

凝固障害に対する補充療法—標準的治療法の整理

松下 正

キーワード：新鮮凍結血漿，フィブリノゲン，希釈性凝固障害，第 VII 因子，アンチトロンビン

凝固因子補充療法の基本戦略

生理的条件下のヒトの凝固システムではクロット（凝血塊）形成を促進する方向と抑制する方向（抗凝固システム）が絶妙なバランスで成り立っている（図 1）。先天性凝固障害においてはあくまでも生理的条件下での単一の凝固因子欠乏症であるため，先天性障害に対する凝固因子補充療法では，欠乏している凝固因子の濃度を十分上昇させることが必要である。表 1 に出血傾向を来たし，補充療法の必要な先天性凝固障害と対応する濃縮因子製剤について掲げた。

「血液製剤の使用指針」(厚生労働省医薬食品局血液対策課，平成 17 年 9 月(平成 24 年 3 月一部改正)(以下，指針))は「生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は，正常値の 20～30% 程度であ

る」としているが，この考え方は教科書の一章¹⁾をオリジナルとするものであり，もともとは(先天性選択的)凝固因子欠乏症の最低限止血レベルについて述べたものである。すなわちここでいう最小の活性値とは生理的環境(図 1A)における出血の予防に最低限必要な活性値のことであり，出血の重症度によっては濃縮凝固因子製剤により 20～30% を上回る凝固因子活性を得る必要がある(表 2，次章参照)。

一方，後天的な希釈性凝固障害は複合型凝固因子欠乏症であり，血漿中凝固因子は全体的に最低必要量近くまで低下しているが，線溶因子・抗凝固因子も同様に低下している。しかしこのバランスは所詮不安定であり容易に崩れやすい(図 1B)。

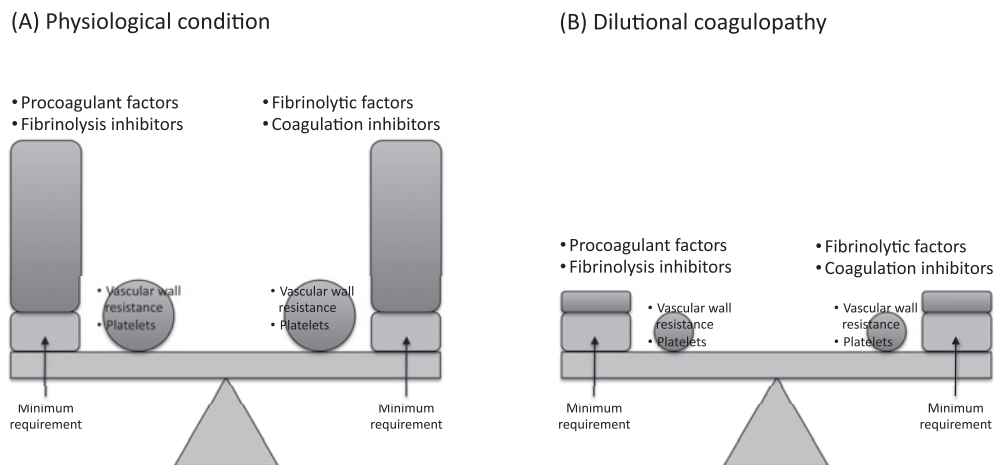


図 1 止血の均衡に関与する因子

(A) 生理的環境，(B) 希釈性凝固障害における止血の均衡性。血漿中凝固・線溶因子(Procoagulant factor, Fibrinolysis inhibitor)は最低必要量(Minimum requirement)近くまで低下しているが，線溶因子(Fibrinolytic factors)・凝固因子インヒビター(Coagulation inhibitors)も同様に低下している場合はバランスが取れ症状も発現は少ない。ただし，双方とも，さらには血管抵抗性(Vascular wall resistance)や血小板(platelets)数などその他の因子も減少しているため容易にバランスが崩れやすい。

