operative** 6 weeks post-operative†† 3 months post-operative‡‡	70.0 (55.0, 80.0) 75.0 (61.0, 85.0) 80.0 (70.0, 90.0)	70.0 (51.0, 80.0) 75.0 (60.0, 80.0) 80.0 (69.0, 90.0)	1.11 (0.57, 2.15)	0.76	0.97 (0.92, 1.02)	0.21	0.60

Cost components	Randomized to restrictive threshold (N=1000)		Randomized to liberal threshold (N=1003)		Treatment effect estimate (95% CI)		p-value
	n	%	n	%	Mean difference (95% CI), GBP	Mean difference, USD	
Red cells	287 (404)	479	427 (463)	713	-140 (-178, -102)	-234	<0.0001
Inpatient episode excluding cardiac surgery	8984 (9589)	15003	9040 (10627)	15097	-56 (-942, 830)	-94	0.90
Post-discharge to 3 months	1365 (2858)	2280	1347 (2600)	2249	18 (-221, 257)	30	0.88
Total costs	10636 (10333)	17762	10814 (11203)	18059	-178 (-1122, 766)	-297	0.71

* Mean costs have been converted to US dollars using an exchange rate of £1=\$1.67

QOLとtotal costには有意差なし

Figure S4 Kaplan-Meier estimates of time from randomization to all-cause mortality



Number at risk

Restrictive group	1000	978	971	965	960	958
Liberal group	1003	987	984	981	979	977

--- Restrictive group — Liberal group

結果：死因

CAUSES OF DEATH*	Randomized to restrictive threshold			Randomized to liberal threshold		
	Events	Patients (n=42)		Events	Patients (n=26)	
	n	n	%	n	n	%
Blood and lymphatic system disorders	0	0		1	1	
Cardiac disorders	10	10		11	11	
Gastrointestinal disorders	6	6		1	1	
General disorders and administration site conditions	7	7		3	3	
Hepatobiliary disorders	1	1		0	0	
Infections and infestations	8	8		5	5	
Neoplasms benign, malignant and unspecified	1	1		0	0	
Nervous system disorders	3	3		2	2	
Renal and urinary disorders	1	1		0	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	4		0	0	
Surgical and medical procedures	3	3		3	3	
Vascular disorders	1	1		3	3	

ともに心原性が最多だが、感染は割合はほぼ同等。
制限輸血群でGI合併症が多い。
呼吸器・縦隔・胸郭疾患は制限輸血群のみで見られた。

結果：死亡者の解析

SERIOUS ADVERSE EVENTS PRECEDING DEATH†	制限輸血群		非制限輸血群			
Primary outcome	26 / 40	65%	17 / 26	65%		
Sepsis	11 / 40	28%	15 / 26	58%		
Wound infection	2 / 42	5%	0 / 26	0%		
Permanent stroke	3 / 42	7%	0 / 26	0%		
Myocardial infarction	0 / 42	0%	1 / 26	4%		
Gut infarction	4 / 42	10%	0 / 26	0%		
Acute kidney injury	16 / 42	38%	12 / 26	46%		
Transient ischemic attack	0	0 / 42	0%	1	1 / 26	4%
Gastrointestinal complications	2	2 / 42	5%	8	7 / 26	27%
Post-op hemorrhage	1	1 / 42	2%	1	1 / 26	4%
Cardiac tamponade	0	0 / 42	0%	0	0 / 26	0%
Pulmonary complications	23	14 / 41	34%	29	10 / 26	38%
Arrhythmias	15	12 / 42	29%	9	7 / 26	27%
Re-operation	12	11 / 42	26%	4	4 / 26	15%
Thromboembolic complications	1	1 / 42	2%	0	0 / 26	0%
Low cardiac output	6	6 / 42	14%	10	6 / 26	23%
Wound dehiscence	0	0 / 42	0%	6	4 / 26	15%
Other (unexpected event)	5	5 / 42	12%	1	1 / 26	4%
Cardiac arrest	1	1 / 42		0	0 / 26	
Cardiac failure	3	3 / 42		0	0 / 26	
Cardiac failure congestive	0	0 / 42		1	1 / 26	
Compartment syndrome	1	1 / 42		0	0 / 26	

