

Statistical Analysis of Factors Involved in the Occurrence of non-A, non-B hepatitis after Cardiovascular Surgery

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8171

心大血管手術後の非A非B肝炎発症に関する統計学的解析

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任：岡田 晃教授)

金沢大学医学部外科学第一講座 (主任：岩 喬教授)

高 橋 英 雄

(平成2年1月19日受付)

心大血管手術後における輸血後非A非B肝炎(以下、肝炎)は、いまなお遭遇する重篤な合併症の一つである。その原因は輸血あるいは血液製剤輸注によるウイルス感染であるが、術前、術中および術後の種々の因子は肝炎発症に深く関連すると考えられる。今回手術に伴う諸因子と肝炎発症との関連について統計学的検討をした。対象は昭和60年以降、心大血管手術を行った598人である。成人群(20歳以上)における肝炎発症率は9.0%、小児群(12歳以下)における発症率は5.2%で、成人群に高値であった。成人群では、単一変量解析の結果、手術時間、輸血量が発症群で有意に多かった。術中、術後を通しての総輸血量と肝炎発症との間には顕著な量-反応関係が認められた。また発症率の比較では男性、糖尿病既往歴のある群、膜型肺使用群、カルシウム拮抗剤使用群において発症率が高かった。年齢、体外循環時間、大動脈遮断時間、新鮮凍結血漿使用量、アルブミン製剤には有意差は認められなかった。輸血歴、肝障害の既往、血液型では発症率に差を認めなかった。個々の因子間の関連を除去する目的で多変量解析を行った。成人群における判別分析では、単一変量解析と同様、手術時間、人工心肺充填血液量が肝炎発症に関連した。また数量化Ⅲ類では肝機能障害の既往、手術時間、術後合併症が肝炎発症に関与すると推測された。しかし糖尿病の既往およびカルシウム拮抗剤使用の有無と肝炎発症との直接的関連は認められなかった。これらを総合すると、成人群では肝炎との直接的関連は手術時間と人工心肺充填血液量に認められ、特に後者ではカルシウム拮抗剤が間接的因子と考えられた。一方、小児群では肝炎発症群と、マッチドペア法により選択された非発症群との間では、体外循環時間および大動脈遮断時間が発症群に多い傾向にあった。手術時間、輸血量には有意差を認めなかった。また術前グルタミンピルビクトランスアミナーゼ(glutamic pyruvic transaminase, GPT)値と術後1カ月GPT値の差 Δ GPTを目的変数とした重回帰分析では、成人群では有意差を認めなかった術後新鮮凍結血漿量が重要な因子であることが示された。

Key words cardiovascular surgery, non-A, non-B hepatitis, multivariate analysis, blood transfusion, risk factor

輸血後非A非B肝炎(以下肝炎)は輸血および血液製剤輸注に起因するウイルス感染であり、心大血管手術後の重篤な合併症の一つである。以前より種々の予防対策が行われてきたが今なお完全には防止できないのが現状である。特に心大血管手術においては他の領域の手術に比し輸血量も多く、多量の血液製剤を使

用した人工心肺を使用するなど生体に与える侵襲が大きいためその発症頻度も他領域の手術に比べ多い。

かつて輸血後肝炎の発症に際し問題とされてきたB型肝炎においては、1972年、日本赤十字社血液センターにおいてHBs抗原スクリーニングが電気泳動法によりなされ、また1977年から逆受身赤血球凝集反応

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; CPB, cardiopulmonary bypass; DM, diabetes mellitus; FFP, fresh frozen plasma; GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamic pyruvic transaminase; γ -GTP, gamma-glutamyl transpeptidase EC 2.3.2; LAP, leucine aminopeptidase EC 3.4.11.1; LDH, lactate dehydrogenase

がスクリーニング法として用いられてからはその発症頻度は飛躍的に低下した⁹⁾。したがって輸血後肝炎のほとんどは非A非B肝炎ウイルスによる肝炎である¹⁰⁾。発生頻度も各国、各施設により様々な報告がなされており、その発症の複雑さがうかがわれる¹⁰⁾。さて、本肝炎の発症は、血液あるいは血液製剤の輸注によるウイルスの感染が直接的原因であるが、それ以外に心大血管手術では、術前、術中、術後における様々な諸因子が深く関連しながら発症に間接的影響を及ぼしており、またそれらの因子は生体の易感染性を左右することも考えられる。それにもかかわらず従来より頻繁になされてきた数々の原因究明においては諸因子が単独で解釈されることがほとんどであり¹⁰⁾、その複雑な発症形式に対して多次元的にその原因を検討した報告は少ない。そこで本研究においては諸因子に対する単一変量解析の他に、多変量解析を用い、術前、術中、術後を通しての各因子の肝炎発症に与える影響について総合的な視野から考察を加えた。

対象および方法

I. 対 象

昭和60年1月より63年7月までに、金沢大学医学部付属病院第一外科(以下当科)で施行した人工心肺装置を用いた心大血管手術症例656人を調べ、以下の肝炎診断基準により除外した58人を除く598人を対象とした。その平均年齢は41.6歳、うちわけは男性383人、女性215人である。

II. 非A非B肝炎の診断

非A非B肝炎の診断基準については1985年に肝炎研究連絡協議会および日本消化器病学会が相次いで発表しているが、両者の内容は基本的には同様であり、我々は現在おもに用いられている前者によった。すなわち血清グルタミンピルビック トランスアミナーゼ (glutamic pyruvic transaminase, GPT) の正常上限値の2倍以上の上昇が3週以上にわたって認められ、かついったんは5倍をこえたもののうち、原疾患に起因する血清 GPT の上昇、手術による術後肝障害、薬剤起因性肝障害、脂肪肝、B型肝炎、肝炎症状を呈する既知のウイルス疾患、輸血前から肝障害を有する症例、術後最低3カ月の追跡不能例は除外した。なお、当科における GPT の正常値は紫外部測定法(SSCC法)により2-39(IU/l)とした。肝炎を診断する目的で当科においては術前、術後1週間、2週間、1カ月、3カ月、6カ月、1年におけるアルカリフォスファターゼ (alkaline phosphatase, ALP) (IU/l)、ガンマ グルタミルトランスぺプチダーゼ (gamma-glutamyl transpeptidase EC 2.3.2, γ -GTP) (IU/l)、グルタメートオキサロアセテート トランスアミナーゼ (glutamate oxaloacetate transaminase, GOT) (IU/l)、GPT (IU/l)、ラクテートデハイドロゲナーゼ (lactate dehydrogenase, LDH) (IU/l)、ロイシン アミノペプチダーゼ (leucine aminopeptidase EC 3.4.11.1, LAP) (IU/l) を調べるとともに、B型肝炎ウイルス HBs 抗原タイトターの検査によりB型肝炎を

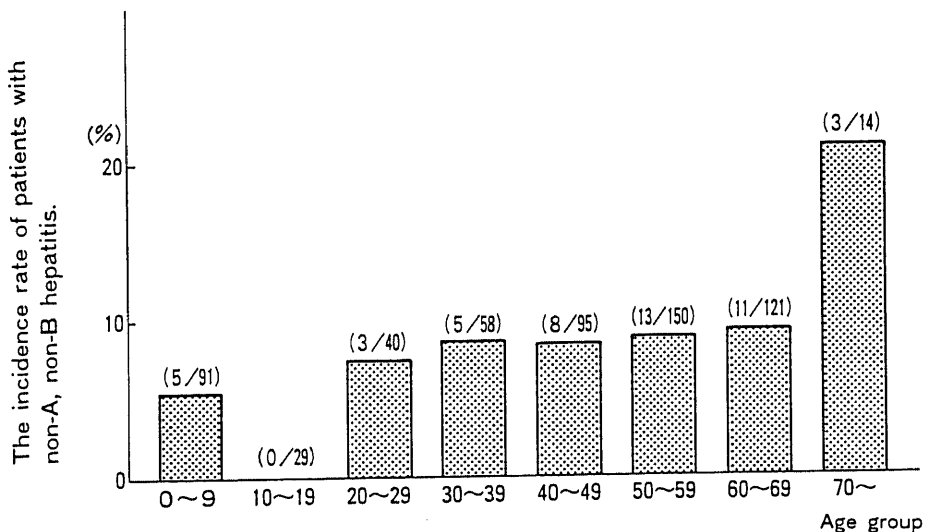


Fig. 1. The ratio of occurrence of non-A, non-B hepatitis after open heart surgery according to age group. Each value in the bar represents the number of patient of non-A, non-B hepatitis.

診断し、さらに薬剤起因性肝障害、脂肪肝、肝炎症状を呈する既知のウイルス疾患が疑われる場合にはそれぞれそれに応じた検査を施行した。本診断基準に合致した非A非B肝炎と診断できたのは、598例中48例(8.0%)であった。昭和60年以降を6カ月単位にくぎり、その発症率を見てみると、それぞれの発症率は昭和60年前期(9.5%)、昭和60年後期(7.1%)、昭和61年前期(6.0%)、昭和61年後期(9.3%)、昭和62年前期(10.3%)、昭和62年後期(14.9%)、昭和63年前期(6.2%)であった。他施設における成績に比べ、その値は同程度あるいは低い値であった¹¹⁾。

III. 成人群と小児群

年齢別にみた肝炎発症頻度は20歳未満では20歳以上に比べ明らかに低く(図1)、また一般にも成人と小児とではその発症頻度に差を指摘されており¹²⁾、さらに輸血量や生体反応は成人と小児では区別して考える必要のあることなどから、成人と小児を同一に分析することはその解釈を困難にする。そこで今回の研究では成人群を20歳以上の478人、小児群は学童期までの12歳以下の84人とし、おのおの群に対して分析し検討を加えた。なお13歳から19歳までの36人は分析に用いなかった。

成人群の内訳は男性315人、女性163人、平均年齢50.5歳であった。疾患別では虚血性心疾患群183人、不整脈群116人、弁疾患群119人、大動脈疾患群15人、先天性心疾患群35人、その他10人であった。成人群の478例中、肝炎発症例は43例(発生頻度9.0%)であった。

