

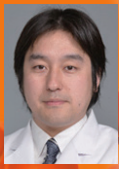
周術期における 輸血のマネジメント:PBM

(Patient Blood Management)

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



本記録集では、第56回日本側彎症学会学術集会モーニングセミナー3「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」のうち、手術における輸血に関する話題として講演いただいた内容より同種血輸血のリスク、輸血のマネジメント:PBM(Patient Blood Management)について詳しくご紹介します。

同種血輸血のリスク

- アレルギー
- 感染の伝播 (HBV:1/40万, HCV:1/2200万, HEV, HIV...)
- 溶血性の副作用
- 赤血球同種免疫
- TRALI (輸血関連急性肺障害)
- TRIM (輸血関連免疫修飾(または免疫抑制))
- TACO (輸血関連循環過負荷)

同種血輸血では一般的にここに挙げたようなリスクが知られています。本日は主なものを説明します。

● アレルギー

日赤によると2020年に発生した非溶血性副作用は2,532件で、輸血による副作用・感染症報告(2,634件)の96.1%を占めており、そのうち約2/3(1,360件)がアレルギーであったと報告されています¹⁾。

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

だいぶ減少してはいるものの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²⁾。

● 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309件、17例の死亡例が報告されています³⁾。

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

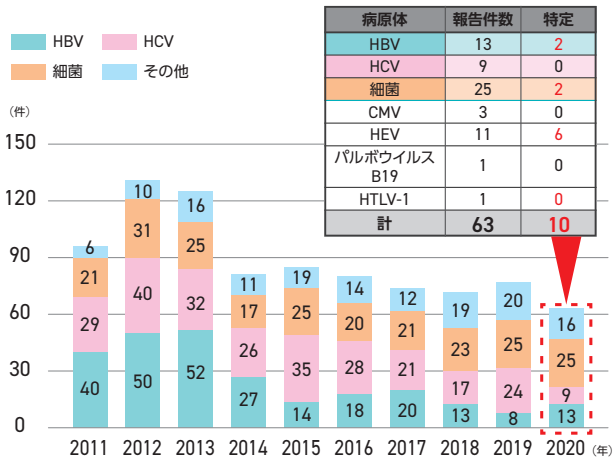
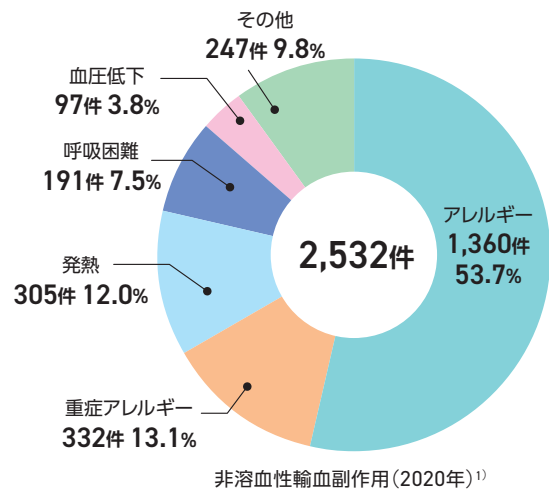
同種血輸血によって、患者の免疫能が抑制される副作用です。同種血輸血そのものが免疫系にnegativeに働くことがいくつもの論文で報告されています。

- THA/TKAの後に同種血輸血を行うとSSIが有意に増加した⁴⁾。
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)
- 脊椎手術でもSSIやUTIの発生は同種血輸血によって有意に増加した⁵⁾。
輸血が免疫系に作用して感染症が増えることが分かっている。
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。免疫系への影響が、がんの再発にも関連している⁶⁾。
- 濃厚赤血球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⁷⁾。

● TACO (Transfusion-associated circulatory overload:輸血関連循環過負荷)

TACOとは輸血に伴う循環過負荷による副反応で、自己血輸血ではほとんど起きないとされており同種血輸血に伴う特徴的な合併症となります。

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。



周術期における輸血のマネジメント:PBM (Patient Blood Management)

PBMとは、患者を中心にした考えに基づくもので、術前からの管理により同種血輸血をなるべく回避し、予後を改善するためのプログラムです。ここに示すようにWHOの白書⁸⁾では**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。

Three pillars of patient blood management

Pillar 1:
Detection and management of anaemia and iron deficiency

1

Routine detection, evaluation, diagnosis as to cause and management of anaemia and iron deficiency, as clinically appropriate to the diagnosis. This includes treating the underlying cause(s). Anaemia treatment may include the use of appropriate pharmacological agents and nutritional supplements.

Pillar 2:
Minimization of blood loss and optimization of coagulation

2

Systematic and timely identification and management of risk factors for bleeding and minimization of blood loss, and the impact of coagulopathy that results in bleeding through anaesthesiologic, haemostaseologic, surgical and other appropriate measures and interventions.

Pillar 3:
Leveraging and optimizing the patient specific physiological tolerance of anaemia

3

Use of all appropriate measures to leverage and optimize the patient-specific physiological tolerance of severe anaemia.