表1 出血傾向を来す先天性凝固障害（インヒビターのないもの）と対応濃縮凝固因子製剤

疾患	使用製剤	我が国における発売品 [®]
無フィブリノゲン症	フィブリノゲン濃縮製剤	フィブリノゲン HT
プロトロンビン欠乏症	プロトロンビン複合体 (PCC)	PPSB*
第 V 因子欠乏症	新鮮凍結血漿 (FFP)	
第 X 因子欠乏症	プロトロンビン複合体 (PCC)	PPSB*
第 VII 因子欠乏症	活性化第 VII 因子 (rFVIIa), プロトロンビン複合体 (PPSB)	ノボセブン HI, PPSB*
血友病 A	第 VIII 因子濃縮製剤 (血漿由来または遺伝子組み換え)	文献 ²⁾ 参照
血友病 B	第 IX 因子濃縮製剤 (血漿由来または遺伝子組み換え)	
第 XI 因子欠乏症	新鮮凍結血漿 (FFP)	
第 XIII 因子欠乏症	第 XIII 因子濃縮製剤	フィプロガミン
フォン・ヴィレブランド病	DDAVP またはフォン・ヴィレブランド 因子を含む第 VIII 因子濃縮製剤	デスマプレシンまたは コンファクト F

*保険適応外である

表2 血友病における急性出血に対する補充療法²⁾

出血部位	症状	目標因子レベル	追加投与（症状に応じて）
関節内出血 筋肉内出血 ^{注1}	前兆または初期	20-40%	なし
	重症出血 ^{注2}	40-80%	目標レベル 20-80% 12-24 時間毎に出血症状消失まで
口腔内出血	局所処置にて止血しないとき	20-40%	12-24 時間毎に 1-2 日間
	舌・舌小体・口唇小体・口唇裂傷の出血	40-60%	12-24 時間毎に 3-7 日間
消化管出血	閉塞のおそれのある場合	80-100%	12-24 時間毎に 3-7 日間以上
気道出血			
皮下出血	大きな血腫や頸部・顔面の血腫	20-40%	12-24 時間毎に 1-3 日間
鼻出血	局所処置とトラネキサム酸の投与を 行っても止血しない場合	20-40%	12-24 時間毎に 1-3 日間
肉眼的血尿 ^{注3}	安静臥床と水分摂取で軽快しない場合	20-40%	12-24 時間毎に 1-3 日間
	疼痛, 遷延する場合	40-60%	
骨折 外傷		トラフ 80-100% ピーク 100%	12 時間毎に 1 週間程度
頭蓋内出血		トラフ 100% とした持続輸注	最低 5-7 日以上継続
		持続輸注困難な場合は ピーク最低 100%	12 時間毎に最低 5-7 日以上
乳幼児の頭部打撲		速やかに 50-100% ^{注4}	

注1 腸腰筋出血は原則として入院加療とし、安静を図りつつ、12 時間毎のボラス投与、または関節手術に準じて持続投与を行う。

注2 初期の出血の自覚症状に気づかず、何らかの理学的所見が出現してから気づいた場合、もしくは何らかの理由で速やかな補充療法が行われなかった場合や頻繁に出血を繰り返す target joint に出血が連続して起こった場合

注3 トラネキサム酸の投与は禁忌である。

注4 必要に応じその後 CT スキャンなどの検査を行ない、頭蓋内出血が否定された場合でも一両日中は経過観察を十分行なう。

先天性凝固障害に対する凝固因子補充療法

1. 血友病に対する凝固因子補充療法

血友病の出血症状に対する達成目標因子レベルは 20～30% ですむこともあるが、むしろそれ以上に必要なことが多い (表 2)。適切な目標因子レベルを 100% よりどこまで減量して良いかの根拠となるエビデンスを科学的に明らかにした文献は厳密な意味では存在しない

が、本邦初のガイドライン²⁾では、少数の患者を診療する非専門施設においても最低限対応できることを目的としている。表 2 では血友病患者における様々な出血症状に対し、適切な第 VIII 因子または第 IX 因子レベルを詳説した。

