小児開心術における modified ultrafiltration の有用性 —無輸血症例と輸血施行症例についての検討—

宮 本 和 幸 米 永 國 宏 平 山 統 一 出 田 一 郎

当施設で施行された体重 15 kg 以下の小児根治的開心術 86 例について、modified ultrafiltration (MUF) の効果は無輸血症例 (34 例) と輸血施行症例 (52 例) とに分け検討した。無輸血症例、輸血施行症例ともに MUF 施行群は、MUF 未施行群に比べて体外循環終了 20 分後 (MUF 終了後) のヘマトクリット値と血清蛋白値を有意に上昇させた。また両群とも、左房圧を上昇させずに体外循環終了 20 分後の収縮期動脈圧を上昇させ、左心機能を改善させた。輸血施行症例において、MUF 施行群は MUF 未施行群に比べて大動脈遮断解除 6, 12, 24 時間後の肺酸素化能 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) を有意に改善させ、輸血量も少ない傾向にあった。小児開心術症例において、無輸血症例、輸血症例ともに MUF は非常に有用な手段と考えられた。日心外会誌 30 巻 6 号 : 290-294 (2001)

Keywords : modified ultrafiltration, 小児開心術, 無輸血開心術

Effects of Modified Ultrafiltration in Pediatric Cardiac Surgery

Kazuyuki Miyamoto, Kunihiro Yonenaga, Touitsu Hirayama and Ichiro Ideta (Cardiac Surgery, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan)

Modified ultrafiltration (MUF) for cardiopulmonary bypass (CPB) in children decreases total body water and improves left heart function. We investigated the effects of MUF in pediatric open-heart surgery. Eighty-six patients less than 15 kg who underwent radical cardiac operation were divided into four groups according to whether they received transfusion during the operation or not, and whether MUF was performed after completion of CPB or not. MUF group showed significantly higher hematocrit levels 20 min after the end of CPB compared with non-MUF group in both transfused group and non-transfused group. Then, MUF group showed a significantly higher serum protein level than non-MUF group. In MUF groups, the systolic blood pressure elevated without the elevation of the left atrial pressure. We calculated $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ as an index of postoperative lung function. The postoperative $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ of MUF group was significantly higher than that of non-MUF group in transfused group. MUF significantly decreased homologous blood transfusion during the operation. MUF after CPB elevated hematocrit level and serum protein level, and improved cardiac function without volume load. Since MUF reduced the need for homologous blood transfusion. MUF is a useful means for pediatric cardiac surgery. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 30 : 290-294 (2001)

Elliott らは、小児開心術において、体外循環 (CPB) 終了後に modified ultrafiltration (MUF) を行うことで、速やかにヘマトクリット値を上昇させ、術後浮腫を軽減させることができることを報告している^{1,2)}。さらに、MUF は術後の左室機能を改善させるとの報告もある^{2,3)}。

これまでわれわれは、小児開心術におけるより安全な無輸血手術のための工夫と、輸血施行症例においての他家血輸血量を減らす努力をしてきた^{4,5)}。MUF により速やかに体外循環後のヘマトクリット値を上昇させることができれば、今までよりも安全に小児開心術の術後管理が行えるのではないかと考え、当施設においても MUF を導入した。MUF が小児開心術の術後血行動態、肺機能、他家輸血減

少効果にどのような影響を及ぼすかを無輸血症例と輸血施行症例とに分け検討した。

対 象

1997 年 7 月～1999 年 2 月に当施設で施行された体重 15 kg 以下の小児根治的開心術症例のうち、dilutional ultrafiltration (DUF) を併用した症例、Fontan 型手術例、無輸血開心術を企図したものの CPB 終了後に他家血輸血をした症例を除く 86 例を対象とした。

1. 無輸血症例における検討

無輸血症例 34 例のうち MUF を施行しなかった 16 例 (NT-C 群 : 平均月齢 19 ± 10 カ月, 平均体重 10.0 ± 2.8 kg) と CPB 終了直後に MUF を行った 18 例 (NT-M 群 : 平均月齢 21 ± 7 カ月, 平均体重 10.7 ± 2.5 kg) について検討した (表 1)。

