

シンポジウム：重症病態と輸血ヘモグロビンほどのレベルに保つべきか

集中治療患者とヘモグロビンレベル

国元文生 河内力 金丸良範 林淑朗 日野原宏 大嶋清宏 桑野博行  
群馬大学医学部附属病院集中治療部

要旨

重症患者は組織酸素供給量を維持するために一定のヘモグロビンレベルが必要である。このため同種血輸血をうける機会が多いが、近年、輸血それ自体が重症患者の死亡率を増加させるとの報告が相次いでいる。集中治療部における輸血の実態と輸血患者の予後について、欧州と米国から報告されている。Vincentらは欧州ICU146施設の3534人の調査を行い、その37%が輸血を受けたと報告した。彼らは、輸血患者と非輸血患者の背景因子を一致させて予後を検討した結果、輸血群の28日死亡率が22.7%と非輸血群の17.1%に比し有意に高いと報告した。また米国では、Corwinらが284施設4892人の調査を行い、44%の患者に輸血されていることが判明し、同様に輸血回数が患者死亡率と関係していることを報告している。群馬大学集中治療部で2004年から2006年の3年間に、同様の検討をした。群馬大学集中治療部の輸血率は13.6%であった。死亡率は輸血回数とともに増加し、3回以上輸血を受けた患者の死亡率は30%以上に上昇した。敗血症ショック患者群における検討では、ヘモグロビン値が7~12g/dlで経過し、ショック離脱後のScvO<sub>2</sub>は60~70%の範囲内にあり、乳酸値は2.5mmol/l以下に低下した。

輸血には患者の予後に影響する種々の副作用がある。敗血症を含む重症患者においても循環動態が安定した時期では低いヘモグロビン濃度で管理できる可能性がある。病態に応じた輸血開始閾値の設定が必要であろう。

キーワード

集中治療, 重症患者, 敗血症, ヘモグロビン, 輸血, 死亡率

はじめに

集中治療を行う重症患者にしばしば貧血を認める。この原因には手術、外傷などによる出血、消化管出血、造血障害、鉄欠乏、エリスロポイエチンの濃度低下や感受性低下、検査採血などさまざまである。重症患者、特に敗血症患者では発熱や高代謝状態に対応するために組織酸素供給量を維持するために一定のヘモグロビンレベルが必要である。治療医は経験的にヘモグロビンレベルが8-10g/dl以下で赤血球濃厚液投与を考慮すると思われるが、重症患者(critically ill patient)のヘモグロビンレベルの下限値(輸血開始閾値)はなお明らかではない。Herbertら<sup>1)</sup>は、1999年に集中治療を行った患者を対照とし、輸血を制限した群418人(Hb7~9g/dl)と自由に輸血をした群420人(Hb10~12g/dl)で、30日の死亡率を比較し、APACHEスコアが20以下の患者では、8.7%対16.1%と輸血制限群の死亡率が有意に低く、特に55歳以下の患者ではこの差が顕著であったと報告している。必要以上の同種血輸血は避けるべきであるが、保存血輸血には、発熱などの異物反応、細胞性免疫低下、感染などの合併症があり、また1単位あたり約5000~6000円とその医療費は高額である。さらに近年、輸血それ自体が重症患者の死亡率を増加させるとの報告が相次いでいる。本稿では、欧州と米国の集中治療患者への輸血の実態と患者予後への影響について記載された論文を紹介し、当院集中治療部の輸血状況と比較する。さらに当院集中治療部で治療をうけた敗血症患者の、ヘモグロビンレベルと中心静脈酸素飽和度(ScvO<sub>2</sub>)、血清乳酸値の関係について検討し、敗血症患者の輸血閾値について考察する。

