

表 題 心臓大血管手術における希釈式自己血輸血の有用性の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 吉永 晃一

所 属 自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学講座

2024年10月15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 集中治療医学 専攻科
教授 讚井 将満

目次

はじめに：本研究の背景と目的	【P3-10】
方法	【P11-17】
結果	【P18-34】
考察	【P35-40】
おわりに：結語、謝辞	【P41-42】
参考文献	【P43-48】

はじめに：本研究の背景と目的

<心臓大血管手術と輸血>

人工心肺を用いた心臓大血管手術の多くで同種血輸血が必要となる。米国胸部外科学会の全国調査によれば、北米で年間 300,000 件以上の成人心臓手術が実施され、そのうち 30%以上の患者が同種血輸血を受けている¹⁾。多くの心臓大血管手術で輸血を要する原因として、人工心肺による血液希釈や溶血、術中出血により貧血や凝固障害が進行することが挙げられる²⁾。術中の貧血は心臓手術後の予後不良因子であり³⁾、貧血を補正して末梢組織への酸素供給を改善すべく赤血球輸血が行われることが多い。その一方で、赤血球輸血の実施が術後の死亡率と関連するという報告⁴⁾や、輸血量の増加に従い術後感染症の頻度が増加するという報告もある⁵⁾。近年では心臓大血管手術においても輸血制限戦略が推奨されるようになり、2019年に発表されたメタ解析では心臓手術における赤血球輸血の閾値をヘモグロビン 7-8 g/dL に設定する輸血制限戦略は 9-10 g/dL を閾値と設定する輸血戦略と比較して、術後死亡率や合併症リスクを増やさないと報告されている⁶⁾。このような背景から、心臓大血管手術における輸血の必要性を最小限に抑えつつ、同時に良好な患者予後を達成するための方策として” Patient blood management (PBM)” の概念が提唱されている⁷⁾。

PBM のコンセプトは、単一の手法ではなくエビデンスに基づいた複数の介入を組み合わせ(multimodal)、多職種で取り組むことで単に輸血量を減らすだけでなく、患者の周

術期アウトカムを改善させることにある。2021年に米国胸部外科学会/米国心臓血管麻酔学会/米国体外循環技術学会が3学会合同で発表した心臓手術におけるPBMガイドラインでは、様々な輸血制限戦略が最新のエビデンスに基づいて推奨されている⁸⁾。

<希釈式自己血輸血(ANH)と心臓大血管手術におけるANHの有用性>

希釈式自己血輸血(Acute normovolemic hemodilution: ANH)とは、全身麻酔導入後に患者から血液を採取し、貯血した量に応じて晶質液あるいは膠質液(代用血漿剤)を輸液することで血液を希釈状態とし、手術中あるいは手術後に自己血を返血する手法である⁹⁾。希釈により手術中に喪失する実質的な赤血球量を軽減する効果(図1)があり、2016年から診療報酬が算定できるようになった(K920-5, 200 mLにつき1,000点)¹⁰⁾。術前の貯血式自己血輸血は手術予定が延期されると保管期限の問題から貯血した製剤が破棄されるリスクがあるのに対し、術中行うANHは確実に患者に返血が可能で、また血小板機能が保持される利点もある。このためさまざまな手術でANHの有用性が報告されており、広く実施されている¹¹⁻¹³⁾。

ANH(Acute Normovolemic Hemodilution)とは？

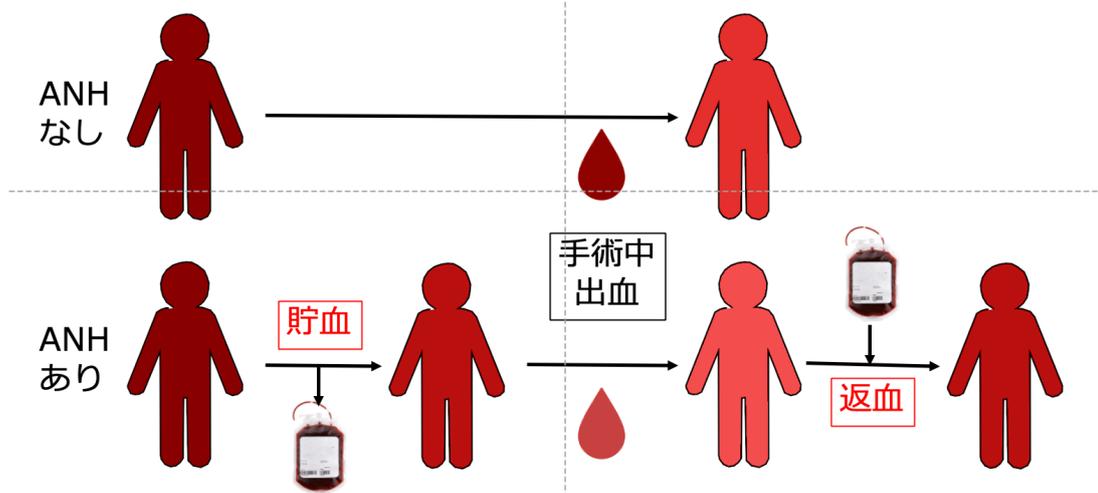


図 1. ANH(希釈式自己血輸血)による術中出血で喪失する赤血球量の減少効果のシエーマ。

人工心肺を用いた心臓大血管手術において ANH を行う意義は、希釈による赤血球喪失量の軽減以外にも存在する。麻酔導入後に貯血した自己血中に含まれる血小板や凝固因子は人工心肺回路に接触しないため、少なくとも 8 時間程度は血小板機能や凝固因子活性は十分維持される¹⁴⁾。そのため人工心肺離脱後に返血することで血液凝固能が改善し、止血に寄与する可能性がある。上述の心臓手術における PBM ガイドラインでは、心臓手術における ANH の実施は Class IIa で推奨されている⁸⁾が、その根拠となっている研究が 2017 年に Anesthesia & Analgesia 誌に発表されたシステマティック・レビューである¹⁵⁾。この研究では心臓手術における ANH の効果を検証した 29 のランダム化比較試験(合計 2439 名の患者)のメタ解析を行い、ANH 実施群では赤血球輸血の投与量が非実施群

と比較して 0.79 単位 (95%信頼区間 : 0.34-1.25 単位, $P = 0.001$) 少なく、また同種血輸血の実施率も有意に低かった (ANH 実施群 42.1% vs. 非実施群 56.1%) と報告している。但しこのシステマティック・レビューの問題点として、メタ解析結果の異質性 (heterogeneity) が非常に高く、研究によって結果のばらつきが大きいこと、また 1980-2000 年の時期に実施されたランダム化比較試験が多く、PBM の概念が浸透し輸血制限戦略が一般的となった現代の患者管理との乖離から、外的妥当性が低いことも指摘されている¹⁶⁾。本研究の発表以降は、ANH の有用性はもちろん、ANH の用量 (貯血量) の違いによる輸血削減効果の差がみられるかどうかについて、多くの後ろ向き観察研究が行われてきた。

<心臓手術における ANH の用量について : High-volume vs. low-volume>

2000 年以前は ANH の実施そのものの効果を検証したランダム化比較試験が多く発表されてきたのと比較して、2000 年以後は ANH の貯血量が増大するに従ってより輸血削減効果が大きくなるか、すなわち dose-dependent relationship を検討する大規模な観察研究が報告されている。

Goldberg らが 2015 年に発表した多施設後ろ向き観察研究では、米国ミシガン州で心臓手術を受けた 13,534 名の患者レジストリを解析し、ANH の実施量が多ければ多いほど赤血球輸血の実施率が低いことを示した¹⁷⁾。特に 800 mL 以上の ANH では非実施群と比較

して同種血輸血の調整オッズ比は 0.57 と低かった(400 mL 未満では調整オッズ比 0.80, 400-799 mL では調整オッズ比 0.81)。また Henderson らは単施設後ろ向き観察研究で、心臓手術を受けた患者を 900 mL 以上の ANH を行った High-volume 群(中央値 1100 mL)と 900 mL 未満の ANH を行った(もしくは ANH なし)Low-volume 群(中央値 400 mL)の 2 群に分け、背景因子を調整したうえで周術期のアウトカムを比較した¹⁸⁾。周術期の同種血無輸血の達成率は High-volume 群で 75.0%, Low-volume 群で 54.8%と High-volume 群で有意に高く(P = 0.006)、High-volume 群の同種赤血球輸血の調整オッズ比は 0.58(95%信頼区間:0.39-0.88)であった。さらに Ming らは High-volume ANH(平均値 886 mL)と Low-volume ANH(平均値 395 mL)を比較するランダム化比較試験を実施し、同種赤血球輸血の頻度は有意に High-volume ANH 群で低いことを報告した(High-volume 群 23.6% vs. Low-volume 群 41.8%, P = 0.042)¹⁹⁾。このような近年のエビデンスを踏まえると、ANH を実施するうえでは高用量の貯血を行うことでより同種血輸血の頻度を低下させることができると言える。

