

顎矯正外科領域における自己血輸血の有用性について

著者	真鍋 庸三
雑誌名	鹿児島大学歯学部紀要
巻	32
ページ	37-48
発行年	2012
別言語のタイトル	Autologous Blood Transfusion for Orthognathic Surgery
URL	http://hdl.handle.net/10232/17051

顎矯正外科領域における自己血輸血の有用性について

真鍋 庸三

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
全身管理歯科治療部

Autologous Blood Transfusion for Orthognathic Surgery

Yozo Manabe

Department of Systemic Management for Dentistry,
Kagoshima University Medical and Dental Hospital

Abstract

Orthognathic surgery is employed to correct orthodontic conditions of the jaw and face that cannot be easily treated through orthodontic therapy. The primary goals of orthognathic surgery involve achieving a correct bite and an aesthetic face. A massive hemorrhage may occasionally occur during surgery due to which blood transfusions may be periodically required. As the patients receiving orthognathic surgery are primarily young and healthy, allogenic transfusions should be avoided.

Moreover, autologous blood transfusions are useful for preventing the risk of alloimmunization and infection by an unknown virus. Autologous blood transfusions can be performed via 3 techniques: intraoperative blood salvage, preoperative autologous blood donation, and isovolemic or hypervolemic hemodilution.

Intraoperative blood salvage requires the presence of a clean surgical field, and is hence unsuitable for these surgeries. In this field, instead of allogenic blood transfusions, preoperative autologous blood donation and hemodilution have generally been used either independently or in combination.

Preoperative autologous blood donation requires a sufficient period for hematogenesis in order to prevent anemia prior to the operation, which can be termed as “preoperative hemodilution.”

Moreover, insufficient hemodilution could lead to hypovolemia, which results from “intraoperative autologous blood donation” and is similar to preoperative hemorrhage.

Further, promoting awareness is essential for enhancing the understanding of blood transfusions. The promotion of autologous blood transfusion during orthognathic surgery, primarily among young patients, may play a role in creating awareness with regard to the prevailing state of transfusions in Japan.

Key words: Orthognathic surgery, Autologous blood transfusion, Preoperative autologous blood donation, Hemodilution

はじめに

顎矯正手術時には、予測し得ない大量出血により輸血が必要となる症例を経験することがある。自己血輸血は、同種血輸血による輸血後感染症や輸血関連急性肺障害などの重篤な副作用を回避できる最も安全な輸血である。顎矯正外科における自己血輸血の第一目的は、周術期の出血による循環血液量の減少や貧血に対して行われる同種血輸血を回避することである。一般に全身状態の良い患者では循環血液量の15～20%程度の出血までは、細胞外液を出血量の2～3倍程度輸液することで対処可能であり、同種血輸血は、出血量が循環血液量の20%以上になった場合に考慮すればよいとされている。故に、顎矯正手術のすべてが輸血を必要とするほどの出血があるとは限らない。最近は術式の改良や術者の技術向上によって術中出血量が減少してきている¹⁾こともあり、むしろ必要でない場合の方が多いと考えられる。しかし、顎矯正手術を受ける患者は全身的に健康な若年者が多いことから、多少は自己血が無駄になっても同種血輸血は100%回避すべきであるため、たとえ1例でも同種血輸血を行うような事があってはならないと考えている。

また、我が国の社会的背景として、将来的には様々な要因から血液需要は増大する上に、少子高齢化による献血者の減少によって血液供給不足が起こり得る。顎矯正外科の手術対象患者は比較的全身状態が良く、自己血輸血の良い対象となり得る。さらに、患者が自己血輸血に取り組むことで適正輸血推進に向けての教育効果も期待できると考えられる。

本稿では、顎矯正外科と自己血輸血について概説するとともに、臨床的有用性とその展望について述べることにする。

I. 顎矯正外科

顎変形症による機能障害は、咀嚼障害、発音障害、呼吸障害、顎関節症などがある。また、顎の形態異常による顔貌や不正な歯列が心理的に影響を及ぼし、社会的適応性を障害することもあり得る。顎変形症は、歯槽骨内で歯牙を移動させたり、顎骨の成長促進・抑制などを行ったりする歯科矯正治療のみでは良好な咬合状態を得ることが困難な場合が多い。そこで、外科的矯正治療として機能障害と審美障害の改善を目的とした顎矯正手術が必要となる。

I-1. 顎変形症の分類

① 下顎前突

下顎骨が過成長または上顎骨の劣成長による反対咬合で、いわゆる「受け口」の状態である。前歯での食物の噛み切りが困難であるといったような咀嚼機能の低下と、発音障害（サ行、タ行）などの問題がある。

② 下顎後退

下顎骨の劣成長により下顎遠心咬合を呈する。下顎前突と同様に咀嚼機能の低下がみられる。

③ 上顎前突

いわゆる「出っ歯」の状態を呈し、口唇閉鎖困難な事が多い。

④ 上顎後退

上顎前歯列の後退により、相対的に下顎前歯が前突することで反対咬合を呈する。特徴的に上唇が下唇より後方に位置する。

⑤ 開咬

上下顎前歯が上下方向に開くことで、咬合位でも前歯が接触しない状態となる。巨舌や舌悪習癖などが関与していることもある。前歯での咀嚼は困難である。

⑥ 上下顎非対称

胎生期から成長期へかけての様々な要因による片側の骨過形成や形成不全によって左右的咬合平面傾斜や交叉咬合の状態となる。咀嚼機能の低下と顕著な顔貌の変形による審美障害が見られる。

I-2. 顎矯正手術と主な手術方法

① 下顎枝矢状分割術 (Sagittal Split Ramus Osteotomy: SSRO, Fig.1-1²⁾)

下顎前突、下顎後退、開咬、下顎非対称など下顎骨の形態異常に対して行われる。後方への骨移動量は15 mm程度が限界であり、これ以上の移動量が必要な場合はLe Fort I型骨切り術を併用する。術式は下顎枝に前後的な縦スライスを入れ、骨内の神経・血管を内側に避けて、前方の歯列を含む骨片（遠位骨片）と後方の顎関節を含む骨片（近位骨片）とに分割する。神経・血管を含む遠位骨片が前後左右に移動可能となるので、術前に決定した移動量でスクリューやプレートを用いて固定する。

② 下顎枝垂直骨切り術 (Intraoral Vertical Ramus Osteotomy: IVRO, Fig.1-2)

SSROと同様に下顎骨の形態異常に対して行われる。特に骨格性下顎前突症に対して有用である。術式は、下顎枝を上から下までまっすぐに切り、前後に2分割し、前方の歯列を含む骨片(遠位骨片)を後方に移動させ、後方の関節頭を含む骨片(近位骨片)と重ね合わせ、術前に決定した位置で顎間固定する。SSROと異なり、スクリューやプレート固定は行わない。