(1) 欧州の輸血状況と患者予後

Vincent ら<sup>2)</sup>は2002年に欧州ICU146施設で輸血状況と予後の調査を行った。対処となった患者総数は3534人である。表1に示されるように、輸血群にはショック患者が多く、入室時のヘモグロビンレベルが非輸血群より低く、またAPACHE-IIスコアも16.5と高値であった(非輸血群13.5)。輸血は全体の37%の患者に行われ、輸血開始の平均ヘモグロビン濃度は8.4g/dlであった。彼らは、同時に採血量の調査も行い、1日平均41mlとICU在室中に大量の採血がなされていることが判明した。2群は背景が異なるため、彼らは、輸血患者と非輸血患者の背景因子を一致させて(propensity-matched patients) 予後を検討した結果、輸血群では28日死亡率が22.7%と非輸血群の17.1%に比し有意に高いことが示された(図1)。

表1

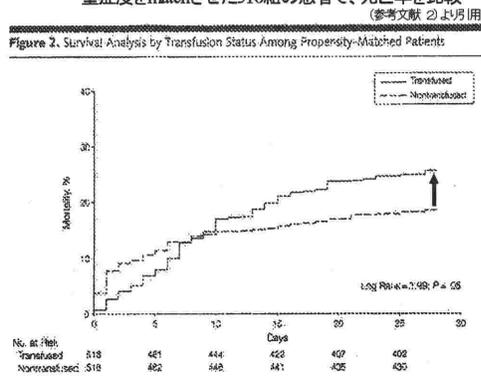
平均採血量41ml/24hr、Hb<8.4g/dlで輸血開始、輸血率37%(1307/3534)  
輸血群は、重症度が高く、入院日数も長い(参考文献2)より引用

Variables	Transfused	Not Transfused	P Value†
Age, mean (SD), y	63.6 (15.8)	69.2 (17.0)	<.001
Men, No. (%)	920 (63.3)	123 (60.6)	.11
Admission characteristics			
Admitting Hb level, mean (SD), g/dl	10.1 (2.1)	12.2 (2.1)	<.001
Admitting SOFA score, mean (SD)	8.5 (3.7)	4.2 (3.5)	<.001
Admitting APACHE-II score, mean (SD)	16.6 (7.5)	13.6 (7.7)	<.001
Patient history of anemia, No. (%)	254 (17.6)	196 (9.2)	<.001
Patient history of blood loss, No. (%)	694 (4.1)	355 (17.4)	<.001
In shock at admission, No. (%)	445 (30.7)	288 (12.7)	<.001
Admission type, No. (%)			
Elective surgery	617 (41.9)	847 (41.1)	.61
Emergency surgery	338 (23.3)	246 (12.0)	<.001
Medical	308 (21.2)	781 (37.9)	<.001
Trauma	129 (8.8)	140 (6.8)	.08
Other	15 (1.1)	42 (2.0)	.03
Hospital length of stay, mean (SD), d	18.9 (9.0)	10.9 (7.9)	<.001

\*Hb indicates hemoglobin; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; and APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.  
†Due to missing data, the group size may vary for each comparison.

図1

重症度をmatchさせた516組の患者で、死亡率を比較



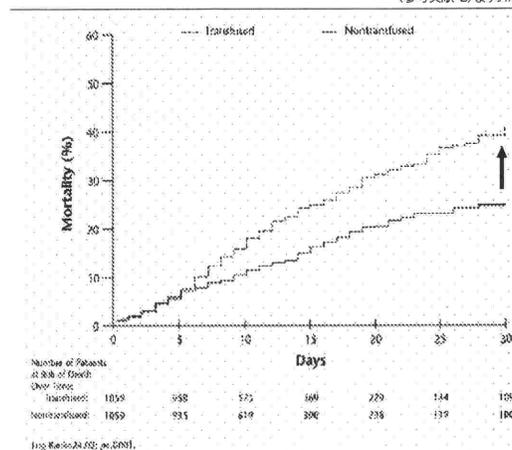
(2) 米国の輸血状況と患者予後 (The CRIT Study)

