

氏 名	吉永 晃一
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 880 号
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 13 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 山 口 敦 司 (委 員) 教 授 藤 原 慎一郎 教 授 賀 古 真 一

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

人工心肺を用いた心臓大血管手術を受ける患者の多くで同種血輸血が必要となる。近年、心臓大血管手術における輸血削減戦略として Patient Blood Management (PBM) の重要性が強調され、その一環として希釈式自己血輸血 (Acute Normovolemic Hemodilution: ANH) が注目されている。しかし、希釈式自己血輸血の有用性を検討した臨床試験の多くは、1980～2000 年頃に行われた古い研究である。2021 年に本邦の診療報酬データベースを用いて行われた後ろ向き観察研究では、ANH 実施患者は非実施患者と比較して有意に同種赤血球輸血の実施率が低かった (38.4% vs. 60.6%,  $P < 0.001$ ) と報告されている。しかし同研究では患者の術前ヘモグロビン値や腎機能などの背景因子が十分に調整されておらず、未調整の交絡がバイアスとなりうると考えられた。

自治医科大学附属さいたま医療センターでは、希釈式自己血輸血以外にも人工心肺回路充填液をルーチンで低容量化し、複数の輸血削減戦略を組み合わせた multimodal な PBM アプローチを採用してきた。本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センターで心臓大血管手術を受けた患者を対象に行われた単施設後ろ向き観察研究であり、ANH の有用性について検討することを目的とした。

### 2 研究方法

2017 年 1 月から 2022 年 3 月までの期間に人工心肺を用いた胸骨正中切開下に心臓大血管手術を受けた患者を対象とした。緊急手術患者や重症大動脈弁狭窄症患者、極端に体格の小さい (体重 40 kg 未満) または貧血 (ヘモグロビン 10 g/dL 未満) の患者は除外された。すべての患者で人工心肺回路充填液 700 mL の閉鎖式循環回路が使用された。ANH の実施は担当麻酔科医の裁量に委ねられた。対象患者を ANH を行った患者 (ANH 群) と行わなかった患者 (非実施群) の 2 群に分け、様々な術前の背景因子および術中・術後アウトカム因子を電子カルテから後方視的に収集し、比較した。主要アウトカムである周術期 (術中 + 術後 48 時間) の同種赤血球輸血の実施率と関連する背景因子を同定するため、単変量ロジスティック回帰分析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティック回帰分析の説明変数は、過去の研究から ANH 施行と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 19 の因子を選択した。さらに、交絡となる 2 群間の背景因子の偏りを調整するために、傾向スコアマッチングを用いた。傾向スコアの算出には、術前の背景因子を説明変数、ANH の実施を目的変数とした多変量ロジスティック回帰モデルを作

成した。

### 3 研究成果

542 名 (ANH 実施 50 名、非実施 492 名) の患者が研究に組み入れられた。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。単変量解析では、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%,  $P = 0.016$ )。多変量ロジスティック解析を行った結果、周術期の同種赤血球輸血に対する 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、交絡因子を調整した結果 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。さらなる解析として傾向スコアマッチングを行い、49 名の ANH 実施患者と 97 名の非実施患者がマッチングした。大半の術前背景因子は 2 群間でバランスよく調整されていた (標準化効果差 0.1 未満)。ANH 群の貯血量の中央値は 450 mL であった。主要アウトカムである同種赤血球輸血の実施率については ANH 群 24.5% vs. 非実施群 30.9% ( $P = 0.42$ ) で 2 群間で有意差を認めなかった。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。その他の副次アウトカム (各同種血輸血製剤の投与量など) についても両群で有意な差はみられなかった。

