

## 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

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。

## 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だない

## 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ため，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，クリオプレシピレート（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、同時に急性呼吸促迫症候群(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）

##### 有益である可能性

止血のための再開胸や  
死亡割合を低下させる？

同種血輸血量が少なくなる？

##### 不利益となる可能性

致死的な血栓塞栓症の  
リスクが増加する？

高額な医療費

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、合併症としての致死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**

オプレシビテート、濃縮フィブリノゲン製剤等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、患者の予後改善につながるとの報告が増加している。しかしながら、これらの報告はほとんどすべてが海外からの報告なので、本邦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理、止血管理の指針の策定が望まれる。

(宮田 茂樹)

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) British Committee for Standards in Haematology. Blood Transfusion Task Force : Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122 : 10-23, 2003
- 2) Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, 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
- 3) Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al : Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 96 : II-194-199, 1997
- 4) DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, 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
- 5) Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A : Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult : should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 125 : 1438-1450, 2003
- 6) Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, van Rensburg A, Beattie WS : The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. *Transfusion* 48 : 666-672, 2008
- 7) van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AJ, Martens EJ, Schonberger JP, de Wolf AM : 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
- 8) Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, 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
- 9) Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ : Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 74 : 1180-1186, 2002
- 10) Koch CG, Li L, Duncan AL, et al : Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 81 : 1650-1657, 2006
- 11) Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD : Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116 : 2544-2552, 2007
- 12) Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al : The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* 108 : 1741-1746, 2009
- 13) Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH : Effects of storage on efficacy of red cell transfusion : when is it not safe? *Crit Care Med* 31 : S687-697, 2003
- 14) Koch CG, Li L, Sessler DI, et al : Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 358 : 1229-1239, 2008
- 15) Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Newman MA, Grey DE : 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
- 16) Lelubre C, Piagnerelli M, Vincent JL : Association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality in adult patients: myth or reality? *Transfusion* 49 : 1384-1394, 2009
  - 17) Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al : Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures : effect on patient outcome. *Transfusion* 39 : 1070-1077, 1999
  - 18) Spiess BD, Ley C, Body SC, 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
  - 19) Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M : 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
  - 20) Despotis G, Eby C, Lublin DM : A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 48 : 2S-30S, 2008
  - 21) Segal JB, Dzik WH : 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
  - 22) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF : Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 126 : 139-152, 2004
  - 23) Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, Rege K, Johnson T : 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
  - 24) Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, 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
  - 25) Sihler KC, Napolitano LM : Massive transfusion: new insights. *Chest* 136 : 1654-1667, 2009
  - 26) Ho AM, Karmakar MK, Dion PW : Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 190 : 479-484, 2005
  - 27) Ho AM, Dion PW, Cheng CA, 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
  - 28) Maegele M, Lefering R, Paffrath T, Tjardes T, Simanski C, Bouillon B : 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
  - 29) Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, 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
  - 30) Johansson PI, Hansen MB, Sorensen H : Transfusion practice in massively bleeding patients : time for a change? *Vox Sang* 89 : 92-96, 2005
  - 31) Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jorgensen L, Secher NH : 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
  - 32) Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, et al : Recombinant activated factor VII in cardiac surgery : a systematic review. *Ann Thorac Surg* 83 : 707-714, 2007
  - 33) Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, 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
  - 34) Zangrillo A, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, et al : Recombinant activated factor VII in cardiac surgery : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 23 : 34-40, 2009
  - 35) Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, 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
  - 36) O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM : Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 295 : 293-298, 2006

# 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<sup>1)</sup>。

### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</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(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<sup>7)</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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>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、輸血の必要がないとされる<sup>1)</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<sup>12)</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>13)</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<sup>14)</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)。

#### 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)とさ

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<sup>15)</sup>。

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<sup>16)</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>17)</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、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<sup>18)</sup>。

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<sup>15)</sup>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<sup>19)</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。

## 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/ $\mu\text{l}$ 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/ $\mu\text{l}$ 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/ $\mu\text{l}$ ~10万/ $\mu\text{l}$ 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<sup>20)</sup>。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/ $\mu\text{l}$ 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ため、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<sup>15)</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。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<sup>21)</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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>24)</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(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<sup>25)</sup>. 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<sup>26)</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<sup>21)</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報告された<sup>27)</sup>. 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), FFP 5 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 帰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<sup>27)</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, 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<sup>28,29)</sup>. 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<sup>30)</sup>. 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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<sup>31)</sup>. 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<sup>32)</sup>, 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) Sessler, 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.