<本邦の心臓手術における ANH 実施の実情とエビデンスについて>

日本における心臓手術の ANH に関するエビデンスとしては、奥野らが 2021 年に発表した DPC(診断群分類包括評価)診療報酬データベースを用いた大規模な後ろ向き観察研究が知られている²⁰⁾。この研究は 2016-2018 年度に本邦で行われた心臓大血管手術におい

て、ANH を実施した患者と非実施患者(心臓手術 計 32,433 人、大血管手術 計 4,267 人)を DPC データベースから抽出し、年齢・性別・体格・術前のヘパリンや鉄剤使用・手術術式・過去の心臓手術の既往・人工心肺時間などの背景因子を調整したうえで同種血輸血の実施率を 2 群間で比較したものである。結果として、心臓手術患者では同種赤血球輸血の実施率が ANH 実施群 38.4% vs. 非実施群 60.6%と ANH 実施群で有意に低く($P < 0.001$)、また新鮮凍結血漿や血小板輸血の実施率も ANH 実施群で有意に低かった。同種赤血球輸血の平均投与量は ANH 実施群 3.5 単位 vs. 非実施群 5.9 単位と ANH 実施群で有意に少なかった($P < 0.001$)。本研究は本邦の患者を対象とした大規模な後方視的コホート研究であり、ANH の輸血削減効果を示唆する結果であったが、いくつかの問題点が指摘できる。最大の問題は、診療報酬データベースを用いた研究であり術前のヘモグロビン値や腎機能などの採血項目の情報は後方視的に入手困難であり、これらの因子を 2 群で調整することが困難であることである。ANH を実施した患者は人工心肺開始前の貯血に耐えられるという点で、術前のヘモグロビン値が非実施群より高かったためその結果赤血球輸血の実施率が低かった可能性がある。すなわち貧血や腎機能障害といった ANH 実施と周術期の赤血球輸血の両方に影響する交絡因子が十分に調整されていないことがバイアスとなりうる。また、ANH を含めた心臓手術における PBM は、さまざまな輸血削減戦略を組み合わせる multimodal approach が推奨されており、ANH を積極的に実施している施設ではその他のマネジメント(例:回収式自己血輸血や、人工心肺の初

期充填溶液の減量など)も積極的に併用している可能性が高い。例えば人工心肺の初期充填溶液(priming volume)の減量に関しては、前述の心臓手術における PBM ガイドラインでは Class I で強く推奨されており⁸⁾、また体表面積で補正した Net priming volume が多いほど人工心肺中のヘモグロビン値の最低値が低く、同種血輸血の実施率が高くなることがわかっている²¹⁾。奥野らの研究では ANH 以外の PBM 戦略の採否については不明であり 2 群間で調整されていないので、ANH の輸血削減効果そのものよりも multimodal approach としての PBM の輸血削減効果を見ている可能性があると考えられる。

奥野らの研究以外に本邦で心臓手術患者を対象として行われた ANH 実施の効果(特に輸血や出血量の削減)を非実施患者と比較検証した研究は、小規模な観察研究が報告されるにとどまっている²²⁾。

<本研究の目的>

本研究では、自治医科大学附属さいたま医療センターで心臓手術を受けた患者を後ろ向きに集積し、ANH 実施群と非実施群の 2 群間における同種赤血球輸血の実施率や、新鮮凍結血漿や血小板製剤の輸血率や輸血投与量、術後出血量やヘモグロビン値、再開胸止血術や急性腎障害、入院死亡率などのアウトカムを比較し、ANH の有用性について検討することを目的とする。また 2 群間の背景因子を調整すべく傾向スコア解析を用いたマッチングを行い、マッチング後の患者層で各種アウトカムの比較を行うことで ANH の

因果効果を明らかにする。自治医科大学附属さいたま医療センターでは人工心肺手術で閉鎖型循環回路をルーチンで用いており、充填用量を 700 mL と標準用量と比較して極めて低く抑えることができ、結果として同種血輸血の実施率が少ない。そこに ANH を上乗せすることでさらなる輸血削減効果が得られるかを検討する。

方法

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター単施設にて行われた後ろ向きコホート研究であり、附属さいたま医療センター臨床研究等倫理審査委員会で事前に承認を得たうえで行った(研究課題名:心臓大血管手術における希釈式自己血輸血が同種血輸血量に与える影響:後ろ向き観察研究、受付番号:S22-011)。研究実施にあたってはヘルシンキ宣言を遵守した。後ろ向き観察研究であり新たに試料・情報を採取する研究ではないため対象患者からの書面でのインフォームド・コンセントは不要であり、診療科ホームページでのオプトアウト形式で研究組入れに対する拒否権利を保証した。本研究の報告にあたってはSTROBE(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guideline に則って行った²³⁾。

<対象患者について>

2017年1月から2022年3月までの間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて胸骨正中切開下に人工心肺下に心臓大血管手術を予定で施行した20歳以上のすべての患者を研究対象とした。また、過去の研究の組入基準に基づき、以下の項目を1つ以上満たす患者は除外対象とした。

1. 緊急もしくは準緊急手術
2. 人工心肺を用いない心臓大血管手術(オフポンプ冠動脈バイパス手術など)

3. 胸骨正中切開以外のアプローチ(右開胸での弁膜症手術や、左開胸での胸部大動脈手術など)
4. 重症大動脈弁狭窄症(大動脈弁通過最大血流速度 4 m/s 以上あるいは有効弁口面積 1.0 cm²未満)
5. 術前体重 40 kg 未満
6. 術前ヘモグロビン値 10 g/dL 未満
7. 左室補助循環装置装着術
8. ANHに関する情報が欠損している

<対象患者の周術期管理と輸血実施基準について>

すべての対象患者で全身麻酔・気管挿管下に手術が行われた。術中の血行動態モニタリングとして動脈圧測定、中心静脈圧測定、必要に応じて肺動脈カテーテル、経食道心エコー検査を使用した。人工心肺は未分画ヘパリンを 300 単位/kg 経静脈的に投与し、活性化凝固時間が 480 秒以上に延長していることを確認してから運転開始した。自治医科大学附属さいたま医療センターでは心臓大血管手術において閉鎖型循環回路(初期充填溶液:晶質液とマンニトール 計700 mL)を標準使用とし、対象患者全てで使用した²⁴⁾。回収式自己血輸血は全例では使用せず、出血量が多い場合のみ術中判断で使用した。逆行性自己血充填(retrograde autologous priming)や MUF(modified ultrafiltration)は

行わなかった。トラネキサム酸はルーチンで術前に 1 g 静注し、その後術中は 1 g を 6 時間程度かけて持続静注した。

周術期の輸血投与については担当麻酔科医及び集中治療医の裁量で行われたが、概ね以下の基準を踏まえて行った。術前に貯血した ANH 血液は術中(人工心肺中もしくは人工心肺離脱後)に同種血輸血に優先して返血された。ANH 返血後もなお貧血や循環血液量の補正目的に輸血が必要と判断されれば、術前の貯血式自己血輸血があれば優先して投与した。自己血輸血を全て投与してもなおヘモグロビン値が人工心肺中に 7 g/dL あるいは人工心肺離脱後に 8 g/dL と低い場合に、同種赤血球輸血を行った。新鮮凍結血漿は術野で出血傾向が持続し、凝固因子欠乏の所見(プロトロンビン時間国際標準比 1.5 以上あるいは血清フィブリノゲン濃度 150 mg/dL 未満)があれば投与した。血小板製剤は血算検査での血小板数が $50 \times 10^9 /L$ 未満の場合に投与した。

<ANH 実施について>

術中 ANH を実施するかの判断は担当麻酔科医の裁量で行われた。全身麻酔導入後から手術開始し人工心肺が運転開始されるまでの間に、中心静脈カテーテルから重力で脱血し、血液凝固を防ぐために CPD(citrate-phosphate-dextrose)液を含有した血液バッグに貯血した。血管内容量と血圧維持の目的で、貯血量と同等以上の晶質液を急速静注し、必要に応じて血管収縮薬を使用した。デジタルスケーラーを用いて貯血量を計測した。

貯血量に関しては担当麻酔科医の判断で、患者の体格や血行動態などを加味して決定し、400-800 mL(おおよそ 8-12 mL/kg)程度を目標とした。貯血した血液は人工心肺中あるいは人工心肺離脱後に手術室内で患者に返血した。

<術前・術中因子の収集について>

対象患者を ANH を行った患者(ANH 群)と ANH を行わなかった患者(非実施群)の 2 群に分け、以下の術前・術中の様々な因子について収集し、比較を行った上で調整した。各因子は電子カルテおよび電子麻酔記録システム、集中治療部門電子カルテシステムから後方視的に収集した。

術前：年齢、性別、手術術式、再正中切開手術、身長、体重、喫煙歴、併存症(高血圧、糖尿病、心房細動、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、末梢動脈疾患、末期腎不全での血液透析依存)、ヘモグロビン値、血小板数、血清クレアチニン濃度、フィブリノゲン濃度、使用薬剤(アスピリン、ヘパリン、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)/アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、カルシウム拮抗薬(CCB)、β遮断薬、利尿薬、スタチン、経口血糖降下薬、インスリン、気管支拡張薬)、外来での貯血式自己血輸血

