

Journal Club

赤血球輸血の保存期間は 死亡率に影響するか？

2017/12/19

大阪市立総合医療センター 救命救急部 孫 麗香

本日の文献

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults

N Engl J Med, September 27, 2017 ; 377 : 1858–67.

TRANSFUSION trial

the Standard Issue Transfusion versus Fresher Red-Cell Use in Intensive Care

Introduction

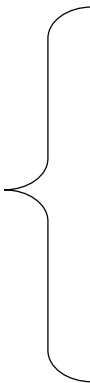
赤血球輸血の有効期間



- ◆ 最長で**42**日間まで（日本は**21**日間）
- ◆ 通常は血液センターにある適合赤血球輸血のうち**最も古いものから**使用

Introduction

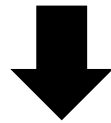
赤血球輸血：貯蔵期間中の劣化

- 
- 2-3DPG低下 → 組織への酸素供給低下
 - 脂質過酸化反応 → 赤血球膜の障害、溶血
 - 変形能の低下 → 微小循環への影響

Introduction

赤血球輸血：貯蔵期間中の劣化

- 2-3DPG低下 → 組織への酸素供給低下
- 脂質過酸化反応 → 赤血球膜の障害、溶血
- 変形能の低下 → 微小循環への影響



長期保存輸血の投与は患者に悪影響を及ぼすか？

Background

赤血球輸血の保存期間が転機に影響するか？

① Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery

N Engl J Med, March 20, 2008 ; 358:1229-39.

→ “新鮮血が予後を改善する”

1988年～2006年 後ろ向き解析 アメリカ

P CABGと弁置換術において赤血球輸血を受けた患者 6002例

I 短期;保存期間が14日以内 2872例

C 長期;保存期間が14日超過 3130例

O 短期保存群の方が死亡率が低い (1.7% vs 2.8%, p=0.004)、

…72時間以内の挿管率 (5.6% vs 9.7%, p<0.001)、腎不全 (1.6% vs 2.7%, p=0.003)

敗血症や菌血症 (2.8% vs 4.0%, p=0.01)

Background

赤血球輸血の保存期間が転機に影響するか？

① Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery

N Engl J Med, March 20, 2008 ; 358:1229-39.

→ “新鮮血が予後を改善する”

Background

赤血球輸血の保存期間が転機に影響するか？

① Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery

N Engl J Med, March 20, 2008 ; 358:1229-39.

→ “新鮮血が予後を改善する”



↓
↓
↓
これまで14のRCT

大規模RCTは2つ → “新鮮血は予後に影響しない”

② ABLE trial ; Age of Transfused Blood in Critically ill Adults

N Engl J Med, April 9, 2015 ; 372:1410-8.

③ INFORM trial ; Effects of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion

N Engl J Med, October 24, 2016 ; 375:1937-45.

Background

赤血球輸血の保存期間が転機に影響するか？

② ABLE trial ; Age of Transfused Blood in Critically ill Adults

N Engl J Med, April 9, 2015 ; 372:1410-8.

他施設無作為化二重盲検試験

2009年3月～2014年5月、カナダおよび欧州の64施設

P 成人重症患者 2,430例

I 保存期間が8日以内 1,211例

C 保存期間が最も古い 1,219例

O 90日死亡率に有意差なし (37.0% vs 35.3%, 絶対リスク1.7%; 95% [CI] -2.1 to 5.5)

…主要疾患、人工呼吸器装着期間、血行動態、腎代替療法、入院期間、輸血反応においても有意差なし

Background

赤血球輸血の保存期間が転機に影響するか？

③ INFORM trial ; Effects of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion

N Engl J Med, October 24, 2016 ; 375:1937-45.

他施設無作為化二重盲検試験

2012年4月～2015年10月 5ヵ国6施設 (オーストラリア, カナダ, イスラエル, アメリカ)

P	ICU入室重症患者	10,578例	(一般入院患者 31,497例のうち)
I	保存期間が最も新しい	3,553例	
C	保存期間が最も古い	7,025例	
O	院内死亡率に有意差なし	(9.1% vs 8.7%, odds比 1.05; 95% [CI] 0.95 to 1.16; P=0.34)	

Background

本当に“新鮮血は重症患者の予後に影響しない”？

Limitation

ABLE trial

- 新鮮血群を8日以内と設定した事で、除外者が多かった。
- ランダム化から輸血投与までの時間が長く、輸血による効果を制限し、両群間の違いを減らした可能性がある。

INFORM trial

- 両群間の貯蔵期間の差を少なくとも10日間にするため、Primary analysisに含まれたのはA型とO型のみであり、制限のあるアウトカムデータであった。
- ICU入室患者の死亡率が低く、疾患の重症度が低かった可能性がある。

本当に“新鮮血は重症患者の予後に影響しない”？

本日の文献

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults

N Engl J Med, September 27, 2017 ; 377 : 1858–67.

TRANSFUSION trial

the Standard Issue Transfusion versus Fresher Red-Cell Use in Intensive Care

本論文の概要

P 成人重症患者

I 短期保存赤血球輸血を投与
(保存期間が**最も短い**もの)

C 長期保存赤血球輸血を投与
(保存期間が**最も長い**もの)

O 90日死亡率を減少させるか

Design

- ◆ **多施設ランダム化二重盲検平行群間試験**
- ◆ **全5カ国、全59 ICU施設**
…オーストラリア (42施設)、ニュージーランド (8)、
アイルランド (6)、フィンランド (2)、サウジアラビア (1)
- ◆ **2012年11月～2016年12月**