\* \* \*

## 座長コメント

### 心臓血管手術におけるリコンビナント活性型第 VII 因子製剤の適応

国立循環器病研究センター臨床検査科 輸血管理室\*

宮田 茂樹

平崎先生 (Pro), 香取先生 (Con) の原稿を拝見し、学会での熱い討論を思い出した。両先生の知識、経験に裏打ちされた議論は、大変示唆に富み、参考になった。是非、両論文をご一読いただきたい。

この原稿の執筆中にも、リコンビナント活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) の米国での使用実態 (Ann Intern Med 2011; 154: 516-) ならびにメタアナリシスの結果 (同誌 2011; 154: 529-) が報告された。2000 年から 2008 年にかけて、rFVIIa の承認適応外使用量は全米で 143 倍の増加を示し、2008 年には、17,813 症例で rFVIIa が承認適応外使用されたと概算された。驚くべきことに rFVIIa の使用症例の 97% が承認適応外使用であり、特に、心臓血管外科手術での使用が急激に増加しており、適応外使用の 1/4 を占めるに至ったと報告された。米国での 1 回投与量では、1 万ドル (約 80 万円) 必要と推計され、膨大な医療コスト (単純計算で約 140 億円) が投じられている。一方、有効性、安全性に関してのメタアナリシスでは、エビデンスレベルは moderate であるが、心臓血管外科手術領域では、rFVIIa 投与は死亡割合を低下させないのみならず、血栓塞栓症のリスクが増加すると結論された。また、別のメタアナリシス (N Engl J Med 2010; 363: 1791-) では、rFVIIa 投与は、動脈血栓症を増加させ、高齢者 (65 歳以上) でリスクがより多くなると報告された。これらを受けて、有効性、安全性が確立できていない適応外使用の更なるモニタリング、的確な評価が可能なシステムの構築の必要性が指摘された (Nat Med 2011; 17: 633)。

rFVIIa は難治性大量出血に対する「万能薬」でない

ことが明らかになりつつある。平崎、香取先生の指摘のように、心臓血管外科手術に伴う大量出血のメカニズムは多様である。我々にとって、効果が明らかでない「万能薬」に夢を託し、医療コストを費やすより、大量出血のメカニズムを明確に把握する評価系の開発 (特にベッドサイドモニタリング) に地道に取り組み、各症例に合った治療 (rFVIIa 投与が必要な患者群が存在する可能性はある) の構築が急務であろう。特に香取先生の指摘にもあるように、凝固の最終段階を司るフィブリノゲンの低下を来たしやすく、大量出血時の主因が急性低フィブリノゲン血症である場合が少なくない。本邦でも、海外で使用されているクリオプレシビテートやフィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認が望まれる。

〔略歴〕  
宮田 茂樹

1985年 奈良県立医科大学卒、奈良県立医科大学小児科学教室入局

1991年 小児科助手

1992-96年 The Scripps Research Institute (La Jolla, USA), Research Associate

1998年 奈良県立医科大学 小児科助手

1998年 国立循環器病センター 輸血管理室

2000年 国立循環器病センター (現、国立循環器病研究センター) 輸血管理室医長

専門:

輸血学, 血栓止血学, 血液学

流動状況下の血小板血栓形成メカニズム (von Willebrand factor の構造機能) の解析や、周術期大量出血、ヘパリン起因性血小板減少症、抗血小板療法などに対する臨床研究を主な研究課題として取り組んでいる。

