

---





doi: [10.1016/j.bja.2023.06.062](https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.06.062)

Advance Access Publication Date: 29 August 2023

Cardiovascular

---

## Determining sex-specific preoperative haemoglobin levels associated with intraoperative red blood cell transfusion in cardiac surgery: a retrospective cohort study

Leonardo B. Cavalli<sup>1,2,3,\*</sup> , Bronwyn L. Pearse<sup>4</sup> , Alison Craswell<sup>1,3</sup> , Christopher M. Anstey<sup>5,6</sup> ,  
Rishendran Naidoo<sup>7</sup>, Ivan L. Rapchuk<sup>6,8</sup>, Joanne Perel<sup>9</sup>, Kylie Hobson<sup>4</sup>, Mingzhong Wang<sup>2</sup> and  
Yoke-Lin Fung<sup>10</sup>

心臓手術での術中赤血球輸血に関連する  
性特異的な術前ヘモグロビン値の決定  
後向きコホート研究

# 背景

- ▶ 心臓手術の予後リスク因子は、貧血、出血、輸血、人工心肺による血液希釈である
- ▶ 貧血は、術中輸血、術後合併症、死亡のリスクを増加させる

- ▶ WHOの貧血定義は、Hb < 13 g/dL(男性) , < 12 g/dL(女性)であるが、



- ▶ Hb 12 g/dLの女性は、Hb 13 g/dLの男性より輸血の可能性が **2** 倍になる
- ▶ 女性であっても、Hb > 13 g/dLであると死亡率、入院期間が減少する
- ▶ 本研究の目的は、心臓手術で赤血球輸血を避けるための、性特異的な術前Hbを調査すること

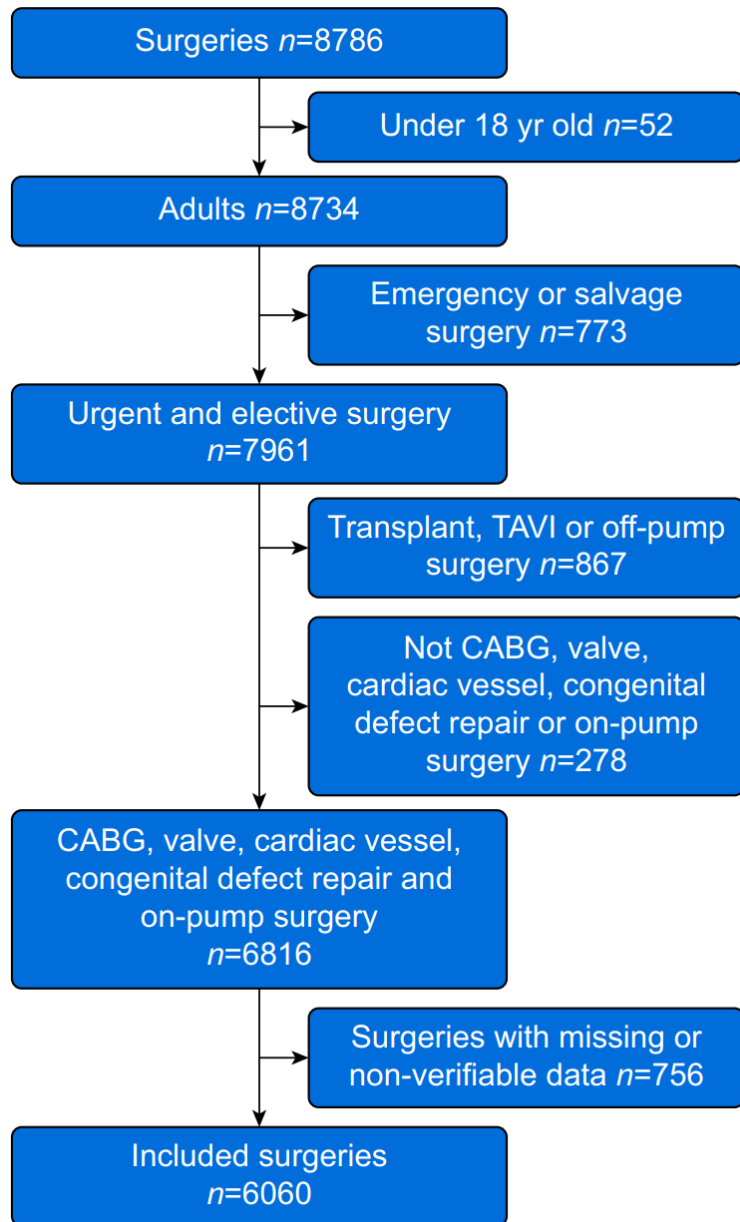
# 方法

- ▶ 場所: オーストラリアの第3次救命病院(年間約1200件の心臓手術)、単一施設
- ▶ デザイン: 後向きコホート研究
- ▶ 対象: 6060人、予定と緊急の心臓手術(人工心肺使用)
- ▶ 期間: 2012年1月1日から2018年12月31日
  
