

体外循環技術と Patient Blood Management

東京科学大学病院MEセンター

倉島 直樹

Naoki KURASHIMA



1. はじめに

術後出血は、心臓外科手術の最も一般的な合併症の1つといわれている。患者の約20%が術後に著しく出血し、5%が再開胸を必要とする¹⁾。再開胸は、心臓手術後の有害転帰の独立した危険因子と報告されている²⁾。術後出血を軽減できるかは、予後にも大きく影響を与える。その要因は、全体の50%が外科的要因とされるが、残り50%は侵襲や人工表面との長時間の接触、高用量ヘパリン、低体温などが凝固系・炎症系の機能不全を引き起こし、術後凝固障害に繋がるといわれている。外科的要因以外の残り50%をいかに軽減できるかが、重要なポイントとなる。

速やかに止血を得ることは重要であるが、輸血の予防的使用や不適切な輸血は死亡率を上昇させる。予防的でもなく、不適切でもない至適輸血療法をどう検討するかが、我々 perfusionist を含むチームの技量が問われる点である。至適輸血療法については、patient blood management (PBM) の概念を基にチームで検討し、プロトコルなど標準的な手法を考えておく必要がある。

2. PBMとは

PBMとは、同種血輸血の使用を可能な限り回避する輸血量療法の1つで、2010年頃に登場した概念である。PBMの目的は、輸血を回避することが目的のように聞こえるが、それだけではなく、凝固障害の早期改善を含むエビデンスに基づいた至適輸血療法も含まれる。

開心術における応用は、2011年発行の「2011 Update to

■ 著者連絡先

東京科学大学病院MEセンター

(〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45)

E-mail. kurashima.nori@tmd.ac.jp

The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines³⁾から始まり、2017年に「2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery⁴⁾」、2021年に「STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management⁵⁾」とPBMガイドラインが発行され、常に最新のエビデンスが紹介されている。PBMは、術前・術中・術後の3つのステージに分類され、至適管理の推奨が示されている。

2017年に示されたPBMガイドラインでは⁴⁾、至適輸血戦略として、出血している患者にはPBMプロトコルの実践を推奨する(class I level C)、赤血球(RBC)輸血は、既定のヘモグロビン閾値ではなく、患者の臨床状態に基づき行うことを推奨する(class I level B)、輸血回避には血液粘弾性検査(viscoelastic test, VET)に基づき周術期アルゴリズムを検討するべきである(class II level B)など、手順に沿った輸血戦略が推奨されている。一方で、出血を抑えるために新鮮凍結血漿(FFP)製剤の予防的使用は推奨されないなど予防的な使用は制限するよう示されている(class III level B)。VETに関するエビデンスは、その後改定された2021年のPBMガイドラインでは⁵⁾、class I level Bと変更になっている。

3. VETとは

1) 検査の概要

VETとは、全血検体を用いて血液粘弾性変化を経時的に測定する検査である。数種類の活性剤を同時に計測することが可能で、複数の変数を導き出し、凝固動態を詳細に解釈することができる。トレースされた波形は、血小板凝集

表1 TEG-6S 活性化剤

名称	活性化剤	説明
CK (Kaolin TEG)	カオリン	内因系凝固活性により凝固能を評価する。
CRT (rapid TEG)	カオリン 組織因子	内因系・外因系凝固活性により凝固能を評価する。
CKH (Kaolin TEG with Heparinase)	カオリン ヘパリナーゼ	ヘパリナーゼを加えることで、ヘパリンの影響を評価する。
CFF (Functional Fibrinogen)	組織因子 abciximab	Gp II b/ III a inhibitorを加え、血小板機能を阻害し、フィブリンの強度の評価を行う。

CFF, functional fibrinogen; CK, kaolin; CKH, kaolin heparinase; CRT, rapid TEG; GP, g lycoprotein; TEG, thromboelastography.