\* 国立循環器病研究センター臨床検査科 輸血管理室

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

TEL: 06-6833-5012 Ext. 2294

FAX: 06-6872-8175

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

# 術後輸血関連急性肺障害を来した胸部大動脈瘤の1手術例

島田 勝利 田中 裕史 松田 均 佐々木 啓明  
伊庭 裕 宮田 茂樹\* 荻野 均

症例は84歳男性。遠位弓部大動脈瘤に対し、順行性選択的脳灌流を用いて、弓部大動脈全置換術を施行した。ICU入室直後より血圧低下と著明な低酸素血症がみられ、胸部単純X線写真およびCT検査で両側肺水腫像を認めた。心エコー検査では左心室の虚脱を認めた。急性肺障害の原因として輸血関連急性肺障害を疑い、人工呼吸管理下にステロイドパルス療法、シベレスタット投与を開始した。手術侵襲、超低温併用体外循環、腎不全、慢性閉塞性肺障害、高齢などがあり、呼吸管理に加え循環管理、腎不全治療に難渋し、集中治療室滞在期間は長期化(30日間)したが、術後78日目に軽快退院した。輸血された血液検体から、患者HLA抗原に対するHLA抗体が検出され、輸血関連急性肺障害と診断した。心臓・大血管手術では大量輸血を要する例もあり、周術期の急性肺障害の原因として輸血関連急性肺障害を鑑別診断として考慮することも必要である。日心外会誌40巻4号:164-167(2011)

キーワード: 心臓大血管手術, 輸血, 輸血関連急性肺障害

## A Case of Transfusion-Related Acute Lung Injury after Total Arch Replacement for a Thoracic Aortic Aneurysm

Masatoshi Shimada, Hiroshi Tanaka, Hitoshi Matsuda, Hiroaki Sasaki, Yutaka Iba, Shigeki Miyata\* and Hitoshi Ogino (Department of Cardiovascular Surgery, and Divisions of Clinical Laboratory and Transfusion Medicine\*, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan)

An 84-year-old man with a thoracic aortic aneurysm underwent total arch replacement with selective antegrade cerebral perfusion. Immediately after the operation, respiratory distress and hypotension developed and Chest X-ray films and computed tomography showed bilateral lung edema. Echocardiography showed a small, underfilled left ventricle, but with preserved systolic function. We suspected transfusion-related acute lung injury (TRALI), and started sivelestat and steroid pulse therapy. His respiratory condition gradually improved, and he was discharged on postoperative day 78. The diagnosis of TRALI was confirmed by positive test results of an HLA class I antibody in the transfused fresh frozen plasma and T- and B-cells of the patient. TRALI should be considered as a cause of acute lung injury after surgery with blood transfusion. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 40: 164-167 (2011)

Keywords: cardiovascular surgery, blood transfusion, transfusion-related acute lung injury

近年、輸血の副作用の一つとして輸血関連急性肺障害(Transfusion-Related Acute Lung Injury: TRALI)が注目されている。典型例では、輸血後6時間以内に急性呼吸障害を来し、胸部単純X線写真上、両側肺の浸潤影を呈する。嚴重な呼吸管理を必要とし、適切な治療が行われなければ致死率の高い輸血副作用である。今回、弓部大動脈全置換直後に発症したTRALIに対し、嚴重な呼吸管理とともにステロイドパルス療法、シベレスタット、一酸化窒素吸入療法を併用し救命できた症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例: 84歳, 男性。

既往歴: 高血圧, 肺気腫, 慢性腎不全, 腹部大動脈瘤手術。

現病歴: 2005年腹部大動脈瘤手術の際、胸部大動脈瘤を指摘されていたが、徐々に拡大傾向を認めたため手術となった。

入院時現症: 身長151cm, 体重56kg, 血圧110/60mmHg, 脈拍64/分, 整。

血液検査所見: WBC 7,600/ $\mu$ l, Hb 10.4g/dl, Plt 18.1  $\times 10^4$ / $\mu$ l, Alb 4.3g/dl, AST 19IU/l, ALT 13IU/l, T-Bil 0.3mg/dl, LDH 156IU/l, CK 38IU/l, BUN 38mg/dl, Cre 1.72mg/dl, Ccr 31.8ml/min。

胸部単純X線写真: 心胸郭比52%, 肺うっ血なし, 弓部～下行大動脈陰影の拡大あり。

2010年11月9日受付, 2011年1月25日採用  
国立循環器病研究センター心臓血管外科,\*同臨床検査科輸血管理室  
〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1

