

原 著

[原著]

本邦でのクリオプレシピテート作製状況と課題

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

河村朋子, 山本哲史, 斎藤隆夫, 白取靖士, 百瀬俊也, 木村貴文, 平山文也, 藤村吉博

The current state and the issues on preparation of cryoprecipitate in Japan

Japanese Red Cross Kinki Block Blood Center

Tomoko Kawamura, Tetsushi Yamamoto, Takao Saito, Yasushi Shiratori, Shunya Momose, Takafumi Kimura, Fumiya Hirayama and Yoshihiro Fujimura

抄 錄

近年、重症外傷や手術等の大量出血に伴う凝固障害時に、新鮮凍結血漿(FFP)から調製されるクリオプレシピテート(以下クリオ)がフィブリノゲン補充目的で使用されている。しかし、クリオは複合製剤で、フィブリノゲン以外に第VIII因子、第XIII因子、von Willebrand因子(VWF)、フィブロネクチンなどの凝固や細胞接着の関与因子も含むため、止血のみならず、創傷治癒や感染防御に対する効果も期待される。そこで、医療施設でのクリオ作製の現状について調査した。

情報収集し得た37施設中、23施設(62%)でAB型FFPがクリオ原料に用いられていた。この原料の推定量はFFP480換算で年間約4,700本であり、うち2,000本あまりがAB型であった。しかし、クリオ使用頻度の高い施設ほど、ABO同型で実施されている傾向が見られた。

一方、ほぼ同時期に日本輸血・細胞治療学会は、クリオ製剤の安全性と品質向上を目的として、標準作製手順書「クリオプレシピテート作製プロトコール」を作成した。しかし2017年3月に改定された、「血液製剤の使用指針」では、クリオの適応については触れられていない。さらに、クリオ中の血漿蛋白である第VIII因子、VWF、 α -2-マクログロブリンの3種は、いずれも糖蛋白で、分子内にABO血液型糖鎖を持つ。これより、ABO型物質に関連した副作用も懸念されるので、今回文献的考察を併せて行った。

In recent years, cryoprecipitate (CP) has been used as a substitute for fibrinogen to the patients who have acquired coagulopathy due to severe bleedings, caused by major surgery and traumatic injuries. Beside fibrinogen, CP contains some other proteins involved in coagulation and cell adhesion process; factor VIII, factor XIII, von Willebrand factor, and fibronectin. Thus, unlike fibrinogen preparation, CP might be beneficial to wound healing and protection to bacterial infection.

Here, we have performed a survey of in-house CP preparation in Japanese hospitals. The CP was prepared in 37 hospitals, of which the twenty-four used AB-type fresh frozen plasmas (FFP) as a starting material. A total number of FFP bag (eq. volume of 480 mL) for this purpose was estimated to be 4,700, of which approximately 2,000 were AB-blood type. The CP with individual ABO-blood type was prone to be prepared in the facilities where more CP was consumed.

Almost simultaneously with our survey, the Japanese Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy has launched 'Protocol for the in-house production of CP' to standardize the manufacturing procedure of CP for its better safety and quality. Further, the 'revised guidelines on the use of blood products,' issued from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, on March 2017 clearly addressed how and when FFP is applied to patients, but none of such indication was described on CP.

Factor VIII, von Willebrand factor and α 2-macroglobulin are constituents of CP, and also glycoproteins bearing ABO-blood groups. Hence, the ABO-incomparable infusion of CP has been reported to induce several adverse reactions. Thus, taken this knowledge together, we analyzed and reviewed the current state of CP preparation in Japan.

