

当院における同種クリオプレシピテートの運用と適正使用への取り組み

細川 真梨 関 修 藤原実名美 成田香魚子 吉田 由衣
黒崎友里衣 伊藤 智啓 石岡 夏子 阿部真知子 佐藤 裕子
岩本 啓太 亀井 尚

当院では、2014年8月より、新鮮凍結血漿-LR480より院内調製した同種クリオプレシピテート（以下クリオ）の運用を開始し、運用開始時より投与前フィブリノゲン値（以下FBG値）測定義務化、輸血療法委員会での全症例提示といった適正使用に重点を置いた活動を行ってきた。クリオの投与は、基本的にABO同型とし、フィブリノゲン投与量が1~2gとなるように、1回3本投与としている。クリオ使用本数は年々増加し、2023年は165症例で717本が使用され、心臓血管外科が402本(56.1%)、次に救急科が168本(23.4%)であった。投与前FBG値の測定は、ほぼ全例で実施されている。運用開始からの10年間に投与された1,128症例のうち、明らかに投与理由が適応外と考えられたのは、9症例(0.8%)のみであった。これは、運用開始時より行ってきた輸血療法委員会における継続的な適正使用への取り組みが、クリオが根拠なく漫然と使用されることを防ぎ、より適正な使用へと繋がったためと考える。

キーワード：クリオプレシピテート、フィブリノゲン、適正使用

はじめに

同種クリオプレシピテート（以下クリオ）作製術が2020年の診療報酬改定で認められ、適応の判断や投与に際しては、投与直前の検査値の把握や、関連学会ガイドラインの遵守等、適正使用が求められている¹⁾。

当院では、消費性凝固障害、後天性低フィブリノゲン血症に対する治療の選択肢の一つとして、2014年8月より、新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma：以下FFP）-LR480より院内調製したクリオの運用を開始し、運用開始時より適正使用に重点を置いた活動を行ってきた。また、2016年に「クリオプレシピテート院内作製プロトコル」²⁾が出されて以降は、同プロトコルに基づきクリオの作製を行っている。

今回、クリオの運用を開始してほぼ10年となり、使用症例数が1,000症例を超えたのを機会に、当院で行っているクリオ及びクリオ作製時に発生する上清血漿の乏クリオプレシピテート（以下乏クリオ）の運用方法とクリオ適正使用への取り組みを報告する。

方 法

1. クリオの運用

2014年8月からのクリオの運用開始に先立ち、輸血

療法委員会にてクリオの適応と使用基準を「原則として術中術後・外傷・分娩などの大量出血に伴い凝固障害が疑われる症例で、フィブリノゲン値（以下FBG値）が150mg/dl以下、もしくは出血の勢いや検査値の推移からみて、まもなく150mg/dl以下に低下すると考えられる症例」とした。

クリオ運用開始時の在庫は、AB型のみの12本としていたが、2016年3月よりABO同型の供給を開始した。また、2020年1月より開始された救急科での大量輸血プロトコル（massive transfusion protocol：以下MTP）（血液型未確定の場合はO型赤血球液8単位、AB型FFP8単位、AB型クリオ4本を出庫し、血液型確定後は同型の各製剤をそれぞれ同じ本数で出庫する）に対応するために、現在は在庫本数をA型12本、B型6本、O型6本、AB型13本としている。

クリオの投与は、基本的にABO同型とし、同型のクリオの在庫が無い場合は異型適合血を供給している。当院で検討したクリオ1本あたりの含有フィブリノゲン量の平均値は 528.3 ± 152.1 mg、中央値は514.5mg（225.9~881.1）であり、クリオ3本1組の合計フィブリノゲン量は平均値 $1,615.7 \pm 280.4$ mg、中央値1,604.9mg（1,241.2~2,034.7）であったことから³⁾、基本的にクリオ

の投与本数は1回3本とし、臨床的に止血効果不十分の場合は追加投与を行うこととしている。ただし、MTPでは大量出血患者に対する先制的な止血治療が目的であり、2g以上のフィブリノゲン補充となるよう、1回4本投与としている。

