

# 外傷診療における輸液・輸血管理

大阪市立大学大学院医学研究科救急医学 教授 溝端康光

キーワード：出血性ショック, Damage Control Resuscitation, Deadly triad

連絡先：大阪市立大学大学院医学研究科救急医学 溝端康光

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1丁目4-3

## 1. はじめに

重症外傷において大量出血は主要な死因の一つであり、救命率向上のためには迅速に止血を完了させることがきわめて重要である。その中心となるのは、手術やIVRといった物理的な止血術であり、従来大量出血患者に対する輸液・輸血を用いた体液管理は、出血により失った循環血液量を補充するものととらえられていた。しかし近年、外傷に伴う血液凝固障害の病態の理解がすすむにつれ、輸液・輸血における血液凝固能への効果が考慮されるようになった。本稿では、外傷に伴う血液凝固障害について概説するとともに、止血効果を考慮した、外傷診療における輸液・輸血管理について最近の知見を紹介する。

## 2. 外傷における凝固障害

1982年、腹部血管損傷に対する手術と転帰についての報告のなかで、Kashukらは外傷におけるvicious cycleの概念を提唱した<sup>1)</sup>。報告症例の死亡原因の多くが出血であったが、そのうち約半数は損傷血管の修復が終了した後の凝固障害による死亡であった。大量出血の患者では、低体温、組織の低酸素、アシドーシスが生じ、さらに低体温とアシドーシス自体が凝固障害を引き起こすことで出血が増加するといった悪循環に陥るとされ、この悪循環は、“vicious cycle”と名付けられた。この悪循環を改善できなければ患者は死にいたることから、これら凝固障害、低体温、アシドーシスは、外傷における“deadly triad”あるいは“lethal triad”と呼称される。

緊急手術が必要な重症外傷のうち、低体温は約

6割で合併するとされる<sup>2)</sup>。低温環境で受傷することや、熱放散を増加させるアルコール飲酒や薬物服用を伴っていることが一因となる。さらに、麻酔や鎮静薬、大量の輸液・輸血、そして脱衣や蘇生処置といった治療行為自体も低体温の誘因となり、緊急開腹手術では体温低下が時間当たり平均4.6℃にも達する<sup>2)</sup>。体温が34℃以下に低下すると、血小板の凝集能や接着能、凝固因子活性の低下といった凝固障害、線溶系亢進が生じる<sup>3)</sup>。

また、組織の低灌流、低酸素により外傷患者は容易に代謝性アシドーシスに陥る。アシドーシスの進行とともに血液凝固機能が障害され、第II因子や第X因子などの凝固因子活性は、pH7.2では約50%に、pH7.0では10%に低下する<sup>4)</sup>。

大量輸液による血液希釈も血液凝固障害の原因となる。ドイツのTrauma Registryを用いた研究では、救急室に搬入された時点で既に34%の症例に凝固障害が生じていた<sup>5)</sup>。そしてこれらの症例では、病院前の投与輸液量が増加するに従い、血液凝固障害の発生頻度が高くなり、2リットルでは約40%に、4リットルでは約70%にのぼった。

従来、外傷における凝固障害は、大量出血に伴う血液凝固因子の消費、大量の輸液投与による血液凝固因子の希釈、代謝性アシドーシス、低体温が原因で引き起こされる“resuscitation associated coagulopathy”であると考えられていた。しかし近年、外傷そのものにより受傷早期から血液凝固障害が生じることが認識されるようになった<sup>6,7)</sup>。Brohiらは、受傷後30分以内にすでに凝固障害が認められること、そして病院にへ

リコプターで搬送されるような重症外傷においては、約4人に1人が病院到着時すでに凝固障害に陥っていることを報告した<sup>8)</sup>。このなかで、解剖学的重症度が増すに従い血液凝固障害の合併頻度も増加していた。一方、Cosgriffらは、ISSからみた組織の損傷の程度、ショック、アシドーシス、低体温の程度と凝固障害の合併頻度の関連を検討し<sup>9)</sup>、組織損傷にショックや代謝性アシドーシスが加わるにつれて合併頻度が高くなり、すべてが揃った症例ではほぼ100%に凝固障害が生じるとしている。

