

小児無輸血開心術 最近4年間の変遷

龍野 勝彦, 松尾 浩三

千葉県循環器病センター心臓血管外科

Key words :

open heart surgery, congenital heart disease, small cardiopulmonary bypass apparatus, bloodless prime

Bloodless Open-heart Surgery for Pediatric Patients with Congenital Heart Disease: Recent Four-year Progress in Japan

Katsuhiko Tatsuno, and Kozo Matsuo

Department of Cardiovascular Surgery, Chiba Cardiovascular Center, Chiba, Japan

With the progressive miniaturization of cardiopulmonary bypass (CPB) apparatus and the advance of perfusion techniques, bloodless open-heart surgery for pediatric patients has come into wide use in leading institutions in Japan. The annual meeting of bloodless open-heart surgery for small children began in July 2002, and it came to an end in July 2006. During past 4 years, many topics, such as the pediatric autoblood-transfusion technique, the introduction of newly devised CPB apparatus with small priming volume, safety limitation of hyper-dilution during CPB, etc., were discussed in this meeting. The nationwide fact-finding studies on this issue were carried out twice in 2002 and 2006. The results showed that the initial priming volume of a CPB circuit in 2006 decreased to 70-75% of the previous volume. Ninety-five percent of all institutions indicated the lowest Hct during the bypass was 15-20% (mean 17.5%) in 2006, as compared with the previous survey that indicated a wide-ranging and lower value, 10-26% (mean 15.9%). Although the safety limitation was elevated in many institutions during these 4 years, bloodless open-heart surgery has been applied to the children with lower weight and with complex cardiac anomalies in some institutions. Consequently, it may safely be said that bloodless open-heart surgery still has a good possibility of progress in small children with congenital heart disease.

要 旨

体外循環装置と技術の進化に伴い、本邦の先進的な施設では小児無輸血体外循環への取り組みが積極的に進められてきた。2002年7月小児無輸血開心術研究会が発足し2006年7月に終了するまで、小児自己輸血療法、低充填人工心肺の工夫、高度血液希釈体外循環の安全限界など、無輸血開心術に関する諸問題が討議されてきた。4年間研究会が取り上げたテーマをみても、初めは無輸血への適応拡大が主であったが、後半は安全面や経験の蓄積から方法論全体を冷静に見つめる方向になり、わが国の小児無輸血開心術がより成熟段階に達したことが伺えた。この間2002年と2006年の2回、無輸血開心術の全国調査が行われた。その結果4年間で回路充填量は平均25～30%削減されたことが示された。また体外循環中の最低Ht値を15～20%(平均17.5%)とする施設が95%を占め、前回(10～26%, 平均15.9%)と比較して安全に重点を置く傾向が認められた。しかし無輸血開心術をさらに低体重児や複雑心奇形症例に拡大する施設があり、体外循環技術が今後とも進歩する可能性も示唆された。

はじめに

1953年Gibbonらによる体外循環下心房中隔欠損(ASD)閉鎖手術の最初の成功以来、この50年余りの間に心臓血管手術は急速な進歩を遂げてきた。人工心肺装置や体外循環技術の進化と心臓血管手術の発達は密接な関係があり、乳幼児の開心術が安全に遂行されるようになったば

かりではなく小型で効率の良い膜型人工肺の開発、希釈体外循環や術中血液濾過の応用に関する研究の発展は無輸血充填による体外循環への道を拓いた^{1,2)}。

本邦における小児心臓手術治療の進歩と発展は目覚ましく、現在ではほとんどの小児心疾患の手術が全国各地でも極めて高い精度で実施されるようになってきた。また先進的な施設では小児の無輸血体外循環への

平成19年3月8日受付

別刷請求先：〒183-0003 東京都府中市朝日町 3-16-1

平成19年9月12日受理

榊原記念病院 龍野 勝彦

取り組みが積極的に進められてきた³⁻⁵⁾。しかしながら2000年以前の段階では無輸血開心術に取り組む施設は限られており、独自の装置やプロトコルのもとに実施されているため情報を共有し普及するまでには至らなかった。こうしたことから小児無輸血開心術研究会が創設され、2002年7月第1回の研究会を皮切りに2006年7月まで5回の研究会が開催され、小児自己輸血療法、低充填人工心肺の工夫、高度血液希釈体外循環の安全限界など、無輸血開心術に関連する諸問題が討議されてきた。