2. インヒビター保有血友病患者に対する凝固因子補充療法

一般に、インヒビター保有患者の急性出血に対するバイパス止血療法に用いる製剤としては活性化プロトロンビン複合体(aPCC)と遺伝子組換え型活性型第VII因子(rFVIIa)製剤がある。両製剤の止血効果の優劣に関する十分なエビデンスはなく、両者の特性を十分に考慮した上でいずれかを選択する必要がある³⁾。

後天性希釈性凝固障害に対する凝固因子補充療法

1. 希釈性凝固障害の病態生理

外科的止血が達成されるまで循環血液量の1~2倍の輸液を行った場合は、血管内の血小板や凝固因子、線溶系因子が希釈され、相対的な凝固因子欠乏症に陥る。一方大量出血による循環破綻が改善されないと低酸素に陥った組織では嫌気性代謝により乳酸が産生され、代謝性アシドーシスがもたらされ、生理的な凝固因子活性に影響を与える。このような状態を一般的に希釈性凝固障害と呼び、さらに外傷早期は血管内に流入した組織因子(TF)などにより凝固亢進状態となるので二次線溶が活性化され線溶亢進状態となることから出血傾向が助長される。

2. 大量出血時の凝固検査モニタリング

欧州のガイドライン⁴⁾はじめ、術中管理に関する各種ガイドラインではPT-INR、APTT、フィブリノゲン、血小板数の測定を推奨している。これらに加えて、thrombelastometry (TEG) または TEG を改良発展させた ROTEM[®]が推奨される⁵⁾。

Chowdary らは少数例での検討ではあるが、FFP 投与を行った大量出血患者の後ろ向き解析において、フィブリノゲンから XII 因子までの (IV, VI を除く) 各凝固因子レベルをすべて測定した。各凝固因子活性が「指針」でも取り上げられている「30%」を下回った症例と、実際に FFP 投与を行った症例はほとんど一致せず、少なくともこれらのスクリーニング検査は補充療法の必要性を予見できないとした⁶⁾。ただしフィブリノゲンについては検討されておらず、希釈性凝固障害における最適なモニタリング法には未だベストプラクティスが得られているとは言いがたい。

3. 凝固因子補充療法のエビデンス

凝固因子補充療法に用いられる製剤としては FFP、FFP を氷温静置して得られる沈殿物を遠心回収したクリオプレチピテート (フィブリノゲン、フィブロンectin, von Willebrand 因子など高分子血漿タンパクが多く含まれる) もしくは各種の濃縮凝固因子製剤がある。凝固因子濃縮製剤については、我が国の健康保険では rFVIIa 製剤はインヒビター陽性血友病等の先天性凝固障害、フィブリノゲン製剤は先天性フィブリノゲ

ン欠乏症、プロトロンビン複合体製剤 (Prothrombin complex concentrates : PCC) は血友病 B、アンチプロトロンビン (AT) 製剤については DIC と先天性アンチプロトロンビン欠乏症に対してのみそれぞれ使用することができる。

1) FFP

FFP の使用開始基準として「指針」が推奨する PT、APTT の基準と欧米の基準には大差がなく、欧米では一般に PT または APTT が正常の 1.5 倍を超えると必要とされる⁴⁾。フィブリノゲンについては多くの場合 100 mg/dl 以上が必要とされ⁷⁾、FFP 450ml 投与で約 30 mg/dl 上昇する (体重 60kg でロスがない場合)。

FFP は非常に汎用される凝固因子製剤でありながら、希釈性凝固障害に対する有効性に関するエビデンスはきわめて少ない^{7,8)}。しかしながら、ガイドラインでは推奨される傾向にある。FFP については volume overload, 輸血感染症, 輸注副作用 (非溶血性・アレルギー性), Transfusion-related acute lung injury (TRALI) など副作用も無視できない。

近年、米陸軍における後ろ向きの検討をきっかけとして、赤血球ばかりでなく FFP/RBC unit 比を高く保って出血対策を立てることが推奨されるようになってきた。ただし、こうした考え方に関しては反論もあり、一般施設の 806 例の外傷患者の後ろ向き観察結果では PRBC : FFP 比は入院期間、死亡率に影響を与えず、RBC / FFP 比を 1 : 1 で投与した患者の予後は影響されなかった⁹⁾との報告もある。