術中：ANH 実施の有無、ANH 貯血量、手術時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間、循環停止時間、術中出血量、尿量、術中水分バランス、術中同種血輸血の有無と投与量(赤血球液、新鮮凍結血漿、血小板製剤、クリオプレシピテート)、回収式自己血輸血の使用、

大動脈バルーンポンピング (IABP) の使用、体外式膜型人工肺 (ECMO) の使用

<術後アウトカムについて>

主要アウトカムは術中および術後 48 時間以内に同種赤血球輸血を必要とした患者の割合 (%) とした。副次アウトカムとして、術中および術後 48 時間以内の各同種血輸血製剤 (赤血球液、新鮮凍結血漿、血小板製剤、クリオプレシピテート)、術直後のヘモグロビン値、血小板数、血清フィブリノゲン濃度、ICU 入室 12 時間および 24 時間後のドレーン出血量、再開胸止血術の頻度、長期挿管 (ICU 入室後 48 時間以上) の頻度、急性腎障害 (KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes 基準に準ずる²⁵⁾)、ICU 滞在期間、院内死亡率を設定した。各アウトカムの因子は上記同様電子カルテシステムから後方視的に収集した。

<統計学的解析について>

連続変数は正規分布する変数は平均値と標準偏差で、正規分布しない変数は中央値と四分位範囲で表示した。カテゴリー変数は人数と割合 (%) で表示した。

ANH 群と非実施群の背景因子の比較を行う上で、正規分布する変数については Welch の t 検定を、正規分布しない変数については Mann-Whitney の U 検定を用いて統計学的検定を行った。カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定を用いた。有意水準は $P < 0.05$ と

し、また標準化効果差(standardized mean difference: SMD)を計算し背景因子が2群で均等に分布しているかどうかを調べた。ANH 群と非実施群の術中因子ないし術後アウトカムの比較を行った。

主要アウトカムである周術期の同種赤血球輸血の実施率に関連する背景因子を探索する目的で、単変量ロジスティック回帰分析でオッズ比を計算した。さらに、交絡因子を調整した上で ANH と主要アウトカムとの関連を推定するために、多変量ロジスティック回帰分析を行い ANH の主要アウトカムに関する調整オッズ比を算出した。多変量ロジスティック回帰分析の説明変数については、過去の研究から ANH 施行とアウトカムである同種赤血球輸血の実施の両方に関連する交絡因子と考えられる変数を選択し、説明変数の個数に対して同種赤血球輸血を実施した患者数が 10 以上(events per variable: EPV が 10 以上)になるように選択する説明変数の個数を制限した。また、説明変数同士の多重共線性の評価として、VIF (Variance inflation factor)の計算を行った。多変量ロジスティック回帰モデルの適合度の評価として、c 統計量(c-statistics)を計算した。

さらに、交絡となる背景因子を調整した上で2群の術後アウトカムの比較を行うために傾向スコア解析(傾向スコアマッチング)を用いた。傾向スコアは術前因子の全て(表 4 に記載)を説明変数(共変量)とした多変量ロジスティック回帰モデルを作成し、それぞれの患者について算出した。傾向スコアマッチングは nearest neighbor matching 法を用い、caliper は傾向スコアの対数の標準偏差の 0.2 倍とし、マッチング比率は ANH 群 :

非実施群=1:2 で行った。傾向スコアマッチング後に再度マッチした症例で 2 群の背景因子を比較し、SMD を計算した。SMD < 0.1 で 2 群で均等にバランスがとれているとみなした²⁶⁾。マッチング後の 2 群の患者で、各術後アウトカムについて比較を行った。

さらに、サブグループ解析として ANH の貯血量が周術期輸血量に与える影響を調べるべく、ANH 群の患者を low-volume 群(貯血量: 0-400 mL)と high-volume 群(貯血量 400 mL 以上)に分け、術前や術中のヘモグロビン値、周術期の輸血量について比較した。また感度分析として、SMD が 0.1 以上の共変量(マッチング後の 2 群でバランスがとれていない共変量)を説明変数として含めた多変量ロジスティック回帰モデルを作成し、“double adjustment”として調整したうえで ANH の因果効果を算出した²⁷⁾。

研究に必要なサンプルサイズの計算にあたっては、先行研究として奥野らの研究結果をもとに算出した²⁰⁾。先行研究では同種赤血球輸血の頻度が ANH 群 38.4%、非実施群 60.6%であった。本研究のコホートでの周術期の同種赤血球輸血率を ANH 群 30%、非実施群 50%と見積もり、有意水準 0.05、検出力 80%、マッチング比 1:2 として、必要なサンプルサイズは ANH 群 70 名、非実施群 141 名(マッチング後)と算出された。

統計解析はすべて R version 4.2.1 (<https://cran.r-project.org>; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)および”MatchIt”と”tableone”パッケージ、および Stata/BE 17.0 (StataCorp, LLC, College Station, TX)ソフトウェアを用いて行った。

結果

2017年1月から2022年3月の研究期間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて心臓大血管手術を受けた1,734名のうち、除外基準に該当した1,192名を除いた542名が本研究に組入れられた(図2)。542名のうちANH実施患者は50名で、非実施患者は492名であった。

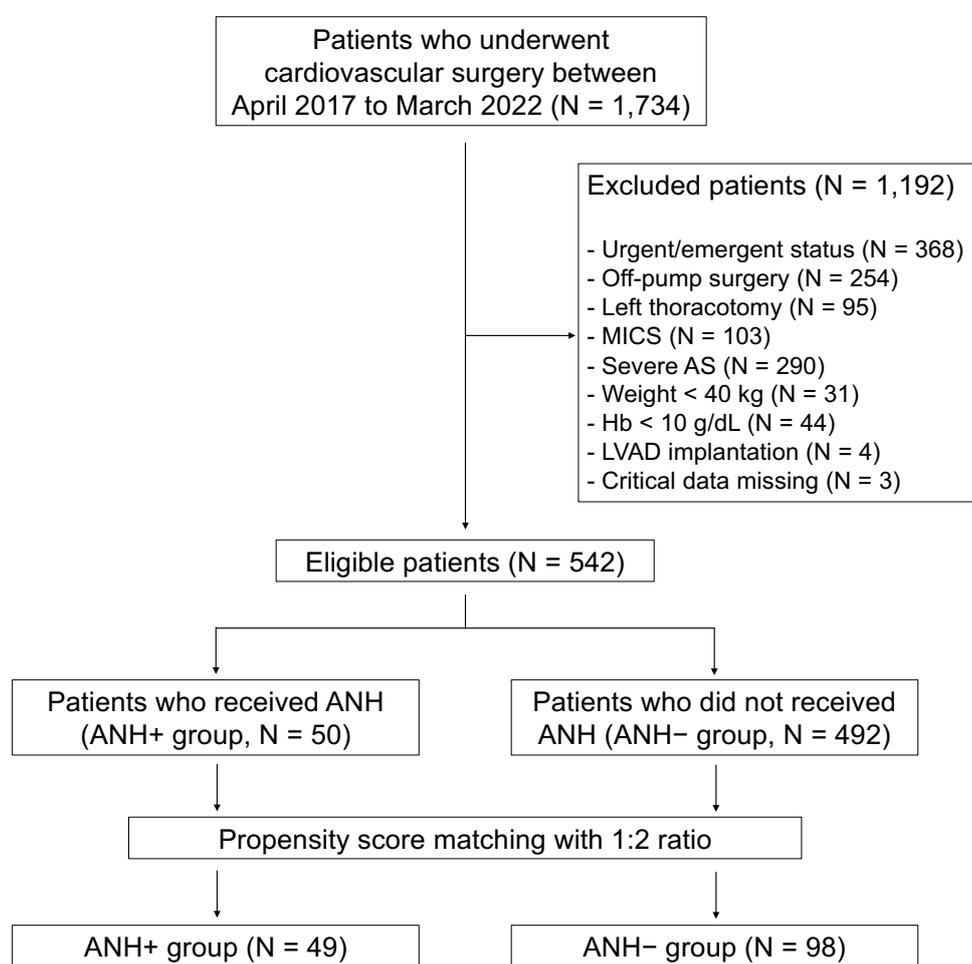


図2. 患者組入のフローチャート。

略語：ANH， 希釈式自己血輸血； MICS， 右開胸小切開心臓手術； AS， 大動脈弁狭窄症； LVAD， 左室補助循環装置。

ANH 群と非実施群の患者背景因子の比較について表 1 にまとめた。ANH 群の術前のヘモグロビン値は、非実施群と比較して有意に高かった(13.8 ± 1.6 g/dL vs. 12.9 ± 1.5 g/dL, P < 0.001)。また、術前自己血貯血を施行した患者は、ANH 群で有意に多かった(20.0% vs. 9.3%, P = 0.018)。その他、術前内服薬について、アスピリン・カルシウムチャネル拮抗薬・β遮断薬・経口血糖降下薬の使用率について 2 群間で有意差を認めた。

