生体肝移植患者における凝固機能と出血量および輸血量の関連

宇佐美博子* 一ノ宮大雅* 松本周平*
津田 敦* 前川拓治* 澄川耕二*

〔要旨〕 生体肝移植患者では肝機能障害に伴う凝固機能障害、門脈圧亢進症のため、手術中に大量出血することがある。今回、生体部分肝移植症例40例を対象とし、周術期ヘモグロビン値(Hb)、血小板数、凝固機能検査と術中・術後の出血量、輸血量を後ろ向きに調査した。術中出血量に関しては執刀前のHb、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を含む回帰式が得られ、執刀前のHb、プロトロンビン時間(PT-INR)、APTTは術中赤血球輸血量との関連性を示した。術後3日間の赤血球輸血量と終刀時凝固機能検査には相関を認めなかった。執刀前のHb、PT-INR、APTTは、術中出血量と輸血量の指標になると考えられる。

キーワード：生体肝移植，凝固機能検査，出血量

はじめに

生体肝移植は、種々の肝疾患における末期肝障害で致死的な合併症が生じ、移植以外の治療に対する反応が乏しい患者に対して考慮される治療法である。このため肝移植レシピエントは、栄養状態が悪く、貧血および脾腫に伴う血小板減少、肝機能障害に伴う凝固機能障害、門脈圧亢進症による食道静脈瘤や消化管出血、腹水、腎機能障害を認め、しばしば循環血液量は正常よりも減少している¹⁾。生体肝移植レシピエントは肝機能障害に伴う凝固機能障害に加えて、手術中の大量出血、輸血、低体温などにより、周術期の凝固機能検査では高度異常値が認められることが多い。

現在までに海外における脳死肝移植患者を対象とした術中出血量、輸血量に関する報告はなされているが^{2), 3)}、本邦で主に行われている生体肝移植での

報告は少ない⁴⁾。今回われわれは、当院での生体肝移植患者40例を対象とし、周術期のヘモグロビン値(Hb)、血小板数、凝固機能検査と術中、術後の出血量、輸血量を後ろ向きに調査し、Hb、血小板数と凝固機能検査が周術期出血量ならびに輸血量の予測因子として有用であるかを検討した。

I 対象と方法

2007年5月から2009年4月までの期間での当院における成人の予定生体部分肝移植症例40例を対象とした後ろ向き研究で、小児の症例は除外した。

麻酔方法は、全例プロポフォール導入後にイソフルランとフェンタニルにて維持し、筋弛緩はバクロニウムまたはロクロニウムを用いた。執刀前よりナファモスタットメシル酸塩0.2mg/kg/hr持続投与、トラネキサム酸10mg/kg静注後に1mg/kg/hr持続投与を行い、再灌流後からプロスタグランジンE1

*長崎大学病院麻酔科

受理日 2010. 5. 25.
採択日 2011. 5. 13.

著者連絡先 宇佐美博子
〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
長崎大学病院麻酔科

を10ng/kg/min持続投与した。

当院での生体肝移植術における輸血基準として、①赤血球製剤(RCC)輸血：ヘマトクリットを20～25%またはHb値7～8g/dl以上維持、②新鮮凍結血漿輸血：プロトロンビン時間(PT-INR)が2.40以下または活性値30%以上維持、③血小板輸血：血小板数3万/ μ l以上維持を目標とし、新鮮凍結血漿と血小板に関しては、術野での出血の状況と上記基準を総合的に考慮して輸血を行った。

年齢、体重、執刀前のHb、血小板数、PT-INR、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲン(Fib)とRCC術中輸血量(4単位以下と5単位以上)に関してMann-Whitney検定を行い、関連が強い執刀前のHb、PT-INR、APTT、Fibに関して多重ロジスティック回帰分析を行った。また、術中の出血量に関して全変数を対数変換し、偏回帰係数の検定において $P \leq 0.1$ を基準に増減法で分析を行った。

II 結 果

患者背景を表1に示す。術中出血量が10,000mlを超えた症例が11例、無輸血症例は9例であった。RCCのみ輸血した症例は3例で、新鮮凍結血漿または血小板製剤のみ輸血を行った症例はなかった。

原疾患は、肝細胞癌18症例(ウイルス性16例、アルコール性1例、その他1例)、肝硬変15症例(ウイルス性7例、アルコール性1例、その他7例)、原発性硬化性胆管炎2例、原発性胆汁性胆管炎4例、自己免疫性肝炎1例であった。門脈圧亢進による食道静脈瘤の所見は1例を除いて全症例に認められた。開腹術の手術歴に関しては18例に認められ、肝臓、胆嚢の手術後が5例、肝臓再移植症例が1例あった。原疾患や開腹歴と術中出血量および輸血量には関連性は認められなかった。

