

# 3

## 輸血療法 Q&A

### (1) 新規保険収載されたクリオプレシピテートについて

東京都立墨東病院 輸血科 藤田 浩

#### 【スライド1】

院内調製クリオプレシピテートについて解説します。東京都立墨東病院、輸血科、藤田浩です。講演内容に、COI開示に当たることはありません。

令和2年度 第19回東京都輸血療法研究会  
Q&A①

### 新規保険収載された クリオプレシピテートについて

東京都立墨東病院 輸血科  
藤田浩



#### 【スライド2】

2020年診療報酬改訂に、同種クリオプレシピテート調製術が承認されました。1本作製につき、600点です。その条件として、輸血全般を管理する常勤医師、輸血部門に専任の臨床検査技師1名以上、配置されていることが条件で、使用に際し、適正使用が求められています。日本輸血細胞治療学会にて公表されているガイドラインを参考に、臨床症状、病態を鑑みながら、輸血前フィブリノゲン値を確認するなどを求められています。

#### K924-3 同種クリオプレシピテート作製術 600点

- ・別に厚生労働省大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、同種クリオプレシピテートを用いた場合に算定する。
- ・当該保険医療機関の輸血部門において、
  - ・輸血業務全般に関する責任を有する常勤医師が配置されている
  - ・輸血部門に、専任の常勤臨床検査技師が1名以上配置されている
- ・実施指針や血液製剤の使用指針を遵守されている
  - ・投与直前の検査値の把握を努める
  - ・検査値及び患者の病態を踏まえ、適切な実施に配慮している
- ・適応の判断及び実施にあたって、関連学会から示されているガイドラインを遵守している。

【スライド3】

クリオプレシピテート、以下、クリオを略しますが、その作製方法には、2種類の方法があります。一つには、日本輸血細胞治療学会で報告されている方法で、新鮮凍結血漿、以下FFPと略しますが、FFPを低温融解し、白い沈殿物クリオを遠心分離法にて回収する方法です。保険算定する際には、この方法に準拠した方法で作製することになります。もう一つの方法は、臨床研究段階ですが、膜型カラム法が報告されています。この方法は、融解FFPをカラムに通過させることで、遠心分離しないで、クリオ成分を抽出する方法です。将来、次のスライドで示す問題点が解決された際には再注目されるでしょう。

クリオプレシピテートの作製方法

低温融解・遠心分離法（標準的方法）

- 1 大石晃嗣、松本剛史、田中由美 ほか：クリオプレシピテート院内調製プロトコル、日本輸血細胞治療学会誌、62: 664-672、2016。
- 2 大石晃嗣、松本剛史、田中由美 ほか：FFP-LR240を用いたクリオプレシピテート院内調製プロトコル、日本輸血細胞治療学会誌、65: 10-20、2019。

融解FFP・膜型カラム法（研究段階）

小野寺秀一、金子佑次、小池靖敏 ほか：膜型血漿分離器を用い短時間かつ簡便に新鮮凍結血漿中のフィブリノゲンおよびFXIIIなどを濃縮する方法、日本輸血細胞治療学会誌、65: 568-576、2019。

【スライド4】

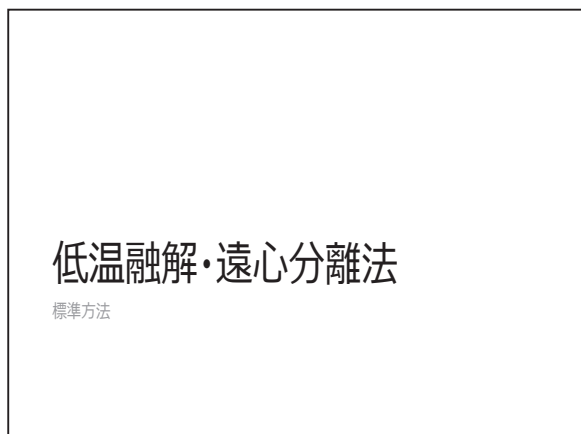
遠心分離法と膜型カラム法の違いを表に示しました。遠心分離法は、文字通り、大容量の血液製剤を遠心するための遠心機、無菌接合機、シーラーなどの設備が必要です。低温融解には18～24時間要し、クリオ作製には2日以上要します。フィブリノゲン回収率は40～60%です。一方、膜型カラム法は、遠心機を用いない利点がありますが、無菌性に問題点があることや、ややフィブリノゲン回収率が遠心法と比較して少なめなことが欠点として挙げられます。

