

## 集中治療領域における赤血球輸血の適否

森崎 浩\*, 武田純三\*, 福島和昭\*

### 要 旨

多発外傷、敗血症あるいは多臓器不全などを合併した重症患者では組織での酸素摂取障害があり、酸素運搬能を高めに維持することが予後を改善する重要な治療ゴールのひとつとなっている。赤血球輸血はこの目標にかなう確実な方法のひとつであるが、これに伴う合併症のほか、微小循環レベルでの組織酸素利用を高めるかについては議論がある。本総説では集中治療領域における赤血球輸血の適否について最近の知見を交えて概説した。赤血球輸血の適応は患者の重症度にも大きく依存するが、ヘマトクリット値を正常あるいはやや高めに維持することか酸素の需要供給バランスの崩れている重症患者の治療に際しては重要である。

### はじめに

AIDS、肝炎等血液由来の感染症、輸血による同種免疫感作などの問題が注目され、ここ数年の間に安易な輸血、同種血輸血を回避しようという機運は高まってきている。従来、輸血は一般的な補助的治療のひとつであったが、近年、輸血療法ガイドラインではそのリスクと治療効果について説明と同意を必要とするインフォームドコンセントを得よう指導している<sup>1)</sup>。しかし、ICUでは患者本人への説明は不可能なことが多く、輸血は十分な根拠のもとに慎重に行われるべきである。

周術期には循環血液量が適性に保たれていれば、ヘモグロビン7 g/dl [ヘマトクリット21%]程度まで十分な酸素運搬能が維持されるという<sup>2)</sup>。しかし、集中治療を必要とする多発外傷、敗血症あるいは多臓器不全などを合併した重症患者では

組織での酸素利用が障害されているため、酸素供給能を高めに維持したほうが合併症の発生率や予後の面でよいとの報告もあり<sup>3)4)</sup>、重症患者での赤血球輸血の適応について不明な点が多い<sup>5-7)</sup>。本論文では集中治療領域における赤血球輸血の適応と問題点について最近の報告を交えて考えてみたい。

### 重症患者の組織酸素利用と治療ゴール

集中治療を必要とする重症患者、特に敗血症やARDSを合併する場合には、しばしば多臓器不全に陥り死亡する。Bihariら<sup>8)</sup>は重症患者に血管拡張薬プロスタサイクリンを投与したところ生存者では酸素摂取量が変化しなかったものの、不可逆的な多臓器不全を合併した非生存者では増加したことから、通常では認知出来ない組織酸素負債が多臓器不全と予後に強く関連していると指摘している。また致命的な多臓器不全では酸素負債の大きさと期間は更に大きくなるという<sup>9)</sup>。つまり、(i)絶対的あるいは相対的な酸素運搬障害または、(ii)細胞レベルでの酸素摂取障害により酸素の需要と供給のバランスが崩れ、敗血症やARDSを合併する重症患者が多臓器不全へ進行する機序と推察される<sup>10)</sup>。

Shoemakerら<sup>3)</sup>は1988年、外科手術後患者を対象に酸素運搬能を意図的に高めに維持したところ、その術後合併症併発率と予後を改善したと報告した。以来、他の施設からも同様な報告<sup>4)</sup>がなされ、重症患者の治療ゴールのひとつに“酸素運搬能を正常以上に増加させる治療方針 (supranormal resuscitation)”が広く認められてきている。そもそも、酸素運搬能は：

$$\text{酸素運搬能} = \text{心拍出量} \times \{ [\text{動脈血酸素飽和度} \times \text{ヘモグロビン濃度} \times 1.34] + [\text{動脈血酸素分圧} \times$$

\*慶応義塾大学医学部麻酔学教室

0.003] /100]

である表わされるから、心拍出量、動脈血酸素飽和度、ヘモグロビン濃度の三因子に依存している。したがって、全身への酸素供給を意図的に増加するには、(i)輸液あるいは向心薬による心拍出量の増加、(ii)酸素投与あるいは呼気終末陽圧換気による動脈血酸素飽和度の増加、(iii)赤血球輸血によるヘモグロビン濃度の増加がある。前二法についてはこれまでに様々な論議<sup>11)12)</sup>がなされているが、集中治療領域で赤血球輸血の効果に焦点を搾った報告は少ない。

