

表 1 羊水塞栓症の危険因子

・母体年齢が 35 歳以上	・羊水過多
・帝王切開	・頸管裂傷
・鉗子分娩や吸引分娩	・子宮破裂
・前置胎盤	・胎児機能不全
・常位胎盤早期剥離	・子癇

(Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2009; 445: e1-13 より引用)

表 3 羊水塞栓症の鑑別診断

・肺血栓塞栓症	・急性大動脈解離
・空気塞栓	・局所麻酔薬中毒
・急性心筋梗塞	・輸血に伴う合併症
・致死性不整脈	・敗血症
・産褥性心筋症	・弛緩出血
・膀胱破裂	・子癇
・常位胎盤早期剥離	・誤嚥性肺炎
・アナフィラキシーショック	
・脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔での高位ブロック	

(Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. Anesth Analg 2009; 108: 1599-602 および Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2009; 445: e1-13 より引用)

中の羊水成分の証明が必要であったが、現在では母体血中のコプロポルフィリンや sialyl Tn (STN) 抗原高値が母体血への羊水成分混入の確定となりうる (表 2)²⁾⁶⁾。

本症の典型的な臨床経過としては、急性呼吸・循環不全の後、多量の性器出血を伴った DIC による出血傾向が出現するとされている。しかし、本症例のように呼吸・循環不全と DIC がほぼ同時に出現する場合もある。分娩開始から帝王切開までのいずれかの時点で羊水が母体循環に混入し、羊水塞栓症を引き起こしたと考えられた。また、本症例では、微弱陣痛に対してオキシトシン投与中に過強陣痛が起きたが、子宮頸部の筋腫が分娩を妨げ、過強陣痛の誘因となった可能性がある。

分娩中の急性呼吸・循環不全の鑑別疾患としては、肺塞栓症や急性心筋梗塞、致死性不整脈、産褥性心筋症などが考えられるが、これらの疾患単

表 2 羊水塞栓症の診断基準

1. 臨床的診断
 - ・妊産婦に発症する急性呼吸循環不全および DIC
2. 血清学的診断
 - ・剖検での母体肺組織中の羊水成分の証明
 - ・母体血中 sialyl Tn (STN) 抗原高値
 - ・母体血中コプロポルフィリン高値

(Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. Am J Obstet Gynecol 2009; 445: e1-13 および Peitsidou A, Peitsidis P, Tsekoura V, Spathi A, Tzaneti A, Samanta E, et al. Amniotic fluid embolism managed with success during labour: report of a severe clinical case and review of literature. Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 271-5 より引用)

独では、急激な DIC の進行に関しては説明が難しい。今回、閉腹直前まで子宮の収縮は良好であったが、帝王切開終了後、急激な血圧低下を来し、その後 DIC を伴う性器出血を認めた。帝王切開中に胎盤早期剥離の所見を認めず、閉腹後に十分な子宮収縮を認めなかったことから、弛緩出血と診断された。一般的に、子宮下部は筋組織が乏しく収縮が不良であるため、前置胎盤や低置胎盤では胎盤血管が絞扼されにくく止血が不十分になりやすい。本症例では、低置胎盤に加え、子宮頸部の筋腫のため、子宮収縮に伴う胎盤血管の絞扼が妨げられ、弛緩出血が助長されたと考えられる。

本症例では、DIC を伴う性器出血に先行して急激な呼吸・循環不全を認めており、臨床経過から羊水塞栓症と診断された。羊水塞栓症の鑑別診断を表 3 に示す¹⁾²⁾。

羊水塞栓症は病態が明らかでないため、予測が困難であり、呼吸・循環不全や DIC に対する適切な治療の迅速な開始が重要となる。呼吸不全に対しては酸素投与、必要に応じて気管挿管による人工呼吸管理を行う。循環虚脱に対しては急速輸液が可能で静脈路の確保と循環作動薬を用いた循環管理が必要であり、肺動脈カテーテルや経食道心エコー法が管理の上で有用であったという報告⁷⁾もある。治療に抵抗する場合には人工心肺の使用が有用な場合もある⁸⁾。本症例のように DIC を伴う出血では、子宮収縮促進薬を追加投与するだけ

では止血困難であり、一刻も早い凝固因子の補充が不可欠となる。FFP により凝固因子の補充が可能であるが、AT-III 製剤やフィブリノゲン製剤、活性型第 VII 因子製剤などの投与が有効な場合もある。血小板は $50,000 \cdot \mu\text{l}^{-1}$ 以上を保つことを目安に PC を投与する。また、酸素供給量を保つため、出血量に応じた RCC の投与も必要である¹⁾⁶⁾。

今回、臨床的に DIC の可能性が高いと判断し、凝固機能検査の結果を待たずに FFP の投与を開始した。また、本症例では、輸血や子宮収縮促進薬の投与、双手圧迫による保存的治療のみでは止血困難であったため、弛緩出血に対する侵襲的処置が必要と判断された。このような場合、一般的には子宮動脈塞栓術もしくは子宮摘出術が選択される⁶⁾が、著明な凝固機能不全状態での再開腹は、さらなる大出血の危険性が高いと判断し、今回は血管造影治療室およびスタッフが確保されたことで、迅速な施行が可能な状況であったため、子宮動脈塞栓術が選択された。子宮動脈塞栓術が著効し、ヨードホルムガーゼの子宮内充填と双手圧迫で止血することができた。

今回は発症時、すでに全身麻酔下で気管挿管されており、児娩出後であったことも、母児ともに救命できた要因と考える。

子宮筋腫、低置胎盤による子宮収縮不全と、羊水塞栓症による DIC により、大量出血とショックを来した帝王切開の麻酔および周術期管理を経験した。早期からの凝固因子補充と大量輸血、子宮動脈塞栓術により子宮を温存することも可能であった。

本報告に関して、ご指導を賜りました順天堂大学医学部産婦人科学講座・寺尾泰久先生、竹田省先生に深く感謝致します。

引用文献

- 1) Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg* 2009 ; 108 : 1599-602.
- 2) Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism : an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 445 : e1-13.
- 3) 野田洋一, 木村俊雄. 羊水塞栓症の診断, 管理, 治

療. *日産婦誌* 1998 ; 50 : 139-42.

- 4) Arkoosh VA. Amniotic fluid embolism. In : Hughes SC, Levinson G, Rosen MA, editors. *Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2001. p.355-9.
- 5) 竹田 省, 照井克生. 妊娠における塞栓. In : Datta S, editor. *竹田 省, 照井克生訳. ハイリスク妊婦の産科的・麻酔科的管理*. 東京 : シュプリンガー・ジャパン ; 2008. p.327-45.
- 6) Peitsidou A, Peitsidis P, Tsekoura V, Spathi A, Tzaneti A, Samanta E, et al. Amniotic fluid embolism managed with success during labour : report of a severe clinical case and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2008 ; 277 : 271-5.
- 7) Shechtman M, Ziser A, Markovits R, Rozenberg B. Amniotic fluid embolism : early findings of transeophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 1456-8.
- 8) Stanten RD, Iverson LI, Daugharty TM, Lovett SM, Terry C, Blumenstock E. Amniotic fluid embolism causing catastrophic pulmonary vasoconstriction : diagnosis by transesophageal echocardiogram and treatment by cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 496-8.

