

脊椎手術における 自己血輸血と自己フィブリン糊使用の実際

座長
北里大学医学部
整形外科
井上 玄先生



演者
東京大学医学部附属病院
手術部／整形外科・脊椎外科
谷口 優樹先生



はじめに
(座長)

本日は「脊椎手術における自己血輸血と自己フィブリン糊使用の実際」というテーマで最近の医療機器を用いた手術の工夫をご紹介します。

同種血輸血のリスク

同種血輸血には以下のようなリスクが知られています。

● アレルギー

日赤によると2020年に発生した非溶血性輸血副作用2,532件の2/3がアレルギーであったと報告されています(図1)¹⁾。

● 感染症の伝播 (HBV:1/40万、HCV:1/2200万、HEV、HIVなど)

2020年段階でもB型肝炎が2件、E型肝炎が6件特定されています(図2)²⁾。

● 溶血性の副反応

● TRALI (Transfusion-related acute lung injury:輸血関連急性肺障害)

輸血中あるいは輸血後6時間以内に非心原性の肺水腫により急性呼吸不全をきたす重篤な輸血副作用です。輸血関連の死亡では最も多いものとされ、国内では8年間(2004-2012年)で17例の死亡例が報告されています。

● TRIM (Transfusion-related immunomodulation:輸血関連免疫修飾)

同種血輸血によって、患者の免疫能が抑制される副作用です。同種血輸血そのものが免疫系にnegativeに働くことがいくつもの論文で報告されています。

— THA/TKAの後に同種血輸血を行うとSSIが有意に増加した³⁾

THA (Total Hip Arthroplasty:人工股関節全置換術)
TKA (Total Knee Arthroplasty:人工膝関節全置換術)
SSI (Surgical Site Infection:手術部位感染)

— 脊椎手術後のSSIやUTIの発生は同種血輸血によって有意に増加した⁴⁾

UTI (Urinary Tract Infection:尿路感染)

— 直腸がん、大腸がんの手術患者の5年以上の追跡調査において、同種血輸血は死亡率、術後感染症の発生率、再手術率を有意に上昇させた⁵⁾

— 濃縮赤血球1単位の輸血は、輸血を受けなかった患者と比較して、死亡率、創傷の問題、肺合併症、術後腎機能障害、全身性敗血症、複合罹患率、および術後入院期間を増加させた⁶⁾

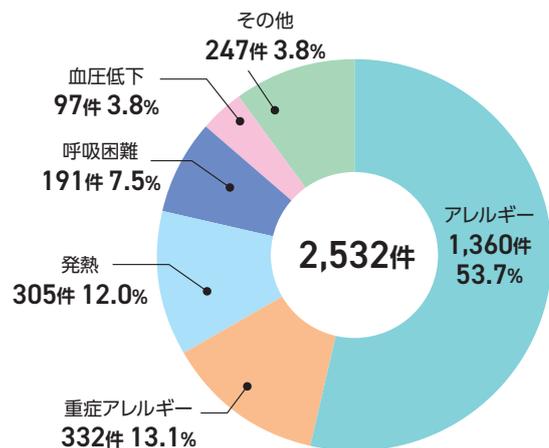


図1 非溶血性輸血副作用 (2020年)

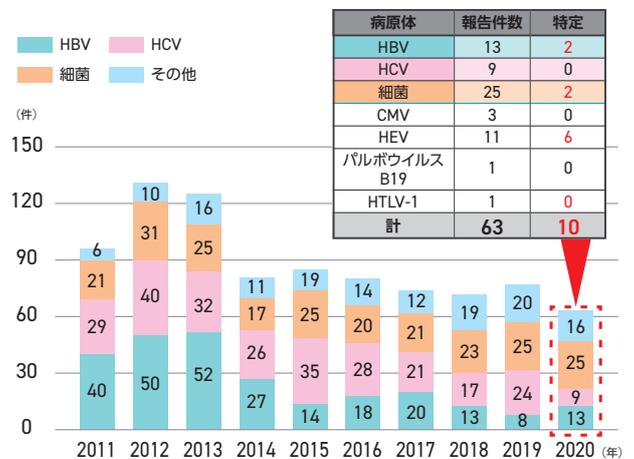


図2 輸血による感染の疑いとして赤十字血液センターに報告された症例数の推移と2020年に報告された病原体別の症例数とその解析結果

以上のようなリスクから、同種血輸血は出来るだけ回避したほうがよい、ということが輸血領域での一般的なコンセンサスになっています。

周術期のPBM(Patient Blood Management)