Key words: cryoprecipitate, in house preparation, fibrinogen

【はじめに】

日本赤十字社は、1973年に血友病Aの治療薬として凝固第VIII因子を含む「クリオプレシピテート(日赤)」の製造承認を取得したが、その後1970年代後半に乾燥濃縮血液凝固第VIII因子製剤が出現したことによって需要が激減し、1988年に国による再評価の結果「有用性なし」と評価され、承認整理を行い製造、供給を中止した経緯がある。

しかしながら近年、重症外傷、手術中、分娩などで、大量出血に伴う凝固障害が見られた時に、クリオプレシピテート(以下クリオ)あるいは濃縮フィブリノゲン製剤の投与が有効との報告も多い^{1)~4)}。実際、欧米では大量出血に伴う希釈性凝固障害に対して、早期にクリオやフィブリノゲン製剤により止血管理を行うと、結果的に総輸血量の減少に繋がることから、これらが標準的治療となっている^{5), 6)}。しかし、日本ではフィブリノゲン製剤の保険適応は先天性低フィブリノゲン血症

に限定されており、後天性フィブリノゲン血症は適応外である。そのため医療機関では大量出血に伴う凝固障害に対して、クリオをそれぞれ独自に作製、使用している現状がある。そこで、一度全国レベルで調査する時期にきていると判断し2016年にこれを行った。また、ほぼ同時期に日本輸血・細胞治療学会から、クリオ製剤の安全性や品質向上を目指して、「クリオプレシピテート作製プロトコール」が作成された⁷⁾。

一方、2017年3月に血液製剤の使用指針が改定された。この中で「産科危機的出血や外傷性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、および消費による止血困難」に対し「FFPの早期投与により、予後の改善が期待できる。」として、FFPの早期補充の必要性について記載されている。しかしながらクリオの使用については触れられていない⁸⁾。そこで今回、調査の内容を詳細に分析するとともに、近年明らかにされたクリオの基礎研究結果、とりわけクリオ中の血漿蛋白

である第VIII因子、VWF、 α 2-マクログロブリンの3種がいずれも分子内にABO血液型物質を持つ糖蛋白であることを含めて、考察を加えた。

【対象および方法】

対象：クリオを作製していることを学会報告または医療施設のホームページで公開している医療施設および、医薬情報活動からクリオを作製しているとの情報が得られた医療施設を対象とした。調査対象医療施設は全国で49施設となった。

方法：全国のブロック血液センター学術情報課を通じ、地域血液センター医薬情報担当者に対象医療施設への調査項目の聞き取り調査を依頼し、回答内容から集計を行った。

調査項目：クリオ作製の有無、使用するFFPの血液型、在庫本数、使用量(2015年実績または年間平均使用量)、作製開始時期、自己クリオ作製の有無

【結果】

調査期間は2016年9月～12月で、調査対象49施設のうち、37施設から院内でFFPからクリオ

を作製しているとの回答があった。そのうち5施設は2010年以前から、32施設(86.5%)が2010年以降に作製を開始していた。また作製準備中の施設が7施設、自己クリオのみ作製している施設が3施設であった。

作製している施設の病床数別内訳は、300床未満の施設は0施設、300床～499床が6施設、500床以上が31施設であった。これは、日本輸血・細胞治療学会の2015年度調査⁹⁾のクリオ使用施設(1～299床：3施設、300～499床：7施設、500床以上：33施設)と同等の結果である(図1)。ブロック別では、北海道：4施設、東北：2施設、関東甲信越：8施設、東海北陸：9施設、近畿：6施設、中四国：3施設、九州：5施設であった(図2)。

クリオに使用している製剤はFFP480が29施設(78.4%)と最も多く、FFP240は2施設、FFP480または240が1施設でその他は不明であった。院内クリオの在庫は、3本単位で在庫を輸血現場に払い出すために1セットFFP480を3本として準備している施設が多かった。在庫本数は、6本(2セット)としている施設が7施設と最も多

