

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
板倉敦夫	産科領域の輸血療法	山本晃士	臨床輸血ガイド	文光堂	東京	2011	105-117
大島英揮 上田裕一	胸部大動脈瘤	永井良三	循環器疾患最新の治療 2010-2011	南江堂	東京	2010	380-386
宮田茂樹	心臓血管外科手術における輸血療法	山本晃士	図説臨床輸血ガイド	文光堂	東京	2011	80-91

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Katsumi A, Naoe T, Yamamoto K, Matsushita T, <u>Takamatsu J</u> , Kojima T	Severe hemophilia A in a Japanese female caused by an F8-intron 22 inversion associated with skewed X chromosome inactivation.	Int J Hematol	92	405-408	2010
Okada H, Kunishia S, Hamaguchi M, Takagi A, Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u> , Matsushita T, Saito H, Kojima T, Yamazaki T	A novel splice site mutation in intron C of PROS1 leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S.	Thromb Res.	125	e246-250	2010
高松純樹	大量出血時の病態と輸血療法 ーフィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性ー	医学のあゆみ	235	66-71	2010
山本晃士、西脇公俊、加藤千秋、花井慶子、菊池良介、柴山修司、 <u>榑野正人</u> 、木内哲也、 <u>上田裕一</u> 、高松純樹	術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 ークリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討ー	日本輸血細胞治療学会誌	56	36-41	2010
<u>稲田英一</u>	危機的出血に対する輸血療法最前線	麻酔	60	2-4	2011
入田和男、 <u>稲田英一</u>	産科危機的出血への対応ガイドライン	麻酔	60	14-22	2011

紀野修一、 <u>稲田英一</u> 入田和男、 <u>稲葉頌一</u>	“危機的出血への対応ガイドライン”と危機的出血の現状	麻酔	60	5-13	2011
菅澤佑介、山口敬介 洪 景都、榎本達也 熊倉誠一郎、釘宮豊城 <u>稲田英一</u>	羊水塞栓症により大量出血を来たした帝王切開の麻酔経験	麻酔	60	91-95	2011
<u>板倉敦夫</u>	産科DIC止血のための輸血法	産科と 婦人科	81	703-708	2010
<u>上田裕一</u>	胸部大動脈手術の再手術	日本心臓血 管外科雑誌	39	5-8	2010
<u>宮田茂樹</u>	心臓血管外科手術における輸血療法	医学の あゆみ	235	59-65	2010

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 4

## 胸部大動脈瘤

大島英揮・上田裕一

全世界で大動脈疾患は増加しており、わが国においても平成18年度の死亡率は人口10万人に対して9.2人となっており、死亡総数に占める割合も1.1%に上っている。これにはエコーやCTの普及による診断能力向上も関与していると考えられるが、大動脈疾患の発症年齢を考慮すると、高齢化社会に伴い退行性変性である動脈硬化性病変の発症率そのものも増加していると推察される。

胸部大動脈瘤 (thoracic aortic aneurysm : TAA) の発生頻度は10.4/100,000人/年と報告されており、部位別では上行弓部瘤40%、胸部下行瘤31%、上行弓部～下行にわたる瘤29%となっている。腹部大動脈瘤と異なり男女比に差はなく(男49%、女51%)、破裂のリスクは男性より女性のほうが有意に高い。そして診断時の年齢が高いほど破裂のリスクが高いことも判明している。

病理組織学的には胸部大動脈瘤は、真性瘤、仮性瘤、解離性瘤の3種に分類される。真性瘤は動脈壁の三層構造が保たれたまま拡大したもので、形態的には紡錘型と嚢状型に分類される。病因の大半が動脈硬化による変性であるが、その一方で遺伝的素因の関与も大きい。胸部大動脈瘤患者の約20%がその一親等内に少なくとも1人は胸部大動脈瘤患者を有しているとされており、遺伝的結合織疾患であるMarfan症候群よりも高齢(55～60歳)で発症することが多い。仮性瘤は何らかの機転によって動脈壁が破綻し大動脈周囲に生じた血腫が瘤状に拡大・吸収された後に形成される。したがって、瘤壁に動脈の組織学的構造はなく結合組織のみである。外傷や感染によって動脈壁の損傷が起こった場合にみられることが多い。解離性動脈瘤は中膜層の解離が生じることによって形成される。典型的なものは内膜に亀裂(tear)が生

## Topics

Marfan 症候群における大動脈基部拡張にはアンジオテンシンII 受容体拮抗薬 (ARB) が有効

Marfan 症候群における心血管合併症として大動脈解離や大動脈基部拡張があり、若年死の主たる原因となっている。Marfan 症候群のモデルマウスを使った近年の研究において transforming growth factor $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の過剰発現が大動脈基部拡大に寄与しており、これは ARB (losartan) によって抑制しうることが判明した。この結果を根拠に、重度の大動脈基部拡張症を有する Marfan 症候群患児を対象に ARB を投与し、その反応を調査した。対象は18例と少数であったが、全例において ARB 治療により大動脈基部径の拡大率は有意に抑制された (3.54 mm/年 $\rightarrow$ 0.46 mm/年)。

Habashi JP et al : Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312 : 117, 2006

Brooke BS et al : Angiotensin II blockade and aortic root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 358 : 2787, 2008

じ、血液が中膜層に流入し中膜が裂けるために進展するが、内膜に tear がなく中膜内に血腫を形成する intramural hematoma という病態も存在する。解離性動脈瘤は中膜の脆弱性が関与していると考えられ、動脈硬化性変化のある大動脈だけでなく、動脈硬化のない大動脈にも解離は生じる。遺伝的結合織疾患 (Marfan 症候群や Ehlers-Danlos 症候群) は大動脈解離の素因の1つとして有名であるが、若年時に発症することが多い。一方、高齢者においても家族性に発症することが判明しており extracellular matrix の代謝に関連した遺伝子異常があることも示唆されている。また、梅毒、高安動脈炎や Beçet 病など大動脈に炎症が起きる疾患においても胸部大動脈瘤は生じる。

 治療のための診断と検査

## 1 臨床症状

胸部大動脈瘤は破裂・切迫破裂の場合を除き、ほとんどは疼痛もなく無症状に経過するが、瘤の拡大に伴い大動脈周囲の臓器への圧迫症状が出現して発見されることもある。左反回神経麻痺による嗄声、左主気管支の狭窄や閉塞に伴う呼吸苦や



咳嗽，無気肺に伴う肺炎，さらには瘤の気道内穿破（潜在的破裂）による血痰・咯血がみられる。また食道圧迫による嚥下困難や食道穿破の際には吐血が出現する。破裂や切迫破裂の場合には激しい胸背部痛を伴い，低血圧・ショック症状や意識消失などを呈する。

## 2 胸部 X 線写真

典型的な胸部大動脈瘤では，右第一弓（上行大動脈）や左第一弓（弓部大動脈）の突出を認める。下行大動脈瘤では心陰影の背後に拡大・蛇行した大動脈陰影を認める。また，瘤の圧迫による気管の偏位や重症例では気管狭窄からくる無気肺を認める症例もあるので注意深く観察する。左胸腔への破裂時には左肺野の透過性が低下し血胸を示唆する所見を呈し，心嚢内に穿破すれば心胸比が拡大し心タンポナーデの所見を呈する。