- ▶ 解析: R version 4.0.3
- ▶ Wilcoxon 順位和検定  $p < 0.05$  を有意差あり
- ▶ ロジスティックス回帰分析、条件付き確率分析を適応し、オッズ比、予測確率を計算
- 術前Hbと術中の赤血球輸血の有無
- 交絡因子の検討: 年齢、体重、身長、BMI、体表面積、循環血液量、術式、緊急度

# 方法

- ▶ 術中管理:
- ▶ トラネキサム酸 20 mg/kg投与、他の止血剤は投与なし
- ▶ 制限輸液(晶質液 < 1.5 L)
- ▶ 人工心肺プライミング: 1.5 L のPlasmalyte 148
- ▶ 心筋保護: non-del Nido
- ▶ 出血への対応は血液粘弾性検査、血小板機能検査を使用した同一プロトコルを使用

# 結果(対象群)

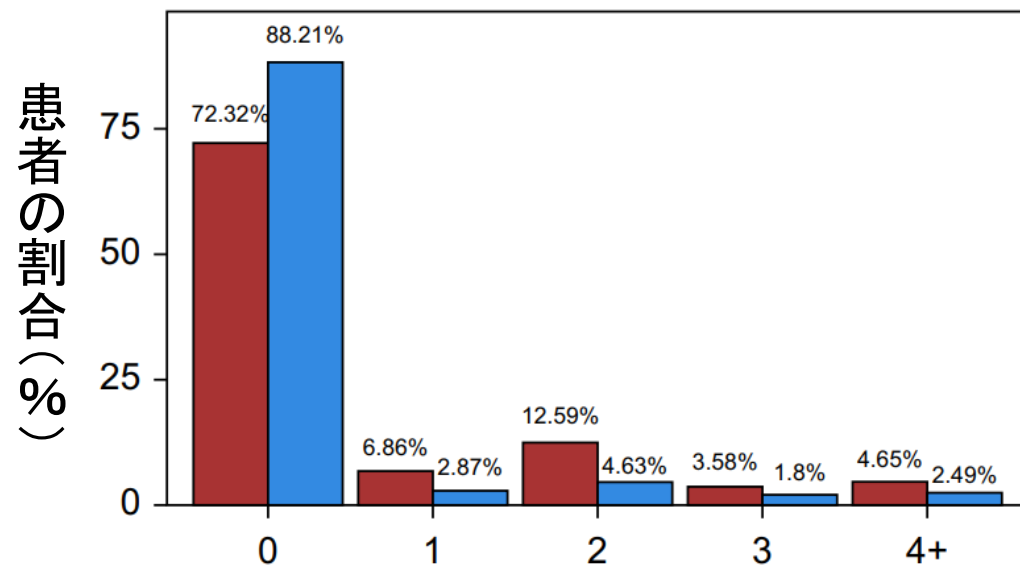


- ▶ 対象: 6060人(8786人中2726人が除外)
- ▶ 男性4384人(72%)、女性1676人(28%)
- ▶ CABG 43%、弁手術14%、CABG+弁手術10%、その他33%
- ▶ 緊急手術27%、予定手術73%
  
- ▶ 除外:
- ▶ 18歳以下 52人
- ▶ 24時間以内の緊急手術、サルベージ手術 773人
- ▶ 心移植、TAVI、オフポンプ手術 867人
- ▶ CABG、弁膜症、大血管、先天性心疾患、オンポンプ以外の手術 278人
- ▶ 手術の緊急性が記録されていない 299人
- ▶ 術前のHbが記録されていない 457人