③ 上下顎前方歯槽骨切り術 (Fig.1-3)

顎歯槽前突症, 下顎歯槽前突症, 上下顎歯槽前突症, 前歯部開咬症のように, 臼歯の咬合状態には大きな問題がなく, 前歯部に異常があるような症例が対象となる。術式は歯肉を切開し, 両側の小臼歯を抜歯し, 前歯部の歯槽骨切りを行い, 抜歯窩の空隙分の移動を行う。したがって臼歯部の咬合関係は変化しない。

④ Le fort I型骨切り術 (Fig.1-4)

上顎骨の形態異常に対して行われる。口腔内から歯肉を切開し, 上顎骨を下鼻道の高さで水平に骨切りし, 上顎の骨片を完全に遊離させる。上顎の上下的な位置異常, 前後的な位置異常, 左右非対称などが改善可能となる。下顎の手術と同時に行われることが多い。

I-3. 周術期合併症

2008年に特定非営利活動法人日本顎変形症学会が, 学会員が所属する医療機関すべてを対象に行った顎変形症治療の実態調査³⁾では, 術中異常骨折, 術中大量出血, 神経損傷, 術後感染などが合併症として報告されている。下顎骨切りでは骨の切離面が下顎管に近いので, 術後に一過性の知覚異常が生じたり, 思わぬ出血をきたしたりすることがある。術後の知覚異常は経

時的に回復することが多いが, 1年以上残存することもあり, 知覚異常のより生じにくい術式や操作を心がけ, 発生時には, ステロイドやビタミンB複合体などを投与する薬物療法を行う。また, レーザー治療や星状神経節ブロックも有効な治療方法である。上顎骨の後方には非常に豊富な血管が存在するため, 上顎骨の骨切りを行う場合には大量出血が起こることもある。輸血を必要とする程度の出血の原因には, 下顎骨切りでは顔面動静脈や顎動脈, 下歯槽動静脈, 舌下動静脈, 下顎後静脈, 翼突静脈叢などの損傷, 上顎骨切りでは翼突静脈叢や顎動脈, 下行口蓋動脈などの損傷がある。小林ら³⁾によると下顎骨単独手術症例の平均手術時間は69分から337分で平均163分, 上下顎複合症例では98分から560分で平均285分である。また, 平均出血量は下顎骨単独手術症例で50~512ml, 上下顎複合症例では20~1171mlであったと報告している。口腔外科領域での自己血輸血は広く普及しており, 顎矯正手術を行う施設の大半で, 自己血輸血が行われている⁴⁾。顎矯正手術は待機手術であり, 大部分の対象患者は健康な若年者であるため, 自己血輸血を積極的に用いて, 同種血輸血を100%回避することが肝要であると考えられる。

II. 自己血輸血

自己血輸血 (autologous blood transfusion) は, 手術を受ける患者自身の血液を輸血に用いる治療法である。他方, 献血によって得られた他人の血液を輸血するのが同種血輸血である。同種血輸血は, 日本赤十字血液センターの努力によって肝炎, エイズなどの輸血感染症は大幅に減少し, 飛躍的に安全になっている。しかし, 依然として妊娠や輸血による感作によって産生された白血球, 血小板, 血漿蛋白質に対する抗体によって生じる発熱, 蕁麻疹や, 検査対象となっていない未知のウイルス感染やプリオンによるクロイツフェルト・ヤコブ病などの問題点は残されている。一方, 自己血輸血には, こいような重篤な副作用はない。待機手術の安全な輸血は“自己血輸血”であると言っても過言でないと考えている。

自己血輸血の適応症として, 術前全身状態が良好な患者の待機手術, 術中出血量が予測可能で, 輸血の必要性があると判断される症例, まれな血液型やすでに免疫抗体を有する症例, 輸血副作用の既往がある症例, 宗教的理由から同種血輸血を拒否する症例などがあるが, 顎矯正手術は術前全身状態が良好な患者の待機手術であるので自己血輸血の良い適応症例であるといえる。

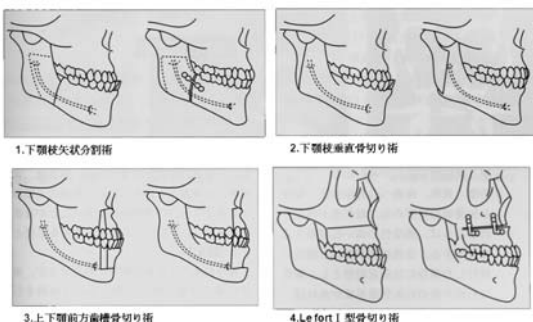


Fig.1: 顎矯正手術の主な術式

歴史的に初めての自己血輸血は、1885年にイギリスの Miller が外傷に対する大腿切断術を行った際に、出血した血液中へ抗凝固剤としてリン酸ソーダを加えて術野の股静脈から返血するといった回収式自己血輸血であった⁵⁾。洗浄式の回収装置は1970年代に開発された。貯血式自己血輸血は1921年に米国の Grant が小脳手術に行い報告したのが最初である。1950年代には赤血球冷凍保存法が開発され、1960年後半から1970年前半に Huggins らが自己血に応用した。さらに、Meyman らは電気冷凍庫での -80 保存を可能にした。貯血式自己血輸血は、1980年後半のエイズ問題から、安全な輸血として米国で急速に普及した。希釈式自己血輸血は1975年に Messmer によって開発され、高折によってわが国に導入された⁶⁾。本邦での自己血輸血は1966年に始まり、1980年代に急速に普及した。厚生労働省は1988年に回収式自己血輸血の保険適用を認可し、1990年には貯血式自己血輸血を保険適用とし、1993年には自己血貯血時のエリスロポエチンの使用を保険適応とした。1996年には「自己血輸血：採血および保管管理マニュアル」の告示と貯血式薬価の切り上げ、術後回収式自己血輸血の保険適用追加を行っている。諸外国では同種血輸血の安全性の向上によって自己血輸血が衰退する向きにあるが、日本では適応できる症例では及時的に自己血輸血を推進するといった社会的背景がある。

顎矯正手術時に自己血輸血を行うことには賛否両論あるが、「同種血輸血は絶対に回避されるべきである」という観点から自己血輸血の施行は妥当であると考えられる。ただし、自己血採血および輸血を行うことによる重大な合併症や副作用の発生率が同種血輸血による副作用の発生率より高くなつては意味がない。