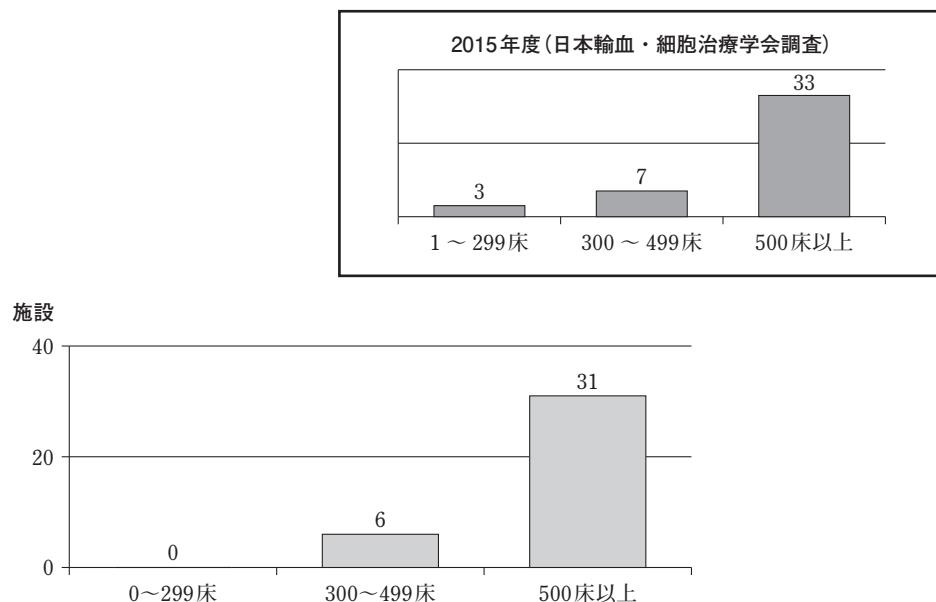


図1 クリオ院内調製施設数(病床数別)

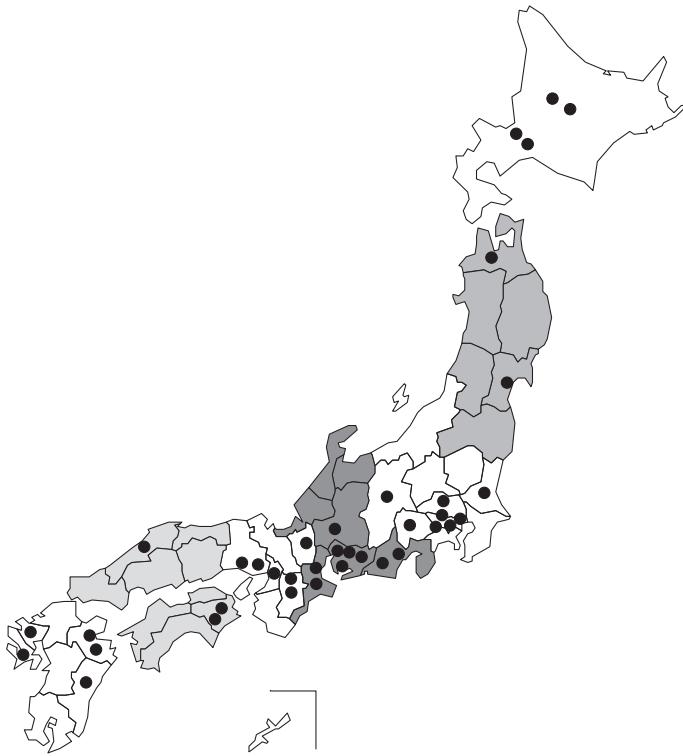


図2 クリオ院内調製施設分布(2015年)

く、次いで9本(3セット)が5施設であった。クリオ調製に使用するFFPの血液型は、血液型別に準備している医療施設が9施設(24.3%)あったが、AB型のみで調製している施設が最も多く23施設(62.2%)で、AまたはAB型が3施設(8.1%)であった(図3)。これを年間使用本数別に分けたところ、使用本数が300本以上の医療施設ではすべて血液型別に使用されている一方で、300本未満の施設では31施設のうち23施設がAB型、3施設がAまたはAB型と大多数の施設(84.9%)が血液型別には使用されていない状況であった(図4)。クリオの実際の使用本数は、2015年実績のクリオ使用本数が判明している場合は実績本数として、過去の使用本数または一部の期間のみの場合は年間使用本数を推定してクリオの実使用本数を算出し全国の使用本数を合計したところ2015年の推定使用本数はFFP480換算で4,693本となった。これは、全国のFFP480供給本数の

