

外科治療における輸血の適正化

新潟大学第二外科

林 純一・金沢 宏・宮村 治男・江口 昭治

Appropriate Blood Transfusion Therapy in Surgery

Jun-ichi HAYASHI, Hiroshi KANAZAWA,
Haruo MIYAMURA and Shoji EGUCHI

*Second Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine*

To discuss current issues of blood transfusion in surgery, we reviewed our experiences in preoperative autologous blood collection methods, the effect of recombinant human erythropoietin on preoperative donation, the effect of intraoperative blood salvage and autologous platelet rich plasma on reducing homologous blood transfusion.

A favorable clinical results of preoperative autologous blood donation with recombinant human erythropoietin and intraoperative reinfusion of autologous platelet rich plasma were reported and discussed in this paper. In addition to these advantages, we were greatly concerned with both the reduction of blood transfusion criteria and standardization of homologous blood preparation.

Further investigations for reducing blood usage, preventing blood transmitted diseases, and establishment of social and economical support are now asked seriously.

Key words: autologous blood collection, recombinant human erythropoietin, intraoperative blood salvage, platelet rich plasma

術前自己血貯血, 遺伝子組換えヒト・エリスロポエチン, 術中出血回収法, 自己多血小板血漿

Reprint requests to: Jun-ichi HAYASHI,
Second Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine,
1-757, Asahimachi-dori, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部 林 純一

はじめに

現在、わが国では、手術に必要な血液の大部分が、国民人口の約7%に相当するボランティアの献血によってまかなわれている。献血による血液供給量は世界でトップクラスであり、この血液供給体制がわが国の医療の発展を支えてきた。ところが同種輸血の普及は、一方で、肝炎患者の増加をはじめ、輸血を介した種々の感染症を広げ、また移植片対宿主反応 (GVHD)¹⁾²⁾、新たな抗体産生、抗腫瘍免疫力の低下³⁾などの免疫異常を生み出した。これに対し、近年、新しいC型肝炎ウイルス抗体測定法の確立⁴⁾、放射線照射によるGVHD予防⁵⁾⁶⁾などの対策がとられた。

しかしながら、依然として毎年多数のGVHD患者が発生し、最近では癌患者での増加が認められている⁶⁾。また非A非B肝炎のうち現在のEIA法によるC型肝炎ウイルスC-100抗体検出率は60%程度であり、40%近くは、現有の試薬ではスクリーニングが困難とされており⁷⁾、輸血後肝炎は依然として重要な問題である。

一方、厚生省は、1986年、血液事業検討委員会中間報告で、わが国の血液事業の問題点として、①アルブミン使用量の過剰、②ウイルス感染を起こす可能性のある新鮮凍結血漿 (FFP) の大量使用、③赤血球製剤の破棄量が多い、などの点を指摘した⁸⁾。すなわち感染予防の点からは、同種全血だけでなく同種FFPの使用を抑制する必要がある、また血液供給体制の面からは、その多くを輸入に依存してきたアルブミン消費の節減が重要である。このような輸血をめぐるわが国の実態に鑑み、外科サイドにおいて、輸血の適正化をはかるいくつかの努力がなされた。

その主要なものは、

- 1) 患者の self-support、即ち手術に必要な血液をあらかじめ自己血として貯血する
- 2) 手術補助手段の改良による輸血節減
- 3) 術中出血の再利用法、止血法の新たな開発
- 4) 術中術後の輸血基準やアルブミン等の血液製剤使用基準の再検討

である。

教室では、心臓手術における輸血の適正化をめざして、前述したすべての課題について関連部門の協力をえて総合的に追究し、いくつかの実績をあげた^{9) -16)19)20)}。しかし、これらの方法が発展普及し、輸血適正化の実効を更にあげるためには、医学的、経済的に解決しなければならないいくつかの問題点があり、血液供給システムも

将来を見越した改善が必要である。ここに教室での経験と研究の一端を紹介し、今後の課題についてふれたい。

術前自己血貯血法

今日実施可能な自己血貯血法は、保存方法の違いから、液状冷温保存法と凍結保存法また成分分離後凍結保存法などに分類される。心臓手術で用いる人工心肺体外循環法は、溶血をひき起こす他、血小板を粘着・凝集し、凝固因子を低下させ、術直後は半減することが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。そこで術前自己血貯血では、赤血球のみならず、血漿ごとに凝固因子や血小板を保存することがのぞましい。このためには成分分離、凍結保存法が最もよい¹⁷⁾。実際には、分離、凍結、解凍に要する技術と時間的経済的問題があり、一番簡便な液状冷温保存法が広く普及した。但しこの場合、保存期間が3週間を越えると患者に返血し、同量の採血を行って refresh するなどの煩雑さが生じるため¹⁷⁾、術前3週間以内に貯血が行われることが多い。