小児群の内訳は、男児44人、女児40人、平均年齢4.4歳であり、肝炎発症率は5例(発生頻度5.9%)であった。

IV. 分析に用いた諸因子

諸因子は術前、術中、術後因子に分けられる。術前因子として性別、年齢、肝障害、糖尿病、輸血歴の既往歴の有無、疾患群別による診断、血液型の計7因子、および術前血液生化学的肝機能検査であるALP(IU/l)、 γ -GTP(IU/l)、GOT(IU/l)、GPT(IU/l)、LDH(IU/l)、LAP(IU/l)の計6値を用いた。これらの検査値はその分布上の特徴から対数変換をし、諸分析に用いた。

術中因子としては手術時間(分)、術中輸血量(単位)、人工心肺充填輸血量(単位)、新鮮凍結血漿使用量(単位)、使用した人工心肺装置の種類(膜型定常流、膜型拍動流、気泡型定常流、気泡型定常流の4型)、大動脈遮断時間(分)、人工心肺装置使用時間(分)の計7因子を用いた。

また術後因子として使用輸血量(単位)、新鮮凍結血漿使用量(単位)、高濃度アルブミン使用量(単位)、低濃度アルブミン使用量(単位)、カルシウム拮抗剤使用の有無、術後合併症(呼吸器障害、腎障害、重症感染症、低心拍出量症候群など)の有無の計6因子および術後1カ月のGPT(IU/l)を用いた。

V. 単一変量解析

成人群、小児群の各々に対して肝炎発症群と非発症群の年齢、計7個の術中因子および術野よりの輸血量と人工心肺充填輸血量との総和である術中総輸血量、術後因子としての術後輸血量、新鮮凍結血漿使用量、高濃度アルブミン製剤使用量、低濃度アルブミン製剤使用量、また術中及び術後の総輸血量、同総新鮮凍結血漿使用量の各因子について比較した。成人群の場合、すべての因子について発症群と非発症群の分散が等しく(F検定によった)、そのため平均値の比較にはStudent-t検定を用いた。小児群の場合、肝炎発症例の5人に対して年齢、性別についてのマッチドペア法により非発症群の12例を抽出し比較した。小児群の場合の発症群と非発症群の比較においては分布型によらない方法の一つであるWilcoxon検定を用いた。

上記の因子が量的データでしかも連続量であったのに対し次の因子は質的な尺度であるため、各因子に対する発症率を比較する必要がある。その因子として、術前因子では性別、また肝障害、糖尿病、輸血歴の既往歴の有無、疾患群別(虚血性心疾患群、不整脈疾患群、弁疾患群、大動脈疾患群、その他)、血液型、術中因子では人工心肺装置の種類、術後因子ではカルシウム拮抗剤使用の有無、術後合併症の有無を用いた。なお、人工心肺装置の種類には膜型肺定常流ポンプ、膜型肺拍動流ポンプ、気泡型肺定常流ポンプ、気泡型肺定常流ポンプに分類したほか、人工肺による分類として膜型肺(膜型肺定常流ポンプ、膜型肺拍動流ポンプ)、気泡型肺(気泡型肺定常流ポンプ、気泡型肺拍動流ポンプ)にわけ、また血液ポンプによる分類として拍動流型ポンプ(膜型肺拍動流ポンプ、気泡型肺拍動流ポンプ)、定常流型ポンプ(膜型肺定常流ポンプ、気泡型肺定常流ポンプ)に分けた。成人群および小児群においてこれらの計11項目についての発症率の比較を χ^2 検定を用いて行った。

VI. 成人群における肝炎発症の有無についての判別分析

成人群においては肝炎発症の有無に従い、諸因子をもとに判別分析を行い、各因子の判別係数を求めた。判別分析は変数増加法を用い、その際のF値による変数増加の有意水準は1.5に設定した。この際、術後

GPT 値を除く量的データである因子をすべて説明変数とした。すなわち術前因子としての年齢、術前血液生化学的肝機能、術中因子として手術時間(分)、術中輸血量(単位)、人工心肺充填血液量(単位)、新鮮凍結血漿使用量(単位)、大動脈遮断時間(分)、人工心肺装置使用時間(分)および術後因子として使用輸血量(単位)、新鮮凍結血漿使用量(単位)、高濃度アルブミン使用量(単位)、低濃度アルブミン使用量(単位)を用いた。なお術前血液生化学肝機能検査値の6項目の相関がきわめて高いためその6項目についての主成分分析を行い、3項目を抽出した。成人群での主成分分析の結果は表1に各項目の主成分負荷量として示した。成分1と成分2の値から、ALPと γ -GTPとLAPが、またGOTとGPTが同一群で、さらにLDHが別の群として認められた。したがってその6項目のうちALP、GPT、LDHの3項目を判別分析に供し、その結果計14因子を説明変数に用いた。

VII. 成人群における数量化III類による質的データを中心とした総合的解析

成人群においては、本研究に用いた術前因子のうち、年齢、血液型、また糖尿病、輸血歴、肝障害の既

Table 1. Principle component loading of each liver function laboratory data

	1st component	2nd component
ALP	0.542	0.343
γ -GTP	0.729	0.305
GOT	0.733	-0.377
GPT	0.834	-0.068
LDH	0.293	-0.804
LAP	0.792	0.203
eigen value	2.78	1.04

All data were calculated by means of log transformed values.

Table 2. Means and standard deviations (S.D.) of factors of prior to, during, and subsequent to operation in adult group. The factors consist of quantitative data considered to be involved in occurrence of non-A, non-B hepatitis.

Factors	Items	Mean \pm S.D.
Prior to operation	Age	50.5 \pm 12.9
	ALP (IU/l)	145 \pm 50.5
	γ -GTP (IU/l)	23.4 \pm 24.5
	GOT (IU/l)	22.4 \pm 11.5
	GPT (IU/l)	17.0 \pm 17.7
	LDH (IU/l)	257 \pm 97.8
	LAP (IU/l)	52.5 \pm 10.6
During operation	Operation time (minutes)	295 \pm 73.7
	Blood 1 (units)	1.90 \pm 3.20
	Blood 2 (units)	3.12 \pm 2.46
	Blood 3 (units)	5.01 \pm 4.42
	FFP 1 (units)	1.19 \pm 3.04
	Aorta clamp time (minutes)	58.6 \pm 23.8
Subsequent to operation	CPB time (minutes)	118 \pm 51.3
	Blood 4 (units)	2.25 \pm 3.09
	FFP 2 (units)	5.21 \pm 7.66
	High concentrated albumin (units)	1.60 \pm 3.00
Mixed factors	Low concentrated albumin (units)	0.08 \pm 0.66
	Blood 5 (units)	7.27 \pm 6.07
	FFP 3 (units)	6.41 \pm 9.29

Blood 1, Blood units transfused by drop infusion during operation;
 Blood 2, Blood units primed in CPB;
 Blood 3, Total blood units transfused during operation;
 Blood 4, Blood units transfused after operation;
 Blood 5, Total blood units transfused during and after operation;
 FFP 1, FFP units infused during operation;
 FFP 2, FFP units infused after operation;
 FFP 3, Total FFP units infused during and after operation;

往歴の有無, 疾患群別の6因子と術前血液生化学的肝機能検査値のうちのLDH, GPTおよび術後肝炎の発症の有無の計9因子を説明変数に用い, 各因子のカテゴリに対する重み係数を求めた. さらに成分1, 2, 3を直交座標とした3次元空間に各カテゴリの係数をプロットすることにより視覚的に本症と諸因子の関連について検討した. 同様に術中, 術後因子として手術時間(分), 人工心肺装置の種類, 人工心肺時間, 人工心肺充填血液量(単位), 術後因子として使用

輸血量(単位), 新鮮凍結血漿使用量(単位), 術後合併症の有無, カルシウム拮抗剤使用の有無, 術後1カ月後のGPT値の計9因子と術後肝炎の発症の有無について分析した. 年齢, LDH, GPT, 手術時間, 人工心肺時間, 人工心肺充填量, 術後使用輸血量, 術後新鮮凍結血漿量, 術後1カ月後のGPT値についてはこれが量的, 連続的データであるため, おのおのを平均値以上と平均値未満の2つのカテゴリに分類した. なお, 数量化III類には双対尺度法を用いた¹⁰⁾.

Table 3. Numbers and ratio of factors of prior to, during, and subsequent to operation in adult group. The factors consist of qualitative data considered to be involved in occurrence of non-A, non-B hepatitis.

Factors	Items		Number	Ratio %
Prior to operation	Sex	Male	315	65.9
		Female	163	34.1
	History of liver dysfunction	(+)	39	8.2
		(-)	439	91.8
	History of DM	(+)	71	14.9
		(-)	407	85.1
	History of blood infusion	(+)	22	4.6
		(-)	456	95.4
	Diagnosis	IHD	183	38.3
		Arrhythmia	116	24.3
valve dis.		119	24.9	
vascular dis.		15	3.1	
Other		45	9.4	
Blood type	A	209	43.7	
	B	102	21.3	
	O	129	27.0	
	AB	38	7.9	
During operation	Type of CPB ¹⁾	1	136	28.5
		2	192	40.2
		3	32	6.7
		4	118	24.7
	Type of pump	Pulsatile	150	31.4
		non-pulsatile	328	68.6
	Type of oxygenator	Membrane	168	35.1
Bubble		310	64.9	
Subsequent to operation	Ca-blocker	(+)	262	54.8
		(-)	216	45.2
	Complication	(+)	88	18.4
		(-)	390	81.6

¹⁾ CPB was classified into the following types, i.e: 1. membrane oxygenator and non-pulsatile pump, 2. bubble oxygenator and non-pulsatile pump, 3. membrane oxygenator and pulsatile pump, 4. bubble oxygenator and pulsatile pump.