PBMは、手術などの侵襲・介入を行う患者に対し、術前から管理して、同種血輸血を出来るだけ回避するためのプログラムで、①貧血・鉄欠乏状態の検知、②出血量の最小化と凝固能の最適化、③貧血状態での全身管理という3つの柱で構成されています。これを周術期にあてはめると、術前・術中・術後のマネジメントに分けて考えるということになります。

1 術前評価

術前の鉄欠乏性貧血

→ 鉄剤の投与

〈鉄欠乏性貧血の診断〉

Hb < 13.0 g/dL (男性)
< 12.0 g/dL (女性)

MCV ≤ 80: 小球形貧血
TSAT (= 血清 Fe/TIBC) ↓ ≤ 20%
フェリチン ↓ (< 30 ng/mL)
(貯蔵鉄の指標)

図3 術前の鉄欠乏性貧血の評価

貧血の状態です手術を実施することはリスクがあり、術前の貧血管理は非常に重要です。貧血の原因ですが、高齢者(65歳以上)では、治療する貧血として鉄欠乏性貧血が最も多いことが示されています⁷⁾。

鉄欠乏性貧血に対しては鉄剤を投与しますが、治療すべき貧血は日常の我々の感覚より高く、男性ではHb値13.0g/dL未満、女性では12.0g/dL未満となっています(図3)。その程度までは鉄剤を投与するなどして貧血を改善しておく方がよいでしょう。

診断項目としては、一般に血清鉄、TIBC(総鉄結合能)、UIBC(不飽和鉄結合能)、フェリチンを測定しますが、フェリチンの低下が特に重要で、30ng/mLを切っているなら鉄欠乏性貧血と判断します。

術前評価をいつ実施するかについてはNATA guideline(Network for Advancement of Transfusion Alternatives)で「待機整形手術の28日前にHb値の評価を行う」とされています。当院では輸血部が検査から評価まで積極的に行っているので2-3か月前から相談するようにしています。

2 術中出血量の最小化

術中のトラネキサム酸の使用

AISに対するPSFにおいて、術中トラネキサム酸の使用により術中の出血量が有意に減少した。

〈当院におけるトラネキサム酸の投与〉

術前に **1,000mg 静注** → 術中に **100mg/hr 投与**
(体重<40kg: 術前に500mg 静注 → 術中に50mg/hr 投与)

参考: トラネキサム酸静注の保険適用範囲 ~ 2,500mg/日

図4 術中のトラネキサム酸の使用

術中にできることとしては、トラネキサム酸投与があります。

AIS(Adolescent Idiopathic Scoliosis: 思春期特発性側弯症)に対するPSF(Posterior Spinal Fusion: 脊椎後方固定術)において、術中トラネキサム酸の使用により術中の出血量が有意に減少したことが示され⁸⁾ 現在では術中のトラネキサム酸投与は一般的になっています。

当院の投与量は論文と同じで術前に1,000mg静注し、術中に100mg/hrとしています。5-6時間の手術で1,600mgほどの投与量ですから保険の範囲(1日2,500mg)で問題なく使用できます。40kg未満の体重の患者では多い印象なので半量にしています。

3 術後の貧血管理

術後貧血状態の患者さんに対する輸血については、最近、「制限輸血(Restrictive Transfusion: 輸血開始の目安となる閾値を低く設定する輸血アプローチ)を行うことで予後が改善する」ということがわかってきました。制限輸血(輸血開始の目安: Hb値7~8g/dL)は、非制限輸血(輸血開始の目安Hb値9~12g/dL)と比較して、予後を改善する、輸血副作用を低減する、血液製剤の節約や医療経済上の有用性が高い、などの結果が示されました^{9),10),11)}。