死亡者だけみると
感染・GI合併症・縫
合不全は非制限
輸血に多い

再手術は制限輸
血に多い

結果：感度分析

	Randomized to restrictive threshold (N=1000)		Randomized to liberal threshold (N=1003)		Treatment effect estimate	
	n	%	n	%	(95% CI)	p-value
Primary outcome sensitivity analyses						
Excluding primary outcome events occurring in the first 24 hours after randomization	293 / 943	31.1%	284 / 956	29.7%	OR=1.08 (0.88, 1.31)	0.47
Excluding patients transfused red cells pre-randomization	229 / 707	32.4%	202 / 712	28.4%	OR=1.23 (0.97, 1.54)	0.084
Excluding AKI events without relevant creatinine rise*	328 / 944	34.8%	315 / 962	32.7%	OR=1.10 (0.91, 1.34)	0.33
Including additional AKI events identified from routinely collected creatinine data†	477 / 959	49.7%	440 / 970	45.4%	OR=1.20 (1.00, 1.44)	0.045
Including only "serious" primary outcome events‡	145 / 985	14.7%	147 / 987	14.9%	OR=0.99 (0.77, 1.27)	0.94
Mortality (90 days) sensitivity analyses						
Excluding deaths occurring in the first 24 hours after randomization	41 / 999	4.1%	24 / 1001	2.4%	HR=1.73 (1.05, 2.87)	0.029
Excluding patients transfused red cells pre-randomization	23 / 750	3.1%	11 / 739	1.5%	HR=2.15 (1.04, 4.40)	0.032

Additional AKIもPrimary outcomeに入れると制限輸血の方が有意にハイリスク

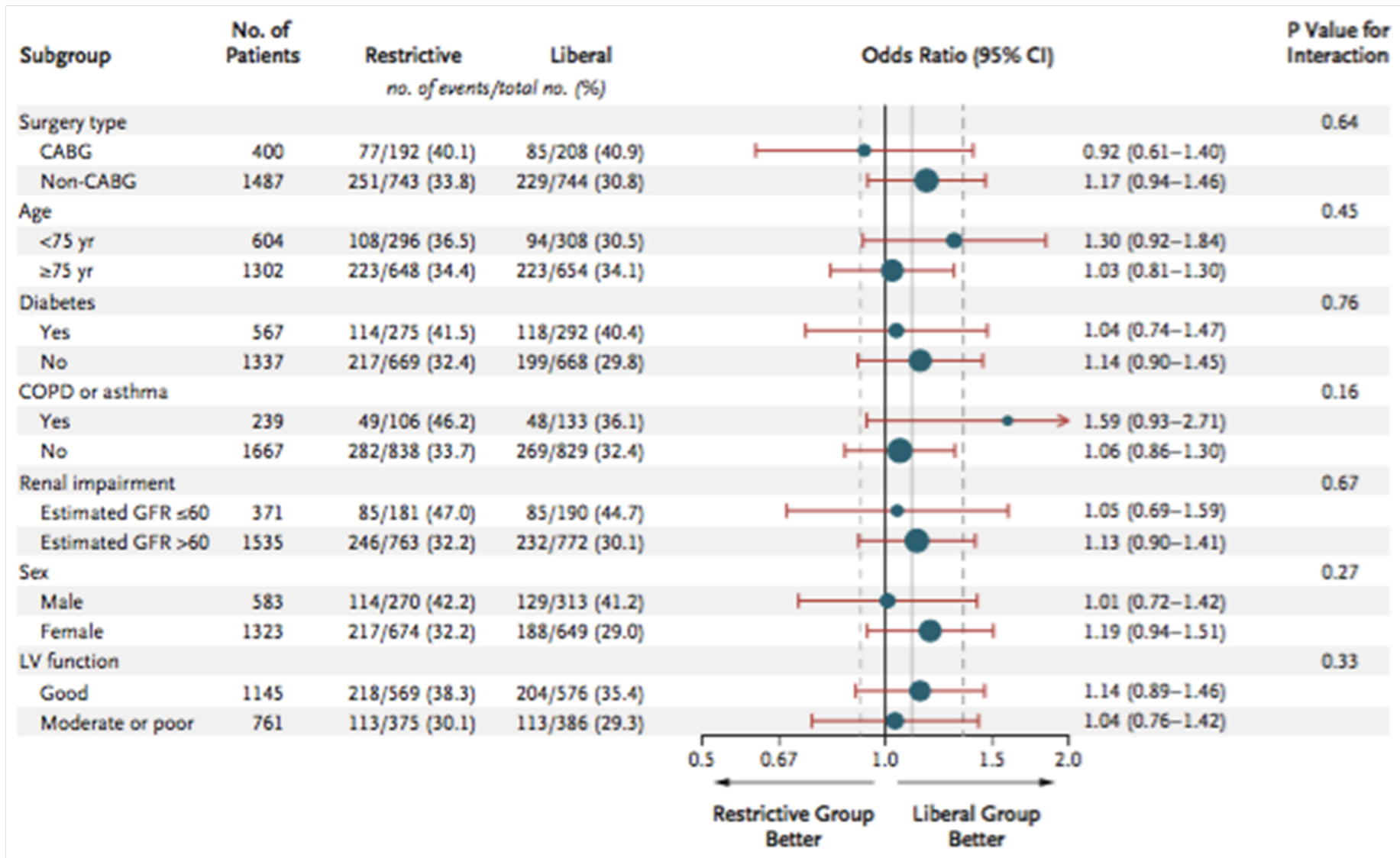
・心臓術後48時間以内にCreが0.5上昇しただけで有意に30日死亡率が上昇する