### 貧血に対する生理的循環系反応

循環血液量が保たれている場合、生体はヘモグロビン濃度低下による酸素運搬能低下に対して、(i)中枢性、(ii)局所性、(iii)微小循環性の各レベルで代償的循環反応が起きる(表1)<sup>13-17)</sup>。心拍出量の増加は主に血液粘度低下による後負荷軽減と、循環血液中的カテコラミン増加による心収縮力増加が要因とされている<sup>18)</sup>。また臓器間では心臓や脳などの重要臓器へ血流がシフトする<sup>15)16)</sup>。微小循環レベルでは有効な毛細血管数を増やして、酸素が拡張する距離の短縮、有効な毛細血管面積の増加、毛細血管での赤血球通過速度の低下などにより組織での酸素摂取効率を増加する<sup>13)17)</sup>。

一方、敗血症、ARDSあるいは多臓器不全などを合併し集中治療管理を必要とする患者では、放出された様々なメディエーターによる循環系障害のため、上記のような生理的反応が必ずしもおきるとは限らない<sup>19)20)</sup>。例えば、中枢性には心収縮力の低下、肺高血圧のほか、局所性には血管反応性低下に加え、重要臓器への血流再分布が抑制される<sup>20)</sup>。微小循環レベルでは補体や血小板の活性化により白血球塞栓が起こり<sup>21)</sup>、変形能が低下した赤血球と共に有効毛細血管数を減じる<sup>22)23)</sup>。また各臓器での浮腫は血管と細胞との拡散距離を拡げる<sup>24)</sup>し、敗血症時には骨格筋の有効毛細血管網の不均質性 (inhomogeneity) が増し、筋肉電気刺激時の毛細血管血流増加が抑制される<sup>25)</sup>。したがって、重症患者では各循環レベルでその制御力、予備力が抑制されるため、貧血に対し生理的状态で起こる十分な代償的循環系反応は期待できないと考えられる。

### 赤血球輸血の適応とリスク

赤血球輸血の適応はここであらためて述べるまでもなく、保存的治療に反応しない貧血患者の組織への酸素運搬能改善である。予定手術患者では造血剤投与、自己血輸血法などの積極的導入により、様々なリスクのある同種血輸血(表2)を回避する努力がなされつつあるが、保存的療法や自己血輸血が現実的ではない集中治療領域においては、同種血輸血がやむをえずその第一選択となる。

重症患者への赤血球輸血では免疫能低下などの合併症<sup>26-28)</sup>のほかに、長期間保存した血液製剤中の赤血球機能が低下している点に注意すべきである。赤血球機能は保存日数と共に徐々に低下し、不活化した赤血球は細網内皮系機能を抑制する<sup>26)</sup>。変形能が低下した赤血球は毛細血管床前で捕捉されて<sup>29)</sup>、微小循環血流の抵抗を増加し、特に脾、肺や肝臓などで他の赤血球の毛細血管床の通過をも阻害する可能性がある<sup>22)</sup>。輸血後赤血球の機能は正常人の場合、48時間以内にほぼ100%回復するという<sup>30)</sup>。しかし、敗血症などの重症患者ではさらに遅延するので<sup>31)</sup>、組織での酸素の需給バランスがぎりぎりのところにある重症患者では有効期限内であっても古い血液製剤は新しい血液製剤に比べ、その有効性に差がでる可能性がある。

表1 貧血に対する循環系反応

- |          |             |
|----------|-------------|
| 1. 中枢性   | • 心拍出量増加    |
| 2. 局所性   | • 臓器血流の分布変化 |
| 3. 微小循環性 | • 毛細血管網増加   |

表2 同種血輸血のリスク

- |                  |
|------------------|
| • 感染             |
| • 同種免疫           |
| • 移植片対宿主病 (GVHD) |
| • 免疫抑制作用         |
| • 不適合輸血          |
| • 過敏反応           |
| • 発熱性副作用         |