## 3 CT 検査

大動脈瘤の診断において CT は欠かせない検査であり，特にわが国では CT の普及率が世界一であることから CT で偶然に発見されることも少なくない。近年，MDCT の登場により大動脈瘤の形態的・解剖学的診断能力は飛躍的に向上した。造影 CT により瘤壁の性状や壁在血栓の量，大動脈解離の詳細，瘤と周辺臓器との関係など治療方針を決定するための詳細な情報を得ることができる。CT において瘤径を評価するときには“最大短径”を測定することが原則である。

## 4 MRI 検査

脊髄に血液を供給する主要動脈である Adamkiewicz 動脈を同定するために MRI/MRA は有用とされてきたが，最近の 64 列 MDCT でもその同定は可能である。むしろ MRI の有用性は，腎障害や造影剤アレルギーのために CT を施行することができない症例においてあると考えられる。さらに，シネ画像からは血流の状況を把握することができ，解離性動脈瘤においては有用性が高い。唯一の問題点は撮像に時間を要することであり，緊急症例や状態の悪い症例には適さない。

## 5 エコー検査

体表面エコーでは上行大動脈と弓部大動脈の一

部しか観察できないが，上行大動脈瘤や急性解離に伴う大動脈弁閉鎖不全や心嚢水の有無を確認するためには必要な検査である。わが国では大動脈解離の診断目的で経食道エコーを実施することは少ないが，entry/re-entry の確認や偽腔血流を評価するうえでは，たいへん有用な検査である。また，術中使用での価値は高い。

## 6 血管造影検査

MDCT (3D-angio CT) が発達した近年においては，血管造影は第一選択ではない。しかし，冠動脈造影をはじめとして分枝の血流状態を詳細に評価するためには必要である。分枝虚血に対する血管内治療を施行するうえでは必須の検査である。

## ◎ 治療のための一般方針

薬物療法によって拡大した大動脈をもとに戻すことは不可能であり，薬物療法の目的は動脈瘤の拡大・進展・破裂を予防することにある。動脈瘤の破裂の危険性が高い場合，あるいは破裂した症例は外科的治療の対象となる (図 1)<sup>1)</sup>。

### 1 内科的治療 (表 1)

#### a) 降圧療法

大動脈瘤の拡大・破裂を予防するためには血圧を厳重に管理することが肝要である。「高血圧治療ガイドライン 2009」(JSH2009) によれば収縮期血圧を 105~120 mmHg に維持することが推奨されている。降圧薬の選択については，確立されたエビデンスはなく，各種の降圧薬が用いられているのが現状である。しかし，Marfan 症候群に伴う胸部大動脈瘤に対しては， $\beta$  遮断薬と ARB が瘤径の拡大抑制に有効であったという報告 (☞ Topics) がなされており，現在も両薬剤を用いたランダム化比較試験が進行中である。そのため，近年では ARB と  $\beta$  遮断薬が主として投与されている傾向がある。

#### b) 抗炎症・抗動脈硬化

胸部大動脈瘤の組織学的所見として慢性炎症を伴うアテローム性動脈硬化が多くの症例でみられ，大動脈壁へのマクロファージなどの炎症細胞浸潤，extracellular matrix の破壊・変性が観察される。これらの組織学的変化に MMP (matrix metalloproteinase)，特に MMP9 が関与しているこ

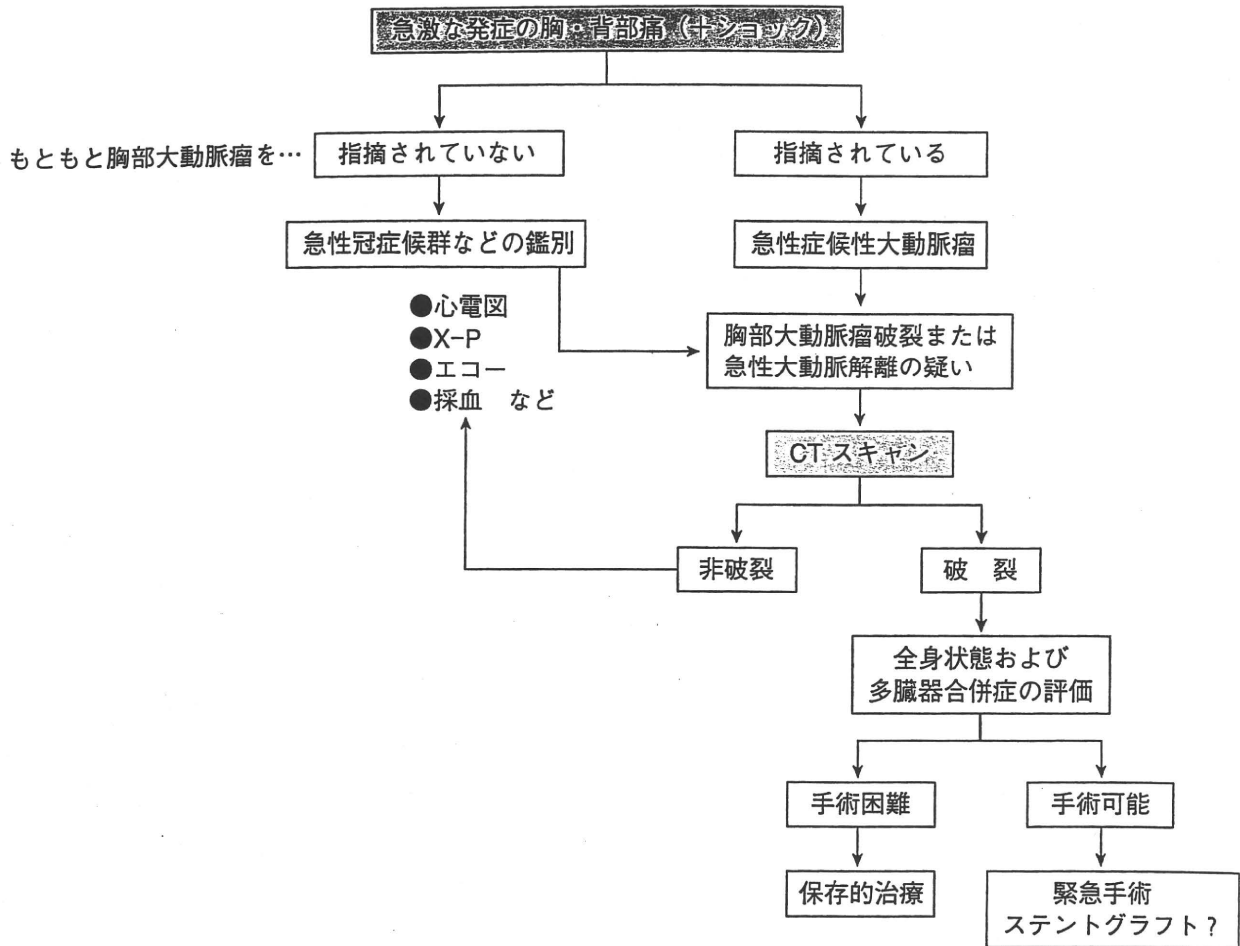


図 1 大動脈瘤破裂・切迫破裂

[日本循環器学会：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年改訂版），2006より転載]