米国では、2004年にCorwin ら<sup>3)</sup>が284施設で欧州同様輸血状況と予後の調査を行った。彼らは4892人の調査を行い、44%の患者に輸血されていることが判明した。平均APACHE-IIスコアは19.7と欧州の患者群より高く、輸血開始の平均ヘモグロビン濃度は8.6g/dlと欧州同様であった。これらの患者群の中の1059組のpropensity-matched patientsで30日の死亡率を検討すると、欧州同様、輸血群では死亡率が高いことが判明した(図2)。

図2

重症度をmatchさせた1059組の患者で、死亡率を比較

(参考文献3)より引用



(3) 群馬大学集中治療部の輸血状況と患者予後

2004年から2006年の3年間、群馬大学集中治療部に在室した患者を対象に、欧米同様の項目について比較検討した。当施設では、3年間に1062人中144人(13.6%)に計2156単位(1353万円)の輸血がされ、輸血率は欧州(37%)、米国(44%)よりも低値であった。輸血患者の63%に1~2回の輸血が行われ、17%の患者には5回以上の輸血が行われていた。この間、検査部で測定された集中治療部患者のヘモグロビン値の度数分布は図3のごとく、8~10g/dlにピークがあり、おそらく欧米と同じレベルで輸血が開始されていたものと推定された。APACHE-IIスコア20点以上の群で輸血群と非輸血群の死亡率を比較

すると、非輸血群 64 人/165 人(38.8%)、輸血群 36 人/64 人(56.3%)と輸血群に死亡率が高いことが判明した (P<0.05,  $\chi^2$  test) . 死亡率は輸血回数とともに増加し、3 回以上輸血を受けた患者の ICU 死亡率は 30%以上であり、5 回以上輸血を受けた患者の病院死亡率は 72%と高値であった (図 4) .

図 3 群馬大学ICU患者のHb level (2004-2006)

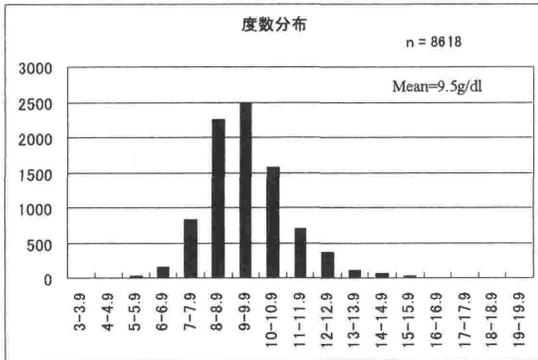
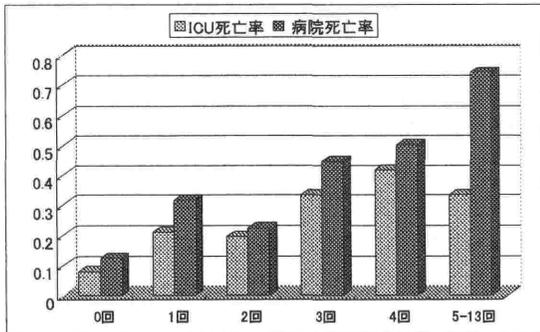


図 4 群馬大学ICUの輸血回数と死亡率 (2004-2006)



(4) 敗血症患者のヘモグロビンレベルと酸素需給バランス

重症患者、中でも敗血症患者では組織への酸素供給低下に注意が必要である。Riversら<sup>4)</sup>は ScvO<sub>2</sub> が 70%未滿なら Hct 値が 30%以上となるように輸血をすることを含む治療プロトコール (Early Goal-Directed Therapy) が患者予後を改善すると報告し、これが Surviving Sepsis Campaign<sup>5)</sup>の主要項目となつ

ている。しかしこのゴールは敗血症性ショック患者入室後 6 時間のものである。ショック離脱後は、酸素需給バランスを反映する ScvO<sub>2</sub> と乳酸値を追跡すれば、必要ヘモグロビンレベルを推定することができる。ScvO<sub>2</sub> と乳酸値を測定することができた敗血症患者 14 名について、入室時とショック離脱後のヘモグロビンレベル、ScvO<sub>2</sub>、乳酸値について検討した。48 時間以内に死亡した患者は除外した。患者は全例血圧維持にカテコラミン投与を必要とし、うち 2 名は死亡した (表 2) .