2. 輸血症例における検討

他家血輸血症例 52 例のうち MUF を施行しなかった 30 例 (T-C 群: 5.6 ± 6.1 カ月, 5.1 ± 2.1 kg, 新生児 6 例) と CPB 終了直後に MUF を施行した 22 例 (T-M 群: 平均月齢 6.4 ± 6.5 カ月, 平均体重 4.9 ± 2.1 kg, 新生児 5 例) について検討した (表 1)。

方 法

無輸血症例は, 麻酔導入後に動脈圧ラインより 10 g/kg の術前自己血脱血を行い, 硫酸プロタミン投与後に返血した。無輸血症例, 輸血施行症例の全例に CPB 中の血液希釈を防ぐ目的で限外濾過 (conventional ultrafiltration: CUF) を行った。

1. MUF 症例 (NT-M 群, T-M 群) では, CPB 終了直後, 硫酸プロタミン投与前に上行大動脈に挿入されている送血管よりポンプを用いて脱血し, ultrafiltration 後, 脱血管を通して右心房に返血した。除水により不足した循環血液は CPB 回路のリザーバー内に残っている血液を送血した。リザーバー内の残血がなくなった後は, ラクテートリンゲル液を補充し, 回路内がほぼ同液に置き替わるのを目安に MUF を終了した。MUF 終了後に硫酸プロタミンを投与し, NT-M 群には麻酔導入時に採取しておいた自己血と限外濾過により濃縮した回路内残血を返血し, T-M 群では他家血を輸血した。基本的に MUF 施行中 (CPB 終了 20 分後まで) は自己血返却および他家血輸血は行わず, カテコラミンの投与量も変えなかった。

なお, MUF の限外濾過器には polysulfone 膜の DFT-02 (dideco 社製, 充填量 25 ml) を用いた。

2. MUF 未施行症例 (NT-C 群, T-C 群) では, CPB 終了後ただちに自己血, 回路内残血, 他家血の投与を開始した。MUF 施行症例と同様に CPB 終了直後より CPB 終了 20 分後まではカテコラミンの投与量を変えなかった。各群において, 入院時, CPB 終了時, CPB 終了後 20 分 (MUF 終了後), ICU 入室時, 翌朝のヘマトクリット値および血清総蛋白を測定した。さらに CPB 終了時, CPB 終了後 20 分の動脈圧と左房圧を測定し, その変化を調べ

た。大動脈遮断解除 3, 6, 12, 24 時間後の動脈血ガス分析を行い肺酸素化能の指標として $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ を計算して比較した。また, 術中の水分出納, MUF 除水量, 回路内残血の返却量もしくは他家濃厚赤血球の輸血量を調べた。

結果は平均値±標準偏差で示した。各群間の検定には unpaired *t* test を用い, $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1. 無輸血症例

NT-C 群と NT-M 群の平均大動脈遮断時間はそれぞれ 42 ± 21 分と 48 ± 20 分, CPB 時間は 89 ± 45 分と 102 ± 41 分で両群間に有意差は認められなかった。NT-M 群の平均 MUF 時間は 16 ± 3 分, 平均除水量は平均 78 ± 28 ml/kg であった。MUF 中の水分出納は -4.8 ± 6.4 ml/kg であった。CPB 終了直後のヘマトクリット値は NT-C 群 $15.2 \pm 4.3\%$, NT-M 群 $16.4 \pm 3.8\%$ (N.S.) であったが, CPB 終了 20 分後にはそれぞれ $19.1 \pm 5.1\%$, $24.5 \pm 4.6\%$ と有意に NT-M 群のほうが高値を示した ($p < 0.01$) (図 1 A)。しかし, この差は ICU 入室時には消失した。同様に両群の血清総蛋白を比較してみると, CPB

図 1 無輸血症例におけるヘマトクリット値および血清蛋白値の推移

A: ヘマトクリット値の推移, B: 血清蛋白値の推移。

* $p < 0.01$ vs. NT-C 群。

表 1 対象症例と施行手術

	NT-C 群	NT-M 群	T-C 群	T-M 群
症例数	16	18	30	22
平均月齢 (月)	19 ± 10	21 ± 7	5.6 ± 6.1	6.4 ± 6.5
平均体重 (kg)	10.0 ± 2.8	10.7 ± 2.5	5.1 ± 2.1	4.9 ± 2.1
手術	VSD 閉鎖 8 ASD 閉鎖 3 TOF 根治 3 その他 2	VSD 閉鎖 5 ASD 閉鎖 3 TOF 根治 5 Rastelli 手術 1 その他 4	VSD 閉鎖 16 TOF 根治 2 Jatene 手術 5 TAPVD 根治 4 その他 3	VSD 閉鎖 13 TOF 根治 1 Jatene 手術 2 TAPVD 根治 1 Rastelli 手術 2 その他 3