重症患者への赤血球輸血の意義

敗血症あるいはARDS患者が多臓器不全を併発するのを阻止するには、組織での酸素利用効率を増強することが治療上の基本となっている<sup>3)4)</sup>。当然、輸血療法はその目的にかなう一つの手段であるが、ヘマトクリットの変化は「血流速度」と「血中酸素含有量」という酸素運搬能に関する二つの相反する因子双方に影響するため、酸素運搬能が最大となる至適のヘマトクリットはこれらのバランスによって決定される(図1)<sup>32)</sup>。ヘマトクリットを増強しても血液粘度が上がり血流速度が低下するため、酸素運搬効率は逆に低下する。さらに微小血管内のヘマトクリットは血管のサイズと血流速度に依存し、全身のヘマトクリットの20-40%の間で変動することがこのバランスを一層複雑にしている<sup>33)</sup>。つまり、全身レベルのヘマトクリット値は微小血管内のヘマトクリット値を反映しないため、毛細血管レベルでの酸素運搬は全身レベルでのヘマトクリット値からは予測できず<sup>33)</sup>、血管反応性をはじめとする循環制御系機能の低下した重症患者の場合はさらに複雑となる。したがって、輸血の効果を検討した研究が一定の結論を導き出していないのは驚くに当たらないのかも知れない。

敗血症性ショック患者を血中乳酸が高値と正常群で分けた場合、乳酸高値群では輸液療法のみで

は不十分で赤血球輸血が有効であるという<sup>34)35)</sup>。つまり、より重症な組織レベルで虚血が潜在している場合には、赤血球輸血が組織酸素負債を改善すると報告されている。これに対し、輸液により循環血液量を補正された患者では赤血球輸血による酸素運搬能の増加はショックの種類に関わらず、その酸素消費量、乳酸値に反映されるショック状態を改善せず<sup>5)</sup>、腹部手術後の患者においても、輸血は術後臓器不全に寄与する重要な因子であり、ヘマトクリットを高めに保つより30%以下という血液希釈状態の方が予後がよいと報告されている<sup>36)</sup>。

著者らは、敗血症ラットモデルを用いて臨床によくみられるヘマトクリットの変化が、臓器レベルでの酸素運搬能に及ぼす効果を、非敗血症ラットをコントロールとして検討した<sup>37)</sup>。その結果、大気中では心臓への酸素運搬は貧血群(ヘマトクリット値21-28%)でも腹部内臓から血流シフトにより、正常群(33-40%)、高ヘマトクリット群(45-52%)と比べ差がなかった。しかし、低酸素ストレスを加えた場合、敗血症ラットのうち、低および正常ヘマトクリット群は非敗血症ラットに比べ心への酸素運搬予備力が有意に低下したのに対し、高ヘマトクリット群では予備力は低下しなかった。つまり、赤血球輸血により軽度にヘマトクリット値を増やした方が、低酸素などのストレスが加わった際の心への酸素運搬予備力を保持することができた。Weg<sup>7)</sup>は酸素運搬能を増加する最も効果的かつ経済的負担少ない確実な方法は輸血による血液酸素濃度増加であり、敗血症あるいはARDSを合併する患者のヘマトクリット値はほぼ正常範囲内に保つべきとしている。集中治療を受ける重症度にも大きく依存するが、著者らはヘマトクリット値を正常範囲に保つことが酸素の需要供給バランスの崩れている重症患者治療に際しては重要と考える。

おわりに

臨床研究においては対象患者の病態、重症度の違いに加え、輸血前および輸血後のヘマトクリット値、輸血効果の判定基準などについて十分なコンセンサスが得られておらず適切な評価を困難にしている。輸血の効果を正確かつ迅速に評価できる簡便なモニターの開発と、よくコントロールさ

