

新たなエアリーク制御の選択肢 — 拡大手術での有用性と縮小手術への可能性 —

座長

藤田医科大学
呼吸器外科学

星川 康 先生



演者1

千葉大学大学院医学研究院
呼吸器病態外科学

鈴木 秀海 先生



演者2

信州大学医学部外科学教室
呼吸器外科学分野

清水 公裕 先生



はじめに
(座長)

本日は新たなエアリーク制御の選択肢として、完全自己血からフィブリン糊を作成する新しいシステムとして注目を集めているクリオシールの使用経験をご紹介頂きたいと思っております。鈴木秀海先生には縮小手術への可能性について、清水公裕先生には拡大手術での有用性についてご解説をお願い致します。

講演

1

新たなエアリーク制御の選択肢—縮小手術への可能性—

演者 千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 鈴木 秀海 先生

肺切除術後のエアリーク

肺切除術後のエアリークは最も高頻度に発生する術後合併症の一つであり、遷延性のエアリークは入院期間およびドレーン留置期間の延長や、術後予後悪化のリスクを惹起する場合があります。遷延性のエアリークに対しては性別や術式、手術部位などの予測因子の評価とスコア化などが試みられてきました¹⁾。遷延性のエアリークに対しては癒着療法が行われますが、区域切除後に生じた遷延性エアリーク症例に対する癒着療法の有無による呼吸機能の比較検討では、癒着療法施行による肺活量の有意な低下が認められています²⁾。肺切除術後のエアリークに対しては、リスク因子に基づいた制御措置が重要です。

1)Rivera, C. et al. Ann. Thorac. Surg. 2011. 92(3): 1062-1068.
2)Maeyashiki, T. et al. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2021. 69(4): 707-715.

術中エアリークのリスクファクターに関する解析³⁾

術中エアリーク(IAL)は術後エアリーク(PAL)や術後遷延性エアリーク(PPAL)に繋がり、PPALは入院期間延長の主な原因とされます。そこで当科で2020年に施行した肺切除症例383例のうち、IAL、PAL、PPALについて194例の解析を後方視的に行いました。

PALは術後1日にもエアリークが明らかだったもの、PPALは術後1日以降から継続しており、必要により追加で癒着療法を行ったものと定義しました。患者背景は平均年齢69.3歳、男性63.9%、COPD 35%、ステープラー平均2.8個使用、ドレーン留置期間平均2.56日、入院期間平均10.08日です。

194例の内訳は、IALの有無で分類し、IALあり48.6%、その後PALで継続したのが12.9%、IALなしは51.4%で、このうち術後PALと判明したのが7.8%で、PPALは9.2%でした。

3)Yusa, J., Suzuki, H., Yoshino, I. J. Thorac. Oncol. 2023. 18(11S): S422. 別途論文投稿中

IAL群と非IAL群の臨床的因子

Parameter	IAL(94)	Non-IAL(100)	P-value
Age(range)	68.3(29.0-87.0)	70.1(42.0-88.0)	0.1915
Sex Male/Female(%)	63/31(67.0/33.0)	61/39(61.0/39.0)	0.3832
Brinkman Index(SD)	696.2(662.28)	477.1(503.15)	0.0103
COPD(%)	35(37.2)	33(33.0)	0.5368
Lobectomy/Segmentectomy	63/31(67.0/33.0)	61/39(61.0/39.0)	0.3828
RATS/VATS/Other	18/14/62(19.1/14.9/66.0)	15/8/77(15.0/8.0/77.0)	0.1877
Operation time(min)	189.2(98-476)	141.6(56-236)	<0.0001
Bleeding(mL)	111(10-1755)	42(10-550)	0.032
Number of Staplers used for pulmonary resection (range)	3.2(0-8)	2.5(0-6)	0.0050
Drainage day(range)	2.9(1-7)	2.2(1-7)	<0.0001
Hospitalization day(range)	11.3(4-115)	9.0(5-31)	0.08161