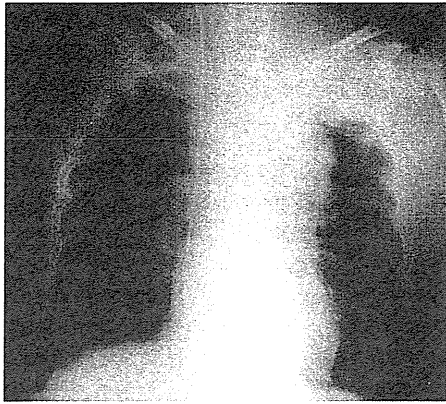


図1 術直後の胸部単純X線写真

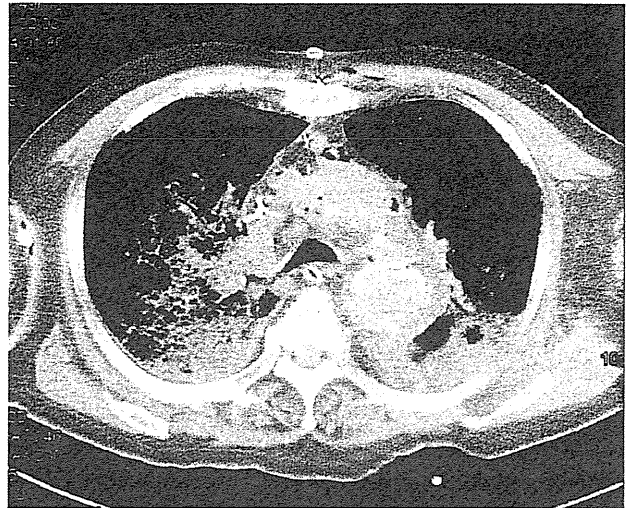


図2 術後1時間の胸部単純CT

経胸壁心エコー検査：LVDd/Ds 38/23 mm, %FS 40%, IVS/LVPW 8/9 mm.

冠動脈CT：#13 100%の一枝病変を認める。

手術：体外循環下に咽頭温 18℃まで冷却し，順行性選択的脳灌流を用いて，弓部全置換術を施行した。手術時間 5時間 38分，麻酔時間 7時間 22分，体外循環時間 205分，心筋虚血時間 123分であった。出血量は 2,965 ml で，5,100 ml の輸血（濃厚赤血球 12 単位，新鮮凍結血漿 14 単位，濃厚血小板 35 単位）を必要とした。

術後経過：ICU 入室時循環動態は，心係数 1.4 l/min/m<sup>2</sup>，肺動脈楔入圧 10 mmHg，CVP 14 mmHg で低心拍出状態で，経食道心エコー検査では左室の虚脱を認めた。血液ガス分析では，FiO<sub>2</sub> 60% 下で pH 7.420，PaCO<sub>2</sub> 41.2 mmHg，PaO<sub>2</sub> 105 mmHg であった。気道内からは淡血性の漿液性分泌液が多量に噴出し，肺水腫が疑われた。術直後に撮影した胸部単純 X 線写真（図 1）では異常を認めなかったが，緊急 CT を施行したところ，両肺に小葉間隔壁の肥厚，中枢側に分布するスリガラス影，両肺背側を中心に浸潤影を認め，肺水腫と診断した（図 2）。ICU 入室 50 分後にはさらに呼吸状態の悪化を認め，FiO<sub>2</sub> 100% 下で PaCO<sub>2</sub> 57.4 mmHg，PaO<sub>2</sub> 66.0 mmHg となった。胸部単純 X 線写真では両側肺水腫の増悪を認めた（図 3）。臨床経過より TRALI を疑い，ステロイドパルス療法，シベレスタット持続静注を開始し，high PEEP（15 cmH<sub>2</sub>O）で呼吸管理を行った。また，フロセミドの持続静注を開始した。呼吸状態の改善を認めないため，術翌日には一酸化窒素吸入を開始した。その後徐々に呼吸状態の改善を認めた。経過中腎機能障害が進行し第 8 病日には持続血液透析を開始したが，第 24 病日には人工呼吸器から離脱できた（図 4）。リハビリは長期化したが，術前の ADL まで改善し，後遺症なく第 78 病日に軽快退院した。

