

シンポジウム：重症病態と輸血へモグロビンほどのレベルに保つべきか

CCU における至適へモグロビン値

山本 剛

日本医科大学付属病院 集中治療室

要旨

貧血は組織への酸素供給の低下をきたすが、組織低酸素の代償機転として、末梢血管の拡張、交感神経活性の亢進、静脈還流量の増加、左室収縮力の増加、心拍数の増加などから心拍出量が増加する。これらの代償機序は心筋酸素需要を増加させるため、結果として心筋虚血を生じることが想定される。麻酔下開胸犬モデルにおいて有意な冠動脈狭窄を作成した場合、軽度の貧血により心筋虚血が惹起される。また、臨床では急性冠症候群への標準的治療として抗凝固薬や抗血小板薬の使用、さらには観血的なカテーテルインターベンションが行われるため、貧血が助長される場合も少なくない。これらの理由から冠動脈疾患患者における貧血の是正は良好な効果をもたらすと考えられてきた。しかし、実際に急性冠症候群への輸血による予後改善効果を示したエビデンスはほとんど得られていない。貧血が急性冠症候群における心事故予測の独立規定因子であることは証明されているものの、輸血後にへモグロビン値で 10~12 g/dL が得られた群と、へモグロビン値 7~9 g/dL に留めた群との比較試験では心事故発生率に有意差は認められていない。さらには、急性冠症候群に合併した貧血に対し輸血を行ったそのものが予後悪化の要因であったとの報告もみられる。以上より、今後の無作為化臨床試験の結果を待たなければならないが、現状で CCU における至適へモグロビン値は 7~10 g/dL の間で、輸血により症状ないしは ST 変化などの虚血所見が改善した時点の値である。強いて値を決めるならば、幾つかの有意狭窄モデルにおいて心収縮力が保たれる最低のへモグロビン値である 9 g/dL を挙げたい。

1. はじめに

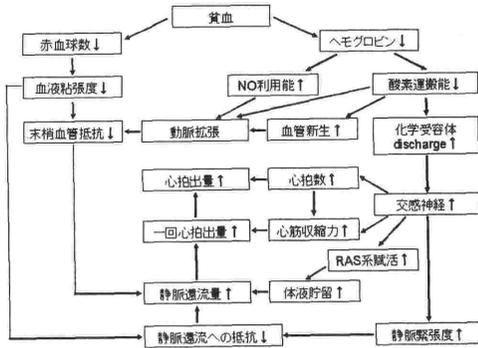
急性心筋梗塞、不安定狭心症など CCU に収容される急性の冠動脈疾患において、へモグロビン値の低下は虚血あるいは梗塞心筋への酸素供給を減少させ、血圧低下や不整脈の誘発、梗塞サイズの増大などをもたらし、予後増悪因子の一つとされる¹⁾。冠循環は酸素摂取率が高く、へモグロビン低下に対する予備能が少ないため、急性の冠動脈疾患においては他の重症疾患よりも貧血の影響を受けやすいと考えられる。CCU における至適へモグロビン値は重要なテーマであり、これまでも議論されてきたが、いまだ明確な結論は得られていない。本稿では動物実験モデルや臨床試験成績、ガイドライン等を参考に現時点での見解をまとめた。

2. 冠循環の特徴と貧血に対する心行動態からみた代償機序

至適へモグロビン値について述べる前に冠循環の生理学的特徴について振り返っておく。心筋は好気性代謝であることに加え、絶えず収縮・拡張を繰り返しているため、酸素供給が非常に重要である。冠動脈は心筋量の割に細く、酸素摂取率が 60~75% と他臓器 (20~30%) よりも非常に高い。したがって酸素供給を増やすためには冠血流量を増加させるしかなく、高度な冠動脈狭窄が存在する場合には酸素供給が著しく低下する。貧血が生じた場合、図 1 に示すような心行動態的な代償機序が働く²⁾。貧血は組織への酸素供給の低下をきたすが、この組織低酸素の代償機転として、末梢血管の拡張、交感神経活性の亢進、静脈還流量の増加、左室収縮力の増加、心拍数の増加などから心拍出量を増加させる。これらの代償機序の多くは心筋酸素需要を増加させるため、冠動脈疾患に貧血が併存する場