教室では1988年12月から成人心臓手術待期患者に対し、液状保存による自己血貯血法を導入し、1991年末までに137例に実施した(表1)。当初は年齢、体重、Hb値、手術の難易度などを考慮し実施率が低かったが、最近では、貯血により心不全が悪化しない非感染症の患者では可及的に貯血を実施している。現在までの成績からみると、70才以下、体重40kg以上、Hb値12g/dl以上の患者の多くは、術前1～2週の期間で、400～800mlの自己血貯血が可能である。更に1991年から、70才以上の高齢者と体重20～40kgの小児や女性においても貯血を一部実施している。

自己血貯血の成績と問題点

教室における3年1カ月間の成人心臓手術206例中137例で術前自己血貯血を実施し、このうち80例は退院まで自己輸血以外少量の熱処理アルブミンを投与したのみであった(表1)。残る57例では結果的に、同種血やFFPが投与されたが、貯血分だけ同種血使用量が節減されたことになる。

教室では心臓手術における血液の平均喪失量を800mlと想定し、術前2週間で800mlの貯血をめざした。しかし28例(20%)は術前期間が短い、Hb値が低い、末梢静脈が細く採血しにくい等の理由で400ml以下の貯血量であった。また800ml貯血でHb値が1.5～3g/dl程度低下し、手術直前Hb値が10～12g/dlの貧血例が少なからず発生した。

貯血された自己血は輸血部に冷温保存されている。貯血量や期間、貯血患者が増加すれば、保存場所や安全管理のため、血液事業により多くの人的経済的な負担を課することになる。

遺伝子組換えヒト・エリスロポエチン

前述の如く、自己血貯血では、より短期間に必要十分な血液量を貯え、貧血としないことがのぞましい。そこで近年、骨髄に作用する遺伝子組換えヒト・エリスロポエチン (rEPO) を投与し、術前自己血貯血に対する

効果が検討されている¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾。著者らは、術前自己血貯血症例の骨髄像を、rEPO 投与例と非投与例とで比較検討し、赤芽球の増加が前者で有意に多いことを明らかにした¹⁹⁾。更に術前2週間で体重当り総量1,200~1,400国際単位の rEPO を静注するか、800国際単位を皮下注すると、術前 800 ml の貯血を施行しても Hb 値はほとんど低下しないことが明らかとなった¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁾ (図 1)。詳細は別稿にゆずるが、現在 rEPO の効果に関する多施設共同研究が、整形外科や心臓外科領域で進められており、厚生省が、自己血貯血での rEPO 投与

表 1 成人心臓手術 206 例に於ける血液及び血液製剤の使用状況

	術前自己血貯血例 (n=137)		非貯血例 (n=69)	
	総量	(1例当り)	総量	(1例当り)
自己血輸血	98,640 ml	(720 ml)		
同種新鮮血輸血	62,400 ml	(456 ml)	98,600 ml	(1,428 ml)
同種保存血輸血	72,200 ml	(527 ml)	140,800 ml	(2,039 ml)
新鮮凍結血漿	336 単位	(2.5 単位)	616 単位	(8.9 単位)
熱処理アルブミン	4,550 g	(33 g)	2,300 g	(33 g)