表 1 胸部大動脈瘤の内科的治療

- <class II a>
1. 非手術例における降圧目標：収縮期血圧で 105～120 mmHg (level C)
  2. 手術例における降圧目標：収縮期血圧で 130 mmHg 以下 (level C)
  3. 非手術例における降圧薬の第一選択薬：β遮断薬 (level C)
  4. 等張性運動の制限 (level C)
  5. 軽度の有酸素運動は可能である (level C)
  6. 非手術例における画像検査（CT 検査または MRI）による経過観察
    - 瘤径の拡大（－）の場合は年に 1 回 (level C)
    - 瘤径の拡大（＋）の場合は 3～6 ヶ月に 1 回 (level C)
  7. 画像検査（CT 検査または MRI）による経過観察
    - 術後 3～6 ヶ月後の評価 (level C)
    - 術後 1 年ごとの評価 (level C)

[日本循環器学会：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年改訂版），2006より転載]

とは早くから知られており，MMP を抑制することによって瘤の発生や拡大を防ぐ試みがなされて

きた。高脂血症治療薬として広く使用されているスタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）も近年その抗炎症作用が注目されており，冠動脈疾患だけでなく大動脈瘤においても動脈硬化進展抑制目的にて処方されることが多くなっている。

## 2 外科的治療<sup>2)</sup>

### a) 手術適応

胸部大動脈瘤の自然歴を調査した結果，大動脈径には破裂もしくは解離を発症する率が急増する“hinge points”があることが判明した<sup>3)</sup>。そのデータをもとに胸部大動脈瘤の瘤切除の適応は上行大動脈瘤>5.5 cm，胸部下行大動脈瘤>6.5 cm とされており，Marfan 症候群ではそれぞれを 0.5 cm ずつ減じている。わが国では体格の小ささを考慮してこの指標よりさらに 0.5 cm 減じている施設が多い（表 2）。また，瘤径だけでなく，その拡大速度にも留意する必要がある。0.5 cm/6 ヶ月以上の拡大は手術治療を考慮に入れなくてはならない。囊

表 2 胸部大動脈瘤の外科的治療の適応 (Marfan 症候群, 嚢状瘤を除く)

<class I> 最大短径 6 cm 以上に対する外科治療	(level C)
<class II a> 1. 最大短径 5~6 cm で, 痛みのある胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療	(level C)
2. 最大短径 5 cm 未満 (症状なし, 慢性閉塞性肺疾患なし, Marfan 症候群を除く) の胸部・胸腹部大動脈瘤に対する内科治療	(level C)
<class II b> 最大短径 5~6 cm で, 痛みのない胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療	(level C)
・最大短径 5 cm 未満で, 痛みのある胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療	(level C)
<class III> 最大短径 5 cm 未満で, 痛みのない胸部・胸腹部大動脈瘤に対する外科治療	(level C)

[日本循環器学会：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006 年改訂版), 2006 より転載]

状瘤の場合には, 瘤径が 3 cm 程度でも破裂の危険性があるため, その形態, 拡大速度, 症状などを総合的に判断して手術適応を決める。

#### b) 手術法

近年の胸部大動脈瘤手術の成績向上は臓器灌流障害の防止, 特に脳保護に関する知識の集積と術式の工夫, そして血液漏出を防いだ人工血管の開発によるところが大きい。現在, 主としてゼラチンやコラーゲンで被覆された woven もしくは knitted Dacron 人工血管が使用されている。人工血管置換術は大動脈の血流を遮断して施行する必要があるため, 胸部大動脈では単純遮断法だけでなく体外循環 (人工心肺) を用いた方法が選択される。

##### 1) 開胸法

上行大動脈と弓部分枝に容易に到達できることから胸骨正中切開が標準的到達法であるが, 遠位弓部を越え気管分岐部よりも末梢の胸部下行大動脈まで瘤が広がっているような広範囲弓部大動脈瘤においては正中切開だけでは到達できない。かかる症例には左側開胸を追加する, あるいは正中切開の途中から胸骨を横断して左第 4 肋間開胸へと至る door-open 法が用いられる。また, 両側開胸+胸骨横切開という clam-shell 切開法も選択されるが, いずれの方法も開胸となるため呼吸機能が問題となる。現在, 1 秒量が 1,000 mL 以上あれば可能と判断するのが一般的である。

##### 2) 補助手段

大動脈遮断が可能な場合には常温体循環下に大動脈瘤切除・人工血管置換術は可能であるが, 遮断不能例や弓部大動脈瘤の場合には超低体温循環停止法が用いられる。体外循環により体温を 20~25℃に冷却したのちに循環停止とし, 大動脈の断端を開放したまま人工血管を吻合する。この際, 脳虚血を回避するために弓部三分枝に選択的にカニューレを挿入し脳血流のみ維持する選択的順行性脳灌流法や上大静脈から酸素化された血液を逆行性に脳に送る逆行性脳灌流法が併用される。逆行性脳灌流法は air や debris による脳塞栓を防ぐために弓部分枝を逆行性に血液で flash-out するために有用な手法である。循環停止の場合は, 通常大動脈遠位側断端を開放のまま下半身虚血の状態人工血管吻合を行うが (open-distal 法), 下半身虚血が長時間になるときは脊髄虚血や腹部臓器虚血を回避するために大動脈遠位側断端からバルーン付きカニューレを挿入して下半身環流を併用する。なお, 心虚血に関しては一般開心術に準じて, 心筋保護液を投与することにより対処することが可能である。

##### 3) 手術手技

①弓部置換術：弓部分枝の再建の順序から arch-first 法と distal-first 法に分けられる。前者は脳虚血時間を短縮するために弓部分枝から先に再建する方法である。通常は超低体温循環停止下もしくは逆行性脳灌流下に行われる。後者は選択的脳灌流を用いて遠位弓部の処理を先に行う方法であり, 広く用いられている標準的な術式である。通常は大動脈遠位吻合→左鎖骨下動脈→上行大動脈中枢吻合→左総頸動脈→右腕頭動脈の順に再建していく (図 2)<sup>4)</sup>。遠位弓部の吻合に際しては止血目的と将来の胸部下行大動脈の瘤化もしくは広範囲動脈瘤の二期的手術に備えて elephant-trunk 法が用いられる。これは, 遠位吻合部から末梢に向けて動脈内腔に人工血管を 5~7 cm ほど挿入し内挿させる方法である。弓部大動脈瘤を含む広範囲胸部大動脈瘤や解離性大動脈瘤に対し二期に分けて手術を行う際には, 瘤化していない左鎖骨下動脈より中枢側を末梢側吻合部として, そこから長めの elephant-trunk を流して二期目の左開胸手術に備えるか, あるいはステント付き人工血管を胸部下行大動脈に留置して一期的に手術を終了する方法 (fro-