	ANH 群 (n = 50)	非実施群 (n = 492)	P value	Absolute SMD
年齢(歳), 中央値(IQR)	68.5 (61-78)	71 (64-76)	0.397	0.212
男性, %	33 (66.0)	329 (66.9)	0.901	0.018
手術術式, %			0.143	0.444
弁膜症	22 (44.0)	253 (51.4)		
弁膜症+CABG	0 (0.0)	30 (6.1)		
大動脈	24 (48.0)	181 (36.8)		
CABG	2 (4.0)	7 (1.4)		
その他	2 (4.0)	21 (4.3)		
再胸骨正中切開手術, %	7 (14.0)	48 (9.8)	0.344	0.131
身長 (cm), 平均値 ± SD	162.2 ± 8.0	162.5 ± 9.6	0.833	0.034
体重 (kg), 平均値 ± SD	59.9 ± 11.2	62.0 ± 12.5	0.245	0.180
BMI, 平均値 ± SD	22.7 ± 3.6	23.4 ± 3.8	0.239	0.178
高血圧, %	31 (62.0)	332 (67.5)	0.432	0.115
糖尿病, %	12 (24.0)	79 (16.1)	0.152	0.199
喫煙歴, %			0.994	0.016
smoker	8 (16.0)	76 (15.4)		
ex-smoker	22 (44.0)	219 (44.5)		
never	20 (40.0)	197 (40.0)		
心房細動, %	13 (26.0)	166 (33.7)	0.268	0.170
気管支喘息, %	1 (2.0)	17 (3.5)	0.584	0.089
COPD, %	1 (2.0)	29 (5.9)	0.251	0.201
末梢動脈疾患, %	1 (2.0)	7 (1.4)	0.747	0.045
血液透析, %	0 (0.0)	15 (3.0)	0.211	0.251
術前ヘモグロビン値	13.8 ± 1.6	12.9 ± 1.5	< 0.001	0.560

(g/dL), 平均値± SD					
術前血小板数 (× 10 ⁹ /L), 平均値± SD	206.7 ± 56.5	195.5 ± 66.8	0.252	0.181	
術前フィブリノゲン濃度 (mg/dL), 平均値± SD	333.0 ± 95.4	330.5 ± 101.4	0.874	0.025	
術前クレアチニン濃度 (mg/dL), 中央値(IQR)	0.86 (0.73-0.99)	0.87 (0.75-1.09)	0.153	0.307	
薬剤, %					
アスピリン	5 (10.0)	109 (22.2)	0.045	0.336	
ヘパリン	17 (34.0)	180 (36.6)	0.717	0.054	
ACEI/ARB	23 (46.0)	266 (54.1)	0.276	0.162	
CCB	14 (28.0)	223 (45.3)	0.019	0.365	
β遮断薬	16 (32.0)	245 (49.8)	0.016	0.368	
利尿薬	22 (44.0)	247 (50.2)	0.403	0.125	
スタチン	17 (34.0)	171 (34.8)	0.915	0.016	
経口血糖降下薬	11 (22.0)	47 (9.6)	0.007	0.347	
インスリン	2 (4.0)	14 (2.8)	0.646	0.064	
気管支拡張薬	2 (4.0)	26 (5.3)	0.696	0.061	
術前貯血式自己血, %	10 (20.0)	46 (9.3)	0.018	0.304	

表 1. 組入患者の背景因子の ANH 群と非実施群の間の比較。

略語：ANH, 希釈式自己血輸血；SMD, 標準化効果差；IQR, 四分位範囲；CABG, 冠動脈バイパス術；SD, 標準偏差；COPD, 慢性閉塞性肺疾患；ACEI, アンギオテンシン変換酵素阻害薬；ARB, アンギオテンシン受容体拮抗薬；CCB, カルシウムチャネル拮抗薬

ANH 群と非実施群の術中因子ないし術後アウトカムの比較について表 2 にまとめた。

ANH 群 50 名の術中貯血量の中央値は 460 mL であった(四分位範囲：400-800 mL)。その他の術中因子については、術中バランスが ANH 群で非実施群より有意に多かった。主要アウトカムである周術期の同種赤血球輸血の投与率については、ANH 群で非実施群と比

較して有意に低かった (24.0% vs. 41.5%, P = 0.016)。術中の同種赤血球輸血の投与率も ANH 群で非実施群より有意に低く (18.0% vs. 35.8%, P = 0.012)、投与単位数も有意に少なかった。その他の同種輸血 (新鮮凍結血漿、血小板製剤) の投与率・投与単位数については 2 群で有意な差はなかった。術後アウトカムについては、急性腎障害の頻度については ANH 群で非実施群より有意に低かった (14.0% vs. 26.9%, P = 0.047) もの、その他の副次アウトカムについてはすべて 2 群で有意な差はみられなかった。

	ANH 群 (n = 50)	非実施群 (n = 492)	P value
術中因子			
ANH 貯血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	460 (400–800)	0 (0–0)	< 0.001
手術時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	305.5 (253–375)	310 (258–387.5)	0.663
人工心肺時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	154 (130–183)	152.5 (119–189.5)	0.736
大動脈遮断時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	108.5 (90–139)	110.5 (92–144.5)	0.702
循環停止時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	0 (0–38)	0 (0–27.5)	0.080
術中出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	400 (275–517)	429.5 (266–626.5)	0.262
術中尿量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	737.5 (520–1040)	798.5 (475.5–1300)	0.567
術中水分バランス (mL), 中央値 (四分位範囲)	4,175.5 (3,470–4,705)	3,587.5 (2,820–4,495.5)	0.001

回収式自己血輸血の使用, %	9 (18.9)	84 (17.1)	0.868
IABP, %	0 (0.0)	4 (0.8)	0.522
ECMO, %	0 (0.0)	1 (0.2)	0.750
術後アウトカム			
<u>主要アウトカム</u>			
周術期の同種赤血球輸血, %	12 (24.0)	204 (41.5)	0.016
(術中 + 術後 48 h)			
<u>副次アウトカム</u>			
術中輸血関連			
術中の同種赤血球輸血, %	9 (18.0)	176 (35.8)	0.012
術中の同種赤血球輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-1)	0.009
術中の新鮮凍結血漿輸血, %	14 (28.0)	137 (27.8)	0.981
術中の新鮮凍結血漿輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-4)	0 (0-4)	0.963
術中の血小板製剤輸血, %	9 (18.0)	106 (21.5)	0.559
術中の血小板製剤輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.524
クリオプレシピテート, %	0 (0.0)	7 (1.4)	0.396
同種血輸血の実施率, %	19 (38.0)	215 (43.7)	0.438
術後アウトカム			
ICU 入室時ヘモグロビン値 (g/dL), 平均値 ± SD	10.7 ± 1.4	10.5 ± 1.4	0.366

ICU 入室時血小板数 ($\times 10^9/L$), 平均値 \pm SD	115.0 \pm 30.1	113.0 \pm 38.6	0.711
ICU 入室時フィブリノゲン濃度 (mg/dL), 中央値 \pm SD	238.7 \pm 53.9	236.9 \pm 66.9	0.852
術後 12 時間ドレーン出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	260 (200–355)	273.5 (190–410)	0.647
術後 24 時間ドレーン出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	387.5 (285–600)	410 (300–612.5)	0.545
再開胸止血手術, %	0 (0.0)	7 (1.4)	0.396
長期挿管 (> 48 h), %	2 (4.0)	54 (11.0)	0.123
急性腎障害 (KDIGO stage \geq 1), %	7 (14.0)	128 (26.9)	0.047
ICU 滞在期間 (日), 中央値 (四分位範囲)	5 (4–6)	5 (4–6)	0.378
院内死亡率, %	0 (0.0)	10 (2.0)	0.309

表 2. ANH 群と非実施群における術中因子、術後アウトカムの比較(調整前)。

略語：ANH，希釈式自己血輸血；SD，標準偏差；IABP，大動脈内バルーンポンピング；

ECMO，体外式膜型人工肺；KDIGO，Kidney Disease Improving Global Outcomes

主要アウトカムである周術期の同種赤血球輸血に対する背景因子ごとの単変量ロジスティック回帰分析で計算したオッズ比、さらに多変量解析で計算した調整オッズ比の結果を表 3 に示した。単変量解析では、年齢、手術術式(弁膜症、弁膜症+CABG)、再開胸正中切開、身長、体重、高血圧、糖尿病、心房細動、末梢動脈疾患、血液透析、術前へ