喫煙歴、手術時間、出血量、ステープラーの個数、ドレーン留置期間が有意なリスク因子でした。

PAL群と非PAL群の臨床的因子

Parameter	PAL(40)	Non-PAL(154)	P-value
Age(range)	69.4(49.0-81.0)	69.2(29.0-88.0)	0.9430
Sex Male/Female(%)	30/10(75.0/25.0)	94/60(61.0/39.0)	0.1014
Brinkman Index(SD)	632.8(558.78)	570.2(597.01)	0.5545
COPD(%)	17(42.5)	51(33.1)	0.2678
Lobectomy/Segmentectomy	31/9(77.5/22.5)	93/61(60.4/39.6)	0.0447
RATS/VATS/Other	11/6/23(27.5/15.0/57.5)	22/16/116(14.3/10.4/75.3)	0.0720
Operation time(min)	187.1(96-298)	158.8(56.94)	0.0045
Bleeding(mL)	92.0(10-490)	82.72(0-1755)	0.714
Number of Staplers used for pulmonary resection (range)	2.8(0-8)	2.9(0-7)	0.8939
Drainage day(range)	4.2(1-7)	2.1(1-7)	<0.0001
Hospitalization day(range)	13.4(6-115)	9.2(4-41)	0.0097

肺葉切除、手術時間、ドレーン留置期間、入院期間が有意なリスク因子でした。

PPAL群と非PPAL群の臨床的因子

Parameter	PPAL(18)	Non-PPAL(176)	P-value
Age(range)	69.0(29.0-88.0)	71.4(8.67)	0.3121
Sex Male/Female(%)	14/4(77.8/22.2)	110/66(62.5/37.5)	0.1986
Brinkman Index(SD)	780.3(618.86)	562.8(589.81)	0.1398
COPD(%)	9(50.0)	59(33.5)	0.1629
Lobectomy/Segmentectomy	16/2(88.9/11.1)	108/68(61.4/38.6)	0.0206
RATS/VATS/Other	8/1/9(44.0/5.6/50.0)	25/21/130(14.2/11.9/73.9)	0.0048
Operation time(min)	199.8(48.58)	161.0(56-476)	0.0052
Bleeding(mL)	91(10-490)	83(10-1755)	0.8397
Number of Staplers used for pulmonary resection (range)	3.0(1-5)	2.8(0-8)	0.6935
Drainage day(range)	4.7(3-7)	2.4(1-5)	<0.0001
Hospitalization day(range)	17.3(7-115)	9.34(4-26)	<0.0001

肺葉切除、ロボット支援下手術(RATS)、手術時間、ドレーン留置期間、入院期間が有意なリスク因子でした。

IALは約半数に認められ、喫煙歴、手術時間、出血量、ドレーン留置期間が有意なリスク因子でした。術式やアプローチとIALとの相関は認められませんでした。使用したステープラーの個数がIALの有無に関連している可能性が示唆されました。現在当院では、ステープラーに使用する補強材の有無によるエアリークの比較試験を行っています。

自己フィブリン糊(クリオシール)の特長



旭化成メディカルより提供

1. 自己血より調製されるため、ウイルス感染症やアレルギー反応等のリスクを回避することが可能¹⁾。
2. 平均調製量は約6mL、その全量をフィブリン糊として使用可能¹⁾
3. 接着強度が高い²⁾
 - ▶ トロンビン活性が低いことによる緩やかで均等なフィブリン架橋の形成が、接着強度を高めていると考えられている。
 - ▶ フィブロネクチン等の接着分子含有により、最終的な接着強度が高まると考えられている。
4. 創傷治癒に関連する成分を含有²⁾³⁾
 - ▶ 接着分子や凝固因子など、血管損傷部位での止血血栓の形成開始・成長、創傷治癒などで生理活性を発揮する成分を含有する。

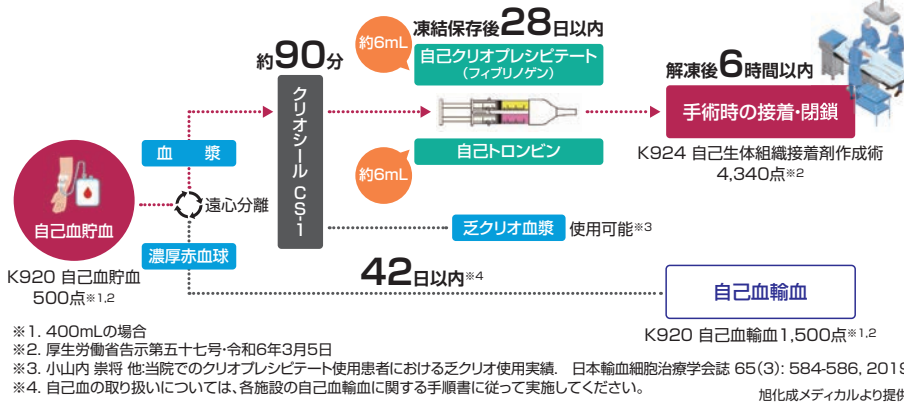
1) 牧野, 自己血輸血. 2017. 30 (2): 207-214.
 2) 人見他, 薬理と治療. 2012. 40(5): 421-426.
 3) 承認申請時データ