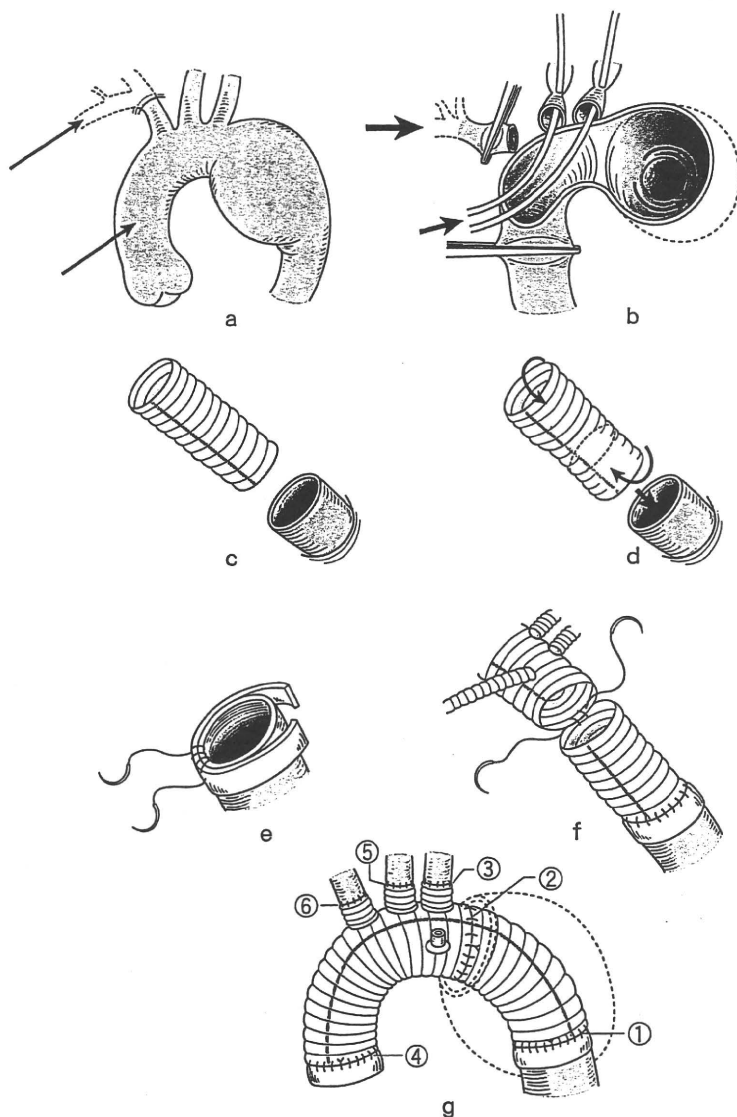


図2 選択的脳灌流法による弓部置換術  
(文献4より改変して引用)

zen elephant-trunk) が選択される。

②ステントグラフト法・Hybrid 治療：高齢者になれば手術リスクが増大するのは疑いのないところであり，80歳超の患者に対する胸部大動脈手術の成績は依然として不良である。周術期死亡が高いだけでなく中期生存率も不良である。それだけでなく，術後QOLも半数以上の症例で術前より低下しており手術適応を慎重に判断しなくてはならない。超高齢者や他疾患を有するハイリスク症例に対しては，ステントグラフト治療，thoracic endo-vascular aortic repair (TEVAR) が有用な選択肢である(図3)。わが国では2008年3月に胸部大動脈瘤ステントグラフトGoreTAG® (W.L. Gore & Associates, In., Arizona) が薬事承認された。現在，ステントグラフト実施基準管理委員会の作

成した実施基準を満たしている施設でのみ実施されている。胸部大動脈瘤に対するTEVARの成績に関して最近の研究では周術期死亡も術後合併症(対麻痺，腎不全，呼吸不全)もTEVAR群のほうがopen repair(開胸による人工血管置換)群よりも有意に少なかったと報告されている。しかし，TEVARを施行するには分枝血管や大動脈の蛇行など解剖学的制限を受けることも少なくなく，逆にそれらの解剖学的問題点がendoleakやgraft migrationなどの合併症に結びついている。そこで現在試みられているのがhybrid治療であり，TEVARで完全に修復できない点をopen surgeryで補う，あるいはopen repairの手術侵襲を減ずるためにstent graftを併用するという戦略である(図4)<sup>5)</sup>。



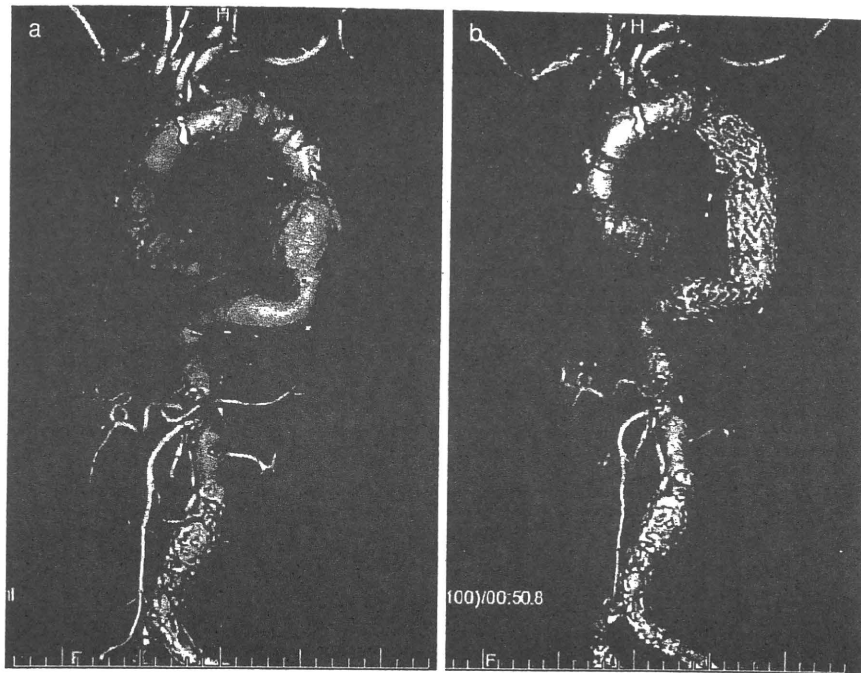


図3 スtentグラフト法

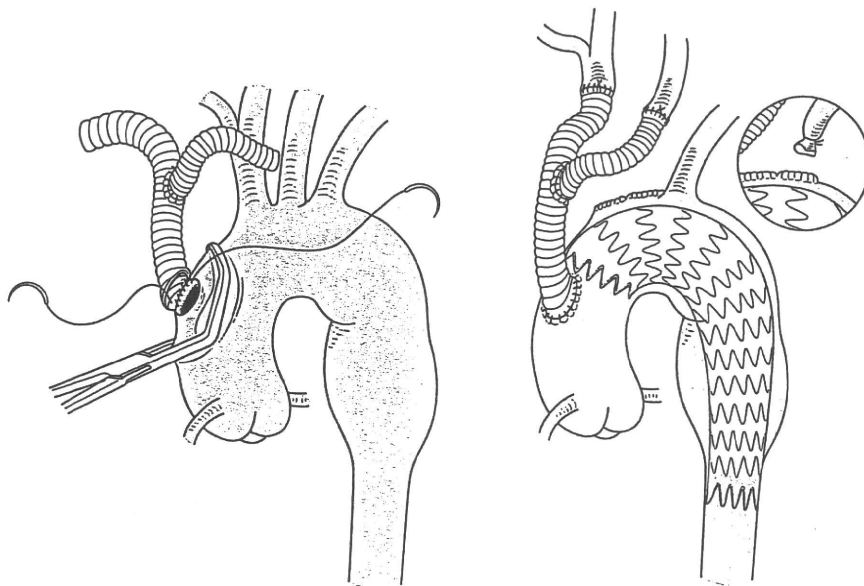


図4 Hybrid治療  
(文献5より改変して引用)

