

Figure 1. Changes in serum MDA concentration. Values at different time points are expressed as percentages of the preoperative value (see text). In group C, values significantly increased at time points 6 to 8 (*group C vs groups A and B, $P < .05$; **group C vs groups A, B, and D, $P < .05$). MDA, Malondialdehyde.

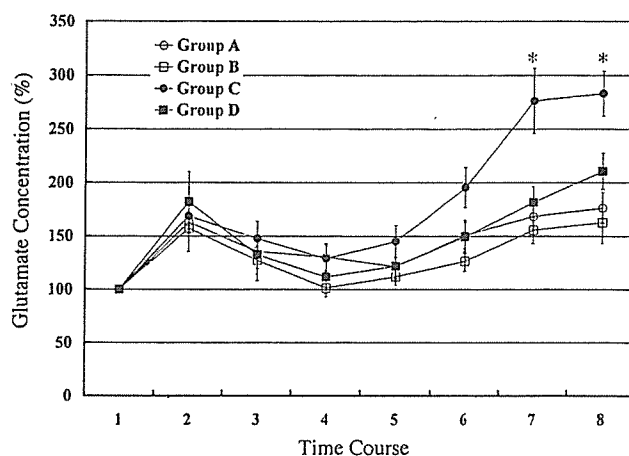


Figure 3. Changes in serum glutamate concentration. Values at different time points are expressed as percentages of the preoperative value (see text). In group C, values significantly increased compared with that in all other groups during the rewarming phase (*group C vs groups A, B, and D, $P < .001$).

the loss of cerebral autoregulation,²¹ which may result in cerebral vasoconstriction. This, in turn, may lead to a global reduction in cerebral blood flow. Moreover, phenomena such as low flow-induced astrocyte edema²² and cerebral vasospasm may also contribute to a further reduction in cerebral blood flow, particularly at the penumbral region.

Brain ischemia initiates a complex cascade of metabolic events, several of which involve the generation of nitrogen and oxygen free radicals. These free radicals and related reactive chemical species mediate much of the damage that occurs after transient brain ischemia and in the penumbral region of infarcts caused by permanent ischemia.²³ Free

radical species lead to oxidation of lipids, protein, and nucleic acid, which might alter cellular function in a critical way, resulting in neurologic injury and subsequent neurologic dysfunction.^{24,25} Aldehydes, such as MDA and 4-hydroxy-2-nonenal, have been well-known products of lipid peroxidation.^{14,26} HEL is a novel lipid hydroperoxide-modified lysine residue formed in the earlier stage of lipid peroxidation by oxidative modification of linoleic acid or arachidonic acid.^{16,17} To our knowledge, it has not been previously used as a marker of free radical production in a cerebral infarction model. Be-

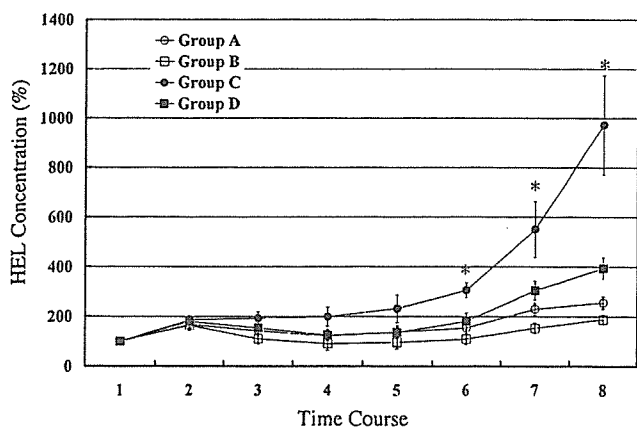


Figure 2. Changes in serum HEL concentration. Values at different time points are expressed as percentages of the preoperative value (see text). In group C, values significantly increased compared with that in all other groups at points 6 to 8 (*group C vs groups A, B, and D, $P < .001$). HEL, Hexanoyl-lysine.

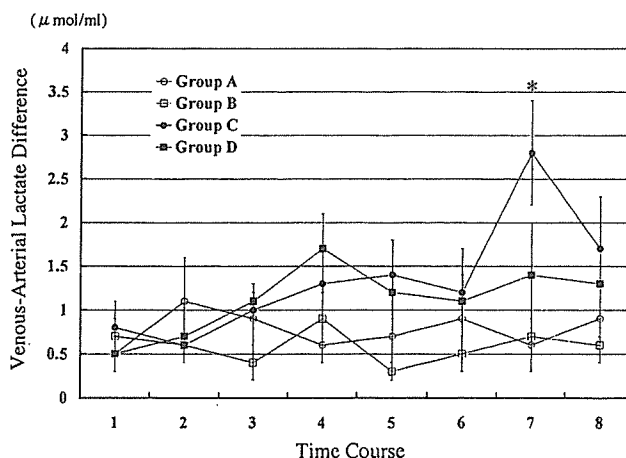


Figure 4. Level of VALD. Values are shown at different time points (see text). In group C, VALD was significantly greater than that in the intact groups at 28°C in the rewarming phase (*group C vs groups A and B, $P < .001$). VALD, Venous-arterial lactate difference.

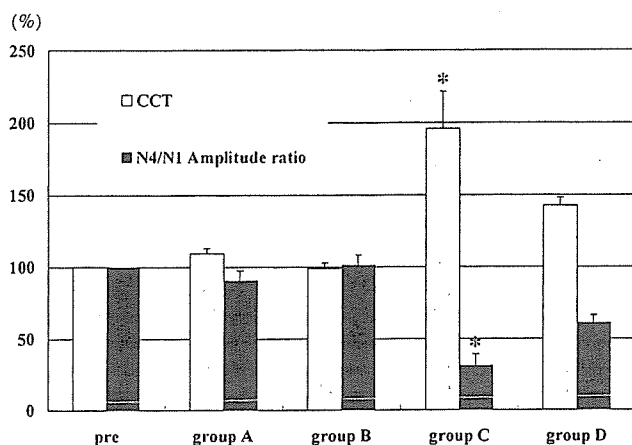


Figure 5. Changes in CCT and N4/N1 amplitude ratio. Values are expressed as percentages of the preoperative values (see text). In group C, postoperative CCT was significantly prolonged compared with that in all other groups. The postoperative N4/N1 amplitude ratio in group C decreased significantly compared with that in all other groups (*group C vs groups A, B, and D, $P < .0001$). CCT, Central conduction time.

cause brain is a fat-rich tissue, we believe that HEL can be a reliable biochemical marker of free radical production induced by ischemic brain injury.

In the present study, the animals in group C (the cerebral infarct group) showed a remarkable increase in serum HEL and MDA at the end of ASCP. These findings suggested that ASCP induced ischemia in brains with old cerebral infarction, which resulted in accelerated free radical production. Moreover, in group C, we observed a prolongation of CCT and a decrease in the N4/N1 amplitude ratio, whereas none of these changes were seen in the intact animals. Previous studies demonstrated that impaired somatosensory evoked potential was associated with cerebral injury in permanent ischemic models.^{27,28} Our findings were consistent with the above findings in the sense that we also found brains with old infarction showing functional impairment with acceleration of free radical production caused by ischemia during ASCP, whereas the intact brain showed no such evidence of ischemic damage.

The animals in group D (the edaravone-treated infarct group) showed a reduction in the level of serum MDA and HEL concentrations compared with those in the non-edaravone-treated infarct animals. A decrease in postoperative CCT prolongation and the recovery of postoperative N4/N1 amplitude ratio were also noted in group D, suggesting that free radical scavenging was effective in reducing neurologic dysfunction after ASCP in brains with old infarction. Although the cerebral protective effect of edaravone in acute cerebral ischemia is well described,^{9,10,22} to our knowledge, this is the first report

demonstrating the neuroprotective effect of edaravone during CPB for permanent cerebral infarction.