ABSTRACT

Successful Anesthetic Management of a Postpartum Patient with Amniotic Fluid Embolism

Yusuke SUGASAWA, Keisuke YAMAGUCHI,
Keito KOH, Tatsuya ENOMOTO,
Seiichirou KUMAKURA, Toyoki KUGIMIYA,
Eiichi INADA

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8431*

We report a case of amniotic fluid embolism (AFE) after cesarean section (C/S). A 35-year-old primigravida with placenta previa and myoma underwent C/S because of nonreassuring fetal status caused by medi-

cal induction of labor. C/S was performed smoothly under general anesthesia and the baby had no problems. Immediately after the end of C/S, she went into sudden cardiovascular collapse and massive postpartum hemorrhage (PPH) became apparent. The mechanical ventilation with 100% oxygen was continued. Cardiovascular stabilization was attained with immediate administration of noradrenaline and blood transfusion. As her clinical course indicated coagulopathy due to disseminated intravascular coagulation (DIC), we gave transfusion of fresh frozen plasma and red cell concentrate before the diagnosis of DIC was established by laboratory tests. Since we thought

that manual pressure and uterotonics were not adequate to stop PPH, we performed uterine artery embolization additionally. The PPH with DIC was stopped by these measures seven hours after C/S. The patient and her baby left the hospital with no complications. AFE is a rare and often fatal obstetric condition, characterized by sudden cardiovascular collapse, and massive bleeding with DIC. The prompt awareness and initiation of appropriate measures are mandatory for patient's survival.

key words : amniotic fluid embolism, postpartum hemorrhage, disseminated intravascular coagulation

特集

産婦人科領域における新たな止血法・輸血法

11. 産科 DIC 止血のための輸血法

いたくら あつお
板倉敦夫*

埼玉医科大学産科婦人科*, 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター*

要旨

産科出血では、その原因に播種性血管内凝固症候群（DIC）の基礎疾患が含まれていることもあり、しばしば DIC を合併する。産科 DIC が併発すると、外科的な止血法のみではなく、抗 DIC 療法を並行して行わなければ十分な止血を得ることはできず、妊産褥婦は危機的な状況に陥る。産科 DIC に対する治療は、輸血および血漿分画製剤による凝固因子の補充が主体となる。本項では、産科 DIC に対する輸血を中心とした抗 DIC 療法について論じる。

Key Words 産科 DIC スコア, 消費性凝固障害, 希釈性凝固障害, 新鮮凍結血漿, フィブリノゲン製剤

産科 DIC の診断

産科危機的出血では循環障害（出血性ショック）が発生し、妊産褥婦は生命の危険にさらされるが、同時に凝固障害（播種性血管内凝固症候群：DIC）も発生しやすい。産科出血の原因である常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、DIC 型後産期出血は、産科 DIC の基礎疾患であり、これらを合併すると DIC が多量出血に先行して発生するため、通常の止血方法では制御できない。

産科出血に対する止血法として、子宮収縮薬の投与、子宮底マッサージや双合圧迫法、腹部水電法、およびカテーテルインターベンションを含む外科的止血法が行われる。この際発生する循環障害に対しては、電解質輸液、代用血漿、

赤血球濃厚液（RCC）や昇圧剤などの臓器への酸素運搬能を維持するための薬剤や輸血療法が行われる。産科 DIC に対しては、他領域の DIC に対して行うヘパリン等の抗凝固療法はほとんど施行されず、新鮮凍結血漿（FFP）、血小板濃厚液、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、乾燥人フィブリノゲン、活性型第 VII 因子製剤などの投与が主体となる（活性型第 VII 因子製剤は別項を参照）。その多くは輸血あるいは血漿分画製剤であるため、輸血療法が止血法となるのである。

産科 DIC は、その診断基準となるスコアが他領域とは異なる（表 1）¹⁾。この産科 DIC スコアは、作成されてから 20 年以上が経過している現在でも、臨床の現場で有用な診断基準として使用されている。DIC の概念は産科領域に発生する病態から研究が始まっているように、産科 DIC は古典的な症候である出血傾向が極めて強

表1 産科DICスコア

I. 基礎疾患	点数	II. 臨床症状	点数	III. 検査項目	点数
a. 常位胎盤早期剥離 ・子宮硬直, 児死亡 ・子宮硬直, 児生存 ・超音波断層所見およびCTG所見による早剥の診断	[5] [4] [4]	a. 急性腎不全 ・無尿 (≤5 mL/時間) ・欠乏 (5<~≤20 mL/時間) b. 急性呼吸不全 (羊水塞栓症を除く) ・人工換気または時々の補助呼吸 ・酸素放流のみ c. 心・肝・脳・消化管などに重篤な障害がある時はそれぞれ4点を加える ・心 (ラ音または泡沫性の喀痰など) ・肝 (可視黄疸など) ・脳 (意識障害および痙攣など) ・消化管 (壊死性腸炎など)	[4] [3] [4] [4] [1] [4] [4] [4] [4]	・血清 FDP ≥ 10 μg/mL ・血小板数 ≤ 10 × 10 ⁴ / μL ・フィブリノーゲン ≤ 150 mg/dL ・プロトロンビン時間 (PT) ≥ 15 秒 (≤ 50%) またはヘパプラスチンテスト ≤ 50% ・赤沈 ≤ 4 mm/15 分または ≤ 15 mm/時間 ・出血時間 ≥ 5 分 ・その他の凝固・線溶・キニン系因子 (例, AT-III ≤ 18 mg/dL または ≤ 60% プレカリクレイン, α ₂ -PI, プラスミノゲンその他の凝固因子 ≤ 50%)	[1] [1] [1] [1] [1] [1] [1] [1] [1]
b. 羊水塞栓症 ・急性肺心性 ・人工換気 ・補助呼吸 ・酸素放流のみ	[4] [3] [2] [1]	d. 出血傾向 ・肉眼的血尿およびメレナ, 紫斑, 皮膚粘膜, 歯肉, 注射部位などからの出血	[4]		
c. DIC型後産期出血 ・子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合 ・2,000 mL 以上の出血 (出血開始から 24 時以内) ・1,000 mL 以上 2,000 mL 未満の出血 (出血開始から 24 時間以内)	[4] [3] [1]	e. ショック症状 ・脈拍 ≥ 100/分 ・血圧 ≤ 90 mmHg (収縮期) または 40% 以上の低下 ・冷汗 ・蒼白	[4] [1] [1] [1] [1]		
d. 子癇 ・子癇発作	[4]				
e. その他の基礎疾患	[1]				

表2 DICの分類

病型分類	線溶抑制型 DIC	線溶亢進型 DIC
原疾患	重症感染症, 固形癌, リンパ腫	産科 DIC, APL, 肝疾患, 血管腫, 解離性大動脈瘤
臨床症状	血栓症状 (組織障害)	出血傾向
検査所見	フィブリノーゲン ↑ or →, PT% ↓ ↓, APTT% ↓ ↓, D-dimer →	フィブリノーゲン ↓ ↓, PT% ↓ ↓, APTT% ↓, D-dimer ↑ ↑

い線溶亢進型の DIC であり, 臓器障害がおもな症候である線溶抑制型の DIC とはその臨床像が大きく異なる (表 2). さらに産科 DIC ではしばしば子宮が弛緩し (図 1), 浮腫により生物学的結紮が機能しないため (図 2), 制御できない多量出血を伴うために迅速な対応が必要とあ

る. 他領域での DIC スコアが, 検査所見で大きく加点されるのに対して, 産科 DIC では基礎疾患と臨床症状に重みづけされたスコアとなっており, 患者の状態観察を行いながら, 適切な外科的・内科的治療を行うことは, 20 年前と変わっていないのであろう. 妊産褥婦生命の危機

に逼迫する多くの臨床例を集積することにより、このスコアを完成させた先人達の努力に頭が下がる思いである。観察項目のなかで筆者が特に強調したい点は、基礎疾患の項目にある「子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合」という項目である。思わぬ産科出血を