*濃厚赤血球液は1単位を 200 ml へ換算した

*プラスマカッター 250 ml は、アルブミン 12.5 g, 25%ブミネート 50 ml は、アルブミン 12.5 g とした。

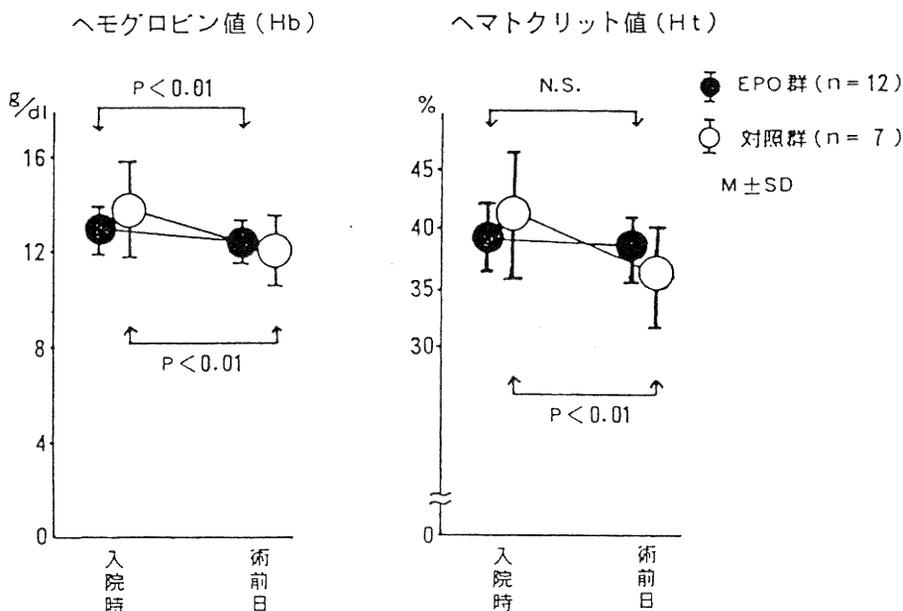


図 1 遺伝子組み換えヒト・エリスロポエチンの術前自己血貯血に対する効果 (文献12から転載)

をなるべく早期に認可することを期待したい。

人工心肺装置の無血充填

かつての人工心肺装置は 800~1,200 ml の血液充填が行われたが、1980年代以降とくに小型化が進み、安全に無血充填体外循環法を施行することが可能となった。近年では 20~200 ml の自己血と 1,500~2,000 ml の晶質液で人工心肺を充填して体外循環を行い、多くの場合術中 Ht 値18~22%で安全に手術が行われている。しかし心筋保護液などによる血液稀釈のため Ht 値が15~18%にまで低下する場合もあり、従来の同種血体外循環法における以上に、膠質浸透圧の維持や利尿促進に心がけねばならない。

術中・術後出血の再利用法

出血再利用法は、回収時期から、術中出血再利用と術後ドレーン血再利用とに分類され、また出血の処理法から、全血返血と遠心分離成分返血とに別けられる。全血返血は吸引回路にクエン酸またはヘパリンを混入し、そのまま静脈へ戻すものであるが、組織片や凝血塊を除去するためフィルターが必要である。

現在最も普及しているのは Cell Saver-4, Stat など、遠心分離法による洗浄赤血球作成方式である(回収式自己血輸血法)。教室では1988年から1990年にかけて、88例において、これらの装置による自己血輸血を実施した。術中出血と体外循環残血から作成した洗浄赤血球液は平均 900 ml で、この返血により、同種血輸血量は減少したが⁹⁾、術後の血清蛋白はやや低値となり、返血量が多いと凝固時間は延長し出血傾向が生じた。更に洗浄赤血球の血液培養を施行した21例中15例(71.4%)で、コアグラセ陰性ブドウ球菌(9例)、プロピオンバクテリアム(4例)などの菌が検出された。明らかな感染症の発生はみられなかったが、数例で術後発熱を認め、安全性に問題を残した。以上より、本法は大出血の可能性が高い症例や、体外循環を用いない大動脈手術がよい適応と考えている。

自己 PRP 再輸注法

人工心肺を用いる手術では、あらかじめヘパリンで凝固抑制を行うが、それでも凝固系の亢進と、線溶機転の発現がみられる¹⁵⁾¹⁶⁾。2時間程度の体外循環で凝固因子活性は半減し、凝集力のある血小板は著減して、いわば人為的な coagulopathy を生じ、手術後出血傾向をきたすといわれている¹⁵⁾¹⁶⁾。そこで手術直前に患者か

ら多血小板血漿 (PRP) を採取し、術後再輸注する方法の止血効果を検討した。

循環血流量の20%に相当する PRP の採取・再輸注で、凝固 VII, VIII, IX, X 因子活性と ADP 凝集能のすみやかな回復を認め、出血量は減少した²⁰⁾。術後出血量は活性化部分トロンボプラスチン時間, ADP 最大凝集率とそれぞれ正及び負の相関を認めたことから、血液学的に本法の有用性が示された(図2)。

輸血及び血液製剤使用基準

手術時の輸血基準について、800 ml 以下の出血では輸血の適応はなく、おおむね循環血漿量の25%以上が失われた時や Hb 値 8~9 g/dl, Ht 値30~32%をめやすとすべきである²¹⁾、といわれている。心臓外科では貧血や循環血漿量不足で心不全の悪化を招きやすく、術後 Hb 値は 10 g/dl 以上あることがのぞましいが、循環動態が安定している例では、敢えて貧血を是正せぬと