In our study, increasing free radical production was found from the point of ASCP termination until the end of the experiment in group C. Serum glutamate also showed a parallel increase during the rewarming phase in this group. In the rewarming phase, VALD also became greater in group C, perhaps indicating an acceleration of anaerobic glycolysis in the brain tissue.²⁹ These findings may be explained by neural cell damage being worsened by accelerated free radical production and increased cellular metabolism. It is important to note that the serum concentration of glutamate decreased in the edaravone-treated infarct group (group D) in this study. This suggests that edaravone attenuated ischemic and free radical-mediated neural cell damage and by doing so, reduced neurologic dysfunction that was documented by the results of somatosensory evoked potential examination in group D. From the above results, it is evident that in brains with old infarction, free radical scavenging provides an effective way to attenuate functional and metabolic damage to neural cells within the chronic penumbra region in the rewarming phase after ASCP.

However, the present study has a number of important limitations. Although it can be assumed from the biochemical assessment performed in the present study that brain ischemia causes free radical production in the chronic penumbra region, the actual regional cerebral blood flow during ASCP was not measured. Thus, the relationship between ischemia and free radical-mediated neurologic injury is not directly evident. Transcranial Doppler sonography or near-infrared spectroscopy may be used to measure regional cerebral blood flow.³⁰ Moreover, we could not perform brain histopathology to document ischemia-induced tissue damage in a graded manner.

Conclusions

We examined the influences of prophylactic administration of edaravone, a free radical scavenger, on brains with or without old cerebral infarction in dogs undergoing ASCP. Cerebral ischemia occurred during experimental ASCP resulting in postoperative neurologic dysfunction, which was attenuated by prophylactic administration of edaravone. It is therefore expected that prophylactic administration of edaravone could be useful for brain protection in ASCP for high-risk patients with a history of cerebral infarction.

References

1. Di Eusanio M, Schepens MAAM, Morshuis WJ, Di Bartolomeo R, Pierangeli A, Dossche KM. Antegrade selective cerebral perfusion during operations on the thoracic aorta: factors influencing survival and neurologic outcome in 413 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1080-6.
2. Swain JA, McDonald TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Ceckler T. Low-flow hypothermic CPB protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;102:76-84.

3. Sukurada T, Kazui T, Tanaka H, Komatsu S. Comparative experimental study of cerebral protection during aortic arch reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:1348-54.
4. Hagl C, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Spielvogel D, et al. Neurologic outcome after ascending aorta-aortic arch operations: effect of brain protection technique in high risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1107-21.
5. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BAH, Terada H, Yamashita K, Takinami M. Improved results of atherosclerotic arch aneurysm operations with a refined technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:491-9.
6. Kazui T, Washiyama N, Bashar ABH, Terada H, Yamashita K, Takinami M, et al. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:3-9.
7. Washiyama N, Kazui T, Takinami M, Yamashita K, Fujita S, Terada H, et al. Experimental study on the effect of antegrade cerebral perfusion on brains with old cerebral infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:734-40.
8. Ohkura K, Kazui T, Yamamoto S, Yamashita K, Tarada H, Washiyama N, et al. Comparison of pH management during antegrade selective cerebral perfusion in canine models with old cerebral infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:378-85.
9. Mizuno A, Umemura K, Nakashima M. Inhibitory effects of MCI-186, free radical scavenger, on cerebral ischemia following rat middle cerebral artery occlusion. *Gen Pharmacol.* 1998;30:575-8.
10. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:222-9.
11. Kazuchika S, Kazui T, Terada H, Umemura K, Ikeda Y, Bashar ABH, et al. Experimental study on the protective effects of edaravone against ischemic spinal cord injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1586-92.
12. Smith AL, Hoff JT, Nielsen SL, Larson CP. Barbiturate protection in acute focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1974;5:1-7.
13. Takamatsu Y, Watanabe T. Studies on the concentrations of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (MCI-186) in dog plasma and cerebral spinal fluid. *Jpn Pharmacol Ther.* 1997;25(suppl):S1785-91.
14. Lantos J, Temes G, Roth R, Morvay G. Alterations in malondialdehyde concentration of jugular vein blood following transient brain ischemia: the effect of lactic acidosis. *Acta Physiol Hung.* 1994;82:229-36.
15. Ohkawa H, Ohnishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric reaction. *Anal Biochem.* 1979;95:351-8.
16. Kato Y, Mori Y, Makino Y, Morimatsu Y, Hiroi S, Ishikawa T, et al. Formation of N ϵ -(hexanonyl)lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide. *J Biol Chem.* 1999;274:20406-14.
17. Kato Y, Osawa T. Detection of lipid hydroperoxide-derived modification with polyclonal antibodies. *Methods Mol Biol.* 2002;186:37-44.
18. Paulson OB. Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. *Neurology.* 1970;20:63-77.
19. Tanaka H, Kazui T, Sato H, Inoue N, Yamada O, Komatsu S. Experimental study on the optimum flow rate and pressure for selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:651-7.
20. Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, Liu M, Mizuno Y, Urabe T. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke.* 2005;36:2220-5.
21. Watanabe T, Oshikiri N, Inui K, Kuraoka S, Minowa T, Hosaka J, et al. Optimal blood flow for cooled brain at 20°C. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:864-9.
22. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influence on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med.* 2004;4:193-205.
23. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol.* 1999;9:119-31.
24. Lewen A, Matz P, Cfan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma.* 2000;17:871-90.
25. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanism involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neurol.* 1992;32(suppl):S22-7.
26. Toshino H, Hattori N, Urabe T, Uchida K, Tanaka M, Mizuno Y. Postischemic accumulation of lipid peroxidation products in the rat brain: immunohistochemical detection of 4-hydroxy-2-nonenal modified proteins. *Brain Res.* 1997;767:81-6.
27. Meyer KL, Dempsey RJ, Roy MW, Donaldson DL. Somatosensory evoked potentials as a measure of experimental cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 1985;62:269-75.
28. Skeigh JW, Havill JH, Frith R, Kersel D, Marsh N, Ulyatt D. Somatosensory evoked potentials in severe traumatic brain injury: a blinded study. *J Neurosurg.* 1999;91:577-80.
29. Michenfelder JD, Middle JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology.* 1991;75:130-6.
30. Yamashita K, Kazui T, Tarada H, Washiyama N, Suzuki K, Bashar AH. Cerebral oxygenation monitoring for total arch replacement using selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:503-8.