終了直後では、NT-C 群 3.6 ± 0.4 g/dl, NT-M 群 4.0 ± 1.0 g/dl (N.S.) であったものが、CPB 終了 20 分後にはそれぞれ 4.3 ± 0.4 g/dl, 6.2 ± 1.0 g/dl と有意に NT-M 群のほうが高値であった ($p < 0.01$) (図 1 B)。CPB 終了後 20 分の収縮期血圧は CPB 離脱直後に比べて NT-C 群で 13.4 ± 14.1 mmHg, NT-M 群で 13.5 ± 11.2 mmHg 上昇し差を認めなかったが、左房圧は NT-C 群で 0.6 ± 1.5 mmHg 上昇したのに対し NT-M 群で 0.8 ± 1.9 mmHg 低下しており両群間に有意差を認めた ($p = 0.02$) (表 2)。

肺酸素化能の指標である $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は、大動脈遮断解除後 12~24 時間後で NT-M 群が NT-C より高値をとる傾向にあった (図 3)。術中の水分出納は NT-C 群は $+12 \pm 22$ ml/kg に対し NT-M 群は $+6 \pm 14$ ml/kg と NT-M 群の水分負荷が少ない傾向にあった。

2. 輸血症例

T-C 群と T-M 群の平均大動脈遮断時間はそれぞれ 69 ± 32 分と 63 ± 33 分、CPB 時間は 120 ± 61 分と 130 ± 78 分で両群間に有意差は認められなかった。T-M 群の平均 MUF 時間は 14 ± 3 分、除水量は平均 107 ± 27 ml/kg であった。

CPB 終了直後のヘマトクリット値は T-C 群 $27.2 \pm 5.3\%$, T-M 群 $24.4 \pm 6.8\%$ (N.S.) であったが、CPB 終了 20 分後にはそれぞれ $30.0 \pm 5.1\%$, $35.4 \pm 10.6\%$ と有意に T-M 群のほうが高値を示した ($p = 0.02$) (図 2 A)。この差も ICU 入室時には消失した。血清総蛋白は、CPB 終了直後では、T-C 群 3.9 ± 0.5 g/dl, T-M 群 3.8 ± 0.5 g/dl (N.S.) であったものが、CPB 終了 20 分後にはそれぞれ 4.5 ± 0.5 g/dl, 6.6 ± 1.2 g/dl と有意に T-M 群のほうが高値であった ($p < 0.01$) (図 2 B)。

CPB 終了後 20 分の収縮期血圧は CPB 終了時に比べて T-C 群で 12.2 ± 16.2 mmHg, T-M 群で 19.2 ± 12.6 mmHg 上昇し、T-M 群のほうが高い傾向にあった。左房圧は T-C 群で 1.0 ± 2.0 mmHg 上昇したのに対し T-M 群で 0.8 ± 3.1 mmHg 低下した (表 2)。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は、大動脈遮断解除後 6, 12, 24 時間後の測定で T-M 群が T-C

群に比べて有意に高い値を示した ($p < 0.05$) (図 3)。術中の水分出納は T-C 群は $+68 \pm 76$ ml/kg に対し T-M 群 $+30 \pm 43$ ml/kg と有意に M 群の水分負荷が少なかった ($p = 0.03$)。術中の他家濃厚赤血球使用量は T-C 群 136 ± 97 ml/kg に対し T-M 群 85 ± 69 ml/kg と T-M 群のほうが有意に使用量が少なかった ($p = 0.03$) (表 3)。