Ⅷ. 小児における術後 GPT と術前, 術中因子の関 係の分析

小児においては, 肝炎発症例が5例とわずかであったため, さらに手術による GPT 値の変化と諸因子との関連性を検討する目的で, 術後1カ月 GPT 値と術

前 GPT 値との差 (Δ GPT 値) を指標に各因子との相関を単相関分析および重相関分析を用いて調べた. 重回帰分析による変数選択は変数増加法によった. その際の F 値による有意水準は1.5とした. この場合の基準変数は GPT の上昇度である. 説明変数は判別分析

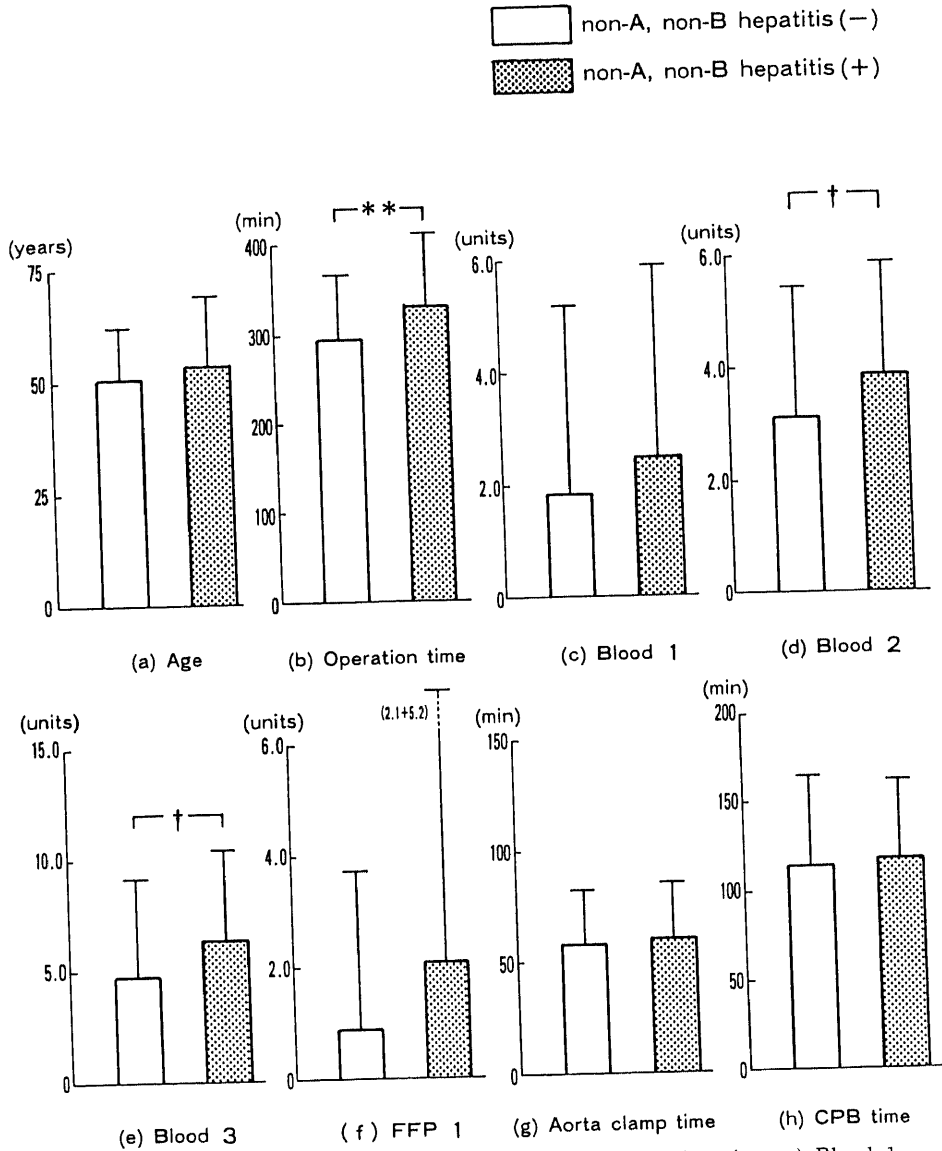


Fig. 2. Comparisons in adult group of a) Age, b) Operation time, c) Blood 1; Blood units transfused by drop infusion during operation, d) Blood 2; Blood units primed in CPB, e) Blood 3; Total blood units transfused during operation, f) FFP 1; FFP units infused during operation, g) Aorta clamp time, h) CPB time between the group without non-A, non-B hepatitis and that with non-A, non-B hepatitis. Each bar represents mean+S.D. of the values. In analysis of differences of means, Student-t test was used. * $p < 0.10$, † $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

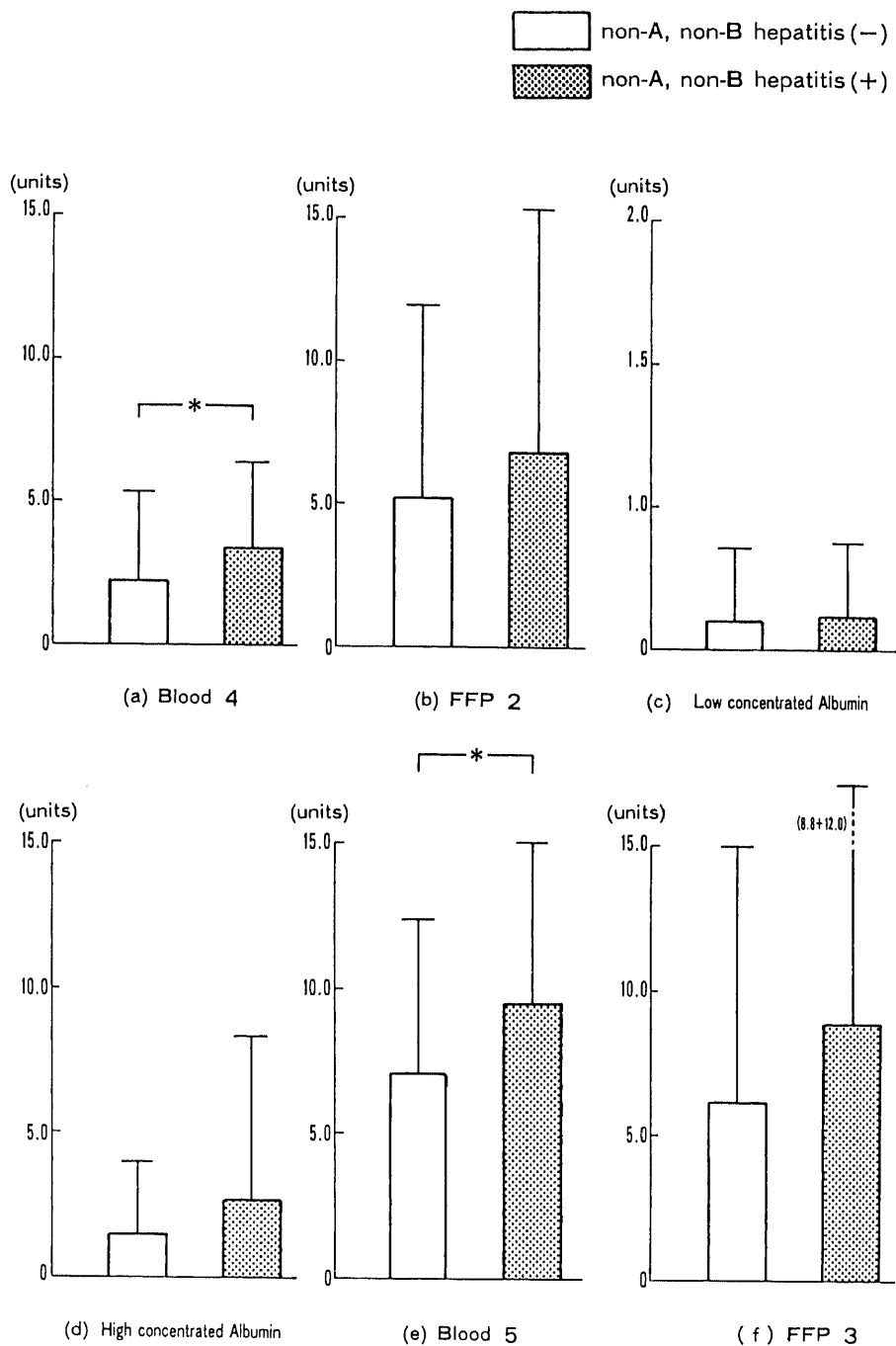


Fig. 3. Comparisons in adult group of a) Blood units transfused after operation, b) FFP units infused after operation, c) Low concentrated Albumin, d) High concentrated Albumin, e) Total blood units transfused during and after operation, f) Total FFP units infused during and after operation between the group without non-A, non-B hepatitis and that with non-A, non-B hepatitis. Each bar represents mean+S.D. of the values. In analysis of differences of means, Student-t test was used. *p<0.10, *p<0.05, **p<0.01.

の際に用いた15因子とした。

IX. 統計的有意性

すべての検定あるいは分析において両側検定を用い、その有意水準は0.05とし、それ未満を有意とみなした。また有意水準が0.1未満であるときには傾向有りとした。

成 績

各成績は成人群と小児群についてそれぞれ得られる

が、ここでは成人群でのすべての結果を示した後、小児群の結果を示すことにする。

I. 成人群における結果

1. 単一変量解析

表2は術前因子、術中因子、術後因子のうち量的データについての基本量を平均値と標準偏差によって示す。表3は各因子のうち質的データについての例数と割合を示す。

肝炎の発症の有無に従って各因子の平均値の差を比

Table 4. Ratio of occurrence of non-A, non-B hepatitis patient in each item in adult group. The factors consist of qualitative data considered to be involved in occurrence of non-A, non-B hepatitis.

Factors	Items	Ratio of occurrence of Hepatitis	P value	
Prior to operation	Sex	Male	11.7	0.003
		Female	3.7	
	History of liver dysfunction	(+)	15.4	0.146
		(-)	8.4	
	History of DM	(+)	15.5	0.038
		(-)	7.9	
	History of blood transfusion	(+)	18.2	0.123
(-)		8.6		
Diagnosis	IHD	11.5	0.115	
	Arrhythmia	11.2		
	Valve dis.	4.2		
	Vascular dis.	20.0		
	Others	2.2		
Blood type	A	8.1	0.691	
	B	9.8		
	O	10.9		
	AB	5.3		
During operation	Type of CPB ¹⁾	1	14.7	0.011
		2	5.2	
		3	15.6	
		4	6.8	
	Type of pump	Pulsatile	8.7	0.865
		Non-pulsatile	9.1	
Type of oxygenator	Membrane	14.9	0.001	
	Bubble	5.8		
Subsequent to operation	Complication	(+)	13.6	0.092
		(-)	7.9	
	Ca-blocker	(+)	11.8	0.017
		(-)	5.6	

¹⁾ CPB was classified in to the following types, i.e.: 1. membrane oxygenator and non-pulsatile pump, 2. bubble oxygenator and non-pulsatile pump, 3. membrane oxygenator and pulsatile pump, 4. bubble oxygenator and pulsatile pump.