こうした混乱については、FFP は融解して輸注するまで時間がかかるため、赤血球投与が先行した後 FFP 投与に至る前に早期死亡した症例は、低 FFP/RBC 比群としてカウントされるためバイアスがかかっている可能性がある。また軍隊の検討では患者は若い男性が多く、ほとんど鋭的外傷であることから必ずしも一般施設とは同率に論じられない。

FFP の投与開始量は多くの場合 10~15ml/kg (成人で約 5~10 単位) が推奨されることが多いが、この投与量では凝固因子の上昇程度はわずかである。実際にはこの倍の用量が必要であることが少数例の検討ではあるが示されており⁶⁾、現場の診療感覚とも近い。しかし 30ml/kg (成人で 10~20 単位) の FFP を短時間で投与することは volume overload 等、様々な問題がある。

2) フィブリノゲンとクリオプレチピテート

フィブリン形成は血液凝固において最も重要なステップであり、フィブリノゲンがなければこのステップは起こりえない⁷⁾。Hiippala らは、60 例とやや少数ではあるが大量出血後、各凝固パラメーターの、活動性出血における止血最低レベルといわれる値に低下するまでの出血量を計算した。血小板数が 5 万/ μ l に低下するの

に総血液量(輸液・輸血量も含む)の230(169~294)%の出血を要したが、わずか142%(117~169)%の失血でフィブリノゲンは100mg/dl以下に達し、早期のフィブリノゲンの補充の重要性が示された¹⁰⁾。ちなみにプロトロンビン、第V因子、第VII因子が20~25%以下に達するまではそれぞれ201%(160%~244%)、229%(167%~300%)、236%(198%~277%)の失血を要した。

出産後(大量)出血(Post-partum hemorrhage: PPH)では短時間に致命的な出血が起こるためフィブリノゲン低下のスピードが速く、フィブリノゲンやクリオプレチピレート輸注が救命に寄与したとする報告が多い。CharbitらはPPHにおいてフィブリノゲン濃度200mg/dl以下が重症出血と有意に関連していた¹¹⁾と報告したが、検査とその結果の入手までのタイミングを考えると妥当なレベルかもしれない。また人工心肺: cardiopulmonary bypass (CPB)を使用する冠動脈バイパス術¹²⁾、様々な術後の大量出血¹³⁾においてもフィブリノゲン濃度は出血量、輸血必要量と関連していたとされる。ただし前向き Randomized Controlled Trial (ランダム化比較試験、以下RCT)は今のところ少ない。Fenger-Eriksenらのプラセボ対照試験では大量出血を伴う広汎子宮全摘において希釈性凝固障害に陥った患者で、フィブリノゲン製剤45mg/kg(成人で2~3g)の投与により、有意に出血量・輸血必要量に好影響を与えている。ただし各アーム10例と少数例での検討であった¹⁴⁾。

多くのガイドライン、指針ではフィブリノゲン値150~200mg/dl以下、あるいはTEGでの低フィブリノゲン血症の兆候(Fibrinogen Thromboelastometry: FIBTEM)などをもとにフィブリノゲン濃縮製剤の投与を勧めている⁴⁾。開始用量は成人で3~4gのフィブリノゲン濃縮製剤か50mg/kgのクリオプレチピレートである。フィブリノゲンの補充が血栓塞栓症のリスクになるかどうかは確定した情報はない。フィブリノゲンは急性期反応物質であり、出血がなければ術後には自然に700mg/dl以上になる可能性もあることから注意を要する。

3) rFVIIa

TFは活性型第VII因子(FVIIa)と強く結合し、FVIIaの酵素活性を大幅に上昇させる。一方でrFVIIaにはTF非依存性の作用メカニズムもある。血友病に対するrFVIIaの治療量(90μg/kg)を投与して得られるFVIIa血中濃度は25nM(正常の250倍)となり、この濃度ではTF非依存性に活性化した血小板上で第IX因子、第X因子を直接活性化させることができる。TEGにおいてrFVIIaなどの作用をモニターする場合はこのTF非依存性を主にみていることになる。