2.5%に相当する本数である。さらに、AB型FFP480の使用本数は2,187本と推定され、これは2015年度のAB型FFP480供給本数の8.8%に相当する(表1)。

【考 察】

大量出血時の止血管理においては血小板製剤や凝固因子補充が必要とされる場合が多く、後者についてはFFPが多用されてきた。しかし、FFPで十分な止血効果を得るには循環負荷の問題があり、これに代わるものとして従来はクリオが、また、より最近にはフィブリノゲン製剤の有用性が指摘されている。また、フィブリノゲン製剤については「後天性低フィブリノゲン血症への保険適応拡大」の要望書が複数の学会から提出されているが、現時点においても適応拡大は認められていない。このような流れの中で、自然と「クリオはフィブリノゲン製剤の代替品と見なされる」よう

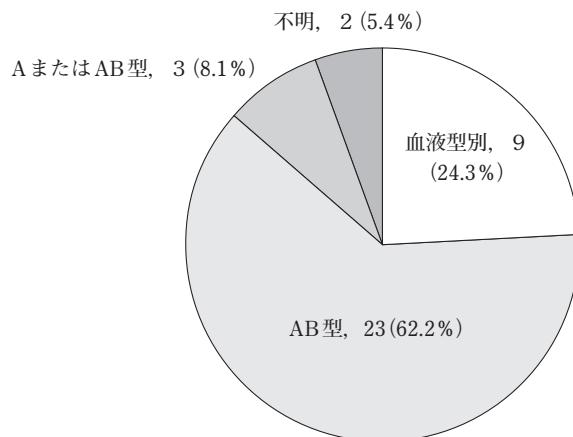


図3 クリオ調製に使用するFFPの血液型(施設数)

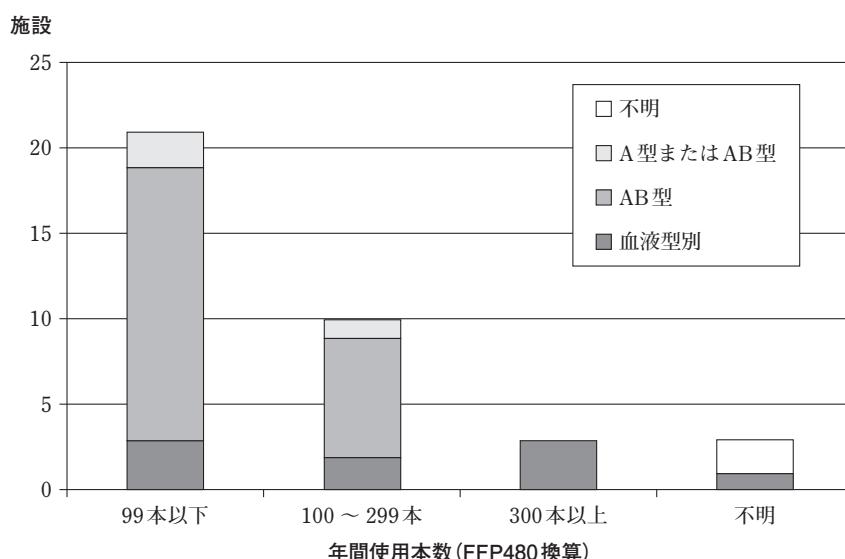


図4 年間使用本数とクリオに使用する血液型

になったが、両者の製剤特性は後述のように大きく異なることを認識すべきである。

クリオは現在製造販売されていないため、使用にあたってはそれぞれの医療施設で自家調製せざるを得ない。そうなると、クリオの性状については新しい知見を踏まえて再度考えてみる必要があることに気づく。

まず、クリオについて特筆すべきことは、(1)複合型止血因子製剤であること、(2)ABO血液型別製造に配慮する必要があること、(3)ウイルス不活化処理がなされていないこと、の3点である。(1)について、クリオは複合型製剤で、フィブリノゲン以外に、第VIII因子、第XIII因子、von Willebrand因子(VWF)、フィブロネクチン