### 生活指導

喫煙によって瘤の拡大や破裂のリスクが増大することが判明しており、瘤をもつ患者には禁煙を勧める必要がある。また、高血圧を合併している患者には減塩食をすすめる。肥満や長期にわたる過度の飲酒は高血圧の重要な危険因子であるので、体重管理と節酒の指導を行うべきである。

### 文献

- 1) 高本眞一ほか：大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2006年改訂版），循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004-2005年度合同研究班報告），Circ J 70：1569，2006
- 2) 大島英揮ほか：弓部大動脈瘤—最近の外科的治療．現代医学 55：9，2007
- 3) Elefteriades JA et al：Natural history of thoracic aortic aneurysms；indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. Ann Thorac Surg 74：S1877，2002
- 4) Ogino H, Ando M, Sasaki H et al：Total arch replacement using a stepwise distal anastomosis for arch aneu-

rysms with distal extension. Eur J Cardiothorac Surg  
29 : 255, 2006  
5) Bozinovski J et al : Hybrid repairs of the distal aortic

arch and proximal descending thoracic aorta. Operative  
Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 12  
(3) : 167-177, 2007



# 3

## 心臓血管外科手術における輸血療法

### SUMMARY

- 心臓血管外科手術で、赤血球輸血のトリガー値について明確なエビデンスはないものの、術中、循環動態が安定した患者において、脳循環が低下するリスクがない患者ではヘモグロビン(Hb)が6g/dL以下、リスクがある患者では7g/dL以下になった場合、輸血を考慮することが妥当であると思われる。また術後は、Hbが7g/dL以下で輸血を考慮し、10g/dL以上の場合は輸血の必要がないと考えられる。しかし、上記トリガー値を参考にして、患者の臨床症状を勘案しながら患者ごとに輸血を判断することが、最善と思われる。
- 赤血球輸血自体が患者予後を悪化させる可能性があるため、不必要な赤血球輸血は避けるべきである。
- 新鮮凍結血漿 (FFP) の投与基準として、アクティブな出血を認め、PTもしくはAPTTが正常平均の1.5倍を超える場合、15mL/kgのFFP投与を行うことが推奨されるが、エビデンスとして確立されていない。
- 出血による急性低フィブリノゲン血症に対して、クリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤が有効である可能性がある。
- 外科的出血ではない微小血管系からの出血傾向が認められた際には、臨床的に判断するか、血小板数が10万/ $\mu$ L以下の場合には血小板輸血を考慮する。
- 近年、大量出血症例において、早期から全血の組成と同様の割合で、赤血球輸血に加え新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与を行う試みがなされ、一定の成果が報告されている。

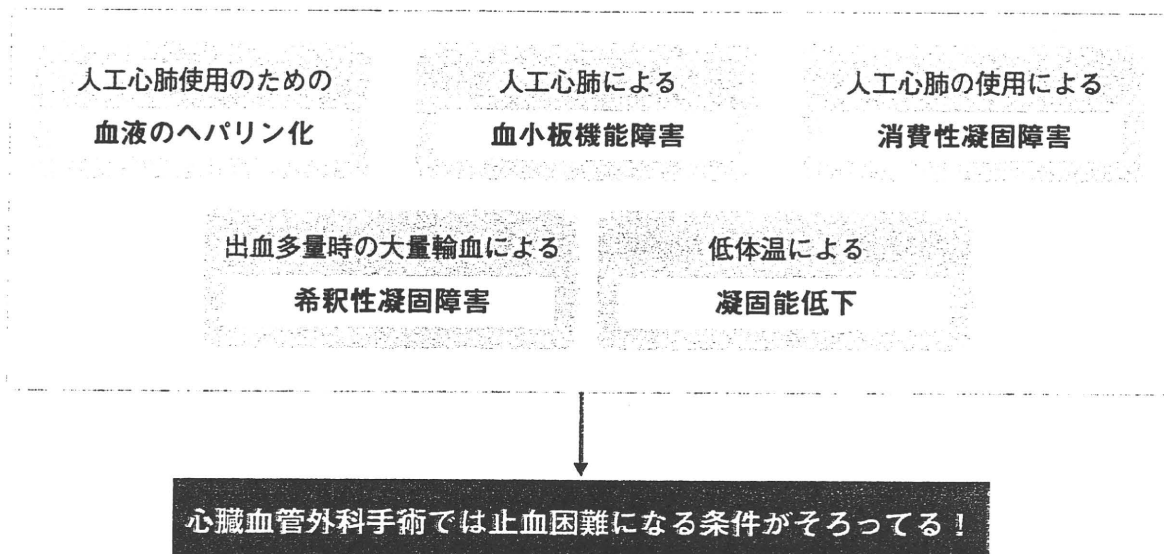
### KEYWORD

心臓血管外科、大量出血、輸血トリガー値、希釈性凝固障害、血小板機能低下

### A はじめに～現在の状況～

- ◎心臓血管外科手術に対する輸血療法は、冠動脈バイパス術、弁置換術、大動脈置換術、先天性心疾患に対する手術など、多岐にわたる手術に対応する必要がある。冠動脈バイパス術(CABG)については、人工心肺を使用しない、いわゆるoff-pump CABGの割合が増加し、また大動脈瘤に関しては大動脈ステントグラフト内挿術が、更に先天性心疾患においてはカテーテルによる心房中隔欠損閉鎖術が普及している。加えて、人工心肺装置や手術手技、麻酔管理手技の改善により、以前より輸血療法を必要としない無輸血手術の割合が増加しつつある。
- ◎しかしながら、大動脈瘤破裂や、長時間人工心肺手術等で、緊急性をもって

図1 心臓血管外科手術における出血傾向の要因



止血困難時にどのように対応するかで患者さんの予後が決まってしまうのね！



**POINT**

心臓血管外科では、希釈性、消費性凝固障害、血小板機能障害が起こりやすい

大量輸血療法を必要とする手術も少なくない。特に人工心肺を使用する術式では、それに伴う希釈性や消費性の凝固障害、血小板機能障害が起こり<sup>1)</sup>、止血困難となりやすい。止血困難例に対しどのように対応するのが重要で、患者予後に直結する問題となる(図1)。

**B 赤血球輸血の基準**

●手術による出血、希釈等で貧血が進行すると、臓器や組織が低酸素により障害を受ける。このような状態になると患者予後に直結するので、臓器や組織の低酸素化を防ぐために、赤血球輸血は必要不可欠とされる。しかしながら、どのような基準で赤血球輸血を行うことが患者予後改善につながるかどうかについては、ランダム化比較試験を実施することの困難さや、体内臓器、組織での酸素化をリアルタイムに評価する方法が存在しないことなどで、いまだ明確なエビデンスは確立されていない<sup>2)</sup>。

**POINT**

赤血球輸血のトリガー値に関する明確なエビデンスは確立されていない

●赤血球輸血が必要となるヘモグロビンレベルとは？

a. 術中の輸血トリガー値

○人工心肺使用手術では、一般的に血液希釈が起こる。出血等によるショック



## POINT

術中、脳循環が低下するリスクがない患者では、Hbが6g/dL以下になった場合、リスクがある患者では7g/dL以下になった場合、輸血を考慮する

に陥っていない循環動態が安定した患者においては、脳循環が低下するリスクがない患者ではヘモグロビン(Hb)が6g/dL以下になった場合、リスクがある患者では7g/dL以下になった場合、輸血を考慮することが現時点で推奨されている<sup>2)</sup>。