近年、インヒビター陽性血友病に対する強力な止血

作用が、非血友病患者における希釈性凝固障害に伴う出血に応用されるようになり、外科的止血が追いつかない場合の有効性が検討されるようになってきた。26件の非常に多数のRCTが実施されている¹⁵⁾¹⁶⁾が、rFVIIaはその作用機序から血栓塞栓症という重要な副作用を発症する危惧があり、また非常に高価な製剤であることから、その効果をエビデンスに基づいて詳細に検証することが必要である。

①外傷患者に対するエビデンス

大量出血事例へのRCTとしては、Boffardらが4時間以内に赤血球輸血を6単位以上要した16歳から65歳の鈍的外傷患者143例を対象に、rFVIIaを200μg/kg、1時間後に100μg/kg、3時間後に100μg/kgの3回投与する群と投与しない群で比較検討したところ、rFVIIa投与群では赤血球輸血量が平均2.6単位有意に減少した。しかしながら30日後の死亡率は有意差を認めず、大量出血症例に受傷早期から第VII因子製剤を投与しても輸血量を減少させることはできて明らかな救命率を向上させることはできていない¹⁷⁾。我が国におけるRCTはないが、清水らが止血術後の致死出血傾向・凝固障害を第VII因子製剤投与の適応とする治療プロトコルにより、少数例ではあるが良好な成績を報告している¹⁸⁾。

②心臓血管系手術におけるエビデンス

CPBを併用する心臓血管手術においては回路内の凝血を防ぐためやむを得ず全身をヘパリン化するため、またCPB中は血小板の機械的破壊が起こりやすいこともあり、外科的止血の追いつかない大量出血が起きやすい。CPB患者の80%が輸血を必要とするというデータもある¹⁹⁾。

DiproseらのRCTではrFVIIa(90μg/kg)の単回投与をCPBからの離脱後に行い、赤血球輸血の量は減少したが、rFVIIaがあまりにも高額なため症例数が不足し、有意な差は得られていない¹⁹⁾。GillらのRCTは30施設の共同研究で、プラセボを対照としてrFVIIa(40μg/kgと80μg/kg)がCPB離脱後投与された。80μg/kgを投与された群で有意に再手術率が低くまたどのrFVIIa群でも赤血球輸血量の減少が有意に見られた。しかしながら有意差はないものの、rFVIIa群では脳梗塞などの副作用が多数出現し、死亡率の改善は得られなかった²⁰⁾。Ekertらは1歳以下の76例の先天性心疾患手術において40μg/kgのrFVIIa投与群とプラセボ群に分け、CPB離脱後の投与20分後に追加投与が必要になるほどの出血が見られるかどうか比較した。結果はむしろ逆となり、閉胸までの時間は投与群の方が長くなり、赤血球、FFP必要量にも差がなかった²¹⁾。

③重症肝疾患におけるエビデンス

Child-Pugh分類BまたはCの重症肝硬変患者で上部

表3 非血友病患者に対して rFVIIa を使用した RCT のまとめ

(A) 有効性の検討						
	予防投与 (14 件)			治療的投与 (12 件)		
	効果	95% CI	検討研究数	効果	95% CI	検討研究数
死亡率減少 (相対危険度)	0.82	0.36 ~ 1.83	13	0.90	0.76 ~ 1.06	12
出血量減少量 (ml, 体重補正あり)	-276	-411 ~ -141	8			
出血コントロール (相対危険度)				1.05	0.97 ~ 1.14	4
赤血球輸血量 (ml, 体重補正あり)	-281	-433 ~ -129	10	+21	-108 ~ 150	4

