

自己フィブリン糊 ～ 期待と展望 ～

座長

東京大学医学部附属病院
輸血部
岡崎 仁先生



演者1

虎の門病院
輸血・細胞治療部
府川 正儀先生



演者2

JA愛知厚生連 豊田厚生病院
整形外科・脊椎脊髄センター
辻 太一先生



はじめに (座長)

本日のセミナーのテーマは、自己フィブリン糊～期待と展望～です。府川先生にはクリオシールシステムの使用状況や運用体制等について、辻先生には脊椎手術における自己血輸血と自己フィブリン糊の可能性について、ご講演いただきます。

講演1

自己フィブリン糊調製システム(クリオシールシステム)運用の実際

(演者) 虎の門病院 輸血・細胞治療部 府川 正儀 先生

クリオシールシステムとは

クリオシールシステムは自己血由来のフィブリン糊(以下、クリオシール)を作製するシステムです。市販のフィブリン糊は同種血由来のフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液のため感染のリスクを完全には否定できないとされていますが、クリオシールは完全に自己血由来であり感染やアレルギー反応のリスクを回避することができます。

製品は、クリオシールディスポーザブルキット(血漿処理ユニットCP-3、トロンビン用添加液、噴霧器)と装置(クリオシールCS-1)とで構成されます。装置は高さが1メートルほどの機械で、ここにディスポーザブルキットを装着して運転します。作製したクリオシールは-18℃以下で冷凍保存できますが、冷凍保存後28日以内の使用期限があります。手術時には34～37℃で解凍して、解凍後は34～37℃で保存して6時間以内に使用します。

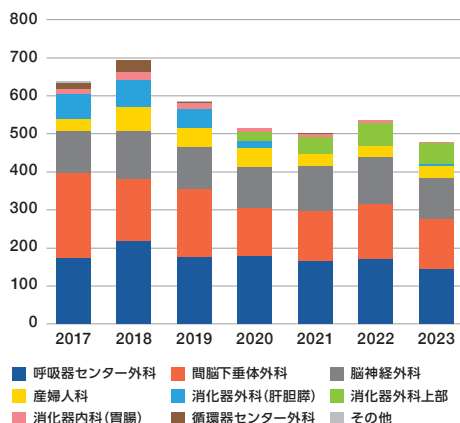
表は診療科別のクリオシールの使用目的です。

診療科	目的
脳神経外科	髄液の漏出防止
整形外科	骨の接着・欠損部位の充填
呼吸器外科	空气の漏出防止
消化器外科	胆汁漏・脾液漏防止・止血
婦人科	リンパ漏防止・止血
循環器外科	接合部の止血・接着強化

当院でのクリオシール使用件数

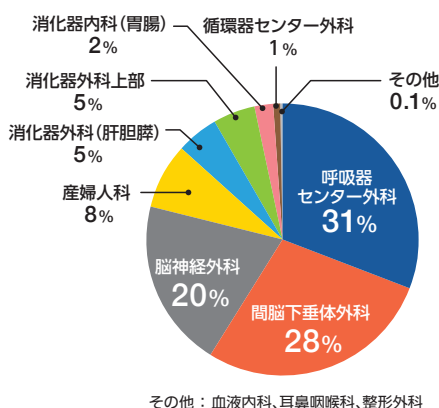
グラフは当院の2017年から2023年の診療科別のクリオシール使用件数です。自己血貯血件数の減少傾向は2020年で下げ止まり、その後は自己血貯血件数とクリオシールの使用件数ともに横ばいです。

診療科別の使用件数推移



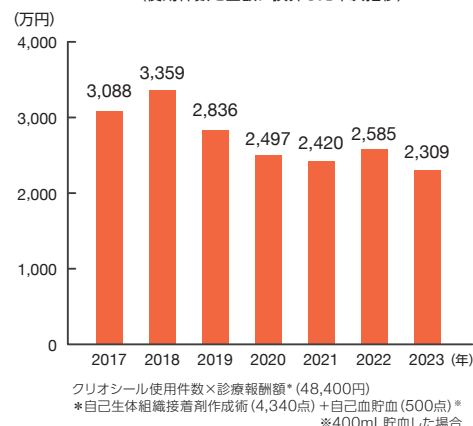
診療科別の使用割合

(2017～2023年の使用件数合計より)