合は容易に心筋虚血を生じる可能性がある。

図1 貧血に対する心・血行動態の代償機序



NO: nitric oxide, RAS: renin-angiotension system

3. 貧血と急性冠症候群

麻酔下開胸犬モデルにおいて有意な冠動脈狭窄を作成した場合、軽度の貧血により心筋虚血が惹起される³⁾(図2)。臨床では、発症12時間以内の急性心筋梗塞2027例の検討において、約13%に貧血が認められ、貧血例は非貧血例に比し累積30日死亡率(5.8% vs 1.5%, $p < 0.0001$)、1年死亡率(9.4% vs 3.5%, $p < 0.0001$)ともに有意に高値であり(図3)、多変量解析において貧血は独立した予後規定因子であった⁴⁾。また、急性冠症候群患者では、標準的治療として抗凝固薬や抗血小板薬の投与、さらには観血的なカテーテルインターベンションが行われるため、出血性合併症から貧血を生ずる場合も少なくない。これらの背景からCCU収容患者への貧血の是正は良好な経過をもたらすと考えられてきた。しかし、ヘモグロビン値が9g/dl以下の重症ICU患者への輸血治療の前向き研究において、ヘモグロビン値を7g/dl以上で維持するrestrictive群と、10g/dl以上で維持するliberal群の2群に無作為に分類し比較した検討では、入院中の死亡率はrestrictive群で有意に低値であった(22.2% vs 28.1%, $p = 0.05$)⁵⁾。ICU入室中の合併症でもliberal群で心筋梗塞と肺水腫が有意に高率であった。また、心血管疾

図2 麻酔下開胸犬モデルにおいて前下行枝にスネアで狭窄を作成し、血液希釈により

ヘマトクリットを低下させた時の左室内圧曲線から計算した拡張末期径と収縮径の変化を示したグラフ

ヘマトクリットを45%から15%へ低下させていくと、収縮径(性)が低下していく。また、直ちに狭窄を解除すると収縮径が元のレベルに復する(文献3より改編)。

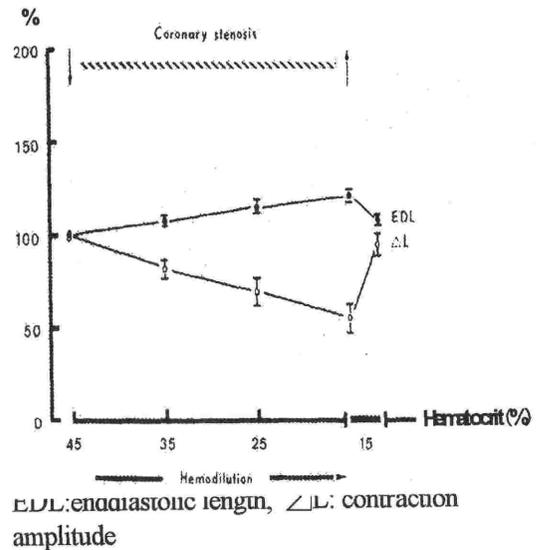
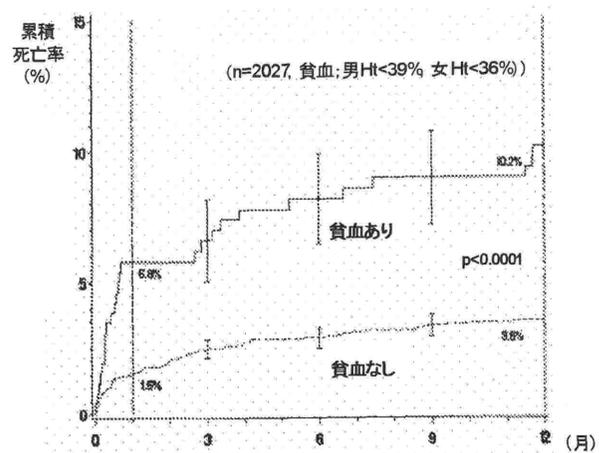
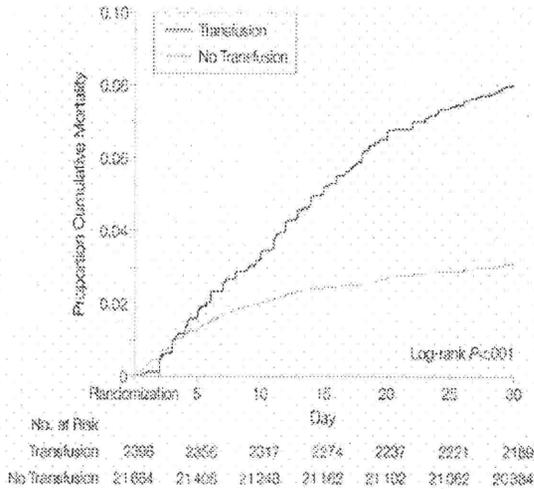