ステープラーの補強以外にもPGAシート(ネオベール シート)などの被覆材やフィブリン糊はエアリーク制御において有用な手段の一つであると思います。

自己血より調製される自己フィブリン糊(クリオシール)は、感染症やアレルギーのリスクを最小限にすることが可能です。平均調製量は約6mLで、この全量がフィブリン糊として使用可能です。接着強度が高く、創傷治癒に関連する成分が含まれていることが示されています。

クリオシールの調製から使用までのフロー

自己血採血後、血漿を分離し、クリオとトロンビンを調製します。調製されたクリオとトロンビン液は、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。



クリオシールは外来で自己血貯血後、遠心分離された血漿から調製されます。自己フィブリンゲン約6mL、自己トロンビン約6mLを調製し凍結保存します。手術開始時に解凍し6時間以内に使用します。遠心分離で分けられた濃厚赤血球の方は、自己血輸血として返します。出血の際にも有効な可能性があります。

保険点数は、自己血貯血500点、自己生体組織接着剤作成術4,340点、自己血輸血1,500点、合計6,340点が加算されることに注目しています。

RATS 右上葉(RUL)切除後のクリオシール使用実例

肺上葉切除後にエアリークテストを行い、エアリークがないことを確認、ステープルラインの補強のためネオベール シート(NV-L-015G、100mm×100mm)を貼ります。その上に気管支断端被覆に用いている遊離脂肪を載せても、クリオシールを滴下すると速やかに接着します。クリオシールは滴下し続けてもすぐにはならず、量が多くて接着強度が高いことが安心材料になっています。

クリオシールおよびネオベール シートの併用例:RATS RUL



動画



当院におけるクリオシール使用例

当院での使用経験は4例であり、患者さんの受け入れも良好で、自己血に関する希望は高いことを実感しています。クリオシールは4.5mL~8.0mLまで調製でき、現段階で術後エアリークが発生した症例はありません。



自己フィブリンゲン約6mL
自己トロンビン約6mL

クリオシール使用症例 まとめ

No.	性別	年齢	術式	採血量	MAP/FFP	クリオシール	術後 air leak
1	女性	76	RATS左上大区切除	400mL	285mL/270mL	4.5mL	なし
2	女性	74	右中葉切除	400mL	275mL/280mL	7.5mL	なし
3	女性	74	VATS左上大区切除	400mL	265mL/290mL	8.0mL	なし
4	男性	78	RATS右上葉切除	400mL	279mL/276mL	7.1mL	なし

まとめ

- ① 肺切除後の肺瘻は患者さんにも医療者にも不利に働くため、適切な補強材およびフィブリン糊使用により制御する必要がある。
- ② クリオシールは、患者さんにも医療経営にも優しい選択肢になり得る。

▶ 当院のクリオシール使用について

当院では自己フィブリン糊(クリオシール)を主に拡大手術に用いており、クリオシールの調製時に遠心分離で得られる濃厚赤血球も全例で術中に戻しています。採血は輸血部が行っており、術前の鉄欠乏性貧血の評価や鉄剤の投与についても相談して実施しています。クリオシールの調製から使用までの保険点数は合計で6,340点であり、コスト面でも優れています。

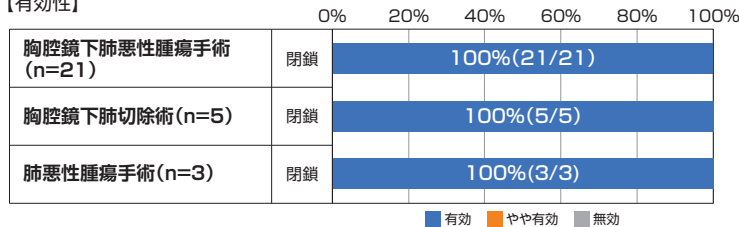
▶ 胸部一般外科におけるクリオシールシステムの使用成績調査^{1,2)}

クリオシールの安全性と有効性については、2014年~2018年に全国8施設の脳神経外科、心臓血管外科、整形外科、消化器外科、産婦人科、口腔外科、胸部一般外科、耳鼻咽喉科において502例を対象にした使用成績調査が行われました。