人工心肺中の脳保護 —逆行性脳灌流—

大西佳彦*

国立循環器病センター手術部麻酔科

<要旨>

逆行性脳灌流 (RCP) は弓部大動脈置換手術での新たな脳保護法として開始された。その方法は簡便であり、手術操作や手術時間延長の妨げとならないことから幅広く普及した。しかし、その脳保護効果には時間的制約が大きく、また、脳浮腫や高次機能低下という問題点が判明したため限られた症例でしか使用されなくなった。しかしながら、RCPによる頭部冷却や空気、debrisによる塞栓予防の効果は確実である。今後は循環停止や選択的順行性送血と組み合わせてRCPを有効に利用する発展が望まれる。(臨床麻酔 2006; 30: 471-8)

キーワード：弓部大動脈置換手術、逆行性脳灌流、超低体温人工心肺

はじめに

逆行性脳灌流法は弓部大動脈置換手術など脳へ送血している頸動脈を操作する手術で使用される脳保護法の1つであり、当初は空気や塞栓除去することを主な目的として単純循環遮断後の再灌流前に短時間行われていた¹⁾。その方法は、上大静脈(SVC)に挿入された脱血管から逆向きに送血を行うという単純な方法であり、吻合操作中にも持続して行う逆行性脳灌流が新たな脳保護法として確立されてきた²⁾。その容易さから欧米を中心として多くの施設で施行されるようになったが、時間的限界がある程度判明してきたため、現在では一時ほど多くの報告は見られなくなっている。

1. 弓部置換手術における脳保護法

現在の弓部置換手術では、脳保護法として主に3種類の方法が用いられており、それぞれ長短を

*Yoshihiko Ohnishi

〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病センター手術部麻酔科；医長

もち合わせている。

① 超低体温単純循環停止 (Circulatory Arrest : CA)

人工心肺下に脳温 16℃ 以下の超低体温として、頭部を冷却しながら単純に人工心肺の循環を停止して血管吻合操作を行う方法である。術野は簡潔で血液の流出がほとんどないため、視野が良く手術操作がしやすい長所がある。

欧米ではまだ多くの施設でこの方法が利用されている。20℃ 以下の超低体温では脳酸素需要が大きく低下することを利用した脳保護法であるが、40分を越えるCAでは脳障害発症率が大きく増加するとされており、時間的制約はある。また、再灌流時に空気やdebrisなどを押し込むことから塞栓の発症が生じる危険性がある。

② 選択的順行性脳分離灌流 (Selective Antegrade Cerebral Perfusion : SCP)

左右それぞれの総頸動脈に選択的に送血管を挿入して、順行性に灌流する方法である。生理的で

あり常に脳への酸素供給が維持されることになる。欧米で実験的に開始された当初は灌流量が多過ぎて脳浮腫などの問題が生じた。その後、本邦で改良工夫されて、超低体温と低流量を組み合わせることで安全に施行されるようになった。超低体温下での総血流量は300~500 ml/min前後、灌流圧は30~40 mmHgを維持している。手術操作が煩雑となること、複数の送血管により術視野が悪くなるなどの欠点が挙げられる。

最近では無名動脈をクランプした右腋窩動脈からの送血や、左鎖骨下動脈からも送血して椎骨動脈血流を維持するなどの工夫もされている。人工心肺装置や技術向上により、超低体温に伴う止血凝固能低下、臓器傷害や人工心肺時間延長を防止するために、最近では超低体温から25℃前後、そして中等度低体温(28℃前後)でのSCPも試みられている³⁾。流量は500~800 ml/min前後、灌流圧は50~60 mmHgが必要となる。

③ 逆行性脳灌流 (Retrograde Cerebral Perfusion : RCP)

20℃以下の超低体温下にして、循環停止から上大静脈の脱血管から逆向きに送血を行うことにより脳灌流を維持する方法である。当初は、やや頭位を下げた体位として15~20 mmHg程度の中心静脈圧(CVP)を目標に送血を行っていたが、個人差があることと絶対的流量不足から術後に譫妄や高次機能低下症例が比較的多くみられた⁴⁾。現在では25 mmHg程度まで圧を上げているが、時間的には60分前後が限界とされている。流量は個人差があるが200~700 ml/min程度となる。いずれにしてもRCPは単純循環遮断の補助的効果しか望めず、あくまでも超低体温下に施行することが必要である。

RCPでの上大静脈からの送血ではその多くが、鎖骨下静脈や奇静脈へと流れ、頭部静脈への流入は少ないと考えられる。さらに実際のRCP中には弓部3分枝より少量の血液流出が確認されるが、解剖学的に頭蓋内静脈洞への流入には20~30

mmHg以上の高い圧が必要とされており、RCP自体の効果を疑う意見もある。

2. 弓部置換手術における脳保護法の変遷

1970年代には、弓部置換手術をCA下に施行していた。超低体温下での脳酸素需要の大きな低下を期待しての脳保護法であるが、時間的には30~40分が限界であった。

その後、1980年代には選択的に総頸動脈にカニューレションして送血を行う、SCPを超低体温下に施行する施設が日本を中心に増加した。しかし、その操作は煩雑であり、送血量の設定も厳密に行う必要があるため、欧米では限られた施設での使用にとどまっていた。SCPでは新たなポンプにより下半身とは別に頭頸部に送血を行う必要がある。また、低体温の程度や送血分枝数により送血量や灌流圧の設定を変えていく必要があるため、人工心肺操作者の熟達が必要となる。

RCPはCAに少し手を加えるだけで施行できる簡便な方法であり、手術操作中の持続による脳保護法としては本邦で最初に報告された²⁾。SVCの脱血管をテーピングして、送血管および下大静脈(IVC)の脱血管を遮断し、人工心肺回路内シャントを利用してSVC脱血管より送血を行うことになる。軽度頭位を下げたトレンデレンブルグ体位として、20 mmHg前後の中心静脈圧を維持する(Fig. 11)。送血は10℃以下に冷却した血液で灌流を行うことにより、脳温を低く維持する効果も望める。この方法でのRCPにより、実際に脳灌流が逆行性に還流されていることは、網膜色素血流法やラジオアイソトープ法などにより確認されているが、その流量は非常に少なく、冷却された脳組織酸素代謝量さえも十分に補えるだけの量はないことも判明した⁵⁾。そのためRCPには時間的制約があり、45~60分を越える症例では脳機能障害が増加するとされてきた。また、その灌流には個人差があるためか、高頻度で術後

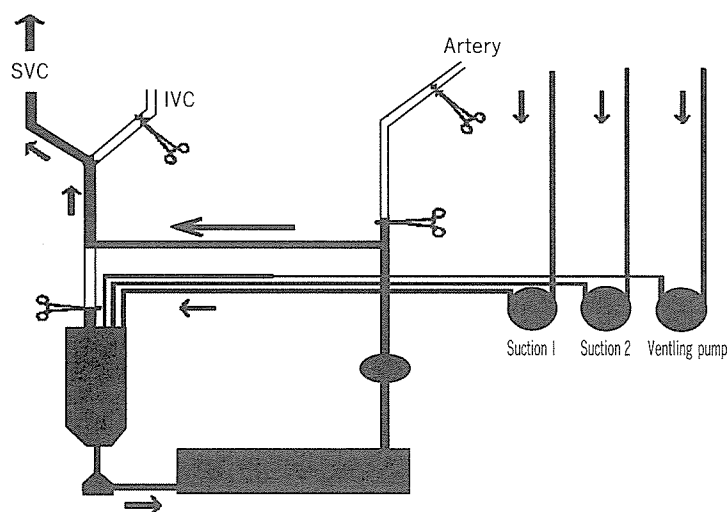


Fig. ① Retrograde cerebral perfusion can be easily performed using the bypass connecting between arterial and venous lines and clamping the IVC.
SVC: superior vena cava, IVC: inferior vena cava.