II-1. 自己血輸血の種類

① 術中回収式自己血輸血

歴史的に最も古い自己血輸血法である。手術中に出血した血液を吸引回収して遠心分離器にかけ、赤血球のみを患者に輸血する方法で、非洗浄回収式と赤血球洗浄回収式がある。非洗浄回収式は、溶血、凝血塊、組織片の混入や感染の危険性があるため、近年ではあまり施行されていない。赤血球洗浄回収式は、手術中に出血した血液を回収し、洗浄赤血球 (WRC) として使用するものである。大動脈疾患のような短時間で500ml 以上の出血が予想される症例が適応となる。欠点として特殊な回収装置 (Cell Saver-4, Cell Saver-5+ など) を必要とし、コストが高く、洗浄しても細菌を

除去することは出来ないため感染の危険性も考慮しなくてはならない。術野から吸引して血液を回収できる手術における出血回収率は40%程度であるため、1000ml 以上の出血の場合に有効な回収となるとされている。特に顎矯正手術の対象となる口腔は、常在菌が多く、1000ml 以上の出血は稀であることから、適応は困難と考えられる。

② 術前貯血式自己血輸血

貯血式自己血輸血は、手術前に患者本人の血液を採血保存し、手術の出血時に輸血するものである。貧血のない患者では一回に体重の約1%まで (体重40kg以上の患者では400ml) の採血が可能とされている。ウイルスなどの感染症の予防、同種免疫の予防、不規則抗体が産生されない、不規則抗体保有者に適合血が確保できる、未知の病原体の伝播がない、輸血後移植片対宿主病 (輸血後 graft versus host disease : GVHD) がいない、輸血関連急性肺障害 (transfusion related acute lung injury : TRALI) がいないといった利点がある。その反面、貯血の際に、血管迷走神経反射 (vaso-vagal reflex : VVR) などの合併症が起こりうる、循環動態への悪影響に対して配慮が必要である、貯血・保存中に細菌感染・細菌増殖が起こりうる、輸血過誤を起こしたときの感染症伝播の危険性が高い、輸血用血液の確保量に限界がある、採血・保管・管理に人手や技術が必要となるといった問題点もある。手術までの日数、予想出血量、患者のヘモグロビン値を考慮し採血間隔を決定する。採血後の血液保存方法によって大きく3つに分かれている。

- 1) 全血冷蔵保存：自己血を全血としてそのまま4-6で冷蔵保存する。手技が簡単で特別な設備を必要としないため容易に施行可能である。貯血期間がCPD液では採血後21日までと短いため、貯血量に限界がある。エリスロポエチンの併用、または採血方法にカエル跳び法、スイッチバック法を行うことで貯血量を増やすことができる。また、CPDA-1液入り自己血輸血用血液バッグを用いれば、35日間保管可能である。一般に貯血量が800ml以下の症例が適応となる。
- 2) 液状保存法 (MAP赤血球)：自己血を赤血球と血漿に分離した後、赤血球にMAP液 (保存液) を加えRC-MAP (日赤) として冷蔵保存、血漿はFFPとして冷凍保存する。全血冷蔵保存に比し、赤血球、血漿の品質および回収率が高い。赤血球保存期間が採血後42日であり通常の成人であれば、エリスロポ

エチンの併用によって、2,000ml程度の貯血も可能となる。現在日本赤十字血液センターが供給するMAP赤血球製剤の保存期間は21日間とされている。1995年7月に施行された製造物責任法（PL法：Products Liability法）の施行により、製造物の一つである血液製剤の安全性確保は製造業者に求められるようになった。しかし、自己血は製造物には含まれておらず、医療行為の一貫とされているので主治医の責任において42日間まで延長することは可能である。

3) 凍結保存法：自己血を赤血球と血漿に分離した後、それぞれを冷凍保存し、手術当日に解凍して使用する。貯血期間が長いと貯血量を増やすことが可能だが、特別の設備が必要であり、コストと手間がかかる。また、解凍後の赤血球の回収率は半分程度と低いと効率が悪く、したがって稀な血液型、不規則抗体があって、輸血用の血液製剤の確保が困難な症例で、かつ大量の貯血が必要とされる場合に適応となる。

③ 血液希釈式自己血輸血

手術室で全身麻酔が開始された後、自己血を採血し、その後、採血量に見合った量の輸液を行い、患者の体内の血液を薄める方法である。手術は血液希釈状態で施行されるので出血量と同じでも失われる血球成分は抑えられる。全身麻酔下では、高濃度の酸素を吸入していることと、酸素消費量が減るため希釈された薄い血液でも酸素運搬をまかなうことができる。そして、手術終了時に、採血しておいた自己血を戻し輸血する。心筋障害、心臓弁機能不全、止血機能とくに血小板に異常がある場合、ヘマトクリット値が20%以下の場合には禁忌だが、大半の症例（緊急手術でも）で比較的安価に施行可能である。

II-2. 顎矯正手術に対する貯血式自己血輸血

① 利点と欠点

貯血式自己血輸血には上記に述べた様々な利点があるが、顎矯正手術時の利点として輸血副作用に対する心理的安心感も挙げることができる。また、貯血された自己血を遠心分離によって濃厚赤血球と血漿とに分離し、出血の比較的早期には、血漿を輸血することで止血機能を補充するとともに循環血液量を維持し、出血が落ち着いた時点で赤血球の輸血によって酸素運搬機能を補充するといった使用が可能となる。

また、血漿を一旦、 -40 以下の温度で凍結し、4

の冷蔵庫内で約1日かけて解凍した後、遠心分離するとフィブリノーゲンを高濃度に含む自己クリオプレシテートが分離できる。これを37℃で溶解し、市販の局注用トロンピンと混合することによって自己フィブリン・グルーとして使用可能である。顎矯正手術時には骨髓からのwoosingが少なくないため、この自己フィブリン・グルーを用いて術中止血を行いつつ手術を進行させることは出血量の抑制に繋がると考えられる。また、骨の移動量によっては骨片間に空隙ができることがあり、この部分の止血にも有効に利用することが出来る。また、自己フィブリン・グルーには術後の骨治癒促進作用があるとする報告⁷⁾もあり、顎矯正手術には非常に有用と考えられる。フィブリン・グルーの市販品も存在するが、材料は献血で得られた人フィブリノーゲンである。製剤の安全性についてはかなり高くなってきているものの、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の伝播リスクは完全に排除できていない。自身の手術のために安全な止血対策の一助として自己フィブリン・グルーが準備可能であることは顎矯正手術を受ける患者にとって大きな利点であると言える。

術前貯血式自己血輸血の欠点としては、採血に伴う合併症の誘発（貧血、VVR、細菌感染、取り違え輸血）、貯血保存中の血液バッグ破損、採血血液の凝固、貯血量・貯血期間の制限、使用しなかった自己血の廃棄などが挙げられる。

② 自己血採血時合併症とその対策

1) 血管迷走神経反射 (vaso-vagal reflex : VVR)

採血時の合併症としてはVVR、過換気症候群、不均衡症候群、皮下出血・血腫、動脈穿刺、神経損傷、成分採血時のクエン酸反応などがある。特にVVRは、重大な合併症を引き起こす場合があるため十分な予防対策が肝要である。