# 結果(予備分析)

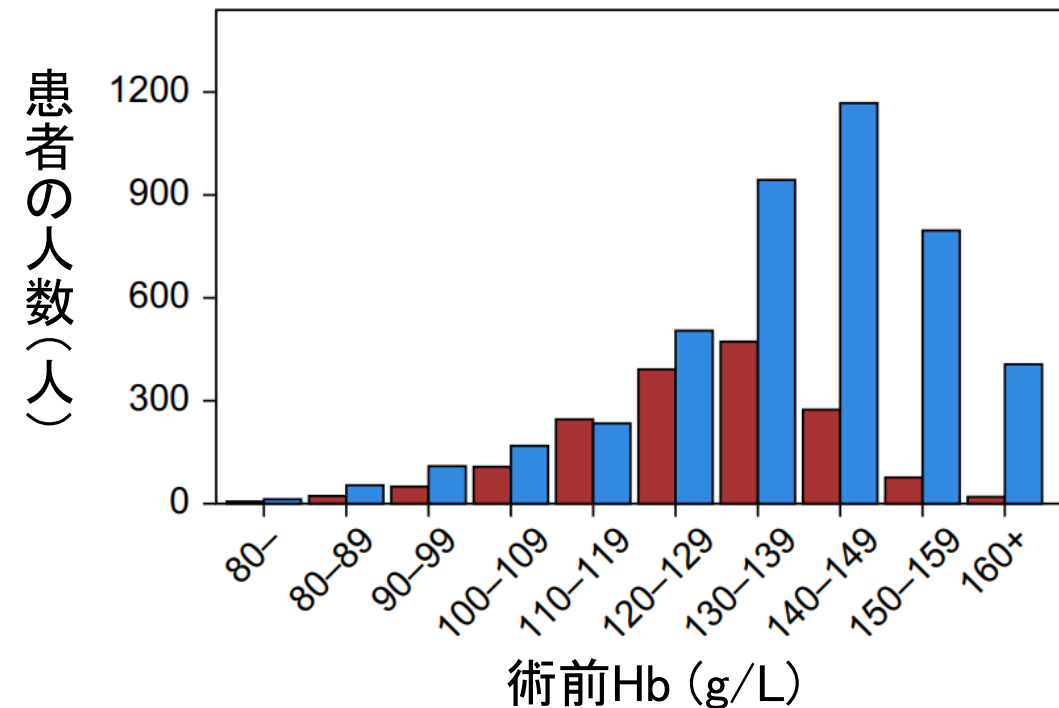
■ 女性 ■ 男性

## 術中赤血球輸血の分布



術中赤血球輸血 (単位)

## 術前Hbの分布



術前Hb (g/L)

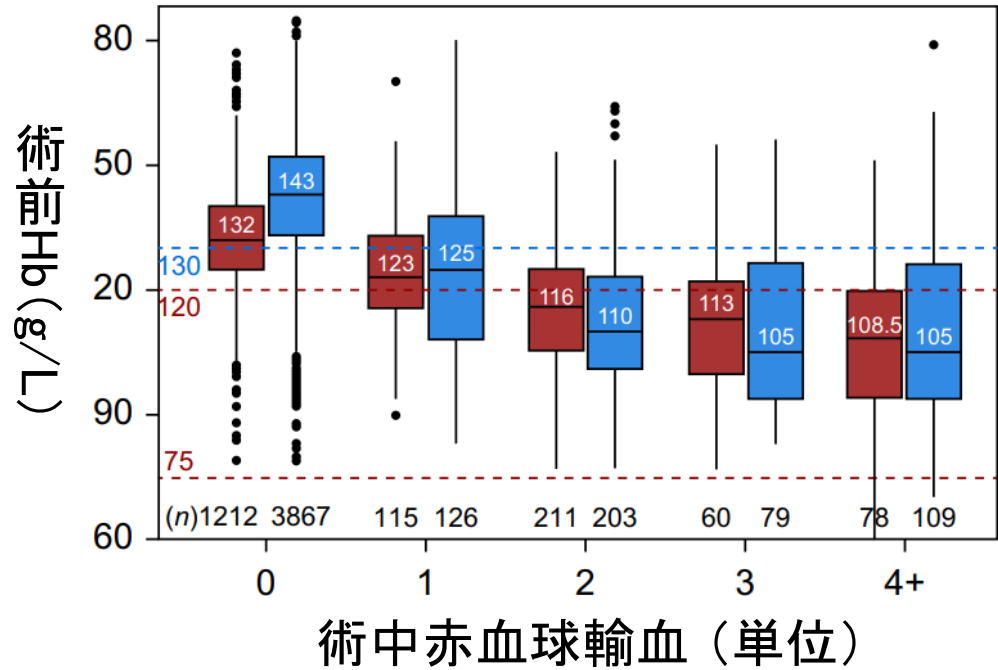
- ▶ 輸血をした割合
- ▶ 女性(28%) > 男性(12%)

- ▶ 術前Hbの中央値
- ▶ 女性(13-13.9 g/dL) < 男性(14-14.9 g/dL)