◎実際、冠動脈バイパス術患者の人工心肺中の最低ヘマトクリット(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%(Hb 4.5g/dL程度)以下になると死亡率が増加する。更に、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、大動脈腸骨動脈疾患、高齢者)では、最低Htが17%(Hb 5.5g/dL程度)以下になると死亡率が増加すると報告されている<sup>3)</sup>。また、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パンピング(IABP)使用および再ポンプに有意に関係していたとも報告されている。すなわち、Ht 23%から危険性は高まり、Ht 19%(Hb 6.0g/dL程度)未満ではHt 25%以上と比較して約2.4倍危険性が高くなった<sup>4)</sup>。また、人工心肺使用手術5,000人を対象に後ろ向きに検討した結果、最低Htが22%(Hb 7.0g/dL程度)未満の場合に、脳梗塞、心筋梗塞、腎不全などの術後合併症が有意に増加していた。更に、人工心肺中最低Htが、6年後までの死亡割合に相関していたと報告されている<sup>5)</sup>。

## TOPICS 個々の患者リスクを考慮したトリガー値

これらに加えて、最近興味深い報告がなされている。術前のHbレベルが正常の患者で、人工心肺使用手術を実施した10,179症例を対象とした解析では、術中の最低Hb絶対値は、院内死亡、脳梗塞、腎機能低下の複合エンドポイントの危険因子とはならなかったが、術中の最低Hbの術前Hb値からの相対的な低下が有意に複合エンドポイントに関係していた。50%以上のHb値の相対的な低下を来した患者群では、約1.5倍、エンドポイントの増加が認められたとの報告があった<sup>6)</sup>。更に、冠動脈バイパス術を受けた10,025症例の検討で、術前Hb値が低い患者ほど、最長9年までの死亡割合が高かった。術前に貧血を示した患者(男性13g/dL未満、女性12g/dL未満)では、術後30日以内の死亡ならびに長期死亡割合のいずれも高かったと報告されている<sup>7)</sup>。したがって、今後は、一律のトリガー値ではなく、個々の患者リスクに合致した(例えば男女で異なるなど)トリガー値の設定が必要となる可能性がある。

## POINT

今後、一律のトリガー値ではなく、個々の患者リスクに合致したトリガー値の設定が必要となる可能性がある

### b. 赤血球輸血が予後に与える影響

◎術中最低Hb値が低い患者ほど、大量出血を来したり、赤血球輸血を受けた割合が増加するが、近年、**赤血球輸血自体が患者予後悪化に影響するとの報告が増加している**。人工心肺中のHbについて、1,760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最低値は腎機能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た<sup>8)</sup>。後ろ向き観

## POINT

赤血球輸血自体が、患者予後悪化に影響する可能性がある

観察研究で、初回冠動脈バイパス術単独患者1,915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(全体の34%)は、術後5年での死亡割合が1.7倍高かったと報告されている<sup>9)</sup>。冠動脈バイパス術10,289症例のデータベースを用いた長期予後に対する赤血球輸血を検討した報告では、49%の患者が周術期に赤血球輸血を受けており(その半分以上は、1もしくは2単位の輸血)、平均5.9年追跡した結果、その生存割合の動向は、術後6ヵ月以内の早期死亡とそれ以降の後期死亡の2相に分かれていた。様々な術前ならびに術中の危険因子を調整した後も、赤血球輸血は、輸血された赤血球製剤の量依存性に早期死亡割合が増加していた。後期死亡についても、早期死亡ほどのインパクトはないものの、赤血球輸血が有意に死亡割合を増加させていたと報告されている<sup>10)</sup>。英国のデータベースを用いた解析でも、心臓外科手術約8,500症例を検討した結果、危険因子を調整後も、赤血球輸血は感染症(オッズ比3.38)、虚血性疾患(オッズ比3.35)の発症に有意に関係していた。また、死亡割合にも有意に影響していた(術後30日以内のハザード比6.69, 31日から1年以内 2.59, 1年以上 1.32)と報告されている<sup>11)</sup>。赤血球輸血と大量出血との関係を除外するために、心臓外科手術(初回の冠動脈バイパス術もしくは弁手術患者)で3単位以上の赤血球輸血を受けた患者を除外し、1単位もしくは2単位という最小の赤血球輸血を周術期に受けた患者と、輸血を受けなかった患者での5年間の長期予後と比較した報告もある。9,079症例が解析対象となり、3,254症例が赤血球輸血を周術期に受けていた。1単位もしくは2単位の赤血球輸血を受けた患者では輸血を受けなかった患者と比較して、術前の危険因子を調整した後も5年間の死亡割合は有意に高かった(ハザード比1.16)。これは、術後6ヵ月以内の死亡割合では有意(ハザード比1.67)であったが、6ヵ月以降5年までの死亡割合では有意差はなかった<sup>12)</sup>。

◎心臓外科手術において赤血球輸血が患者予後を悪化させる可能性の一つとして、赤血球の保存期間の長さが指摘されている。保存により赤血球の構造や機能の障害が起こり、その結果、患者予後を悪化させる可能性が指摘されていた<sup>13)</sup>。これに関して、大変興味深い報告がなされた。心臓外科手術患者(冠動脈バイパス術もしくは弁手術患者)で、保存期間が14日以内(平均11日)の赤血球輸血を受けた患者2,872症例と、保存期間が14日以上(平均20日)の赤血球輸血を受けた患者3,130症例(平均20日保存)を比較検討した結果、危険因子を調整した後も、古い赤血球輸血を受けた患者では院内死亡率、73時間を超えた挿管患者、敗血症、腎不全、1年後の予後が、新しい赤血球輸血を受けた患者群と比較して悪かったとされた<sup>14)</sup>。

◎しかしながら、赤血球輸血が、また、その保存期間の長さが患者予後に影響を与えるという報告はすべて観察研究の結果であり、ランダム化比較試験の結

## POINT

赤血球の保存期間が予後に与える影響については、今後更に慎重な検討が必要

果ではない。また、赤血球輸血は死亡割合増加につながらないという最近の報告<sup>15)</sup>や、保存期間が予後に影響を与えるという解析結果に対して、システマティックレビューでは、その関係は明確に証明できなかったとの報告もあり<sup>16)</sup>。今後ランダム化比較試験等で慎重に検討されるべきであろう。

### c. 術後の輸血トリガー値

#### POINT

術後は、Hbが7g/dL以下になった場合、輸血を考慮する。Hbが10g/dL以上の場合、輸血の必要はない

◎心臓外科術後の患者では、Hbが7g/dL以下になった場合、輸血を考慮することが推奨されている。一方、Hbが10g/dL以上の場合、輸血の必要がないとされている<sup>2)</sup>。

◎しかし、これらをサポートするエビデンスは十分存在するとは言えない。冠動脈バイパス術後の赤血球輸血のトリガー値をHb 9.0g/dLから8.0g/dLに下げた場合の影響をみたランダム化比較試験(n=428)では<sup>17)</sup>、トリガー値が低い群で赤血球輸血量は少なくなり、患者予後は両群で有意差は認められなかった。院内死亡率は、トリガー値が低い群で有意差はないものの約50%減少していた(1.4% vs 2.7%)。冠動脈バイパス術後の集中治療室入室時のHt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によると<sup>18)</sup>、集中治療室入室時のHtは、死亡率、中枢神経障害、透析を要する腎不全、再開胸止血術には関係なかった。しかし、患者をHtで24%以下、25~33%、34%以上の3群に分けて検討した場合、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がわかった。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、Ht 34%以上の場合に死亡率が最も高く、Htが25~33%の場合が最も低かった。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によると<sup>19)</sup>、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)。