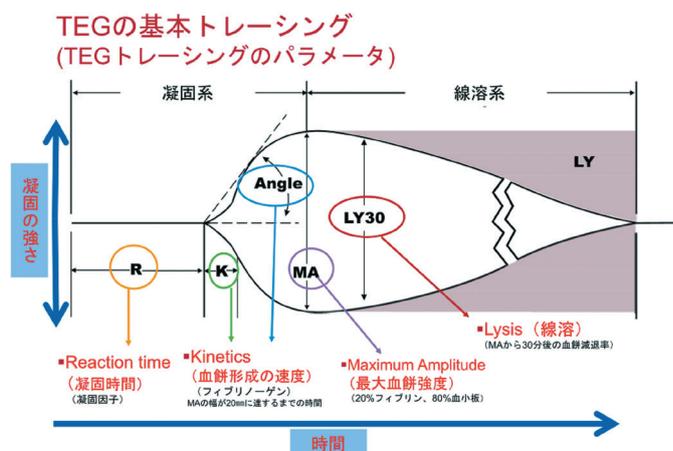
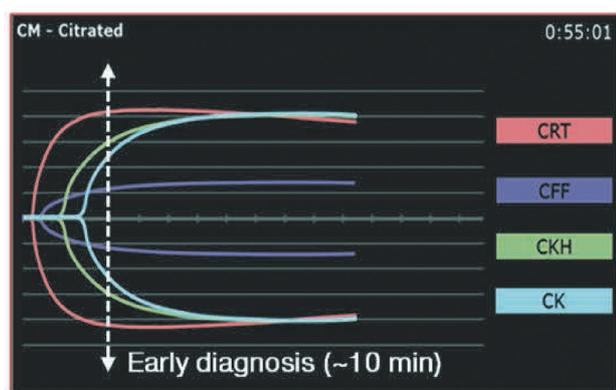


図1 波形の名称 (HEMONETICS社のHPから許可を得て掲載)

から血栓形成、フィブリノーゲン (Fbg) を含む複数の凝固因子成分、血餅強度、血小板の機能、Fbgの機能、線溶を評価することができる。VETはプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血小板数、Fbg値などの血液検査と必ずしも相関しない。また、一般的な凝固機能検査に比べ、より生理的な条件下での凝固能を評価でき、ベッドサイドでも評価できる point of care testing (POCT) の観点においてもその活用が広がっている。

2) 評価方法

表1に本学で使用している装置「TG 6S」(ヘモネテイクスジャパン合同会社)の活性化剤、図1に波形から読み取る数値の名称を示す。ここでは、代表的なCK-RとCKH-Rの差とCFF-MA (Fbg機能)について紹介する。

①未分画ヘパリンの影響

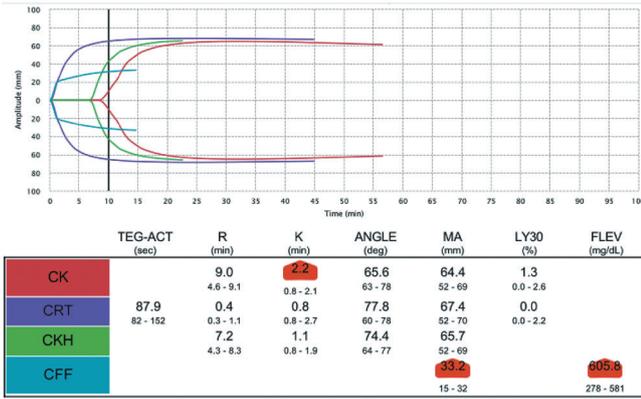
図2は人工心肺 (CPB) を使用して開心術を行った症例の術前とCPB終了後、プロタミン硫酸塩を投与したVETの結果である。図2aは術前のTEG 6Sの結果で、CKH-RとCK-Rが同一で基準値に入っている。図2bはCPB終了後、