1 貧血・鉄欠乏状態の検知

定期的に検査・評価し貧血と鉄欠乏を管理・診断し、薬剤投与やサプリメントなどを用いた治療を行う

2 出血量の最小化と凝固能の最適化

出血の危険因子を管理することで出血を最小化し、凝固能の維持のために適時の検査や介入を行う

3 貧血状態での全身管理

個々の患者の貧血状態を適切な検査を行い最適に管理する

引用8)より改変

周術期におけるPBMの3本柱

これを周術期にあてはめて、術前・術中・術後のマネジメントに分けて考えると、次のようになります。

1 術前評価

- 貧血か? 鉄欠乏性貧血か?
- 術前貯血はできるか?
- 術前のプランニング

2 術中出血量の最小化

- トラネキサム酸の使用
- 術中の回収血の使用
- 適切な止血

3 術後の貧血管理

- 制限輸血
- 急性期のフィブリノゲン値の管理 (>150 mg/dL)

1 術前評価における貧血管理

貧血状態での手術実施にはリスクがあり、術前の貧血管理は非常に重要です。貧血に関して次のような報告があります。

- CABG(冠動脈バイパス術)の患者で術前のHb値の違いで有意に術後の生存率が異なる⁹⁾。
- 非心臓手術の患者においても術前ヘマトクリットが術後の予後に影響する¹⁰⁾。

術前の貧血はその程度に応じて予後の悪化に繋がるため、術前の貧血評価とマネジメントは重要であり貧血の状態でする手術を実施することは非常にリスクがあるといえます。

なお貧血の原因は、高齢者(65歳以上)で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¹¹⁾。

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Hb値は日常の我々の感覚より高めで、男性で13.0g/dL未満、女性では12.0g/dL未満となっています。ガイドラインでは男女を問わず13.0g/dLを推奨としているものが多いので、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TSAT(トランスフェリン飽和度=TIBC(総鉄結合能)に対する血清鉄)や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「待機的整形手術の28日前にHb値の評価を行う」とされています¹²⁾。

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3-4か月前から相談するようにしています。

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

術前評価はいつ行うか?

(NATA ガイドライン)

Network for Advancement of Transfusion Alternatives

整形外科の手術待機患者のヘモグロビン(Hb)値の評価は術前**28日前**までの実施が望ましい(Grade 1C)。

その他に術前に検討できることとしては、自己血貯血を行うかどうかと、できるだけ出血量の少なくなる手術計画があります。

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

術中にできることとしては、TXA(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: 後方脊椎固定術) において、術中トラネキサム酸の使用により術中の失血が有意に減少したことが示され¹³⁾ 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。確かに術中の失血は減る印象なので、トラネキサム酸は使うべきだろうと思っています。

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) を行うことで予後が改善する」というのがわかってきました。制限輸血は、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で、これまでの輸血の考え方 (非制限輸血: Liberal transfusion) が、制限輸血を上回るベネフィットを患者にはもたらさないことを支持する論文が多く報告されています。TRICC trial¹⁴⁾、FOCUS trial¹⁵⁾、GI bleeding trial¹⁶⁾ という 3 つの RCT において、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、非制限輸血と同等であり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。

日本の輸血ガイドラインでも冠動脈疾患を合併していない場合には、Hb 値 7~8g/dL が輸血のトリガー値として推奨されています。

虚血性心疾患を伴う場合は、貧血に対する余力がないのもう少し高めの値 (8~10g/dL) が推奨されています。

「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)」¹⁷⁾ より抜粋(下線は演者による)

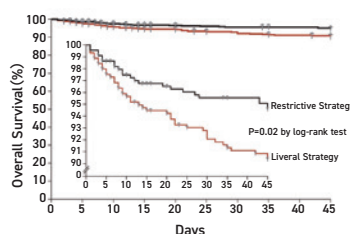
整形外科領域では ASD (Adult Spine Deformity: 成人脊柱変形) 患者の手術 22 報のメタアナリシスがあり¹⁸⁾、術前は 13g/dL、術中は 9g/dL、術後は 8g/dL を Hb の閾値とすることで予後を改善し創傷感染を抑制できることが示されました。

術後の貧血管理としてもう 1 点、凝固能・止血能についてもお話をします。

凝固系の最終因子はフィブリノゲンです。その他の因子は濃度が 20-25% まで低下しても止血能が保たれますが、フィブリノゲンは 50-60% 程度になってくると止血能が保たれなくなることが分かっています¹⁹⁾。

大量出血時にフィブリノゲンはもっとも早く止血可能限界値を下回るため、当院の ICU などでも凝固系の指標としてフィブリノゲンを確認するようにしています。フィブリノゲンが限界値 (150mg/dL) 超で維持していれば他の因子も限界値以上を保っていると推定して必要に応じた処置を実施しています。