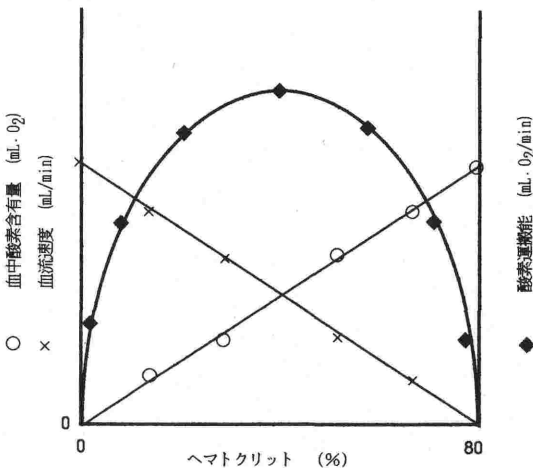


図1 酸素運搬能に対するヘマトクリットの効果

れた基礎的また臨床的な輸血有効性に関する研究が期待される。

## 謝 辞

本論文に対し有益な御助言を頂きましたカナダ・ウエスタンオンタリオ大学医学部集中治療医学講座 William J. Sibbald 教授ならびに都立大塚病院輸血科伊藤明氏に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 湯浅晋治: 輸血療法における説明と同意 — 海外の実情とわが国のあり方 — 臨床病理臨時増刊号 **88**: 29-41, 1991.
- 2) Office of Medical Applications of Research, National Institute of Health: Perioperative red blood cell transfusion. *J.A.M.A.* **260**: 2700-2703, 1988.
- 3) Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B., et al.: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. **64**: 1176-1186, 1988.
- 4) Tuchschildt, J., Fried, J., Astiz, M., Rackow, E.: Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest*. **102**: 216-220, 1992.
- 5) Dietrich, K.A., Conrad, S.A., Hebert, C.A., et al.: Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit. Care Med* **18**: 940-944, 1990.
- 6) Cane, R.D.: Hemoglobin: How much is enough? *Crit. Care. Med.* **18**: 1046-1047, 1990.
- 7) Weg, J.G.: Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: Relationship of oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit. Care Med.* **19**: 650, 1991.
- 8) Bihari, D., Smithies, M., Gimson, A., Tinker, J.: The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **317**: 397-403, 1987.
- 9) Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B.: Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit. Care Med.* **16**: 1117-1120, 1988.
- 10) Dorinsky, P. M., Gadek, J. E.: Mechanisms of multiple nonpulmonary organ failure in ARDS. *Chest* **96**: 885-892, 1989.
- 11) Shapiro, B.A., Cane, R.D., Harrison, R.A.: Positive end-expiratory pressure therapy in adults with special reference to acute lung injury: A review of the literature and suggested clinical correlations. *Crit. Care Med.* **12**: 127-141, 1984.
- 12) Kaufman, B.S. eds: Fluid resuscitation of the critically ill. *Crit Care Clinics* 8: WB Saunders Co., Philadelphia, 1992.
- 13) Chapler, C.K., Cain, S.M.: The physiological reserve in oxygen carrying capacity: studies in experimental hemodilution. *Can. J. Physiol.Pharmacol.* **64**: 7-12, 1986.
- 14) Chapler, C.K., Stainsby, W.N., Lillie, M.A.: Peripheral vascular responses during acute anemia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **59**: 102-107, 1981.
- 15) Fan, F.C., Chen, R.Y.Z., Schuessler, G.B., Chien, S.: Effect of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am. J. Physiol.* **238**: H545-H552, 1980.
- 16) Crystal, G.J., Rooney, M.W., Salem, M.R.: Regional hemodynamics and oxygen supply during isovolemic hemodilution alone and in combination with adenosine-induced controlled hypotension. *Anesth. Analg.* **37**: 211-218, 1988.
- 17) Tyml, K.: Heterogeneity of microvascular flow in rat skeletal muscle is reduced by contraction and by hemodilution. *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* **10**: 75-86, 1991.
- 18) Weissman, C.: The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology.* **73**: 308-327, 1990.
- 19) Pinsky, M.R., Matuschak, G.M.: A unifying hypothesis of multiple system organ failure: Failure of host defense homeostasis. *J. Crit. Care* **5**: 108-114, 1990.
- 20) Bersten, A., Sibbald, W.J.: Circulatory disturbances in multiple systems organ failure. *Crit. Care Clinics* **5**: 233-254, 1989.
- 21) Cain, S.M.: Assessment of tissue oxygenation. *Crit. Care. Clinics.* **2**: 537-550, 1986.
- 22) Simchon, S., Jan, K.M., Chien, S.: Influence of reduced red cell deformability on regional flow. *Am. J. Physiol.* **253**: H898-H903, 1987.
- 23) Rogers, F., Dunn, R., Barrett, J., et al.: Alterations of capillary flow during sepsis. *Circ. Shock* **15**: 105-110, 1985.
- 24) Ingbar, D.H., Nair, S.: Oxygen transport in the critically ill patient. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* **3**: 97-120, 1989.
- 25) Lam, C., Tyml, K., Martin, C.M., et al.: The skeletal muscle microcirculation in sepsis. *Microvasc. Res.* **66**: 501, 1991 (Abstract).
- 26) Grover, G. J., Loegering, D. J.: Effect of splenic sequestration of erythrocytes on splenic clearance function and susceptibility to septic peritonitis. *Infect. Immun.* **36**: 96-102, 1982.
- 27) Galanduk, S., George, C.D., Pietsch, J.D., et al.: An experimental assessment of the effect of blood transfusion on susceptibility to bacterial infection. *Surgery* **108**: 567-571, 1990.
- 28) Bjoraker, D.G.: Blood transfusion: What is a safe hematocrit? *Problems in Crit. Care* **5**: 346-399, 1991.
- 29) Turner, S., William, A.R., Rees, J.M.H.: The effect of reinflation on the survival of time-expired stored rabbit erythrocytes in vivo. *Vox. Sang.* **52**: 186-190, 1987.
- 30) Heaton, A., Keegan, T., Holme, S.: In vivo regeneration of red cell 2,3-diphosphoglycerate following transfusion of DPG depleted AS-1, AS-3, and CPDA-1 red cells. *Br.J. Haematol.* **71**: 131-136, 1989.
- 31) Hurd, T.C., Dasmahapatra, K.S., Rush, B.F., et al.: Red blood cell deformability in human and experimental sepsis. *Arch. Surg.* **123**: 217-220, 1988.
- 32) Kiel, J.W., Shepherd, A.P.: Optimal hematocrit for canine gastric oxygenation. *Am.J. Physiol.* **256**: H472-H477, 1989.