較した(図2, 3). 術前因子である年齢においては有意な差は認められなかった. 術中因子では, 発症群における手術時間は平均327.2分であり, 非発症群における手術時間291.9分に比べ有意に長かった ($P=0.003$). 大動脈遮断時間, 人工心肺装置使用時間については有意差は見られなかった. 人工心肺充填血液量では発症群で平均3.8単位, 非発症群では3.1単位と, 発症群において多い傾向を認めた ($P=0.060$). 術中総輸血量でも, 発症群における平均値は6.3単位であり, 非発症群の平均4.9単位に比べ多い傾向がみられた ($P=0.051$). 術後因子では, 術後輸血量において発症群の3.3単位は, 非発症群の2.2単位に比し, 有意に多かった ($P=0.036$). 術後の新鮮凍結血漿使用量, 高濃度アルブミン, 低濃度アルブミン製剤の使用量には有意差はみられなかった. さらに術中及び術後を通しての総輸血量においては発症群の平均9.5単位は, 非発症群の7.0単位に対し有意に多かった ($P=0.011$).

表4では, 質的データについての各因に対してその発症率を比較した. 男女間の比較では発症率に差が認められ, 男性で11.7%, 女性で3.7%と有意に男性の発症率が高かった ($P=0.003$). 既往歴では糖尿病歴のある群では発症率は15.5%と, 糖尿病既往のない群の7.9%に比べ有意に高かった ($P=0.038$). 輸血歴および肝疾患の既往の有無による発症率には有意差はなかった. 血液型についても発症率の有意差は認められなかった. 人工心肺装置の種類について比較すると, 膜型肺定常流ポンプ, 膜型肺拍動流ポンプ, 気泡型肺定常流ポンプ, 気泡型肺定常流ポンプの4型に分

類したときには発症率に有意差はなかったものの, 人工肺による分類では膜型肺で14.9%, 気泡型肺で5.8%と, 膜型肺の使用で有意に発症率が高かった ($P=0.001$). 血液ポンプによる分類では定常流ポンプと拍動流ポンプとの間に有意差は認められなかった. 術後因子では, カルシウム拮抗剤についてみるとその使用群での発症率は11.8%, 非使用群では5.6%と使用群で有意に発症率が高かった ($P=0.017$). 術後合併症をおこした群では, 合併症のなかった群に比べ発症

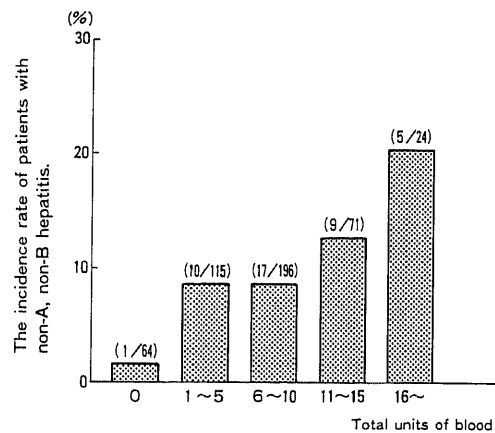


Fig. 4. The ratio of occurrence of non-A, non-B hepatitis after open heart surgery according to blood units transfused during and after operation in adult group. Each value on the bar represents the number of the patients/the number of the subjects.

Table 5. Comparisons of value of each item between membrane oxygenator and bubble oxygenator in adult group. Data were shown as mean \pm S.D..

Factors	Items	Membrane	Bubble	P value
During operation	Operation time (minutes)	346.8 \pm 83.3	301.1 \pm 66.6	0.063
	Blood 1 (units)	1.20 \pm 0.97	1.60 \pm 0.89	0.440
	Blood 2 (units)	5.50 \pm 0.52	5.20 \pm 0.46	0.280
	Blood 3 (units)	7.67 \pm 5.27	4.44 \pm 2.30	0.020
	FFP 1 (units)	2.00 \pm 6.32	2.22 \pm 3.15	0.882
	Aorta clamp time (minutes)	67.2 \pm 26.2	50.8 \pm 21.0	0.039
	CPB time (minutes)	128.1 \pm 35.6	107.1 \pm 34.5	0.060
Subsequent to operation	Blood 4 (units)	3.08 \pm 3.49	3.50 \pm 2.81	0.680
	FFP 2 (units)	4.38 \pm 6.92	9.83 \pm 10.9	0.074
	High Albumin (units)	4.54 \pm 6.78	0.39 \pm 1.04	0.007
	Low Albumin (units)	0.04 \pm 0.22	0.22 \pm 0.94	0.366
Mixed factor	Blood 5 (units)	10.8 \pm 7.89	7.94 \pm 4.00	0.141
	FFP 3 (units)	6.38 \pm 11.9	12.1 \pm 11.6	0.130

Refer the legend of Table 2 for the details of the items

率が高い傾向にあった ($P=0.092$).

術中, 術後の総輸血量と発症率との関係は, 総輸血量の増加に伴い肝炎の発症率の顕著な増加が認められ (図 4), 明かな量-反応関係が示された ($P=0.001$).

表 5 では, 発症率に有意差が顕著であった膜型肺お

よび気泡型肺において, 肝炎発症例におけるそれぞれの群の術中, 術後の各因子および総輸血使用量, 総新鮮凍結血漿使用量を比較検討した. 膜型肺使用群が術中総輸血量, 大動脈遮断時間, 高濃度アルブミン製剤使用量において有意に高値を示し (それぞれ $P=$

Table 6. Results on discriminant analysis of occurrence of non-A, non-B hepatitis in adult group using factors of quantitative data as explanatory variables.

Factors	Discriminant coefficient	F value	P value
Ope time (minutes) ¹⁾	0.007	6.02	0.015
Blood 2 (units) ²⁾	0.130	2.23	0.136
CPB time (minutes) ³⁾	0.006	1.90	0.169
Blood 4 (units) ⁴⁾	-0.083	1.81	0.179
LDH (IU/l) ⁵⁾	1.88	1.73	0.189
High Albumin (units) ⁶⁾	-0.818	1.71	0.192
Constant	-2.37	—	—
All factors ⁷⁾	—	2.58	0.018

¹⁾ Operation time

²⁾⁻⁴⁾ Refer the legend of Table 2

⁵⁾ The value of LDH was expressed as discriminant coefficient calculated by log transformed LDH

⁶⁾ High concentrated albumin

⁷⁾ The value represents the results on discriminant function analyzed by means of the 6 factors shown in the table.

Table 7. Results in adult group on quantitative analysis III¹⁾ using factors of prior to operation as explanatory variables.

No.	Items	1st Component	2nd Component	3rd Component
1	Blood type A	0.01	-0.06	-0.68
2	B	-1.03	1.34	-0.87
3	C	0.35	0.16	2.42
4	D	1.32	-3.50	-2.48
5	Diagnosis IHD	-1.40	-1.01	-0.43
6	Arrhythmia	0.74	-1.52	-0.01
7	Valve dis.	-0.85	2.44	-0.47
8	Vascular dis.	1.67	0.60	0.88
9	History of (-)	0.33	0.05	-0.01
10	liver dysfunction (+)	-4.64	-0.74	0.18
11	Non-A, non-B hepatitis (-)	0.20	0.18	-0.32
12	(+)	-2.29	-2.04	3.69
13	History of DM (-)	0.51	0.38	0.14
14	(+)	-3.80	-2.85	-1.06
15	History of blood (-)	0.16	-0.18	-0.32
16	transfusion (+)	-3.56	3.99	7.00
17	Pre operation LDH 1 ¹⁾	0.29	-1.48	0.22
18	LDH 2 ³⁾	-0.43	2.18	-0.32
19	Age 1 ⁴⁾	1.36	0.13	0.60
20	2 ⁵⁾	-1.70	-0.16	-0.75
21	Pre operation GPT 1 ⁶⁾	0.57	-0.79	0.79
22	2 ⁷⁾	-0.79	1.09	-1.10

¹⁾ Quantitative analysis III was performed using the dual scaling.

²⁾ below 257 (IU/l), ³⁾ above 257 (IU/l).

⁴⁾ below 50.5 (years), ⁵⁾ above 50.0 (years).

⁶⁾ below 17.0 (IU/l), ⁷⁾ above 17.0 (IU/l).

0.020, $P=0.039$, $P=0.014$), また手術時間および体外循環時間においても膜型肺使用群が長い傾向にあった (それぞれ $P=0.063$, $P=0.060$).

2. 判別分析による結果

量的データで示される14因子をもとに判別分析を行った (表6). 変数増加法により採択された因子は手術時間, 人工心肺充填血液量, 人工心肺時間, 術後輸血量, 術前 LDH 値および高濃度アルブミン製剤使用

量の6因子であった. この6因子による判別関数を用いた場合のマハラビノスの汎距離は0.44であり, 肝炎発症の有無を有意に判別できることが示された ($P=0.018$). 特に手術時間はその判別係数に対する有意確率が0.015と低く, それが肝炎発症の有無に大きく貢献することが認められた.