Patient Criteria

Inclusion

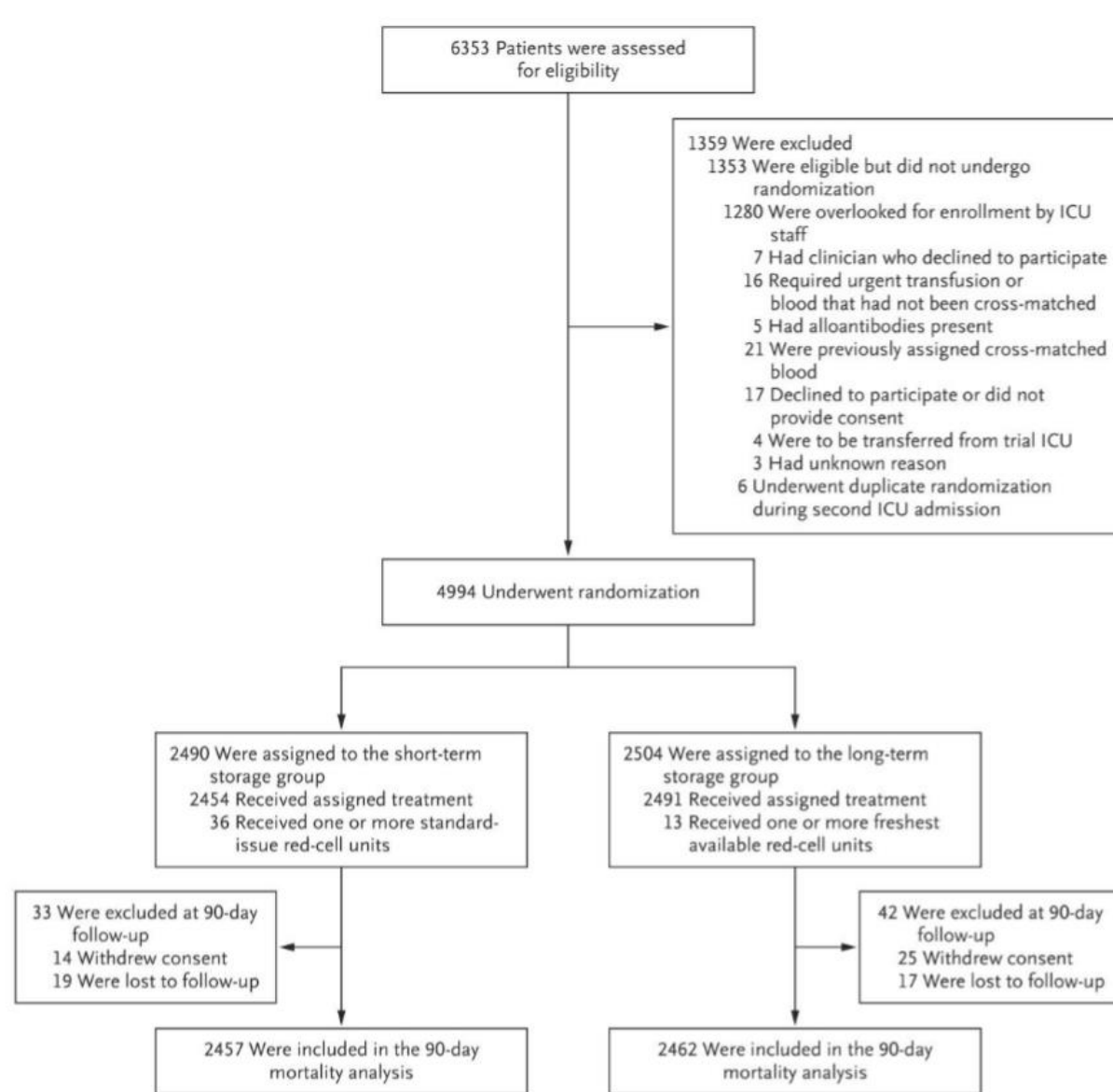
- ◆ 18歳以上
- ◆ 少なくとも24時間以上 ICUに入室
- ◆ 赤血球輸血を1回以上行くと治療者が決定

Patient Criteria

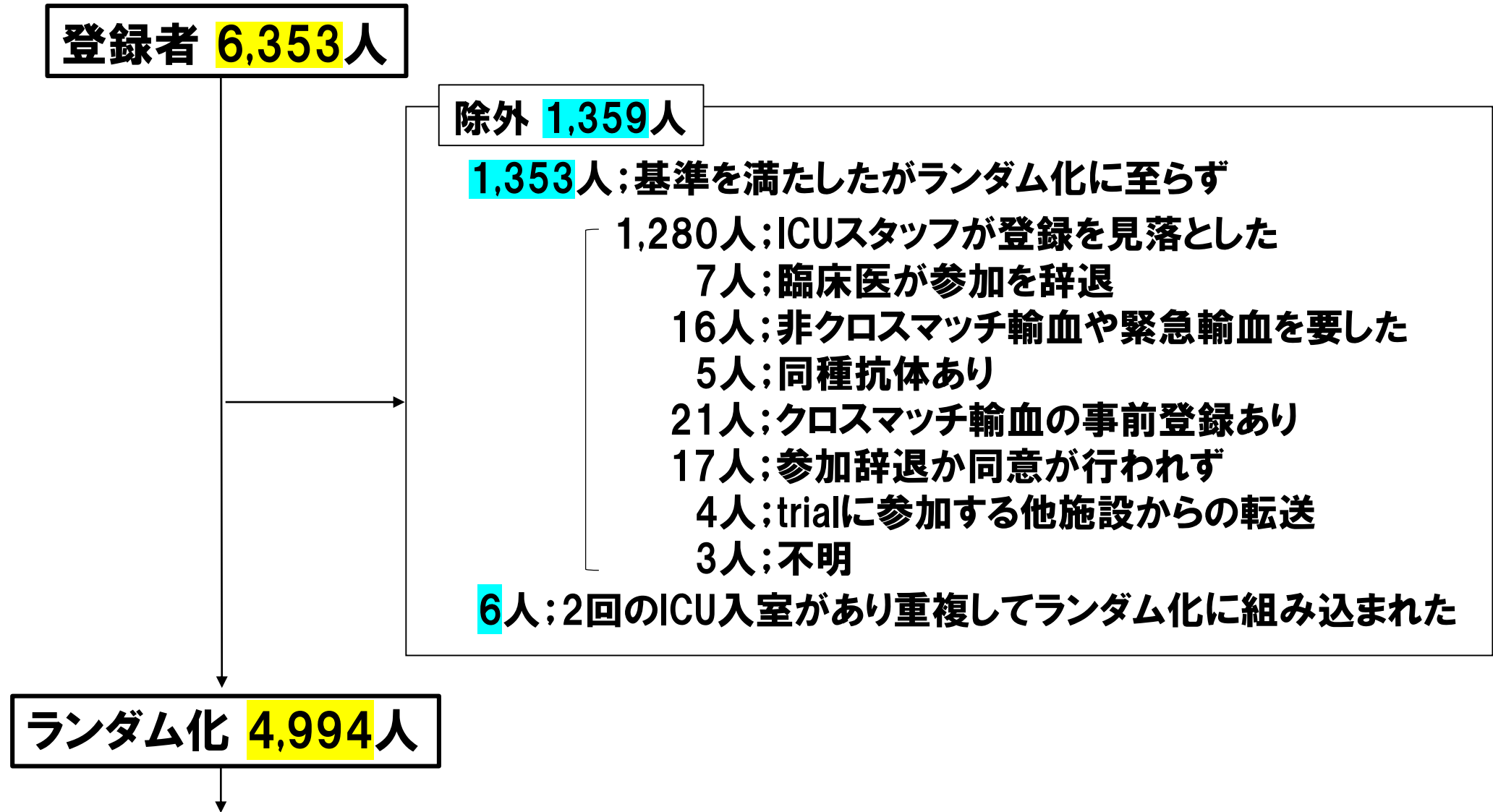
Exclusion

- ◆ ランダム化前に既に赤血球輸血を受けた
- ◆ 入院期間中の心臓手術
- ◆ 臓器移植
- ◆ 血液腫瘍
- ◆ 妊娠
- ◆ 24時間以内の死亡が予期される
- ◆ 血液製剤を拒否
- ◆ 他研究への参加