一時的な譫妄状態や高次機能低下が報告されてきた⁴⁾。

現在は、手術操作に時間がかかると予想される症例では、SCPが選択される施設が増加してきている。SCPでは腋窩動脈からの送血による右総頸動脈一側送血など操作を簡便にするとともに塞栓を予防する工夫がいろいろと試みられている⁶⁾。部分弓部置換や上行置換手術で大動脈遮断が不可能な症例ではCAや短時間RCPが施行される場合もある。

SCPでは右腋窩動脈送血による右総頸および右椎骨動脈送血と左総頸動脈、左鎖骨下動脈の3分枝送血を行うことにより頸部4分枝すべてへの送血を行うことが可能となる。こうしたSCPでは生理的な脳血流が完全に維持されるため、25~28℃程度の中等度低体温で管理することで、凝固能保持や人工心肺時間短縮に努めることも試みられている。

遠位弓部大動脈瘤に対して側開胸で手術が施行される症例で弓部大動脈遮断ができない場合には大腿動脈送血によるRCPが試みられることがある。大腿動静脈からカニューレションして人工心

肺を開始、そのまま超低体温へと移行して下行大動脈を遮断する。この時点より脱血量を調節して、CVPを20~25 mmHgへと維持する。肺動脈もしくは左房ベントを利用しながら、肺動脈への血流の脱血を適宜行う。大腿動脈からの送血量は1~1.5 l/min程度となる。この方法により下肢に送血された血液は、超低体温のため、ほとんど消費されずに高い酸素飽和度を維持した状態で上半身へと還流されることになる⁷⁾。このRCP法により弓部3分枝置換手術も可能となる (Fig. ②)。

3. 逆行性脳灌流による脳保護法の実際

前記したようにRCPは血液温18℃以下の超低体温での使用が原則となる。超低体温では、脳酸素消費量は常温時の10%程度まで低下する。したがって、CAであっても30分程度は酸素需給バランスが保持されることになり、RCPは少しでもこの状態を長く維持するための補助的手段と位置づけられる。

上大静脈にカニューレションした脱血管をテー

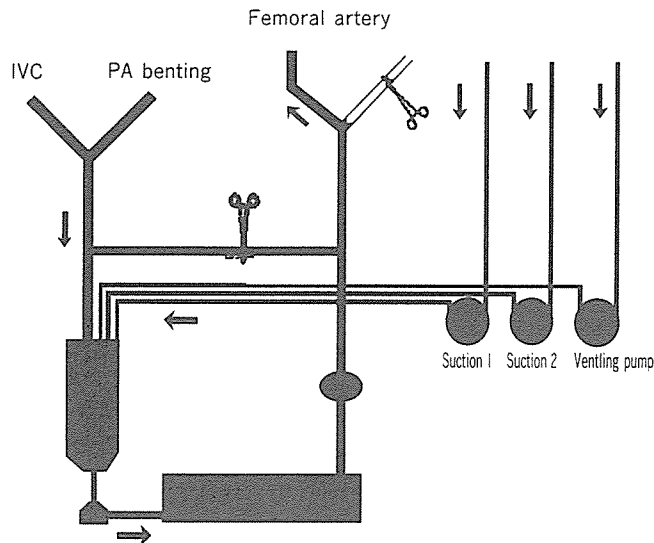


Fig. ② Modified retrograde cerebral perfusion is performed during distal aortic arch aneurysm surgery through the left thoracotomy. The SVC blood flow is returned from the IVC via the perfusion of the lower half of the body. PA: pulmonary artery.

ピング結紮して、10～16℃に冷却した血液を送血することになる。送血の方法としては、前記したように側臥位開胸手術で、下行大動脈を遮断した状態で大腿動脈から送血する症例もある。この方法でも酸素飽和度は95%以上維持された血液が脳灌流へと送血されることになる⁷⁾。

頸静脈弁の存在や静脈洞流出路の形状からRCPでは20～25 mmHg以上の灌流圧を維持する必要がある。脳内毛細血管での灌流圧が25 mmHg以上になると浮腫が起こり重篤な状態になるとされているが、そのレベルでのモニタリングは不可能である。われわれは頸静脈球部へカテーテルを挿入することにより、静脈弁を越えた部位での圧を指標として灌流圧をコントロールしている。この方法によりある程度は静脈弁の問題は解決することになる⁸⁾。灌流圧25 mmHgを維持するのに必要な人工心肺からの灌流量は200～700 ml/min程度となる。

超低体温下RCPでの血中二酸化炭素濃度(Paco₂)の管理として、pH-statを用いること

により有意に灌流量が増加するとされている⁹⁾。反面、脳浮腫などからか譫妄や高次機能低下が増加するとの報告もある。生理的な灌流を考慮すると α -statもしくは軽度Paco₂を増加させた管理のほうが無難なようである。

RCPのモニタリングとして経頭蓋的ドブラーの利用も報告されているが、高齢者や女性では側頭部からの計測が困難な症例も多い¹⁰⁾。眼底血流の測定も報告されているが連続性という点で欠点となる。簡便さという点では近赤外分光法(near infrared spectroscopy: NIRS)が、前額部に貼付するだけで連続測定が可能であり有用となる⁸⁾。SCPにおいて右腋窩動脈からの一側送血時などは左右前額部に装着することにより、左半球への血流維持確認も可能となる。ただし、NIRSは前額部という限られた部位にしか装着できないため、脳前頭葉全体の酸素化変化は把握できるが脳内局所の変化は測定できない。

NIRSによる測定では、超低体温単純循環遮断では酸素化ヘモグロビンの急激な低下がみられる

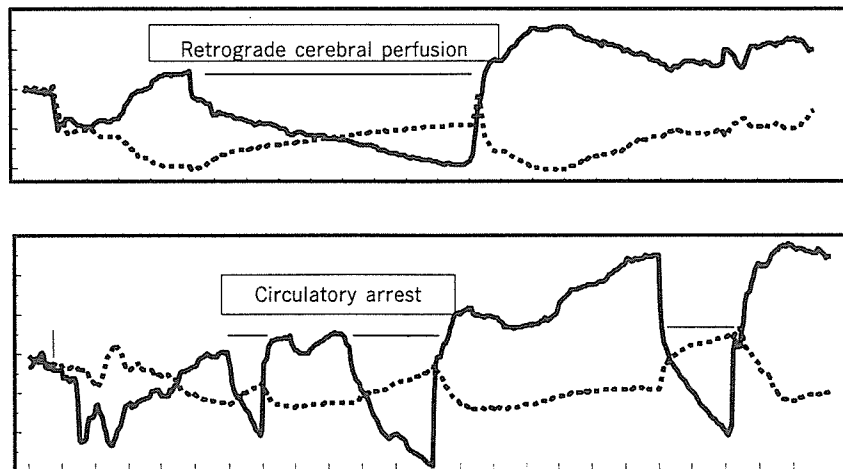


Fig. ③ Changes in oxyhemoglobin (continuous line) and deoxyhemoglobin (dot line) measured by near infrared spectroscopy. Upper frame showed gentle decreasing of oxyhemoglobin and increasing of deoxyhemoglobin during retrograde cerebral perfusion. Lower frame showed acute decreasing of oxyhemoglobin during simple circulatory arrest.

が、RCPでは緩徐な低下となる (Fig. ③)。この酸化ヘモグロビンの緩徐低下は45~60分間継続し、RCPを終了して通常の順行性灌流に戻すことにより回復がみられる。ただ、NIRSによるモニタリングは静脈系の影響が大きいとされている。静脈に灌流しているRCPで酸化ヘモグロビン増加がみられるのは当然であり、十分に毛細血管レベルでの灌流をモニターできているかどうかは判明していない。

3分枝の吻合が終了すると、RCPによりグラフ内を血液で充満させて空気や浮遊するdebrisを十分に洗い流して除去した後に順行性送血へと戻す。RCP中には左室内に空気が貯留することがあるため、左室、左房ベントにより十分除去することが重要となる。

4. 逆行性脳灌流の問題点

RCPによる脳保護法では、術後に多くの症例で譫妄や脳障害を認めるという報告も多い⁹⁾。また、45~60分を越える長時間では脳障害の発症

率が上昇することも報告されている。RCPという非生理的な灌流により脳への血流が確実に維持されるかという大きな疑問となる。頸部静脈には逆流防止のための静脈弁が多くの症例で見られること、脳内静脈洞へ逆流させるためには高灌流圧が必要となることなどもRCP血流維持に不利な点となる。実際にRCPで送血される量のうち、脳内を還流されるのは1~5%程度とされており、多くは上腕や奇静脈を介して下半身へと還流されている。