3. 数量化Ⅲ類による結果

数量化Ⅲ類に用いた因子は, 質的データ以外に単

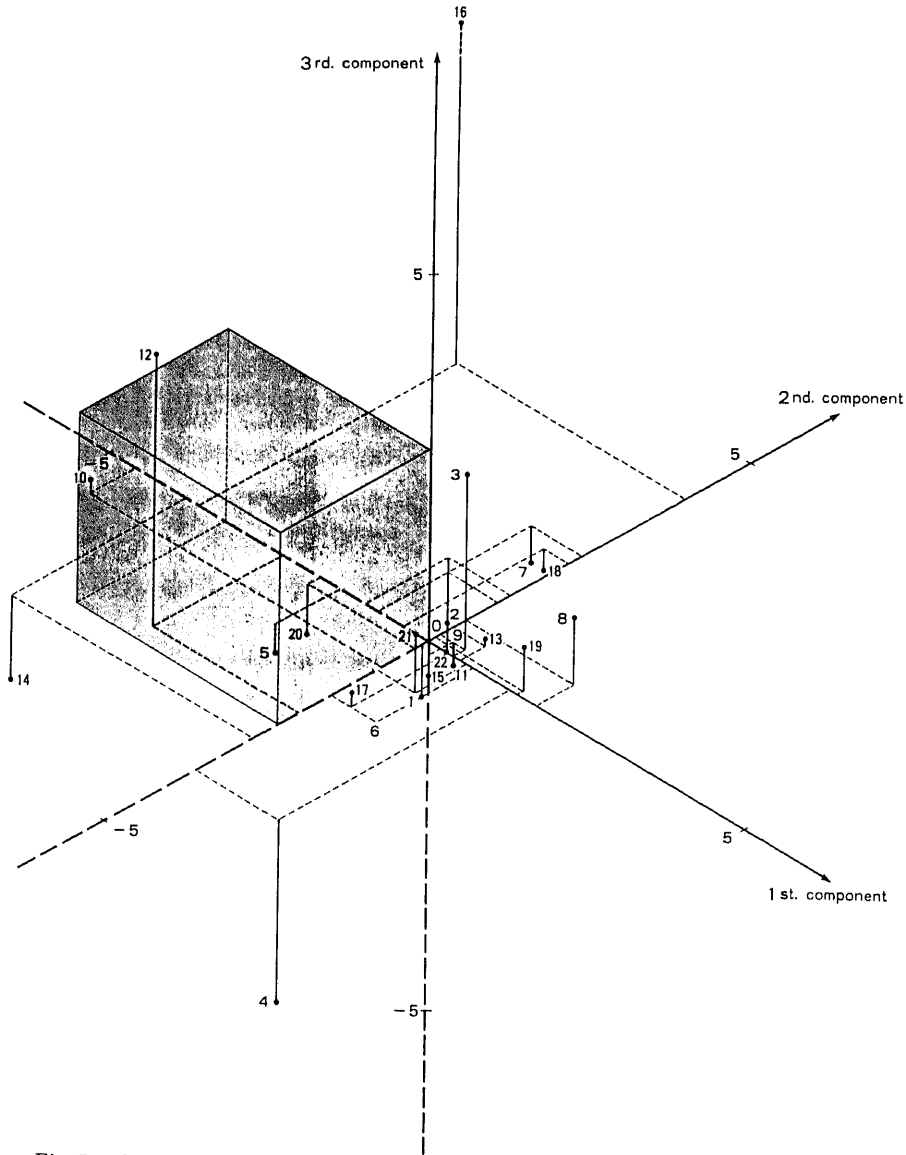


Fig. 5. Schematic figure of steric positions obtained by the dual scaling methods in adult group, of non-A, non-B hepatitis and the factors of prior to the operation considered to be involved in non-A, non-B hepatitis. Refer for the numbers of the figure for Table 7.

一変量解析および判別分子により肝炎の発症と関連が認められた量的データから構成された。表7に術前因子を中心とした因子における各カテゴリに対する重み係数を示す。成分1, 2, 3の固有値はそれぞれ0.54, 0.50, 0.43であり, その有意確率はそれぞれ0.00, 0.00, 0.01であった。従って3成分における各カテゴリの重み係数は有意であると認められた。それぞれのカテゴリに対する空間的位置を図5に示す。肝炎に対する空間的位置が肝障害の既往ありの位置に近く, この両者の密接な関連が認められた。さらに疾患群のうちでは虚血性心疾患群および不整脈心疾患群の近くに位置した。輸血既往歴の位置も比較的肝炎発症群の近くに位置することが認められた。表8は術中, 術後因子を中心とした因子における各カテゴリの重み係数を示す。成分1, 2, 3の固有値は0.61, 0.44, 0.40であり, その有意確率はそれぞれ0.00, 0.00, 0.04であった。この場合も同様に各因子の値に有意性を認めた。図6は表8で得られた値に対する空間的關係を示す。その立体的關係から肝炎の発

症群が手術時間, 術後合併症, 術後 GPT 値の近くに位置することが認められた。さらに, 膜型定常流および膜型拍動流の線上付近に位置することも観察された。

II. 小児における結果

マッチドペア法によって対象とした肝炎発症群5例, 非発症群12例計17例について小児における肝炎発症の有無に従って各因子の平均値の差を比較した(表9)。分析に用いた因子は成人の術中, 術後因子のうち低濃度および高濃度アルブミンをのぞいた計11個である。術中因子では, 大動脈遮断時間では発症群平均77.6分, 非発症群37.2分であり, また人工心肺装置使用時間では発症群平均117.8分, 非発症群81.7分と, それぞれ発症群において多い傾向が認められた($P=0.08$, $P=0.09$)。本研究の成人において肝炎の発症因子として認められた手術時間, 術中総輸血量, 術後輸血量, 術中及び術後を通しての総輸血量には有意差は観察されなかった。

表あるいは図に示さなかったが質的データについ

Table 8. Results in adult group on quantitative analysis III¹⁾ using factors of during, and subsequent to operation as explanatory variables.

No.	Items	1st component	2nd component	3rd component
1	Type of CPB ²⁾ 1	0.74	0.58	-2.52
2	2	-1.39	-0.54	0.34
3	3	1.36	-5.55	1.72
4	4	1.53	1.77	2.79
5	Ca-blocker (-)	-1.13	-0.85	-0.03
6	(+)	1.37	1.03	0.03
7	Complication (-)	-0.32	0.34	-0.12
8	(+)	1.58	-1.71	0.59
9	Non-A, non-B hepatitis (-)	-0.20	0.15	0.31
10	(+)	2.28	-1.70	-3.56
11	Operation time 1 ³⁾	-0.75	0.69	-0.24
12	2 ⁴⁾	1.26	-1.16	0.41
13	Operation blood 1 ⁵⁾	-0.44	2.43	-0.62
14	2 ⁶⁾	0.27	-1.50	0.38
15	CPB time 1 ⁷⁾	-0.71	0.95	-0.38
16	2 ⁸⁾	1.14	-1.51	0.61
17	Post blood 1 ⁹⁾	-0.83	-0.01	-0.46
18	2 ¹⁰⁾	2.19	0.03	1.20
19	Post FFP 1 ¹¹⁾	-0.76	-0.43	-0.81
20	2 ¹²⁾	1.64	0.92	1.73
21	1 month-GPT 1 ¹³⁾	-0.90	-0.17	-0.93
22	2 ¹⁴⁾	1.49	0.29	1.55

¹⁾ Quantitative analysis III was performed using the dual scaling.

²⁾ Refer the legend of Table 4.

³⁾ below 295 (minutes), ⁴⁾ above 295 (minutes).

⁵⁾ below 7.27 (units), ⁶⁾ above 7.27 (units).

⁷⁾ below 118 (minutes), ⁸⁾ above 118 (minutes).

⁹⁾ below 2.25 (units), ¹⁰⁾ above 2.25 (units).

¹¹⁾ below 5.21 (units), ¹²⁾ above 5.21 (units).

¹³⁾ below 17.9 (IU/l), ¹⁴⁾ above 17.9 (IU/l).

て発症率を比較した結果においては、性、血液型、カルシウム拮抗剤、術後合併症の有無のいずれにおいても、有意な差を認めなかった。

12歳以下の小児84例における、 Δ GPT と各因子の相関係数を表10に示す。有意差が見られたのは GPT 前値のみで、それとは正の相関を認めた。また人工心肺装置使用時間と高濃度アルブミンにおいては正の相関を有する傾向が認められた。

また、この13因子を説明変数とし Δ GPT を目的変数とした重回帰分析の結果、全体の F 値は1.28とさほ

ど大きくなかったが、術後の新鮮凍結血漿量が比較的大きい F 値 ($F=3.9$) をもって Δ GPT に寄与することが認められた (表11)。

表12では、 Δ GPT を指標として性、肝炎発症の有無、血液型、人工肺の種類、術後合併症の有無について比較した。有意差が見られたのは人工肺の種類だけであったが ($P=0.029$)、膜型人工肺使用時には GPT が術前後において有意に上昇を示すという結果を対応のある t 検定より得た ($P=0.001$)。この膜型人工肺における Δ GPT の平均値0.15は術前値12.8の1.41倍に