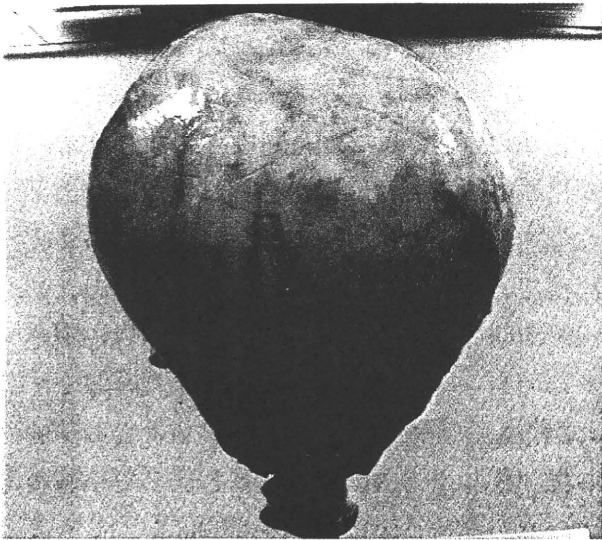


図1 図1 DIC型後産期出血の子宮

帝王切開時は通常の収縮が得られたが、その2時間後に制御できない子宮出血のために再開腹し摘出した。子宮は弛緩している。

見た場合に「DICが先行した出血ではないか?」、帝王切開術中の出血量が増加した場合に「DICに陥ったのではないか?」と考えた際に、膿盆や腹腔内に貯留した血液に凝血塊ができるかどうかを確認することは、産科DICの診断にはとても大切である。凝血塊を形成しなければ産科DICスコアは4点加点され、診断の大きな因子となる。低凝固性の出血が多量出血に先立つなら、後述する消費性凝固障害を示唆する所見となる。

希釈性凝固障害と消費性凝固障害

産科DIC発生機序には2種類あることを知っておく必要がある。1つは他の外科手術や外傷でも発生する多量出血に伴う凝固因子の消失に起因する希釈性凝固障害(枯渇性凝固障害)であり、もう1つは常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、DIC型後産期出血によりDICが先行し、これにより多量出血となる消費性凝固障害である(表3)。だが両者の鑑別は必ずしも容易ではない。消費性凝固障害でも、その後の出血コン

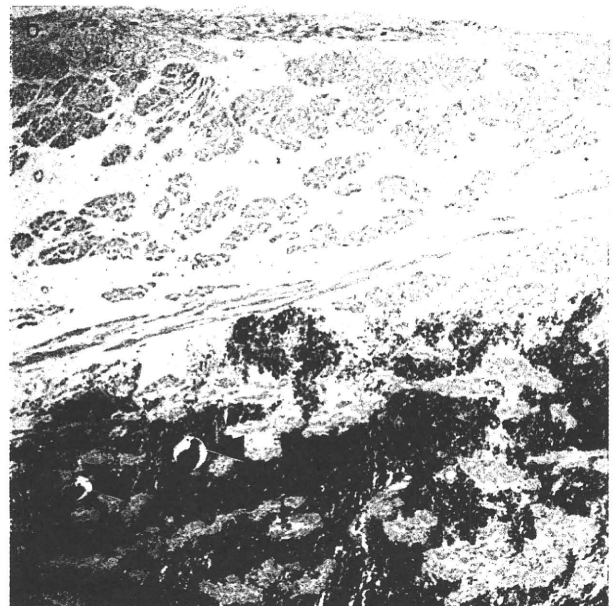
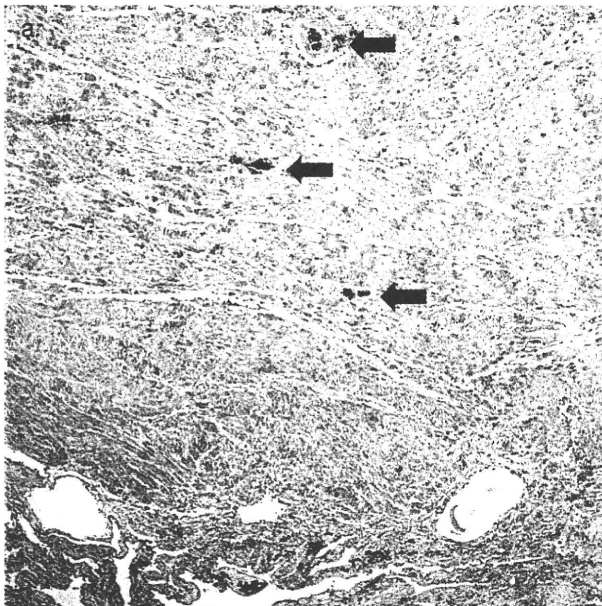


図2 常位胎盤早期剥離の子宮筋組織

- a. コントロール：子宮筋は密に存在し、内部を走行する血管を圧迫している(→)
 b. 常位胎盤早期剥離：子宮筋は浸潤する血液と浮腫により疎となり、血管を圧迫止血できない(▶)

表3 産科DICの分類

産科DICの分類	希釈性凝固障害	消費性凝固障害
発生機序	多量出血によって凝固因子が希釈され枯渇するために発生。	DIC基礎疾患により凝固因子が血管内で消費されるために発生。
原疾患	弛緩出血、前置胎盤、頸管裂傷、子宮破裂、子宮内反症など。	常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、DIC型後産期出血など。
出血の特徴	多量出血に引き続き低凝固性血液。	多量出血前から低凝固性血液。

表4 血中フィブリノーゲン値と凝固能

フィブリノーゲン値 (mg/dL)	凝固能
< 150	止血遅延をきたし始める
< 100	明らかな止血困難をきたす
< 50	クロット形成能はゼロに等しい

コントロールが不良の場合、凝固因子が枯渇し希釈性凝固障害と鑑別ができなくなる。また、DIC基礎疾患がないと考えられる弛緩出血にも消費性凝固障害が含まれていることもあり、明確な鑑別が困難なことも多い。

新鮮凍結血漿 (FFP)

産科DICに陥った場合の凝固因子補充には、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) が主体となる。厚生労働省「血液製剤の使用指針」DIC時の投与基準によると、 $PT \leq 30\%$ 、 $INR \geq 2.0$ 、 $APTT \geq$ 施設基準の2倍、フィブリノーゲン (Fib) 値 ≤ 100 mg/dL が、FFPの投与基準とされている。われわれのこれまでの検討では、DIC基礎疾患がある場合もない場合も血中Fib濃度は低下し、使用指針でFFP投与基準を超えた例は、全例血中Fib値が100 mg/dLを下回っていた。血中Fib値とその際の凝固能について表4に示す。FFPは濃縮製剤ではないため、血中の凝固因子濃度を上昇させるためには、多量の投与が必要となる。たとえば、血中Fib値を90 mg/dL上昇させるためには、Fibは3g程度必要

であり、FFPで補うためには10~15単位となる。同じ単位数のRCCを輸血すると、Hbは7~10 g/dL上昇するため過剰投与になりうる。消費性凝固障害では、微小血栓による凝固因子の血管内消費のため、その欠乏は赤血球減少より高度であると考えられる。輸血管管理料算定のための $FFP/RCC < 0.8$ は、施設全体の使用量を規定するのであって、産科DIC治療時の投与基準ではないことに注意する。一方、希釈性凝固障害ならば、理論上はRCCとFFPを同じ単位数投与すれば、出血による減少を補うことができるはずであるが、実際の投与量はRCCよりFFPが上回る。これは前述のように、弛緩出血と思われた例にも、子宮血管内への胎児成分の混入や、胎盤剥離面の脱落膜血栓が存在することからも推定される。実際、分娩直後の褥婦では異常出血がなくても、D-dimerがパニック値まで上昇している例を経験することから、基礎疾患が明らかでない消費性凝固障害が多く含まれている可能性がある。また、その際に投与する血漿成分は1,200~1,800 mLにもなり、極めて進行の早い産科DICでは、使用指針より早い段階から投与開始を行う必要がある。産科DICスコアの検査結果の加点が厚生労働省の使用指針と異なるのは、このためであろう。また投与速度に関しては、FFPの添付文書では「成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1mL程度で行い、その後は1分間に5mL程度で行うこと」となっている。持続的な出血を止めるための投与でなければ、肺水腫予防のためゆっくり