作製方法の比較

	遠心分離法 (標準方法)	膜型カラム法 (研究段階)
必要物品	遠心機・無菌接合機・チューブ・シーラー	膜型血漿分離器(カラム)
濃縮時間	FFP-LR240: 18時間 FFP-LR480: 24時間	血漿458mL: 23分 血漿878mL: 71分
血液凝固因子の濃縮物	クリオプレシピテート	クリオプレシピテート + 血液凝固V因子
フィブリノゲン回収率 (%)	FFP-LR240: 60% FFP-LR480: 40~50% FFP-LR480: 60%程度(当院)	血漿458mL: 35.1% 血漿878mL: 48.6%
問題点・課題	作製に2日かかる 人的資源	無菌性 カラム代かかる

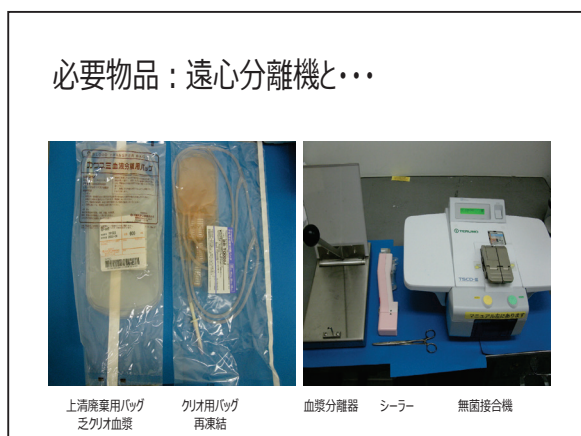
【スライド5】

それでは、低温融解・遠心分離法の手順について当院で行われている方法で説明します。



【スライド6】

必要物品を写真にて示します。遠心機に加え、右写真にあるように、無菌接合機、シーラー、血漿分離器です。また、当院では、乏クリオ血漿廃棄用バッグと、クリオ再凍結保管バッグを用意して作製いたします。



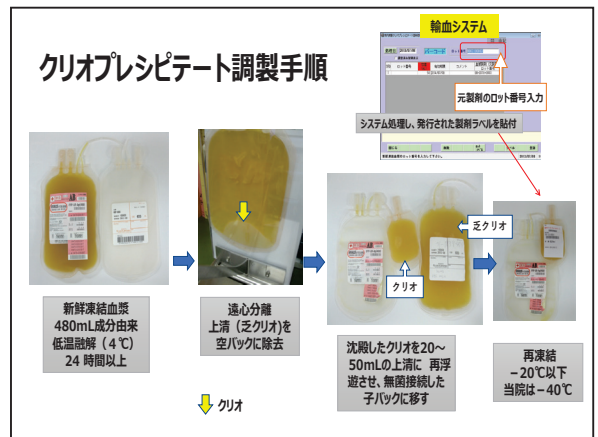
【スライド7】

FFP480mL であれば、2～6℃で、24時間かけて低温融解いたします。どちらの写真も、血漿に白い物質が視認できると思います。この白いものを遠心機で、沈殿させるため、遠心の上澄みに当たる乏クリオ血漿を除去するためのバッグを無菌接合するところを示しております。



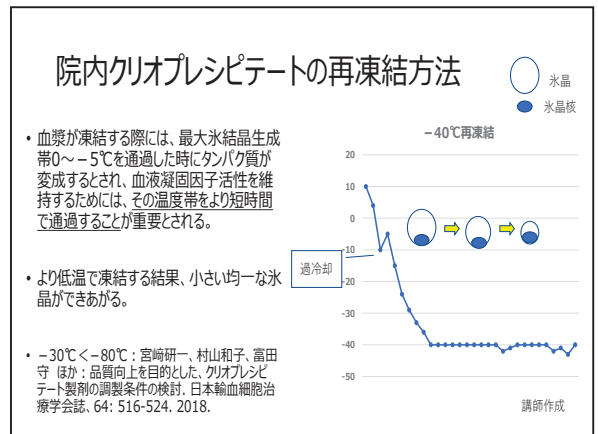
【スライド8】

遠心分離後、血漿分離器にかけ、乏クリオ血漿を除去します。黄色い矢印がクリオになります。クリオを20～50mLで再融解し、小容量バッグで、再凍結で保管します。取り違い防止のため、クリオにはシステミックにラベルを発行し、貼付します。