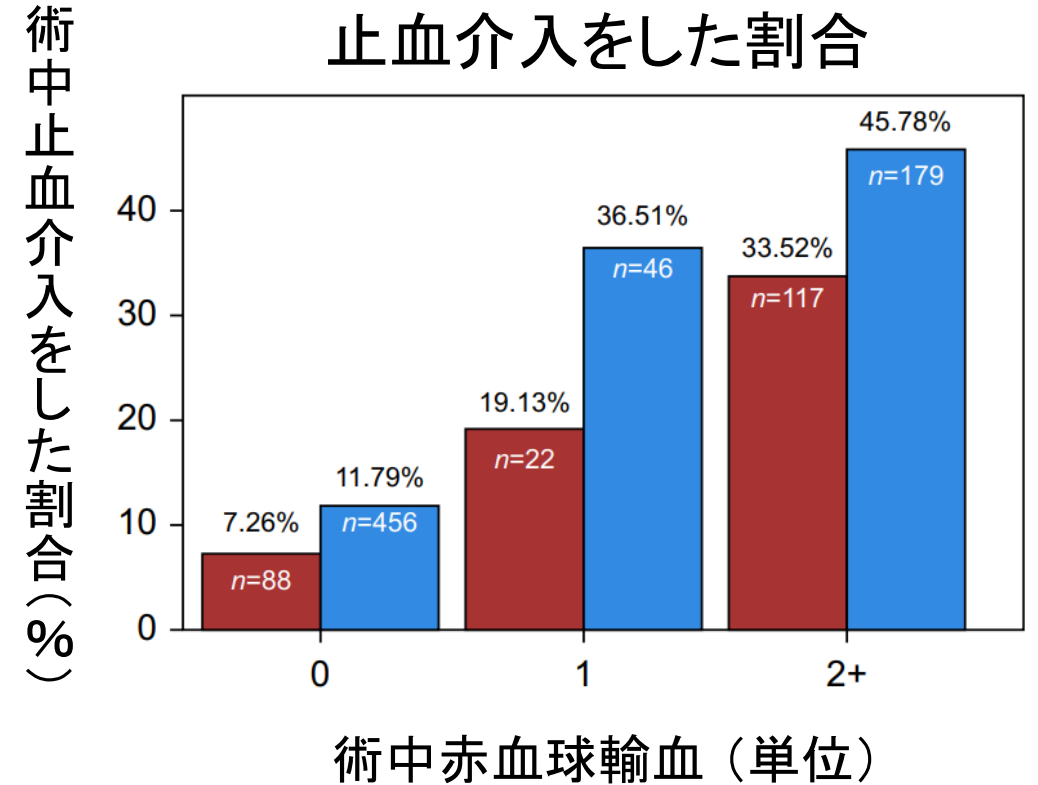
# 結果(予備分析)

■ 女性      ■ 男性

術前Hbと術中赤血球輸血の分布



止血介入をした割合



- ▶ 負の相関がある
- ▶ Hbが高い方が赤血球輸血は少ない

- ▶ 止血介入: FFP、血小板、クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤、酢酸デスマプレシン
- ▶ 術中赤血球輸血を受けているほど止血介入率は高い