小児無輸血開心術 この4年間の変化

研究会は日本小児循環器学会のサテライトミーティングとして開催され、毎回輸血のスペシャリストを招いて講演をしていただいた。また各回それぞれにテーマを定め4~6演題を指定あるいは公募し、パネル形式で討論を行った。たとえば第1回のテーマは「乳児開心術における小充填量体外循環の現状と課題」であり、第5回では「小児無輸血開心術の功罪」であった。4年間の変化はテーマの変遷からも感じ取られるように適応拡大に進んできた無輸血への方向性が、安全の面から見直すあるいは経験の蓄積から方法論全体を冷静に見つめる時期にきたことを示している。これは停滞を意味するものではなく、ここまでの基盤のうえにさらなる進歩が続いていくことが期待される。

議論の基礎となるデータを収集するために過去2回の全国アンケート調査を行った。小児心臓手術を多く手がけている100施設に質問状を送付し、第1回の2002年は47施設から回答が寄せられたが、第2回の2006年には64施設に増加した。またそのうち63%は年間100例以上の手術症例を有する施設であり、より多くの症例についてのreviewとなった。

このアンケートでは無輸血開心術を以下の4項目を条件とし、体重15kg以下の小児開心術症例を対象にした。

- 1) 全血、赤血球血、血小板、凍結血漿などの同種血輸血を行わない。
- 2) 入院から退院に至るまで同種血輸血を行っていない。
- 3) アルブミン、ハプトグロビン、凝固因子などのヒト由来加熱製剤の使用は問わない。
- 4) 術前、術中貯血を行った場合の自己血輸血は無輸血の範疇とする。

研究会での論議のなかから浸透していった取り組みの変化は、このアンケート調査からも伺い知ることができる。アンケートに盛り込まれた質問の概要は、

症例数および無輸血開心術に対する意識、人工心肺装置および回路と運用方法、無輸血開心術の実際と安全対策に関するものであった。2回のアンケート結果を比較すると、2002年には安全と考える血液希釈の基準や実施中の最低Ht値が施設によって大きなばらつきがみられたのに対し、2006年では一定の基準、方向性に集約されてきている。

アンケート結果の概要

1. 無輸血開心術の実施状況と意識

体重15kg以下無輸血開心術症例の割合は変化がなく33~35%を推移していたが、これは無輸血手術が困難な新生児、乳児期複雑心奇形症例が一定数含まれるためと考えられる。輸血についてはリスクの少ない症例では避けたいという意見が66.7%を占め、極力輸血を避けるの27.3%と合わせて94%が輸血を回避する方針を示している(Fig. 1)。さらに93%の施設で無輸血開心術を今後も積極的に取り入れていく方針としている。一方、輸血は安全と考え無輸血にはこだわらないとする意見もあった(4.5%)。

2. 人工心肺回路と体外循環の方法

小児専用の人工心肺装置を使用している施設は69.4%であった。また15kg以下症例で使用する回路を複数用意している施設は94%(2種類:56%,3種類:36%,4種類:2%)を占めている。回路径は適応体重で分けられ、脱血側チューブ口径、送血側チューブ口径は2回の調査で大差なかったが、第2回では回路全体の充填量は明らかに低減されていた。各群で多く使用されている回路の充填量はおおよそ50~100ml減少している(Fig. 2)。これは脱血方法(ポンプ脱血(12%),吸引落差脱血(36%),落差脱血(45%))によっても差は認めなかった。そして注目すべきは最小充填量の回路で125~249mlと著しい低下がみられたことである。小児用低容量人工肺の採用や分離型ポンプ、あるいは遠心ポンプ採用による回路短縮などが要因と考えられる。術中のultrafiltration(UF)は全施設が行っており[DUF(dilutional UF)9.3%,MUF(modified UF)71.4%、症例によって変更14.3%]、過度の血液希釈を防ぐとともに人工心肺離脱早期の除水、心機能の改善が企図されていた。

3. 無輸血開心術の実際と安全対策

対象疾患はASD(平均7.8kg)、心室中隔欠損(VSD)(平均6.4kg)、ファロー四徴(平均7.8kg)が多く、続いてFontan型手術、房室中隔欠損が続いた。最少体重は3.5kg VSDの報告があり、各疾患の最少体重平均値は第