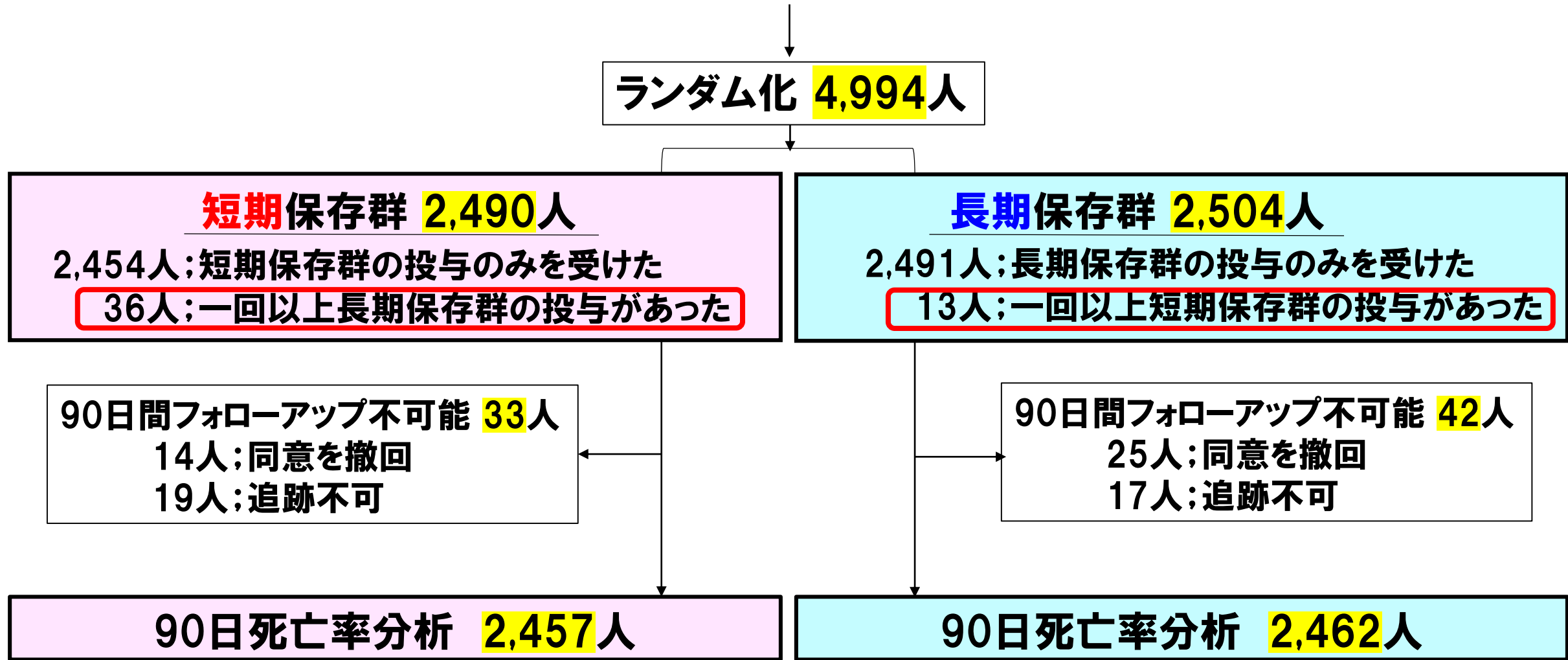
Randomization and Follow-up



Randomization and Follow-up



Randomization and Follow-up



Randomization

- ◆ ランダム化は施設ごとに層化し、
variable-block法で行われた。
- ◆ 短期保存群と長期保存群の1:1に均等割当
- ◆ ICUスタッフが患者登録を行う。
…ウェブシステムで特定のナンバーを患者に割当
- ◆ 各施設の輸血部が投与輸血を割当

Intervention

- ◆ **短期**保存群;利用できる適合赤血球輸血のうち**最も新しいもの**
- ◆ **長期**保存群;利用できる適合赤血球輸血のうち**最も古いもの**
- ◆ ICU退室後も割り当てられた群の赤血球輸血のみ投与
- ◆ 貯蔵前に白血球除去され、
saline-adenine-glucose-mannitol 付加溶液に再懸濁される。
- ◆ 最長保存期間は各国で定められている通り
42日間:オーストラリア、サウジアラビア
35日間:ニュージーランド、フィンランド、アイルランド
- ◆ 輸血の指示やタイミング、投与数は治療者が決める。

Masking

- ◆ 患者、治療者、収集者、解析者に隠蔽化
- ◆ 各施設の輸血部が投与輸血を決定
- ◆ 治療者以外のスタッフ2人により投与輸血を確認
- ◆ 不透明なバックを用いて盲検化
…治療者に輸血の採血日や有効期限がわからないようにした。
- ◆ 前研究でこの盲検法の有効性が確認されている。

Outcome

Primary outcome

- 90日死亡率

Secondary outcome

- 28日、180日死亡率
- 28日時点の臓器障害
- 新規血流感染症、発熱性非溶血性輸血反応※の合併
- 入院、ICU滞在日数
- 人工呼吸器、RRT free days

※ 他の発熱上昇因子は否定し、輸血後4時間以内に1℃以上の上昇をきたすもの

Statistical Analysis

- ◆ 90日死亡率が28%と想定
短期保存群は長期保存群と比較して、
絶対リスク 4.2% (相対リスク 15%) と想定
 α 0.05、power 90%で4,664人必要
- ◆ 実際のサンプルサイズは4,919人 (1.5% withdrawal)

Statistical Analysis

- ◆ **Primary outcome: カイ2乗検定で分析
階層的多重ロジスティック回帰分析を用いて影響因子で調整
cox比例ハザードモデル、log-rank検定で生存期間を分析**
- ◆ **Subgroup analysis: ロジスティック回帰で予後因子を分析**
- ◆ **Secondary analysis: 貯蔵期間による影響を詳細に検討**