① 脳灌流量の絶対的不足

まずRCPによる灌流では実際に脳への血流が維持されているかどうかの問題がある。前記したように、CVP圧を20~25mmHgとしている実際の臨床では、頸部動脈分枝から少量の血液灌流が観察される。私的な印象として、RCPによる灌流には症例ごとの個体差が大きいように感じられる。NIRSによる酸化ヘモグロビン低下の程度にも大きく個体差がみられ、低下速度が早い症例では脳灌流量が絶対的に少ないと考えられる。

非生理的な血行動態であるため、静脈洞流入や静脈弁での個人差が影響しているためと推定される。

次に脳酸素需給バランスを考慮すると、超低体温下でも RCP では絶対量が不足している。RCP もしくは循環停止直後に順行性に脳灌流された血液酸素飽和度を比較すると差を認めなかったという報告もある¹¹⁾。RCP 中に弓部3分枝より還流してくる血液の酸素飽和度を経時的に観察すると、最初は80%程度であったのが、40分後には全症例で40%以下であった。RCPでの酸素供給量は通常の常温下に比べて数%以下であると推測される。

2 脳浮腫と高次的機能障害

超低体温下の単純循環停止と RCP を比較して、数カ月後の一時的譫妄や高次機能低下症例が RCP に多くみられたという報告がある。また、超低体温循環停止下で頭部表面冷却を行うことにより RCP と脳障害発症頻度に差がないという報告もある。RCP 時間の長さや高次機能低下には関係を認めないという報告もある^{12,13)}。つまり RCP を行うこと自体によりその長さとは関係なく高次機能低下や譫妄、脳障害が発症する可能性があるということになる。そのため RCP では脳浮腫や高次機能低下という合併症が、その有用性を上回る可能性もある。動物実験では RCP において 35 mmHg 以上の灌流を継続しても脳浮腫はみられなかったとの報告もあるが、高灌流圧を持続することは合併症を引き起こす可能性が高いと考えられる。

5. 今後期待される逆行性脳灌流法

われわれの施設では、最近は腋窩動脈送血の SCP を原則としており、RCP を使用する機会は減っている。ただ、遠位弓部から下行の大動脈瘤や III B の逆行性解離症例など側開胸手術において近位端が遮断できない症例では、前記した下行大動脈を遮断した大腿動脈からの送血による RCP

を現在でも併用している。また、少なくとも CA よりも、RCP と頭部周辺冷却を併用することでより脳保護効果があると考えており、弓部での遮断ができない上行大動脈置換術などにおいて短時間 RCP を施行することもある。

RCP により空気や塞栓を洗い出すことができるのは確実である。CA 終了時に RCP を短時間使用することにより、脳塞栓予防には多少なりとも有用と考えられる。高灌流圧で RCP を持続することは、脳血流量は増加するが脳浮腫、脳合併症を増加させるリスクがある。間欠的に灌流圧を上げることにより、持続 RCP による合併症を減少させ、より効果的な脳灌流を維持できたとの報告もある¹⁴⁾。

心臓保護法として、順行性および逆行性の心筋保護液注入法は確立されている。脳においても同様に、順行性と逆行性脳灌流併用による脳保護法も考えられる。脳保護としてマンニトール、リドカイン、バルビツレート類やさまざまな抗炎症作用薬が試みられているが、脳保護液という概念は未だ確立されていない。今後の研究に期待される。

RCP 操作は至って簡便であり、手術時間延長や術操作の妨げとはなりにくい。少なくとも頭部冷却、空気や debris を洗い流して塞栓予防を行う効果があることは確実であり、単純循環遮断より脳保護法として有用と考えられる。いずれにしても、RCP の効果には個体差が大きいいため、その効果を確実にモニタリングする方法を確立する必要がある。NIR はその可能性が最も高いと考えられるが、今後さらなる検討が必要であろう。さらに、非侵襲的に脳圧や脳内動脈血流のモニタリングができるようになれば RCP が再び多くの施設で使用される可能性もある。

まとめ

RCP による脳保護法は、簡便であり弓部置換手術の新しい脳保護法として広く用いられていた。しかし、RCP による脳灌流量は絶対的に不足していること、そして脳浮腫や高次機能低下の

問題が判明したため、現在では限られた施設、限られた症例でしか使用されていない。ただし、塞栓や空気を洗い流す効果や脳内を冷却する効果は明白であり、CAやSCPと併用することにより有用と考えられる。今後、モニタリング方法の確立や脳保護液の研究が進めば、再び脚光を浴びる可能性がある。

文 献

- 1) Lemole GM, Strong MD, Spagna PM, et al: Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982 ; 83 : 249-55
- 2) Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, et al: Surgical treatment of aneurysm or dissection involving the ascending aorta and aortic arch, utilizing circulatory arrest and retrograde cerebral perfusion. *J Cardiovasc Surg* 1990 ; 31 : 553-8
- 3) Zierer A, Aybek T, Risteski P, et al: Moderate hypothermia (30 degree C) for surgery of acute type A aortic dissection. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 53 : 74-9
- 4) Okita Y, Takamoto S, Ando M, et al: Mortality and cerebral outcome in patients who underwent aortic arch operations using deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion: no relation of early death, stroke, and delirium to the duration of circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 115 : 129-38
- 5) Duebener LF, Hagino I, Schmitt K, et al: Direct visualization of minimal cerebral capillary flow during retrograde cerebral perfusion: an intravital fluorescence microscopy study in pigs. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1288-93
- 6) Kucuker SA, Ozatik MA, Saritas A, et al: Arch repair with unilateral antegrade cerebral perfusion. *Eur J Cardiovasc Surg* 2005 ; 27 : 638-43
- 7) Takamoto S, Matuda T, Harada M, et al: Simple hypothermic retrograde cerebral perfusion during aortic arch replacement. A preliminary report on two successful cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 ; 104 : 1106-9
- 8) Ohnishi Y, Hayashi Y, Kuro M, et al: Near infrared spectroscopy measured changes of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin correctly during retrograde cerebral perfusion. In: *Brain Problem in Aortic Surgery*. Edited by Kawashima Y, Takamoto S, Amsterdam Elsevier, 1997 ; 97-102
- 9) Ye J, Li Z, Yang Y, et al: Use of pH-stat strategy during retrograde cerebral perfusion improves cerebral perfusion and tissue oxygenation. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 : 1664-70
- 10) Estrera AL, Garami Z, Miller CC 3rd, et al: Determination of cerebral blood flow dynamics during retrograde cerebral perfusion using power M-mode transcranial Doppler. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 76 : 704-9
- 11) Bonser RS, Wong CH, Harrington D, et al: Failure of retrograde cerebral perfusion to attenuate metabolic changes associated with hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 123 : 943-50
- 12) Harrington D, Bonser M, Moss A, et al: Neuro-psychometric outcome following aortic arch surgery: A prospective randomized trial of retrograde cerebral perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 638-44
- 13) Miyairi T, Takamoto S, Kutsuka Y, et al: Neurocognitive outcome after retrograde cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 77 : 1630-5
- 14) Kitahori K, Takamoto S, Takayama H, et al: A novel protocol of retrograde cerebral perfusion with intermittent pressure augmentation for brain protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 130 : 363-70

〈 Feature Article 〉

Recent Advances in Perioperative Organ Protection

**Brain Protection during Total Arch Replacement Surgery
—Retrograde Cerebral Perfusion—**

Yoshihiko Ohnishi

Department of Anesthesiology, National Cardiovascular Center

Retrograde cerebral perfusion (RCP) has been introduced as a new means of brain protection during total arch replacement surgery. This method is simple and has gained widespread acceptance because it does not disturb the surgical procedures and prolong operating time. However, its time-limited neuroprotective effect and association with postoperative brain edema and cognitive dysfunction have restricted the cases. Nevertheless, RCP ensures the head cooling and protective effects against the emboli of air or debris. In the future, RCP is expected to be more useful by using in combination with circulatory arrest or antegrade cerebral perfusion.