このように、近年、外傷における凝固障害は組織損傷と組織低灌流により引き起こされると考えられるようになってきた。Brohiらは、その病態としてprotein Cの活性化による抗凝固反応とPAI-1の減少による線溶の亢進を提唱している<sup>8,10)</sup>。一方、丸藤らは、外傷における血液凝固障害は線溶亢進型DICであると主張する<sup>11)</sup>。いずれにしろ、外傷における凝固障害が、消費性や希釈性、代謝性アシドーシス、低体温に起因するといったものから、組織損傷そのものとショック、さらには、炎症反応に起因するものであるという考えに変化してきた。血液凝固障害を合併した外傷の死亡率は、非合併症例の約4倍に達することから<sup>8)</sup>、血液凝固障害の改善を目標とした治療戦略の必要性が再認識されている。

### 3. Damage control resuscitation

外傷そのものに伴って凝固障害が生じるという概念が広がる中で、止血を得るための治療戦略として、外科的止血やIVRによる物理的な止血に加え、bloody vicious cycleに対応することの重要性が認識され、大量出血に対する輸液・輸血を用いた蘇生は、循環を維持することを目指したaggressive resuscitation から、damage control resuscitation (DCR) へと変化してきた。

Damage controlとは、外傷により既に侵襲が加わり大量出血に陥っている患者をdeadly triadに陥らせないように蘇生する治療戦略で、1993年にRotondoらにより提唱された<sup>12)</sup>。彼らは46例の穿通性腹部外傷について、その手術方法と転

帰の検討を行い、根本治療を目指した術式を遂行した場合と、手術をできるだけ早く終了してICUに帰室するという術式を行った場合とでは、特に重症例において後者の治療戦略が救命率を向上させることを明らかにし、初回手術を止血と汚染回避に重点をおいたabbreviated surgeryとすることの重要性を報告した。Damage controlの基本は3つのステップにより構成される。第一のステップとして、止血と汚染回避のための簡便な手術を迅速に行う。その後、第2ステップではICUに帰室し低体温、アシドーシス、凝固障害という生理学的異常を回復させる。さらに第3ステップのplanned re-operationにおいて修復・再建のための手術を行う、というものである。

このような手術と集中治療を組み合わせた治療戦略に加え、DCRはdeadly triadに陥らせないために救急室あるいは病院前から始まる蘇生戦略として提唱された。DCRは、加温・復温、アシドーシスの補正、そしてbalanced resuscitationや止血を目標とした輸液・輸血管理からなる<sup>13)</sup>。

#### 3-1. 大量輸液の功罪

DCRの輸液管理では、“balanced resuscitation”が推奨される。“balanced resuscitation”は、“controlled resuscitation”あるいは“delayed resuscitation”，また、低血圧を容認する点からは“permissive hypotension”，“hypotensive resuscitation”と表現されることもある。ただし、balanced resuscitationは、単に輸液開始を遅らせる、あるいは血圧を低く保つというのではなく、臓器灌流と出血リスクのバランスを取りながら管理しつつ、迅速な止血を行うというものであることは認識しておくべきである。

1918年、Cannonは、生理食塩水の投与が循環の改善をもたらす一方で、血液が希釈され粘稠度が低下する危険性について言及している<sup>14)</sup>。そして、血圧を上昇させることによって止血に必要な凝血塊が“pop off”される危険性にふれ、輸液投与は外科医が出血を止める準備ができるまで待つべきであると指摘した。近年では、蘇生に伴う大量輸液投与が、ARDSの合併率を上昇さ

表1 大量輸液による障害

細胞障害
細胞内アシドーシス
酵素活性の低下
リン酸化障害
脱分極障害
炎症
Phospholipase A2活性化
TNF- $\alpha$ の放出
IL-6, IL-8, IL-10の増加
代謝・内分泌
グルコース代謝障害
インスリン分泌障害
異化の亢進
心臓
不整脈
心収縮能の低下
呼吸器
肺水腫
ARDS
消化器
透過性亢進・bacterial translocation
イレウス
縫合不全
軟部組織
創治癒の遅延
Abdominal Compartment Syndrome
血液凝固
希釈性障害
粘度低下
中枢神経
神経伝達物質の障害