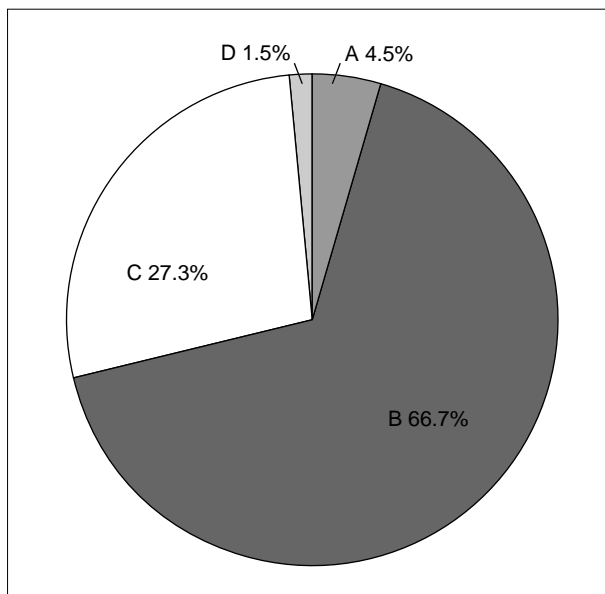


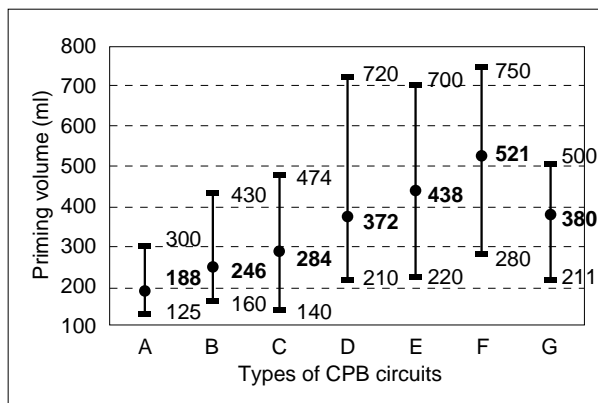
Fig. 1 Acceptability of bloodless open-heart surgery.
 A: No need to persist in bloodless surgery because blood transfusion is becoming safer.
 B: Bloodless surgery should be limited in grown-up children with low risk of heart disease.
 C: Bloodless surgery can be actively applied even in early infancy.
 D: Others

1 回の調査より第 2 回のほうが約 1kg 低下していた。また少数ながら動脈スイッチ手術 (arterial switch operation), Ross 手術, double switch 手術も対象となり, 適用手術の拡大傾向がみられた (Table 1)。

体外循環中安全と考える最低 Ht 値は 15 ~ 20% (平均 17.5%) とする施設が 95% を占め (Fig. 3), 第 1 回の 10 ~ 26% (平均 15.9%) とする回答に比べて一定範囲に集約され, 最低 Ht 平均値は 1.6% 上方にシフトしていた。充填液中へのアルブミン投与は「原則的に投与しない」施設が 22% と, 前回の 17% に比べ若干増加した。退院まで無輸血, 無タンパク補充を遂行し得た症例の最低 Ht 値および最低血清総タンパク量はそれぞれ平均 16.6% (11 ~ 26%), 3.3g/dl (1.9 ~ 4.5g/dl) であった。

無輸血体外循環後に輸血を決断する理由として 89% の施設が「血行動態が不安定な時」を挙げ, 「基準の Ht 値を下回った場合」が続いた (63%)。その場合の基準 Ht 値を平均 19.1% (12 ~ 25%) としていた (Table 2)。アルブミン補充に関しては血行動態不安定, 胸腹水や全身浮腫を認める場合が理由として挙げられている。

術中安全指標として脳代謝モニタリングを有用と考える意見は 86% を占めたが, 実際に実施している施設は第 1 回の調査と同様第 2 回も 38% にとどまった。モニタリング方法はいくつか提唱されてきたが, 第 2 回



Type of circuit	arterial tube (inch)	venous tube (inch)
A	5/32	5/32
B	3/16	3/16
C	3/16	1/4
D	1/4	1/4
E	1/4	5/16
F	1/4	3/8
G	various	various

Fig. 2 Types of cardiopulmonary bypass (CPB) circuit classified according to the size of arterial and venous tubes. The CPB circuit has been divided into 7 types (A-G) in accordance with arterial and venous tube sizes. The commonly used circuit was Type C (A-D) in patients under 5 kg, Type C (B-G) in those 6-10 kg, and Type E (C-G) in those 11-15 kg.