輸血された 30 本の血液製剤中の HLA 抗体を検査した

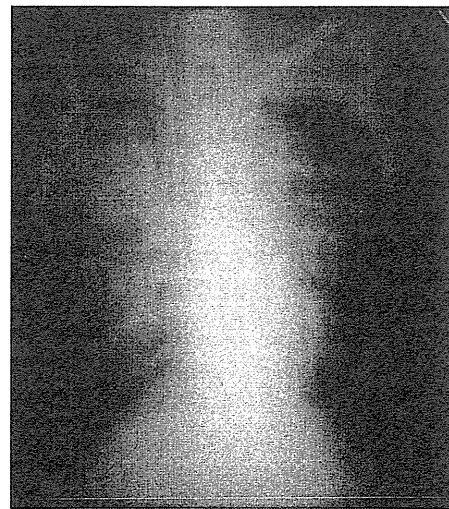


図3 術後2時間の胸部単純X線写真

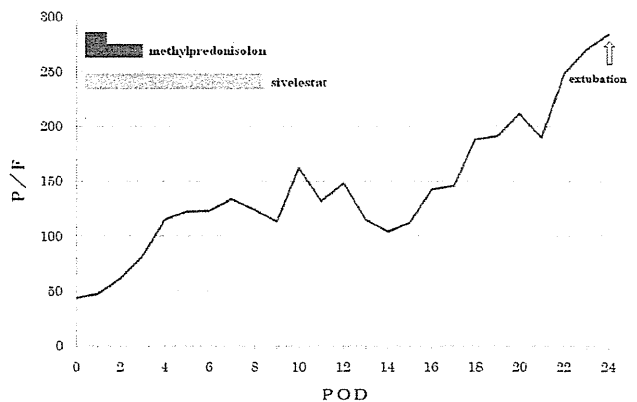


図4 P/F ratio の経時的推移



ところ、2つの血液製剤から HLA クラス II 抗体が、1つから HLA クラス I 抗体が検出された。これらはいずれも新鮮凍結血漿であった。これら製剤由来の血清検体を用いて、患者全血中の CD3 陽性 T 細胞および CD20 陽性 B 細胞とのダイレクトクロスマッチを、フローサイトメトリーを用いて実施した。結果、患者 T 細胞、B 細胞いずれにおいても、HLA クラス I 抗体が検出された製剤とのダイレクトクロスマッチが陽性となり、本症例の急性肺障害を TRALI と診断した。

### 考 察

TRALI は輸血後 6 時間以内に発症する呼吸障害、両側肺水腫を特徴とする病態である<sup>1)</sup>。なかには輸血後 48 時間程度で発症する atypical TRALI の報告もある<sup>2)</sup>。発症頻度は報告により異なるが、輸血患者の 0.04~0.16% と言われている<sup>3)</sup>。鑑別診断として、循環過負荷(輸血関連循環過負荷: transfusion-associated circulatory overload)<sup>4)</sup>、心不全、アナフィラキシーショック、細菌汚染製剤の輸血などがあげられる。なかでも過剰輸血による循環過負荷を原因とする肺水腫は、時として鑑別が困難である。本症例では大量輸血後にもかかわらず、心エコー検査で左室虚脱、血圧低下を認め、循環過負荷との鑑別は比較的容易であった。また、Canadian Consensus Conference Proposed Criteria for TRALI<sup>5)</sup>によれば、急性肺障害の危険因子が存在しないことが診断基準に含まれている。急性肺障害の危険因子、すなわち敗血症、誤嚥性肺炎、溺水、DIC、外傷、肺炎、薬物中毒、骨折、熱傷、体外循環<sup>6)</sup>が存在する場合、「possible TRALI」と診断される。

TRALI は全ての血液製剤で発症し得るが、なかでも血漿成分を含む新鮮凍結血漿、血小板濃厚液輸血例での報告が多く<sup>7)</sup>、死亡例も多い。実際、本症例でも新鮮凍結血漿が発症の原因であると考えられた。免疫学的機序においては顆粒球抗原に対する抗体、HLA に対する抗体などの白血球抗体が関与しており、輸血製剤中の白血球抗体が受血者の白血球と反応し TRALI を発症すると考えられている<sup>8,9)</sup>。白血球抗体の多くは経産婦女性由来の輸血製剤が原因であると言われており<sup>9)</sup>、妊娠中に胎児父親由来の白血球抗原に感作され、白血球抗体が産生されることによる。英国では TRALI 発症を防ぐ目的で、新鮮凍結血漿の製造には可能な限り男性の献血を用いる対策が講じられ<sup>10)</sup>、他の欧米諸国でも同様の方策が導入されつつある。