診療報酬額の推移

(使用件数を金額に換算した年次推移)

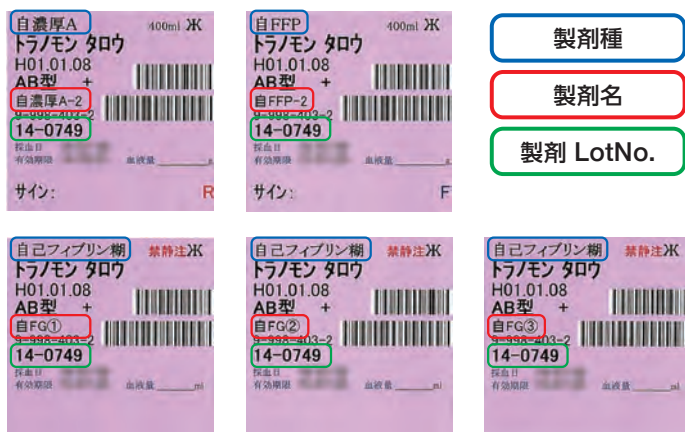


棒グラフは下から順に呼吸器センター外科、間脳下垂体外科、脳神経外科で、この3科での使用が多く、そのほかは産婦人科や消化器外科等となっています。クリオシールは用手法と異なりトロンビンも自己血由来であるため産婦人科からのオーダーも来るようになってきました。

クリオシールの作製と使用により自己生体組織接着剤作成術(4,340点)が算定されるほか、自己血貯血料と自己血(赤血球)製剤を手術で使用した場合は自己血輸血料も加算されます。

クリオシールの製剤の管理業務

当院での貯血式自己血輸血の製剤種は、200mLと400mLの液状保存のほか、400mLは遠心分離後に冷凍保存もします。クリオシールを作製する場合は液状保存・冷凍保存ともに「フィブリン糊製剤有」と追記して製剤を区別してオーダすることで貯血種を分けています。



製剤種

製剤名

製剤 LotNo.

貯血種類	作製される製剤
液状保存200mL	自保存A-1
液状保存400mL	自保存A-2
液状保存400mL・フィブリン糊製剤有	自濃厚A-2、自己FFP-2、自己FG-2
冷凍保存400mL	解自赤A-2、自己FFP-2
冷凍保存400mL・フィブリン糊製剤有	解自赤A-2、自己FFP-2、自己FG-2

(参考) 全血製剤の遠心条件

大型冷却遠心機 KUBOTA RS-9920、
ローター KUBOTA RS-7002 使用
3000rpm、8min20sec、22℃、Accel 9、Decel 7

当院の製剤ラベルは、1～3セット(平均2セット)のクリオシールの製剤名を①、②と付番して区別し、同じLotNo.を使用します。会計は①の製剤使用時に発生するよう設定しており、これによりシステム変更することなく対応できています。

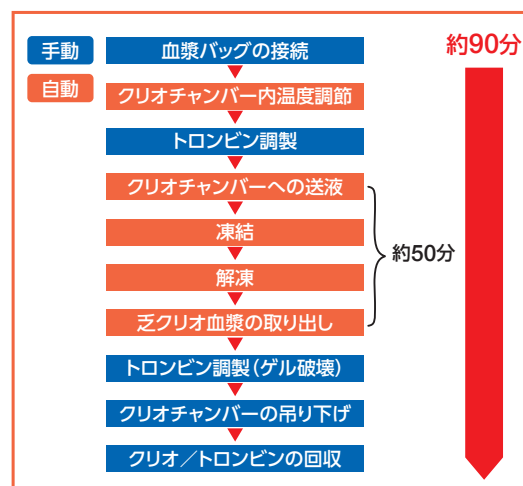
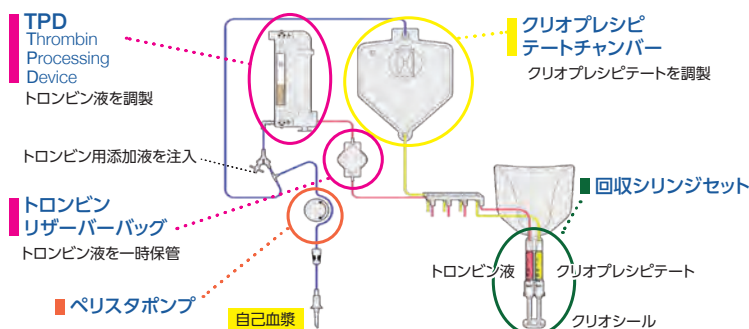
クリオシールは冷凍保存で28日以内の使用期限があるため、採血日から使用予定日まで29日以上ある場合は自己血漿をいったん凍結しておき、使用予定日の数日前に解凍して作製しています。