2. 乏クリオの運用

当院のクリオ作製時のフィブリノゲン回収率の平均値は $48.0 \pm 6.2\%$ であり³⁾、クリオ作製時に発生する上清血漿の乏クリオには、FFP-LR480に含まれるフィブリノゲンの約半分が残っている。さらに乏クリオには、アルブミンに加え、クリオに含まれる成分（第VIII因子、第XIII因子、von Willebrand因子（以下VWF）、フィブロンネクチン等）以外の凝固因子も多く含まれている⁴⁾⁵⁾。これまで当院では、クリオ作製時に発生する乏クリオは、システムの運用上、廃棄せざるを得なかった。しかし、システム更新により、元のFFP-LR480と異なる製剤番号をクリオと乏クリオの2種類にそれぞれ割り当てることが可能となったことから、乏クリオの運用が可能となり、製剤の有効活用のため、2024年7月より乏クリオの供給を開始した。クリオと乏クリオは1本のFFP-LR480から作製しているため、会計や遡及調査に対応するため同一患者に使用する必要がある。そこで乏クリオの運用方法は、MTP症例を除く全症例において、クリオを依頼すると乏クリオも同時に依頼されるように設定し、同一のFFP-LR480から作製したクリオと乏クリオをセットで同一患者に供給している。診療科では、クリオを投与し止血確認した後に、患者の状態等から、乏クリオを使用するかを判断し、使用しない場合は輸血・細胞治療部に返却し、当部署で廃棄処理を行う。

3. クリオ適正使用への取り組み

当院ではクリオ運用開始時より、クリオ投与前のFBG値測定の義務付けと、輸血療法委員会でのクリオ投与全症例の事例提示の2つの取り組みを継続して行っている。

クリオ投与前のFBG値測定の義務付けについては、当初、診療側は迅速にクリオを投与したい一方で、凝固検査は従来、結果報告までに1時間程度かかっていた点が問題となった。そこで投与前FBG値測定を実現するために、検査部の協力のもと、「同種クリオ使用を前提とした緊急凝固検査依頼書」を用いるフローを作成し、同依頼書提出検体の優先測定や、測定項目をプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、FBG値に限定することで、検体到着から約20分で結果報告可能とした。さらに2022年4月より、手術部にPoint of Care Testing（以下POCT）機器であるFibCare[®]（ATOM MEDICAL社）が導入されたことから、術中大量出血時にFBG値測定を行い、

より迅速にクリオ使用の適否を判断することが可能となった。ただし、FibCareは電子カルテにオンライン接続されていないため、麻酔科医がFibCareで測定したFBG値、時間、機器名を電子カルテに記載する運用とし、輸血・細胞治療部でも確認している。

クリオ投与症例の検討では、前回委員会から今回委員会までにクリオを使用した全症例について、病名、術式、投与前FBG値等を記載した資料を作成して、隔月の輸血療法委員会で提示している（表1）。さらにクリオ投与が適切であったかどうかを、投与前FBG値200mg/dl以上の症例、使用理由に疑義があった症例について、当部署で出血量や輸血量、カルテ記載を確認して補足説明し、当該診療科の委員からもコメントをもらい、討議する。逸脱が考えられた場合は、委員から医局に持ち帰って使用基準の再周知、または委員長名で科長宛てに医局員への注意喚起を申し入れる場合もある。

結 果

1. クリオ使用状況

当院でクリオの運用を開始した2014年以降、クリオが院内で認知されるにつれて徐々にクリオ使用本数が増加し、フィブリノゲン製剤の使用本数は減少した。2020年にMTPの運用を開始して以降、クリオは年間600~700本程度使用されている。2021年に産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の使用が保険適用となったことから、産科ではフィブリノゲン製剤の使用本数が増加し、クリオ使用本数は減少した。しかし、心臓血管外科や臓器移植でのクリオ使用本数はさらに増加したことから、2023年には165症例、717本のクリオが使用された（図1）。

2023年の診療科別使用本数は、心臓血管外科が402本（56.1%）と半数以上を占めており、解離性大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤などの手術で多く使用され、次いで救急科が168本（23.4%）で、外傷性出血性ショック、多発外傷などで使用されている。なお、救急科で使用された168本中135本はMTPでの使用であった。総合外科、呼吸器外科では肝移植、肺移植などの臓器移植、産科では弛緩出血、産科DICなどで使用されている（図2）。

ABO同型のクリオの供給を開始した当初に、O型クリオ3本が期限内に使用されずに廃棄となったが、クリオの使用実績から各血液型の在庫本数の見直しを行って以降、期限切れによる廃棄は発生していない。