- 33) Lipowsky, H.H., Firrell, J.C.: Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration. *Am. J. Physiol.* **250** : H908-H922, 1986.
- 34) Gilbert, E.M., Haupt, M.T., Mandanas, R.Y., et al.: The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **134** : 873-878, 1986.
- 35) Conrad, S.A., Dietrich, K.A., Hebert, C.A., Romero, M.D.: Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ. Shock* **31** : 419-429, 1990.
- 36) Maetani, S., Nishikawa, T., Hirakawa, A., Tobe, T.: Role of blood transfusion in organ system failure following major abdominal surgery. *Ann. Surg.* **203** : 275-281, 1986.
- 37) Morisaki, H., Martin, C., Rutledge, F., et al.: Sepsis depresses the heart's O<sub>2</sub> delivery reserve. *Chest* **104** : 55S, 1993 (Abstract).

### Transfusion Therapy In Critically Ill Patients

Hiroshi Morisaki MD, Junzo Takeda MD, and Kazuaki Fukushima MD

Department of Anesthesiology, School of Medicine,  
Keio University, Tokyo 160, Japan

Supranormal resuscitation to augment systemic O<sub>2</sub> delivery appears to decrease the progression of subsequent multiple organ failure and mortality rate in critically ill patients. Although red blood cell transfusion therapy may be an assured method to augment systemic O<sub>2</sub> delivery, it could be argued that increased hemoglobin in itself induces higher oxygen uptake at the microcirculatory levels. In addition, given the risks related to homologous transfusion, expert panels have recommended that transfusion therapy is not usually

required with hemoglobin concentrations as low as 70 to 80gm/L during the peri-operative period. In this paper, we have reviewed the literature regarding the efficacy of transfusion in critically ill patients. Although it requires further investigation to determine "optimal hematocrit" in various conditions of critical illness, it may be of importance to maintain near-normal hemoglobin to keep sufficient O<sub>2</sub> delivery to tissues where inappropriate oxygen demand-supply relationship could occur.

**Key words** : transfusion, critical patients, oxygen delivery