クリオシールの調製工程について

血漿処理ユニットCP-3はTPD (Thrombin Processing Device)、ホームベースのような形のクリオプレシピテートチャンバー、および回収シリンジセットで構成されます。

TPDはトロンビン用添加液を注入後にクリオプレシピテートチャンバー内の血漿を吸引して装置にセットし、時間をかけてプロトロンビンからトロンビンに調製されます。

クリオプレシピテートチャンバー内では血漿の凍結と融解によりクリオプレシピテートが調製され、残った血漿は再びバッグに戻されます。調製後のトロンビン液とクリオプレシピテートは回収シリンジセットに回収します。



上の図は全工程と所要時間の図です。全体は90分ほどで、始めと終わりに手動工程がありますが途中に約50分の自動工程があり、この自動工程中の操作や監視等は不要です。

クリオシールの調製の注意点

TPD内でトロンビンのゲル化が起こらない場合はトロンビン活性が低い可能性があります。過去に1例ですが抗血栓療法剤の内服直後に採血した患者でゲル化不良がありました。それまで抗血栓療法剤の使用患者でゲル化不良はなかったことから、この患者のトロンビン活性がもともと低いか、または、体内薬物濃度が原因と考えられました。このような経緯から当院では事前の問診で抗血栓療法剤の内服があれば内服時刻を確認し、服用して間もない場合は採血時間を後ろにずらす等して体内薬物濃度を下げないように調整しています。

クリオシールシステムの導入に向けて

- 貯血式自己血輸血を実施できる環境、大型遠心機、冷凍庫が必要ですが、用手法クリオ製剤を作製している施設では導入が容易と考えます。
- 自己生体組織接着剤作成術(4,340点)が算定でき自己血貯血料(500点*)と合算して収益となります。さらに自己血の使用があれば自己血輸血料(1,500点*)も収益となります。
※400mL貯血、輸血とした場合。
- 導入のための一番重要な点は臨床からの要望であり、臨床と連携することで導入に向けた話が進めやすくなるものと思われます。

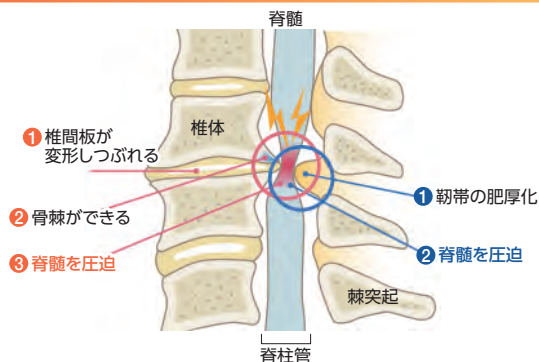
背骨(せぼね)と脊椎手術について

脊椎手術についてお話する前に、背骨について説明します。背骨には3つの機能があります。

① 体を支える／支持する ② 動く ③ 神経を保護する

1つ目は文字通り体を支える機能、2つ目は前後左右やねじる等の動作、3つ目は脊髄管にある神経の保護でこれも非常に重要です。例えば頸椎変形性疾患では頸椎の変形により脊髄が圧迫されて手の痺れ、箸が持ちにくい、歩きづらい等の症状が出ます。そこで脊髄の圧迫を取るために神経が通る脊柱管を拡大する手術(頸椎椎弓形成術)を行います。