せるとともに、イレウスや縫合不全、abdominal compartment syndromeの合併頻度を高めることが知られるようになった<sup>15)</sup>(表1)。大量輸液と死亡率との関連について、米国のNational Trauma Data Bankを用いた検証が行われている<sup>16)</sup>。対象の約半数で病院前輸液が実施されていたが、ロジスティック多重解析により、病院前輸液が死亡のオッズ比を1.11に上昇させることが示された。さらに、サブグループ解析では、鈍的よりも穿通性外傷で、そして正常血圧よりもショック症例で、病院前輸液投与の死亡オッズ比が高くなる。また、救急室での輸液投与量と死亡との関連についての検討では、特に高齢者において、投与輸液量が1.5Lを超えるとオッズ比が3倍近くに上昇する<sup>17)</sup>。このように、病院前や救急室での大量輸液投与は、生存率を改善しないばかりか逆に悪化させる危険性があると認識されるようになった。

### 3-2. Balanced resuscitation

こうしたなか、1994年にBickellらは、穿通性外傷を対象としたRCTにより病院前輸液の救命効果について検討した<sup>18)</sup>。結果、直ちに輸液を開始した群では救命率が62%であったのに対し、輸液投与を遅らせた群では70%と有意に高いことを報告した。これ以降、balanced resuscitationについて無作為化した研究や、後方視的検討が実施されている<sup>19-22)</sup>(表2)。Balanced resuscitationの手法については、輸液開始のタイミングを遅らせるものや、目標血圧や輸液投与量を調整する方法があるが、その結果は、死亡率の有意な低下が認められたものと認められなかったものが混在している。有意な改善が得られなかった研究では、対象例のもとの死亡率が低いことが影響した可能性がある。また報告されたのが、一般化しづらい一定の条件下での検討であることにも注意する必要がある。たとえばBickellらの研究対象は穿通性外傷のみであり、平均年齢も31歳と若年者が多くを占める。さらにMorrisonらの研究も、対象の93%が穿通性外傷の手術症例であり、65mmHgと50mmHgを最低の収縮期血圧と設定したものの、実際には69mmHgと65mmHgで管理されていた。また、手術までの時間は15分から19分と極めて短時間である。Dukeの報告も全て穿通性外傷が対象で、手術までは平均9分であった。また、Turnerらは無作為化したとしているが、実際のプロトコルのコンプライアンスは低い。Duttonらは、鈍的外傷も対象に含むが、100mmHgと70mmHgを目標血圧としながらも実際は114mmHgと100mmHgであり、目標血圧を定めた蘇生の難しさを示している。

ATLS第9版では新たな改訂内容として、“balanced resuscitation”が追加され、第8版で1～2Lとしていた初期輸液投与量を1Lに変更したが<sup>23)</sup>、前述のようにbalanced resuscitationが効果的であるのは、限定された状況下であり、その結果を日本の外傷診療にそのまま導入するのは危険である。我が国では穿通性外傷が3%と少なく、頭部外傷の頻度が高い。また、高齢者が多いという特徴がある。さらに、多くの施設では搬入

表2 Balanced resuscitation に関する報告

報告者 報告年	研究デザイン 症例数	群分け	結果	問題点
Bickell 1994	randomized N=592 until operation	Immediate vs Delayed	死亡率の低下 (38 vs 30%)	すべて穿通性外傷 平均 31 歳
Turner 2000	randomized N=1309 until hospital	Immediate vs Delayed	有意差なし (10.4 vs 9.8%)	プロトコールコンプライアンスが低い (31%、80%) 死亡率 10%
Dutton 2002	randomized N=110 (aim SBP)	100mmHg vs 70mmHg	有意差なし (7.3 vs 7.3%)	鈍的を含む 実際は 114 vs 100 mmHg、平均 31 歳、 死亡率 7.3%
Morrison 2011	randomized N=100 (minimal MAP)	65mmHg vs 50mmHg	24 時間以内死亡率の低下 (21.7 vs 13.6%)	手術症例のみ 93%が穿通性外傷 実際は 69 vs 65 mmHg 手術まで 15~19 min 平均 32 歳
Duke 2012	retrospective N=307 (iv 150ml)	Normal vs Restricted	死亡率の低下 (37 vs 21%)	すべて穿通性外傷 手術まで 9 分 平均 27 歳