健常献血者約37.5万人を対象に行った採血に伴う副作用についての調査で、1%に採血時の副作用を認め、その79%がVVRであったという報告がある⁸⁾。献血によるVVRの発生頻度は400ml献血の0.05~0.40%であるとされ、献血経験者に比較して初回献血者が高率であると報告されている⁹⁾。VVR発生の危険因子は採血速度、若年者、初回採血、不眠・過度の緊張・絶食などである。VVRの発生は、事前のチェックを怠らず、水分補給を行ったり、不安を与えないように積極的に話しかけたり、リラックスできるように気をそらせたりすることでかなり有効に予防できると考え

られる。さらに採血時の針の太さや採血後輸液を工夫することも予防対策の一助となり得る。

a) 採血針について

献血には17ゲージ（以下、17G）のスチール針が用いられている。筆者は、自己血採血に16ゲージ（以下、16G）と18ゲージ（以下、18G）のエラスト針を使用した場合の採血時間および輸液時間について比較検討し、採血時間と輸液時間に差がないことを報告¹⁰⁾している。また、採血後に気分不良を訴えた患者を16G群に3例認め、針の太さが器質的または精神的に影響を及ぼす可能性について指摘した。これは尾形らの採血針を血液バックに付属している18Gへ変更したが、有害事象は生じず、有効に患者の採血時疼痛を軽減することができたという報告¹¹⁾と合致している。さらに、新名主¹²⁾は、高齢者の自己血採血において脱血速度がVVR発生の一因であるとし、採血針を17Gから19-21Gへ変更したところ完全にVVR発生を回避できたと報告している。顎矯正手術を受ける患者は若年者が多いことから、侵襲が少なく、細い血管も穿刺しやすい18G針が循環動態および実用性の点で自己血採血に適しており、採血時合併症の予防対策として有効と考えられる。

b) 採血後輸液について

採血による循環血液量の減少を輸液によって補うことで循環動態の安定を図ることはVVR抑制に有用である。晶質液は静脈内投与しても血管内に長く留まらないため、通常、出血を補填するには出血量の2～3倍量を投与する必要がある。400mlの自己血採血後に1000mlの晶質液輸液を行うと、採血によって生じた末梢の交感神経緊張状態は持続するものの循環動態の回復には有効であるという報告¹³⁾がある。しかし、晶質液1000mlを輸液するには輸液時間が長くなること、それに伴って尿意を催すことがあり、輸液終了まで十分に安静を保つことができない症例もある。そこで採血量と等量の投与で循環血液量を回復するといわれる膠質液の使用を検討したところ、400mlの自己血採血後の膠質液300ml投与によって適正な循環血液量回復が得られる¹⁴⁾ことが判った。同時に市販の膠質液は血管内に水分を引き込むため、膠質液400ml投与ではその投与量以上に循環血液量を増加させることが示唆された。人工膠質液の欠点としては、アレルギー反応、腎機能障害、止血機構障害が考えられる。日本で使用される人工膠質液は低分子であるため、アレルギー反応に関しては非常に稀と考えられる。腎機能障害は、輸液剤の大量投与後の尿細管細胞の空胞変

性代謝過程の一部であり、可逆的で有害ではないとされており、脱水を避けることで予防が可能と考えられる。また、凝固系に異常をきたすのは高分子製剤を大量に投与した場合であり、低分子製剤300-400ml程度の投与では起こり得ない。

VVR発生の有効な予防法の一つとして、自己血400mlの自己血採血後の低分子デキストランまたはハイドロキシエチルスターチの300ml輸液を行うことを推奨する。

2) 細菌感染

貯血式自己血輸血では採血時の不潔操作による細菌汚染の可能性が否定できない。低温でも増殖するバクテリア（エルシニアなど）も存在するため、保存血液製剤が汚染される事を防ぐために最大の注意を払う必要がある。採血方法としては、皮膚表面をアルコールで清拭し、ポピドンヨードで消毒後、ハイポアルコールで脱色してから血管穿刺を行う。顎矯正外科に対する自己血採血を行うのは献血のように採血に熟練した者が行うとはかぎらない。小林らの報告³⁾によると顎矯正手術は大学付属病院口腔外科と病院口腔外科のみではなく、開業口腔外科でも行われている。大学病院であっても輸血部の体制が整備されている施設もあれば、輸血部がないために自己血採血を口腔外科主治医や歯科麻酔科医が行う施設もある。輸血療法委員会の設置や院内採血マニュアルの整備を行い、二度刺しは禁止、患者の発熱時、抜歯直後は採血を避けるなど採血に伴う血液の汚染を避けるように細心の注意を払う必要がある。また、全血で保存する場合は4℃、分離して保存する場合は赤血球製剤を4℃、血漿を-20℃以下で保存する必要がある、保管庫の停電対策も重要になってくる。

3) 取り違い輸血

自己血輸血は安全であると何度も述べてはいるが、採血された血液が、保存や輸血の段階で他者の血液と入れ替わってしまっただけは全く意味がない。採血後保存段階での取り違い防止や輸血時の何重もの確認作業が必要となる。対策の一つとして採血時に血液バッグのラベルへ直接患者自身によって名前、採血日などを記入して頂く、自己血専用の保管庫、症例毎のラック使用などがある。さらに、製剤のバーコードによるコンピュータ管理、輸血前のクロスマッチ施行、輸血直前の2名以上のスタッフによる声だし確認など厳重な管理が肝要である。

③ 貯血時期

術前貯血量は 400ml が主流となっており⁴⁾、採血後の貧血（鉄欠乏）が問題となる。400ml の貯血では、成人でヘモグロビン値が約 1g/dl 低下（鉄 200mg の喪失）する。対策として鉄剤の投与や、800ml 以上の採血時にはエリスロポエチンの使用が考慮されるが、十分な貯血期間があることが最も重要である。幹細胞の分化が始まって末梢血液中に網状球として出現するのに要する期間は約 8 日であり¹⁵⁾、健康成人の生理的赤血球産生量は、全血量に換算すると 1 日 30-40ml である¹⁶⁾。さらに有効な造血刺激が加わると赤血球産生予備能は最大 5-6 倍にまで亢進する。これらから貯血期間は 2 週間程度で十分であるように考えられる。しかし、筆者の以前の研究において 400ml 採血 2 週間で完全に元の Hb 値に回復した症例は全体の 10.6% にしか過ぎず¹⁷⁾、臨床的には採血から手術までの期間は 2