投与することが原則である。しかし前述したように、凝固障害を抑制するためには1,200 mL以上のFFP投与を一気に行う必要があるが、この速度を守ると投与完了までに4時間もかかってしまい現実的ではない。現在のところ産科DICは「通常ではない」と考え、「1分間に5 mL程度」を大きく超えた速度で投与を行っている。しかし必要に迫られて急速投与する場合、ショック、過敏症等の免疫学的副作用および肺水腫などの合併症発生には十分注意する必要がある。

血小板濃厚液

産科DICでは他疾患に関連するDICと比べて、発症初期には血小板低下は軽症であることが多い。しかし、止血が遅延して出血が増量した場合や、HELLP症候群を合併した場合などでは、血小板減少が著明になる。血小板減少では、肝被膜下出血や脳内出血・硬膜外出血などのリスクが上昇する。子宮からの多量出血が持続している場合には、二次止血機能が重要であるが、血小板減少が持続した場合には、閉腹時の止血を行うためにも血小板濃厚液による血小板輸血が必要となる。血小板濃厚液の添付文書にも「出血傾向の強く現れる可能性のあるDIC（基礎疾患が白血病、癌、産科的疾患、重症感染症など）で、血小板数が急速に5万/ μ L未満へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応となる」とされている。投与量も限られているため、おもな出血がコントロールできた時点から投与している。

乾燥濃縮人アンチトロンビン III： ノイアート[®]、アンスロンビンP[®]、 献血ノンスロン[®]

アンチトロンビンは、おもにトロンビンや活性化第X因子と結合し、これらの機能を失活さ

せることによる凝固抑制作用をもつ。乾燥濃縮人アンチトロンビン III はアンチトロンビン低下を伴うDICが、投与適応となる血漿分画製剤であるが、敗血症や外傷をはじめとする全身性炎症反応症候群では、未分画ヘパリン使用時のみ補充の有効性が確認されている。産科DICではヘパリンの併用がなくても投与されるが、その作用機序からDICの進行を阻止する薬剤として使用されることが多く、DICに発展した状態で即座に止血させる効果は高くないと考える。

乾燥人フィブリノゲン： フィブリノゲンHT[®]

わが国では先天性低フィブリノゲン血症にのみ適応のある乾燥人フィブリノゲンは、濃縮製剤であるため血中Fib濃度を上昇させるには好都合な製剤であり、現在でもドイツ、フランス等では、後天性低フィブリノゲン血症に対する効能を認めている。われわれはIRBの承認を得て、産科DIC症例に対して乾燥人フィブリノゲン投与を行い、その効果を検討した。産科DIC症例のうち、同意が得られた6例（常位胎盤早期剥離3例、DIC型後産期出血1例、子宮内反症1例、弛緩出血1例）に対して、FFP投与と同時に乾燥人フィブリノゲンを最高4g投与し、止血効果、血液製剤の使用量および副作用について検討した。6例とも乾燥人フィブリノゲンによって、出血傾向は速やかに消失し、主治医判定では有効とされた。様々な重症度の産科DICが含まれているため、乾燥人フィブリノゲン投与によって、輸血製剤の投与量を減少させたかを明らかにすることは困難であった。DIC基礎疾患の有無で分類した6例のFFP/RCC比は、0.75~1.1と同時期に発生したフィブリノゲン製剤不使用の産科DIC症例に比べてFFP/RCC比は小さく、いずれも肺水腫などの副作用も認められなかった（表5）。

表 5 乾燥人フィブリノゲン投与時の FFP/RCC 比

	フィブリノゲン		
	不使用	使用	
DIC 基礎疾患なし	1.7±0.8	0.75±0.11	$P<0.01$
DIC 基礎疾患あり	2.3±1.8	1.1±0.42	$P<0.05$

まだ症例数の積み重ねが必要であるが、希釈性凝固障害、消費性凝固障害のどちらにも止血効果が得られ、血液製剤の投与量や合併症発生を減少させる可能性があり、本製剤投与は産科 DIC に有効である可能性が示唆された。

おわりに

産科危機的出血では、通常の産科出血に対する止血法と、循環障害の診断・治療と並んで、産科 DIC の診断と治療が不可欠となる。その判断と治療開始には迅速性が求められ、血液検査結果より、基礎疾患と臨床症状による判断が優先される。

●文献

- 1) 真木正博・他：産科 DIC スコア。産婦治療 1985；50：120.

著者連絡先

〒350-0495
埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
埼玉医科大学産科婦人科
板倉敦夫

一口メモ

産科 DIC の管理は、産科救急で最も高度な判断と治療が要求されます。ほぼ全例産科危機的出血を併発しているために、多くの人員が必要となり、命令指揮システムの整備が必須です。そのためコマンダーを決定したうえで、止血処置、危機的出血に対する循環管理、抗 DIC 療法を並行して行える体制を作って、管理にあたります。患者の状態が安定した時には、心地よい疲労と充実感を仲間と共有することができることでしょう。

(板倉敦夫)

胸部大動脈手術の再手術*



名古屋大学大学院心臓外科学
上 田 裕 一

はじめに

胸部大動脈手術は、日本胸部外科学会の2007年学術調査¹⁾によれば、年間約10,000例以上が施行されており、急性解離に対する緊急手術や真性瘤に対する弓部大動脈置換術も近年では普及した手術となったといえる。しかし、これらの対象疾患は、手術後遺残病変 (residua) や後遺症 (sequela) が生ずることも多く、さらに新規病変も発生しうる病態であることから、再手術が必要となることは稀ではない。本稿では、代表的な胸部大動脈に対する再手術の術式、特に到達法や留意点について概説する。

I. 再手術の適応となる病理

1. 遺残解離

急性大動脈解離に対しては、entry閉鎖を目的とした人工血管置換術が基本であり、特にA型解離の緊急手術では救命を第一に、上行大動脈置換を行うのが標準的であり、大動脈基部への対応 (自己弁温存再建あるいはBentall手術) や大動脈弓部置換は適応を慎重に判断して限定的に施行されているのが現状である。弓部までを置換しても、末梢の下行大動脈には解離が遺残することが多い (図1)。これは、末梢にre-entryが存在することや人工血管の末梢側吻合部に新たな内膜亀裂が発生することに起因する。これらの遺残解離の一部は、慢性期に拡大して、いわゆる解離性大動脈瘤の形態を呈し、6cmを超えるサイズとなれば再手術の適応となる²⁾。特に、Marfan症候群では若年でもあり、長期遠隔においては全大動脈置換術を要

することもある。そのため、急性期大動脈解離においては、段階的手術を想定した上行～弓部置換を推奨する報告³⁾もある。

また、大動脈基部の解離病変についても、交連の吊り上げ形成後には大動脈基部の吻合部から再解離による拡大や大動脈弁閉鎖不全の発生が手術の適応となる。なお、解離した大動脈基部の吻合部を補強するために使用されたGRF Glueによる壊死の発生もその要因の一つと考えられている⁴⁾。