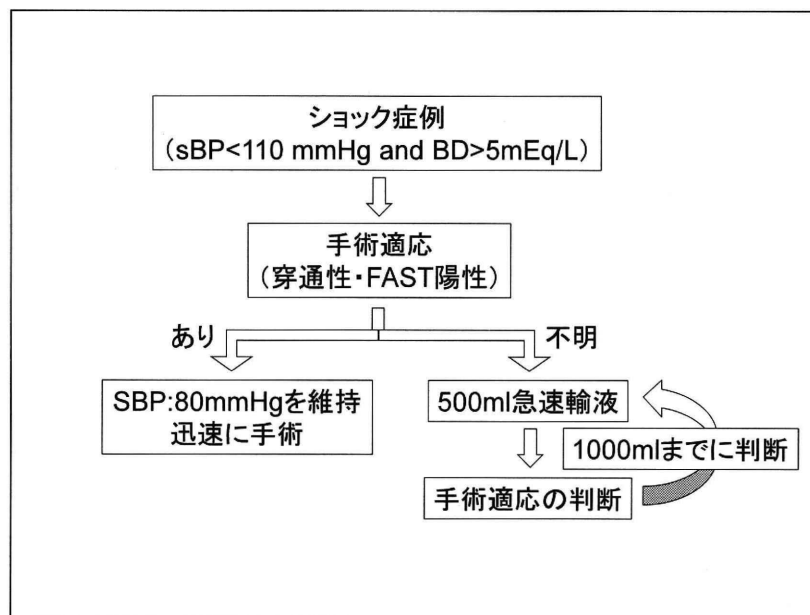


図1 Balanced resuscitation の適応と方法

National Institute for Health and Clinical Excellence.; Pre-hospital initiation of fluid replacement therapy in trauma. [www.nice.org](http://www.nice.org), より改変

後30分以内に手術を開始できないであろう。

当科でのbalanced resuscitationのアルゴリズムを図1に示す。明らかに手術適応と判断できる場合、つまり穿通性外傷や、FASTで胸腔腹腔内に液体貯留が確認できるなどの症例では、

80mmHg程度の血圧を維持しつつ迅速に手術に向かう。手術が必要かどうか不明な場合には、初期輸液療法として500ccの急速輸液をしながら、循環の反応を確認しつつ1000ccまでに手術の必要性を判断する。



表3 RBC/FFP 比と転帰についての報告

報告者	研究デザイン	High ratio		Low ratio		p
		ratio	死亡率	ratio	死亡率	
Holcomb 2008	Multi-center retrospective N=466	≥1:2 24hr	40.4% 30day	<1:2 24hr	59.6% 30day	<0.01
Duchesne 2008	Single-center retrospective N=135	1:1(≥1:2) 24hr	26% In-hospital	1:4(<1:2) 24hr	87.5% In-hospital	0.0001
Kashuk 2008	Single-center retrospective N=133	1:2 6hr	Survivor median	1:4 6hr	Non-survivor median	<0.001
Sperry 2008	Multi-center retrospective N=415	≥1:1.5 12hr	28%:48h 4%:24h	<1:1.5 12hr	35%:48h 13%:24h	0.202 0.012
Gunter 2008	Single-center retrospective N=259	≥1:1.5 24hr	41% 30day	<1:1.5 24hr	62% 30day	0.008
Duchesne 2009	Single-center retrospective N=135	1:1 End of surgery	28%	1:4 End of surgery	51%	0.03