表2に周術期のHb、血小板数、PT-INR、APTT、Fibの推移を示す。執刀前と比較すると終刀時では、PT-INR、APTTの延長とFibの低下が認められた

表1 患者背景

性別(男/女)	24/16
年齢(歳)	55.7 $\pm$ 8.4
体重(kg)	63.2 $\pm$ 12.9
Body Mass Index	24.5 $\pm$ 3.6
手術時間(分)	832 $\pm$ 125
術中出血量(ml)	6,983 $\pm$ 5,938
術中赤血球製剤輸血量(単位)	12.0 $\pm$ 13.5
術中新鮮凍結血漿製剤輸血量(単位)	8.0 $\pm$ 10.5
術中血小板製剤輸血量(単位)	6.4 $\pm$ 4.1
術後赤血球製剤輸血量(単位)	3.9 $\pm$ 4.5

値は平均 $\pm$ 標準偏差。

が、術後3日目には改善傾向が認められた。

術前データとRCC輸血量との関係を調べるため、RCC輸血量を4単位以下と5単位以上で分けて患者の年齢、体重、術前Hb、血小板数、PT-INR、APTT、Fibに関してMann-Whitney検定を行ったところ、術前Hb、PT-INR、APTT、Fibで有意差($P < 0.05$)を認めた。多重ロジスティック回帰分析の結果、術中RCC輸血量と執刀前Hb、PT-INR、APTTに相関を認めた(表3)。

術中出血量を重回帰分析で調べた結果、術前のHb、APTTを含む回帰式： $\log(\text{出血量}; L) = 0.2953 - 1.5393 \times \log(\text{Hb}; \text{g/dl}) + 0.4635 \times \log(\text{APTT}; \text{秒})$ が得られ、自由度修正済決定係数は0.4683であった。

術後3日間でRCC輸血を行わなかった症例は14例、2単位9例、4～8単位12例、10単位以上5例であった。10単位以上の輸血を行った症例のうち3例で試験開腹術が行われた。終刀時のHb値、血小板数、PT-INR、APTT、Fibと術後3日間のRCC輸血量との間には統計学的な関連は認められなかった。

III 考 察

今回の結果では、執刀前のHb、APTTは術中出血量との関連性があり、Hb、PT-INR、APTTは術中総RCC輸血量と関連があるとの結果が得られ

表2 ヘモグロビン値, 血小板数, 凝固機能の周術期推移

	執刀前	終刀時	術後1日	術後3日
Hb(g/dl)	9.2 ± 2.3	8.5 ± 1.7	8.6 ± 1.9	8.8 ± 1.3
Plt(万/μl)	6.4 ± 4.1	6.9 ± 3.6	7.6 ± 4.4	6.3 ± 3.7
PT-INR	1.71 ± 0.47	2.39 ± 0.48	2.65 ± 0.61	1.95 ± 0.43
APTT(秒)	58 ± 34	125 ± 51	119 ± 49	96 ± 51
Fib(mg/dl)	132 ± 61	75 ± 33	87 ± 31	137 ± 40

値は平均±標準偏差, Hb:ヘモグロビン, Plt:血小板数, PT-INR:プロトロンビン時間, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間, Fib:フィブリノゲン

表3 多重ロジスティック回帰分析概要 [RCC輸血量(≤4Uまたは4U<)]

変数	偏回帰係数	標準誤差	p値	オッズ比	95% CI 下限	95% CI 上限
Hb(g/dl)	-1.5545	0.5972	0.0092	0.2113	0.0655	0.6811
PT-INR	-6.2515	3.1103	0.0444	0.0019	0.0000	0.8560
APTT(秒)	0.1377	0.0635	0.0301	1.1477	1.0134	1.2997
Fib(mg/dl)	-0.0114	0.0093	0.2172	0.9886	0.9708	1.0068

Hb:ヘモグロビン, Plt:血小板数, PT-INR:プロトロンビン時間, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間, Fib:フィブリノゲン

た, この結果より, Hb, APTTは術中出血量を予測する上で有用で, Hb, PT-INR, APTTは輸血準備をする上での指標となる可能性が考えられた. 執刀前検査でPT-INRが1.55以上, APTTが40秒以上の症例では, 術中RCC輸血を施行されており, APTTが40秒以上の症例はすべてPT-INRが1.55以上であった. 執刀前Hg値が12g/dl以上の症例では全例無輸血であり, この全例がPT-INRが1.55未満であった. 出血量とRCC輸血量で異なる結果が出たのは, 出血量が術中に腹壁等から出る腹水も一緒に計測されているためと考えられた.

海外における脳死肝移植患者を対象とした術中出血量, 輸血量に関する報告では, Massicotteら²⁾はRCC輸血5単位以上と4単位以下の症例を比較検討し, 手術開始時のPT-INRがRCC輸血5単位以上で 2.28 ± 1.28 (平均±標準偏差), 4単位以下の症例で 1.61 ± 0.60 で輸血が必要となる患者を特定する上で最も感受性が高い変数であると報告している. Xiaら³⁾は, 米国における移植肝配分の基準として採

用されたmodel for end-stage liver disease(MELD) score(血清ビリルビン, PT-INR, 血清クレアチニン, 病因を用いて重症度)を用いて, 脳死肝移植患者の術中輸血量と昇圧目的の血管収縮薬の使用頻度について検討している. MELD scoreが高い群ではRCC, 新鮮凍結血漿, 血小板輸血とクリオプレシピテート使用量ならびに昇圧薬の使用量が多く, MELD scoreと輸血量およびクリオプレシピテート使用量には相関が認められたと報告している. 本邦における生体肝移植患者における検討として, 丹羽ら⁴⁾は大量出血を引き起こす危険因子として, 年齢, 体重, 重度肝機能障害, 腎機能障害, 貧血などを報告しているが, 成人251例と小児511例を含んだ検討であった.