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
Age — yr	62.5±16.8	61.4±17.3	62.0±17.1
Male sex — no. (%)	1311 (53.4)	1258 (51.1)	2569 (52.2)
Primary diagnosis — no. (%)†			
Cardiovascular condition	326 (13.3)	342 (13.9)	668 (13.6)
Respiratory condition	413 (16.8)	422 (17.1)	835 (17.0)
Gastrointestinal condition	551 (22.4)	514 (20.9)	1065 (21.7)
Neurologic condition	177 (7.2)	195 (7.9)	372 (7.6)
Sepsis	413 (16.8)	396 (16.1)	809 (16.4)
Trauma	240 (9.8)	262 (10.6)	502 (10.2)
Metabolic condition	68 (2.8)	71 (2.9)	139 (2.8)
Musculoskeletal condition	103 (4.2)	110 (4.5)	213 (4.3)
Renal condition	110 (4.5)	109 (4.4)	219 (4.5)
Other condition	51 (2.1)	35 (1.4)	86 (1.7)
Missing data	5 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.2)
≥1 Coexisting condition — no. (%)‡	860 (35.0)	842 (34.2)	1702 (34.6)

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
Age — yr	62.5±16.8	61.4±17.3	62.0±17.1
Male sex — no. (%)	1311 (53.4)	1258 (51.1)	2569 (52.2)
Primary diagnosis — no. (%) [†]			
Cardiovascular condition	326 (13.3)	342 (13.9)	668 (13.6)
Respiratory condition	413 (16.8)	422 (17.1)	835 (17.0)
Gastrointestinal condition	551 (22.4)	514 (20.9)	1065 (21.7)
Neurologic condition	177 (7.2)	195 (7.9)	372 (7.6)
Sepsis	413 (16.8)	396 (16.1)	809 (16.4)
Trauma	240 (9.8)	262 (10.6)	502 (10.2)
Metabolic condition	68 (2.8)	71 (2.9)	139 (2.8)
Musculoskeletal condition	103 (4.2)	110 (4.5)	213 (4.3)
Renal condition	110 (4.5)	109 (4.4)	219 (4.5)
Other condition	51 (2.1)	35 (1.4)	86 (1.7)
Missing data	5 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.2)
≥1 Coexisting condition — no. (%) [‡]	860 (35.0)	842 (34.2)	1702 (34.6)

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
Age — yr	62.5±16.8	61.4±17.3	62.0±17.1
Male sex — no. (%)	1311 (53.4)	1258 (51.1)	2569 (52.2)
Primary diagnosis — no. (%)†			
Cardiovascular condition	326 (13.3)	342 (13.9)	668 (13.6)
● Respiratory condition	413 (16.8)	422 (17.1)	835 (17.0)
● Gastrointestinal condition	551 (22.4)	514 (20.9)	1065 (21.7)
Neurologic condition	177 (7.2)	195 (7.9)	372 (7.6)
● Sepsis	413 (16.8)	396 (16.1)	809 (16.4)
Trauma	240 (9.8)	262 (10.6)	502 (10.2)
Metabolic condition	68 (2.8)	71 (2.9)	139 (2.8)
Musculoskeletal condition	103 (4.2)	110 (4.5)	213 (4.3)
Renal condition	110 (4.5)	109 (4.4)	219 (4.5)
Other condition	51 (2.1)	35 (1.4)	86 (1.7)
Missing data	5 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.2)
≥1 Coexisting condition — no. (%)‡	860 (35.0)	842 (34.2)	1702 (34.6)

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
Age — yr	62.5±16.8	61.4±17.3	62.0±17.1
Male sex — no. (%)	1311 (53.4)	1258 (51.1)	2569 (52.2)
Primary diagnosis — no. (%)†			
Cardiovascular condition	326 (13.3)	342 (13.9)	668 (13.6)
Respiratory condition	413 (16.8)	422 (17.1)	835 (17.0)
Gastrointestinal condition	551 (22.4)	514 (20.9)	1065 (21.7)
Neurologic condition	177 (7.2)	195 (7.9)	372 (7.6)
Sepsis	413 (16.8)	396 (16.1)	809 (16.4)
Trauma	240 (9.8)	262 (10.6)	502 (10.2)
Metabolic condition	68 (2.8)	71 (2.9)	139 (2.8)
Musculoskeletal condition	103 (4.2)	110 (4.5)	213 (4.3)
Renal condition	110 (4.5)	109 (4.4)	219 (4.5)
Other condition	51 (2.1)	35 (1.4)	86 (1.7)
Missing data	5 (0.2)	6 (0.2)	11 (0.2)
≥1 Coexisting condition — no. (%)‡	860 (35.0)	842 (34.2)	1702 (34.6)

⇒ Baseline: 年齢以外は同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
APACHE III score¶	72.6±29.2	73.2±29.6	72.9±29.4
APACHE III risk of death — %¶			
Median	20.9	22.0	21.5
IQR	8.5–46.0	8.7–46.7	8.6–46.5
SOFA score — median (IQR)¶¶	7 (4–10)	7 (5–10)	7 (5–10)
Organ support at randomization — no. (%)			
Invasive mechanical ventilation	1219 (49.6)	1267 (51.5)	2486 (50.5)
Renal-replacement therapy	342 (13.9)	360 (14.6)	702 (14.3)

¶ 予測死亡率はランダム化前の入院から最初の24時間で計算された。

⇒ Baselineは同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
APACHE III score¶	72.6±29.2	73.2±29.6	72.9±29.4
APACHE III risk of death — %¶			
Median	20.9	22.0	21.5
IQR	8.5–46.0	8.7–46.7	8.6–46.5
SOFA score — median (IQR)¶¶	7 (4–10)	7 (5–10)	7 (5–10)
Organ support at randomization — no. (%)			
Invasive mechanical ventilation	1219 (49.6)	1267 (51.5)	2486 (50.5)
Renal-replacement therapy	342 (13.9)	360 (14.6)	702 (14.3)

¶ 予測死亡率はランダム化前の入院から最初の24時間で計算された。

⇒ Baselineは同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	All Patients (N = 4919)
APACHE III score¶	72.6±29.2	73.2±29.6	72.9±29.4
APACHE III risk of death — %¶			
Median	20.9	22.0	21.5
IQR	8.5–46.0	8.7–46.7	8.6–46.5
SOFA score — median (IQR)¶	7 (4–10)	7 (5–10)	7 (5–10)
Organ support at randomization — no. (%)			
Invasive mechanical ventilation	1219 (49.6)	1267 (51.5)	2486 (50.5)
Renal-replacement therapy	342 (13.9)	360 (14.6)	702 (14.3)