表1 クリオに使用されているFFP-LR推定本数

	(2015年度, FFP-LR480換算)	
	使用(推定)本数	うちAB型
AB型	1,736	1,736
血液型別	2,658	265
A, AB型	299	186
計	4,693	2,187

↓ ↓

2015年度FFP-LR480供給本数
に占める割合：約2.5%

AB型FFP-LR480供給本数
に占める割合：約8.8%

などの凝固(線溶)因子や細胞接着因子なども含んでいる。第XIII因子やフィブロネクチンは創傷治癒に有用であり、またフィブロネクチンは黄色ブドウ球菌に結合することによるオプソニン効果などが知られている^{10), 11)}。よって、クリオはとりわけ産科出血、侵襲が大きい外科手術、創部汚染された外傷患者などにおいてその効果が期待される。しかし複合型止血因子製剤であるため、それぞれがどのように有効であったかを個々に判定することが難しい。また、クリオに含まれる血小板由来マイクロパーティクルが血栓惹起物質であることなどは懸念材料と言えよう¹²⁾。次に(2)について、クリオ中の、第VIII因子、VWF、 α 2-マクログロブリンの3種はそのいずれもが糖蛋白で、それぞれの分子内の糖鎖部分にABO血液型物質を持っている¹³⁾。そのため、ABO異型のクリオ製剤を使用した場合、ABO型物質が濃縮されたものを投与することになり、輸血後、抗A抗B抗体価が上昇することが知られている¹⁴⁾。このような点に配慮して、ABO同型のクリオや血小板製剤の使用に切り替えたところ、発熱、溶血、アレルギー副作用などが減少したとの報告もある^{15)~17)}。そして(3)について、シングルドナー由来のクリオならば、製剤lotによってフィブリノゲン含有量に大きなばらつきがあること、逆にプール血漿を用いた場合、lot間のばらつきは緩和されるが、(3)により感染リスクは増大するという欠点がある。

一方、フィブリノゲンも糖蛋白であるが、分子内にABO型物質を含んでおらず、しかもフィブリノゲン製剤はウイルス不活化処理がされている

ため、血液型に関係なく使用可能で、安全性も高い。また、製剤中のフィブリノゲン含有量は基準以上であり、ばらつきも少ない。このため、血中濃度を一定量上昇させるにはフィブリノゲン製剤がクリオよりも有用である。しかし、フィブリノゲン製剤単独では止血困難な場合はFFPやクリオの併用、また血小板減少もある時には血小板製剤輸血も必要となる。この傾向はとくに心臓血管外科手術時に顕著であると報告されている^{18), 19)}。ただ、FFPでは容量負荷の問題の他に、止血に関与しないアルブミンなどの血漿蛋白の過剰投与の問題もある。これより、米英ではまず最初にフィブリノゲン製剤を輸注し、それに続いて複合型止血製剤であるクリオ輸注が推奨されている。

今回の調査から、FFP480に換算して年間約4,700本がクリオ調製に使用されていると推定された。また、現在作製していないが今後作製予定の医療施設も7施設あったため使用本数は増加すると予想される。また、クリオの使用量が年間300本未満と少ない医療施設においてとくにAB型のクリオを作製し在庫としている施設が多かった。合計本数では、クリオの原料とされているFFP480約4,700本のうち約2,200本(46.6%)と半数近くはAB型で調製されている。これは冒頭の日本輸血・細胞治療学会の「クリオプレシピテート作製プロトコール」の注釈、「クリオプレシピテートは、新鮮凍結血漿と同様に、ABO同型を使用することが望ましい。しかし、作製に時間がかかること、緊急性などを考慮すると、特に、使用頻度の少ない施設では、AB型クリオプレシピテートを使用せざるを得ない状況についても許容さ

れる⁷⁾、との記載があるように、各施設での廃棄量削減に配慮したものであると考えられる。

今回の調査において、AB型に加えA型のクリオを作製している医療機関があった。この対応は、日本人の40%を占めるA型患者に対して同型の使用が可能となりAB型FFPの使用量削減に繋がる点で、合理的であると言える。しかし、AB型クリオには前述のような懸念すべき問題もあり、ここで改めてABO同型クリオの使用を推奨するものである。一方、平成30年4月1日付の診療報酬改定によって、「自己クリオプレシピート作成術」は保険診療として認可されたが、これも血漿やその連産品による止血療法の改善、特に「ABO同型輸血的一面」、を後押しするものである²⁰⁾。