(J Clin Anesth (Jpn) 2006 ; 30 : 471-8)

Key words : Total arch replacement surgery, Retrograde cerebral perfusion,
Deep hypothermic cardiopulmonary bypass

* * *

週間「医学のあゆみ」

輸血医療・医学の新展開

004609

**5. 外科周術期輸血トリガー値に関する考察
心臓血管外科周術期を中心に**

Perioperative transfusion threshold, adopted mainly in cardiovascular surgery

宮田茂樹

Shigeki Miyata

国立循環器病センター 輸血管理室

Division of Transfusion Medicine, National Cardiovascular Center

〒565-8565

大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病センター 輸血管理室

宮田茂樹

Tel: 06-6833-5012 Ext. 2294

Fax: 06-6872-8175

E-mail: smiyata@hsp.ncvc.go.jp

Key words: 輸血トリガー値、心臓血管外科周術期、Evidence-based Medicine

サマリー

血液製剤の安全性が向上し、無輸血手術が最重要課題であった時代から、安全性が高い確率で担保できる血液製剤をいかに効果的に利用できるかが、外科周術期輸血の重要課題となりつつある。この流れの中で、外科周術期輸血トリガー値を探索する臨床試験、特にランダム化比較試験の報告が増加している。製剤ごとにこれら報告について、心臓血管外科手術周術期を中心に詳細に検討してみた。各施設にて主観ではなく客観的な根拠に基づく、血液製剤の適正使用を検討する参考となれば幸いである。今後、輸血トリガー値に関して、よく組織された、十分なパワーを持ったランダム化比較試験などによる、患者予後改善をエンドポイントとした検討がますます重要となり、科学的根拠に基づいた血液製剤の使用指針の確立が望まれる。

はじめに

近年、同種血液製剤の感染症スクリーニングに NAT（核酸増幅法）が導入され、安全性が飛躍的に向上した。B 型肝炎伝播は 30 から 40 万本に 1 回起こるリスクとなり、C 型肝炎、HIV 感染症については無視できるレベルまで低下している。また、保存前白血球除去の導入によりさらに安全性の向上が見込まれる。よって、輸血による感染症伝播が問題視され、無輸血手術が最重要課題であった時代から、安全性が高い確率で担保できる血液製剤をいかに効果的に利用するかが重要となる時代にシフトしつつある。この流れのなかで、外科手術等における輸血トリガー値を模索する臨床試験、特にランダム化比較試験が倫理上許されることとなり、近年多くの報告がなされるようになった。今後、患者予後をエンドポイントとした臨床試験を積み重ね、適正な輸血トリガー値を設定する試みが重要となる。

平成 15 年 7 月に血液法「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が施行され、その第 8 条に医療関係者の責務として“血液製剤の適正な使用に努めなければならない”と規定されている。適正輸血を推進するためには、外科手術周術期輸血療法に関して、科学的根拠に基づいた、患者に対して最少のリスクとなるような血液製剤の使用基準の確立が望まれる。平成 17 年 9 月に厚生労働省医薬安全局血液対策課により改訂された「血液製剤の使用指針」の中で、血液製剤の外科的適応に関して各科術式に対して巻末に記載がなされ、参考文献が掲載されている。本稿では、心臓血管外科周術期を中心に、改訂された「血液製剤の使用指針」を考慮に入れながら、最近報告されたエビデンスを基にして、さらに詳細に血液製剤の使用基準について検討してみたい。

血液製剤の使用基準

I. 赤血球製剤

心臓血管外科疾患に対する貧血許容限界は未だ確立されていない。冠動脈バイパス手術、弁置換術、大血管外科手術、小児手術など、疾患や患者や状況により異なると考えられる。改訂された「血液製剤の使用指針」の中では、術前の輸血について、「術前の貧血は必ずしも投与の対象とはならない。慣習的に行われてきた術前投与のいわゆる 10/30 ルール（ヘモグロビン（Hb）値 10g/dL，ヘマトクリット（Ht）値 30%以上にする）は近年では根拠のないものとされている。」と記載されている。また、「人工心肺使用時には血液希釈が起こる。人工心肺中の Hb 値についての上限及び下限は明らかではない。人工心肺離脱後は Hb 値が 7～8g/dL 以上（<10g/dL）になるようにすることが多い。」と記述されている。また、循環器疾患への配慮として、以下のような記述がある。「通常は Hb 値が 7～8g/dL 程度であれば十分な酸素の供給が可能であるが、冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、Hb 値を 10g/dL 程度に維持することが推奨される。」

① 成人心臓外科

心臓手術患者が除外されているものの重症患者における輸血トリガー値について、画期的な報告がなされた。集中治療が必要な高リスク患者に対して、“血管内容量が正常範囲内であればどこまで低い Hb を許容できるか” に関してカナダで実施された多施設共同ランダム化比較対照試験（TRICC trial¹⁾）である。16 歳以上の 838 名の Intensive Care Unit 患者を対象として、Hb は 7 g/dL を開始基準とし、Hb を 10 g/dL 未満に管理する群（restrictive strategy 群）と Hb10 g/dL を開始基準として 10-12 g/dL に維持する群（liberal strategy 群）とが比較検討されている。その結果、主要評価項目である 30 日間死亡率には差がなかったが、restrictive strategy 群が liberal strategy 群より院内死亡率が低く、患者の予後を改善する可能性があることが示された。また、55 歳未満や APACHE II score が 20 以下に限ると、30 日間死亡率も著明に低いことが報告されている。したがって、高リスク群であっても Hb を 10g/dL 程度に維持する必要がない可能性が示唆されている。この TRICC trial のサブグループ解析として、心臓血管疾患合併患者 357 名及び虚血性心疾患合併患者 257 名を対象とした報告がある²⁾。30 日間死亡率、60 日間死亡率、院内死亡率および ICU 死亡率に restrictive strategy 群と liberal strategy 群で有意差がなかったと報告されている。ただし、虚血性心疾患患者に関する統計学的検出力は 17.0% のため、急性心筋梗塞や不安定狭心症では解釈に注意が必要であると思われる。同じ TRICC trial のサブグループ解析で、人工呼吸器離脱に関する検討が行われた³⁾。人工呼吸管理をうけた 713 名について人工呼吸器離脱に関して検討され、

restrictive strategy 群と liberal strategy 群で有意差が無く、人工呼吸管理を要する時間は、Hb にはよらないが、輸血により延長すると報告された。

ランダム化比較試験ではなく観察研究として、人工心肺中の貧血許容限界について、冠動脈バイパス術患者を対象とした報告がある⁴⁾。冠動脈バイパス術患者の人工心肺中の最低 Ht は院内死亡率に対する独立危険因子であり、最低 Ht が 14%以下になると死亡率が増加する。さらに、高リスク患者（ショック、腎不全、心室性不整脈、心臓手術の既往、ニトログリセリン持続静注、うっ血性心不全、腸骨動脈の狭窄性疾患、高齢者）では、最低 Ht が 17%以下になると死亡率が増加すると報告されており、人工心肺中であっても、特に高リスク群ではある程度 Hb を維持する必要があることが示唆されている。