心臓血管外科領域の手術では体外循環の使用、低体温、循環停止、出血等により輸血の機会が多い。特に高齢者のハイリスク症例については輸血量が多くなる傾向にあり、TRALI 発症頻度も高くなると考えられる。TRALI の肺水腫は一過性で、通常 96 時間以内に改善する<sup>9)</sup>という点で

他の原因による ARDS と区別されるが、本症例においては術後の影響もあいまって人工呼吸管理は長期化した。また腎不全や頻脈性不整脈に対する治療も難航し、呼吸状態改善の遅延を招いた。TRALI の治療については特異的なものはなく、ステロイド、利尿剤の使用についてもその有用性は確認されていない。TRALI では好中球エラストラーゼが上昇しており、好中球エラストラーゼの選択的阻害薬であるシベレスタットが有効であるとの報告や、保存前白血球除去により TRALI の発生頻度が低下するとの報告がある<sup>11)</sup>。

ALI における一酸化窒素の有効性は確認されていないが、本症例では肺高血圧を伴う呼吸不全、循環不全を来していたため、早期より一酸化窒素を開始した。一酸化窒素開始後より低酸素血症の改善、右心圧負荷軽減、左心容量負荷増大による循環動態の改善が得られた。病態に対する直接的な効果は不明であるが、付加的な支持療法として十分考慮すべき治療法であると思われた。

昨今の厚生労働省、日本赤十字血液センターを中心とした TRALI を含めた輸血副作用に対する積極的な取り組みにより、臨床現場において輸血副作用に対する意識が向上し、更なる症例蓄積により、TRALI をはじめとする副作用の予防対策が確立されていくことを期待する。

### 結 語

弓部大動脈全置換術直後に TRALI を発症した 1 例を経験した。重篤な輸血関連副作用であり、輸血を要した術後に急性肺障害を来たした場合、TRALI を疑う必要がある。発症後の迅速かつ適切な呼吸循環管理が不可欠となる。

謝辞：血液製剤中の HLA 抗体の検索、ダイレクトクロスマッチ実施に対してご協力いただきました日本赤十字血液センターに深謝いたします。

### 文 献

- 1) Triulzi, D.J.: Transfusion-related acute lung injury: Current concepts for the clinician. *Anesth. Analg.* **108**: 770-776, 2009.
- 2) Lucas, G., Rogers, S., Evans, R. et al.: Transfusion-related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. *Vox Sanguinis* **79**: 112-115, 2000.
- 3) Sachs, U.J., Kauschat, D. and Bein, G.: White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma. *Transfusion* **45**: 1628-1631, 2005.
- 4) Zhou, L., Giacherio, D., Cooling, L. et al.: Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion* **45**: 1056-1063, 2005.
- 5) Kleinman, S., Caufield, T., Chan, P. et al.: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* **44**: 1774-1789,

- 2004.
- 6) Goldman, M., Webert, K.E., Arnold, D.M. et al. : Proceedings of a consensus conference : Towards and understanding of TRALI. *Transfus. Med. Rev.* **19** : 2-31, 2005.
  - 7) Holness, L., Knippen, M.A., Simmons, L. et al. : Fatalities caused by TRALI. *Transfus. Med. Rev.* **18** : 184-188, 2004.
  - 8) Popovsky, M.A., Abel, M.P. and Moore, S.B. : Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am. Rev. Respir. Dis.* **128** : 185-189, 1983.
  - 9) Popovsky, M.A. and Moore, S.B. : Diagnostic and pathogenic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* **25** : 573-577, 1985.
  - 10) Chapman, C.E., Stainsby, D., Jones, H. et al. : Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* **49** : 440-452, 2009.
  - 11) Nagashima, M., Kunisawa, T., Kurosawa, A. et al. : Case of severe transfusion-related acute lung injury during coronary artery bypass surgery. *Masui* **57** : 483-487, 2008.