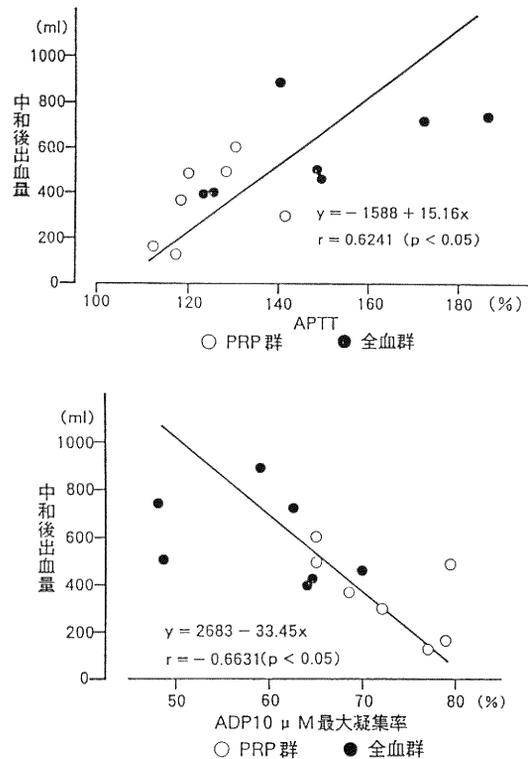


図2 APTT および ADP 10 μ M 最大凝集率と術後出血量との関係。横軸%は術前値を100%とした時の比で表示。(文献20から転載)

もよい場合もある。

自験例でみると、同種血輸血未施行80例のICU 帰室時 Hb 値は 8.7 g/dl~17.1 g/dl (平均 12.7±1.7 g/dl) で、10 g/dl 以下が3例、10~11 g/dl が13例あったが、いずれも輸血なしで3週間ほどの間に回復した。一方、自己血手術を施行するも術中・術後に同種血輸血を追加した57例中9例はICU 帰室時 Hb 値が 14 g/dl 以上あり、結果として過剰輸血であった。術中喪失血液量が多い症例では、心拍出量、血圧など血行動態の安定のため適切な同種血輸血が必要であるが、過剰とならぬよう注意が必要である。

アルブミン製剤は、循環血漿量の是正には5%製剤、膠質浸透圧の補正には20%または25%製剤がよいとされ、急性アルブミン喪失時では血清アルブミン値が 3 g/dl 以下とならぬよう投与すべきとされている²²⁾。自験例206例のICU 帰室時血清総蛋白は 5.2~9.2 g/dl で、このうち157例に熱処理アルブミンが投与された。1例当りアルブミン輸注量は 33 g で、61例では 25 g 以下であった。心臓手術後では、ほとんどが循環血漿量維持の目的で投与されるが、血清総蛋白が 6 g/dl 以上で全身状態が安定している場合は、必ずしもアルブミンが必要ではなく、最近では、最初の 500 ml をデキストラン製剤で代用するよう努めている。

術前の輸血準備量

近年、定型的手術について最大手術用血液準備量 (MS-BOS) が、施設毎に検討されている。さらに MSBOS にもとづき交差試験済血液単位/輸血単位比を 1.5 以下にする努力がされている。心臓手術のうち、高齢者や乳幼児、再手術などでは、標準化が困難で症例毎に異なった輸血準備が必要であるが、全身状態が比較的良好な、弁膜症、冠状動脈疾患、学童から成人の先天性心疾患の手術では、多くの場合、血液準備量にめやすを設けることが可能である。教室では、術前自己血貯血量、Hb 値、体重、手術々式から準備量を決定している。例えば術前貯血 800 ml、Hb 値 13 g/dl 以上、体重 45 kg 以上の患者では、弁置換術や冠状動脈バイパス手術で輸血を要することは少ないため、緊急用として、800 ml 程度を準備する。逆に自己血貯血未施行の場合には、同様の手術でも 2,000 ml 前後の輸血準備が必要となる。交差試験済血液量は必要最小限であることがのぞましいが、実際には、院内の血液在庫、緊急クロスマッチ、照射実施の煩雑さ等の点から、やや多めの血液準備をせざるをえないのが現状である。日赤及び院内における血液供給シ

ステムの改善を含め、輸血準備量の標準化をすすめることは、今後の重要な課題であろう。

おわりに

手術時における輸血の適正化をめざした著者らの教室での経験と研究を紹介するとともに、今後の課題について述べた。米国ではすでに AIDS ウイルス感染者が百万人の大台を越え、神経質なまでに無輸血手術が広がっている。輸血適正化は、無輸血手術の普及を目標とするものではなく、限りある血液資源を、安全にかつ効果的に利用する方法の探求である。臨床サイドにおける血液有効利用法の探求と、基礎サイドでの輸血感染予防法や免疫異常抑制法の追求、および医療現場の実情をふまえた血液事業体制の確立など、総合的発展が求められている。

