

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<sup>11)</sup>。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<sup>12,13)</sup>。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、最近では腋窩動脈送血の 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 により空気や血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、脳血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<sup>14)</sup>。

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 を洗い流して血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でき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%以上にすること）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 trial<sup>1)</sup>）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 Hb 10 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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>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 $26.6 \pm 4.6$  %、最低中枢温  $31.4 \pm 1.6$  °C、最低ポンプ流量  $2207 \pm 210$  ml/min/m<sup>2</sup> 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る、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<sup>11)</sup>、心房中隔欠損症に対しての治療として手術群 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<sup>12)</sup>。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  $21.1\% \pm 2.4\%$  と低く抑えた群 74 名と  $27.7\% \pm 3.2\%$  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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。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<sup>15)</sup>。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 Reviewers<sup>16)</sup> 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<sup>17)</sup>。

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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>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関しては明確ではない。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<sup>23)</sup>。

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<sup>24)</sup>。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15 ml/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<sup>25)</sup>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/ $\mu$ L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/ $\mu$ L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/ $\mu$ L～10万/ $\mu$ L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<sup>26),27)</sup>。

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<sup>28)</sup>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

ての様々な臨床試験の報告がなされるようになった。今後は、安全性が高い確率で担保できるようになった血液製剤をいかに効果的に使用するかが重要なテーマとなる。そのためには、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ての検討がますます重要となる。

謝辞: この論文の成果の一部は、厚生労働省循環器病研究委託費 17 公-7 による。

## 文献

- 1) The transfusion requirements on critical care investigators for the Canadian Critical Trials Group (TRICC trials): A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*, 340:409-417, 1999.
- 2) Hébert P.C., et al.: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med*. 2001; 29: 227-233.
- 3) Hébert P.C., et al.: Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest*. 2001; 119: 1850-7.
- 4) Fang W.C., et al.: Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*. 96[suppl II]: 194-199, 1997.
- 5) DeFoe G.R., et al.: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 71: 769-776, 2001.
- 6) Habib R.H., et al.: Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med.*, 33: 1749-1756, 2005.
- 7) Spiess B.D., et al.: Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 116: 460-467, 1998.
- 8) Hardy JF, et al.: Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 81(Suppl 1); 38-45, 1998.
- 9) Forbess J.M., et al. Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation*. 106(12 Suppl 1): I95-102, 2002.
- 10) Stavinoha P.L. et al. Cardiopulmonary bypass to repair an atrial septal defect does not affect cognitive function in children. *Circulation*. 107: 2722-5, 2003.
- 11) Visconti K.J. et al. Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation.*, 100 (19 Suppl): II145-50, 1999.
- 12) Jonas R.A., et al. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126; 1765-1774, 2003.
- 13) Imabayashi T, et al.: Impact of minimum hemoglobin level during cardiopulmonary bypass on adverse outcomes after repair of tetralogy of Fallot. *Transfusion*, 45: 6A (abstract S14-030D), 2005.

- 14) Engoren M.C., et al.: Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.*, 74: 1180-6, 2002.
- 15) 多田英生、筒井裕之、竹下彰、その他. 我が国における冠動脈バイパス術の遠隔成績. *日本臨床* 61 (suppl4) : 583-587, 2003.
- 16) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, 317: 235-240, 1998.
- 17) Wilkes M.M., and Navickis R.J.: Patient survival after albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 135: 149-164, 2001.
- 18) Wilkes M.M., et al.: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: A meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg.*, 72: 527-34, 2001.
- 19) Sedrakyan A., et al.: Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary surgery. *Chest*, 123:1853-1857, 2003.
- 20) Vincent J.L., et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*, 237: 319-334, 2003.
- 21) The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 350: 2247-56, 2004.
- 22) Vincent J.L., et al.: Is albumin administration in the acutely associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Critical Care* 9: R745-R754, 2005.
- 23) Segal J.B., et al. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*, 45: 1413-1425, 2005.
- 24) Stanworth S.J., et al.: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.*, 126: 139-152, 2004.
- 25) Casbard A.C., et al.: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia*, 59: 550-558, 2004.
- 26) Nuttall G.A., et al.: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 94:773-781, 2001.
- 27) Despotis G.J. et al.: The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion*, 34: 290-296, 1994.
- 28) Hardy J-F.: Endpoints in clinical trials on transfusion requirements: the need for a structured approach. *Transfusion*, 45: 9S-13S, 2005.