週間では不足であると考えられる。筆者は手術の 5 週間前に自己血 400ml を採血する 5 W 群と 3 週間前に採血する 3 W 群における回復状況の検討¹⁸⁾も行った。Fig.2 に我々が行ってきた自己血採血および自己血輸血のプロトコールを示す。鉄剤投与をしない場合、採血後の Hb 値が採血前の状態まで回復するには 3-4 週間かかるとされている^{19,20)}。筆者らの研究においては、採血後輸液中へ含糖酸化鉄 80mg を添加投与した後、5 W 群で 1 か月、3 W 群で 2 週間の硫酸鉄製剤 200mg/day の経口投与を行って貧血回復を比較検討した。採血前と術直前における赤血球恒数を算出したところ、両群ともに MCV および MCH は採血前に比較して術直前で有意に上昇していた (Table 1)。MCHC が変化していないため小球性貧血である鉄欠乏性貧血のパターンではない。また、Hb 値や Ht 値を含む全ての検査値が正常範囲内の変化であったことから、赤血

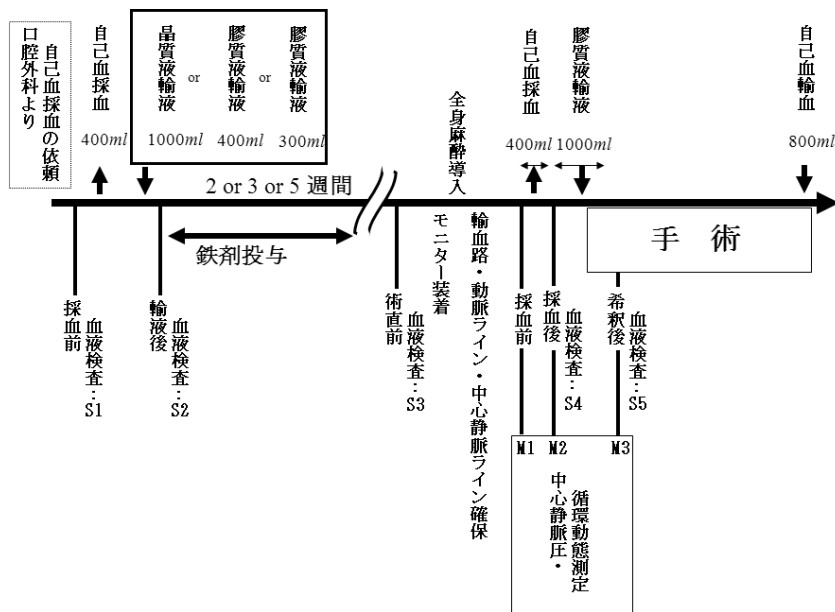


Fig.2 : 自己血採血・輸血および検査・測定のプロトコール

- S1: 貯血式自己血輸血採血前血液検査
- S2: 自己血採血・輸液後血液検査
- S3: 手術直前血液検査
- S4: 希釈式自己血採血後血液検査
- S5: 血液希釈後血液検査
- M1: 希釈式自己血採血前中心静脈圧・循環動態測定
- M2: 希釈式自己血採血後中心静脈圧・循環動態測定
- M3: 血液希釈後中心静脈圧・循環動態測定

球容積の多少の増加はみられるものの、貧血を伴わない正球性の変化と考えられた。これらの結果より鉄剤投与量は十分であったと考えられる。同時に血清総タンパク量の回復には5週間程度かかることが示唆され、術直後の低タンパク血症は起こるものの、問題となる影響が残存しないことも明らかになっている。これらのことから、顎矯正手術に対して術前貯血式自己血輸血の採血量を400mlで行う場合、最短でも手術3週間前に、可能であれば5週間前に採血日を設定し、採血後には適正な輸液と鉄剤投与を行うのが良いと考えられる。

十分な貯血期間をとり、自己血採血が安全に施行され、術直前に採血の影響が残らないようにすることは自己血輸血の普及を図るの一助になると考えられ、適正な貯血計画を心がける必要性が再認識される。

Table 1: 貯血期間別赤血球平均恒数 mean ± SD

	群	採血前: S1	術直前: S3
MCV (μ^3)	5W	88.9 ± 4.8	90.2 ± 3.4 † *
	3W	90.0 ± 3.5	92.2 ± 3.2 ‡
MCH (pg)	5W	28.6 ± 1.7	29.2 ± 1.5 ‡ *
	3W	29.3 ± 1.8	30.1 ± 1.4 ‡
MCHC (%)	5W	32.4 ± 0.8	32.4 ± 0.9
	3W	32.6 ± 1.1	32.6 ± 0.9

‡ : P<0.01 vs. 採血前

† : P<0.05 vs. 採血前

* : P<0.05 5W vs. 3W

MCV: 平均赤血球容積

MCH: 平均赤血球色素量

MCHC: 平均赤血球色素濃度

S1, S3: Fig.2 に準ずる

II-3. 顎矯正手術に対する希釈式自己血輸血

① 利点

希釈式自己血輸血は、時間的な問題や距離的な問題から、術前に貯血できなかった患者に施行でき、採血した血液が手術室から出ないので取り違えの危険性がなく、保管や検査の費用が不要で安価であり、術中出血する血液は希釈されているため喪失赤血球量が減少するという利点がある。安全性についても、臨床的にHt値27~30%程度までの血液希釈は全く問題がないとされている。

a) 酸素供給の改善

採血により動脈血酸素含量は低下するが、心拍出血の増加、血液粘度の低下(末梢循環抵抗の減弱)によ

って組織への酸素供給は増加する。

b) 止血効果の維持

採血後短い時間で使用されるため自己血液の血小板および凝固因子の機能が保持されている。

② 欠点

希釈式自己血輸血には麻酔科医の協力が必須であり、術者単独では行うことが出来ない。麻酔導入直後の採血には時間的制約と採血路問題がある。自己血の凝固能維持には400mlの血液を10分以内に脱血する必要があり、患者の循環が不安定な麻酔導入時期に大量採血を行うことは麻酔医にとって大きなストレスとなるため非協力的になってしまうといったことも起こりうる。

III. 顎矯正手術のための貯血式と高容量(hypervolemic)

希釈式併用による自己血輸血と今後の展望

顎矯正手術は、完全な待機手術であるため手術前に長期の貯血期間を確保することが可能である。また、顎矯正手術を受ける患者は、他の手術を受ける患者に比してほとんどが若くて健康であるという特徴を持っている。これらの症例では、絶対に同種血輸血は回避するべきであることは前述の通りである。しかし、顎矯正手術の出血量は、輸血を絶対に必要としない量から輸血をしないと危険となる量まで様々であり、貯血量の決定に苦慮する。