図3 急性心筋梗塞における貧血例と非貧血例の累積死亡率の比較(文献4より改編)



患のみを対象としたサブグループ解析⁶⁾でも、30日死亡率には差がなく(23% vs 23%)、多図4 急性冠症候群における輸血施行の有無で分けた Kaplan・マイヤー曲線と30日死亡

率 (文献7より改編)



臓器不全スコアの進展度はむしろ restrictive 群で有意に少なかった。この結果から貧血を合併した心血管疾患 ICU 患者への輸血は restrictive な方針により安全に管理できると結論している。さらには、急性冠症候群患者において輸血を施行したか否かによる院内予後の検討⁷⁾では、背景因子、出血の有無、輸血が予想される状態、最低ヘマトクリット値を補正した後も輸血による院内死亡のハザード比が 3.94 を示していた (図 4)。

それでは輸血がなぜ悪い転帰をもたらすのか。詳細は明らかでないが、輸血関連急性肺障害、輸血関連免疫能低下、循環容量負荷、輸血感染症、保存血などが関与しているとされる⁸⁾。輸血により酸素運搬能は改善するが、組織の酸素化や酸素利用能は増加していないとの報告⁹⁾もある。また、急性の冠動脈疾患への貧血の影響が予想されたほどではない可能性も考えられる。これに関連して、心血管疾患のない患者および健康者での検討であるが、急速な血液希釈によりヘモグロビン値を 5 g/dl まで低下させても、組織への酸素運搬能は低下せず、ST 低下もみられなかったとされ¹⁰⁾、比較的急速な血液希釈にも耐えられる可能性が示唆される。また、心臓の圧負荷による仕事量増加に比し、容量負荷仕事の増加は必ずしも直接的に酸素消費量の増加にはつ

ながらないとされ (表 1)、軽度から中等度の貧血では心筋酸素需要は増えないともいわれている¹¹⁾。

表 1 心筋酸素消費量の構成要素

構成要素	機能的効率を変化させたときの効果	
	正常心 心筋酸素消費量 (全体に占める%)	以下の因子を50%増加 心筋酸素消費 増加率 (%)
基礎酸素消費量	20%	壁ストレス 25%
電気活動	1%	収縮性 45%
容積仕事量	15%	圧仕事 50%
圧仕事量	64%	心拍数* 50%
		容積仕事 4%

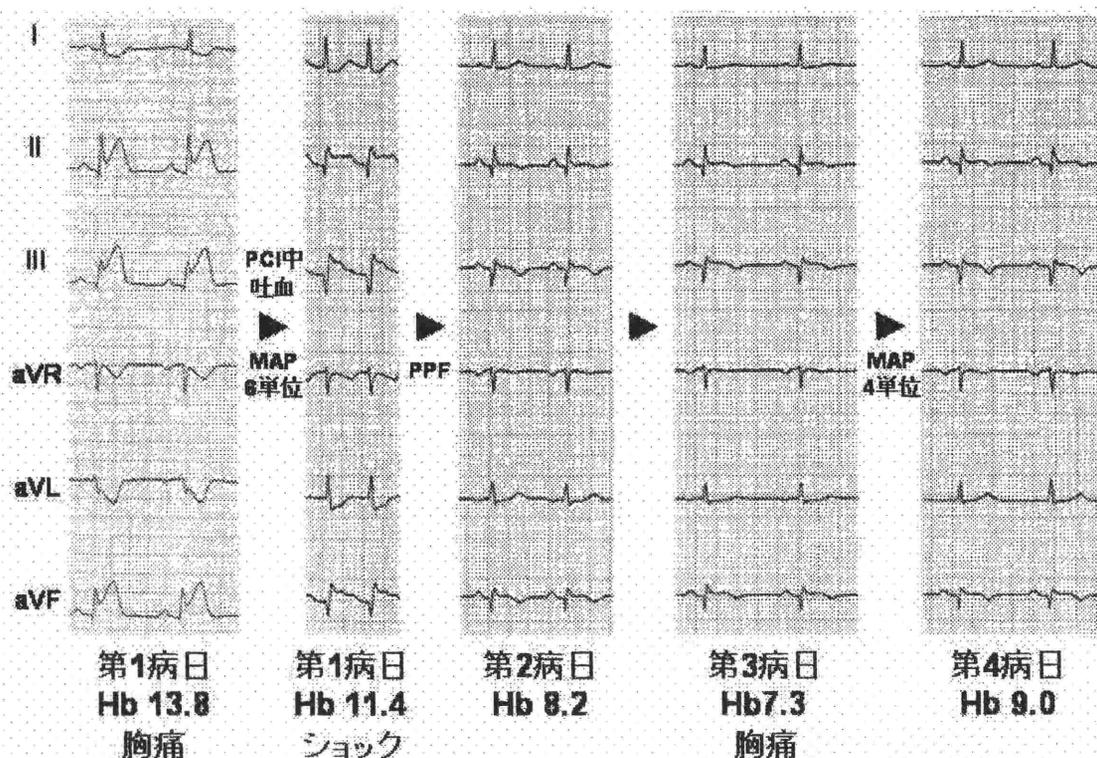
*1心拍あたりの心筋酸素消費量は増加せず。(文献11より改編)