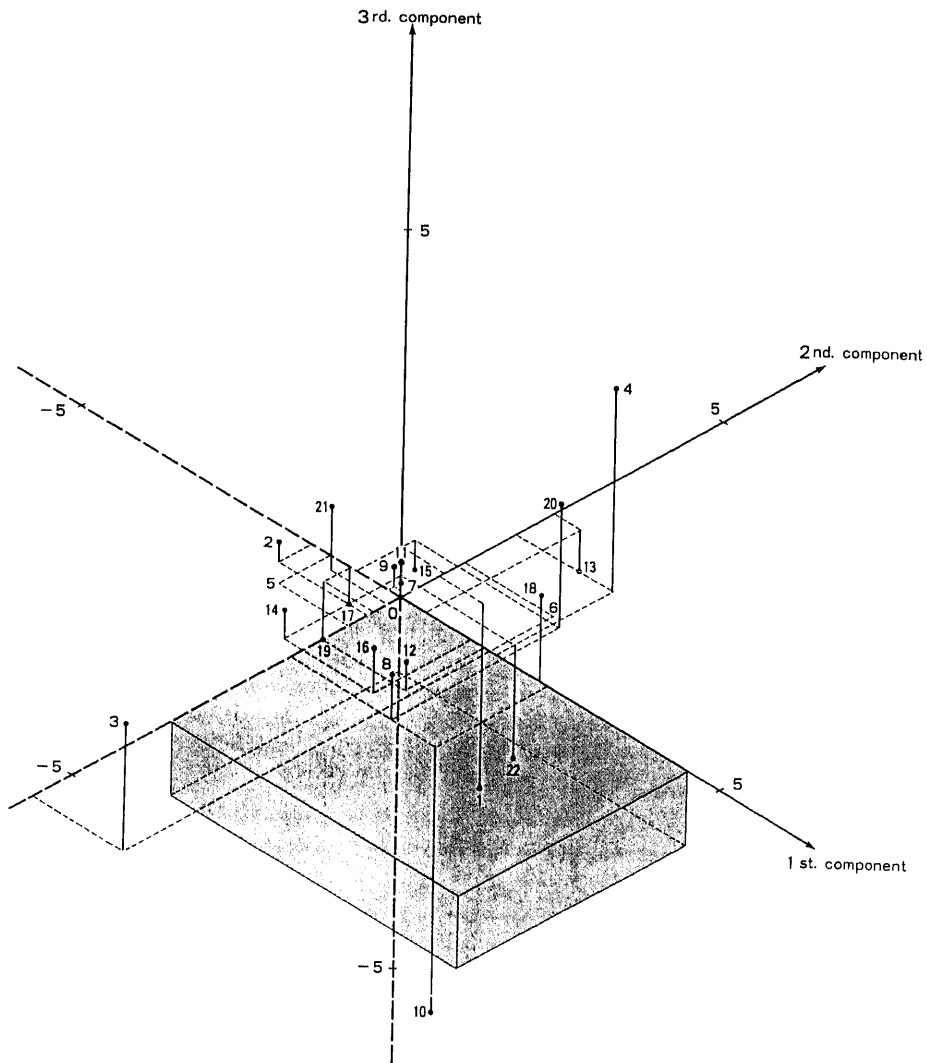


Fig. 6. Schematic figure of steric positions obtained by the dual scaling methods in adult group, of non-A, non-B hepatitis and the factors of during and subsequent to operation considered to be involved in non-A, non-B hepatitis. Refer for the numbers of the figure for Table 8.

Table 9. Comparisons of factors of prior to, during, and subsequent to operation according to occurrence of non-A, non-B hepatitis in pediatric group.

Factors	Items	Hepatitis (-)	Hepatitis (+)	P value
During operation	Operation time (minutes)	219±61.3	307±162	0.290
	Blood 1 (units)	1.20±0.97	1.60±0.89	0.442
	Blood 2 (units)	5.50±0.52	5.20±0.46	0.280
	Blood 3 (units)	6.70±1.12	6.80±0.84	0.861
	FFP 1 (units)	1.33±2.31	0.80±1.79	0.653
	Aorta clamp time (minutes)	37.2±9.51	77.6±40.2	0.078
	CPB time (minutes)	81.7±28.5	117.8±55.1	0.090
Subsequent to operation	Blood 4 (units)	0.53±0.50	1.00±1.73	0.573
	FFP 2 (units)	2.50±5.70	2.40±2.07	0.970
Mixed factor	Blood 5 (units)	7.23±1.28	7.80±2.49	0.532
	FFP 3 (units)	3.83±7.47	3.20±3.56	0.861

Refer the legend of Table 2 for the details of the items.

Table 10. Correlations of Δ GPT to factors of prior to, during, and subsequent to operation in pediatric group.

Items	Correlation coefficient	P value
Age (years)	-0.03	0.848
Operation time (minutes)	0.23	0.102
Blood 1 (units) ¹⁾	-0.19	0.184
Blood 2 (units) ¹⁾	0.12	0.394
FFP 1 (units) ¹⁾	-0.09	0.555
CPB time (minutes)	0.25	0.079
Aorta clamp time (minutes)	0.22	0.205
Blood 4 (units) ¹⁾	0.20	0.175
FFP 2 (units) ¹⁾	-0.18	0.203
High albumin (units) ²⁾	0.27	0.060
Low albumin (units) ²⁾	0.00	0.000
Pre GPT (IU/l)	0.30	0.036

¹⁾ Refer the legend of Table 2

²⁾ Refer the legend of Table 5

Table 11. Results on multiple regression analysis for Δ GPT using factors of quantitative data as explanatory variables in pediatric group.

	Standard partial regression coefficient	F value	P value
Post FFP (units) ¹⁾	-0.43	3.86	0.061
Pre GPT (IU/l) ²⁾	0.29	2.72	0.112
All factors ³⁾	-	1.28	0.298

¹⁾ FFP volume transfused after operation.

²⁾ The value represents the results on multiple regression function analyzed by means of the two factors shown in Table 11.

³⁾ The value of pre GPT was expressed as discriminant coefficient calculated by log transformed pre GPT.

Table 12. Comparisons of Δ GPT in each category in quantitative data in pediatric group.

Items	Mean \pm S.D.	P value	
Sex	Male	-0.08 \pm 0.50	0.179
	Female	0.08 \pm 0.30	
Non-A, non-B hepatitis	(-)	-0.01 \pm 0.45	0.745
	(+)	0.05 \pm 0.42	
Blood type	A	-0.03 \pm 0.47	0.694
	B	0.16 \pm 0.24	
	C	-0.02 \pm 0.41	
	AB	-0.12 \pm 0.25	
Type of oxygenator	Membrane	0.15 \pm 0.38	0.029
	Bubble	-0.11 \pm 0.42	
Complication	(-)	-0.01 \pm 0.43	0.490
	(+)	0.14 \pm 0.18	

あたる18.1にまで上昇することを示している。

考 察

非A非B肝炎ウイルスが発見されていない現在、そのスクリーニングも普及してきてはいるものの、まだ信頼しうる確実な方法ではないと思われる。本症に罹患するかどうかはある程度多数の供血者の中から非A非B肝炎ウイルスを有する血液を引き当てる確率的な問題となってくるわけで、輸血量が多ければ多いほど発症率が高くなると考えられる。Federicoら¹⁰⁾は輸血のみならず同時に輸注されたフィブリノーゲン、プロトロンピンなどの凝固因子製剤の使用によっても有意に発症率の増加をみたとしている。一方で、このウイ

ルスに感染してから肝炎の発症に至るか否かは、生体側の種々の条件が関与すると考えられる。すなわち血液あるいは血液製剤などを介してのウイルス感染による直接的な原因以外に、術前、術中そして術後を通しての各因子が生体の易感染性あるいは易発症性に影響を及ぼし、感染から発症にいたるものと思われる。そこで我々はその種々の因子を単一変量解析並びに多変量解析を用いて多次的な角度から総合的に解析した。そもそも心大血管手術時の諸因子は互いに密接な関連がありそれら諸因子を単独で扱うことは他の因子を無視しかねない。この一連のつながりを考慮してはじめて肝炎発症の危険因子を抽出できると考えられる。従ってその目的において多変量解析は非常に有用であると思われる。これまで単一的な解析は数多くなされているが多変量解析を用いての検討は散見するのみであり¹⁷⁾、しかも本研究の如く判別分析および数量化III類を中心として多方面から考察を加えた報告は初めてである。

Au 抗原の発見により HBs 抗原スクリーニングが実施されるようになってから B 型肝炎は減少してきているが¹⁸⁾、そのウイルスの正体が明らかにされていない非A非B肝炎の発症率は、今日なお高率であり、報告者により 7-30% の頻度で発生するといわれている⁹⁻¹⁰⁾。当科における発症頻度は 8.0% と報告例の中では低い方であった。発症頻度に相違がある理由は明かではないが、各施設における設定基準値の違い、各地域によるキャリアのばらつき、本症は術後 GPT の値をもとに診断されるとはいえ診断の定義付けがやや主観にたよること、また地域による供血者の基準の違いなどによるものと思われる。

肝炎の診断に際しては、臨床上輸血後肝炎と診断するのにまぎらわしい薬剤性肝障害あるいはいわゆる術後肝機能障害などが多々見られる。我々ではできる限り厳密に判定するため、とくに除外診断として紛らわしい薬剤性肝障害を慎重に取り扱ったうえで厚生省肝炎連絡協議会の通達する基準により調査を行い、以上の結果を得た。

術後肝炎の発症にくわえ、留意すべき点の一つに将来おこりうる慢性肝炎や肝硬変への移行の可能性という問題がある。Norkrans ら¹⁹⁾は非A非B肝炎のうち 7% が慢性肝炎に進行したと述べている。また同様の報告を Weiland²⁰⁾が行い、それによると 25% が慢性肝炎に移行した。B型肝炎においては遷延化、慢性化への移行が見られることはないが、非A非B肝炎においては慢性化がしばしば見られ、その際には将来の肝硬変、さらには肝癌の発症という問題も生じてくるわけ

で危惧されるべき点である²¹⁾。我々の場合は、その追跡期間が最長で 3 年半と短かったため、明らかに慢性期に移行したと思われる症例は 2 例に認めただけであった。

なお、今回は成人群と小児群に大別して検討を行った。その理由は、成人と小児とでは手術施行の原疾患を異にすることや、あるいは使用する輸血量、手術時間あるいは血液製剤の使用量に差があることに加え、生体の免疫能、手術に対する反応が著しく異なることも予想されるからである。しかも、本研究での肝炎の発症率が成人群で 9.0%、小児群で 5.2% と相違が見られるため、成人群と小児群とでの解析を別々に行うことが妥当と考えた。したがって本稿においても成人群、小児群を分けて考察した。

I. 成人群

術前因子についてみると、男性群では女性群よりも高頻度に発症し、また糖尿病の既往を有する群では、既往を有しない群にくらべ発症率が有意に高かった。しかしながら糖尿病歴と肝炎発症についての因果関係についてはこれまであまり論じられてきておらず、糖尿病単独で肝炎の発症を論じることより他の因子との関連において推察することが重要である。その意味で術前因子を多次的に分析した数量化III類による結果は意義深い。双対尺度法による数量化III類の結果では糖尿病の既往歴を有する群と虚血性心疾患群がかなり近い場所に位置することが認められた。同時にこの両群は高齢者群や過去の肝疾患の既往を有する群にも近い位置にあった。そしてこれらの 4 つの群のほぼ等距離の位置に肝炎発症群が位置することが認められた。従って単一変量解析によって糖尿病歴と肝炎発症との関連が予想されたが、術前因子だけにおいても糖尿病歴が年齢や虚血性心疾患、さらには肝疾患既往を有するという因子を介して肝炎発症にいたることが窺い知れた。すなわち糖尿病歴と肝炎発症との直接的な因果関係は否定的であると考えられた。