## Figure legends

**図1 人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者における輸血アルゴリズム**  
人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者における、濃厚赤血球 (RBCs)、新鮮凍結血漿 (FFP)、濃厚血小板 (PLTs)、クリオプレチピテート投与による止血を行うための提案されている輸血アルゴリズムの1例。ACT: activated coagulation time, PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, TEG: thromboelastogram (文献 28 より一部改変の上引用)



## 人工弁・補助循環における 抗血小板療法

### はじめに

人工物が血液に触れる状況である人工弁装着術後や補助循環施行時には、血栓形成を引き起こす危険性が高い。また、生体における病的血栓症は、抗血栓性を低下させるアテローム硬化などの血管壁の変化、血管狭窄部位での異常な高ずり応力や血流のうっ滞などの血流の変化、血漿抗血栓性因子や血小板凝集阻害因子の低下、組織因子の発現が異常に亢進した血球の増加、血漿抗線溶因子の亢進や血液粘稠度の上昇などの血液成分の変化、などが引き金となり発生するため、人工弁装着術後や補助循環施行時にも配慮が必要である。

抗血栓療法として、抗血小板薬と抗凝固薬が用いられる。動脈内での血栓形成には、アスピリンなどの抗血小板薬が使用される。これは、動脈内においては、凝固因子が段階的に活性化されてフィブリン形成に至る凝固系よりも、豊富で速い血流に抗して血管壁の損傷・変性部位に粘着・凝集する性質をもつ血小板の関与が大きいためである。これに対して、肺血栓塞栓症に結びつく深部静脈血栓症や、心原性脳塞栓症を惹起する左房内血栓などは、発症リスクとして血流のうっ滞が特徴的である。このような血流うっ滞下で形成される血栓に対しては、抗凝固薬がより効率的に抑制するとされている。生体で形成される血栓の多くは混合血栓であるが、動脈血栓は血小板系が、静脈血栓は凝固系が中心的役割を演じているといえる。

人工弁装着術や補助循環施行患者においては、基礎疾患として血栓塞栓症をもつ場合が少ない。さらに機械弁、グラフトなど、異物が挿入されるために抗血小板療法や抗凝固療法が必要となる場合が多い。しかし、人工心肺を用いた手術では、血小板機能低下、凝固障害、線溶系亢進をきたすため、術後早期は出血傾向に傾く。したがって、術後の抗凝固、抗血小板療法は、出血のリスクと血栓塞栓症のリスクとのバランスを考慮することが重要となる。

ここでは、人工弁・補助循環における抗血小板療法の現況について概説する。

## I. 人工弁装着術後における抗凝固・抗血小板療法

わが国において年間1万例以上の人工弁置換術が行われるようになり、その成績も安定してきている。人工弁術後にはワルファリンカリウム（ワルファリン）を用いた抗凝固療法が一般的<sup>1)</sup>で、用いる人工弁、手術後の時期および部位によって以下のコントロールが示されている<sup>2)</sup>。

1) 人工弁置換術後3カ月以内：PT-INR(prothrombin time-international normalized ratio：プロトロンビン時間の国際標準化比) 2.0～3.0

2) 人工弁置換術後3カ月以降

機械弁●大動脈弁置換術

危険因子なし 二葉弁, Medtronic Hall<sup>®</sup>弁：PT-INR 2.0～2.5

他のディスク弁, Starr-Edward<sup>®</sup>弁：PT-INR 2.0～3.0

危険因子あり：PT-INR 2.0～3.0

●僧帽弁置換術：PT-INR 2.0～3.0

生体弁+危険因子あり：PT-INR 2.0～3.0

(危険因子：心房細動、血栓塞栓症の既往、左心機能の低下、凝固亢進状態)

また、上記の治療を行っているにもかかわらず血栓塞栓症を発症した患者に対しては、PT-INRを2.5～3.5にコントロールする、あるいは抗血小板薬としてアスピリンまたはジピリダモールを併用することを検討する<sup>3)</sup>。

日本人における人工弁に関するワルファリンコントロールについては、血栓や出血性のイベントの報告<sup>4)</sup>があり、今後さらに至適PT-INRについて検討が必要と考えられる。

また、脳梗塞発症予防に対しては抗血小板薬、特に低用量アスピリンの効果が期待されている<sup>5)</sup>。現在、虚血性脳血管障害のリスクをもつ機械弁置換術後の心房細動例に対する、ワルファリンによるPT-INR 2.0～3.0のコントロールと低用量アスピリンの併用効果について、無作為化比較対照試験が行われている。

## II. 補助循環患者における抗凝固・抗血小板療法

現在用いられる補助循環としては、IABP (intra-aortic balloon pumping：大動脈内バルーンポンピング)、PCPS(ECMO)(percutaneous cardiopulmonary support：経皮的な心肺補助法 [extracorporeal membrane oxygenator：膜型人工肺による機械的呼吸循環補助])、VAS (ventricular assist system：補助人工心臓)がある。このなかで、前2者は急性期において簡

便に用いられる循環補助手段であり、通常ヘパリンによる抗凝固療法が行われる。これに対し、VASは強力な長期にわたる循環補助が必要な場合に適応されており、安定状態で継続するため、ワルファリンや抗血小板薬による治療が必要となる。現在行われている治療を次に示す。

## 1. IABP

IABP挿入後、ヘパリン(未分画)(1万単位/日)を投与する。なお、活性化凝固時間(ACT: activated clotting time)を200秒前後に維持するのが望ましい。