### 4 考察

本研究の強みは、ANH 以外の PBM の戦略が全患者で統一され (人工心肺回路充填液の低容量化など)、また傾向スコアマッチングにおいて 2 群の背景因子も比較的均一に調整されている点にある。その結果、過去の臨床試験や観察研究に比べて、同種赤血球輸血の実施率が ANH 群・非実施群ともに低かった。これは、ANH 以外の PBM アプローチ、特に人工心肺回路充填液の低容量化の効果が大きく、結果として ANH の輸血削減効果が小さくなったことが考えられる。しかし、傾向スコアマッチングによる調整の限界として、比較的術前ヘモグロビン値が高く同種赤血球輸血を受ける確率が低い患者層が 2 群から抽出された結果、ANH 群と非実施群の輸血率に有意差がなかった可能性が考えられる。また、後ろ向き観察研究の限界として未調整の交絡因子の存在を排除できていない可能性がある。また、当初想定していたサンプルサイズよりも実際の症例数が少なく、Type II error (第二種過誤) の可能性も考えられる。さらに本研究における ANH の貯血量が他研究と比べて比較的小さかったため (Low-volume)、High-volume ANH の有用性については本研究では十分に検討できなかった。今後は、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 (術前ヘモグロビン値が 11-12 g/dL 程度など) において、ANH の輸血削減効果が有意かどうか検証する意義があると考ええる。

### 5 結論

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 ANH は、周術期の同種赤血球輸血率の低下と有意な関連が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 ANH が同種血輸血を減少させるか、また High-volume ANH では Low-volume ANH と違いがないか、こういった患者層でこそ ANH を実施する意義が高いかについては、今後更に検証する余地があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文では、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、希釈式自己血輸血が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を示した。

先行論文では、希釈式自己血輸血が周術期同種赤血球輸血削減に有効である、との論文が複数認められているが、本論文では、充填溶液を定容量化した人工心肺回路を用い、さらに周術期輸血管理を行うことで、先行論文と異なる結果を導いた。希釈式自己血輸血を行うことで利益が得られる患者集団について検証することが今後の課題である、との結語であった。

本学位論文では麻酔科医の判断で患者選択がなされており、後ろ向き研究であったが、本来であればこのような研究での患者選択はランダム化すべきであり、患者選択が現場医師の判断でなされた場合には、強いバイアスがかかってしまう、という指摘があった。

本研究では患者選択のバイアスを調整するための手法として、傾向スコアマッチング解析を用いていたが、マッチングをしてもバイアスを打ち消すだけの症例数が認められていなかったことが問題点として指摘された。

本学位論文は新規性・独創性という観点では十分でない部分もあるが、先行論文と異なる結果を導き、今後の課題を明らかにしたことは十分評価に値する、との評価であった。

今後の本研究の発展にも期待をして合格の判定とした。

## 試問の結果の要旨

諮問においては、学位論文に基づいて、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、希釈式自己血輸血が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を示した。

先行論文では、希釈式自己血輸血が周術期同種赤血球輸血削減に有効である、との論文が複数認められているが、本論文では、充填溶液を定容量化した人工心肺回路を用い、さらに周術期輸血管理を行うことで、先行論文と異なる結果を導いた。希釈式自己血輸血を行うことで利益が得られる患者集団について検証することが今後の課題である、との結語であった。

本学位論文では麻酔科医の判断で患者選択がなされており、後ろ向き研究であったが、本来であればこのような研究での患者選択はランダム化すべきであり、患者選択が現場医師の判断でなされた場合には、強いバイアスがかかってしまう、という指摘があった。

本研究では患者選択のバイアスを調整するための手法として、傾向スコアマッチング解析を用いていたが、マッチングをしてもバイアスを打ち消すだけの症例数が認められていなかったことが問題点として指摘された。追加の単変量解析・多変量解析を行い、希釈式自己血輸血と周術期同

種赤血球輸血回避率との関係性をさらに検討することが推奨された。

速やかに単変量解析・多変量解析などの追加検討を行い、希釈式自己血輸血と周術期同種赤血球輸血回避率との関係性を模索し、単変量解析で希釈式自己血輸血施行群は、非施行例と比較して有意に周術期同種赤血球輸血回避する、という結果であったが、多変量解析では有意ではなかった、という結果であった。

諮問における発表内容・質疑応答は簡潔明瞭であり、その後の応答も速やかであった。  
今後の本研究の発展にも期待をして合格の判定とした。