の調査ではほとんどが近赤外線脳酸素飽和度測定であった。無輸血開心術中のトラブルについて「ある」とするものは 14% であったが, 術後も含めた合併症については「ある」「ない」「関連の可能性はある」との回答は 30% に増加した。その事例として血行動態不安定が最も多く, 肝機能障害, 全身浮腫, 低酸素血症などが続いた。痙攣, てんかん発作などの神経学的異常も少数であるが挙げられていた。

考 察

第 1 回の調査では各施設で人工心肺回路充填量や安全基準値, 実際の無輸血症例 Ht 値などに大きな開きがあり, 一定の傾向がないという印象であった。しかし第 2 回の調査では極端に異なる基準を示す施設は少なく, また回路充填量を削減する努力が続けられ, 調査対象の回路では平均的に 25 ~ 30% の削減率が実現された。血液希釈の限界値は第 1 回よりも上方に修正されており, 安全性に重点を置く傾向にあることが明らかであった。それにもかかわらずさらに低体重児や複雑

Table 1 Applied heart diseases and lowest body weight (kg)

Heart disease/operation	Min.	Max.	Mean	Standard deviation	n
Atrial septal defect (including incomplete AV septal defect)	3.8	14.8	7.5	2.1	57
Ventricular septal defect	3.5	12.0	6.4	1.7	57
Complete AV septal defect	4.3	14.6	9.3	2.6	30
Tetralogy of Fallot	5.0	10.4	7.8	1.3	48
Fontan operation	6.5	13.0	9.4	1.6	32
Total anomalous pulmonary venous connection	4.8	12.5	9.0	2.9	9
Ross (+ Konno) procedure	6.6	10.9	8.8	–	2
Arterial switch operation	4.0	4.0	4.0	–	1
Double switch operation	15.0	15.0	15.0	–	1

AV: atrioventricular

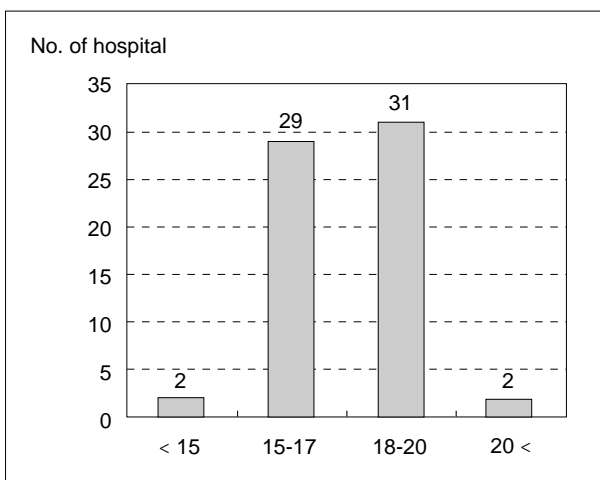


Fig. 3 Lowest permissible value of hematocrit during CPB.

心奇形症例で無輸血開心術が遂行されるようになったのは、装置や回路の進歩によるものばかりではなく、この4年間に発信された多くの情報が共有されるようになった結果と考えられる。2回の調査を通じて呼吸循環や中枢神経系の重篤な合併症は報告されておらず、現況において小児無輸血開心術の安全性はひとまず実証されたといつてよいだろう。中枢神経系に対する血液希釈の安全限界について混合静脈血酸素飽和度測定⁶⁾や周術期S-100βタンパク測定による研究⁷⁾などが行われているが、今後も遠隔期の精神運動発達の調査やIQ測定など、高次脳機能に関するチェックを施行し検証を続けていく必要がある。

小児に対する無輸血開心術の研究はアジア諸国の中では本邦が最も進んでいると考えられる。キーワードを人工心肺の“bloodless priming”や“without blood product”とし