2. 乏クリオ使用状況

乏クリオの運用を開始した2024年7月から2025年3月までに、乏クリオを603本供給し、297本使用され

表 1 輸血療法委員会に提示しているクリオ投与症例の資料例

No.	輸血日	診療科	性別	年齢	患者血液型	病名	術式	使用場所	クリオ 使用本数	クリオ血液型	フィブリノゲン値		備考
											検査部 測定	FibCare 測定	
1	20yy/mm/6	心臓血管外科	男	70	A+	慢性大動脈解離	弓部大動脈置換	手術室	3	同型	-	108	
2	20yy/mm/8	心臓血管外科	男	38	A+	拡張相肥大型心筋症	心臓移植 (レシビエント)	手術室	3	同型	-	93	
3	20yy/mm/8	産科	女	29	A+	分娩後異常出血	開腹止血術 (compression suture)	手術室	3	同型	146	-	フィブリノゲン製剤 3g 使用
4	20yy/mm/9	心臓血管外科	女	72	O+	急性大動脈解離 Stanford A	上行大動脈置換	手術室	6	同型 3 + 同型 3	-	<80	
5	20yy/mm/13	心臓血管外科	男	66	AB+	腹部大動脈瘤	上行 + 弓部大動脈置換	手術室	3	同型	-	162	
6	20yy/mm/19	救急科	男	50	B+	外傷性ショック	上行大動脈置換	救急外来	12	AB 型 4 + AB 型 4 + 同型 4	<30	-	MTP
7	20yy/mm/20	心臓血管外科	男	78	O+	胸部大動脈瘤	上行大動脈置換	手術室	3	同型	-	124	
8	20yy/mm/20	心臓血管外科	男	44	B+	劇症型心筋炎	体外式補助人工心臓	手術室	6	同型 3 + AB 型 3	-	128	B 型クリオの在庫がないため、AB 型で対応
9	20yy/mm/23	総合外科	女	42	A+	肝不全	脳死肝移植術	手術室	9	AB 型 6 + AB 型 3	-	165	血漿製剤 AB 型 使用患者
10	20yy/mm/23	産科	女	42	A+	子宮内反症	開腹止血術 (compression suture)	手術室	3	同型	131	-	
11	20yy/mm/25	呼吸器外科	女	31	B+	特発性肺動脈性肺高血圧症	脳死両側肺移植 (PCPS あり)	手術室	6	同型 3 + 同型 3	-	<80	
12	20yy/mm/25	救急科	男	34	O+	外傷性出血性ショック		救急外来	12	AB 型 4 + 同型 4 + 同型 4	123	-	MTP
13	20yy/mm/28	救急科	女	20	O+	骨盤骨折		救急外来	4	AB 型	155	-	MTP
14	20yy/mm/28	心臓血管外科	男	50	B+	慢性大動脈解離	弓部大動脈置換	手術室	6	同型	-	86	

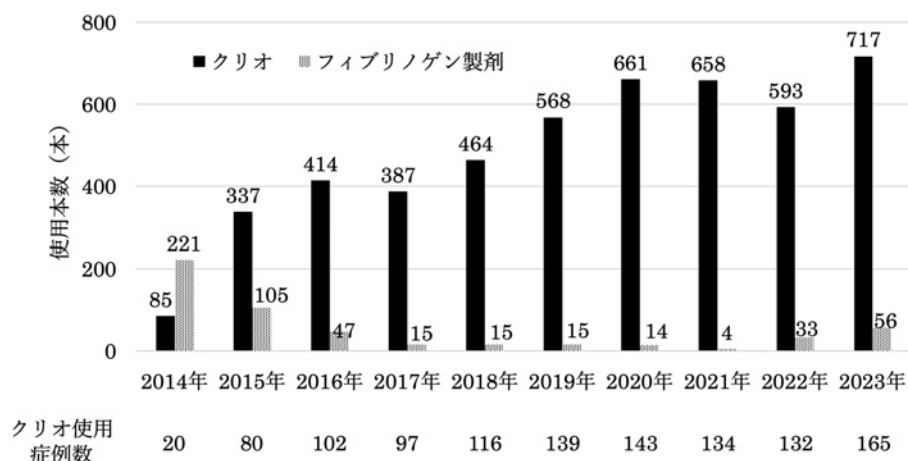


図1 年別クリオ使用本数とフィブリノゲン製剤使用本数およびクリオ使用症例数

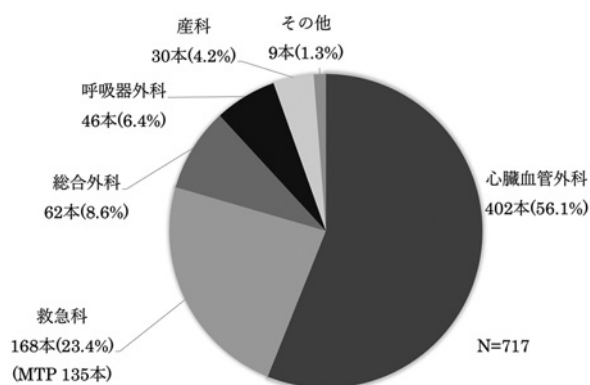


図2 診療科別クリオ使用本数 (2023年)