プロタミン硫酸塩中和後であるが、未分画ヘパリンが残存しており、CKH-R 14.4 minに対し、CK-Rは38.7 minと2.7倍も延長している。術前とプロタミン硫酸塩による未分画ヘパリン中和後も、活性化凝固時間 (ACT) やAPTT値は同等であるが、VETでは未分画ヘパリンが残存している状況が示されている。未分画ヘパリンの中和を行うプロトコルについて、CKH-RがCK-Rより2 min以上短い場合は、残存未分画ヘパリンを考慮してプロタミン硫酸塩を0.5 mg/kg追加投与するといったプロトコルが、Ranucciらにより⁶⁾報告されている。

②Fbg低値

図3aに凝固異常がない波形を示す。すべての値が基準値以内であり、開心術症例でもCPB前はこのような波形を示すことも多い。図3bは開心術前に凝固異常を示した症例の波形であり、すべて異常値であるが、Fbg値を反映する値であるCFF-MAは2.1 mmと、基準値範囲を下回っているのがわかる。実測値に関しても、Fbg値は75 mg/dlと低値であった。最低限必要とされるFbg値を150 mg/dlまで上昇させるためには、何単位のFFP製剤を事前に用意す

a)術前：ACT 146 sec, APTT 33 sec



b)人工心肺離脱後プロタミン硫酸塩投与後：ACT 147 sec, APTT 38.1 sec

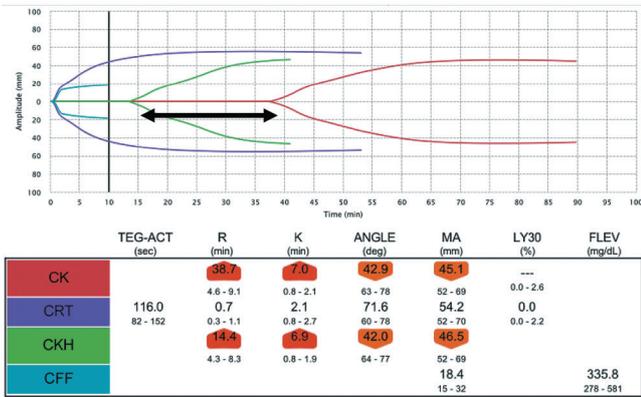


図2 未分画ヘパリンの残存

ACT, activated coagulation time; APTT, activated partial thromboplastin time.

るかをCPB前にVETで確認し、必要量を依頼しておくことで判断材料として使用できる。

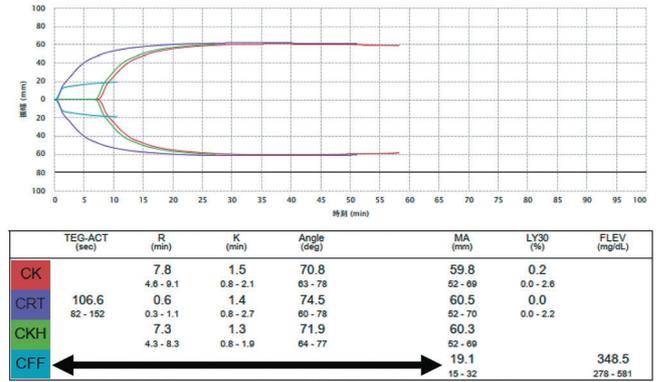
4. 希釈性凝固障害

大量出血が起こった場合に補液やRBC輸血ばかりが優先されると、止血に必要な血小板や凝固因子の欠乏・枯渇を起し、希釈性凝固障害を招く。Fbgは血小板凝集や粘着に必須であり、希釈性凝固障害の本態は低Fbg血症であるともいわれている⁷⁾。CPB中の輸血も同様に、RBC輸血のみで管理されると希釈性凝固障害を招く恐れがあるため、RBC輸血の使用量に応じて、凝固因子の補充も考慮する必要がある。