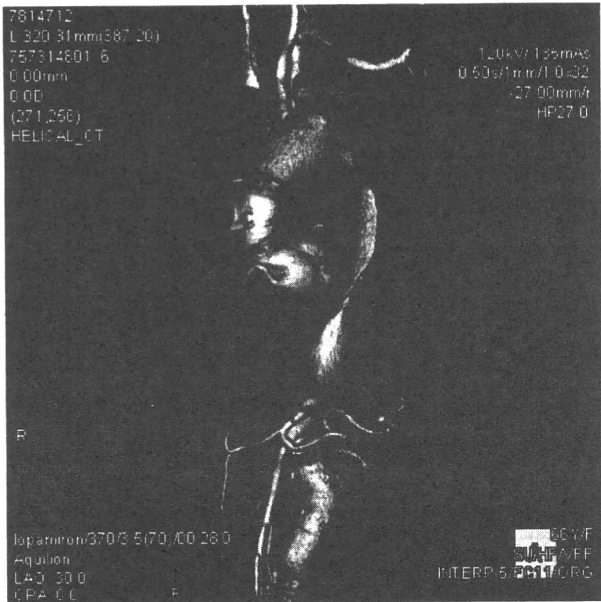
2. 吻合部病変

大動脈解離に限らず、大動脈壁が脆弱な場合においては、人工血管吻合部に仮性大動脈瘤・吻合部瘤 (図2)、あるいは前述のように解離の発生を生じることがある⁵⁻⁸⁾。特に急性解離の場合には、内膜は極めて脆弱であり、各種の補強、吻合法が採用されている。feltを用いた断端形成では外観は強固に見えるが、その縫合線の内膜はfeltに被覆されてしまうので、内膜や中膜の断裂の発生している可能性を考慮しておかねばならない。

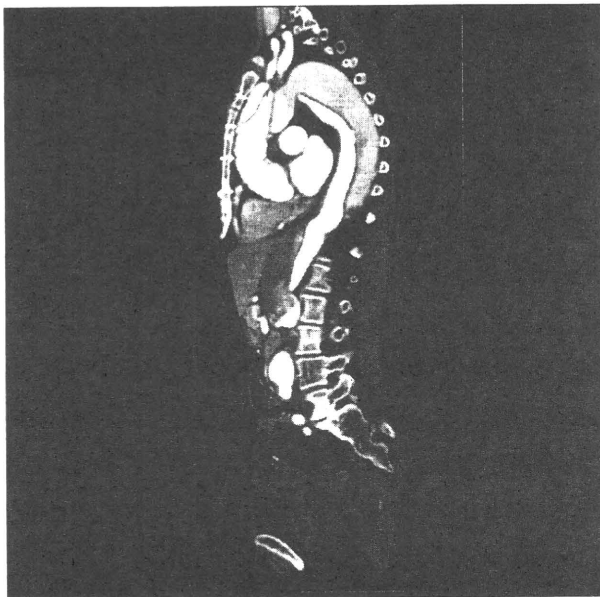
Bentall手術原法 (inclusion technique) では、wrappingした瘤壁に吻合部からの出血で内圧が上昇することで、冠動脈や人工血管吻合部が破綻して仮性瘤を形成することが問題となった。最近では、wrappingをしない冠動脈のButton techniqueを採用されることが多くなったが、冠動脈ボタンの吻合部瘤 (図3) は依然として生じることがある。これは、ボタンにも大動脈の病変が波及している可能性があるため、自己弁温存大動脈置換でも同様に注意しなければならない。なお、吻合部病変の範疇には入らないかもしれないが、前述のように解離した大動脈弁の交連吊り上げ形成が破綻して、大動脈弁閉鎖不全が遺残あるいは増悪することがあり、再手術の適応となる。

*Yuichi Ueda: Redo Thoracic Aortic Surgery for Residua and Sequelae

この論文は第39回日本心臓血管外科学会学術総会 (2009年、富山) において、卒後教育セミナーとして講演されたものを論文にしたものである。



(a)



(b)

図 1 上行大動脈置換後の遺残解離
 (a) 弓部から胸腹部大動脈に瘤化した解離腔。
 (b) 弓部～胸部下行大動脈の瘤化した解離腔。

3. 新規病変

初回の人工血管置換の吻合部には問題がないものの、その近傍、あるいは離れた部位の大動脈が瘤化して再手術を要することもある (図 4)。なお、Marfan 症候群では、前述のように段階的手術を要する他に、AAE に対する Bentall 手術後に、B 型大動脈解離を発症することも稀ではない。

4. その他

大動脈病変ではなく、冠動脈あるいは大動脈弁の退行変性病変の進行により、冠動脈バイパス術や大動脈弁置換術

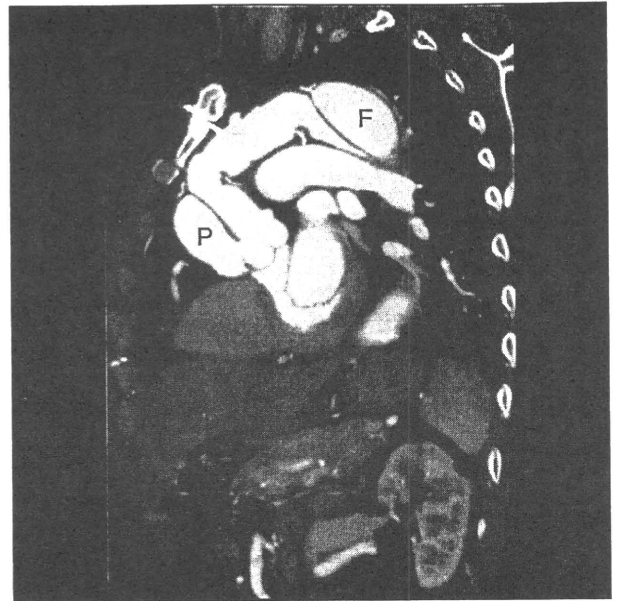


図 2 吻合部仮性瘤 (急性解離に対する上行・弓部置換術後)
 P: 仮性瘤, F: 解離腔。

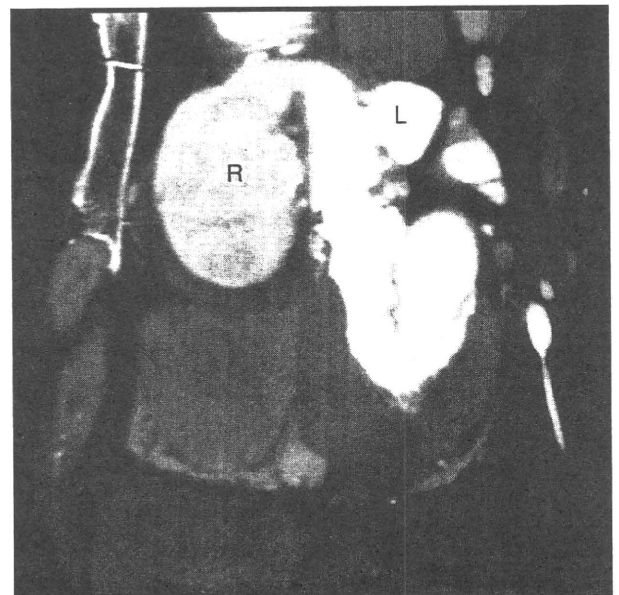


図 3 Bentall 手術後の左右冠動脈ボタン瘤
 R: 右冠動脈, L: 左冠動脈。

などの再手術を要することもある。

また、稀ではあるが遠隔期の人工血管感染でも再手術を要する事態も発生しうる。

II. 再手術の術式

初回手術と術式そのものは、大きく変わらないといえるが、最も苦慮するのは、開胸、体外循環の確立、到達法である。胸部大動脈に対する再手術が、心臓再手術と最も異なる点がこの到達法である。置換範囲、脳保護の観点から、弓部置換の要否をもとに判断して到達法を考える。