## 2. PCPS (ECMO)

PCPS挿入時に全身ヘパリン化(100単位/kg)を行う。

駆動開始後、ヘパリンコーティング回路を用いる場合には、ACTを180～200秒前後に維持するようヘパリンを投与する。通常回路を用いる場合には、ACTを250～300秒に維持する。

なお、離脱を図るために流量を2L/min以下にする場合には、目標ACTを増加する。

## 3. VAS (補助人工心臓)

現在わが国で用いられる主なVASとしては、体外設置方式の東洋紡型と、体内植込み型のNovacor<sup>®</sup>およびHeartMate-VE<sup>®</sup>がある。VASにおける血栓形成に関与する主な因子として、血液接触面の性状と用いられる人工弁がある。血液接触面に関しては、通常smooth surface(平滑面)が用いられ、HeartMate-VE<sup>®</sup>ではrough surface(粗面)が用いられている。また、最近ではsmooth surfaceにおいても各種のコーティング(ヘパリンなど)を施し、抗血栓性の向上が図られている。また、人工弁に関しては、体外設置型では機械弁が用いられ、体内植込み型では生体弁が用いられている。

抗血栓療法として、血液接触面をsmooth surfaceにしているものでは、従来ワルファリンおよびヘパリンによる抗凝固療法が主として行われてきた。筆者らも、東洋紡型VASにおいて、当初ワルファリン(PT-INRの目標値: 2～3)あるいはヘパリンによる抗凝固療法による管理を行った。しかし、早期に血液ポンプ内に血栓形成を認めることが多く、頻回の血液ポンプ交換が必要であった。装着術後早期の血栓を検討すると、白色血栓が多く、白血球数1万/mm<sup>3</sup>以上および血小板数10万/mm<sup>3</sup>以上になった場合に発生しやすかった。そこで、PT-INRの目標値を3～4とするとともに抗血小板療法を併用するようにしたところ、血栓形成の危険性が減少した<sup>1)</sup>。これに対し、rough surfaceを持つHeartMate-VE<sup>®</sup>では血栓形成の危険性が少ないとされ、通常抗血小板療法のみが行われる。

VAS症例の増加に伴い、安定した抗血栓療法がより望まれるようになっている。ワルファリンに関しては、PT-INRによるコントロールが可能であるが、抗血小板薬のコントロールが今

#### 14. 人工弁・補助循環における抗血小板療法

後の課題であり、各種血小板機能検査によるコントロールが検討されている。筆者らは、ずり応力下血小板血栓形成能(後述)を用いている。

以下に筆者らの抗凝固および抗血小板療法について述べる。

##### (1) 東洋紡型 LVAS (left ventricular assist system : 左心補助人工心臓) (機械弁, 血液接触面 : smooth surface)

術中はヘパリンを用い、その後硫酸プロタミン(プロタミン)で中和を行う。再手術時などではアプロチニンを併用する。装着早期には、外科的出血がコントロールされるまで原則的に抗凝固療法を行わない。早期抜管が可能な場合には、初期からワルファリンによる抗凝固療法と抗血小板薬による抗血小板療法を行う。

経口が開始された段階でワルファリンを開始。当初の目標 PT-INR は 2 とし、その後 3 ~ 4 を目標値とする。経口摂取ができない場合には、経鼻胃管からの投与を試みる。早期に経口や経鼻胃管から投与できない場合には、外科的出血が落ち着いた段階で低分子ヘパリンを投与する。なお、PT-INR が目標値以下の場合、表 1 に示すようにワルファリン増量による調整と、低分子ヘパリン(フラグミン<sup>®</sup>)を併用する。また、PT-INR が目標値以上の場合、ワルファリンの減量/休薬と凍結血漿の投与を表 1 のプロトコールに従って行う。

表 1 LVAS 装着患者の抗凝固療法

PT-INR	ワルファリン	フラグミン <sup>®</sup> (単位/kg/時間)	凍結血漿
< 2	増量	10	(-)
2 ~ 2.5	増量	7.5	(-)
2.5 ~ 3	増量	5	(-)
3 ~ 4	【目標域】	(-)	(-)
4 ~ 5	減量/休薬	(-)	(-)
5 ~ 5.5	休薬	(-)	(考慮)
5.5 <	休薬	(-)	投与

また、経口摂取不良となった場合、発熱、疼痛などにより鎮痛解熱薬を投与した場合、および感染症を伴った場合には、PT-INR の上昇に注意する必要がある。PT-INR を補正する場合、通常ビタミン K 投与は行わない。これは、ビタミン K でリバースした場合、リバウンドがあり、さらに再度の PT-INR コントロールに難渋するためである。出血を伴った場合には、ワルファリン投与を中止し凍結血漿を投与することに加え、乾燥ヒト血液凝固第Ⅲ因子複合体製剤の使用を考慮する。

併用する抗血小板療法としては、経口摂取が開始された段階で、外科的出血を考慮した上、