胸部一般外科における術式別の安全性と有効性

【安全性】 胸部一般外科症例における副作用はなかった

【有効性】



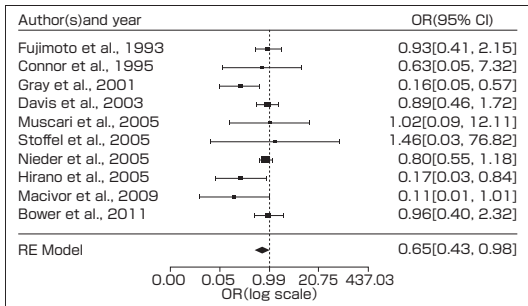
胸部一般外科の主な術式は胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術や胸腔鏡下肺切除術、肺悪性腫瘍手術であり、転移例も多いと思われます。そこで安全性が示されたことに注目しています。また、約400mLの採血で約6mLの調製が可能です。この量は3mLのシリンジが2セットできますので、拡大手術にとっては比較的十分量が用意されるありがたい量であると思います。

胸部一般外科症例では副作用はなく、有効性は100%であり、導入を考慮できると思いました。

1) 牧野他, 自己血輸血. 2021. 33: 1-16.
2) 旭化成メディカル, 再審査結果および使用成績調査結果のご報告

▶ 自己血輸血の安全性

癌手術における自己血輸血のメタアナリシス

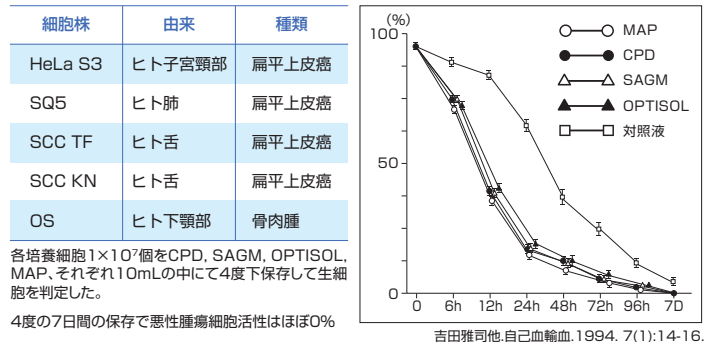


対象
・ 肝がん
・ 子宮頸がん
・ 前立腺癌
・ 消化器がん

Waters, J. H. et al. Transfusion. 2012. 52(10): 2167-2173.

出血量の多い手術では術中に回収式自己血輸血が行われる場合がありますが、担癌患者では癌細胞が回収血に取り込まれることが危惧されてきました。しかし、この担癌患者における回収式術中自己血輸血のメタアナリシスでは、再発率や予後は同種血輸血に劣らないことが示唆されています。

赤血球保存液における悪性腫瘍細胞活性



また、悪性腫瘍細胞 1,000万(1×10⁷)個を赤血球保存液において4℃で7日間保存した結果、ほぼ死滅し、悪性腫瘍細胞活性はほぼ0%であったことが示されています。

▶ 信州大学でのクリオシール使用経験6例

クリオシールの有用な疾患

<p>感染症</p> <p>肺炎アスペルギルス症</p> <p>NTM (非結核性抗酸菌症)</p>	<p>縦隔腫瘍</p> <p>胚細胞腫瘍</p> <p>進行胸腺腫瘍</p>	<p>胸膜疾患</p> <p>悪性胸膜中皮腫</p> <p>難治性気胸</p>	<p>進行肺癌</p> <p>周術期治療後</p> <p>肺動脈・気管支形成</p> <p>サルベージ手術</p>
---	---	--	--