# 結果(記述分析)

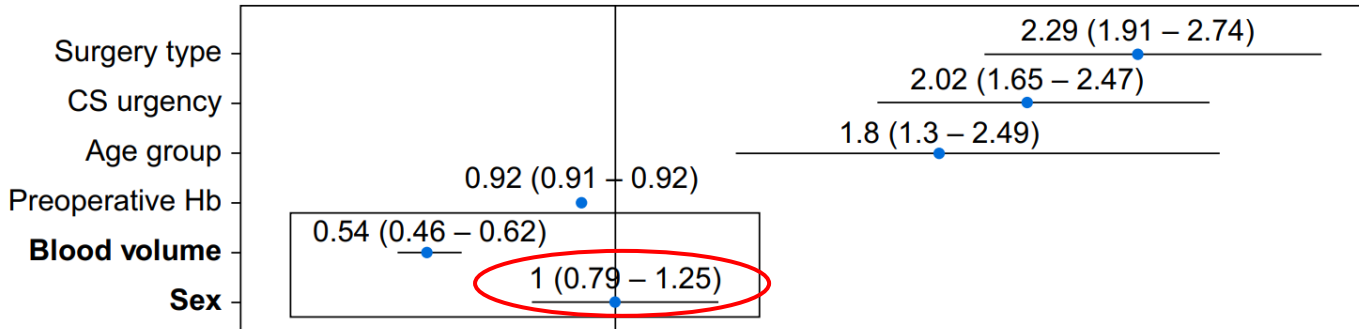
|  | Male                         |                              |                          | Female                       |                              |                          |         |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------|
|  | No intra-op RBC n=3867 (88%) | Yes intra-op RBC n=517 (12%) | P-value (No RBC/Yes RBC) | No intra-op RBC n=1212 (72%) | Yes intra-op RBC n=464 (28%) | P-value (No RBC/Yes RBC) |         |
| Height (m), median (IQR)   | 1.75 (1.7–1.8)               | 1.72 (1.68–1.78)             | <0.0001                  | 1.61 (1.57–1.66)             | 1.59 (1.55–1.65)             | <0.0001                  |         |
| Weight (kg), median (IQR)  | 88 (77–99)                   | 80 (69.8–92)                 | <0.0001                  | 74 (63–86.8)                 | 69 (59–81)                   | <0.0001                  |         |
| BMI (km m <sup>-2</sup> ) median (IQR)                                 | 28.7 (25.6–32.4)             | 26.4 (23.7–30.6)             | <0.0001                  | 28.3 (24.2–33.3)             | 27.3 (23.4–32)               | 0.001652                 |         |
| BSA (Mosteller, <sup>18</sup> m <sup>2</sup> ), median (IQR)           | 2.06 (1.92–2.2)              | 1.95 (1.82–2.11)             | <0.0001                  | 1.82 (1.67–1.98)             | 1.75 (1.61–1.89)             | <0.0001                  |         |
| BSA (Du Bois and Du Bois, <sup>20</sup> m <sup>2</sup> ), median (IQR) | 2.03 (1.9–2.16)              | 1.93 (1.8–2.08)              | <0.0001                  | 1.79 (1.66–1.93)             | 1.72 (1.59–1.83)             | <0.0001                  |         |
| TBV (Nadler, <sup>21</sup> L), median (IQR)                            | 5.4 (4.95–5.85)              | 5.05 (4.66–5.56)             | <0.0001                  | 4.14 (3.74–4.63)             | 3.92 (3.54–4.31)             | <0.0001                  |         |
| TBV (Lemmens and colleagues, <sup>22</sup> L), median (IQR)            | 5.36 (4.95–5.79)             | 5.03 (4.65–5.53)             | <0.0001                  | 4.23 (3.87–4.65)             | 4.04 (3.69–4.36)             | <0.0001                  |         |
| Preoperative Hb (g L <sup>-1</sup> ), median (IQR)                     | 143 (133–152)                | 112 (99–129)                 | <0.0001                  | 132 (125–140)                | 116 (105–127)                | <0.0001                  |         |
| Age (yr), median (IQR)   | 66 (57–73)                   | 71 (62–77)                   | <0.0001                  | 65 (53–73)                   | 70 (62–76)                   | <0.0001                  |         |
| Surgery urgency, n (%)   | Urgent                       | 1047 (27)                    | 203 (39)                 | <0.0001                      | 218 (18)                     | 171 (37)                 | <0.0001 |
|  | Elective within 30 days      | 1582 (41)                    | 207 (40)                 |                              | 474 (39)                     | 187 (40)                 |         |
|  | Elective within 90 days      | 1202 (31)                    | 105 (20)                 |                              | 491 (41)                     | 102 (22)                 |         |
|  | Elective within 365 days     | 36 (1)                       | 2 (0)                    |                              | 29 (2)                       | 4 (1)                    |         |
| Preoperative anaemia management, n (%)                                 | No                           | 2784 (72)                    | 422 (82)                 | <0.0001                      | 758 (63)                     | 371 (80)                 | <0.0001 |
|  | Yes                          | 1083 (28)                    | 95 (18)                  |                              | 454 (37)                     | 93 (20)                  |         |
| Surgery type, n (%)  | Isolated CABG                | 1956 (51)                    | 162 (31)                 | <0.0001                      | 339 (28)                     | 157 (34)                 | 0.2588  |
|  | Isolated valve               | 431 (11)                     | 58 (11)                  |                              | 280 (23)                     | 68 (15)                  |         |
|  | Combined CABG and valve      | 365 (9)                      | 83 (16)                  |                              | 84 (7)                       | 55 (12)                  |         |
|  | Other                        | 1115 (29)                    | 214 (41)                 |                              | 509 (42)                     | 184 (40)                 |         |