### 3-3. Hemostatic resuscitation

Hemostatic resuscitationでは血液凝固能の改善を目指して、RBC、FFP、血小板といった血液製剤の投与を早期に大量に行う。2007年、Borgmanらはcombat support hospitalに搬送された246症例を対象に、投与された血液製剤の比率と転帰との関連について検討し、RBCに対してFFPの投与比率が低い症例に比較し、比率が1:1.4と多くのFFPが投与された症例では死亡率が有意に低いことを報告した<sup>24)</sup>。この研究報告の後、RBCとFFPの投与比率と死亡率についていくつかの検討がなされ(表3)、高い比率でFFPを投与することにより有意に死亡率が低下することが報告された<sup>25-30)</sup>。ただし一方で、これらの報告におけるサバイバルバイアスの危険性も指摘されている<sup>31)</sup>。これは、出血による死亡例の多くが急性期死亡であり、高比率が達成できるまでの間に死亡することが上記の結果をもたらすというものである。実際、一定の時点での投与比率で見ると、比率の上昇にともない有意な死亡率の低下が得られるが、時間の因子を加えると有意な死亡率の変化は認められなかった。現在このサバイバルバイアスの影響を明らかにすべく、米国

において多施設研究が実施されている<sup>32)</sup>。また、血小板、FFP、RBC製剤の投与比率として、1:1:1と1:1:2を比較する多施設のRCTが行われ、24時間および30日後の死亡率には有意な差を認めなかったが、止血達成率の改善、出血による死亡の減少が、FFPと血小板の割合が多い群において認められたことが報告された<sup>33)</sup>。

### 4. Massive transfusion protocol

一定の比率にもとづいて血液製剤を迅速に大量投与するためには、血液製剤の入手手順(MTP: massive transfusion protocol)を、事前に定めておく必要がある。実際、米国では外傷センターの85%でMTPが策定されており<sup>34)</sup>、MTPを導入することによって、外傷患者の転帰が改善したという報告もある<sup>35-37)</sup>。しかし一方で、FFPの大量投与に伴う危険性について警鐘がなされている<sup>38)</sup>。特に、大量輸血が必要でなかった症例では、肺炎や敗血症の合併頻度が4倍に、ARDSの合併頻度が12倍にも達するとされる。このため、大量輸血を必要とする症例を見分け、どの症例にMTPを発動すべきかを判断する指標が必要であり、その指標としてTASHスコア<sup>39)</sup>、

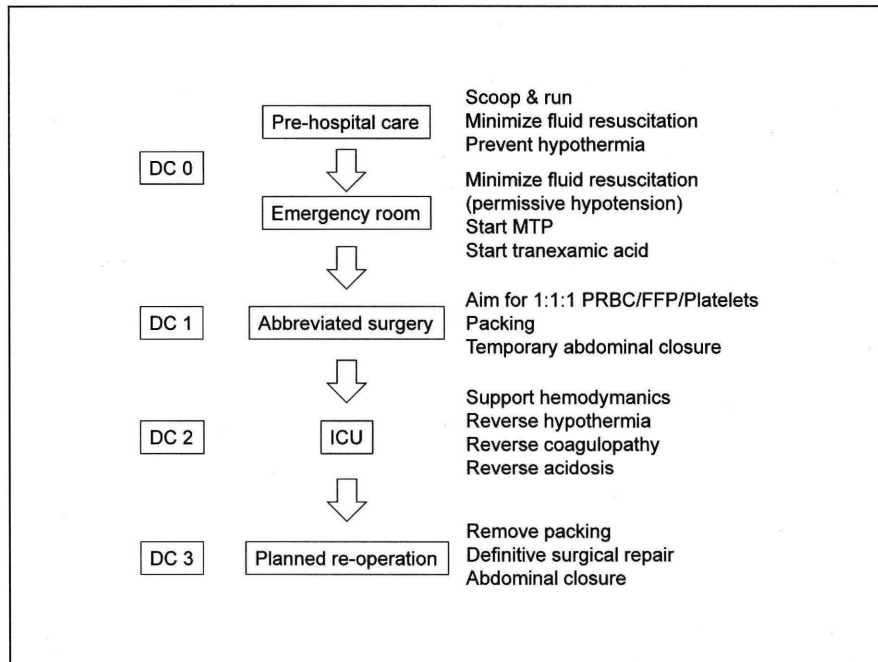


図2 Damage control の各ステップにおける DCR  
Kaafarani, G.C.; Damage control resuscitation in trauma. Scand J Surg, 2014 より改変