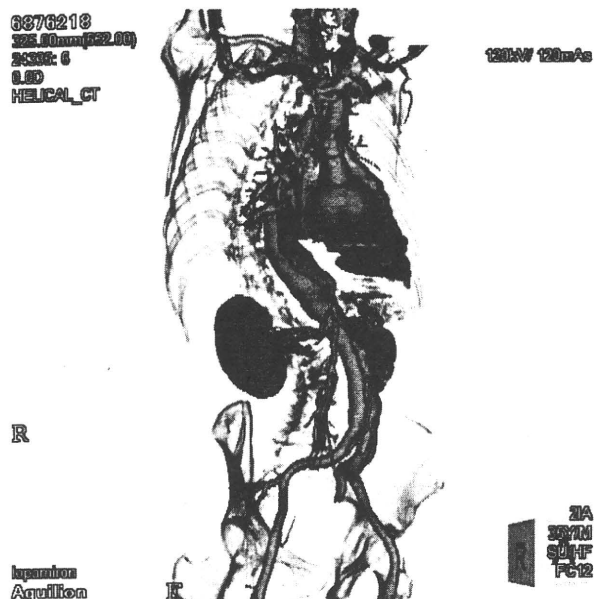


図4 大動脈基部瘤（急性大動脈解離，上行大動脈置換術後）

1. 到達法

(1) 胸骨再切開は可能か？

胸骨裏面に接する巨大な仮性大動脈瘤を形成している場合や、初回手術で人工血管が被覆されていない場合が問題となる。術前の造影CT, 3D-CTで胸骨に接している部分・範囲の同定とその密着度を詳細に判定する。

上行大動脈あるいは置換された人工血管と胸骨との間に0.5 cm程度でもスペースがあれば、通常の再手術と同様に胸骨再切開を行い、体外循環を確立できる。2~3 mm以下のスペースしかなく、出血のリスクが高いと思われる場合には、F-F bypass (PCPSに準じた) 下に胸骨再切開を行えばよい。しかし、問題は胸骨再切開が可能と判断しても、大動脈瘤や人工血管が破綻すれば、たとえF-F bypass下であっても、血行動態が不安定となることである。用手的に切開した胸骨を圧迫して体外循環を維持できればよいが、大きな大動脈の損傷や仮性瘤の破裂では体外循環の確立は困難となる。やはり、胸骨再切開の可否を慎重に判断して、下記の低体温循環停止を念頭においた、体外循環を採用する方が安全とも言える。

胸骨再切開は不可能と判断すれば、切開前に低体温を導入しなければならない。表面冷却には限界があるので、中心冷却が採用される。脱血は大腿静脈から右心房に留置することで可能であるが、送血部位の選択は慎重に決定する。すなわち、F-F bypassが可能であることが多いが、遺残解離が腹部大動脈に波及している場合や、高度の動脈硬化病変が胸腹部大動脈に存在する場合には大腿動脈からの逆行性送血では合併症のリスクが高く、腋窩動脈からの送血を選択するのが妥当である。あるいは大腿動脈と合わせ

て複数の送血ルートを確認する⁹⁾。

まず、体外循環を確立して、低体温となってから、胸骨再切開を行うが、胸骨再切開による損傷の範囲を想定して、低体温の程度を決定する。すなわち、上行大動脈あるいは人工血管が破綻しても短時間の剥離で大動脈を遮断して、体外循環を確立できるのであれば、25~28℃でよい。一方、吻合部瘤や弓部に及ぶ病変では、短時間で灌流再開は困難であり、20℃程度の循環停止が安全である。状況に応じて、大動脈を切開し、直ちに選択的脳灌流を導入することも考慮しておく。

この際の最も困難な状況は、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全が遺残した場合であり、冷却中に心室細動となれば左心室が過伸展となるおそれがある。ventingを行わねばならない。前側方開胸から心尖部ventingを行う方法もあるが、可及的に心拍動を維持して徐々に冷却し、心室細動となれば、体外循環を低流量~停止して一気に胸骨再切開を行い、損傷部を修復して上行大動脈を遮断し、体外循環を再開する。あるいは、上記のように弓部分枝にカニューレクションしてSCPを確立するのも一法である。

(2) 他部位の大動脈に対する再手術

広範囲の置換を要することが多く、一期的手術は困難となることもある。置換部位での大動脈遮断が可能かどうかを判断する。

代表的な再手術の術式は、(1) 上行大動脈置換後の弓部~下行大動脈置換、(2) 下行大動脈置換後の上行~弓部大動脈置換、(3) 弓部置換後の下行大動脈置換、(4) 胸部下行大動脈置換後の胸腹部大動脈置換（あるいはこの逆）などが挙げられる。(1), (2)は、脳保護を要する弓部置換であり、前述のような胸骨正中切開を基本とした到達法で完全体外循環の確立を要する。変法としては、cram-shellの両側開胸、左側方開胸+正中切開がある。

(3), (4)はelephant trunkが初回手術で下行大動脈瘤内に留置されていれば、中枢側の遮断が容易となり、F-F bypass下に左後側方開胸による手術が可能となる。なお、胸腹部大動脈以下に解離や高度の動脈硬化病変があれば、大腿動脈からの逆行性送血は血栓や塞栓の遊離のリスクが高いため、あらかじめ右腋窩動脈に小口径の人工血管を端側吻合し埋没しておいて、右側臥位にして、drapingの後に再切開して人工血管を取り出して、送血ラインと接続するのが望ましい。あるいは、開胸して人工血管に送血することも可能な病変もある。

(4)も同様に左後側方開胸あるいはspiral incisionによる到達法を要する。分離換気による麻酔が原則であるが、再手術では肺の癒着が高度で、剥離に難渋することがある。また、愛護的に肺の圧迫を行って手術を進めても、再手術では、肺内出血の発生頻度が高く、術中や術後管理の

大きな問題となる^{10,11)}。

(3), (4)においては,すでに近傍の肋間動脈や腰動脈が sacrifice して人工血管置換されていることが多く, 脊髄保護が初回手術以上に重要となる。

なお,これらの遠位弓部から下行大動脈の再手術においてはカテーテルによる endovascular stent grafting (TEVAR) がよい適応となるが,本稿では割愛する。

2. 再建術式

(1) 剥離操作と体外循環確立

胸骨正中切開を行った後は,心臓の再手術と同様に剥離を進めるが,上行大動脈の人工血管を同定することが第一の目標である。前述のように体外循環下が望ましい。すでに開胸前から体外循環を導入していれば,手早く剥離を進めることができる。ただし,人工血管吻合部には felt や glue が用いられていることが多く,癒着は強固で,剥離困難であることが多い。人工血管遮断を行えばよいので,全周剥離や taping にこだわる必要は全くない。また,人工血管側面の癒着剥離が困難,あるいは,瘤化や仮性瘤で外観からは解剖学的に同定できない場合は,剥離は断念する。

Epiaortic echo で人工血管を確認できれば,切開を加えて,送血管を挿入する。なお,人工血管は自己大動脈のように伸展・弾力性はなく,癆痕化しているので,思い切って大きく切開を加えて送血管を挿入する(後の修復は容易である)。右心房の剥離,右肺静脈の剥離を進めて,右心房からの脱血管の追加,左心室 vent を留置して,安定した完全体外循環を確立する。置換部位に応じた低体温を導入する。

心筋保護は,人工血管遮断により通常の開心術と同様に行えればよいが,人工血管の剥離ができなければ,一旦,循環停止として,人工血管の全面半周を切開して,SCPを行ったのち,Foley Balloon を基部の人工血管内に留置して注入する。なお,大動脈弁閉鎖不全がある場合は,人工血管内腔から吻合部の ST-junction を同定してから,人工血管を切離し,左右の冠動脈口に選択的に cannulation する。もちろん,右心房の剥離ができれば,逆行性心筋保護を採用してもよい。

その後,末梢側の剥離は人工血管内腔から同定して到達するのがよい。特に,弓部病変には,循環停止・SCP下で大動脈内腔から病変を確認して,置換範囲を決定する方がよい。