¶ 予測死亡率はランダム化前の入院から最初の24時間で計算された。

⇒ Baselineは同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N=2457)	Long-Term Storage (N=2462)	All Patients (N=4919)
APACHE III score¶	72.6±29.2	73.2±29.6	72.9±29.4
APACHE III risk of death — %¶			
Median	20.9	22.0	21.5
IQR	8.5–46.0	8.7–46.7	8.6–46.5
SOFA score — median (IQR)¶	7 (4–10)	7 (5–10)	7 (5–10)
Organ support at randomization — no. (%)			
Invasive mechanical ventilation	1219 (49.6)	1267 (51.5)	2486 (50.5)
Renal-replacement therapy	342 (13.9)	360 (14.6)	702 (14.3)

¶ 予測死亡率はランダム化前の入院から最初の24時間で計算された。

⇒ Baselineは同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N=2457)	Long-Term Storage (N=2462)	All Patients (N=4919)
ABO blood group — no. (%)			
Group A	928 (37.8)	961 (39.0)	1889 (38.4)
Group B	310 (12.6)	303 (12.3)	613 (12.5)
Group O	1126 (45.8)	1105 (44.9)	2231 (45.4)
Group AB	92 (3.7)	93 (3.8)	185 (3.8)
Missing data	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Hemoglobin at ICU admission — g/liter	102±23.1	102±23.6	102±23.3
Hemoglobin at randomization — g/liter	77.4±12.8	77.3±13.0	77.3±12.9

⇒ Baselineは同等

Baseline Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N=2457)	Long-Term Storage (N=2462)	All Patients (N=4919)
ABO blood group — no. (%)			
Group A	928 (37.8)	961 (39.0)	1889 (38.4)
Group B	310 (12.6)	303 (12.3)	613 (12.5)
Group O	1126 (45.8)	1105 (44.9)	2231 (45.4)
Group AB	92 (3.7)	93 (3.8)	185 (3.8)
Missing data	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Hemoglobin at ICU admission — g/liter	102±23.1	102±23.6	102±23.3
Hemoglobin at randomization — g/liter	77.4±12.8	77.3±13.0	77.3±12.9

⇒ Baselineは同等

Transfusion Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	P Value
Patients who received ≥ 1 red-cell unit — no. (%)	2395 (97.5)	2402 (97.6)	0.85
No. of red-cell units transfused per patient — median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.89
Pretransfusion hemoglobin — g/liter†	74.4 $\pm$ 9.8	74.3 $\pm$ 10.2	0.55
Duration of storage of red-cell units per patient — days‡			
Mean	11.8 $\pm$ 5.3	22.4 $\pm$ 7.5	<0.001
Median (IQR)	10.7 (8.3–14.1)	21.4 (16.7–27.4)	<0.001
Time from randomization to first red-cell transfusion — hr			
Median	1.6	1.5	0.38
IQR	0.8–2.7	0.8–2.7	
Patients receiving transfusion of other blood components — no. (%)			
Platelets	226 (9.2)	198 (8.0)	0.15
Fresh frozen plasma	292 (11.9)	257 (10.4)	0.11
Cryoprecipitate	91 (3.7)	70 (2.8)	0.09

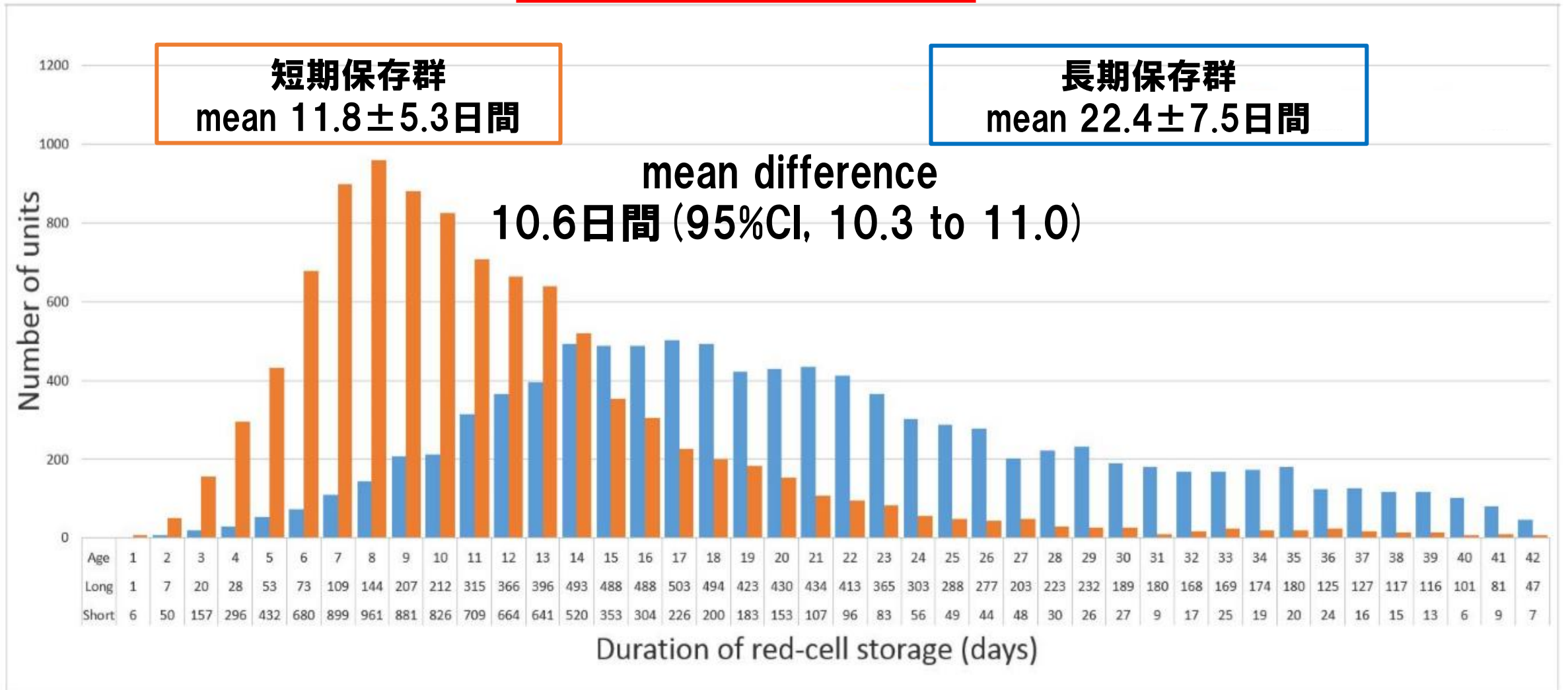
Transfusion Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	P Value
Patients who received ≥ 1 red-cell unit — no. (%)	2395 (97.5)	2402 (97.6)	0.85
No. of red-cell units transfused per patient — median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.89
Pretransfusion hemoglobin — g/liter†	74.4 $\pm$ 9.8	74.3 $\pm$ 10.2	0.55
Duration of storage of red-cell units per patient — days‡			
Mean	11.8 $\pm$ 5.3	22.4 $\pm$ 7.5	<0.001
Median (IQR)	10.7 (8.3–14.1)	21.4 (16.7–27.4)	<0.001
Time from randomization to first red-cell transfusion — hr			
Median	1.6	1.5	0.38
IQR	0.8–2.7	0.8–2.7	
Patients receiving transfusion of other blood components — no. (%)			
Platelets	226 (9.2)	198 (8.0)	0.15
Fresh frozen plasma	292 (11.9)	257 (10.4)	0.11
Cryoprecipitate	91 (3.7)	70 (2.8)	0.09