筆者は平成4年4月にMAP液が認可された事を受け、手術の5週間前に400ml、3週間前に400mlの準備血合計800mlの貯血式自己血輸血を開始した。平成5年10月より5週間前に400mlと3週間前に200mlの計600mlの貯血式自己血輸血に変更した。いずれも患者に2回来院して頂く必要があったため、平成6年12月より5週間前に400mlの貯血式自己血輸血と術中高容量希釈式自己血輸血の併用に変更した。さらに検討を加え、平成8年4月より3週間前に400mlの貯血式自己血輸血と術中高容量希釈式自己血輸血の併用に変更して施行してきた。我々は、これらの方法が適正であったかを検証することとした。

① 適正な術前貯血期間について

自己血採血・輸血のプロトコールをFig.2に示す。手術日より5週間前に自己血採血を行った患者を5W群、3週間前採血患者を3W群、2週間前採血患者を2W群として患者背景を比較した。フェリチンの減少は貯蔵鉄の減少を意味し、引いてはヘモグロビン

の減少を示している。また、トランスフェリンは血漿に含まれるタンパク質の一種で、鉄イオンを結合しその輸送を担っている。赤芽球や網状赤血球はトランスフェリンに結合した鉄でなければヘモグロビン合成に利用できない。貯蔵鉄量が減少するに従いトランスフェリン値は増加する。採血前のフェリチン値は2W群に比して5W群が有意に低く、トランスフェリン値は3W群、2W群に比して5W群が有意に高かった (Table 2)。これらから、対象患者のうち5W群が2W群、3W群より鉄欠乏による貧血を引き起こしやすい状態であったことが判る。しかし、採血前と術直

前のHb値を比較してみると、5W群では殆ど変化が無かったのに対し、2W群、3W群では有意な低下が見られる (Fig. 3)。術前に採血の影響を残さないためには、鉄剤投与を行っていても2、3週間では十分な回復が得られないことを再認識することができる。反対に5週間の貯血期間があれば、採血前に多少の鉄欠乏状態が存在しても採血前の状態にまで回復が可能であることが示唆された。

② 血液希釈液について

希釈式自己血輸血を行う際の血液希釈液は、循環血液を等量以上の状態へ容易に移行させることができ、循環動態の安定が持続するものが望ましい。以前の採血データから輸液剤の種類と量別に計算から導き出される予測Hb値と実際の輸液後Hb値について検討した。予測Hb値は輸液後予測Hb値(g/dl) = 採血前Hb量(g/dl) × {(循環血液量(l) + 輸液量(l)) / 循環血液量(l)}の式、循環血液量は患者各々の身長体重から、男性：0.168 × 身長(m)³ + 0.05 × 体重(kg) + 0.444、女性：0.25 × 身長(m)³ + 0.063 × 体重(kg) - 0.662⁽²¹⁾から算出した。400mlの自己血採血後に輸液を行い、前後に採血検査を行った (Fig. 2)。対象を晶質液 (乳酸リンゲル液：ラクテック[®]500ml + ブドウ糖添加乳酸リンゲル液：ハルトマン D[®]500ml)1000mlを輸液した患者を晶1000群、膠質液 (ヒドロキシエチルデンプン配合剤注射液：ヘスパンダー[®])300mlを輸液した膠300群、膠質液 (ヘスパンダー[®])400mlを輸液した膠400群、膠質液 (デキストラン40添加乳酸リンゲル液：サビオゾー

Table 2：貯血期間別患者背景 mean ± SD

		5W群	3W群	2W群
男女比	(M/F)	5/30	23/99	13/34
年齢	(歳)	21.3 ± 4.1	23.9 ± 5.6	23.7 ± 5.5
身長	(cm)	159.3 ± 7.3	161.6 ± 7.3	163.0 ± 9.6
体重	(kg)	53.5 ± 7.6	53.3 ± 7.7	55.9 ± 11.0
採血前 Hb 値	(g/dl)	13.1 ± 1.2	13.2 ± 1.3	13.8 ± 1.3
血清鉄値	(µg/dl)	74.7 ± 33.7	86.8 ± 35.2	86.4 ± 28.9
フェリチン値	(µg/dl)	25.5 ± 29.6	35.0 ± 30.4**	50.7 ± 49.0*
トランスフェリン値	(µg/dl)	311.5 ± 51.0	301.1 ± 44.3*	285.2 ± 34.7*
	3W	32.6 ± 1.1	32.6 ± 0.9	

* : P<0.01 vs. 5W
** : P<0.01 vs. 2W

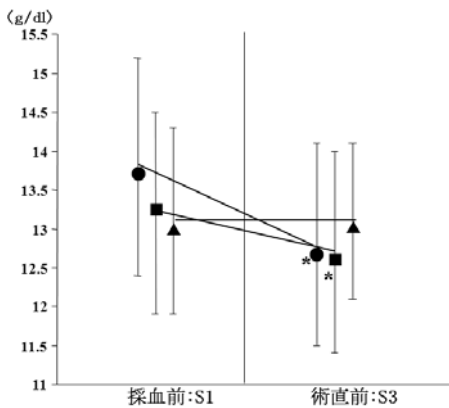


Fig.3：貯血期間別ヘモグロビン値の推移

—— 2週間貯血群
—— 3週間貯血群
—— 5週間貯血群
* : P<0.01 vs. 採血前
S1,S3 : Fig.2に準ずる

Table 3：輸液剤別血液希釈度の比較 mean ± SD

	晶1000群	膠300群	膠400群	膠1000群
男女比 (M/F)	2/7	4/5	2/5	2/7
年齢 (歳)	23.0 ± 4.5	22.6 ± 4.5	24.4 ± 7.3	27.1 ± 9.2
身長 (cm)	164.4 ± 8.8	163.2 ± 6.3	162.6 ± 11.0	163.8 ± 9.0
体重 (kg)	55.4 ± 9.6	58.1 ± 6.6	55.3 ± 8.1	51.7 ± 7.4
採血前Hb値 (g/dl)	13.1 ± 1.4	13.5 ± 1.9	13.1 ± 1.7	13.0 ± 1.4
輸液後Hb値 (g/dl)	11.4 ± 1.8 †	12.0 ± 1.6 **	11.1 ± 1.4 * †	9.1 ± 1.4 *
予測Hb値 (g/dl)	11.6 ± 1.4	12.4 ± 2.0	11.7 ± 1.5	11.5 ± 1.4

晶1000群：晶質液1000ml輸液群
膠300群：膠質液300ml輸液群
膠400群：膠質液400ml輸液群
膠1000群：膠質液1000ml輸液群
* : P<0.01 vs. 予測Hb値
** : P<0.01 vs. 膠1000群
† : P<0.05 vs. 膠1000群