文献¹⁵⁾より

(B) 血栓性有害事象のリスク			
	rFVIIa 投与例 (2583 名) 中の 血栓塞栓症発症数 (%)	プラセボ投与例 (1536 名) 中の 血栓塞栓症発症数 (%)	オッズ比 (95% CI), p 値
全出血血栓塞栓症	264 (10.2)	134 (8.7)	1.17 (0.94 ~ 1.47), p=0.16
動脈系	141 (5.5)	4 (3.2)	1.68 (1.20 ~ 2.36), p=0.003
冠動脈血栓症	76 (2.9)	17 (1.1)	2.39 (1.39 ~ 4.09), p=0.002
脳血管系血栓症	45 (1.7)	20 (1.3)	1.27 (0.74 ~ 2.17), p=0.39
静脈系	137 (5.3)	88 (5.7)	0.93 (0.70 ~ 1.23), p=0.61

文献¹⁶⁾より

CI : Confidence interval

消化管出血を呈する患者に対し、内視鏡的止血後 rFVIIa を投与したが、赤血球輸血量の減少には至っていない²²⁾。肝移植においては数カ所で RCT が組まれ、rFVIIa の予防投与が行われているが、いずれの研究でも死亡率の改善は得られていない²³⁾。

④産科大量出血におけるエビデンス

産科における大量出血例では、動脈塞栓術・内腸骨動脈結紮術・子宮摘出術などの外科的処置を講じてもなお止血困難な症例に対して、近年 rFVIIa の有効性に関する報告が相次いだ。日本産婦人科・新生児血液学会が行った rFVIIa の後ろ向き使用調査では 2007 年から 2010 年まで 24 例が解析された。15 例で止血、8 例で出血の減少、1 例で不変であった²⁴⁾が、3 例に血栓塞栓症がみられ、合併症が皆無ではなかったことは注目すべきである。

オーストラリアとニュージーランドでは 2002~2008 年の間に 90 例が登録され、出血量の減少は 64% に見られたが、2 例 (1.9%) に非致死的な血栓塞栓症がみられている²⁵⁾。北ヨーロッパの登録 (92 例) においては 83% に有効性を報告している²⁶⁾。イタリアからの報告では、2005~2007 年までの PPH 35 症例について、使用前後で INR の低下、フィブリノゲン濃度の上昇を観察し、また赤血球輸血、血小板輸血、FFP の使用量の減少をみている²⁷⁾。他の領域に比べて産科出血の領域では RCT はまだ報告がなく、今後より高いエビデンスがのぞまれる。

⑤効果と副作用のメタアナリシス

Cochrane Library のデータを用いたメタアナリシス¹⁵⁾ (2010 年時点) によれば、rFVIIa の血友病以外の疾患の使用に関しては 26 件の RCT があり、14 件は予防的

な投与 (1,137 例)、12 件は治療的な投与 (2,538 例) であった (表 3)。治療群とプラセボ群の間には死亡率において有意な差は見られなかったが、出血量と輸血量においては rFVIIa の有用性が観察された。しかし治療的な投与を行った研究をまとめると、死亡率の改善は得られず止血効果もはっきりしなかった。

同年、Levi らは上記の 26 件に加えて 9 件の正常人を対象とした研究を加えて 35 件の RCT について血栓塞栓症のリスクに関するメタアナリシスを行った。rFVIIa 群ではプラセボ群に比べ、動脈血栓塞栓 (5.5% 対 3.2%、75 歳以上では 10.8% 対 4.1%) および冠動脈血栓塞栓 (2.9% 対 1.1%) の発生率が有意に高かった (表 3)¹⁶⁾。

現在得られている効果と副作用のエビデンスの解析によれば、rFVIIa の適応外投与を臨床試験以外の設定でこれ以上続ける根拠はないということになる。しかしながら臨床の現場においては「これまで経験したことのない明らかな止血効果」を経験したという声は消えない¹⁸⁾²⁴⁾。外科的止血の追いつかない凝固障害において少なくとも著効を示す病態は確実に存在すると考えられ、この病態の解明が今後の課題となるだろう。