Transfusion Characteristics

※ 貯蔵期間の分布



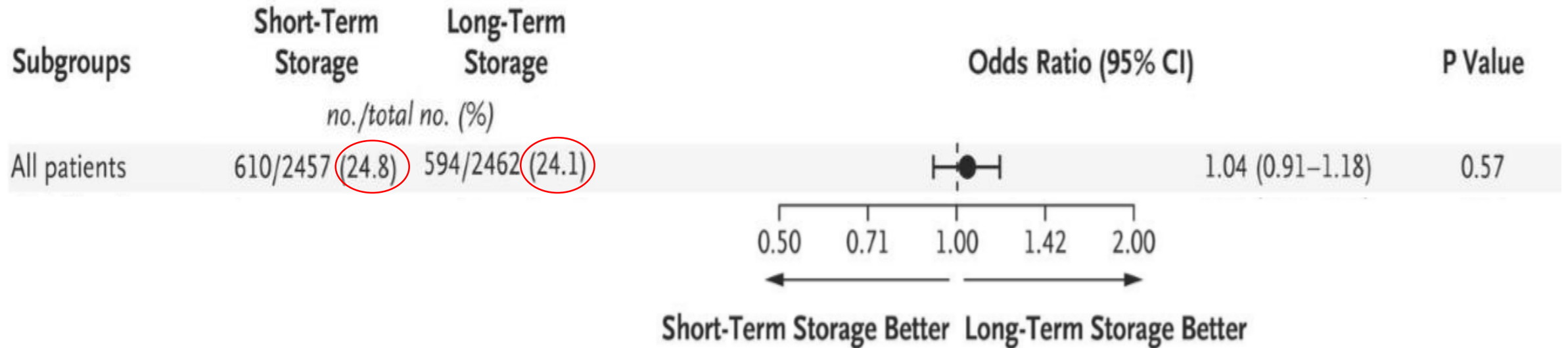
Transfusion Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	P Value
Patients who received ≥ 1 red-cell unit — no. (%)	2395 (97.5)	2402 (97.6)	0.85
No. of red-cell units transfused per patient — median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.89
Pretransfusion hemoglobin — g/liter†	74.4 $\pm$ 9.8	74.3 $\pm$ 10.2	0.55
Duration of storage of red-cell units per patient — days‡			
Mean	11.8 $\pm$ 5.3	22.4 $\pm$ 7.5	<0.001
Median (IQR)	10.7 (8.3–14.1)	21.4 (16.7–27.4)	<0.001
Time from randomization to first red-cell transfusion — hr			
Median	1.6	1.5	0.38
IQR	0.8–2.7	0.8–2.7	
Patients receiving transfusion of other blood components — no. (%)			
Platelets	226 (9.2)	198 (8.0)	0.15
Fresh frozen plasma	292 (11.9)	257 (10.4)	0.11
Cryoprecipitate	91 (3.7)	70 (2.8)	0.09

Transfusion Characteristics

Characteristic	Short-Term Storage (N = 2457)	Long-Term Storage (N = 2462)	P Value
Patients who received ≥ 1 red-cell unit — no. (%)	2395 (97.5)	2402 (97.6)	0.85
No. of red-cell units transfused per patient — median (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0.89
Pretransfusion hemoglobin — g/liter†	74.4 $\pm$ 9.8	74.3 $\pm$ 10.2	0.55
Duration of storage of red-cell units per patient — days‡			
Mean	11.8 $\pm$ 5.3	22.4 $\pm$ 7.5	<0.001
Median (IQR)	10.7 (8.3–14.1)	21.4 (16.7–27.4)	<0.001
Time from randomization to first red-cell transfusion — hr			
Median	1.6	1.5	0.38
IQR	0.8–2.7	0.8–2.7	
Patients receiving transfusion of other blood components — no. (%)			
Platelets	226 (9.2)	198 (8.0)	0.15
Fresh frozen plasma	292 (11.9)	257 (10.4)	0.11
Cryoprecipitate	91 (3.7)	70 (2.8)	0.09