図 2 輸血症例におけるヘマトクリット値および血清蛋白値の推移

A: ヘマトクリット値の推移, B: 血清蛋白値の推移。

* $p = 0.02$ vs. T-C 群, ** $p < 0.01$ vs. T-C 群。

図 3 術後肺酸素化能 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) の推移

A: 無輸血症例, B: 輸血症例。* $p = 0.02$ vs. T-C 群。

表 2 CPB 離脱後の収縮期血圧と左房圧の変化

		CPB 離脱直後 (mmHg)	CPB 離脱 20 分 (mmHg)	血圧変化 (mmHg)
NT-M 群	収縮期血圧	67 ± 10	80 ± 9	$+13.5 \pm 11.2$
	左房圧	7.1 ± 1.6	6.3 ± 2.1	$-0.8 \pm 1.9^*$
NT-C 群	収縮期血圧	69 ± 14	82 ± 13	$+13.4 \pm 14.1$
	左房圧	5.3 ± 1.4	5.9 ± 1.7	$+0.6 \pm 1.5$
T-M 群	収縮期血圧	55 ± 8	74 ± 13	$+19.2 \pm 12.6$
	左房圧	5.4 ± 5.3	5.3 ± 3.3	-0.8 ± 3.1
T-C 群	収縮期血圧	56 ± 12	69 ± 14	$+12.2 \pm 16.2$
	左房圧	6.2 ± 3.2	6.3 ± 2.7	$+1.0 \pm 2.0$

* $p = 0.02$ vs. NT-C 群。

表3 術中の水分出納と術中濃厚赤血球輸血量

	術中水分出納 (ml/kg)	術中濃厚赤血球輸血量 (ml/kg)
NT-M 群	+12±22	0
NT-C 群	+6±14	0
T-M 群	+30±43*	85±69*
T-C 群	+68±76	136±97

* $p=0.03$ vs. T-C 群.

考 察

1991 年の Elliott ら^{1,2)} の報告以来、小児開心術において MUF が有効であるとの報告が多い。今までに MUF の効果として、1) CPB 離脱後速やかにヘマトクリット値を上昇させること^{1,3)}、2) 術後の体内総水分量の減少^{2,3)}、3) 出血量の減少、輸血量の軽減³⁾、4) 左心機能の改善^{2,3)}、5) 術後の呼吸機能の改善⁶⁾、肺高血圧の予防⁷⁾ が報告されている。これらの効果は、従来の CPB 中の限外濾過 (CUF) に比べ著しく顕著である。われわれの今回の結果もほぼ同様の結果であった。とくにこれまで CPB 離脱直後の不安定な時期を高度貧血状態で乗り越えなければならなかった、無輸血小児開心術において、容量負荷 (左房負荷) を伴うことなく速やかにヘマトクリット値を上昇させる MUF の効果は、無輸血小児開心術をより安全に完遂するうえでとくに重要な意味をもつと考えられた。また、輸血施行症例においても回路内残血を無駄にすることなく体内へ返血できるため、術後の輸血量も少なくできる効果も認めた。

MUF の作用機序については、1) サイトカインなどの各種メディエーターの除去効果⁸⁾ と 2) 血液濃縮によりヘマトクリット値と膠質浸透圧の上昇による組織浮腫の軽減⁹⁾ がいわれている。Wang ら⁸⁾ は MUF は CUF に比べ心機能抑制物質である tumor necrosis factor- α (TNF- α) を有意に除去できたと報告しているが血中の TNF- α はなお高値である。この報告では interleukin (IL)-8、IL-6 および elastase の除去効果には差は認めていない。また、Pearl ら⁹⁾ は thromboxane B 2、leukotriene B 4、endothelin-1 の血中濃度の測定を行っているが、MUF はこれらの物質についてなら影響を与えなかったと報告している。このように MUF が CPB により増加した炎症物質を除去するという確固たる証拠は乏しく、さらなる検討を要するところであろう。2) の血液濃縮による効果については、われわれも MUF 施行後の急激なヘマトクリット値と血清蛋白の上昇を認めている。さらに MUF 施行群の ICU 入室時の血清蛋白値が低下したのは、膠質浸透圧上昇によって組織間質より血管内へ水分が移動したためと考えられる。Daggett ら¹⁰⁾ は新生豚を用いた実験で MUF