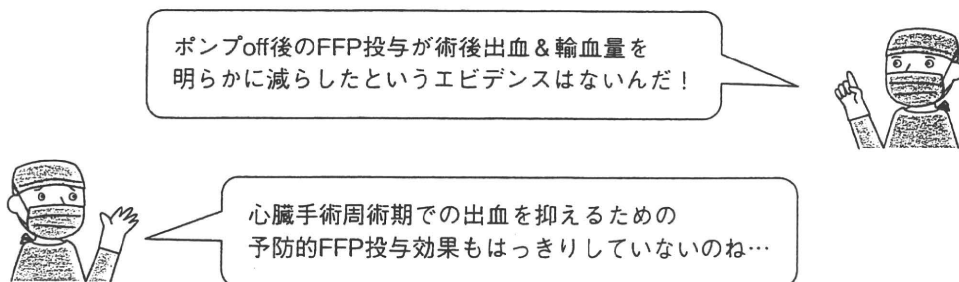
#### POINT

赤血球輸血については、推奨されるトリガー値を参考にしながら、患者の臨床症状を勘案しつつ、患者ごとに輸血を判断することが、現時点で最善。ただし、過剰な輸血自体が患者予後を悪化させ得る可能性があり、慎むべき

### d. 赤血球輸血の考え方

◎上述したように、赤血球輸血の明確なトリガー値を明示できるだけのエビデンスはいまだ存在しない。上述した、現時点で推奨されるトリガー値を参考にしながら、患者の臨床症状、例えば臓器虚血を示す症状、出血の状態や今後の出血の予測、循環血液量、患者の危険因子などを勘案しながら、患者ごとに輸血を判断することが、現時点では最善であろうと思われる。ただし、(過剰な)赤血球輸血自体が患者予後を悪化させ得る可能性を示すエビデンスが蓄積されつつあるので、不要な赤血球輸血は慎むべきであろう。

図2 FFP投与に関するエビデンス



## C

### 新鮮凍結血漿(FFP)、クリオプレシピテート、濃縮フィブリノゲン製剤の輸血基準

○本邦における FFP の投与基準は、

■低フィブリノゲン血症(100mg/dL未満)の場合

もしくは

■PTおよび/またはAPTTが延長している場合

・PTは(i) INR 2.0以上、(ii) 30%以下

・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

とされている。この場合、凝固因子の血中レベルを約20～30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には8～12mL/kg必要と記載されている(海外の文献では、15mL/kgとするものも少なくない<sup>20)</sup>。

#### POINT

新鮮凍結血漿の輸血トリガー値として、APTT、PTの出血を予測できる cutoff 値に関する明確なエビデンスはない

○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はいまだ明確なエビデンスはない<sup>21)</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なされている。肝疾患、心臓血管外科、ワルファリン治療、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>22)</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 6mL/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でも、上記と同様の結果が報告されている<sup>23)</sup>(図2)。

#### POINT

アクティブな出血を認め、PTもしくはAPTTが正常平均の1.5倍を超える場合、15mL/kgのFFP投与を行うことが推奨されるが、エビデンスとして確立されていない

○米国のガイドラインでは、アクティブな出血を認め、PTもしくはAPTTが正常平均の1.5倍を超える場合、15mL/kgのFFPの投与を行うべきとされている。



また、フィブリノゲン値が80～100mg/dLの場合には、10単位のクリオプレシピテートを投与する(これに含まれるフィブリノゲン量はFFPの15mL/kgに相当する)とされている<sup>20)</sup>が、本邦ではクリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤が使用できない。FFPには正常レベルの凝固因子しか含まれておらず(しかも抗凝固薬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シピテートや濃縮フィブリノゲン製剤<sup>24)</sup>がFFPより有効である可能性が高い。**今後、これらの製剤の早期導入が求められる。

#### POINT

出血による急性低フィブリノゲン血症に対して、クリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤が有効である可能性がある

## D

### 濃厚血小板製剤の使用基準

◎本邦における人工心肺使用手術時の血小板輸血の適応は、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とされる。ただし、人工心肺離脱後の硫酸プロタミン投与後に血算およ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程度をめぐり血小板輸血開始を考慮する。また、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、およ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、血小板減少あるいは止血困難な出血(oozingなど)をみる例があり、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5万～10万/ $\mu$ Lになるように血小板輸血を行うとされている。

#### POINT

心臓血管外科周術期の血小板輸血のトリガー値に関する明確なエビデンスはいまがない

#### POINT

外科的出血ではない微小血管系からの出血傾向が認められた際には、臨床的に判断するか、血小板数が10万/ $\mu$ L以下の場合には、血小板輸血を考慮する

◎しかしながら、**心臓血管外科周術期の血小板輸血のトリガー値に関する明確なエビデンスはいまだ存在しない。**このため、英国の輸血ガイドラインにおいても、人工心肺中には、血液希釈や血小板機能異常が起こるために、人工心肺後の血小板数が必ずしも血小板機能を的確に反映できるわけではない。また、人工心肺による血小板機能異常を的確に判断できる測定系は存在しないので、oozingなど外科的出血ではない微小血管系からの出血傾向が認められた際には、臨床的に判断するしかないと記述されている<sup>1)</sup>。また、米国赤十字社のガイドラインでは、**凝固系検査に明らかな異常が認められない場合で、微小血管からの予期せぬ出血傾向を認めた場合、血小板数が10万/ $\mu$ L以下であれば血小板輸血を考慮すべき**と記述されている(図3)。

◎したがって、本邦の指針に従って血小板輸血することの妥当性は明確ではない。

図3 人工心肺使用手術における血小板輸血の適応

凝固系検査に明らかな異常が認められない場合で、oozing など外科的出血ではない微小血管系からの出血傾向が認められたときには、血小板数  $> 10$ 万/ $\mu$ Lとなるよう血小板輸血を考慮すべきだね！



## E 大量出血に関する早期の血小板製剤、血漿製剤の積極的投与の有効性

◎本邦の「血液製剤の使用指針」では、“出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、対処することとし、循環血液量以上の大量出血(24時間以内に100%以上)時または100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向(希釈性の凝固障害と血小板減少)が起こる可能性があるので、凝固系や血小板数の検査値および臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する”とされている。したがって、かなりの大量出血に遭遇した場合にのみ、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が考慮されることになる。

◎しかしながら、上述したように、**大量出血やそれに伴う赤血球輸血が患者予後を増悪させる可能性があるため、それを避け、輸血量を最小限に抑える方策が重要**となってくると思われる。心臓手術で、術後出血が持続し、再開胸止血術を行わざるを得ない状況は、患者予後を悪化させる。これら再開胸止血術の原因の半数は外科的問題ではなく、微小血管からのoozingであると報告されている<sup>20)</sup>。また大量出血症例は、初期から凝固障害が存在する可能性が高いにもかかわらず、救命や循環動態改善を優先し、まず濃厚赤血球輸血や晶質液、人工膠質液の大量投与が行われるために、ますます希釈性、消費性凝固障害を増悪させている可能性がある。加えて、出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスなどが、更に凝固障害、血小板機能異常を増悪させる<sup>25)</sup>。