なお,これらの操作を体外循環中,できれば心停止前に周囲を剥離できれば,初回手術と同様の術式で対応でき,再手術に特有のことはない。

(2) 人工血管置換

吻合部位が決定すれば,人工血管の吻合は通常の置換と

変わらない。吻合部位の debridement が重要であるが,むしろ,周囲組織の癒着により強度が増しているとも言えるので,過度の剥離をしないほうが得策である。したがって,初回手術に使用している縫合針よりも,一回り大きいサイズを用いることで対処するとよい。自己大動脈のような柔軟性を欠いているので,人工血管と gap が生じないように均一な運針,縫合を心がけると,弛みのない縫合糸の緊張が肝要である。

胸腹部大動脈の再手術では,Adamkiewicz 動脈を含む肋間動脈,腰動脈の再建は初回手術同様に重要ではあるが,病変が進行していて脆弱で再建が困難な場合も少なくない。

縫合部の強度があり,出血は意外に制御できるが,剥離面の凝固因子の活性化・消費機転が進行するため,術中の凝固系の経時的測定と,体外循環離脱後の補給に備えた成分輸血の準備が不可欠である。

文 献

- 1) Ueda, Y., Fujii, Y., Kuwano, H. et al.: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery, Committee for Scientific Affairs. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. **57**: 488-513, 2009.
- 2) Zierer, A., Voeller, R.K., Hill, K.E. et al.: Aortic enlargement and late reoperation after repair of acute type A aortic dissection. Ann. Thorac. Surg. **84**: 479-487, 2007.
- 3) Kazui, T., Washiyama, N., Muhammad, B.A.M. et al.: Extended total arch replacement for acute type a aortic dissection: Experience with seventy patients J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **119**: 558-565, 2000.
- 4) Kazui, T., Washiyama, N., Bashar, A.H. et al.: Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. Ann. Thorac. Surg. **72**: 509-514, 2001.
- 5) Crawford, E.S., Crawford, J.L., Safi, H.J. et al.: Redo operations for recurrent aneurysmal disease of the ascending aorta and transverse aortic arch. Ann. Thorac. Surg. **40**: 439-455, 1985.
- 6) Raanani, E., David, T.E., Dellgren, G. et al.: Redo aortic root replacement: Experience with 31 patients. Ann. Thorac. Surg. **71**: 1460-1463, 2001.
- 7) Estrera, A.L., Miller, III, C.C., Porat, E. et al.: Determinants of early and late outcome for reoperations of the proximal aorta. Ann. Thorac. Surg. **78**: 837-845, 2004.
- 8) Szeto, W.Y., Bavaria, J.E., Bowen, F.W. et al.: Reoperative aortic root replacement in patients with previous aortic surgery. Ann. Thorac. Surg. **84**: 1592-1599, 2007.
- 9) Luciani, N., Anselmi, A., Geest, R.D. et al.: Extracorporeal circulation by peripheral cannulation before redo sternotomy: Indications and results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **136**: 572-577, 2008.
- 10) Ingu, A., Ando, M., Okita, Y. et al.: Redo operation for thoracoaortic aneurysm after entire aortic replacement. Ann. Thorac. Surg. **72**: 1766-1767, 2001.
- 11) Kawaharada, N., Morishita, K., Fukada, J. et al.: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair through redo left-sided thoracotomy. Ann. Thorac. Surg. **77**: 1304-1308, 2004.

心臓血管外科手術における輸血療法

Transfusion strategies in cardiovascular surgery



宮田 茂樹

Shigeki MIYATA

国立循環器病研究センター臨床検査科輸血管理室

◎心臓血管外科手術では人工心肺の使用などにより、希釈性・消費性凝固障害、血小板数や機能の低下をきたしやすく、止血困難となりやすい。したがって、リスク因子や出血に伴う病態を把握し、的確に対処する必要がある。しかし、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤それぞれに対する輸血トリガー値に関して明確なエビデンスはいまだ確立されていない。よって、ガイドラインなどで推奨される輸血トリガー値を参考としながら患者の臨床症状、リスク因子を勘案しながら輸血を判断することが現時点では最善であると考えられる。また、わが国では保険適応がないものの、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。最近あらたな試みとして、大量出血症例において早期から全血組成と同様の割合で、赤血球輸血に加え、新鮮凍結血漿、血小板製剤など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。



Key word : 心臓血管外科, 大量出血, 凝固障害, 血小板機能低下, 輸血トリガー値

心臓血管外科手術患者は、術前から抗凝固・抗血小板療法を受けていたり、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) 傾向にあるなど、出血しやすい病態にあることも少なくない。また、人工心肺使用手術では希釈性や消費性凝固障害、血小板機能低下が起り、止血困難となりやすい。したがって、これらのリスク因子を的確に把握し、適切な処置を行うことがたいへん重要となるが、予期できない大量出血に遭遇する機会も少なからず存在する。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。

赤血球製剤の輸血基準

手術による出血、希釈など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。その防止のために赤血球輸血は必要不可欠とされる。しかし、どのような基準で赤血球輸血を行うかについて、いまだ明確なエビデンスは確立されていない¹⁾。

1. 赤血球輸血トリガー値

① 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。出血などによるショックに陥っていない循環動態が安定した患者では、現時点で、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 6 g/dl 以下になった場合、リスクがある患者では 7 g/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¹⁾。

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 4.5 g/dl 程度) 以下になると死亡率が増加する。さらに、高リスク患者では最低 Ht が 17% (Hb 5.5 g/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²⁾。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ポンピング (intra-aortic balloon pumping : 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。Ht 19% (Hb 6.0 g/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³⁾。また、人工心肺使用手術 5,000 人を対象に後向きに検討した結果、最低 Ht が 22% (Hb 7.0 g/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。また、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た⁴⁾。

最近興味深い報告がなされている。術前 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 症例の解析では、術中の最低 Hb 絶対値は、院内死亡、脳梗塞、腎機能低下のリスク因子とはならなかったが、術中の最低 Hb が術前 Hb 値から 50% 以上の相対的な低下をきたした患者群では、約 1.5 倍これら合併症の増加が認められた⁵⁾。また、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。また、術前に貧血を示した患者(男性 13 g/dl 未満、女性 12 g/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⁶⁾。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(たと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。

② 赤血球輸血が予後を悪化させる？

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。後ろ向き観察研究で、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⁷⁾。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の影響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 あるいは 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 カ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。さまざまな術前ならびに術中のリスク因子を調整した後も、赤血球輸血を受けた患者では輸血された赤血球製剤量依存性に早期死亡割合が増加した。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⁸⁾。イギリス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、リスク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。さらに、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, 一年以上 1.32)と報告されている⁹⁾。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あるいは弁手術患者)で、3 単位以上の赤血球輸血を受けた患者を除外し、1 単位あるいは 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 年間の長期予後を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た。1 単位あるいは 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リスク因子を調整した後でも、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 カ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 カ月以降 5 年までの死亡割合では有意ではなかった¹⁰⁾。

しかし、赤血球輸血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¹¹⁾もあり、今後、ランダム化比較試験などで、慎重に検討されるべきであろう。

③ 術後の輸血トリガー値

心臓外科術後の患者では Hb が 7 g/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 10 g/dl 以上の場合には、輸血の必要がないとされる¹⁾。

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いえない。冠動脈バイパス術術後の赤血球輸血のトリガー値をヘモグロビン 9.0 g/dl から 8.0 g/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¹²⁾、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¹³⁾、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もっとも高く、Ht が 25~33%の場合がもっとも低かった。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¹⁴⁾、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)。

④ 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。したがって、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、たと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、患者のリスク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最善であると思われる。ただ、(過剰な)赤血球輸血自体が患者予後を悪化させうる可能性を示すエビデンスが蓄積されつつあり、不要な赤血球輸血は慎むべきであろう。

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

わが国における新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)の投与基準は、低フィブリノゲン血症(100 mg/dl 未満)の場合、あるいは PT および/または APTT が延長している場合(PT は①INR 2.0 以上、②30%以下、APTT は①各医療機関における基準の上限の 2 倍以上、②25%以下とする)とき