表 2 敗血症性ショック患者一覧

48時間以内の死亡症例は除外

症例	年齢	性別	入室	診療科	基礎疾患	昇圧剤	転帰
#1	21	M	7	血液内3	髄膜炎 急性骨髄性白血病	A	
#2	56	M	12	血液内3	骨髄異形成症候群	A/B	
#3	74	M	14	消化外1	胆汁性膵炎	A	死亡
#4	70	M	6	腫瘍内2	アネミア/欠-膿血症	A/B	
#5	85	F	10	泌尿科	尿結核感染症	A/B	
#6	81	M	7	消化内1	急性膵炎	A/N	
#7	80	F	3	血液内3	悪性リンパ腫	A/N/E	死亡
#8	70	F	4	消化外2	肝臓癌	A	
#9	61	F	33	血液内3	緑膿菌性肺炎 汎血球減少症	A	
#10	75	M	10	消化外1	膵臓全摘回腸導管術後	A/B/E	
#11	80	M	29	消化外1	穿孔性膵炎	A/N/E	
#12	73	M	4	整形外科	変形性膝関節症	A	
#13	79	M	6	消化外1	直腸周囲炎、化膿	A	
#14	66	M	10	消化外2	食道癌術後敗血症	A/N	

A:DOA, B:DOB, E:epinephrine, N:norepinephrine

図 5 敗血症性ショック患者14人のHbの経過

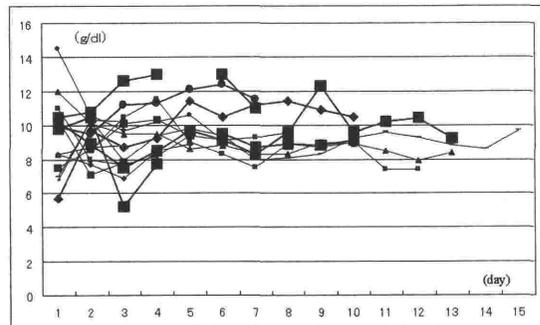


図 5 はヘモグロビン値の推移を示すが、経過とともに 10g/dl に近づいた。図 6 は乳酸値の変化を示すが、入室 4 日目以降にはほぼ 2mmol/l に低下した。症例#11 では、経過中ヘモグロビンは 8~11g/dl であったが、入室翌日以降、ScvO<sub>2</sub> は 60~70%に上昇し、乳酸値も 2mmol/l へと低下していった(図 7)。全敗血症症例におけるヘモグロビン-ScvO<sub>2</sub>-乳酸値関係の検討では、ヘモグロビン値が 7~12g/dl

図6 敗血症性ショック患者14人の乳酸値の変化

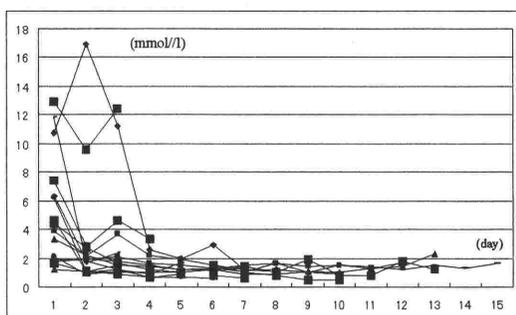
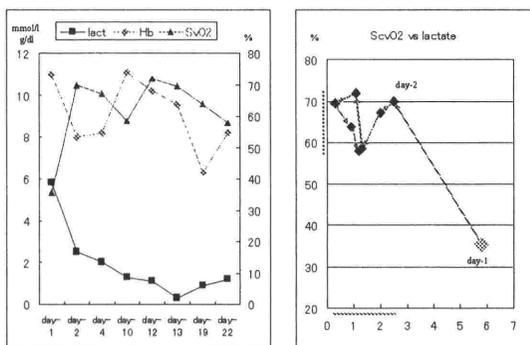
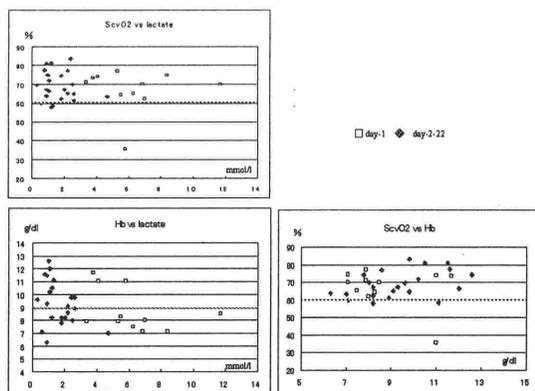