術中因子では、手術時間において肝炎発症群と非発症群との間に有意差が認められた。この成績は諸家²²⁻²⁴⁾の報告と一致していた。しかしながら釘宮ら²²⁾が指摘しているごとく手術時間そのものが肝炎発症と直接的に関与しているのか、あるいは手術時間の延長にともなう輸血量の増大が影響を及ぼしているのか従来の検討では評価は困難であった。著者の行った多変量解析を用いた検討は、1 つには交絡的因子を除外することを目的として行っており、その結果からも手術時間は判別分析、また数量化III類においても非常に有意な因子として示唆された。従って手術時間そのもの

が肝炎発症に対して直接的な関与をもたらしているものと推測される。手術時間の延長にともない内分泌機能、凝固線溶系などの異常は当然考えられる問題であるが、さらに鬼頭ら²⁰は体外循環下ではリンパ球、T細胞、B細胞、免疫グロブリン、補体の減少がみられたとしており、手術時間が長いほどこれらの因子が影響をおよぼし生体の免疫能低下に伴って肝炎発症の増加に至る可能性も考えられる。

術中の輸血量においては、体外循環中には低体温、ホルモンバランスなどの影響により生体の反応が異なる可能性もあるため、術中の総輸血量以外にも術野よりの輸血量と人工心肺充填血液量とに分けて検討した。まず総輸血量では有意差こそなかったものの発症群において非発症群よりも多い傾向が認められた。判別分析の結果では特に人工心肺充填血液量が手術時間について肝炎発症に寄与することが認められた。従って術中の輸血の中でも特に人工心肺充填量と肝炎発症との関連が示唆された。

他の術中因子では、膜型人工肺と肝炎とに深い関連が認められた。一般に膜型肺は気泡型肺に比べ酸素化能力においては劣るとされているが赤血球崩壊の頻度は低く長時間の手術に使用されることが多い。本研究においても膜型肺使用群では気泡型肺使用時に比べ手術時間が長い傾向が認められ、この手術時間の延長が膜型肺の肝炎の発症頻度を高める主な原因と考えられる。数量化Ⅲ類より導かれた各群の空間的位置関係からも、膜型定常流型人工心肺と膜型拍動流型人工心肺を結ぶ線上近くに手術時間の長い群が位置し、また比較的この線上近くに肝炎発症群が存在していた。このことは上述の膜型肺が手術時間という因子を介して肝炎発症に関わってくることを示している。術後因子では、術後輸血量以外ではカルシウム拮抗剤使用群に高率に肝炎発症を認めた。カルシウム拮抗剤使用群と非使用群において諸因子を比較検討してみたところ、人工心肺充填血液量および人工心肺使用時間においてカルシウム拮抗剤使用群が有意に多く、したがってこの両因子が関与して使用群に肝炎の発症率が高かったものと思われる。この推論は数量化Ⅲ類の結果からも裏付けられる。すなわち肝炎発症の位置はカルシウム拮抗剤使用の位置とさほど近い関係が認められなかったことにより他の因子、特に人工心肺充填血液量、人工心肺装置使用時間が影響を及ぼして間接的に肝炎発症と関わったと考えられる。

一方、術後合併症を有した群はその数量化Ⅲ類の空間的位置から肝炎発症と非常に緊密な関係を有することが認められた。この関係は、単一変量解析におい

て、術後合併症を有さない群との間に肝炎の発症率に有意差が認められたことから認められる。従って数量化Ⅲ類の結果は、手術時間あるいは輸血量を除外した上で、術後合併症そのものが肝炎発症と関連を有することを示唆している。今回、本研究中に認められた術後合併症には、呼吸器合併症、腎不全、低心拍出量症候群などがあり、逆にいえば一般状態の悪化という共通の土台のもとに免疫能低下などの生体条件下とあいまって肝炎および他の合併症の同時発症にいたる可能性が推測される。

術中および術後を通した総輸血量と肝炎発症との相関関係は、手術時間とならんで以前より諸家により指摘されている点であり、中島ら²⁰は輸血総量が21単位以上とそれ以下の群で有意に肝炎発症率に差があったとしている。我々の検討でも術中および術後を通しての総輸血量と肝炎発症との間には明かな量-反応関係が認められた。血液量が多いほど非A非B肝炎ウイルスに接する機会が多いため肝炎発症率が増加することは十分に考えられるが、その一方で輸血量が多いほど輸注される非A非B肝炎ウイルスの抗体も増加し、発症率が低下するという報告もある。しかしながら我々の検討ではそのような結果は得られなかった。

非A非B肝炎ウイルスの正体が確定されていない現在、講じられている予防対策には、1つには供血者の選択の強化として血清グアナゼ値を用いた供血スクリーニング^{27,28}、また供血者 GPT の基準の強化など²⁹があり、またもう1つには輸血使用量の軽減を目的とした自家血の使用³⁰⁻³²、無血体外循環³³、出血量減少による輸血量削減³⁴、成分輸血法³⁵など、その他免疫グロブリン製剤の使用^{36,37}などがある。それぞれに効果は認めているものの、さらに本研究で示してきたような手術時間の短縮、人工心肺充填血液量の減少、さらに膜型人工肺の改良などでより一層の肝炎発症率の低下が期待されるものと思われる。今回、我々が検討しなかった肝炎の潜伏期間、発症期間なども考慮することにより、さらに一層多次元的な解釈が可能になると考えられる。

II. 小児群

小児においては、成人の場合とはことなり手術時間ならびに輸血量が本症に関わる可能性は極めて低いことが示唆される。また大動脈遮断時間、人工心肺装置使用時間は有意差は認められなかったものの発症群に多い傾向が認められたことから肝炎との関連についてはかなり慎重に扱わなければならない。ところでΔGPT(術後1カ月GPTと術前GPTとの差)は、心大血管手術の肝臓に及ぼす影響について肝炎の発症も

含めて検討する目的で用意された。従ってこの指標との相関関係は肝炎の発症を含めた肝障害を予測する意味を有する。この結果から新鮮凍結血漿や膜型人工肺の使用が肝臓への負荷が大きいことが推察された。しかも成人で見られた手術時間、輸血量においては小児の場合有意な差が観察されなかったことは非常に興味深い。

発症率では、文献上同一施設内での成人群と小児群を比較した報告はないが、われわれの施設における結果では小児群の肝炎発症率は5.9%と成人群に比べると低率であり、成人とはその発症機序を異にすると考えられた。

小児群単独の報告では、二宮ら³⁰⁾は小児における肝炎の発症予防として免疫グロブリン製剤、肝庇護剤、ならびに内服薬の併用をあげ、3者併用群においては肝炎の発症は認めなかったとしている。また橘ら³¹⁾は同じく免疫グロブリン製剤の使用によって肝炎の発症を有意に低下させることができたことを述べている。本研究の手術症例でも全例に免疫グロブリン、肝庇護剤を使用しているが、小児の肝炎の発症特異性を検討するにはさらにより深い因子の関与を考えなければいけない。また同じく二宮ら³⁰⁾は、新鮮凍結血漿は肝炎の発症の有無に関与しなかったとしているが、この方法が無作為化研究を行っていないことを考えれば、本研究において重回帰分析による結果から得られた新鮮凍結血漿の危険度は一考に値する。そもそも新鮮凍結血漿は現在の製造過程ではウイルスの不活化を目的とした加工処理が完全にはなされておらず、そのためその量の多大なることは肝炎の発症に十分つながることも予想される。一方、膜型人工肺の使用が成人群の場合と同様、肝障害に関与を示したが、小児と成人とは意義は多少異なってくると考えられる。小児の場合では、成人群の場合に見られた様な、膜型肺の使用が輸血時間、輸血量ならびに手術時間の延長を通して間接的に肝炎の発症につながるという図式は考えにくい。それは Δ GPT を指標にしたときの寄与因子に輸血量、手術時間を含まなかったことから認められるように、この膜型人工肺の使用はその他の因子を介した発症要因と推定される。この指標が特に肝障害に対するものであることを考え合わせれば本研究の結果は小児の場合、同じ輸血量や手術時間であっても膜型肺の使用は、より肝臓への負担が大きいことを示唆している。

結局、成人と小児との肝炎発症因子には大きな違いがあるためこの点を考慮した上で発症の予防に取り組む必要があると思われる。

結 論

心大血管手術後の重篤な合併症の一つである輸血後非A非B型肝炎の発症に関わる諸因子に対し統計学的に単一変量解析ならびに多変量解析による検討を行い、以下の結果を得た。

1. 単一変量解析では、成人群で手術時間、輸血量が発症群に有意に多かった。輸血量と肝炎発症との間には顕著な量一反応関係を認めた。膜型肺使用群が気泡型肺使用群に比べ有意に肝炎発症率が高かったが、その原因は数量化III類によれば手術時間の遷延があげられた。

2. 成人群では新鮮凍結血漿使用量、血液製剤の使用量、人工心肺時間、大動脈遮断時間は発症に有意には関連しなかった。

3. 成人群における判別分析では、手術時間および人工心肺装置充填血液量が肝炎発症に関与していた。

4. 数量化III類によれば肝機能障害の既往、手術時間、術後合併症が肝炎発症の危険因子であった。

5. 小児群では、発症群で体外循環時間、大動脈遮断時間が多い傾向にあった。手術時間、輸血量には有意差を認めなかった。

6. 小児群では、重回帰分析により新鮮凍結血漿使用量が術後のGPT値上昇に大きく関与していた。

7. 成人と小児では肝炎発症に関与する因子は異なっていた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、終始懇篤な御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部公衆衛生学講座岡田晃教授、同外科学第一講座岩橋教授に深甚なる謝意を表します。さらに直接の御指導を賜りました中村裕之博士をはじめ金沢大学医学部公衆衛生学講座、ならびに同外科学第一講座の諸先生方に深く感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第20回日本心臓血管外科学会学術総会(岡山, 1990)において発表した。

文 献

- 1) 片山 透: 輸血後非A非B型肝炎の疫学. 肝胆膵, 14, 523-527 (1987).
- 2) 片山 透: 輸血後のウイルス肝炎発生状況. 輸血後肝炎に関する研究. 厚生省血液研究事業昭和56年度研究報告集, 64-70 (1981).
- 3) Ascione, A., Forte, G., Amitrano, L. & Vacca, C.: Serological Markers of Hepatitis B virus Infection in Healthy volunteer Blood Donors in Campania (Southern Italy). Vox. Sang., 41, 146-150 (1981).