れる。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 8~12 ml/kg の輸血が必要と記載されている。しかし、海外の文献では FFP の必要量を 15 ml/kg とするものも少なくない¹⁵⁾。

しかし、APTT、PT に関して出血を予測できる cut off 値がどのレベルであるかについて、いまだ明確なエビデンスはない¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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、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 12~60 と少ないため、この解析が意味をも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¹⁸⁾。

アメリカのガイドラインではアクティブな出血を認め、PT あるいは APTT が正常平均の 1.5 倍を超える場合、15 ml/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 80~100 mg/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 15 ml/kg に相当する)とされる¹⁵⁾が、わが国ではクリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤の心臓外科での薬事承認はない。FFP には正常レベルの凝固因子しか含まれておらず(しかも抗凝固剤ですこし希釈されている)、FFP を用いて重篤な凝固障害を改善させるためには、大量の FFP を輸血する必要がある。その場合、循環動態に与える影響は無視できなくなる。よって、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¹⁹⁾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。

濃厚血小板製剤の使用基準

わが国における人工心肺使用手術時の血小板輸血に関しては、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/ μl 程度をめどに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剝離を要する例、および慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例のなかには、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。

しかし、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。このためイギリス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かなら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ために、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²⁰⁾。また、アメリカ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/ μl 以下の場合には血小板輸血を考慮すべきと記述されている。

したがって、わが国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。

大量出血に関する早期からの血小板製剤・血漿製剤投与の有効性

わが国の“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。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となる。

しかし上述したように、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に、それを避け、輸血量を最小限に抑える方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え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が原因であると報告されている¹⁵⁾。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。また、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、さらに凝固障害、血小板機能異常を増悪させる²¹⁾。

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、一定の成果をあげつつある²¹⁾。実際、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²²⁾。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、さらなる凝固因子の希釈性低下を起こさないためには赤血球製剤と同量のFFPが必要とされる²³⁾。実際、100施設の多施設共同後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傷で10単位以上(わが国の約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が>1.1, 0.9~1.1, 1.1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²⁴⁾。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(わが国の約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)の比較では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)と報告されている²⁵⁾。しかし, 同時に急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の発症も増加していた(ハザード比1.93)。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²⁶⁾。

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, 血小板減少の増悪を予防するために, 早期から赤血球製剤: 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²¹⁾。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報告された²⁷⁾。腹部大動脈瘤破裂を強く疑った時点で, 血小板製剤(わが国の20単位に相当すると思われる), 赤血球製剤5単位(わが国の10単位), FFP5単位(わが国での10単位)をただちに投与し, 大動脈遮断解除30分前にさらに同量の血小板輸血を実施。循環血液量の2倍を越えた出血量が認められた場合には, さら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。さらに, 30日後の生存割合も高かった²⁷⁾。

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, 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, 有効性についてさらに検討していく必要があると思われる。とくにARDSや, 輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury: 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。

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤

ここ数年, 心臓血管外科患者を含め難治性の出血傾向を示す手術症例を含む患者群において, 遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤(rFⅦa)の有効性を示す報告がいくつかなされている^{28,29)}。最近の5つの試験を集めたメタアナリシスでは, rFⅦa使用は, 止血のための再開胸, 死亡割合を低下させる傾向, 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³⁰⁾。また, 人工心肺使用心臓手術で出血をきたした患者を, プラセボ, rFⅦa 40 μ g/kg, 80 μ 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, rFⅦ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rFⅦ投与群で有意に少ないと報告された³¹⁾。しかし, 十分なパワーをも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, アメリカ食品医薬品局(FDA)への副作用報告からrFⅦa投与患者において合併症としての致死的な血栓塞栓症のリスクが増加する可能性を指摘されており³²⁾, 今後, 心臓血管外科領域におけるrFⅦaの有効性, 安全性について, さらなる検討が必要であると考えられる。

おわりに

心臓血管外科手術, とく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, 血小板機能異常が起り, 止血困難となりやすい。近年, 早期から出血による病態を十分に検討し, 後手に回ることなしに, 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などを適切に使用することで, 早期に止血を行い, 赤血球製剤を含め, 全体の輸血量を減少させることが, 患者予後改善につながるとの報告が増加している。しかし, これらの報告はほとんどすべてが海外からの報告であり, わが国においても科学的根拠に基づいた患者予後改善を目的とし

た周術期輸血管管理, 止血管理指針の策定が望まれる。

謝辞: この論文の成果の一部は, 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業による。

文献

- 1) Ferraris, V.A. et al. : Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery : the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann. Thorac. Surg.*, **83** : S27-86, 2007.
- 2) Fang, W.C. et al. : Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*, **96** : II-194-199, 1997.
- 3) DeFoe, G.R. et al. : Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann. Thorac. Surg.*, **71** : 769-776, 2001.
- 4) Habib, R.H. et al. : Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult : should current practice be changed? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **125** : 1438-1450, 2003.
- 5) Karkouti, K. et al. : The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion*, **48** : 666-672, 2008.
- 6) van Straten, A.H. et al. : Preoperative hemoglobin level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting : a comparison with the matched general population. *Circulation*, **120** : 118-125, 2009.
- 7) Engoren, M.C. et al. : Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, **74** : 1180-1186, 2002.
- 8) Koch, C.G. et al. : Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann. Thorac. Surg.*, **81** : 1650-1657, 2006.
- 9) Murphy, G.J. et al. : Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*, **116** : 2544-2552, 2007.
- 10) Surgenor, S.D. et al. : The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, **108** : 1741-1746, 2009.
- 11) Weightman, W.M. et al. : Moderate exposure to allogeneic blood products is not associated with reduced long-term survival after surgery for coronary artery disease. *Anesthesiology*, **111** : 327-333, 2009.
- 12) Bracey, A.W. et al. : Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures : effect on patient outcome. *Transfusion*, **39** : 1070-1077, 1999.
- 13) 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. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **116** : 460-467, 1998.
- 14) Hardy, J.F. 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.
- 15) Despotis, G. et al. : A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion*, **48** : 2S-30S, 2008.
- 16) Segal, J.B. and Dzik, W.H. : 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Solomon, C. et al. : Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br. J. Anaesth.*, **104** : 555-562, 2010.
- 20) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force : Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol.*, **122** : 10-23, 2003.
- 21) Sihler, K.C. and Napolitano, L.M. : Massive transfusion : new insights. *Chest*, **136** : 1654-1667, 2009.
- 22) Ho, A.M. et al. : Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am. J. Surg.*, **190** : 479-484, 2005.
- 23) Ho, A.M. et al. : A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can. J. Surg.*, **48** : 470-478, 2005.
- 24) Maegele, M. et al. : Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury : a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Vox Sang.*, **95** : 112-119, 2008.
- 25) Sperry, J.L. et al. : An FFP : PRBC transfusion ratio $\geq 1 : 1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J. Trauma*, **65** : 986-993, 2008.
- 26) Johansson, P.I. et al. : Transfusion practice in massively bleeding patients : time for a change? *Vox Sang.*, **89** : 92-96, 2005.
- 27) Johansson, P.I. et al. : Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm : evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*, **47** : 593-598, 2007.

- 28) Warren, O. et al. : Recombinant activated factor VII in cardiac surgery : a systematic review. *Ann. Thorac. Surg.*, **83** : 707-714, 2007.
- 29) Tritapepe, L. et al. : Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery : a propensity score analysis. *Crit. Care Med.*, **35** : 1685-1690, 2007.
- 30) Zangrillo, A. et al. : Recombinant activated factor VII in cardiac surgery : a meta-analysis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, **23** : 34-40, 2009.
- 31) Gill, R. et al. : Safety and efficacy of recombinant activated factor VII : a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*, **120** : 21-27, 2009.
- 32) O'Connell, K. A. et al. : Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA*, **295** : 293-298, 2006.

* * *