同様の報告が、2001 年にもなされている⁵⁾。冠動脈バイパス術人工心肺中の最低 Ht は、院内死亡率、術中術後の大動脈内バルーンポンピング（IABP）使用および再ポンプに有意に関係していた。術中術後の脳血管障害および再開胸止血には関係していなかった。Ht23%から危険性は高まり、Ht19%未満では Ht25%以上と比較して約 2.4 倍危険性が高くなると報告されている。

人工心肺中の Hb について、さらに、1760 症例の人工心肺使用患者での後ろ向き観察研究が行われ、人工心肺中の 24%未満の Ht 最低値は、腎障害リスクの増加と関連しており、特に人工心肺の使用時間が長期になり（90 分以上）、輸血が行われるとリスクが増加すると報告されている⁶⁾。

手術後、ICU 入室時における貧血許容限界に対する検討もなされている⁷⁾。冠動脈バイパス術後では、従来考えられていたのとは逆に、Q 波心筋梗塞および IABP を要する重症左心機能不全は Ht が高いほど増加すること、さらに不安定狭心症、緊急手術あるいは心臓手術の既往をもつ高リスク患者に限ると、Ht34%以上の場合に死亡率が最も高く、Ht が 25~33%の場合最も低かったと報告されている。また、術後 24 時間以内の最低 Hb が死亡率や合併症発症率に与える影響を検討したコホート研究⁸⁾によると、Hb は死亡率や心筋梗塞を含めた循環動態に関する合併症および中枢神経系合併症には影響しなかった。しかし、最低 Hb が低いほど腹部臓器合併症、腎合併症および入院日数が増加していた（腎合併症は 65 歳以上の高齢者では影響はなかった）。

これら主に冠動脈バイパス術を対象になされた報告を考慮すると、Hb 10g/dL を超える過剰な輸血や、無輸血にこだわるあまり極端に Hb を低下させることは、患者予後を悪くする可能性が示唆される。したがって、通常 Hb が 8g/dl になれば輸血するタイミングを考慮し、Hb 10g/dl を超えて

輸血する必要はないと考えられる。

② 小児心臓外科

小児心臓外科については、1)症例による variation が大きいいため、コントロールされた臨床研究を実施しにくい。2)施設間の比較検討が行いにくい。3)採血による貧血が問題となり、臨床研究の実施に困難を伴う。4)臨床研究のインフォームドコンセントが得られにくい。などの理由から、小児心臓外科の輸血療法に関するエビデンスが少なく、ガイドラインの作成が困難であると思われる。しかしながら、最近、小児心臓外科に関しても、いくつか興味深い報告がなされている。特に、小児の場合は、余命が長いいため長期予後が問題となり、これらに焦点を当てた報告がなされている。

先天性心疾患の術後患者 243 名において 5 歳時点での神経学的発達に及ぼす影響に対する前向き観察研究がある⁹⁾。同意取得率は 36%と、やはり小児での臨床試験の困難さが伺える。結果は以下の通りである。人工心肺を用いた症例が 82%で、人工心肺時間は Full-Scale IQ には影響しなかったが、Performance IQ を悪化させる独立危険因子であった。人工心肺中最低 Ht は、家庭環境スコアを調整すると、両心室疾患では、危険因子とならなかったと報告されているが、人工心肺中最低 Ht に関しては単心室疾患も含めた解析が行われていない。人工心肺中最低中枢温は、危険因子とならなかったが、超低体温下循環停止時間は Full-Scale IQ を悪化させる傾向がみられた。別の前向き観察研究¹⁰⁾では、18 名の 3-17 歳の認知機能が正常な ASD 患者を対象とし、手術前および術後 6 ヶ月で評価が行われた。人工心肺中は、最低 Ht 26.6 ± 4.6 %、最低中枢温 31.4 ± 1.6 °C、最低ポンプ流量 2207 ± 210 ml/min/m² で、認知機能の低下は認められなかったと報告されている。しかしながら、結果のグラフでは、明らかな低下がみられる患者が存在しているので結果の解釈には注意が必要であると思われ、対象患者数が少ないため、明確な低下は認められなくても、わずかな低下の存在は否定できず、長期観察により初めて明らかとなる可能性があると考えられる。

後ろ向き観察研究の報告もあり¹¹⁾、心房中隔欠損症に対する治療として手術群 26 名とカテーテル治療群 19 名での精神運動発達テストに関する比較検討が行われた。年齢および両親の IQ を調整すると、Full-Scale IQ を始めとする複数のテストで手術群の方が悪い結果となった。人工心肺中最低 Ht が Full-Scale IQ と最も強い相関を示し、Ht が高いほど IQ が高くなる傾向にあったと報告されている。

さらに、最近、驚嘆すべきランダム化比較試験が行われた¹²⁾。9 ヶ月未満の乳児で、出生時体重 2.3kg 以上の先天性心疾患患者 147 名が対象とな

っている。人工心肺中最低 Ht を 21.1%±2.4%と低く抑えた群 74 名と 27.7%±3.2%と高くした群 73 名でのランダム化比較試験である。術後 1 歳時点での神経学的発達を調べたスコアは Ht を低く抑えた群で有意に低く、正常者の 2SD 以下の低いスコアの患者が明らかに多かったと報告されている。

また、我々は、チアノーゼ性心疾患の代表である 7 歳未満の Fallot 四徴症心内修復術症例 236 名を対象としたコホート研究により、人工心肺中最低 Hb は、術後 30 日での死亡率および合併症発症率に対する独立危険因子であり、人工心肺中最低 Hb 6 g/dl 以上 10 g/dl 以下の患者と比較すると、6 g/dl 未満の患者で 2.6 倍、10 g/dl をこえる患者で 3.8 倍も危険であるとのデータを得ている¹³⁾。

したがって、先天性心疾患患者において、術中赤血球輸血のトリガー値をあまり低くしすぎると、合併症の増加ならびに精神発達という長期予後に影響を与える可能性がある。

③ 輸血の長期予後に与える影響

輸血が長期予後に与える影響についての報告もなされている。1 施設における後ろ向き観察研究で、初回冠動脈バイパス術単独患者 1915 名を対象として解析した結果、術中、術後に輸血を受けた患者は、術後 5 年での死亡率が 2 倍高かったと報告されている¹⁴⁾。現在、心臓血管外科手術の手技等が飛躍的に向上し、冠動脈バイパス術の術後 1 年生存率は 90%を越える時代となっている¹⁵⁾。今後長期予後も見据えた輸血療法の適応を検討する必要があると思われる。

II. アルブミン製剤

改訂された「血液製剤の使用指針」では、「出血量が循環血液量の 50%以上になり、人工膠質液や赤血球輸血を行っても血圧が維持しがたく、血清アルブミン値が 3.0g/dl 未満の場合、等張アルブミン製剤の適応とされる。」、また、「通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、主として細胞外液補充液が使用される。なお、人工心肺実施中の血液希釈で起こった低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではなく一時的なものであり、利尿により術後数時間で回復するため、アルブミン製剤を投与して補正する必要はない。人工心肺を用いる場合で術前に血清アルブミン値が低い症例や体重 10kg 未満の小児の場合は等張アルブミン製剤で人工心肺を充填することがある。」とアルブミン製剤の適応について記述されている。

1998 年 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers¹⁶⁾ によって循環血液量低下、熱傷、低アルブミン血症についてすでに公表された 30 のランダム化試験についてのメタメタ解析がなされた。その結果、どの病態においてもア

アルブミンの投与により生存率を高めることはなく、むしろ全体ではアルブミン投与群で死亡率が高いと報告され、アルブミンの有効性、安全性に疑問を投げかけた衝撃的な報告がなされた。