5. Fbg補充におけるエビデンス

周術期、CPB中含め、出血を抑えるためにFFP製剤の予防的使用は推奨されない^{4), 8)}。その理由は、FFP製剤が濃縮製剤ではなく、Fbg値は血漿と同じ濃度 (Fbg値：180~360 mg/dl) のFbgを含有しているに過ぎないからである。

a)凝固異常なし



b)術前：ACT 191 sec, APTT 7.8 sec, INR 1.41, PLT 7.8×10^4 , Fbg 75 mg/dl

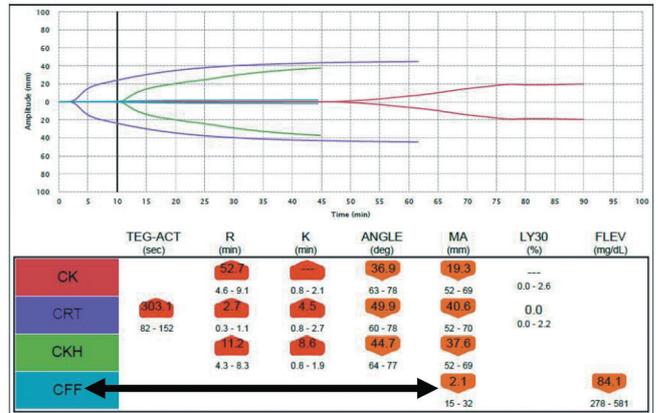


図3 Fbg低値症例

ACT, activated coagulation time; APTT, activated partial thromboplastin time. Fbg, fibrinogen; INR, international normalized ratio; TEG, thromboelastography.

また、FFP製剤で止血効果を得られるFbg濃度まで補充を行う場合、大量のFFP製剤 (8~12 ml/kg) を使用する必要が生じ、循環負荷に伴う肺水腫や輸血関連急性肺障害、ABO異型輸血が発生する可能性があるからである⁹⁾。そのため、高濃度のFbg含有製剤 (Fbg製剤やクリオプレシピテート製剤) を短時間で投与し、血中Fbg値を止血レベルまで上げる必要がある⁷⁾。しかし、本邦ではFbg製剤の供給が十分ではなく、クリオプレシピテート製剤が供給されていないことから、「血液製剤の使用指針」には¹⁰⁾、低Fbg血症 (100 mg/dl未満) への対応として、Fbgの補充にはFFPを用いると記載されており、やや矛盾した記載となっている。

Fbg含有製剤の使用において、本邦におけるガイドラインでは¹¹⁾、心臓血管外科領域において、複雑な心臓血管外科手術に関連する大量出血患者に対して、Fbg濃縮製剤あるいはクリオプレシピテート製剤を用いた止血管理を行うことを弱く推奨する (class 2 level C) にとどまっている。