クリオシールは感染症、縦隔腫瘍、胸膜疾患、進行肺癌に有用と考えます。感染症に関しては、敗血症や菌血症症例の手術は基本的に行わないので、特に問題はありません。

しかし齶菌など歯科治療に関しては、口腔内常在菌による菌血症を考慮して、自己血輸血は注意したほうがよいと輸血部からアドバイスを受けました。

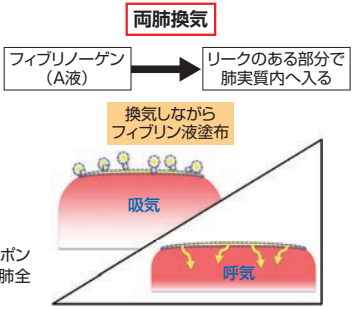
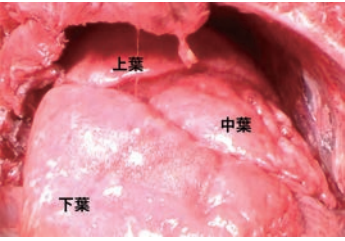
信州大学での使用経験6例

分類	病名	術式
感染症	肺炎アスペルギルス症	右開胸、右肺上葉+S6区域切除+広背筋皮弁
縦隔腫瘍	縦隔胚細胞腫瘍	胸骨正中切開+胸腺全摘+心膜+左腕頭静脈+肺部分合併切除
縦隔腫瘍	縦隔胚細胞腫瘍	胸骨正中切開+胸腺全摘+心膜+横隔神経+肺部分合併切除
胸膜疾患	悪性胸膜中皮腫	胸膜切除/肺剥皮術
胸膜疾患	悪性胸膜中皮腫	胸膜切除/肺剥皮術
胸膜疾患	悪性胸膜中皮腫	胸膜切除/肺剥皮術

当院のクリオシール使用経験6例をご紹介します。全て開胸症例です。肺炎アスペルギルス症例、および若年の縦隔胚細胞腫瘍2例にはPGAシート(ネオバール シート, NV-L-015G)とクリオシールをコンビネーションで用いています。クリオシールは6mLあるので非常に重宝しました。

縦隔胚細胞腫瘍2例は出血量が比較的多かったのですが、赤血球MAP輸血が200mLありましたので、安心感があり、術中に返血し無輸血で終了しています。クリオシールはこのような症例に有効であると考えます。

VA法とは(ventilation & anchoring method)



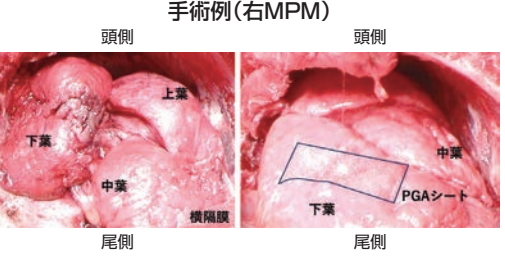
剥皮した肺を可能な限り膨らました状態でポン・ポン・ポンという感じでハンドPEEPをかけてもらい、その間に肺全体にA液をなじませ、最後にB液を散布する。

悪性胸膜中皮腫の外科治療術式として、これまで胸膜肺全摘(EPP; Extrapleural pneumonectomy)を施行していましたが、胸膜全摘/肺剥皮術(P/D; Pleurectomy/Decortication)を施行するようになりました。P/Dは胸膜を根こそぎ剥く術式です。

悪性胸膜中皮腫に対してはVA法が有効であり、比較的早期にドレーンを抜くことが可能で術後も安定しています。VA法は剥皮した肺を可能な限り膨らませ、ポン・ポン・ポンとハンドPEEPをかけてもらい、胸膜がなくなった肺実質全体にA液(フィブリノーゲン)をなじませ、最後にA液+B液(トロンビン)、もしくはB液を散布します。人工の胸膜のようなものができる極めて有効な方法です。

Kondo, N. et al. J Cardiothorac. Surg. 2020. 15(1): 110.
Nakamura, A. et al. Ann. Surg. Oncol. 2021. 28(6): 3057-3065.
Fukuda, A. et al. J. Cardiothorac. Surg. 2024. 19(1): 149.