一方、65歳以上の急性心筋梗塞 78974 例を、入院時のヘマトクリット値と輸血施行の有無、30 日死亡を後向きに検討した報告¹²⁾によると、入院時のヘマトクリット値が低いほど 30 日死亡率は高くなるが、ヘマトクリット値 30%以下例への輸血は 30 日死亡率を低下させるとしており、適切な輸血により予後が改善するデータも報告されている。

EBM 時代の昨今、ガイドラインにはどう記載されているのか。英国のガイドライン¹²⁾によると、輸血の適応の原則は 7 g/dL、65 歳以上の心血管あるいは呼吸器疾患合併例では 8 g/dL 未満としている。また、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」¹³⁾では、周術期の輸血において、通常は 7~8 g/dL 程度あれば十分な酸素の供給が可能であるが、冠動脈疾患などの心疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、ヘモグロビン値を 10 g/dL 程度に維持することを推奨している。

4. まとめ

以上から、現時点で CCU における至適ヘモグロビン値は 7~10 g/dL の間で、輸血により症状ないしは ST 変化などの虚血所見が改善した時点の値である。強いて値を決めるならば、幾つかの有意狭窄モデル¹⁴⁾¹⁵⁾において



緊急冠動脈造影にて右冠動脈中間部 (#2) の完全閉塞が認められ、同部位にステントを留置し再灌流に成功した。しかし、直後に大量吐血し、ショック状態に移行。輸液負荷およびMAPを6単位輸血し、血行動態は安定した。第3病日、安静時に胸痛が出現、軽度ST上昇 (II, III, aVF) およびST低下 (I, aVL) が認められた (Hb 7.3 g/dL)。MAPを4単位輸血することにより胸痛およびST変化ともに改善した (Hb 9.0 g/dL)。PCI: percutaneous coronary intervention, MAP: mannitol-adenine -phosphate, PPF: plasma protein fraction, Hb: hemoglobin.

心収縮力が保たれる最低のヘモグロビン値である9 g/dLを挙げたい。これは実際の臨床でも妥当な数値と考えられる (図5)。

参考文献

- 1) Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al: Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 345:1230-6,2001
- 2) Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al: Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 15(Suppl 3):14-8,2000
- 3) Hagl S, Heimisch W, Meisener H, et al: The effect of hemodilution on regional myocardial function in the presence of coronary stenosis. *Basic Res Cardiol* 72:344-64,1977
- 4) Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al: Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention: analysis from the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol* 44:547-53,2004
- 5) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409-17,1999

- 6) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 29:227-34,2001
- 7) Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al: Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *JAMA* 292:1555-62,2004
- 8) Vincent JL, Piagnerelli M: Transfusion in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34(Suppl.):S96-101,2006
- 9) Walsh TS, McArdle F, McLellan SA, et al: Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? *Crit Care Med* 32:364-71,2004
- 10) Weiskopf Rb, Viele MK, Feiner J, et al: Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279:217-21,1998
- 11) Kern MJ: Coronary blood flow and myocardial ischemia, Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition. Edited by Zipes DP, Libby P. Bonow RO, Braunwald E, WB Saunders, Pennsylvania, 2003, 1103-27
- 12) Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol* 113:24-31,2001
- 13) 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版). Available from: <http://www1.fukui-med.ac.jp/BLO/lppan/shishin1.pdf>
- 14) Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, et al. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 265:H340-9,1993
- 15) Spahn DR, Smith LR, Veronee CD, et al: Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion: effects on regional function and metabolism in myocardium with compromised coronary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105:694-704,1993