た(使用率 49.3%)。診療科別の使用本数は、クリオ同様に心臓血管外科が 387 本 (60.3%) と最も多く、次に総合外科 117 本 (23.6%) であった。また、乏クリオの使用の殆どは、クリオ使用後 2 日以内であった。

3. クリオ適正使用への取り組み

クリオ運用開始後 1 年程度は、FBG 値の未測定症例が 5.0% と散見されたが、輸血療法委員会で繰り返し注意喚起を行うことで、未測定の症例は減少し、2023 年の未測定の症例は 165 症例中 1 例 (0.6%) であり、ほぼ全症例で FBG 値の測定が行われている(図 3)。クリオ投与前の FBG 値と未測定率 (%) を図 3 に示す。

また、FibCare により FBG 値を測定した症例は、2022 年 37.2%、2023 年 53.7%、2024 年 71.8% と年々増加している。

2014 年 8 月から 2023 年 12 月までに投与された 1,128 症例のうち、明らかに投与理由が適応外と考えられたのは、9 症例 (0.8%) のみであった。内訳としては、急激な FBG 値の低下を認めない FBG 値 200mg/dl を超える症例 4 例、投与ボリュームを削減するために FFP ではなくクリオを投与した症例 2 例、慢性出血と DIC

を合併した症例 1 例、慢性出血症例 1 例、DIC 症例 1 例であった。

適応外使用と考えられた症例のうち、2 例を提示する。1 例目は十二指腸から出血した一般病棟入院中の症例で、クリオ投与前の FBG 値が 258mg/dl と高く、クリオを投与するほどの重篤な出血だったのか疑義があった。出血のため輸血が必要だったものの、バイタルは保たれており、一般病棟で経過観察されていた。FBG 値は止血に十分な値で、クリオを投与する必要性は乏しいことから、適応外使用と考えられた。

2 例目は重症病棟入院中の症例で、クリオ投与前の FBG 値が 229mg/dl と高く、投与理由に疑義があった。主治医にクリオの投与理由を確認したところ、PT 10% 未満、APTT 170 秒以上と出血傾向はあったものの、原因は後天性第 V 因子欠乏症 (活性値 3%) であった。連日、FFP 16 単位とプレドニン 70mg の投与を行い、第 V 因子補充のために血小板製剤も使用した⁶⁾が、症状は改善せず、呼吸状態も悪くなり、投与ボリューム削減の意図でクリオを選択したとのことだった。クリオの主な含有成分は、フィブリノゲン、第 VIII 因子、第 XIII 因子、VWF、フィブロンネクチン等であり、第 V 因子は濃縮されておらず、さらに、投与ボリュームを削減するための投与は、本来の使用目的とは異なることから、適応外使用と考えられた。

輸血療法委員会での討議の結果、適応外使用と考えられた 9 症例に対しては、委員から医局に持ち帰って使用基準の再周知、または輸血療法委員会委員長名で科長宛に文書を送付し、科内で不適切な投与例の情報共有と注意喚起、使用基準の再周知を依頼した。