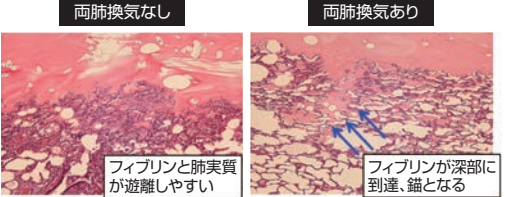
クリオシールとネオベール シートの併用によるエアリーク予防



VA法施行の際にも、葉間のエアリークを完全に閉鎖することが重要であり、クリオシールとネオベールシートの併用を行っています。ネオベールシートはNV-L-015G(100mm×100mm)が2~3枚必要です。

VA法によるフィブリンの肺実質への深達度

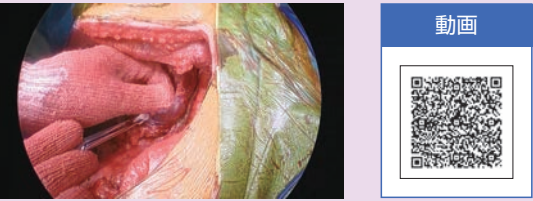
表面にA液をすり込み→両肺換気→A液+B液を噴霧



VA法により、肺実質へフィブリンが深達し、アンカリングになることが報告されています。

Kondo N. et al. J Cardiothorac Surg 2020 24;15(1):110.

VA法 手術例(右MPM)



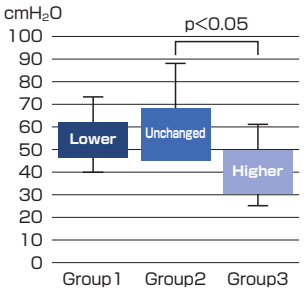
剥皮は最初に入る層が重要で、親指と人差し指の力でぐっと剥くうちに自然に剥がれてくるので、そこにカウンタートラクションを加えると胸膜が剥がれ、肺実質が残ります。→少し膨らませて、A液を散布します。→ある程度膨らませた上で、ポン・ポン・ポンとなじませます。→徐々に膨らみが良くなっていくので、なるべく膨らませた状況で再びA液を散布してなじませます。→すると、徐々に膨らむ量も多くなってきます。→その後B液(赤ラベル)を散布します。B液をつけるとさらに肺が大きく拡張してくるイメージがあり、VA法は画期的であると思います。

術後ドレーン挿入期間



当院はVA法を4年間で6例実施しました。最初の3例は兵庫医科大学呼吸器外科の長谷川誠紀先生に主に胸膜を剥いて頂きました。4例目以降は術式にも慣れてドレーンが早く抜けたのですが、クリオシールを用いたのが影響したと思われる。

VA法とフィブリングルの粘度との関連



The V/A method using fibrin glue containing low-viscosity fibrinogen was more effective in controlling air leakage due to pleural defects.

Fukuda, A. et al. J. Cardiothorac. Surg. 2024. 19(1): 149.

	フィブリノーゲン濃度(mg/dL)	トロンビン活性(U/mL)	凝固時間(秒)
クリオシール	2754	59.3	2.53
ポリヒール	8000	250	-
ペリプラスト	8000	300	-

人見麻子 他. 薬理と治療. 2012. 40(5): 421-426.

VA法は、フィブリノーゲンの粘度が低いほうが、エアリーク制御において有効性が高いことがブタモデルによる検討で示されています。我々の経験では他の市販フィブリン糊に比べクリオシールはフィブリノーゲン濃度とトロンビン活性が低いため、よく染み込んでよく接着された感触を得ています。

フィブリン糊は接着能力だけでなく、止血凝固作用や、エアリークも含めた創傷治癒作用、感染予防作用も考慮することが重要と考えます。クリオシールは自己血由来であり凝固因子の他に成長因子や接着因子、炎症性サイトカイン、免疫応答因子が含まれ創傷治癒が期待できると考えます。その他、感染やアレルギーの問題がない点、自己血輸血が可能である点も有用です。

まとめ クリオシールは、①開胸や正中切開下で行う拡大手術において有効である。②凝固因子の他に成長因子や接着因子、炎症性サイトカイン、免疫応答因子が含まれ、創傷治癒の促進が期待できる。

おわりに (座長) クリオシールは装置のレンタルが可能であり導入費用が大きくかからないこと、また保険点数も合計で6,340点と高いところが素晴らしいと思います。2050年には輸血用の血液が不足すると予測されていますので、その点も期待できます。このセミナーでは新たなエアリーク制御の選択肢として、縮小手術および拡大手術におけるクリオシールの有用性についてご紹介頂きました。本日はありがとうございました。