稿を終えるにあたり、自己血輸血法の推進に御協力・援助いただいた、品田章二助教授をはじめ本院輸血部の諸氏に深謝する。

参考文献

- 1) 金沢 宏, 林 純一, 江口昭治, 増子倫樹, 伊藤雅章, 高橋益広, 品田章二: 開心術後の GVHD の 1 例. 臨床血液, 29: 2205~2207, 1988.
- 2) 井野隆史: 術後 GVHD 様症候群の臨床像. 医学のあゆみ, 143: 623~624, 1987.
- 3) 第92回日本外科学会総会ワークショップ: 輸血における諸問題. 日外会誌, 93: Supple, 56~57, 1992.
- 4) 小島秀男, 大竹幸子, 富樫和枝, 石口重子, 山田恵子, 品田章二: HBs 抗原精密検査による輸血後 B 型肝炎防止の試み. 新医会誌, 104: 992~997, 1991.
- 5) 富樫賢一, 中沢 聡, 諸 久永, 矢沢正知, 金沢宏, 林 純一, 山崎芳彦, 江口昭治: 開心術時の放射線照射血輸血が細胞性免疫反応に及ぼす影響. 日胸外会誌, 37: 1958~1964, 1989.
- 6) 高橋孝喜, 十字猛夫: 輸血による GVDH. 外科診療, 33: 369~376, 1991.
- 7) 片山 透: 輸血後肝炎. 外科診療, 33: 398~404, 1991.
- 8) 厚生省業務局生物製剤課: 資料, 血液事業検討委員会中間報告, 昭和60年10月15日.
- 9) 林 純一, 中沢 聡, 藤田康雄, 岡崎裕史, 上野光夫, 斉藤 憲, 篠永真弓, 大関 一, 土田昌一, 江

- 口昭治：開心術における回収式自己血輸血法の効果と問題点。人工臓器，**19**：565～568，1990。
- 10) 中沢 聡，林 純一，金沢 宏，江口昭治：自己血開心術の白血球動態。自己血輸血，**2**：40～42，1989。
- 11) 篠永真弓，林 純一，品田章二，中沢 聡，藤田康雄，上野光夫，江口昭治：開心術における遺伝子組み換えヒトエリスロポエチンの応用。胸部外科，**43**：276～279，1990。
- 12) 篠永真弓，林 純一，中沢 聡，金沢 宏，藤田康雄，上野光夫，江口昭治，品田章二：開心術前自己血貯血におけるエリスロポエチンの効果。自己血貯血，**3**：203～205，1990。
- 13) 藤田康雄，篠永真弓，林 純一，宮村治男，金沢宏，江口昭治：開心術後肝炎の現状と同種血輸血節減の効果について。新医会誌，**104**：987～991，1990。
- 14) 山本和男，林 純一，篠永真弓，曾川正和，建部祥，諸 久永，齊藤 憲，中沢 聡，藤田康雄，土田昌一，江口昭治：開心術症例におけるエリスロポエチン経皮下投与効果—経静脈内投与との比較。自己血輸血，**4**：81～86，1991。
- 15) 諸 久永，大関 一，上野光夫，名村 理，中沢聡，土田昌一，林 純一，江口昭治：モデルサーキットを用いた体外循環における凝固・線溶・補体・血小板系の変動に関する研究。日心外会誌，掲載予定。
- 16) 江口昭治：心臓手術・補助循環に於ける血液成分の変化とその生体に及ぼす影響についての研究。平成2年度文部省科学研究費研究成果報告書。(課題番号01480340)。
- 17) 湯浅晋治：貯血式自己血輸血。外科診療，**33**：413～420，1991。
- 18) Watanabe, Y., Fuse, K., Konishi, T., Kobayashi T., Takazawa, K., Konishi, H. and Shibata, Y.: Autologous blood transfusion with recombinant human erythropoietin in heart operations. Ann Thorac Surg, **51**: 767～772, 1991.
- 19) 林 純一，篠永真弓，江口昭治，品田章二：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンと心臓外科。呼吸と循環，**40**：751～757，1992。
- 20) 山本和男：自己血開心術における多血小板血漿血 (PRP) 再輸注の有用性—血小板機能及び血液凝固因子からの検討。日胸外会誌，**40**：1203～1212，1992。
- 21) 二之宮景光：外科における適切な輸血—輸血の適応・血液製剤の用意，適正量。外科診療，**33**：350～357，1991。
- 22) 品田章二：血漿分画製剤の適応，適正量。外科診療，**33**：358～366，1991。