図7 Case #11



で、ショック離脱後の ScvO<sub>2</sub> は 60~70% の範囲内にあり、乳酸値は 2.5mmol/l 以下に低下していた。入室時はヘモグロビン値が 9g/dl 以下では乳酸値が高い傾向を示したが、ScvO<sub>2</sub> との間には一定の関係を認めなかった(図8)。

図8 Hb-ScvO<sub>2</sub>-lactate 関係



考察

輸血には患者の予後に影響する種々の副作用があり、また不必要な輸血は医療資源を無駄に消費する。欧州と北米の多施設研究で輸血患者の予後が悪いと報告された<sup>1)2)3)</sup>が、当施設の検討でも、APACHE-II スコアが 20 点以上の患者では、非輸血群の死亡率が 38.8% であるのに比べ、輸血群では 56.3% ときわめて高い死亡率を示した。重症患者に対する輸血の最大の副作用は、その免疫抑制作用にあると思われる。古くは腎移植患者に提供者の血液をあらかじめ輸血すると拒絶反応が起こりにくくなることが知られており<sup>6)</sup>、クローン病患者に輸血をすると炎症症状が緩和されるなどの報告がある<sup>7)</sup>。なかでも保存血中に含まれる白血球が遊離するサイトカインや白血球断片が免疫変調状態を生ずることが知られている。Jensen ら<sup>8)9)</sup>は全血輸血後に生じた細胞性免疫能の低下や術後感染症が白血球除去で減少したと報告し、Tartter ら<sup>10)</sup>は白血球除去血輸血患者では消化管手術後の感染症の合併が少ないことを報告した。また最近 Taylor ら<sup>11)</sup>は、輸血群に院内感染の発生率が高いことを報告した。輸血をせずにヘモグロビンレベルを維持する方法として、erythropoietin 投与が試みられている。Silver ら<sup>12)</sup>は recombinant human erythropoietin (rHuEPO)を投与し、非投与群と、輸血必要量と死亡率を比較した。結果は rHuEPO 群で輸血回数が少なく、また死亡率については rHuEPO 群で 19%、対照群で 29.5%であった。輸血には患者の予後に影響する種々の副作用がある。また不必要な輸血は医療費を無駄に消費する。敗血症などの重症患者においても、循環動態が安定した時期には低いヘモグロビンレベルで管理できる可能性がある。病態に応じた輸血開始閾値の設定が必要であろう。

参考文献

1) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical

- care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 340:409-17.1999
- 2) Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 288:1499-507.2002
  - 3) Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med.* 32:39-52.2004
  - 4) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 345:1368-77.2001
  5. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 32:858-73.2004
  - 5) Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, et al: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 5:253-9. 1973
  - 6) Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, et al: Multiple blood transfusions reduce the recurrence rate of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 32:749-53.1989
  - 7) Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al: Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 79:513-6.1992
  - 8) Jensen LS, Hokland M, Nielsen HJ. : A randomized controlled study of the effect of bedside leucocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 83:973-7.1996
  - 9) Tartter PI, Mohandas K, Azar P, et al: Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 176:462-6.1998
  - 10) Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, et al: Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 34:2302-8.2006
  - 11) Silver M, Corwin MJ, Bazan A, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 34:2310-6.2006