モグロビン値、術前血小板数、術前フィブリノゲン濃度、術前クレアチニン濃度、アスピリン、ヘパリン、 β 遮断薬、スタチン、インスリン、術前自己血貯血、希釈式自己血輸血が周術期の同種赤血球輸血と有意に関連していた。単変量解析での ANH のオッズ比は 0.446 (0.227-0.874, P = 0.019) であった。調整すべき交絡因子として、年齢・手術術式(5つのカテゴリー変数)・再開胸正中切開手術・体重・高血圧・糖尿病・心房細動・末梢動脈疾患・術前ヘモグロビン値・術前血小板数・術前フィブリノゲン濃度・術前クレアチニン濃度・アスピリン・ヘパリン・術前自己血貯血・希釈式自己血輸血の 19 個を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルで各変数の調整オッズ比を計算した。多重共線性の評価として、説明変数ごとの VIF (Variance inflation factor) を計算したところ、VIF はいずれの説明変数でも 10 より小さく、説明変数同士の強い相関は否定的であった。また c 統計量を計算したところ 0.903 であり、モデルの適合度は比較的高いと考えられた。ANH の調整オッズ比は 0.718 (95%信頼区間 0.267-1.933, P = 0.512) であり、多変量解析では ANH は周術期の同種赤血球輸血と有意な関連はみられなかった。

	単変量解析		多変量解析	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P value	調整オッズ比 (95%信頼区間)	P value
年齢 (1 歳ごと)	1.066 (1.045-1.087)	< 0.001	1.050 (1.016-1.085)	0.004
性別				
女性	1			
男性	0.834 (0.580-1.199)	0.327		
手術術式				
弁膜症	1		1	
弁膜症+CABG	5.432 (2.430-12.145)	< 0.001	4.844 (1.232-19.051)	0.024
Aortic	3.336 (2.274-4.894)	< 0.001	10.385 (5.144-	< 0.001

			20.962)		
CABG	2.173 (0.568-8.311)	0.257	13.107 (1.735-99.035)	0.013	
Others	0.755 (0.270-2.105)	0.591	0.903 (0.167-4.866)	0.905	
再開胸正中切開	1.942 (1.108-3.404)	0.02	2.863 (1.173-6.987)	0.021	
身長(1 cm ごと)	0.971 (0.953-0.989)	0.002			
体重(1 kg ごと)	0.974 (0.960-0.989)	0.001	0.988 (0.960-1.017)	0.416	
高血圧	1.550 (1.066-2.254)	0.022	0.613 (0.314-1.196)	0.151	
糖尿病	2.333 (1.477-3.686)	< 0.001	2.046 (0.967-4.330)	0.061	
喫煙					
never	1				
ex-smoker	1.344 (0.924-1.957)	0.122			
Smoker	0.951 (0.563-1.608)	0.852			
心房細動	0.645 (0.444-0.938)	0.022	1.402 (0.485-4.330)	0.533	
気管支喘息	0.959 (0.366-2.514)	0.932			
COPD	1.007 (0.475-2.134)	0.986			
末梢動脈疾患	10.886 (1.330-89.110)	0.026	12.234 (0.870-172.069)	0.063	
血液透析	22.525(2.940-172.596)	0.003			
術前ヘモグロビン値(1 g/dL ごと)	0.504 (0.434-0.585)	< 0.001	0.413 (0.317-0.537)	< 0.001	
術前血小板数 (1 万 / μ L ごと)	0.969 (0.942-0.997)	0.03	0.976 (0.933-1.022)	0.306	
術前フィブリノゲン濃度(1 mg/dL ごと)	1.002 (1.000-1.004)	0.042	1.001 (0.998-1.004)	0.421	
術前クレアチニン濃度(1 mg/dL)ごと	3.471 (2.061-5.845)	< 0.001	2.328 (1.200-4.515)	0.012	
内服薬					
アスピリン	4.114 (2.653-6.380)	< 0.001	3.484 (1.651-7.349)	0.001	
ヘパリン	0.655 (0.455-0.943)	0.023	0.510 (0.183-1.431)	0.201	
ACEI/ARB	1.091 (0.773-1.541)	0.619			
CCB	1.347 (0.953-1.905)	0.092			
β 遮断薬	1.859 (1.313-2.633)	< 0.001			
利尿薬	0.906 (0.642-1.278)	0.574			
スタチン	2.332 (1.623-3.350)	< 0.001			

経口血糖降下薬	1.257 (0.726-2.176)	0.414		
インスリン	3.445 (1.180-10.059)	0.024		
気管支拡張薬	0.831 (0.376-1.836)	0.646		
術前自己血貯血	0.258 (0.124-0.538)	< 0.001	0.133 (0.051-0.344)	< 0.001
希釈式自己血輸血	0.446 (0.227-0.874)	0.019	0.718 (0.267-1.933)	0.512

表 3. 主要アウトカムである周術期の同種赤血球輸血に対する各患者背景因子のオッズ比(単変量解析)と多変量解析により算出した調整オッズ比。

略語：ANH，希釈式自己血輸血；CABG，冠動脈バイパス術；COPD，慢性閉塞性肺疾患；ACEI，アンギオテンシン変換酵素阻害薬；ARB，アンギオテンシン受容体拮抗薬；CCB，カルシウムチャネル拮抗薬

交絡因子の影響を排除した ANH の周術期の同種赤血球輸血に対する効果をさらに検証するため、傾向スコアマッチングを行った。傾向スコアマッチング前後の ANH 群と非実施群の患者背景因子を表 4 にまとめた。マッチング前の特徴として、ANH 群の患者はより若年であり、非実施群に比べて大動脈手術や再胸骨正中切開手術を受けた割合が多かった。ANH 群に血液透析患者はいなかったが、非実施群の 3.0%(15 名)が血液透析患者であった。ANH 群の患者は術前のヘモグロビン値、血小板数が高く、血清クレアチニン濃度は非実施群より低かった。また、ANH 群の患者は術前の貯血式自己血輸血を行っている割合が多かった。

術前因子	傾向スコアマッチング前			傾向スコアマッチング後		
	ANH 群 (n = 50)	非実施群 (n = 492)	Absolute SMD	ANH 群 (n = 49)	非実施群 (n = 97)	Absolute SMD
年齢 (歳), 中央値(IQR)	68.5 (61-78)	71 (64-76)	0.212	69 (61-78)	70 (60-76)	0.003
男性, %	33 (66.0)	329 (66.9)	0.018	32 (65.3)	60 (61.9)	0.072
手術術式, %			0.444			0.206
弁膜症	22 (44.0)	253 (51.4)		22 (44.9)	47 (48.5)	
弁膜症+	0 (0.0)	30 (6.1)		0 (0.0)	0 (0.0)	
CABG						
CABG	2 (4.0)	7 (1.4)		2 (4.1)	1 (1.0)	
大動脈	24 (48.0)	181 (36.8)		23 (46.9)	44 (45.4)	
その他	2 (4.0)	21 (4.3)		2 (4.1)	5 (5.2)	
再胸骨正中切 開手術, %	7 (14.0)	48 (9.8)	0.131	6 (12.2)	11 (11.3)	0.028
身長 (cm), 平均値± SD	162.2 ± 8.0	162.5 ± 9.6	0.034	162.4 ± 8.0	162.7 ± 10.3	0.033
体重 (kg), 平均値± SD	59.9 ± 11.2	62.0 ± 12.5	0.180	59.8 ± 11.3	58.9 ± 10.5	0.085
BMI, 平均値 ± SD	22.7 ± 3.6	23.4 ± 3.8	0.178	22.6 ± 3.7	22.2 ± 3.1	0.133
高血圧, %	31 (62.0)	332 (67.5)	0.115	30 (61.2)	55 (56.7)	0.092
糖尿病, %	12 (24.0)	79 (16.1)	0.199	11 (22.4)	17 (17.5)	0.123
喫煙歴, %			0.016			0.034

smoker	8 (16.0)	76 (15.4)		8 (16.3)	16 (16.5)	
ex-smoker	22 (44.0)	219 (44.5)		21 (42.9)	40 (41.2)	
never	20 (40.0)	197 (40.0)		20 (40.8)	41 (42.3)	
心房細動, %	13 (26.0)	166 (33.7)		13 (26.5)	27 (27.8)	
気管支喘息, %	1 (2.0)	17 (3.5)	0.089	1 (2.0)	2 (2.1)	0.001
COPD, %	1 (2.0)	29 (5.9)	0.201	1 (2.0)	1 (1.0)	0.082
末梢動脈疾患, %	1 (2.0)	7 (1.4)	0.045	1 (2.0)	1 (1.0)	0.082
血液透析, %	0 (0.0)	15 (3.0)	0.251	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000
術前ヘモグロビン値 (g/dL), 平均値±SD	13.8 ± 1.6	12.9 ± 1.5	0.560	13.7 ± 1.5	13.6 ± 1.5	0.077
術前血小板数 (× 10 ⁹ /L), 平均値±SD	206.7 ± 56.5	195.5 ± 66.8	0.181	206.1 ± 57.0	203.4 ± 67.3	0.043
術前フィブリノゲン濃度 (mg/dL), 平均値±SD	333.0 ± 95.4	330.5 ± 101.4	0.025	333.4 ± 96.5	319.1 ± 102.4	0.143
術前クレアチニン濃度 (mg/dL), 中央値(IQR)	0.86 (0.73–0.99)	0.87 (0.75–1.09)	0.307	0.86 (0.73–0.99)	0.84 (0.68–0.95)	0.126
薬剤, %						
アスピリン	5 (10.0)	109 (22.2)	0.336	5 (10.2)	8 (8.2)	0.068