- ▶ 男性、女性ともに、赤血球輸血の有無は
- ▶ 年齢、身長、体重、術前Hb、BMI、体表面積、循環血液量が交絡因子になる

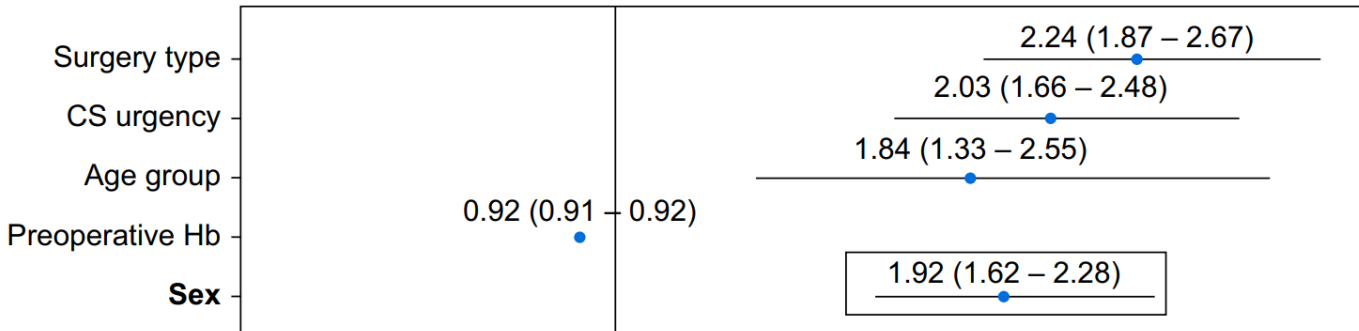


# 結果(ロジスティクス回帰分析)

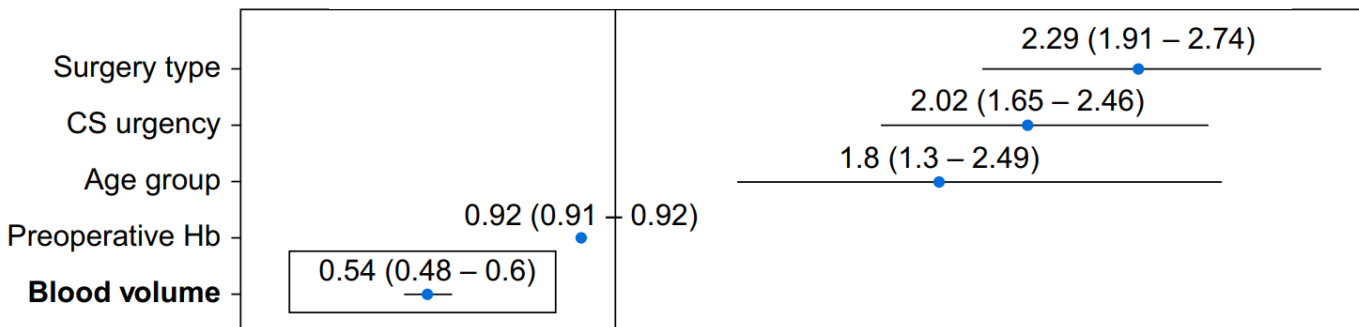
性別と循環血液量を含めた場合



性別のみを含めた場合



循環血液量のみを含めた場合



- ▶ 性別と循環血液量を含めた場合
- ▶ 術中赤血球輸血は性別による有意差なし

- ▶ 性別を含め、循環血液量を除く場合
- ▶ 術中赤血球輸血は術式、緊急度、年齢、術前Hb、性別による有意差あり

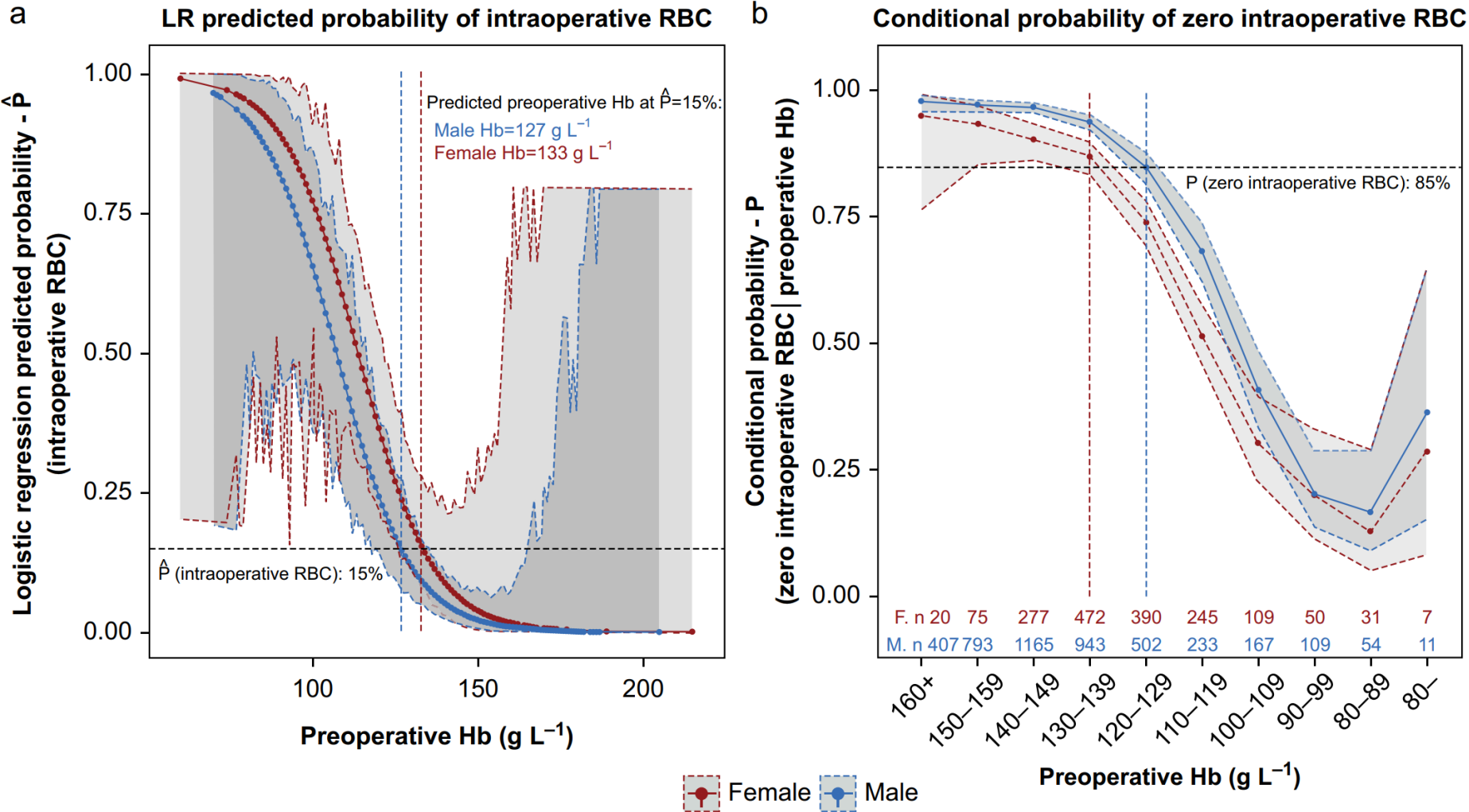
- ▶ 循環血液量が1L増える毎に術中赤血球輸血の確率は46%減少

# 結果(条件付き確率分析)

|   |                                   |                                   | Female (X <sub>2</sub> )                         |      |      |      | Male (X <sub>2</sub> )                           |      |      |      |      |      |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|--|------|------|------|--|------|------|------|------|------|
|   |                                   |                                   | Pre-op Hb (g L <sup>-1</sup> ) (X <sub>1</sub> ) |      |      |      | Pre-op Hb (g L <sup>-1</sup> ) (X <sub>1</sub> ) |      |      |      | n    |      |
|   |                                   |                                   | 120  | 125  | 130  | 135  | n  | 120  | 125  | 130  | 135  | n    |
| <b>Multivariable logistic regression</b>    |                                   |                                   |  |      |      |      |  |      |      |      |      |      |
| Age group (X <sub>3</sub> )                 | Surgery urgency (X <sub>4</sub> ) | Surgery type (X <sub>5</sub> )    |  |      |      |      |  |      |      |      |      |      |