を行った群は、MUF 未施行群に比べて、心筋水分含有量が有意に少なく CPB 後の心機能も改善したと報告している。今回のわれわれの検討でも MUF 施行群は左房圧を上昇させずに動脈圧を上昇させており、心筋浮腫の軽減が心機能改善に寄与した可能性が高いと考えられた。今回のわれわれの検討で CPB 離脱直後の NT-M 群の左房圧だけ高くなっているが、これは他の群に比べ NT-M 群の疾患に TOF が多く、VSD が少ないことに起因していると思われる。つまり、術前の左室容量が他の群に比べて小さいために根治術後の左房圧が上昇しやすい状態になっていると考えられた。MUF による輸血症例の肺酸素化能改善も、輸血量の削減による影響も考えられるが、肺組織の浮腫を防止することによる影響も大きいと考えている。輸血症例で大動脈遮断解除後 6 時間以降になって有意差がでてきたのは、12 時間前後に最大となると思われる post-perfusion syndrome を抑制したためではないかと考えている。

MUF 施行の問題点としては、1) 体外循環回路内充填量の増加により無輸血開心術が難しくなること、2) 送血管からの脱血による心臓の仕事量の増加、3) ヘパリン中和の遅れによる出血量増加、4) 手術時間の延長などがいわれている。1) について、最近では低容量の限外濾過器もあり、CPB 回路の充填量をほとんど増やすことなく取り付けられ、無輸血開心術遂行のうえでほとんど問題にはなっていない。実際、MUF により体外循環終了後のヘマトクリット値が速やかに上昇するため、この検討以降術前の自己血脱血の量を 10 ml/kg から 6 ml/kg へ減らしたところ、かえって CPB 中のヘマトクリット値を高く維持することができ、安全に無輸血開心術が遂行できるようになっている。2) については、MUF 施行中に心機能が改善することもあり、送血管からの脱血による心不全が問題となったことはない。たとえ MUF 施行中に重症心不全となったとしてもすぐに通常の補助循環へ移行できるが、今回検討した症例のなかで MUF 中血行動態が変動した症例はなかった。3) についても、MUF 施行中は出血は吸引より回路のリザーバーに貯血され再び体内へ返血されるため問題となることはない。4) の手術時間の問題も、MUF 施行中でも通常の止血操作、ドレーン挿入、心筋電極装着なども行え手術時間が延長するということはない。

最近、MUF とともに DUF による開心術後状態の改善効果も注目されている¹¹⁾。DUF は体外循環中の比較的長い時間透析を行うため、MUF では期待しにくい各種メディエーターの除去に効果的ではないかといわれており、われわれも MUF と DUF の併用を始めた。しかし、MUF との効果の違いや MUF と組み合わせたときの効果などまだ不明な点も多く、今後さらなる検討が必要であろう。

ま と め

小児開心術における MUF は体外循環終了後、容量負荷を伴うことなく速やかにヘマトクリット値、血清蛋白を上昇させて、術後の心機能、肺機能の改善に寄与した。MUF は、小児開心術において非常に有効な手段と考えられた。

文 献

- 1) Naik, S. K., Knight, A. and Elliott, M. J.: A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* **6**: 41-50, 1991.
- 2) Naik, S. K., Knight, A. and Elliott, M. J.: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* **84** (Suppl. III): 422-431, 1991.
- 3) Davies, M. J., Nguyen, K., Gaynor, J. W. et al.: Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **115**: 369-370, 1998.
- 4) 栗栖和宏, 米永國宏, 宮本和幸ほか: ファロー四徴症に対する自己血輸血手術. *日胸外会誌* **46**: 544-548, 1998.
- 5) 栗栖和宏, 米永國宏, 宮本和幸ほか: 乳幼児における無輸血開心術—動脈圧ラインからの術中貯血の有用性—. *胸部外科* **52**: 438-444, 1999.
- 6) Bando, K., Turrentine, M. W., Vijay, P. et al.: Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operation for congenital heart disease. *Ann. Thorac. Surg.* **66**: 821-827, 1998.
- 7) Bando, K., Vijay, P., Turrentine, M. W. et al.: Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operation for congenital heart disease: a prospective randomized study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **115**: 525-527, 1998.
- 8) Wang, M. J., Chiu, I. S., Hsu, C. M. et al.: Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* **61**: 651-656, 1996.
- 9) Pearl, J. M., Manning, P. B., McNamara, J. L. et al.: Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **68**: 1396-1375, 1999.
- 10) Daggett, C. W., Lodge, A. J., Scarborough, J. E. et al.: Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: a randomized prospective study in neonatal piglets. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **115**: 336-341, 1998.
- 11) Journois, D., Pouard, P., Greeley, W. J. et al.: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* **81**: 1181-1189, 1994.