ヘパリン	17 (34.0)	180 (36.6)	0.054	17 (34.7)	30 (30.9)	0.080
ACEI/ARB	23 (46.0)	266 (54.1)	0.162	23 (46.9)	40 (41.2)	0.115
CCB	14 (28.0)	223 (45.3)	0.365	13 (26.5)	27 (27.8)	0.029
β 遮断薬	16 (32.0)	245 (49.8)	0.368	16 (32.7)	30 (30.9)	0.037
利尿薬	22 (44.0)	247 (50.2)	0.125	22 (44.9)	43 (44.3)	0.011
スタチン	17 (34.0)	171 (34.8)	0.016	16 (32.7)	24 (24.7)	0.176
経口血糖降 下薬	11 (22.0)	47 (9.6)	0.347	10 (20.4)	16 (16.5)	0.101
インスリン	2 (4.0)	14 (2.8)	0.064	2 (4.1)	3 (3.1)	0.053
気管支拡張 薬	2 (4.0)	26 (5.3)	0.061	2 (4.1)	3 (3.1)	0.053
術前貯血式自 己血, %	10 (20.0)	46 (9.3)	0.304	9 (18.4)	18 (18.6)	0.005

表 4. 傾向スコアマッチング前後の患者背景因子の比較。

傾向スコアは以下の術前因子を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルにて算出された：年齢、性別、手術術式(弁膜症、弁膜症+CABG、CABG、大動脈)、再胸骨正中切開、身長、体重、高血圧、糖尿病、喫煙歴、心房細動、気管支喘息、COPD、血液透析、術前ヘモグロビン値、血小板数、フィブリノゲン濃度、クレアチニン濃度、薬剤、術前貯血式自己血。

略語：ANH, 希釈式自己血輸血；SMD, 標準化効果差；IQR, 四分位範囲；CABG, 冠動脈バイパス術；SD, 標準偏差；COPD, 慢性閉塞性肺疾患；ACEI, アンギオテンシン変換酵素阻害薬；ARB, アンギオテンシン受容体拮抗薬；CCB, カルシウムチャネル拮抗薬

傾向スコアマッチングにより、49名のANH実施患者が97名の非実施患者とマッチングした(表4)。マッチング後の2群の背景因子は大半でSMD < 0.1でバランス化されていたが、手術術式(CABG)、糖尿病、術前フィブリノゲン濃度、クレアチニン濃度、薬剤(ACEI/ARB、スタチン、経口血糖降下薬)についてはSMDが0.1を超えていた。

マッチング後の2群の術中因子について表5に示した。ANH群の貯血量の中央値は450 mLであった(四分位範囲：400-800 mL)。人工心肺開始時のヘモグロビン値はANH群で有意に低かった(ANH群 7.9 ± 1.6 g/dL vs. 非実施群 8.9 ± 1.6 g/dL, P < 0.001)。人工心肺時間、大動脈遮断時間、循環停止時間、出血量、尿量については2群で差はなかったが、術中水分バランスについてはANH群でより多かった(中央値 ANH群 4171 mL vs. 非実施群 3420 mL, P < 0.001)。

	ANH 群 (n = 49)	非実施群 (n = 97)	P value
術中因子			
ANH 貯血量(mL), 中央値 (四分位範囲)	450 (400-800)	0 (0-0)	< 0.001
人工心肺開始時のヘモグロビン値 (g/dL), 平均値 ± SD	7.9 ± 1.6	8.9 ± 1.6	< 0.001
手術時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	309 (253-375)	300 (253-380)	0.90
人工心肺時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	152 (130-183)	155 (120-191)	0.95
大動脈遮断時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	109 (90-139)	118 (93-151)	0.47

循環停止時間 (分), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-38)	0 (0-26)	0.25
術中出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	400 (275-512)	390 (240-590)	1.00
術中尿量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	735 (520-1040)	800 (547-1240)	0.28
術中水分バランス (mL), 中央値 (四分位範囲)	4,171 (3,470-4,673)	3,420 (2,754-4,290)	< 0.001
回収式自己血輸血の使用, %	8 (16.3)	11 (11.3)	0.40
IABP, %	0 (0.0)	0 (0.0)	
ECMO, %	0 (0.0)	0 (0.0)	
術後アウトカム			
<u>主要アウトカム</u>			
周術期の同種赤血球輸血, %	12 (24.5)	30 (30.9)	0.42
(術中 + 術後 48 h)			
<u>副次アウトカム</u>			
術中輸血関連			
術中の同種赤血球輸血, %	9 (18.4)	23 (23.7)	0.46
術中の同種赤血球輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.50
術中の新鮮凍結血漿輸血, %	14 (28.6)	20 (20.6)	0.28
術中の新鮮凍結血漿輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-4)	0 (0-0)	0.23
術中の血小板製剤輸血, %	9 (18.4)	14 (14.4)	0.54
術中の血小板製剤輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.51

クリオプレシピテート, %	0 (0.0)	1 (1.0)	0.48
同種血輸血の実施率, %	19 (38.8)	29 (29.9)	0.28
術後アウトカム			
ICU 入室時ヘモグロビン値 (g/dL), 平均値 ± SD	10.6 ± 1.4	11.0 ± 1.5	0.18
ICU 入室時血小板数 (× 10 ⁹ /L), 平均値 ± SD	115.6 ± 30.1	115.3 ± 44.2	0.97
ICU 入室時フィブリノゲン濃度 (mg/dL), 中央値 ± SD	238.8 ± 54.5	231.3 ± 58.5	0.46
術後 12 時間ドレーン出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	260 (202–355)	250 (180–352)	0.40
術後 24 時間ドレーン出血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	391 (285–600)	375 (275–534)	0.46
再開胸止血手術, %	0 (0.0)	2 (2.1)	0.31
長期挿管 (> 48 h), %	2 (4.1)	5 (5.2)	0.77
急性腎障害 (KDIGO stage ≥1), %	7 (14.3)	24 (24.7)	0.14
ICU 滞在期間 (日), 中央値 (四分位範囲)	5 (4–6)	5 (4–6)	0.08
院内死亡率, %	0 (0.0)	3 (3.1)	0.21

表 5. 傾向スコアマッチング後の 2 群での術中因子、術後アウトカムの比較。

略語：ANH, 希釈式自己血輸血；SD, 標準偏差；IABP, 大動脈内バルーンポンピング；

ECMO, 体外式膜型人工肺；KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes

主要アウトカムである周術期(術中+術後 48 時間以内)の同種赤血球輸血の頻度につ

いては、両群で統計学的に有意差を認めなかった (ANH 群 24.5% vs. 非実施群 30.9%, $P = 0.42$)。周術期の同種赤血球輸血の ANH 群の非実施群に対するオッズ比は 0.72 (95%信頼区間 0.32-1.55; $P = 0.42$) であった。同様に、術中の同種赤血球液、新鮮凍結血漿、血小板製剤の輸血頻度や輸血量についても両群で有意差を認めなかった。その他の副次アウトカムである術後採血結果やドレーン出血量、再開胸止血手術の頻度、長期挿管、急性腎障害、ICU 滞在期間や院内死亡率についても統計学的に有意な差はなかった。

また、サブグループ解析として ANH 貯血量により周術期の同種血輸血量が異なるかを調べた結果を表 6 に示した。49 名の ANH 患者のうち、low-volume 群 (ANH 貯血量 0-400 mL) が 19 名、high-volume 群 (ANH 貯血量 > 400 mL) が 30 名であった。周術期及び術中の同種赤血球輸血、術中の新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与頻度および投与量に 2 群間で有意な差を認めなかった。

	ANH 貯血量 0-400 mL (n = 19)	ANH 貯血量 > 400 mL (n = 30)	P value
術前ヘモグロビン値 (g/dL), 平均値 ± SD	13.7 ± 1.7	13.7 ± 1.5	0.95
ANH 貯血量 (mL), 中央値 (四分位範囲)	400 (300-400)	725 (470-800)	< 0.001
人工心肺開始時のヘモグロビン値 (g/dL), 平均値 ± SD	8.0 ± 1.4	7.9 ± 1.7	0.87
周術期の同種赤血球輸血, %	4 (21.1)	8 (26.7)	0.66

(術中 + 術後 48 h)			
術中の同種赤血球輸血, %	3 (15.8)	6 (20.0)	0.71
術中の同種赤血球輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.81
術中の新鮮凍結血漿輸血, %	6 (31.6)	8 (26.7)	0.71
術中の新鮮凍結血漿輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-6)	0 (0-4)	0.67
術中の血小板製剤輸血, %	4 (21.1)	5 (16.7)	0.70
術中の血小板製剤輸血量 (単位), 中央値 (四分位範囲)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.67