最後に、AB型血漿を異型で輸血する場合の本来の使用目的は、緊急時の血液型不明患者への輸

血や、血液型不適合移植の際の血漿交換である。2015年度のAB型FFP480全供給本数の約8.8%がクリオ調製に使用されている現実が、血液センターの需給調整部門を悩ませているという実務的な問題もあり、AB型血漿の適正使用についても医療施設側の協力と理解を求める。

【結 語】

新しい知見を踏まえた現状報告より、今後も院内調製されるクリオ情報を継続して収集し、学術情報としてABO同型クリオの使用を推奨していきたい。

謝 辞

今回の調査に関してご協力いただいた全国の医薬情報担当者およびブロック血液センター学術情報課の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) 山本晃士、他：術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピートおよびフィブリノゲン濃縮剤投与効果の検討—. 日本輸血細胞治療学会誌, 56 : 36-42, 2010.
- 2) 岩下義明、他：外傷患者に対するクリオプレシピートの使用経験. 日集中医誌, 22 : 23-26, 2015.
- 3) 小川覚、宮田茂樹. フィブリノゲンが止血に果たす役割—希釣性凝固障害における補充療法. 日本血栓止血学会誌, 27 : 328-338, 2016.
- 4) 西村滋子、他：産科出血に対するクリオプレシピートの臨床効果. 日本輸血細胞治療学会誌, 63 : 23-29, 2017.
- 5) The American Society of Anesthesiologists: Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the ASA task force on perioperative blood management, Anesthesiology, 122: 241-275, 2015.
- 6) Rossaint R, et al.: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition, Critical Care, 20: 100, 2016.
- 7) 大石晃嗣、他：クリオプレシピート院内作製プロトコール. 日本輸血細胞治療学会誌, 62 : 664-672, 2016.
- 8) 厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針, 2017.
- 9) 厚生労働省：平成27年度血液製剤使用実態調査. 平成28年度第2回血液事業部会適正使用調査会, 2016.
- 10) Kuusela P. Fibronectin binds to *Staphylococcus aureus*. Nature, 276: 718-720, 1978.
- 11) Saba TM, et al. Reversal of fibronectin and opsonic deficiency in patients: A controlled study. Ann Sug, 199: 87-96, 1984.
- 12) Ardoine SP, et al. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. Scand J Immunol, 66: 159-165, 2007.
- 13) Matsui T., et al.: Human plasma α 2-macroglobulin and von Willebrand factor possess covalently-linked ABO (H) blood group antigens in subjects with corresponding ABO phenotype, Blood, 82: 663-668, 1993.
- 14) McShine RL, Kunst VAJM: The stimulation of immune antibodies anti-A and anti-B in patients

- after treatment with cryoprecipitate and factor IX concentrate (P.P.S.B. According to Soulier), Vox Sang, 18: 435-440, 1970.
- 15) Callum JL, *et al.* Cryoprecipitate: The current state of knowledge. Transfusion Medicine Reviews, 23: 177-188, 2009.
- 16) Refaai MA, *et al.*: An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients, Vox Sang, 101: 55-60, 2010.
- 17) Hendrichs K, *et al.* Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red cell blood cell alloimmunization incidence. Transfusion, 52: 635-640, 2012.
- 18) Rahe-Meyer N, *et al.* Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE) : a double-blind phase III study of haemostatic therapy. Br J Anaesth 2016; 117: 41-51.
- 19) Bilecen S *et al.* Effect of fibrinogen concentrate on intraoperative blood loss among patients with intraoperative bleeding during high-risk cardiac surgery: A randomized clinical trial. JAMA 2017; 317: 738-74
- 20) 厚生労働省：「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」厚生労働省告示第43号，平成30年3月5日