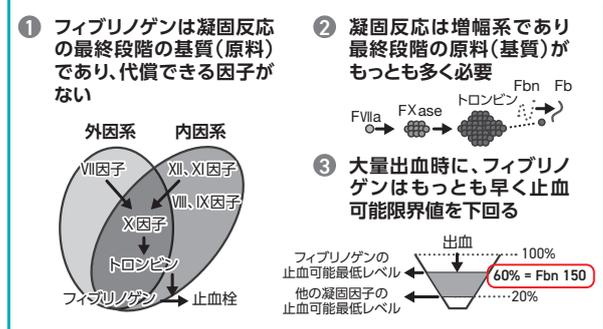


図5 フィブリノゲン欠乏が危篤的出血をまねく理由

PBMの最後に術前貯血について少し触れます。「科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第2版)」CQ2-1には、欧米では回収式自己血輸血が強く推奨されてきたとありますが、日本では術前貯血は考慮すべきであるとされています。私自身も術前貯血により同種血輸血が明らかに回避できている症例がいると感じています。術前貯血に否定的な意見の主な理由として、輸血の必要量に必ずしもマッチしない(多すぎると無駄になり、足りないと同種血輸血を行うことになる)、術前貧血を惹起する可能性がある、ということが挙げられています。

まとめ

1 術前評価

貧血の有無を確認: 少なくとも28日前には血液検査
鉄欠乏性貧血の場合は鉄剤を投与

2 術中出血量の最小化

トラネキサム酸の使用
欧米では術中の回収式自己血輸血を推奨
日本のガイドラインでは術前貯血を推奨

3 術後の貧血管理

制限輸血: 輸血の目安はHb値7-8g/dL
急性期(術後1-2日間)のフィブリノゲンは150mg/dLを保つように管理

完全自己血由来フィブリン糊を用いた脊椎手術の実際

クリオシールは移植骨の圧着固定による母床の止血を得るために用いています。

市販のフィブリン糊は同種血由来のクリオプレシピテートとトロンピンから構成され、ウイルス感染のリスクを完全には回避できないとされています。特に加熱処理しても不活化できないヒトパルボウイルスB19は未だに伝播があるとされています¹³⁾。

クリオシールは完全自己血由来のフィブリン糊であり、クリオシールシステム(図6)で調製します。

血液成分分離キット

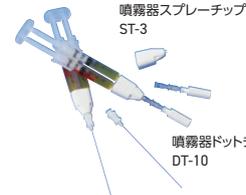
クリオシールディスポーザブルキット

(承認番号 22300BZX00371000)



血漿処理ユニット CP-3

トロンピン用添加液



噴霧器

血液成分分離用装置

クリオシール CS-1

(承認番号 22300BZX00372000)