表 6. ANH 貯血量で分けて比較した周術期の輸血関連アウトカム。

略語：ANH, 希釈式自己血輸血；SD, 標準偏差。

また、感度分析として傾向スコアマッチング後の $SMD > 0.1$ であった因子(手術術式、糖尿病、術前フィブリノゲン濃度、クレアチニン濃度、薬剤(ACEI/ARB、スタチン、経口血糖降下薬))の 2 群間の偏りを調整すべく、これらおよび ANH の実施を説明変数に含んだ多変量ロジスティック回帰モデルを作成した。ANH 実施の非実施に対する調整オッズ比は 0.46 (95%信頼区間 0.17-1.22, $P = 0.12$) と計算され、傾向スコアマッチング後に単純計算したオッズ比と併せて考慮すると、感度分析による double adjustment を行ってもなお ANH が周術期の同種赤血球輸血の頻度を有意に低下させないことが示唆された。

考察

本研究では心臓大血管手術における ANH が同種赤血球輸血を減少させるうえで有用かどうかを調べるため、単施設後ろ向き観察研究を行い ANH 患者と非実施患者の比較を行った。単変量解析では ANH は周術期の赤血球輸血の減少と有意に関連していたが、その他の背景因子を考慮した多変量解析では、ANH の調整オッズ比は 0.718 (95%信頼区間 0.267-1.933, $P = 0.512$) で統計学的に有意ではなかった。また、2 群の背景因子の分布が異なることによる交絡をできるだけ排除すべく、傾向スコアマッチングによる背景因子の調整を行った。結果としては、ANH 実施は周術期の同種赤血球輸血の減少と有意に関連していなかった (ANH 群 24.5% vs. 非実施群 30.9%, $P = 0.42$)。その他の副次アウトカムについても ANH 群と非実施群で有意な差を認めなかった。

過去の研究と本研究の差異

古くから心臓手術における ANH の輸血削減効果を検証するために様々なランダム化比較試験が行われてきた。それらをメタ解析したシステマティック・レビューでは、ANH は同種血輸血の実施率を有意に減少させたと報告した (ANH 群 42.1% vs. 非実施群 56.1%, 相対リスク 0.74, 95%信頼区間: 0.62-0.87)¹⁵⁾。但し組み入れられたランダム化比較試験の多くが 1980-1990 年代に行われ、PBM の概念が普及した現代の管理と異なる点が多々存在し (赤血球輸血の閾値など)、また異質性も高い結果であった。事実、ANH 実施で輸血削減効果が見られなかったランダム化比較試験もいくつか存在した^{28, 29)}。

一方で、2010 年以降に行われた観察研究で、ANH の有用性を報告する研究も存在する^{17, 18)}。特に本邦の診療報酬データベースを対象とした後ろ向き観察研究でも、ANH は同種赤血球輸血の実施率を有意に減少させたと報告された (ANH 群 38.4% vs. 非実施群 60.6%, $P < 0.001$)²⁰⁾。ただし診療報酬データベースを元にしたコホートであるがゆえの限界として、術前のヘモグロビン値や腎機能など、ANH の実施と同種赤血球輸血の両方に影響するような交絡因子が十分に調整されない問題や、各施設による ANH 以外の PBM の試みが統一されない (特に人工心肺回路充填液の量など) ことが挙げられる。

本研究の強みは、単施設研究であるため人工心肺回路がルーチンで 700 mL と低容量化されており、ANH 以外の PBM のアプローチが全患者でほぼ統一されていることにある。人工心肺回路の充填溶液の量をなるべく少なくすることは心臓手術 PBM ガイドラインでも推奨されており⁸⁾、その点本研究においては最新のガイドラインに沿った患者管理を実践している。例えば本研究の組入患者の赤血球輸血率 (ANH 群 24.5%, 非実施群 30.9%) は本邦の奥野らの先行研究 (ANH 群 38.4%, 非実施群 60.6%)²⁰⁾ と比べて両群ともに低かった。本研究では人工心肺充填溶液の低容量化の効果が大きかったため、対照となる ANH 非実施患者の赤血球輸血率がすでに低く、ANH をさらに上乘せすることで得られる輸血削減効果が比較的小さいため 2 群の赤血球輸血率に有意差がなかった可能性が示唆された。すなわち、既に ANH 以外の PBM アプローチを十分に達成した状況では、ANH の輸血削減効果は有意ではないと考えられた。ただし、傾向スコアマッチングを行う前

の 542 名の全患者を対象とした解析では、周術期の赤血球輸血の実施率は ANH 群 24.0%、非実施群 41.5%であり、非実施群の輸血率は傾向スコアマッチング後の非実施群の輸血率より高かった。傾向スコアマッチングでは術前ヘモグロビン値が高く、より軽症な患者が選択される傾向にあり、そのため ANH 群・非実施群ともに輸血率が低い結果となり有意な差がなかった可能性も考えられた。

本研究の Limitation 1: 後ろ向き観察研究の問題点

本研究は後ろ向き観察研究であり、ANH 実施群と非実施群の患者層の背景因子に偏りがあり交絡を生じていた可能性がある。多変量解析や傾向スコアマッチングの手法を用い、既存の研究で報告された ANH 実施と赤血球輸血の双方に関連がある交絡因子(年齢、性別、体格、手術術式、ヘモグロビン値、腎機能障害、薬剤など)を可能な限り調整を行い、術中因子(人工心肺時間や出血量)についても 2 群で有意差はなかった。しかし、観察されていない未知の交絡因子については調整が困難であり、結果を歪めるバイアスとなっている可能性がある。特に、本研究では ANH は担当麻酔科医の裁量で実施されており、麻酔科医の好みは ANH の実施に大きな影響を及ぼす可能性があるため、担当麻酔科医についても傾向スコアマッチングで調整すべき因子に含めることを考慮すべきであった。こういった交絡の影響を完全に排除するには、ランダム化比較試験を実施する必要がある。人工心肺充填液の減量や回収式自己血輸血、抗線溶薬の使用など multimodal な PBM approach が浸透した現代の心臓手術における ANH の真の効果を検証するには、さら

なるランダム化比較試験が望まれる。

また、年代の影響も無視できないと考えられる。本研究の研究期間は2017年4月から2022年3月で、その間に新型コロナウイルス感染症の世界的流行という事態を挟んだ。コロナ禍において外出自粛に伴う献血者の減少があったことはよく知られており、こういった事象が周術期の同種血輸血の減少や、ANHを含めたPBMマネジメントの積極的活用、麻酔科医の制限的輸血に影響した可能性は大いに考えられる。今回の研究では年代別の周術期の同種輸血率の変遷や、ANHの実施率の変化については調査しておらず、複数年度の長期間にわたるコホート研究では解析時に考慮すべき要因であったと考えられた。

本研究の Limitation 2: サンプルサイズ過小

傾向スコアマッチング後に残った2群の患者数(ANH群 49名, 非実施群 97名)は、当初見積もっていたサンプルサイズ(ANH群 70名, 非実施群 141名)より少なかった。このため、本研究の「ANH実施は心臓手術における周術期同種赤血球輸血を減少させない」という結論は、Type II error (第二種過誤: 真実としては差があるが、差がないとしてしまう誤り)である可能性がある。また、本研究で得られたANH群と非実施群のアウトカムの差(周術期の赤血球輸血率 24.5% vs. 30.9%)は、事前に想定していた効果差(30% vs. 50%)よりもかなり小さかった。主要アウトカムである周術期の赤血球輸血についてANH群の非実施群に対するオッズ比は0.72 (95%信頼区間 0.32-1.55)と信頼区間がかなり幅

広がった。これは本研究がサンプルサイズ過小により検出力が低下したためで、本来サンプルサイズが $N = 500$ から 1000 程度と十分多ければ、2 群の輸血率の 6%程度の差を統計学的に有意とみなした可能性がある。本研究の結論はあくまで予備的な意味合いが強く、より大規模な観察研究やランダム化比較試験で再検討して初めて確実なものになると考える。

本研究の Limitation 3: 外的妥当性

単施設研究であり、また人工心肺に閉鎖式循環回路を用いて充填溶液を 700 mL と減少させている特異な点からは、本研究の結論を本邦の幅広い施設に適応するにあたって外的妥当性に懸念が生じる。また、本研究の ANH 貯血量の中央値は 450 mL (約 7.5 mL/kg) であり、近年推奨されている High-volume ANH (800 mL 以上) と比較するとむしろ Low-volume であった。Ming らが実施した High-volume ANH と Low-volume ANH を比較したランダム化試験では、High-volume 群 (中央値 886 mL) で Low-volume 群よりも赤血球輸血が有意に少なかった¹⁹⁾。

すなわち、本研究の結果の解釈は、「人工心肺充填液を低容量化した心臓大血管手術において、Low-volume ANH の実施は非実施と比較して周術期の赤血球輸血の頻度を減少させない」とすべきであり、High-volume ANH の有用性を否定できるものではない。High-volume ANH をその他の PBM approach と組み合わせた場合にどの程度の輸血削減効果が得られるかどうかについては、さらなる研究で検証が必要である。