【スライド9】

再凍結方法は、-40℃で当院は再凍結しております。-80℃で再凍結すると、フィブリノゲン回収率が改善される既報があります。血液凝固因子は凍結の際、0～-5℃最大氷結晶生成帯を通過するときの影響を受けるとされ、その通過時間を短くすることが有利と考えられております。右グラフは、-40℃で再凍結した場合の、縦軸は温度、横軸は時間軸です。凍結が進むにあたり、氷結晶は小さくなるといわれています。



【スライド10】

使用上の注意を示します。FFPと同じように融解しますが、小容量なので、FFPより速やかに融解します。融解不十分の際には、ゲル状のものが析出したままになるので、輸血セットの目詰まりの原因となります。対応としては、37℃で再度融解を継続し、完全に融解したことを確認します。投与方法は、輸血セットを通過させ、(点滴)静注します。導入当初は、製剤払い出しの際には、このような注意事項を紙ベースにて情報提供しておりました。

使用上の注意事項

- 新鮮凍結血漿と同じように、融解する。
- 小容量なので、新鮮凍結血漿より速やかに融解する。
- 融解不十分の際には、ゲル状のものが析出する。
  - 輸血セットの目詰まりの原因となる。
  - 37℃で再度融解を継続する。
- 投与方法は、輸血セットを通過させ、(点滴)静注する。

【スライド11】

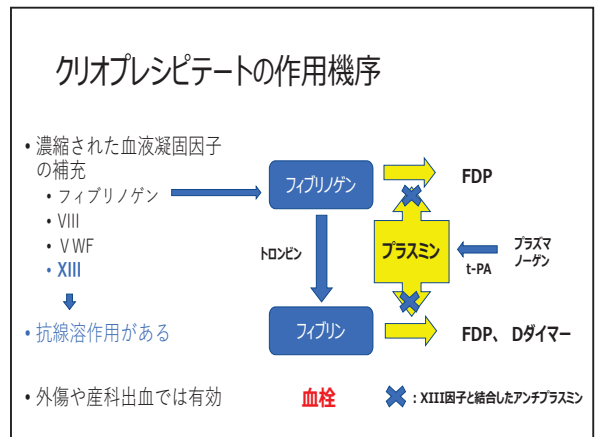
クリオに濃縮されている血液凝固因子を示します。中央の列は既報、右列は当院の測定実績を示します。濃縮されている代表的な因子は、フィブリノゲンのほか、血液凝固因子8因子、13因子、フォンビルブランド因子です。

濃縮される血液凝固因子

血液凝固因子	Callum JL et al Transf Med Rev 23:177.2009	当院のデータ
<b>フィブリノゲン</b>	オリジナル血漿の30~50%	1992 ±515 mg/dL
<b>VIII因子</b>	オリジナル血漿の40~70%	545±65%
<b>vWF因子</b>		1116±158%
<b>XIII因子</b>	オリジナル血漿の20~30%	237±41%
Fibronectin ファイロネクチン 正常値：300µg/mL	オリジナル血漿の20~25% クリオ： ①1500µg/mL ②2100~3600µg/mL	未測定
Platelet microparticle	乏クリオ血漿と比較し、29倍	未測定

【スライド 12】

クリオの作用機序を説明します。右図には、フィブリノゲンがトロンビンによりフィブリンを生成、血栓形成と、プラスミンでフィブリノゲン、フィブリンを分解する線溶系を示しました。クリオを投与すると、補充するフィブリノゲンの血中濃度があがります。また、XIII 因子は、内因性のアンチプラスミンと結合することによって、抗プラスミン作用が発揮される可能性を示しています。線溶機能亢進し、かつ低フィブリノゲン血症を呈する、産科疾患、外傷による出血には有効です。



【スライド 13】

当院での適正使用の考え方を示します。上段は、先ほど説明した適切、かつ有効な適応を示します。下段の不適正使用は、大量出血には何でも効果があると誤解して、抗凝固薬使用中の大量出血に輸血依頼が来ることでもありますので、介入して適切な対応を指導しております。

### クリオプレシテートの適正使用

**適応：線溶亢進を伴う大量出血症例**

- 産科疾患・外傷・手術による大量出血症例

**単なる低フィブリノゲン血症への補正は推奨しない**

- 誤った使い方例：抗凝固療法中の出血（本来の中和薬を使用する）

【スライド14】

学会で公表された、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインの抜粋を示します。左に、産科、右に外傷に対するクリオを使用する基準が示されています。産科では、フィブリノゲン値 150～200mg/dL、外傷では、150mg/dL をトリガー値として投与を考慮することになっています。