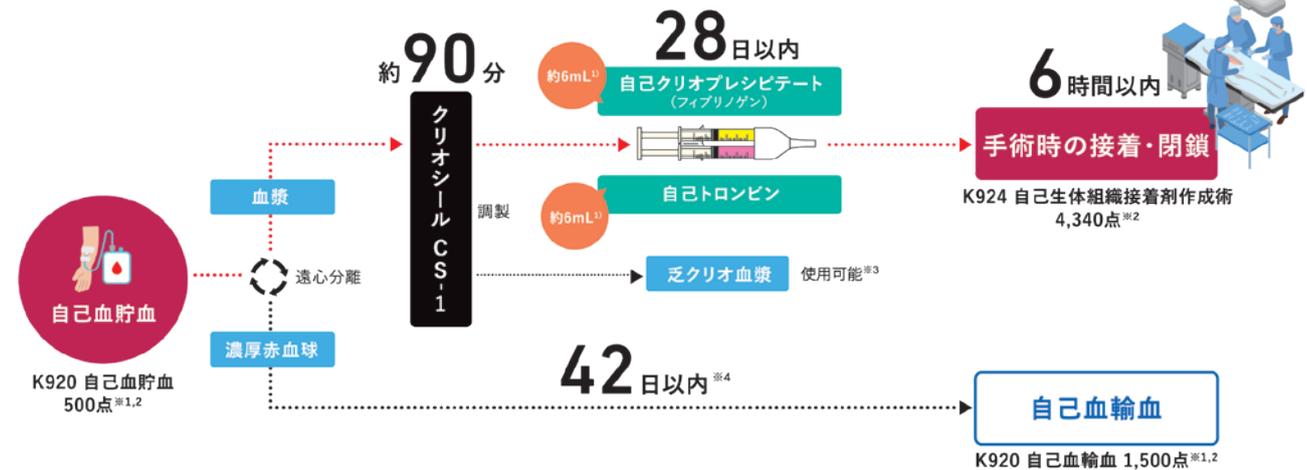


図6 クリオシールシステム

クリオシールシステムによって、フィブリン糊の構成成分であるクリオプレシピテートとトロンピンのいずれも自己血から調製でき、約90分で平均約6mLのフィブリン糊が得られます。

クリオシールシステムで調製した自己クリオプレシピテートと自己フィブリン糊は冷凍保存が可能ですが、28日以内の使用期限があります。手術の際は解凍して6時間以内に使用します(図7参照)。

自己血採血後、血漿を分離し、クリオとトロンピン液を調製します。調製されたクリオとトロンピン液は、それぞれのシリンジに回収され、凍結保存が可能です。手術時に解凍・混和し、組織の接着・閉鎖に使用します。



※1. 400mLの場合 ※2. 厚生労働省告示第五十四号・令和4年3月4日

※3. 小山内 崇将 他：当院でのクリオプレシピテート使用患者における乏クリオ使用実績。日本輸血細胞治療学会誌 65(3)：584-586, 2019

※4. 自己血の取り扱いについては、各施設の自己血輸血に関する手順書に従って実施してください。

図7 クリオシールシステムを用いた調製から使用までのフロー図

側弯症手術時のクリオシール使用

(止血を目的にクリオシールを使用)

側弯症



椎間関節部への骨移植ののち、ガーゼでドライな状態にしクリオシールを噴霧します。

動画



クリオシールを使用した自験例をご紹介します。

19歳男性の側弯症手術時に、止血を目的にクリオシールを使用しました。当院では、400mL採血で約4mLのクリオシールが調製されます。クリオシールの噴霧方法は、製剤フィブリン糊と同様に移植骨全体に噴霧しますが、約2秒で強固に固まることを確認しました。ウー징した場合にもクリオシールで移植骨を圧着固定することで、出血が抑制される印象があります。

脊椎手術におけるクリオシールの使用成績

当院でのクリオシールの使用成績についてご紹介します¹⁴⁾。

表1 クリオシールシステムを用いた症例の背景

症例数	131	
性別	男性 (%)	47 (35.9)
	女性 (%)	84 (64.1)
BMI (kg/m ²)	平均 (SD)	20.1 (5.0)
診断	脊柱変形 (%)	92 (70.2)
	脊柱管狭窄症 (%)	25 (19.1)
	除圧固定	21
	除圧のみ	4
	硬膜内脊髄腫瘍 (%)	9 (6.9)
その他 (%)	5 (3.8)	

2015年1月から2020年10月に脊椎手術を行った156例のうち、再手術の症例と術前貯血をしてもフィブリン糊を使用しなかった症例を除いた131例について合併症の有無などを評価しました。症例の内訳を表1に示します。

表2 クリオシールの使用目的と初回脊椎手術後90日以内の創傷関連再手術率

クリオシールの使用目的	症例数	再手術率 (%)
止血を目的とした移植骨の圧着	110	3 (2.7)
		(深部SSI: 2) (皮膚表層SSI: 1)
硬膜閉鎖	10	0 (0)
意図せずに硬膜損傷した場合の硬膜閉鎖	7	1 (14.3)
止血	4	0 (0)

クリオシールの使用目的と再手術率を表2に示します。クリオシールの使用目的は、止血を目的とした移植骨の圧着が110例と最も多く、次に硬膜閉鎖が10例、意図せずに硬膜損傷した場合の硬膜閉鎖が7例、止血が4例でした。