Primary Outcome



◆ 90日死亡率に有意差なし

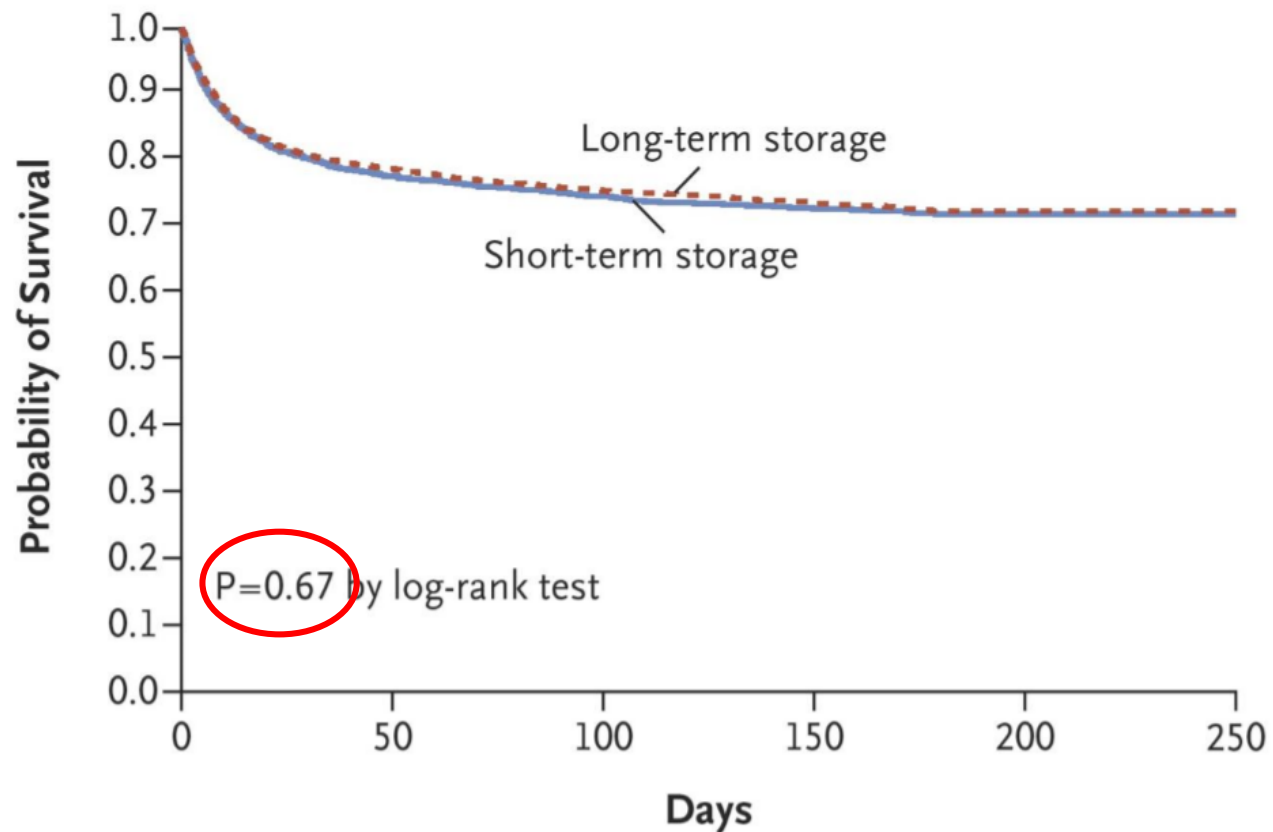
Primary Outcome

Outcome	Adjusted Odds Ratio*	95% CI	P value
90-day mortality	1.04	0.90-1.20	0.59

◆ Baselineの因子で調整しても有意差なし。

…APACHE III score、ランダム化時のHb値、血液型、施設、年齢

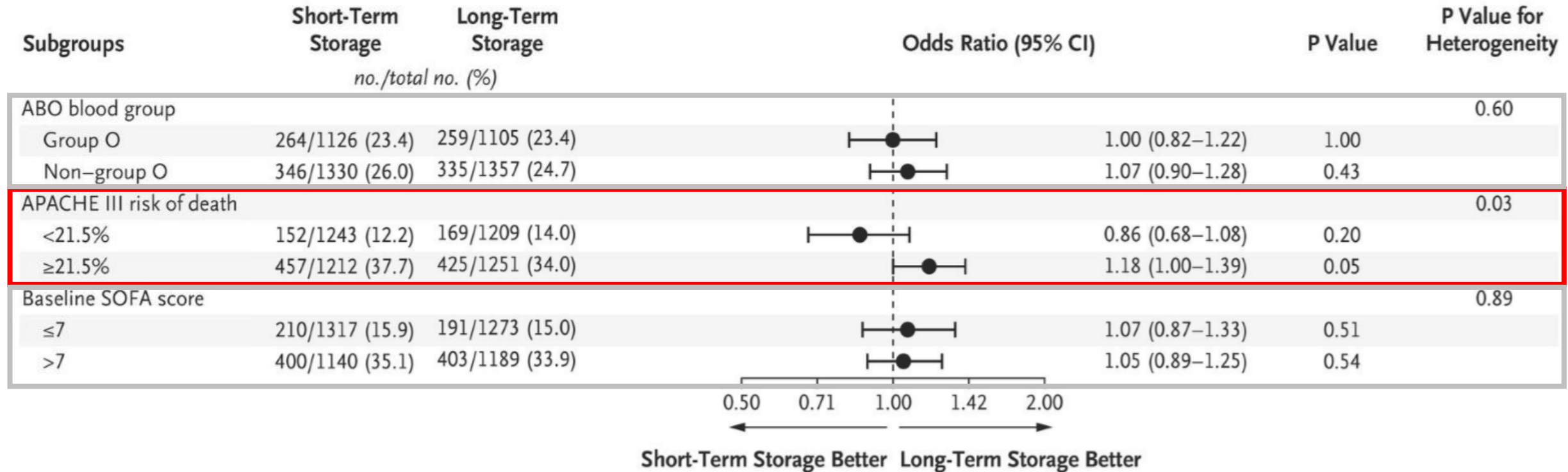
Primary Outcome



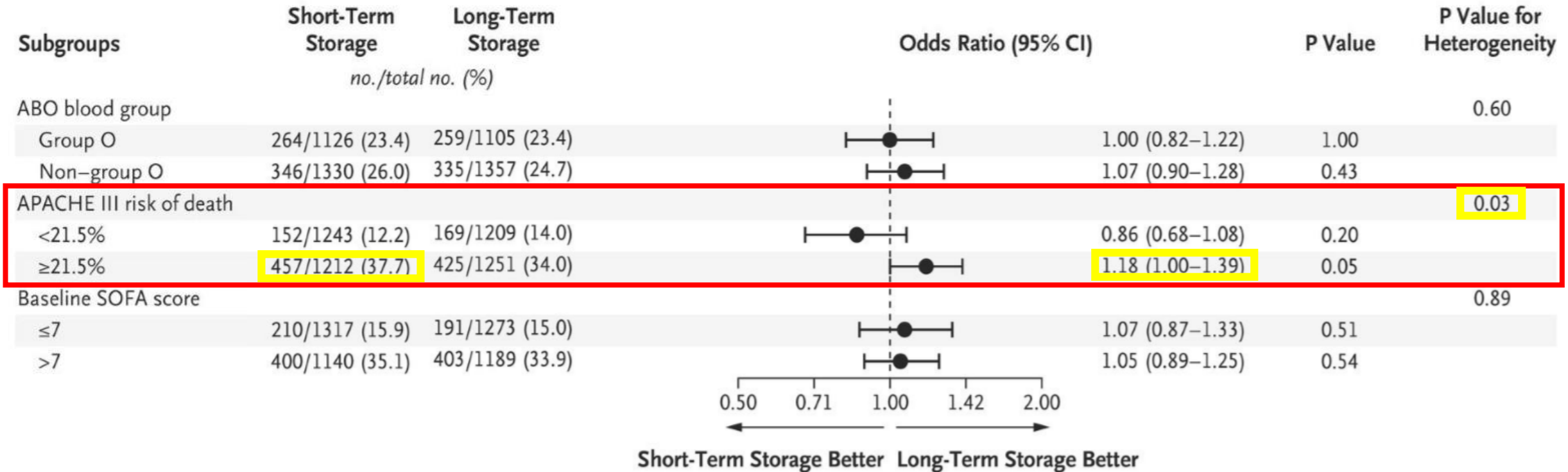
No. at Risk						
Long-term storage	2504	1939	1825	1767	425	83
Short-term storage	2490	1911	1802	1745	419	95