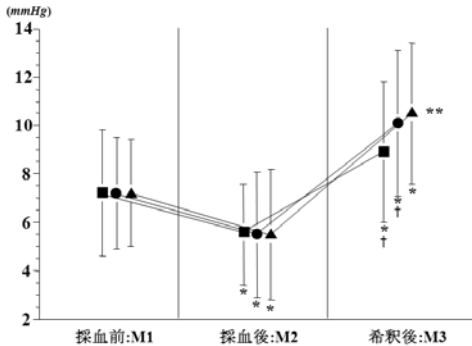


Fig.4 : 血液希釈時の中心静脈圧 (central venous pressure : CVP) の変化

—— 全体
 - - - 男性
 女性

* : P<0.01 vs. 採血前

† : P<0.01 vs. 採血前

** : P<0.01 vs. 男性

M1, M2, M3 : Fig.2 に準ずる

ル[®])1000ml を輸液した膠1000群に分けた。

対象の背景には有意差はなかった。群内比較では全ての群で輸液後に有意な Hb 値の低下を認め、血液の希釈状態が確認された。群間比較では膠1000群が他群より有意な Hb 値の低下を認めた (Table 3)。本検討の対象患者のように心血管機能が正常であれば希釈状態は等量 (normovolemic) であるよりも高容量 (hypervolemic) にした方が、循環系に異常も来さず、術中出血量の実質的な節減効果を高くすることができる。また、血液希釈の安全限界が Hb 値 3-4g/dl である事²²⁾からも、希釈式自己血輸血を行う際の 400ml 採血後の希釈液には膠質液 1000ml が最も適しているのではないかと考えられた。

③ 高容量血液希釈の安全性について

中心静脈圧 (CVP) は上大静脈の平均圧で、右室拡張終期圧を反映している。正常な CVP の範囲は 2 ~ 8 mmHg である。CVP が正常範囲内のときでも 100 ~ 200mL のボラス投与に対する反応として CVP が少しでも上昇するようであれば、体液量の減少が示唆される。CVP が 15mmHg を超える輸液投与は体液量を過剰にする危険性がある。

血液希釈時の CVP の推移を評価した (Fig. 2)。対

Table 4 : 血液希釈時の中心静脈圧 (central venous pressure: CVP) の変化 mean ± SD

	男性(n=47)	女性(n=172)	全体(n=219)
年齢 (歳)	22.5±5.3	† 26.0±7.4	25.2±7.1
身長 (cm)	172.6±5.5	† 159.4±8.9	162.2±9.9
体重 (kg)	61.9±8.1	† 51.4±6.8	53.7±8.3
採血前:M1 (mmHg)	7.2±2.6	7.2±2.2	7.2±2.3
採血後:M2 (mmHg)	5.5±2.1 *	5.5±2.7 *	5.5±2.6 *
希釈後:M3 (mmHg)	8.9±2.9 * †	10.5±2.9 * †	10.1±3.0 * †
	**	**	**

* : P<0.01 vs. 採血前

** : P<0.01 vs. 採血後

† : P<0.01 男性 vs. 女性

M1, M2, M3 : Fig.2 に準ずる

象の背景を Table 4 に示す。女性よりも男性の方が有意に若年で身長が高く体重が重かったが、採血前の CVP には有意差がなかった。男女ともに採血後 CVP は採血前より有意に低下し、希釈後には採血前および採血後に比較して有意に増加していた (Fig. 4)。希釈後の CVP は、上昇はしたものの、おおよそ 13mmHg 以下であり、危険な値には達していなかった。

血液希釈時の循環動態を新しい動脈圧心拍量測定モニターである FloTrac[™]を用いて測定し、患者の循環にかかる負荷についても検討した (Fig. 2)。FloTrac[™]は、動脈圧波形解析法に基づいて心拍量を測定するもので、特殊な動脈圧センサーであるフロートラックセンサーと計算および表示機能を有するビジレオモニターから構成されている。動脈ラインのカニューーラにこのセンサーとモニターを接続するだけで連続心拍量を測定することができる。特徴的なのは、陽圧呼吸による一回拍出量の変化を算出し Stroke Volume Variation (SVV) として表示することである。SVV は、循環血液量の指標となり、一般に 13% 以上で循環血液量不足の可能性が高いと考えることができる。測定は、400ml の自己血採血を行った後と 1000ml の膠質液輸液を行った後に動脈圧波形をフロートラックセンサーを介し通常のモニターとビジレオモニターに振り分けて行った。通常のモニターからは、観血的動脈圧 (IBP)、脈拍数 (PR) を採血前、採血後、希釈後に記録し、ビジレオモニターからは、心拍量 (CO)、心係数 (CI)、一回拍出量 (SV)、一回拍出係数 (SI) および一回拍出量変化率 (SVV) を連続的に記録した。対象は男性 2 名、女性 7 名の 19 才から 45 才の患者で貧血もなく全身的に健康であった (Table 5)。自己血採

Table 5: 動脈圧心拍出量測定モニター (FloTrac™) による循環動態測定対象患者背景 mean ± SD

性別	(M/F)	2/7
年齢	(歳)	27.1 ± 9.2
身長	(cm)	163.8 ± 9.0
体重	(kg)	51.7 ± 7.4
BMI	(kg/m ²)	19.3 ± 2.3
術直前 Hb 値	(g/dl)	13.0 ± 1.4
術前収縮期血圧	(mmHg)	97.6 ± 14.6
術前拡張期血圧	(mmHg)	62.1 ± 12.2
術前脈拍数	(bpm)	71.0 ± 12.2

BMI: Body Mass Index ボディマス指数
体重と身長の関係から算出される、
ヒトの肥満度を表す体格指数

Table 6: 動脈圧心拍出量測定モニター (FloTrac™) による循環動態の推移 mean ± SD

	採血前: M1	採血後: M2	希釈後: M3
収縮期血圧 (mmHg)	96.8 ± 17.5	94.2 ± 16.9	103.7 ± 18.9
拡張期血圧 (mmHg)	52.2 ± 7.2	45.8 ± 11.0	48.7 ± 8.7
脈拍数 (bpm)	82.4 ± 13.6	88.1 ± 12.0	82.1 ± 6.7
RPP (mmHg/bpm)	8041.2 ± 2312.2	8328.0 ± 2006.1	8523.9 ± 1801.8
CO (l/min)	6.1 ± 1.6	6.3 ± 1.6	6.5 ± 1.0
CI (l/min/m ²)	4.0 ± 1.1	4.1 ± 0.9	4.2 ± 0.7
SV (ml)	71.6 ± 17.1	68.7 ± 9.9	78.3 ± 9.0 *
SVI (ml/m ²)	46.7 ± 11.6	44.6 ± 5.1	51.0 ± 6.1 *
SVV (%)	13.0 ± 6.2 *	24.1 ± 7.8	9.8 ± 6.3 *