一方、2001年には、さらにアルブミンの適応例（手術、腹水等）を増やし、55のランダム化試験をメタアナリシスで検討した結果では、Cochrane Injuries Group Albumin Reviewersの結果と異なり、アルブミンが死亡率を増加させるという結果は認められないと報告された¹⁷⁾。

人工心肺使用心臓手術における術後出血量についてヒドロキシエチルスターチ（HES）投与とアルブミン投与が与える影響について、16試験（n=653）を対象としたメタ解析によって比較検討した報告がある¹⁸⁾。患者の術後出血量はHESを投与されるよりアルブミン投与で有意に少なかったことが示された。1,000ml以上の術後24時間の出血はアルブミン群で19%、HES群で33%に認められたと報告されている。

冠動脈バイパス術について、「Solucient Clinical Pathways Database」を利用して、CABGを実施した患者19,578例の退院データを分析した報告がある¹⁹⁾。このうち8,084例（41.3%）がアルブミン投与を受けていた。アルブミン投与を受けた患者の死亡率は2.47%であり、非蛋白コロイドを受けた患者の死亡率は3.03%であった（ $p=0.02$ ）。多変量ロジスティック回帰分析によって、死亡率のオッズは、アルブミン群のほうが25%低いと報告された（オッズ比、0.80；95%信頼区間、0.67-0.96）。

低アルブミン血症が、急性疾患の予後に関する独立した危険因子であるかどうかを検討した報告もある²⁰⁾。291,433例の患者（心臓手術、非心臓手術、腎障害などの急性重症患者）を対象に、予後予測因子として低アルブミン血症を評価している90のコホート研究のメタ解析が行われた。別に、535例を対象に低アルブミン血症の治療に関する9つの比較対象試験に対するメタ解析が行われた。低アルブミン血症は、不良転帰に関する用量依存性の独立危険因子であり、アルブミンが1g/dL低下するごとに、死亡率が137%、罹病率89%、ICU滞在期間28%、入院期間71%と有意なオッズ比の上昇が認められた。比較対象試験における用量依存性の分析から、アルブミン投与により、血清アルブミンが3g/dLを超えると、合併症発生率が低下することが示唆された。

2004年には、画期的なアルブミンに対するエビデンスが報告された。集中治療室管理患者を対象（心臓手術後、肝臓移植後、熱傷患者は除外）とした生食群とアルブミン使用群を比較する多施設共同二重盲験ランダム化比較試験が実施された²¹⁾。6997患者がエントリー（生食群3500、アルブミン3497）され、28日死亡率、単臓器、多臓器不全の発生率、ICU滞在、病院

滞在日数、人工呼吸を必要とした日数のいずれにも両群間で有意差はなかった。また、患者を、外傷の有無、重症敗血症の有無、ARDSの有無に分けた解析においても両群の死亡率には有意差が認められなかったと報告された。

しかしながら、その後 The Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study のサブ解析²²⁾として、3,147名を対象とした観察研究において、コックスの比例ハザードモデルを用いて解析した結果、アルブミンは30日生存率を有意に下げていた。さらに、Propensity scoreに基づきマッチされた339ペアの解析でも、ICU(34.8% vs 20.9%)ならびに院内死亡率(41.3% vs 27.7%)はアルブミン使用患者でいずれも高かったとの報告がなされた。

したがって、アルブミンは有害であるとの1998年のCochrane Injuries Group Albumin Reviewersの衝撃的な報告がなされて以来、アルブミンの有効性について様々な検討がなされているが、未だ、アルブミンの有効性については明確ではない。しかしながらCochrane Injuries Groupの報告ほどアルブミンは有害ではなく、症例によっては、特に心臓血管外科周術期では、アルブミン製剤の投与は、患者予後を改善させる可能性が高いと現時点では考えられる。

III. 新鮮凍結血漿(FFP)

改訂された「血液製剤の使用指針」では、FFPの適応は「PTおよび/またはAPTTが延長している場合(1)PTは(i)INR 2.0以上、(ii)30%以下/(2)APTTは(i)各医療機関における基準の上限の2倍以上、(ii)25%以下とする」とされる。また、大量輸血時では、「消費性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。」と記述されている。

しかしながら、aPTT、PT (PT-INR)に関して、出血を予測できるcutoff値がどのレベルであるかについて未だ明確なエビデンスはない²³⁾。

FFPに関するランダム化比較試験を集めたシステマティックレビューの報告が最近なされている。肝疾患、心臓血管外科、ワーファリン治療、DIC、大量出血患者などを対象としたFFPの効果に対する57のランダム化比較試験について検討したものである²⁴⁾。人工心肺離脱後のFFPの投与に関する10試験を検討した結果では、FFP投与が術後出血ならびに輸血量を明らかに減じたという結果は得られなかったと報告されている。しかしながら投与されたFFPは、6 ml/kgから15ml/kgで予防的になされたものであり、登録された患者数は、FFP群で12から60と少ないため、この解析が意味を持つかどうか不明であるとされている。また、心臓手術周術期での凝固異常や出血を抑制するためのFFPの予防的投与に関するランダム化比較試験を集めたメタ解析²⁵⁾でも、上記と同様の結果が報告されている。

FFPには、正常レベルの凝固因子しか含まれておらず（しかも抗凝固剤で少し希釈されている）、FFPを用いて凝固系を改善させるためには、かなりの量のFFPを輸血する必要がある。しかしながら、大量のFFPを輸血するとその循環動態に与える影響は無視できなくなる。したがって、心臓血管外科手術における大量出血、凝固異常の補正には、欧米で使用されているクリオプレチピテートがFFPより有効である可能性が高い。今後、研究デザインが困難ではあるものの、予防目的ではなく治療目的としたFFPやクリオプレチピテートの有効性に関する、よく組織された、十分なパワーを持ったランダム化比較試験などによって、FFPの使用指針の妥当性が検討される必要がある。

IV. 濃厚血小板製剤

改訂された「血液製剤の使用指針」の人工心肺使用手術時の周術期管理では、「術中・術後を通して血小板数が3万/ μL 未満に低下している場合には、血小板輸血の適応である。ただし、人工心肺離脱後の硫酸プロタミン投与後に血算及び凝固能を適宜検査、判断しながら、必要に応じて5万/ μL 程度を目処に血小板輸血開始を考慮する。なお、複雑な心大血管手術で長時間（3時間以上）の人工心肺使用例、再手術などで広範な癒着剥離を要する例、及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例の中には、人工心肺使用後に血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な出血（oozingなど）をみることがある。凝固因子の欠乏を伴わず、このような病態を呈する場合には、血小板数が5万/ μL ～10万/ μL になるように血小板輸血を行う。」とされている。

血液疾患（造血器腫瘍治療）では血小板輸血のトリガー値に対するランダム化比較試験が積み重ねられ、エビデンスに基づいたガイドラインの策定が進んでいるが、心臓外科における血小板輸血のトリガー値に関する明確なエビデンスは未だ存在しない。この標準化のために人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者において検査所見に基づいた輸血アルゴリズムを用いて血小板輸血などの適応を決定する試みがなされ、経験的な方法に比べ輸血量や出血量の減少に対して効果があったという報告がなされている^{26),27)}。

現在提唱されている人工心肺離脱後の出血傾向に対する輸血アルゴリズムの一例²⁸⁾を示す（図1）が、今後このようなアルゴリズムの妥当性について、ランダム化比較試験などによって、患者予後改善をエンドポイントとして検討され、その結果としてのエビデンスに基づいたガイドラインの作成が待ち望まれる。

V. おわりに

近年、上述したように心臓血管外科領域においても、輸血トリガー値に関し