産科疾患	外傷
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 妊産婦の大量出血症例に対してクリオプレシテート、フィブリノゲン濃縮製剤投与は有用であり、その使用が提案される (2C)。</li> <li>• 血漿フィブリノゲン濃度 <b>150-200mg/dL</b> が、投与のタイミングとして提案される (2C)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血漿フィブリノゲン <b>&lt;150 mg/dL</b> を伴う外傷による大量出血患者に対して、クリオプレシテートあるいはフィブリノゲン濃縮製剤を投与することを弱く推奨する (2C)。</li> </ul>

【スライド15】

当院における産科出血に対するクリオの効果を示します。クリオ使用では、非使用との比較において、有意に輸血量、止血のための子宮摘出術数、容量負荷発生数を減少させることを報告いたしました。また、刻々と、凝固障害が悪化する産科出血では、クリオの早期投与が有効であることを確認しております。

当院の業績	概要
西村滋子, 他: 産科出血に対するクリオプレシテートの臨床効果 日本輸血・細胞治療学会雑誌 63: 23-29, 2017.	クリオ使用では、非使用 (FFPのみ) との比較において、有意に輸血量、子宮摘出術数、容量負荷発生数を減少させた。
森谷方良, 他: 産後出血に対するクリオプレシテートの早期投与の有効性 日本産婦人科・新生児血液学会誌 27: 26-27, 2017.	クリオ使用において、来院あるいは出血開始から <b>90分以内の使用</b> では、それ以降の使用と比べて、輸血量減少効果が認められた。

【スライド16】

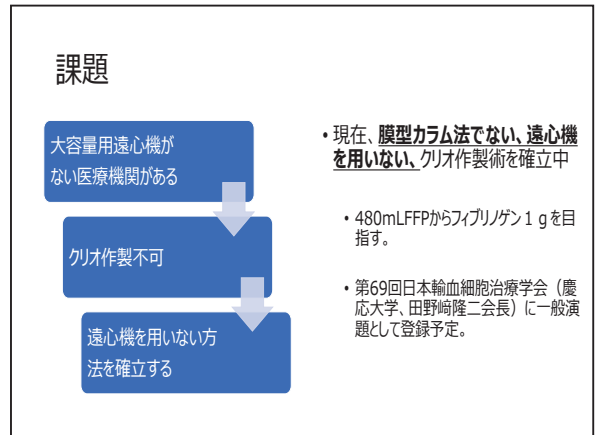
当院の外傷に対する実績を紹介します。重症頭部外傷合併の多発外傷において、クリオの早期投与が24時間死亡率と輸血量を減少させた。クリオ投与が遅れると、非投与との成績には差が認められなかったことを確認いたしました。また、重症頭部外傷において、早期クリオ投与が退院時死亡率を改善させることを確認しました。早期投与が標準化する手法として、緊急大量輸血プロトコルや重症頭部外傷輸血依頼セットにクリオを組み込む工夫をしております。

当院の業績	概要
Sugiyama K et al: Effects of in-house cryoprecipitate on transfusion usage and mortality in patients with multiple trauma with severe traumatic brain injury. Blood Transfus 18:6-12, 2020	重症頭部外傷合併の多発外傷に対する早期クリオは、 <b>24時間死亡率と輸血量を減少</b> させた。
Shibahashi K et al: Initial results of empirical cryoprecipitate transfusion in the treatment of isolated severe traumatic brain injury: Use of in-house-produced cryoprecipitate. Neurologia Medico-chirurgica doi: 10.2176/nmc.0a.2019-0062	重症頭部単独外傷に対するクリオの早期投与は <b>退院時死亡率を改善</b> させる独立した予後因子である。

当院の輸血依頼セット登録:  
大量輸血プロトコルや重症頭部外傷セットには**クリオプレシテート**が含まれている

【スライド 17】

課題を示します。クリオは血液製剤を遠心分離できる、特殊な遠心機が必要であり、院内調製クリオを運用する医療機関が限定的でありました。今回、保険収載されたことで、院内調製クリオが普及することを期待したいです。また、当院では、遠心機を用いないクリオ作製術を臨床研究しており、令和3年度第69回日本輸血細胞治療学会にて報告する予定であります。



【スライド 18】

ご静聴ありがとうございました。

最後に

- ・ご静聴ありがとうございました。
- ・アンケートのご協力をお願いします。