末期肝障害の患者は低栄養状態等による貧血, 脾腫による血小板減少, 肝臓での凝固因子の産生低下, 門脈圧亢進に伴う側副血行路の発達, 末梢血管拡張や動静脈シャントの増加, 心拍出量の増加といった多くの出血素因を持ち, 肝移植術において周術期に

大量出血を生じることがある¹⁾。今回の検討においても、対象患者は1例を除いて全例に食道静脈瘤の所見があり、血小板数の減少、凝固機能低下といった肝障害に特徴的な所見を呈していた。移植の原因となった疾患に関しては主因となった疾患を示しているが、肝細胞癌、肝硬変が大部分を占めていた。Adachiらの生体肝移植に関する報告と比べると劇症肝炎や胆管疾患が少ない結果であった⁵⁾が、これは小児の症例を含んでいないことも関係していると思われる。

終刀時の検査値はいずれも術後3日間のRCC輸血量と相関を示さず、術後出血の予測因子とはならないと考えられた。術後3日間にRCC輸血を行わなかった症例は14例、2単位のみが9例で、10単位以上の輸血を行った5例中3例で貧血進行による試験開腹を行った。この3例は試験開腹で明らかな出血源はなく、その後貧血の進行は落ち着いた。

今回われわれは周術期のHb、凝固機能検査が術中、術後に必要となる輸血量を予測する上で有用かどうかを調べ、術中の出血、輸血量に関しては関連性を導き出すことができた。de Boerらは肝移植術におけるRCCや血小板の輸血は、それ自体が独立した予後不良因子であると報告しており⁶⁾、今回の結果をもとに大量出血が予測される症例においてはいかに出血量、輸血量を減らすかを術前に検討することが重要であると考えられる。

結 語

執刀前のHb、APTTの値は術中の出血量と関連しており、Hb、PT-INR、APTTはRCC輸血量と関連していたため、輸血準備の指標になると考えら

れる。特にPT-INRが1.55以上の症例では、全例術中RCC輸血がなされていた。終刀時の凝固機能検査は術後3日間の輸血量と有意な相関が認められず、術後出血の予測因子とはならないと考えられた。

本稿の要旨は、日本臨床麻酔学会第29回大会(2009, 浜松)にて発表した。また、平成22年度厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する肝移植のための組織構築」より、資金の提供をいただいた長崎大学大学院 移植・消化器外科に謝辞を表します。

参考文献

- 1) Wiklund RA : Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. Crit Care Med 32 : S106-S115, 2004
- 2) Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, et al. : Transfusion predictors in liver transplant. Anesth Analg 98 : 1245-1251, 2004
- 3) Xia VW, Du B, Braunfeld M, et al. : Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. Liver Transpl 12 : 614-620, 2006
- 4) 丹羽紀実, 湯浅健, 木村晋也ほか : 生体肝移植手術時において多量輸血を要する危険因子—京都大学における生体肝移植と輸血管理・輸血療法に関する研究(第2報)—. 日輸血会誌 51 : 601-608, 2005
- 5) Adachi T : Anesthetic principles in living-donor liver transplantation at Kyoto University Hospital : experiences of 760 cases. J Anesth 17 : 116-124, 2003
- 6) de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. : The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth Analg 106 : 32-44, 2008

The Relationship between Coagulation Function and Blood Loss or Transfusion Volume in Living-Donor Liver Transplantation Patients

Hiroko USAMI, Taiga ICHINOMIYA, Shuhei MATSUMOTO,
Atsushi TSUDA, Takuji MAEKAWA, Koji SUMIKAWA

Department of Anesthesiology, Nagasaki University Hospital

Living-donor liver transplantation (LDLT) patients have a risk of massive blood loss during the surgery because of coagulopathy due to liver failure, portal hypertension, and surgical procedure. We investigated retrospectively the relationship between hemoglobin, platelet count, or coagulation tests and blood loss or transfusion volume during the perioperative period in 40 cases of LDLT. Preoperative hemoglobin (Hb) and activated partial thromboplastin time (APTT) showed significant association with intraoperative blood loss. Hb, prothrombin time (PT-INR), APTT showed significant association with intraoperative red blood cell transfusion. On the other hand, postoperative coagulation tests showed no significant association with postoperative red blood cell transfusion. The results show that preoperative Hb, PT and APTT could be predictors of intraoperative blood loss and red blood cell transfusion.

Key Words : Living-donor liver transplantation, Coagulation test, Blood loss

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.5, 2011