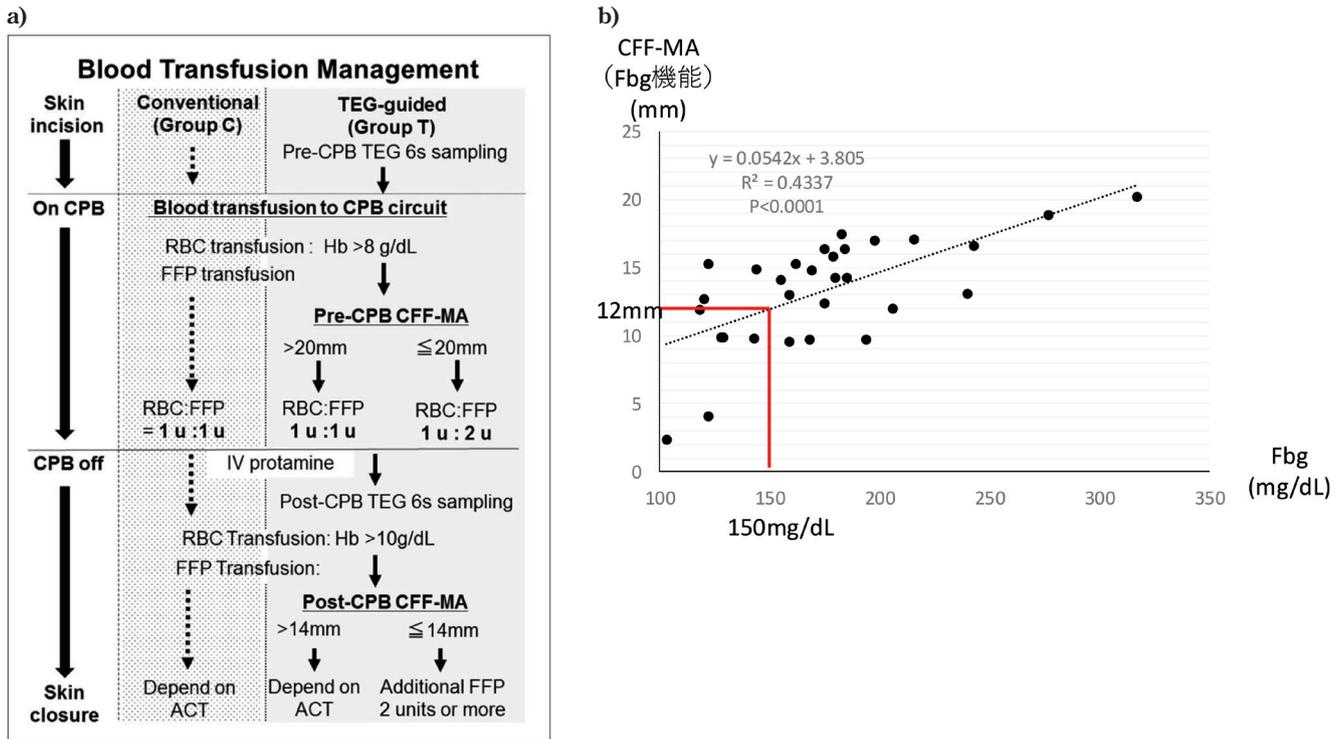


図4 VETを用いた輸血プロトコル(右)とCPB後のCFF-MA(Fbg機能)とFbg値の関係(左)

ACT, activated coagulation time; CFF, functional fibrinogen; CPB, cardiopulmonary bypass; FFP, fresh frozen plasma; RBC, red blood cells; TEG, thromboelastography.

6. CPB中のPBM

CPB中の輸血・血液製剤戦略は⁹⁾, RBC輸血に関して, Hb 6.0 g/dl未満の場合, 輸血を推奨する(class I level C)。Ht 18~24%の場合, 組織酸素化を適切に評価し輸血を考慮する(class II level B)。RBC輸血に関しては, 制限的使用を推奨している。FFP製剤に関しては, 予防的使用は推奨されていない。しかし, FFP製剤のその妥当性を検討した14論文中4件は, 全例小児でCPB時間120分以内のVSDを対象としプライミングに使用した論文で, 残りの論文はCPB後9件, CPB前1件とCPB中投与を否定するものではない。

2021年のPBMに関するガイドラインでは⁵⁾, CPB中の介入として, 希釈式自己血輸血は出血と輸血を軽減するために合理的である(class II level A), 逆行性自己血充填は可能な限り使用すべきである(class I level B), CPB回路のプライミング量削減は血液希釈を軽減し, 血液温存のために有効である(class I level B), ミニサーキットは, 血液温存のために複合的な手法の1つとして妥当な方法である(class II level B), など充填量削減の介入のみ示されている。充填量削減は大変重要な手法であるが, リスクとベネフィットを理解して行うことが重要であり, リスクを冒し

てまで施行する手法ではない。

術中の介入として, VETを用いた輸血アルゴリズムの使用が推奨されている⁵⁾。しかし, CPB離脱後, プロタミン硫酸塩中和後から介入が始まる。そのため, VETがPOCTであるとはいえ, 短時間で凝固因子の補充を行う必要があり, Fbg濃縮製剤やクリオプレシピテート製剤を投与する必要が生じる。