Table 2 Definitive conditions for transfusing blood during bloodless open-heart surgery. (Numbers include plural answers from each hospital)

Definitive conditions	n
A Unstable hemodynamics	56
B Hct falling below the lowest standard	40
C Base excess and acid-base balance become uncontrollable	36
D Depending on the volume of hemorrhage and general condition of the patient	30
E Deterioration of respiratory function	17
F Others	6
G No response	1

て文献検索を行うと出てくる論文はほとんど本邦と欧米のものである。欧米での報告はJehovah's Witness患者に関するものが多く、どのくらいの血液希釈で実現し得たかという部分に焦点が当てられている⁸⁻¹⁰⁾。Tsangらは体重4.2~23.2kgのJehovah's Witness患者7人に対して無輸血開心術を行い、最低Ht値は平均17.3%(15.3~24.3%)と報告している⁹⁾。しかし、これらは必ずしも安全性を考慮したものではなく普遍的な方法論とはいえない。本邦では1990年前半よりすでに周術期管理からハード面の工夫に至るまでsystematicな研究がなされているが³⁻⁵⁾、欧米からはこのような報告は少なく、ここ数年になって散見されるようになった¹⁰⁻¹²⁾。また文献からみる限り、アジア諸国からの報告¹³⁾は極めて少ない。

近年本邦においては精密NAT検査(ウイルス核酸増幅検査)の導入、成分輸血、白血球除去フィルタの使用や術前照射などにより、輸血後肝炎やmajorな輸血関連の

副作用の発症は減少しており，適正な使用範囲内において安全な治療法といえる．しかし依然としてアナフィラキシーやTRALI(transfusion-related acute lung injury)の出現など問題が残っている．小児では輸血製剤の投与量が多くなりがちであるが，本研究会の精神が今後も継続し，人工心肺装置や回路の小型化がさらに進んで安全に無輸血開心術に施行される症例が増加すれば，その恩恵は決して小さくないと考えられる．

追記：本報告の2回の調査は小児無輸血開心術研究会が行ったものである．われわれは本研究会の代表幹事，事務局としてそれらの結果を代表して報告した．

【参考文献】

- 1) 永瀬裕三，新岡俊治，高梨吉則，ほか：無輸血充填体外循環による開心術235例の経験．日輸血会誌 1984；30：378-379
- 2) 田村謙二，友国 隆，松若良介，ほか：膜型肺を用いた無輸血開心術の検討 限外ろ過併用の有効性について．日胸外会誌 1991；39：404-408
- 3) 前田正信，小山富生，村瀬允也，ほか：乳児無輸血開心術の適応と限界 低容量循環回路の臨床応用．日胸外会誌 1994；42：1-7
- 4) 高橋幸宏，龍野勝彦，菊池利夫：肺高血圧症を伴う心室中隔欠損症に対する無輸血開心術．日胸外会誌 1995；43：1004-1011
- 5) 松木 修，松田 暉，島崎靖久，ほか：体重20kg未満の小児における無輸血開心術の検討．日胸外会誌 1992；40：235-241
- 6) 大澤 宏，吉井新平，樋口浩二，ほか：開心術における輸血状況の変遷：当院での無輸血体外循環の理論と実際を中心に．日輸血会誌 2003；49：633-639
- 7) Jung E：小児無輸血開心術の希釈安全限界に関するS-100b蛋白による検討．東京女子医科大学雑誌 2000；70：638-646
- 8) Stein JI, Gombotz H, Rigler B, et al: Open heart surgery in children of Jehovah's witnesses: extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 170-174
- 9) Tsang VT, Mullaly RJ, Mee RB, et al: Bloodless open-heart surgery in infants and children. *Perfusion* 1994; 9: 257-263
- 10) Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Koster A, et al: Correction of congenital heart defects in Jehovah's Witness children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 141-146
- 11) Karamlou T, Hickey E, Silliman CC, et al: Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005; 3-11
- 12) Thuys C, Horton S, Bennett M, et al: New technology increases perioperative haemoglobin levels for paediatric cardiopulmonary bypass: what is the benefit? *Perfusion* 2006; 21: 39-44
- 13) Han SH, Kim CS, Kim SD, et al: The effect of bloodless pump prime on cerebral oxygenation in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 648-652