頸椎椎弓形成術は手術時間は1時間程度で出血も少量のため輸血は不要ですが、より難易度の高い脊椎手術では手術時間が長く出血量も多くなります。

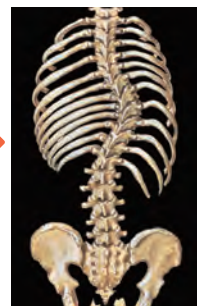


脊柱側弯症の手術について

脊柱側弯症は、本来、まっすぐな脊柱がねじれて曲がった状態となり、放置すると背骨の機能の「神経を保護する」に加えて「支える／支持する」「動く」も失われるため手術による矯正が必要となります。脊柱側弯症は人口の2%にみられ決して珍しい病気ではありません。手術は脊柱を大きく展開分離して矯正するため侵襲が大きく出血量も多くなります。脊椎手術は難易度が高くなるほど侵襲が大きく出血も多い手術となります。出血は骨だけでなく骨の周りの筋肉や血管からも起こります。

脊柱側弯症

側弯症は本来、真っ直ぐな脊柱がねじれて曲がった状態



椎体回旋

→ 肋骨隆起
Hump:こぶ
(背中の
丸い丘)



決して珍しい病気ではない 人口の約2% (Cobb角 10°以上)

出血対策と自己血輸血について

周術期の輸血においてはPBM (Patient Blood Management) が提唱されています。出血を減らし血液を適切にコントロールし同種血輸血を回避して、患者の予後をよくするためのプログラムです。脊椎手術においては出血対策が重要となります。ここからは出血対策としての自己血輸血について説明します。

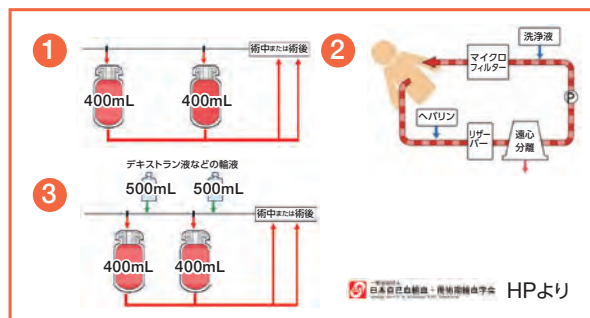
自己血輸血には、同種血輸血を減らせる、アレルギー反応やウイルス感染の可能性がない、といったよい点があります。また、外科医にとっては術前に自己血貯血があると心に余裕を持って手術室に入れる、という面もあります。

当院では3種類ある自己血輸血のうち術前貯血と回収血とを実施しています。

① 術前貯血 ② 回収血(術中、術後) ③ 術直前希釈法

術前の貯血は凍結も行っており、愛知県の赤十字血液センターとの契約によりFRC (Frozen Red Cell:凍結赤血球)とFFP (Fresh Frozen Plasma:新鮮凍結血漿)に分けて保存しています。これを手術当日に搬入して使っています。MAP (赤血球液)とCPDA (全血)は当院で調製しています。ヘモグロビン値は11.0g/dLを基本として1回採血量は体重50kg以上は400mL、50kg未満は400mL×体重(kg)/50で採血します。

術前貯血は2021年4月に開設した自己血採取室で全科を中央管理し学会認定看護師が行います。術中の回収式自己血輸血はMEの管轄で実施しています。



脊椎手術の合併症対策

脊椎手術の合併症は麻痺、出血、感染そして硬膜損傷です。これらは相関しており負の関係にあります¹⁾。合併症対策として術前自己血貯血、術中自己血回収、脊髄機能モニタリング、ナビゲーションシステムの導入、消毒薬や抗菌薬の投与等に取り組んでいましたが、ほかにより手段がないかと模索していた所、クリオシールシステムのお話をいただきました。

✓ 麻痺
✓ 出血
✓ 感染

✓ 硬膜損傷
(髄液漏)



自己フィブリン糊について

自己フィブリン糊は自己血から作った生理的な血液凝固機序を利用した生体組織接着剤です。組織修復を促す血小板由来サイトカインも含み、局所の感染予防にも有効であるとの報告があります²⁾。

脊椎手術にクリオシールシステムで作製した自己フィブリン糊(以下、クリオシール)を使用した報告³⁾では、硬膜切開後の接着で髄液漏により再手術となった症例はなく、また、術後1年の骨移植後合併症は対照群と比較して有意差はありませんでした。

自己フィブリン糊は有効なのか？

■ ORIGINAL ARTICLE ■ SPINE SURGERY AND RELATED RESEARCH

Clinical Feasibility of Completely Autologous Fibrin Glue in Spine Surgery

Yuki Taniguchi^{1,2)}, Yoshitaka Matsubayashi³⁾, Toshiyuki Ikeda³⁾, So Kato³⁾, Toru Doi³⁾, Yasushi Oshima³⁾