本学でのプロトコルは(図4a), 麻酔導入直後にVETを計測し, その値からCPB中のRBC輸血に対しFFP輸血量を規定している。本学の検討では, RBC輸血を行った場合のRBC:FFP投与比率を1:1.5未満で行ったとしても, Fbg機能はCPB後に約40%低下すると報告した¹²⁾。また, CPB後のFbg機能とFbg値の関係は(図4b), Fbg値150 mg/dlを離脱時目標とするとFbg機能は12 mmであった。その結果, 術前Fbg機能が20 mm以下では40%低下で12 mm以下になる。この結果を踏まえ, CPB離脱後のFbg値をRBC輸血必要症例では, VETの結果から得られるFbg機能が20 mm以下でRBC:FFP投与比率1:2, 20 mmを超える場合, RBC:FFP投与比率1:1でCPB中にFFPを投与している。実際にこのプロトコルで行った比較では¹³⁾, 術後の出血量が有意に削減され, CPB後のRBC輸血量, ICU帰室後のRBC及びFFP輸血量が有意に削減され, 人工

呼吸器の使用期間も有意に短縮された。

Perfusionistの視点から考えると、CPB中にRBC輸血に伴う希釈性凝固障害を予測し、CPB終了時点で、Fbg値が適正な状態で麻酔科医にバトンを渡すことが重要であると考えられる。Fbg濃縮製剤やクリオプレシピテート製剤などがいつでも使用できる環境ではない本邦において、CPB中のFFP輸血投与は、限外濾過によるFbg値の濃縮、NaやCa補正といった観点でも調整が可能であり、理にかなった方法と言える。

CPB中のPBMは、CPBの充填量だけでなく、VETを用いた希釈性凝固障害に対するFbg補充の予測が、PBMとして重要である。

7. おわりに

数年前まで、VETは計測する項目により数種類の活性剤をピペットで分注し計測を行っていた。近年では、カートリッジに血液をセットするだけで、自動で分注し計測できる簡便な計測機器となった。この技術革新によりVETは、研究レベルから今では臨床での一般的POCT検査となった。その活用方法は様々報告されている。perfusionistの視点での報告は少ないが、VETの活用はCPB後からではなく、CPB前から活用することで、CPB中の至適凝固因子の補充は可能であり、術後出血と輸血量削減に貢献できる。

体外循環技術もPBMの概念と同様、術前・術中・術後を考慮することでより予後改善への技術を提供することができる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Parr KG, Patel MA, Dekker R, et al: Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **17**: 176-81, 2003
- 2) Sellman M, Intonti MA, Ivvert T: Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years.

Eur J Cardiothorac Surg **11**: 521-7, 1997

- 3) Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force; Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al: 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* **91**: 944-82, 2011
- 4) Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA); Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al: 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **32**: 88-120, 2018
- 5) Tibi P, McClure RS, Huang J, et al: STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *Ann Thorac Surg* **112**: 981-1004, 2021
- 6) Ranucci M, Baryshnikova E, Ciotti E, et al; Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **31**: 1588-94, 2017
- 7) 山本晃士：大量出血（希釈性凝固障害）時における止血のための輸血療法—フィブリノゲン値のチェックと補充を忘れるべからず。 *医学のあゆみ* **224**: 205-9, 2008
- 8) Wahba A, Milojevic M, Boer C, et al; EACTS/EACTA/EBCP Committee Reviewers. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **57**: 210-51, 2020
- 9) 阿南昌弘, 大久保光夫, 大木浩子, 他：大量輸血症例における患者フィブリノゲン濃度と輸血量についての検討。 *日輸血細胞治療会誌* **59**: 38-42, 2013
- 10) 厚生労働省：血液製剤の使用指針（改定版）。平成17年9月 <https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b.html> Accessed 16 Aug 2024
- 11) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他：大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン。 *日輸血細胞治療会誌* **65**: 21-92, 2019
- 12) 倉島直樹, 星野春奈, 野田明里, 他：体外循環中のRBC投与に対するFFP適正投与量の検討。 *人工臓器* **48**: S106, 2019
- 13) Okumura Y, Mizuno T, Fujiwara T, et al: Efficacy of Thromboelastography-Guided Blood Transfusion Management in Thoracic Aortic Surgery. Published February **17**, 2023