| 18-45 yr                                    | Elective <90 days, or <365 days   | Isolated valve or CABG            | 12.3   | 8.3  | 5.5  | 3.6  | 15   | 6.8  | 4.5  | 2.9  | 1.9  | 23   |
|   |                                   | Combined CABG and valve, or other | 23.8   | 16.8 | 11.5 | 7.7  | 82   | 14.0 | 9.5  | 6.4  | 4.2  | 125  |
|   | Urgent or elective <30 days       | Isolated valve or CABG            | 22.1   | 15.5 | 10.6 | 7.1  | 52   | 12.9 | 8.7  | 5.8  | 3.8  | 110  |
|   |                                   | Combined CABG and valve, or other | 38.8   | 29.1 | 20.9 | 14.6 | 84   | 24.9 | 17.6 | 12.1 | 8.2  | 108  |
| >45 yr                                      | Elective <90 days, or <365 days   | Isolated valve or CABG            | 20.5   | 14.3 | 9.7  | 6.5  | 180  | 11.8 | 8.0  | 5.3  | 3.5  | 465  |
|   |                                   | Combined CABG and valve, or other | 36.6   | 27.1 | 19.3 | 13.4 | 349  | 23.1 | 16.2 | 11.1 | 7.5  | 732  |
|   | Urgent or elective <30 days       | Isolated valve or CABG            | 34.4   | 25.2 | 17.9 | 12.3 | 597  | 21.4 | 15.0 | 10.2 | 6.8  | 2009 |
|   |                                   | Combined CABG and valve, or other | 53.9   | 43.0 | 32.7 | 23.9 | 317  | 37.9 | 28.2 | 20.2 | 14.1 | 812  |
| <b>Logistic regression (sex, pre-op Hb)</b> |                                   |                                   | 36.6   | 27.0 | 19.2 | 13.2 | 1676   | 24.3 | 17.1 | 11.7 | 7.8  | 4384 |