McLaughlin<sup>40)</sup>, ABC<sup>41)</sup>, TBSS<sup>42)</sup> が報告されている。一方で, Harrisらは“Physician decision and experience have been found to be just as accurate”と述べ, 大量輸血が必要となる症例を見極める手法として, 医師の経験や勘といったものの重要性も指摘している<sup>43)</sup>。

## 5. DCSとDCR

Bloody vicious cycleに陥らせないように外傷患者の診療を進めるうえで, DCRとDCSを並行して実施することが重要である。図2にdamage controlの各ステップにおけるDCRの内容を示す<sup>13)</sup> (図2)。病院前や救急初療室では迅速にDCSの適応例を選別しつつ, 術前の輸液制限をおこなって高比率でFFPを投与する。DC1における初回手術では, 短時間で手術を終了するとともに高比率での血液製剤投与を継続する。DC2であるICU管理では, 低体温の回復, 凝固障害, アシドーシスの改善に努める。

Duchesneらは, DCRを, damage control laparotomy (DCL) に組み入れることによって生存率が改善することを報告した<sup>44)</sup>。彼らは従来の蘇生手技のもとDCLを行った群と, DCRの管

理のもとDCLを実施した群を比較し, もとものと重症度に相違はないものの, DCRの併用により30日生存率が54.8%から73.6%に改善したと報告した。DCRにより, DCSそのものの実施頻度が減少するという報告もある<sup>45)</sup>。また, アリゾナ大学では2008年からDCRを導入しているが, 2006年から2008年の843例の緊急開腹術について検討した結果, open abdomenの状態 ICUに帰室する症例が53例から15例に減少していた。さらに, 全体の死亡率も21.9%から12.9%へと低下した。このようにDCRを実施することで, DCL自体の必要性が低くなり, 従来, 救命のために犠牲にしていた臓器あるいは四肢の温存ものぞめるようになった。

## 6. まとめ

大量出血を伴う外傷の救命においては, 単に物理的止血を行うだけではなく, bloody vicious cycleを回避することを念頭に置いた治療戦略が必要となる。具体的にはDCSとDCRを並行して実施することが重要で, これにより救命率の向上が得られる可能性がある。ただし, DCRにおけるbalanced resuscitationの適応, さらに

hemostatic resuscitationにおける血液製剤の適正比率, MTPの発動基準などについては, 今後さらなる検討が必要である.

## 引用文献

- 1) Kashuk JL, Moore EE, Millikan JS, Moore JB. Major abdominal vascular trauma--a unified approach. *J Trauma*. 1982 ; 22(8): 672-9.
- 2) Gregory JS, Flancbaum L, Townsend MC, Cloutier CT, Jonasson O. Incidence and timing of hypothermia in trauma patients undergoing operations. *J Trauma*. 1991 ; 31(6): 795-8 ; discussion 8-800.
- 3) Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004 ; 56(6): 1221-8.
- 4) Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma*. 2003 ; 55(5): 886-91.
- 5) Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007 ; 38(3): 298-304.
- 6) Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma*. 2008 ; 65(4): 748-54.
- 7) Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*. 2012 ; 43(1): 26-32.
- 8) Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003 ; 54(6): 1127-30.
- 9) Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited. *J Trauma*. 1997 ; 42(5): 857-61 ; discussion 61-2.
- 10) Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Annals of surgery*. 2007 ; 245 (5) : 812-8.
- 11) 丸藤 哲, 澤村 淳, 早川 峰, 菅野 正, 久保田 信, 上垣 慎, et al. 外傷急性期の血液凝固線溶系 ―現在の世界的論点を整理する―. *日本救急医学会雑誌*. 2010 ; 21 : 765-78.
- 12) Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR, 3rd, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993 ; 35(3): 375-82 ; discussion 82-3.
- 13) Kaafarani HM, Velmahos GC. Damage Control Resuscitation In Trauma. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2014 ; 103 (2) : 81-8.
- 14) Canon WB, Fraser J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1918 ; 70:618-21.
- 15) Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Jr., Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006 ; 26(2): 115-21.
- 16) Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associat-