J Am Soc Nephrol 2004;15:1597-605

・AKIは非AKI患者に比べてCKD発症率8.8倍・ESRD3.1倍

Kidney Int 2012;81:442-8

結果：サブグループ解析



Primary outcomeについて両群で有意に影響する因子はなし

TRACS trialとの違い

	TiTre2	TRACS
場所	英国の17施設	ブラジルの単施設
研究デザイン	優勢試験	非劣勢試験
Primary Outcome	3ヶ月以内の下記の複合アウトカム 重症感染(sepsisまたは創部感染) 虚血(stroke、心筋梗塞、腸管虚血、AKI)	30日以内の死亡と重症合併症(心原性ショック・ARDS・透析を要するAKI)
Limitation	AKIの基準に恐らく施設ごとのばらつきがあった。	白血球除去RCCがほとんど使われていない →輸血の副作用が出やすい可能性

考察

- ・本研究ではPrimary outcomeに関して両群で有意差なし
- ・従来の観察研究では、輸血は死亡率や重症合併症と相関していたが、それとは異なる結果だった
- ・一方、輸血制限群と非制限群でoutcomeは同等とするコクランレビューと同じ結果

*Cochrane Database Syst Rev*2012 ; 4: CD002042.

考察

- 今まで輸血制限した方が輸血使用数の少なさからも良いと思われてきたが、90日死亡率は非制限の方が優れていた(ただしsecondary outcome)
- データ上の真のAKIも含むと非制限の方が優位である
→患者群によっては輸血のメリットを受けられる可能性があるかも
- Hbが1異なるだけで90日後死亡率に差が出る理由が不明確

結語

- 心臓血管外科術後患者の輸血閾値については、過去の研究ではHb 8g/dL以上が推奨されてきたが、患者によって個別化が必要な可能性がある
- 現場では、7.5g/dL以下なら輸血、7.5～9g/dLなら臨床状況による、9g/dL以上なら輸血不要ことが多い、程度に考えておくのが良いと思われる