RPP: rate-pressure product 心筋仕事量

CO: cardiac output 心拍出量

CI: cardiac index 心係数

SV: stroke volume 一回心拍出量

SVI: stroke volume index 一回拍出係数

SVV: stroke volume variation 一回拍出量変化率

*: P<0.01 vs. 採血後

M1, M2, M3: Fig.2 に準ずる

血には平均約 8 分半、膠質液輸液には平均約 30 分を要した。希釈によって平均 Hb 値は 13g/dl から 9.1g/dl に低下した。これは等容量であれば計算上 Hb 値 11g/dl 程度にしか低下しないことから考えて、高容量希釈状態であることを示している。採血前、採血後、希釈後を通じ血圧および脈拍数に有意な変化はなかった。一回拍出量 (SV) は採血後に比較して希釈後に有意に増加していた。一回拍出量変化率 (SVV) は、採血後有意に上昇し、希釈後有意に低下した。Rate Pressure

Product, CO, CI に有意な変化はなかった (Table 6)。これらより、対象は、過度の循環負荷がかかることなく、十分な血液希釈状態が得られていることが示唆される。

まとめ

自己血採血、保存などを安全・確実にやっていくためには、自己血の必要性和有用性を認識し、自己血採血に熟練したスタッフによる協力体制が重要となる。顎矯正外科領域では、自己血輸血に対する理解と知識のある歯科医師や看護師などの人材が必要である。また、院内輸血療法委員会の活性化と地域血液センターとの協力によって安全な自己血輸血を実施するための体制整備が肝要と考えられる。

貯血式自己血輸血は、採血後の貧血からの回復を十分に待つことができれば、採血した血液量がそのまま輸血準備量となるため非常に有効である。しかし、貧血を残すと「術前希釈式自己血輸血」といわれる状態となり、前もって貯血している意味がなくなる。一方、希釈式自己血輸血は、十分に希釈すれば、出血による血球成分の損失を抑えることができるが、採血するだけで希釈が足りなければ、「術中貯血式自己血輸血」という状態となり、循環血液量を減少し、循環動態を不安定にさせるだけになってしまう。しかし、術中希釈式自己血輸血は、出血量がゼロであっても返血することに何の問題もないという利点があるため、出血量に幅のある顎矯正手術時の輸血として適していると考えられる。また、対象患者が若くて健康なので、多少の循環負荷をかけても心不全や腎不全などの合併症を起こす危険性もほとんど無く、思い切った希釈が可能であると考えられる。

以上より、顎矯正手術に対する貯血式自己血輸血は、術前に貧血を残すような「術前希釈式自己血輸血」とならないように十分な貯血期間を確保することが肝要であり、希釈式自己血輸血は、「術中貯血式自己血輸血」とならないように十分な血液希釈を行うことが重要であると考えられる。

さらに、患者が自己血輸血を知ることにより、輸血に対する意識レベルが向上し、献血活動を推進するきっかけとなる可能性がある。特に若年者が対象となる顎矯正術時の自己血輸血は微力ながらも適正輸血推進における啓蒙活動の一端を担うと考えている。

文 献

- 1) 竹内尚則, 福永誠司, 絹川祐史, 福永孝俊, 堀内敬介, 万代良一, 野坂修一, 天方義郎: 顎顔面顎部領域における希釈式自己血輸血の応用, 日歯麻誌, 21, 311-319, 1993.
- 2) 古田治彦, よくわかる歯科医学・口腔ケア, 第1版, 喜久田利弘, 楠川仁悟編, 顎変形症, 40-41, 医学情報社, 東京.
- 3) 小林正治, 斉藤力, 井上農夫男, 大畑昇, 川村仁, 後藤滋巳, 後藤昌昭, 白土雄司, 須佐隆史, 丹根一夫, 橋本賢二, 森山啓司, 天笠光雄, 氷室利彦, 外木守雄: 本邦における顎変形症治療の実態調査, 日顎変形誌, 18(4), 237-250, 2008.
- 4) 瀬戸美夏, 真鍋庸三, 富永晋二: 歯科大学および大学歯学部付属病院の口腔外科領域における自己血輸血施行状況 (第2報), 自己血輸血, 17(1), 10-16, 2004.
- 5) 高折益彦: 新自己血輸血, 2006, 克誠堂出版, 東京.
- 6) 高折益彦: 自己輸血, 麻酔34, 530-550, 1985.
- 7) 鶴野寿一, 鈴木勝己, 中村利孝, 古川英樹, 坂本久浩: 股関節手術における自己血クリオプレシピテートグルーの使用経験, 自己血輸血, 4, 41-44, 1991.
- 8) 関口定美: 献血とインフォームドコンセント: 血友病の告知とインフォームドコンセント, 日常診療と血液, 8, 555-563, 1998.
- 9) 中瀬俊枝: 採血に伴う副作用と事故, 臨床病理, 88, 254-266, 1991.
- 10) 真鍋庸三, 瀬戸美夏, 富永晋二: 採血針の太さが採血速度と輸液速度に及ぼす影響 - 16ゲージと18ゲージの比較 -, 自己血輸血, 19(2), 173-176, 2006.
- 11) 尾形隆, 佐藤馨, 池田和彦, 他: 自己血貯血における18G採血針の使用経験, 自己血輸血, 17, 2004.
- 12) 新名主宏一: 高齢者における自己血輸血, 自己血輸血マニュアル, 203-214, 克誠堂出版, 東京.
- 13) 瀬戸美夏, 真鍋庸三, 富永晋二: 自己血採血および輸液が循環動態に及ぼす影響, 自己血輸血, 13, 28-32, 2000.
- 14) 瀬戸美夏, 真鍋庸三, 富永晋二: 自己血採血後輸液の循環血液量補填効果について - 晶質液と膠質液の比較 -, 自己血輸血, 14, 106-110, 2001.
- 15) 古賀太郎, 本田良行: 現代の生理学, 493-496, 金原出版, 東京.
- 16) 鹿児島自己血輸血療法研究会: 貯血式自己血輸血マニュアル, 141-150, 医歯薬出版, 東京.
- 17) 真鍋庸三, 瀬戸美夏, 富永晋二: 自己血400ml採血後2週間のヘモグロビン値の回復度に与える影響因子の検討, 自己血輸血 17, 121-125, 2004.
- 18) 真鍋庸三, 布巻昌仁, 平岡貴紀: 上下顎同時移動術に対する貯血式・希釈式自己血輸血併用時の自己血採血時期の検討, 日歯麻誌 27, 31-38, 1999.
- 19) Wadsworth GR: Recovery from acute haemorrhage in normal men and women, J physiol, 129, 583-593, 1995.
- 20) 吉田雅司, 杉原一正, 水枝谷渉: 400ml採血後の造血過程に関する血液学的検討, 口腔科誌, 1992, 41(4), 721-725.
- 21) 小川龍, 藤田達士, 福田義一: 日本人の循環血液量の研究, 呼吸と循環, 18, 833-838, 1970.
- 22) Takaori M, Safar P.: critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. Kawasaki Med J, 2, 211-222, 1976.