硬膜切開した後に糊として使用した症例が17例ありましたが髄液漏で再手術になった症例はなく、閉鎖を目的とした接着剤としての機能も問題ありませんでした。

SSI: surgical site infection

表3 後方固定術後90日以内の創傷関連再手術率

	クリオシール群	対照群	p
症例数	76	76	-
男性:女性	32:44	21:55	0.06
年齢 平均 (SD)	16.4 (3.7)	15.5 (3.4)	0.12
BMI (kg/m ²) 平均 (SD)	17.9 (3.6)	18.2 (3.3)	0.55
癒合椎骨の数 平均 (SD)	11.3 (3.8)	10.9 (3.1)	0.40
Cobb角	62.3 (24.3)	59.7 (19.3)	0.47
脊柱変形の病因 (%)			0.11
先天性または構造的	7 (9.2)	6 (5.3)	
神経筋	16 (21.1)	9 (11.8)	
症候性	11 (14.4)	8 (10.5)	
特発性	40 (52.6)	55 (72.4)	
L5脊椎すべり症	2 (2.6)		
周術期同種血輸血 (%)	1 (1.3)	3 (3.9)	0.62
90日以内の創傷関連の再手術 (%)	2 (2.6) (深層SSI: 1) (皮膚表層SSI: 1)	4 (5.2) (深層SSI: 3) (創傷離開: 1)	0.68

131例のうちの側弯症手術を行った25歳以下の76例とその直前までに実施した連続76例を比較しました (表3)。

クリオシールの使用によって特に感染が増えたということはありませんでした。

また、術後1年以内の骨癒合についてAISの症例で解析しましたが、対照群と比較して特に差はありませんでした。

一方、市販のフィブリン糊については、動物モデルに使用して骨癒合を促進したという報告¹⁵⁾もありますが、遅延したという報告^{16,17,18)}の方が多く発表されています。全体的には市販のフィブリン糊は骨癒合に対してnegativeに働くという論調が多く、そのメカニズムはわかっていませんが、同種血由来なので局所での免疫応答も作用しているのではないかと私は考えています。完全自己血由来のクリオシールは免疫応答に影響を与えないという点で骨癒合に対してもnegativeには作用しないのではないかと感じています。

まとめ

- 1 クリオシールは脊椎手術において、髄液漏を予防する硬膜の接着剤として有用でした。
- 2 クリオシールによる感染等の合併症の増加は認められませんでした。
- 3 クリオシールによる骨癒合の遅延については、自験例では観察されなかったが更なる検討が必要と思われました。

おわりに (座長)

本日はPBMの具体的な方法から完全自己血由来フィブリン糊であるクリオシールの紹介まで、包括的なお話を伺うことができました。クリオシールは非常に注目度が高いことがわかりましたので、今後期待したいと思います。

1) 輸血情報2109-175
2) 輸血情報2109-174
3) Newman ET, J Bone Joint Surg Am. 2014;96(4):279-84
4) Janssen SJ, Spine J. 2015;15(5):901-9
5) Acheson AG, Ann Surg. 2012;256:235-44
6) Ferris VA, Arch Surg. 2012;147(1):49-55

7) Guralnik JM, Blood. 2004;104(8):2263-8
8) Yagi M, Spine. 2012;37(21):E1336-42
9) Hébert PC, N Engl J Med. 1999;340(6):409-17
10) Carson JL, N Engl J Med. 2011;365(26):2453-62
11) Villanueva C, N Engl J Med. 2013;368(1):11-21
12) 山本, 日本輸血細胞治療学会誌67(6):559-566, 2021

13) Kawamura M, Ann Thorac Surg. 2002;73(4):1098-100
14) Taniguchi Y, Spine Surg Relat Res. 2022;6(4):388-94.
15) Santos Tde S, J Appl Oral Sci. 2015;23(6):623-8
16) Jarzem P, Spine 1996;21(11):1307-12.
17) Lucht U, Acta Orthop Scand. 1986;57(1):19-24.
18) Turgut M, Acta Neurochir 1999;141(3):273-8