- ▶ 術中赤血球輸血の可能性が一番低いのは、1.9% (男性、年齢<45歳、予定手術、単独手術、Hb > 13.5 g/dL)
- ▶ 術中赤血球輸血の可能性が一番高いのは、53.9% (女性、年齢>45歳、準緊急手術、複合手術、Hb < 12.0 g/dL)
- ▶ 45歳以上で、予定の複合手術の場合、Hbが12 g/dLと13 g/dLでは術中赤血球輸血のリスクが約50%減少する

# 結果(条件付き確率分析)



45歳以下、予定手術の場合、術中赤血球輸血の可能性が15%になるには

女性 Hb 13.3 g/dL  
 男性 Hb 12.7 g/dL

全体で術中赤血球輸血をしない可能性が85%より低くなるのは

女性 Hb 12.0-12.9 g/dL  
 男性 Hb 11.0-11.9 g/dL

Hb 11.0-11.9 g/dLの場合、術中赤血球輸血をしない可能性は、男性68.2%、女性51.4%

# 考察

- ▶ 男性、女性ともに術前Hb  $\geq 13$  g/dLが望ましく、WHOが定義する女性の貧血Hb  $< 12$  g/dLは低い
- ▶ 術前貧血は、輸血、入院期間延長、合併症のリスクであり、Hbが1.0 g/dL減少するごとに16%死亡率が上がるという報告もある
- ▶ 人工心肺中にHct  $< 22\%$ になると、脳梗塞、心筋梗塞、低心拍出量、腎不全、人工呼吸器期間延長、肺水腫、心タンポナーデ、敗血症、多臓器不全の発生を増加させる



心臓手術前にHbを最適化することは重要である

赤血球輸血のリスクと、術後の合併症と死亡率を減少させることができる

# 考察

- ▶ 人工心肺は血液希釈、凝固因子の活性化と消費、溶血、ヘパリン誘発性出血により、周術期の輸血リスクが高くなる
- ▶ 血液希釈は体格が小さく循環血液量が少ない女性のほうが影響を受け、赤血球輸血のリスクは高くなる
- ▶ 性別よりも循環血液量の方が、術中赤血球輸血のリスクの予測因子である可能性がある
- ▶ 1単位の術中赤血球輸血を受けた群の平均Hbが12.4 g/dLであり、男性(63.5%)と女性(80.9%)は止血介入を受けなかった



術中赤血球輸血のリスクは出血よりも、術前Hbと血液希釈に関連している  
**性別に関わらず**、術前Hbを13 g/dl以上にすることは術中赤血球輸血のリスクを減らす

# 考察

- ▶ 本研究では一般的な制限輸血 (Hb 7-9 g/dL) をトリガーにして、臨床医による判断で輸血が行われた
- ▶ TRICS III studyでは、Hb 7.5 g/dL と 9.5 g/dL を輸血トリガーにした場合で、心筋梗塞、腎不全、脳梗塞、死亡の複合的なリスクにおいて有意差はなかった



術中輸血トリガーに十分なエビデンスががない



術前Hbを13 g/dL以上にすることでHbの予備量を増やし  
輸血トリガーに到達しづらくなる

# 考察

- ▶ 本研究を行った施設では、2014年から術前貧血に対して貧血の原因を精査し、治療を行っている(e.g. 鉄剤、エリスロポエチン、ビタミンB12、葉酸)
- ▶ 本研究では予定手術と準緊急手術が含まれているため、短期間でも有用な可能性があるが、さらなる検討が必要である

# リミテーション

- ▶ 本研究は単一施設で6年間実施されたものであり、実施期間中に結果が改善されている可能性がある
- ▶ 術中赤血球輸血を決定した時のHbのデータはなく、あくまでも術前Hbと術中赤血球輸血の関係性を調べているものである
- ▶ そのため、術前Hbと術後赤血球輸血の関係性については不明である
  
- ▶ 本研究は術前Hbと術中赤血球輸血のリスクを調べた研究であり、患者個人の術中赤血球輸血のリスクを調べるには、各パラメータに対してのロジスティックス回帰分析が必要である
- ▶ 加えて、単一施設による研究である



# 結語

- ▶ 心臓手術を受ける患者において、術前貧血の閾値を男性、女性ともにHb < 13 g/dLとして、貧血治療を行うことによって、術中赤血球輸血の可能性が15%未満になる