今後の展望—どのような状況で ANH が有用か？—

最新の PBM ガイドラインで心臓大血管手術における ANH の実施が Class IIa で推奨されている以上、人工心肺を用いた心臓大血管手術を受ける全ての患者で ANH の適応の有無を検討すべきであるが、どのような患者層で ANH の輸血削減効果が最大になるかは、依然として不明である。本研究の結果からは、比較的全身状態の良い術前ヘモグロビン値の高い症例では、そもそも ANH を実施しなくても赤血球輸血が必要になる可能性が低いいため、ANH の効果は有意でない可能性が示唆される。同種輸血を回避するという意味では、周術期に赤血球輸血の閾値にかかる可能性がボーダーラインの患者、すなわち術前ヘモグロビン値が 11-12 g/dL 程度で、人工心肺中の血液希釈によりヘモグロビン値が 7-8 g/dL 程度になることが予想される患者でこそ、ANH の輸血削減効果が有意になる可能性が考えられる。今後の研究では、こういった輸血実施のボーダーラインの患者を対象とした観察研究やランダム化比較試験を行うことで、ANH のメリットがより詳細に検証できると考える。また、その際には他の PBM アプローチとなる輸血削減戦略を積極的に、multimodal に採用することで ANH の純粋な効果を検証できるものとする。

おわりに

結語

本研究では、充填溶液を低容量化した人工心肺回路を用いた心臓大血管手術において、比較的低用量(Low-volume, 400 mL 程度)の希釈式自己血輸血は周術期の同種赤血球輸血の頻度の減少と有意に関連しないことが示された。心臓手術における PBM の概念が普及した現代の患者管理において、Low-volume の希釈式自己血輸血が同種血輸血を減少させるか、また High-volume の希釈式自己血輸血では Low-volume と違いがないか、ANH の輸血削減効果が最大限発揮される患者集団の詳細(手術術式や術前ヘモグロビン値など)については、今後更に検証する余地があると考えられた。

本研究結果を報告した論文は、2024 年 2 月に *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 誌に掲載された。

Yoshinaga K, Iizuka Y, Sanui M, Faraday N. Low-volume acute normovolemic hemodilution does not reduce allogeneic red blood cell transfusion in cardiac surgery in the modern era of patient blood management: a propensity score-matched cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 38(2):394-402, 2024.

謝辞

本研究に際し、指導教官としてご指導いただいた本学大学院医学研究科 地域医療学系専攻 集中治療医学講座 讃井将満教授に御礼申し上げます。また、本研究の実施と遂行にあたりご協力をいただいた附属さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部 飯塚悠祐医師をはじめとしたスタッフの皆様にも感謝申し上げます。最後に、論文執筆にあたってご指導いただいた Jones Hopkins Bloomberg School of Public Health の Professor Nauder Faraday にも御礼申し上げます。

参考文献

- 1) D' Agostino RS, Jacobs JP, Badhwar V, Fernandez FG, Paone G, Wormuth DW, Shahian DM. The Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database: 2018 update on outcomes and quality. *Ann Thorac Surg.* 105(1):15-23, 2018
- 2) Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current strategies for the prevention and treatment of anemia, coagulopathy, and organ dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 18(2):161-176, 2014
- 3) DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, Forest RJ, Pieroni JW, Warren CS, Bogosian ME, Krumholz CF, Clark C, Clough RA, Weldner PW, Lahey SJ, Leavitt BJ, Marrin CA, Charlesworth DC, Marshall P, O' Connor GT. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 71(3):769-776, 2001.
- 4) Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 97(1):87-93, 2014
- 5) Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, Kron IL, Lackner P, Argenziano M, Ascheim DD, Gelijns AC, Michler RE, Van Patten D,

- Pusukas JD, O' Sullivan K, Kliniewski D, Jeffries NO, O' Gara PT, Moskowitz AJ, Blackstone EH. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 95(6):2194-2201, 2013.
- 6) Shehata N, Mistry N, da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley GF, Scott DA, Hare GMT, Jüni P, Mazer CD. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 40(13):1081-1088, 2019.
- 7) Rancati V, Scala E, Ltaief Z, Gunga MZ, Kirsch M, Rosner L, Marcucci C. Challenges in patient blood management for cardiac surgery: a narrative review. *J Clin Med.* 10(11):2454, 2021.
- 8) Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, Stone M, Chu D, Stammers AH, Dickinson T, Shore-Lesserson L, Ferraris V, Firestone S, Kisson K, Moffatt-Bruce S. STS/SCA/AmSECT/SABM update to the clinical practice guidelines on patient blood management. *Ann Thorac Surg.* 112(3):981-1004, 2021.
- 9) Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Sphan DR. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 17(6):747-754, 2003.
- 10) 一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会ホームページより引用.

http://yuketsu.jstmct.or.jp/medical/medicine_and_medical_information/fee/

- 11) Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, Fong Y, D'Angelica MI, Dematteo RP, Grant F, Wuest D, Kundu K, Blumgart LH, Fischer M. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. *Ann Surg.* 248(3):360-369, 2008.
- 12) Fischer M, Matsuo K, Gonen M, Grant F, Dematteo RP, D'Angelica MI, Mascarenhas J, Brennan MF, Allen PJ, Blumgart LH, Jarnagin WR. Relationship between intraoperative fluid administration and perioperative outcome after pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared with standard intraoperative management. *Ann Surg.* 252(6):952-958, 2010.
- 13) Bennett J, Haynes S, Torella F, Grainger H, McCollum C. Acute normovolemic hemodilution in moderate blood loss surgery: a randomized controlled trial. *Transfusion.* 46(7):1097-1103, 2006.
- 14) Kinoshita H, Saito J, Nakai K, Noguchi S, Takekawa D, Tamai Y, Kitayama M, Hirota K. Clotting functional stability of withdrawing blood in storage for acute normovolemic hemodilution: a pilot study. *J Anesth.* 35(1):35-42, 2021.

- 15) Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, Alpizar Castro LE, Landoni G, De Luca M, Bignami E, Sala A, Zangrillo A, Monaco F. Acute normovolemic hemodilution reduces allogeneic red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg.* 124(3):743-752, 2017.
- 16) Sniecinski RM, Mascha EJ. Acute normovolemic hemodilution: Picking more apples and oranges. *Anesth Analg.* 124(3):726-727, 2017.
- 17) Goldberg J, Paugh TA, Dickinson TA, Fuller J, Paone G, Theurer PF, Shann KG, Sundt TM III, Prager RL, Likosky DS, PERForm Registry and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery Collaborative. Greater volume of acute normovolemic hemodilution may aid in reducing blood transfusions after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 100(5):1581-1587, 2015.
- 18) Henderson RA, Mazzeffi MA, Strauss ER, Williams B, Wipfli C, Dawood M, Taylor BS, Tanaka KA. Impact of intraoperative high-volume autologous blood collection on allogeneic transfusion during and after cardiac surgery: a propensity score matched analysis. *Transfusion.* 59(6):2023-2029, 2019.
- 19) Ming Y, Zhang F, Yao Y, Cheng Z, Yu L, Sun D, Sun K, Yu Y, Liu M, Ma L, HuangYang Y, Yan M. Large volume acute normovolemic hemodilution in patients

undergoing cardiac surgery with intermediate-high risk of transfusion: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 87:111082, 2023.

20) Okuno T, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Intra-operative autologous blood donation for cardiovascular surgeries in Japan: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 16(3):e0247282, 2021.

21) Dickinson TA, Wu X, Sturmer DL, Goldberg J, Fitzgerald DC, Paone G, Likosky DS, on Behalf of the PERForm Registry and the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative. Net prime volume is associated with increased odds of blood transfusion. *J Extra Corpor Technol.* 51(4):195-200, 2019.

22) 岩朝 静子, 佐藤 順一, 山崎 健二, 野島 正寛. 大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術における希釈式自己血輸血の有用性. *日本輸血細胞治療学会誌.* 66(1):19-26, 2020.

23) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gatzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 370(9596):1453-1457, 2007.

24) Kimura N, Momose N, Kusadokoro S, Yasuda T, Kusaura R, Kokubo R, Hori D,

- Okamura H, Itoh S, Yuri K, Yamaguchi A. Minimized perfusion circuit for acute type A aortic dissection surgery. *Artificial organs*. 44(11):E470-E481, 2020.
- 25) Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 120(4):c179-c184, 2012.
- 26) Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Commun Stat Simul Comput*. 38:1228-1234, 2009.
- 27) Nguyen TL, Collins GS, Spence J, Daurès JP, Devereaux PJ, Landais P, Le Manach Y. Double-adjustment in propensity score matching analysis: choosing a threshold for considering residual imbalance. *BMC Medical Research Methodology*. 17(1):78, 2017.
- 28) Höhn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 96(2):276-282, 2002.
- 29) Virmani S, Tempe DK, Pandey BC, Cheema AS, Datt V, Garg M, Benerjee A, Wadhwa A. Acute normovolemic hemodilution is not beneficial in patients undergoing primary elective valve surgery. *Ann Card Anaesth*. 13(1):34-38, 2010.