Restrictive transfusion: 制限輸血



GI bleeding trial: 消化管出血試験

制限輸血群: Hb < 7g/dL
非制限輸血群: Hb < 9g/dL

急性上部消化管出血患者において、制限輸血は非制限輸血と比較し、生存期間を有意に改善した。

CQ1-7

周術期貧血の赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか

推奨

周術期貧血の赤血球輸血のトリガー値としては、高齢者または冠動脈疾患を合併していない場合には、Hb 値 7~8g/dL を推奨する (1A)。

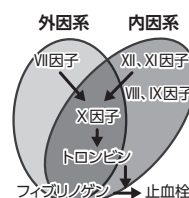
CQ1-8

心疾患、特に虚血性心疾患の非心臓手術における貧血に対する赤血球輸血トリガー値はどのくらいか

推奨

心疾患、特に虚血性心疾患を伴う、非心臓手術における貧血に対する赤血球輸血のトリガー値としては、8~10g/dL を推奨する (2C)。

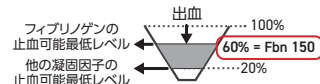
- 1 フィブリノゲンは凝固反応の最終段階の基質(原料)であり、代償できる因子がない



- 2 凝固反応は増幅系であり最終段階の原料(基質)がもっとも多く必要



- 3 大量出血時に、フィブリノゲンはもっとも早く止血可能限界値を下回る



PBMの最後に術前貯血と回収式自己血輸血について少し触れます。

術前貯血は日本では広く行われていますが、世界的には意見が分かれています。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。

CQ2-1

整形外科(人工膝関節置換術,人工股関節置換術,脊椎側弯症手術など)手術における自己血輸血の適応はあるか

推奨

人工関節置換術において、本邦では貯血式自己血輸血(2D)、欧米では術後回収式自己血輸血が推奨されてきた(1B)。近年ではトラネキサム酸使用により出血量が減少するために輸血必要量が減少しており、自己血輸血を必要としない症例が増加する可能性がある(1B)。

解説

術後にドレーンから回収する血液の自己血輸血は、RCTのメタ解析⁵⁰⁾⁵¹⁾においては同種血輸血回避効果ありと報告されてきたが、2015年以降のRCTにおいてトラネキサム酸使用により出血量減少で輸血必要量が減少することが、人工膝関節置換術⁵²⁾⁵³⁾および人工股関節置換術⁵⁴⁾において報告され、自己血輸血を必要としない症例が増加する可能性がある。しかし日本では、自己血輸血を推進する立場から、脊椎側弯症手術などでは、貯血式自己血を考慮すべきであろう(2C)。

[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)]¹⁷⁾より抜粋(下線は演者による)

一方で日本のガイドライン¹⁷⁾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て感じています。あらかじめ多めの出血が考えられる手術では術前貯血による自己血輸血が有用と考えて実施しています。

PBM のまとめ

できるだけ同種血輸血を避けるということが重要なコンセプトです。

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
鉄剤の投与を推奨

2 術中出血量の最小化

- トラネキサム酸の使用
- 術中の自己血回収を強く推奨
- 術前貯血も
日本のガイドラインでは推奨

3 術後の貧血管理

- 制限輸血:
同種血輸血の目安は
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

1) 日本赤十字社. "輸血情報.2109-175".日本赤十字社医薬品情報.
https://www.jrc.or.jp/mr/news/pdf/yuketsuj_2109_175.pdf. (参照2023-09-15)

2) 日本赤十字社. "輸血情報.2109-174".日本赤十字社医薬品情報.
https://www.jrc.or.jp/mr/news/pdf/yuketsuj_2109_174.pdf. (参照2023-09-15)

3) 日本赤十字社. "輸血情報. 1304-135".日本赤十字社医薬品情報.
https://www.jrc.or.jp/mr/relate/info/pdf/yuketsuj_1304-135c.pdf. (参照2023-09-15)

4) Newman ET, et al. J Bone Joint Surg Am. 2014, 96(4):279-84.

5) Janssen SJ, et al. Spine J. 2015, 15(5):901-9.

6) Acheson AG, et al. Ann Surg. 2012,256(2):235-44.

7) Ferraris VA, et al. Arch Surg. 2012, 147(1):49-55.

8) World Health Organization. (2021).
The urgent need to implement patient blood management: policy brief.
World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655>. (参照2023-09-15)

9) Zindrou D, et al. Lancet. 2002, 359(9319):1747-8.

10) Wu WC, et al. JAMA. 2007, 297(22):2481-8.

11) Guralnik JM, et al. Blood. 2004, 104(8):2263-8.

12) Goodnough LT, et al. Br J Anaesth. 2011, 106(1):13-22.

13) Yagi M, et al. Spine. 2012, 37(21):E1336-42.

14) Hébert PC, et al. N Engl J Med. 1999, 340(6):409-17.

15) Carson JL, et al. N Engl J Med. 2011, 365(26):2453-62.

16) Villanueva C, et al. N Engl J Med. 2013, 368(1):11-21.

17) 日本輸血・細胞治療学会. "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)".
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2019/11/82fd8a5cbb6d3f1607fe8776472846b7.pdf>.
(参照2023-09-15)

18) Barrie U, et al. Spine J. 2022, 22(2):238-48.

19) 山本晃士. 日本輸血細胞治療学会誌. 2021, 67(6):559-66.