- 4) 関口定美: 輸血後肝炎の発症頻度. 日医新報, 3200, 126-127 (1985).
- 5) Richard, D. & Kahn, D.: Post transfusion hepatitis, current perspectives. Ann. intern. Med., 92, 539-546 (1980).
- 6) Alter, H., Holland, P., Purcell, R. & Schmidt, P.: Post transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen positive donors. Ann. intern. Med., 77, 691-699 (1972).
- 7) Alter, H., Purcell, R., Holland, P. & Koziol, D.: Donor Transaminase and Recipient Hepatitis, impact on Blood Transfusion Services. JAMA., 246, 630-634 (1981).
- 8) Tremolada, F., Chiappetta, F., Noventa, F. & Realdi, G.: Prospective study of posttransfusion hepatitis in cardiac surgery patients receiving only blood or also blood products. Vox Sang, 44, 25-30 (1983).
- 9) Knondell, R. G., Conrad, M. E. & Ginsberg, A. L.: Efficacy of prophylactic gammaglobulin in preventing non-A, non-B posttransfusion hepatitis. Lancet, 1, 557-561 (1976).
- 10) Mattsson, L., Aberg, B., Weiland, O., Mikael, S. & Davilen, J.: Non-A, Non-B Hepatitis after open-heart surgery in Stockholm, Declining incidence after introduction of restrictions for blood donations due to the human immunodeficiency virus. Scand. J. Infect. Dis., 20, 371-376 (1988).
- 11) Cossart, Y. E., Kirsch, S. & Ismay, S.: Post transfusion hepatitis in Australia, Report of Australian Red Cross study. Lancet, i, 208-213 (1982).
- 12) Tremolada, F., Realdi, G., Noventa, F., Alberti, A., Pornada, E. & Galluci, V.: Post transfusion hepatitis in Italy. Lancet, 1, 853-854 (1982).
- 13) Hitoshi, O., Yasuko, N., Atsushi, K., Yasuyuki, A. & Nakao, I.: Two distinct types of Non-A, Non-B hepatitis in a cardiovascular Surgical Unit. J. Med. Virol., 11, 105-113 (1983).
- 14) 西里静彦: 尺度法とその関連領域, 文献目録に見る最近の動向(1). 行動計量学, 4, 74-96 (1977).
- 15) 西里静彦: 尺度法とその関連領域, 多次元尺度法の研究に関する最近の動向(2). 行動計量学, 5, 37-56 (1978).
- 16) Federico, T., Michele, L., Carlo, A. & Giuseppe, R.: Blood-Transmitted and Clotting-Factor-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis. J. Clin. Gastroenterol., 10, 413-418 (1988).
- 17) 坂本 徹, 中原秀樹, 横山基幹, 藤原 等, 斧田大公望: ヒト免疫グロブリン製剤の開心術輸血後肝炎に対する予防効果-投与法からみた臨床評価. 日胸外会誌, 32, 62-69 (1984).
- 18) Blumberg, B., Alter, H. & Visnich, S.: A new antigen in leukemia sera. JAMA, 191, 101-106 (1965).
- 19) Norkrans, G. & Iwarson, S.: Clinical epidemiological and prognostic aspects of hepatitis non-A, non-B, a comparison with hepatitis A and B. Scand. J. Infect. Dis., 11, 259-264 (1979).
- 20) Weiland, O.: Hepatitis A. Aspects on prophylaxis and a comparison with hepatitis B and hepatitis non-A, non-B on epidemiology and prognosis. Scand. J. Infect. Dis., Suppl., 28, 1-73 (1981).
- 21) 小林研二, 門田守人, 後藤満一, 左近賢人, 森武貞, 岡村 純: 輸血後肝炎の臨床-診断, 経過および治療-. 外科, 48, 1486-1490 (1986).
- 22) 釘宮敏定, 岡 忠之, 草場英介, 福島健一, 黒岩正之, 高木正剛, 宮川尚孝, 高木雄二, 富田正雄: 開心術症例における輸血後肝炎の検討. 日外会誌, 84, 232-236 (1983).
- 23) 船波 誠, 高場利博, 村上厚文, 渡辺俊明, 山田真, 虫明孝康, 井上恒一, 山本 登, 石井淳一: 体外循環後における肝機能障害の検討. 人工臓器, 15, 1137-1140 (1986).
- 24) Mantel, N. & Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Nat. Cancer Inst., 22, 719-748 (1959).
- 25) 鬼頭 平, 渡部 孝, 阿部稔雄: 体外循環下開心術における生体防御機構障害とその対策. 日胸外会誌, 28, 884-888 (1980).
- 26) 中島伸之, 藤田 毅, 田中一彦, 足立郁夫, 岡良積, 曲直部寿夫: 心臓, 血管外科手術後における輸血後肝炎の発生について. 日外会誌, 82, 271-275 (1981).
- 27) 赤川治夫, 磯村 正, 古賀道弘, 江藤静摩, 山崎春一郎, 植木一虎, 末永隆一郎: 開心術後における輸血後肝炎対策-グアナナーゼ測定による供血液スクリーニング-. 日胸外会誌, 32, 932-937 (1984).

- 28) 毛利 博: 輸血液におけるグアナーゼ活性 - nonA nonB 型肝炎スクリーニングの有用性について - 新薬と臨床, **34**, 293-297 (1985).
- 29) 高木正剛, 釘宮敏定, 黒岩正行, 宮川尚孝, 山内秀人, 柴田隆一郎, 成松元治, 渡辺良子: 体外循環の輸血に伴う諸問題の検討. 人工臓器, **16**, 469-472 (1987).
- 30) Weniger, J. & Shanahan, R.: Reduction of bank blood requirements in cardiac surgery. Thorac. Cardiovasc. Surgeon, **30**, 142-146 (1982).
- 31) 土屋和弘, 上山武史, 寺中正昭, 永井 晃, 河北公孝, 関 雅博, 川浦幸光, 岩 喬: 自家血による体外循環法. 日外会誌, **76**, 158-159 (1975).
- 32) 岩 喬, 河北公孝, 土屋和弘: 自家血体外循環法, 体外循環の最近の進歩 (日本人工臓器学会編), 43-52 頁, 日本人工臓器学会, 東京, 1978.
- 33) Varani, E., Magelli, C., Ferretti, R. & Pierangeli, A.: Incidence of viral hepatitis in patients submitted to open-heart surgery. Ital. J. Med., **3**, 97-101 (1987).
- 34) 伊良子光正: 開心術における大量濃縮血小板輸血の臨床的研究 - 血液充填及び無血体外循環の比較. 日胸外会誌, **34**, 1002-1008 (1986).
- 35) Prebil, K. & Diethrich, E.: Cardiac surgery using blood components without whole blood transfusion. Heart and Lung, **3**, 804-807 (1974).
- 36) Katz, R., Rodriguez, J. & Ward, R.: Post-transfusion hepatitis-Effect of modified gamma globulin added to blood in vitro. N. Engl. J. Med., **285**, 925-932 (1971).
- 37) 小林芳夫, 佐伯美津子, 中田 健, 松木英世, 三田紀行, 岸本英文, 吉井幸誠, 明山燿久: 開心術における静注用 γ -グロブリンの使用経験 - とくに輸血後肝炎の予防効果について - 外科治療, **51**, 577-579 (1984).
- 38) 二宮淳一, 本田二郎, 原田秀司, 加治正弘, 佐々木建志, 宇都宮英敏, 浅野哲雄, 萩原俊彦, 田中茂夫, 庄司 佑: 小児開心術後の輸血後肝炎予防法の検討. Prog. Med., **9**, 860-862 (1989).
- 39) 橘 秀夫, 鄭 輝男, 宮下 勝, 西山範正, 大橋秀隆, 細川裕平, 松田昌三, 鄭 源紀, 山口真弘: 小児期開心術における輸血後肝炎と免疫グロブリン製剤投与の効果についての検討. 胸部外科, **35**, 119-122 (1982).

Statistical Analysis of Factors Involved in the Occurrence of non-A, non-B hepatitis after Cardiovascular Surgery Hideo Takahashi, Department of Public Health and Surgery (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. Juzen Med. Soc., **99**, 109-128, (1990)

Key words cardiovascular surgery, non-A, non-B hepatitis, multivariate analysis, blood transfusion, risk factor

Abstract

The development of non-A, non-B hepatitis (hereafter, hepatitis) after cardiovascular surgery is still now one of the most serious complications of blood transfusion. The etiology of the occurrence of this hepatitis is evidently a viral infection transmitted via transfusion, but other factors prior to, during, and subsequent to the operation are also considered to be involved. Of 598 patients undergoing surgery since 1985, the incidence of hepatitis in the adult group (over 20 years of age) was 9.0%, while that in the pediatric group (less than 12 years of age) was 5.2%. In the adult group, when examining the incidence using single factory analysis, the operation time and transfusion volume were higher in the group that subsequently developed hepatitis. A dose-response relationship between the total volume of transfusion and the occurrence of hepatitis was observed. A higher incidence was associated with the male, sex, presence of diabetes mellitus (DM), use of a membrane oxygenator, and use of calcium antagonists. Age, cardiopulmonary bypass

time, aorta clamp time, the volume of fresh frozen plasma or albumin did not differ among the patient groups. No influence from a prior history of blood transfusion, liver dysfunction or type of blood was observed. To exclude the interactions of such factors, multivariate analysis was performed. The results on the discriminant analysis in the adult group demonstrated that operation time and transfusion volume, especially blood volume primed in CPB, were correlated with the development of hepatitis. In the analysis of the dual scaling method, the history of liver dysfunction, operation time, and complications after the operation appeared to be correlated. But a direct correlation with the presence of DM or use of calcium-antagonists and hepatitis development was negated. In the pediatric group, CPB time and aorta clamp time tended to be higher in the hepatitis group than in the non-hepatitis group. No differences were found in operation time or transfusion volume, which were significant in the adult group. In multiple regression analysis, with the difference between GPT before operations and that of 1 month after operation as the explanatory factor, the fresh frozen plasma volume after operation, which was considered not to be a contributing factor in adults, was shown to be major risk factor in children.