◎そこで、この数年、大量出血症例ではその増悪を避けるために、赤血球製剤と同様、早期から積極的に新鮮凍結血漿、血小板製剤、クリオプレシピテート(濃縮フィブリノゲン製剤)の投与を行う試みがなされ、一定の成果を上げつつある<sup>25)</sup>。また、重症外傷患者へは、「全血」の組成と同様の輸血が好ましいとの報告がある<sup>26)</sup>。例えば、出血による極度の凝固因子低下が起こり出血が止まらない場合には、赤血球製剤の1~1.5倍量のFFPが必要となり、凝固因子の50%の軽度低下でFFP投与を開始しても、これ以上凝固因子の希釈性低下を起ささないためには、赤血球製剤と同量のFFPが必要とされる<sup>27)</sup>。100施設の多施設共同後ろ向き観察研究において、17,935症例の外傷患者のデータから、重症外

### POINT

近年、大量出血症例では、早期から予防的に「全血」の組成と同様の割合で、新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与を行う試みがなされ、一定の成果が報告されている

傷で10単位以上(本邦の約20単位に相当する)の赤血球輸血を受けた患者713症例を、赤血球/FFPを $>1.1$ 、 $0.9\sim 1.1$ 、 $0.9$ 未満の3群に分けて検討した結果、6時間以内、24時間後、30日後の死亡割合は、FFPをより多く投与した群で低かったと報告されている<sup>28)</sup>。また、多施設共同前向き観察研究では、外傷後8時間以内に8単位以上(本邦の約16単位)の赤血球製剤投与を受けた外傷患者415名を検討した結果、FFP/RCCが $\geq 1:1.5$ (102症例)と、 $< 1:1.5$ (303症例)とでは、FFPをより多く投与した群で24時間までの赤血球輸血量は少なく、死亡割合も低かった(ハザード比 0.48, 95%信頼区間 0.3~0.8)と報告されている<sup>29)</sup>。しかしながら、同時に急性呼吸促進症候群(ARDS)の発症も増加していた(ハザード比 1.93, 95%信頼区間 1.23~3.02)。早期に血小板輸血を実施し、血小板数が上昇していた患者群で、生存割合が高かったとも報告されている<sup>30)</sup>。

●これらの報告や最近の検討を受けて、大量出血患者で凝固障害、血小板減少を予防するために、早期からのRCC:FFP:血小板製剤を1:1:1の割合で投与すべきであると指摘する報告がある<sup>25)</sup>。実際、心臓血管外科領域において、腹部大動脈瘤破裂患者で、このような戦略で患者予後を改善できたとの報告がなされている<sup>31)</sup>。腹部大動脈瘤破裂を強く疑った時点で、血小板製剤(本邦の20単位に相当すると思われる)、赤血球製剤5単位(本邦の10単位)、FFP 5単位(本邦での10単位)を直ちに投与し、大動脈遮断解除30分前に更に同量の血小板輸血を実施。循環血液量の2倍を超えた出血量が認められた場合には、更に血小板輸血を追加し、術中のFFP投与を赤血球と同量輸血するという輸血療法指針に変更したところ、従来の方法と比較してICU入室時の血小板数が高く、APTTも短縮されており、術後の輸血量も少なかった。また、30日後の生存割合も高かった<sup>31)</sup>。

●したがって、今後、**心臓血管外科領域の大量出血症例においても、早期から積極的に、全血と同様の割合で赤血球、FFP、血小板製剤の輸血を行うことの妥当性、有効性について、更に検討していく必要がある**と思われる。特に、ARDSや輸血関連急性肺障害(TRALI)の増加を招く懸念もあり、安全性についての検討も重要となる。

## F リコンビナント活性化第Ⅶ因子

●ここ数年、難治性の出血傾向を示す手術症例を含む患者群(非先天性出血性疾患患者)において、リコンビナント活性化第Ⅶ因子 recombinant activated factor Ⅶ (rⅦa)の保険適応外使用(off-label使用)での有効性の報告がいくつかなされている。心臓血管外科患者においても、多数の報告がある<sup>32, 33)</sup>。最近の

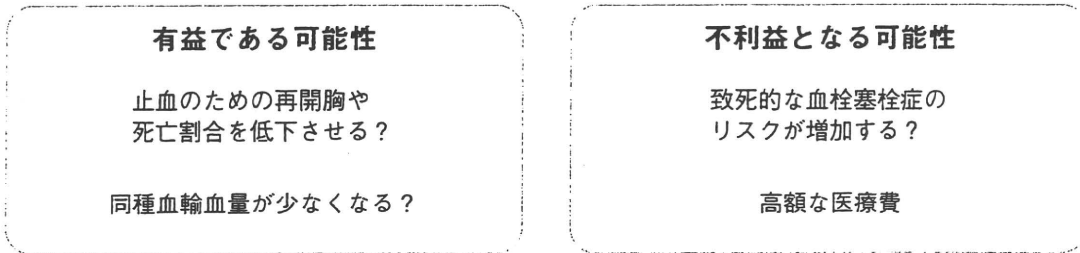
#### 図4 rVIIaのエビデンス

出血傾向の強い心臓血管外科手術患者に対するrVIIaの投与

保険適応外での使用



非常に高価（1回投与当たり30～40万円：体重60kg換算）



5つの試験を集めたメタアナリシスでは、rVIIa使用は止血のための再開胸、死亡割合を低下させる傾向で、脳梗塞を増加させる傾向にあったが、いずれも有意ではなかったと報告されている<sup>34)</sup>。また、人工心肺使用心臓手術で出血を来した患者を、プラセボ、rVIIa 40 $\mu$ g/kg、80 $\mu$ g/kg投与の3群に分けて検討した小規模な(n=172)二重盲検ランダム化比較試験では、rVIIa投与群では、術後30日後までの有害事象(死亡、急性心筋梗塞、脳梗塞、肺塞栓症、その他の血栓症の複合エンドポイント)が多かったが有意ではなかった。一方、再開胸止血術や同種血輸血量は、rVIIa投与群で有意に少ないと報告された<sup>35)</sup>。しかしながら、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十分その有効性、安全性について検討されているわけではなく、米国食品医薬品局(FDA)への副作用報告では、off-label使用のrVIIa投与患者において、合併症としての致命的な血栓塞栓症のリスクが増加する可能性が指摘されており<sup>36)</sup>、今後、**心臓血管外科領域におけるrVIIaの有効性、安全性について更なる検討が必要である**と考えられる(図4)。

#### POINT

心臓血管外科領域における、rVIIaの有効性、安全性については、更なる検討が必要

## G おわりに

◎心臓血管外科手術については、それぞれの血液製剤の輸血トリガー値において、確立されたエビデンスはいまだ存在しない。しかし、最近、様々な研究の成果が報告され、一定の成果が認められるようになってきている。心臓血管外科手術、特に人工心肺を使用する術式では、それに伴う希釈性や消費性凝固障害、血小板機能障害が起こり、止血困難となりやすい。したがって、**早期から十分に検討し後手に回ることのないように、新鮮凍結血漿、血小板製剤、クリ**