- ed with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Annals of surgery*. 2011 ; 253(2): 371-7.
- 17) Ley EJ, Clond MA, Srouf MK, Barnajian M, Mirocha J, Margulies DR, et al. Emergency department crystalloid resuscitation of 1.5 L or more is associated with increased mortality in elderly and nonelderly trauma patients. *J Trauma*. 2011 ; 70(2): 398-400.
- 18) Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *The New England journal of medicine*. 1994 ; 331(17): 1105-9.
- 19) Turner J, Nicholl J, Webber L, Cox H, Dixon S, Yates D. A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. *Health technology assessment*. 2000 ; 4(31): 1-57.
- 20) Dutton RP. Low-pressure resuscitation from hemorrhagic shock. *International anesthesiology clinics*. 2002 ; 40(3): 19-30.
- 21) Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011 ; 70(3): 652-63.
- 22) Duke MD, Guidry C, Guice J, Stuke L, Marr AB, Hunt JP, et al. Restrictive fluid resuscitation in combination with damage control resuscitation: Time for adaptation. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012 ; 73(3): 674-8.
- 23) Subcommittee A, American College of Surgeons' Committee on T, International Awg. Advanced trauma life support (ATLS(R)): the ninth edition. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013 ; 74(5): 1363-6.
- 24) Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007 ; 63(4): 805-13.
- 25) Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Annals of surgery*. 2008 ; 248(3): 447-58.
- 26) Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma*. 2008 ; 65(2): 272-6 ; discussion 6-8.
- 27) Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma*. 2008 ; 65 (2) : 261-70 ; discussion 70-1.
- 28) Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, Alarcon LH, Minei JP, Cuschieri J, et al. An FFP:PRBC transfusion ratio  $\geq 1 : 1.5$  is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma*. 2008 ; 65(5): 986-93.
- 29) Gunter OL, Jr., Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma*. 2008 ; 65(3): 527-34.
- 30) Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, Timmer JR, Barbeau JM, Marr AB, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced

- coagulopathy. *J Trauma*. 2009 ; 67 (1): 33-7 ; discussion 7-9.
- 31) Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Jr., Melton SM, George RL, Reiff DA, et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*. 2009 ; 66 (2) : 358-62 ; discussion 62-4.
- 32) Holcomb JB, Fox EE, Wade CE, Group PS. The PROspective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2013 ; 75(1 Suppl 1): S1-2.
- 33) Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1 : 1 : 1 vs a 1 : 1 : 2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2015 ; 313(5): 471-82.
- 34) Schuster KM, Davis KA, Lui FY, Maerz LL, Kaplan LJ. The status of massive transfusion protocols in United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion*. 2010 ; 50(7): 1545-51.
- 35) Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA, Jr., et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*. 2008 ; 64(5): 1177-82 ; discussion 82-3.
- 36) Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009 ; 66(6): 1616-24.
- 37) Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Purtill M, Maggio PM, et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009 ; 209 (2): 198-205.
- 38) Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010 ; 210(6): 957-65.
- 39) Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) -Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006 ; 60 (6): 1228-36 ; discussion 36-7.
- 40) McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma*. 2008 ; 64 (2 Suppl): S57-63 ; discussion S.
- 41) Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma*. 2009 ; 66(2): 346-52.
- 42) Ogura T, Nakamura Y, Nakano M, Izawa Y, Nakamura M, Fujizuka K, et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014 ; 76(5): 1243-50.
- 43) Harris T, Thomas GO, Brohi K. Early fluid resuscitation in severe trauma. *BMJ*. 2012 ; 345 : e5752.
- 44) Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, et al. Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advan-

- tage. J Trauma. 2010 ; 69(1): 46-52.
- 45) Higa G, Friese R, O'Keeffe T, Wynne J, Bowlby P, Ziemba M, et al. Damage control laparotomy: a vital tool once overused. J Trauma. 2010 ; 69(1): 53-9.