Hitoshi Okazaki³⁾, and Sakae Tanaka³⁾

1) Department of Orthopedic Surgery, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

2) Department of Next Generation Locomotive Imaging System, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

3) Department of Blood Transfusion, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

CryoSeal® FS System使用

対象 | 131人の患者 (男 47:女 84) 平均年齢 32.3歳

疾患内訳 | 脊柱変形 70%, 脊柱管狭窄 20%, 硬膜内腫瘍 7%

使用目的 | 移植骨の安定 110例, 硬膜修復 17例, 止血 4例

結果1 | 髄液漏出による再手術なし

結果2 | 側弯症において術後1年でコントロールと比較してインプラント合併症 再手術有意差なし

特発性側弯症 骨移植後にクリオシール使用

特発性側弯症の手術で骨移植後の移植骨の安定化と止血を目的に使用しました。

この症例では術前の自己血貯血が600mL、術中の出血が447g、術中回収血の返血が140mLでHb値は術翌日が10.6g/dL、1週後が10.4g/dL、2週後が10.5g/dLで同種血輸血なく回復しました。



特発性側弯症

特発性側弯症

12歳7ヵ月 女児
146cm 36kg

動画

1



脊柱管狭窄症での使用例

腰部脊柱管狭窄症で若干の変性側弯がありL4のすべりとL5/Sの不安定性ということで手術した例です。骨移植した段階でクリオシールを使用しましたが硬膜損傷に備えて用意するという意味もあります。術前の自己血貯血が600mL、術中の出血が1,034g、術中回収の返血が210mLでHb値は術翌日が10.3g/dL、1週後に10.4g/dLで同種血輸血なく回復しました。



脊柱管狭窄症

腰部脊柱管狭窄症

76歳 女性
144.8cm 62.8kg

動画

2



クリオシールの使用例

当院でのAISまたはAIS様syndromic scoliosisでの比較です。まだ使い始めたところで症例数が少ないですが患者背景に有意差はなく、結果の各項目に有意差はありませんでした。なお術後1週でクリオシールなし群でCRPの平均値が3.59mg/dLと高めなのは、1例でAISでは珍しく血腫ができて11.8mg/dLと高値になったためです。

	2022年7-8月 夏休み期間中手術 クリオシールなし 9例	2023年8月上旬~ 10月初め手術 クリオシールあり 8例	P value
身長 (cm)	158.5	154.8	0.250
体重 (kg)	43.4	44.5	0.407
手術時年齢	15.1	16.5	0.099
女性:男性	6:3	6:2	—
AIS: Syndromic scol.	7:2	6:2	—
固定椎間数	10.4	10.6	0.453
EBL (g)	776.1	661.4	0.285
Op. time (分)	160.8	164.1	0.439

	クリオシールなし 9例	クリオシールあり 8例	P value
術翌日までのドレーン (mL)	527	386	0.116
術翌日 Hb (g/dL)	11.8	11.2	0.062
術後1週 Hb (g/dL)	11.2	10.9	0.329
術後1週 WBC (個/μL)	6644	5700	0.227
術後1週 CRP (mg/dL)	3.59 (1例 11.8術後血腫あり)	1.50	0.063

まとめ

- 脊椎手術、主に脊柱変形手術における自己血輸血について述べた
- Patient Blood Managementの概念からも各種自己血輸血は有用である
- 新たに自己フィブリン糊が使用できるようになっており、より安全な脊椎手術に寄与できる可能性がある
- 症例を積み重ねて検証し、本邦発のエビデンスを構築していきたい

さいごに (座長)

府川先生にはクリオシールシステムについて具体的な運用方法、そして実際の使用診療科等をご紹介いただきました。辻先生には脊椎手術と自己血輸血の有用性、そしてクリオシールの可能性についてお話いただきました。大変参考になるご講演をいただき、ありがとうございました。

1) 今城靖明他. Journal of Spine Research. 2013. 4(9):1367-1379.

2) Kinoshita Y, et al. Transfusion Medicine. 2005. 15(5):429-433.

3) Taniguchi Y, et al. Spine Surg Relat Res. 2021. 6(4):388-394.