◆ 生存期間に有意差なし

Subgroup Analysis



Subgroup Analysis



- ◆ APACHE IIIによる入院予測死亡率が中央値より高い場合、短期保存群の方が90日死亡率が高い。

Secondary Analysis

Mean red cell age	Number*	90-day mortality % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Odds Ratio** (95% CI)	P Value
1 st quartile (<10.4 days)	1199	22.9 (20.4,25.3)	0.95 (0.79-1.15)	0.22	1.00 (0.82-1.23)	0.58
2 nd quartile (10.4-15.4 days)	1212	24.9 (22.4,27.4)	1.07 (0.89-1.29)	0.48	1.08 (0.88-1.31)	0.58
3 rd quartile (15.5-22.4 days)	1188	25.3 (22.7,27.8)	1.09 (0.90-1.31)	0.31	1.13 (0.92-1.37)	0.58
4 th quartile (>22.4 days)	1195	23.7 (21.2,26.1)	Reference category		Reference category	

◆ 貯蔵期間を四分位に調整しても、90日死亡率に有意差なし。

Secondary Analysis

	Number*	90-day mortality % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P Value	Adjusted Odds Ratio** (95% CI)	P Value
Received exclusively red cell units aged < 8 days	420	23 (19,27)	Reference category		Reference category	
Received one or more red-cell units aged 8 days or older	4374	24 (23,26)	1.07 (0.84-1.35)	0.59	1.01 (0.79-1.31)	0.91

◆ 貯蔵期間が8日以内でも、90日死亡率に有意差なし。

Secondary Analysis

	Number*	90-day mortality % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	P value	Adjusted Odds Ratio** (95% CI)	P value
Received exclusively red cell units aged > 35 days	143	20 (13,26)	Reference category		Reference category	
Received one or more red-cell units aged 35 days or younger	4651	24 (23,26)	0.76 (0.50, 1.15)	0.19	0.64 (0.40, 1.02)	0.06

◆ 貯蔵期間が35日以上でも、90日死亡率に有意差なし。

Secondary Outcome

Outcome	Short-Term Storage (N=2457)	Long-Term Storage (N=2462)	Odds Ratio (95% CI)		P Value
Death at day 28 — no. (%)	476 (19.4)	463 (18.8)		1.04 (0.90–1.20)	0.61
Death at day 180 — no./total no. (%)	687/2410 (28.5)	678/2414 (28.1)		1.02 (0.90–1.16)	0.75
Persistent organ dysfunction or death at day 28 — no. (%)	573 (23.3)	549 (22.3)		1.06 (0.93–1.21)	0.39
New bloodstream infection in ICU — no. (%)	35 (1.4)	39 (1.6)		0.90 (0.57–1.42)	0.65
Febrile nonhemolytic transfusion reaction — no. (%)	123 (5.0)	88 (3.6)		1.42 (1.07–1.88)	0.01
Duration of stay — median (IQR)					
Days in ICU	4.2 (2.0–9.3)	4.2 (1.9–9.4)			0.86
Days in hospital	14.5 (7.4–27.5)	14.7 (7.4–28.3)			0.42
Use and duration of organ support					
Invasive mechanical ventilation — no. (%)	1441 (58.6)	1460 (59.3)		0.97 (0.87–1.09)	0.64
Days alive and free of invasive mechanical ventilation — median (IQR)	25 (11–28)	25 (13–28)			0.81
Renal-replacement therapy — no. (%)	342 (13.9)	360 (14.6)		0.94 (0.80–1.11)	0.48
Days alive and free of renal-replacement therapy — median (IQR)	28 (22–28)	22 (22–28)			0.97

0.50 0.71 1.00 1.42 2.00

Short-Term Storage Better Long-Term Storage Better

◆ 発熱性非溶血性輸血反応は、
短期保存群の方が多い

Results

Primary outcome

- 短期保存群と長期保存群で90日死亡率に有意差なし
- Subgroup analysis ;
APACHE IIIによる入院予測死亡率が中央値より高い場合、
短期保存群の方が90日死亡率が高い。

Secondary outcome

- 発熱性非溶血性輸血反応は短期保存群の方が多い

Discussion①

ABLE trial

- 新鮮血群を8日以内と設定した事で、除外者が多かった。
… 登録された赤血球輸血を受けていない人が**約12%. 698人**の登録者を除外



TRANSFUSION trial

- より大きなサンプルサイズで検討
- 短期保存群: 利用できる適合赤血球輸血のうち**最も新しいもの**と設定
- 登録された赤血球輸血を受けていない人は**約1%のみ** (4994人中**49人**)

Discussion②

ABLE trial

- ランダム化から輸血投与までの時間が長く、輸血による効果を制限し、
両群間の違いを減らした可能性がある。
… 新鮮血群で10.3時間、非新鮮血群で9.7時間



TRANSFUSION trial

- 短期保存群で1.6時間、長期保存群で1.5時間と より短くした。

Discussion③

INFORM trial

- 両群間の貯蔵期間の差を少なくとも10日間にするため、Primary analysisに含まれたのはA型とO型のみであり、制限のあるアウトカムデータであった。



TRANSFUSION trial

- 全血液型で検討
- 両群間の貯蔵期間の差は10.6日間(95%CI, 10.3 to 11.0)

Discussion④

INFORM trial

- ICU入室患者の死亡率が低く、疾患の重症度が低かった可能性がある。
…ICU死亡率はサブグループ解析で**13.0%**



TRANSFUSION trial

- 90日死亡率が**24.5%**とより高く、より疾患の重症度が高い

Discussion⑤

TRANSFUSION trial

➤ Secondary outcome

発熱性非溶血性輸血反応は短期保存群の方が多い

➤ 発熱性非溶血性輸血反応の発症機序は不明

➤ ミトコンドリアDNAに規定されるDAMPs[※]の関与の可能性 (※DAMPs; damage-associated molecular patterns; 傷害関連分子パターン)

➤ 貯蔵**早期: 1～2週間に蓄積**されると推測

Limitation

TRANSFUSION trial

- 投与する輸血の保存期間は、事前に指定されていたのではなく、それぞれの施設の輸血部で決定された。
- Secondary analysisにおいて、
貯蔵期間が35日以上 of 輸血のみを受けた群でも死亡率に影響なし。
→ ただし、35日以上 of 輸血を受けた患者数は相対的に少なかった。

Conclusion

TRANSFUSION trial

- 重症患者に新鮮血を投与することによって
臨床的に有意な利益はなし
- 現在国際的に実用化されている
古い赤血球輸血から使用する、という方法を支持

私見

- 新鮮血を使用しなくても、生存率に影響はない。
- むしろ、APACHE IIIによる入院予測死亡率が中央値より高い場合や、輸血の副作用の頻度は、新鮮血群の方が高かった。

⇒ 従来通り、古い血液製剤から使用していくことになるだろう。