考 察

クリオ運用開始前は、当院でも大量出血による後天性低フィブリノゲン血症症例には、フィブリノゲン製

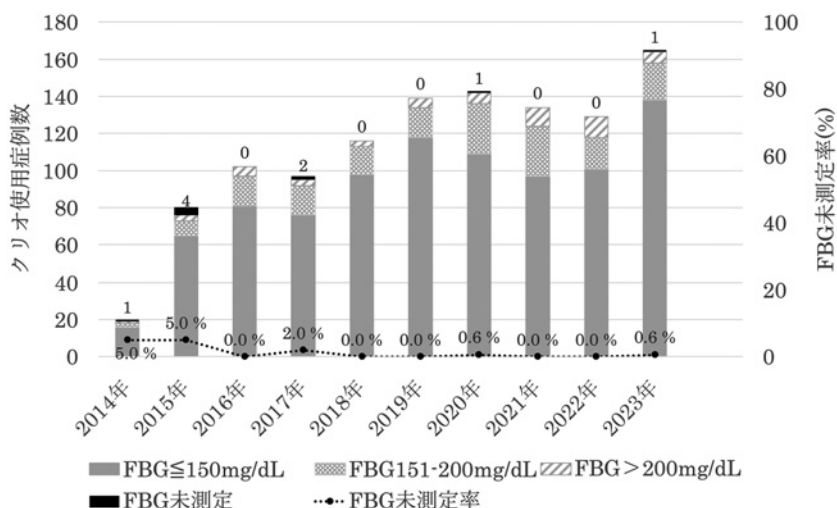


図3 年別クリオ使用症例数およびフィブリノゲン値未測定症例数

剤が多く使用されていた。しかし、フィブリノゲン製剤を後天性低フィブリノゲン血症に投与することは適応外使用であり、本来の適応である先天性低フィブリノゲン血症患者への供給不足をきたす可能性が懸念されたため、当院では2014年よりクリオの運用を開始した。クリオの運用を開始した場合、複数の診療科から多数の使用依頼が入ることが想定されたため、適正に使用されているか確認する必要があると考えて、運用開始時より適正使用への取り組みを行ってきた。

クリオは、FBG低値となり止血困難となった患者に対する急速なフィブリノゲン補充を目的としているため、投与前にFBG値が使用基準を満たしていることの確認は非常に重要である。そこでクリオ導入にあたり、投与前FBG値測定の義務化を行った。緊急凝固検査依頼書やFibCareを用いることで迅速な測定が可能となり、クリオの適切な投与判断に繋がっていると考え。さらにクリオ運用開始時から投与前FBG値測定の義務化したことで、FBG値を見て投与判断することが抵抗なく習慣化したと考える。

また、隔月の輸血療法委員会でクリオ投与全症例の事例提示をすることで、クリオの適正使用を医師個人や診療科任せにせず、病院として確認できていると考える。さらに、クリオを使用する殆どの診療科は、輸血療法委員会の委員となっているため、認識を水平展開することができ、他の診療科への適正な使用基準の周知にも繋がっていると考え。

輸血療法委員会におけるこれらの継続的な取り組みや、クリオの作製には時間がかかること、在庫数が限られていることなどのクリオに関する診療科への情報提供が、クリオが根拠なく漫然と使用されることを防ぎ、より適正な使用へと結びついていると考える。

結 語

当院でクリオの運用を開始してから10年となり、日常的にクリオが使用されているが、これまで行ってきた適正使用への取り組みにより、クリオは適正に使用されてきた。医師の入れ替えも多く、クリオ使用本数も多い当施設では、製剤を供給する輸血部門の役割として継続的な適正使用の推進が重要と考える。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 自己生体組織接着剤作成術, 自己クリオプレシビレート作製術 (用手法) 及び同種クリオプレシビレート作製術の施設基準. 令和2年厚生労働省告示第59号, 特掲診療料の施設基準等 第12手術3の2の3.
- 2) 大石晃嗣, 松本剛史, 田中由美, 他: クリオプレシビレート院内作製プロトコル. 日本輸血細胞治療学会誌, 62: 664—672, 2016.
- 3) 細川真梨, 岩木啓太, 伊藤智啓, 他: 「クリオプレシビレート院内作製プロトコル」に準じて調製した同種クリオプレシビレートの品質検討結果. 日本輸血細胞治療学会誌, 65: 93—97, 2019.
- 4) 山本晃士: 危機的出血時のクリオ/フィブリノゲン製剤による止血療法. 日本輸血細胞治療学会誌, 67: 559—566, 2021.
- 5) 久保純子, 栗名敏彦, 今関広一, 他: クリオ除去血漿の品質試験. 血液事業, 8: 405—408, 1985.
- 6) 野上恵嗣: 先天性第V因子異常症 Factor V Nara. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 55: 123—127, 2018.

INITIATIVES AND EVALUATION OF THE APPROPRIATE USE OF CRYOPRECIPITATE IN TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL

*Mari Hosokawa, Osamu Seki, Minami Yamada-Fujiwara, Ayuko Narita, Yui Yoshida, Yurie Kurosaki,
Tomohiro Itoh, Natsuko Ishioka, Machiko Abe, Yuko Sato, Keita Iwaki and Takashi Kamei*

Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Tohoku University Hospital

Keywords:

Cryoprecipitate, Fibrinogen, appropriate usage

©2025 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <https://yuketsu.jstmct.or.jp/>