4) PCC

PCC は血漿のバリウム吸着分画から中等度に精製され、第 IX 因子を多量に含むため以前は血友病 B の治療に頻用された (現在も日本の保険適用は血友病 B のみ) 混合製剤である。バリウム吸着分画は 2 価イオンに高親和性に結合するペプチド、すなわちビタミン K によるカルボキシル化を受けた Gla ドメインを保有するビタミン K (VK) 依存性血漿タンパク：プロトロンビン、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、protein C、protein S を豊富に含む。

一般にビタミン K (VK) の使用は、血栓症リスクの増加や、Vitamin K antagonist (VKA: ワルファリン) 耐性を引き起こすことなく、急速に INR を低下させることができることとされている。VKA の過剰作用により INR が 4.5 から 10.0 となり、出血もしくは出血のリスクのある患者に対してはまず経口 VK が使用される。しかしこれを早急に是正する場合には PCC 500~1,000U もしくは FFP を投与することが日本循環器学会のガイドラインでも保険適応外であるが紹介されている²⁸⁾。

このように PCC が VKA の効果の抑制 (VKA reversal) に非常に有用であることは様々な研究により実証されている。RCT は 3 件のみであるが、VK 依存性凝固因子欠乏症を適切な濃縮製剤で補うという観点からは、VKA reversal の方法としては医学的蓋然性の高い治療であるとも言える。その意味では後年の後ろ向き試験の方がむしろ緻密である²⁹⁾。

VKA reversal を伴わない大量出血に対する PCC の使用にはまだ一定の見解はない。PCC には血栓塞栓症のリスクがあるため、回復後は血栓予防に留意する必要があるが、APCC, rFVIIa 等に比べて血栓塞栓症の頻度は低いという報告もある³⁰⁾。

5) アンチトロンビン

アンチトロンビン (AT) は主として基礎疾患として重症敗血症を有する DIC 患者に対する単独投与の有効性が臨床的に示されている。重症敗血症に伴う DIC で認められる血中 AT 活性低下は、DIC によるものに加えて炎症 (血管外漏出) もしくは肝の蛋白合成能低下によるものもあると考えられ、著しい低 AT 血症を来すことが多い。

AT 活性が 70% 以下のとき、「指針」では投与することが可能とされているが、出血症状を有する患者にはたとえ異常低値を示しても必ずしも直ちに補充することは推奨されない。近年行われた重症敗血症に対する多施設 RCT (KyberSept trial) における DIC 合併例のサブ解析では、ヘパリンを併用した群で出血有害事象による有意な死亡率上昇がみられた³¹⁾。今後新たなエビデンスが登場するまでは、AT は大量出血を呈する外傷患者には出血を助長する可能性が高く、敗血症・DIC の病態改善以外の目的で積極的に投与すべきではない。

終わりに

先天性凝固障害の血友病の出血症状は単一凝固因子欠乏であり、目指すべき凝固因子レベルが設定されている。これに対して大量出血に伴う希釈性凝固障害ではフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートの有効性が多く報告されているが、前向き RCT は今のところ少なく、今後の検討が待たれる。一方で rFVIIa や PCC の有効性に関しては多くの RCT によっても総

合的な有用性は高いとは言えず、今後はこれらの有効性が得られる病態を探索する努力が必要となるだろう。

文 献

- 1) Edmunds L., Salzman E.: Hemostatic problems, transfusion therapy, and cardiopulmonary bypass in surgical patients. In: Colman R, Hirsh J, Marder V, et al, eds, Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, JB Lippincott, Philadelphia, 1994, 956—968.
- 2) 松下 正, 天野景裕, 瀧 正志, 他: インヒビターのない血友病患者の急性出血, 処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン. 日本血栓止血学会誌, 19: 510—519, 2008.
- 3) 田中一郎, 天野景裕, 瀧 正志, 他: インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血治療ガイドライン. 日本血栓止血学会誌, 19: 520—539, 2008.
- 4) Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al: Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care, 14: R52, 2010.
- 5) Rugeri L., Levrat A., David J.S., et al: Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost, 5: 289—295, 2007.
- 6) Chowdary P., Saayman A.G., Paulus U., et al: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. Br J Haematol, 125: 69—73, 2004.
- 7) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 36—42, 2010.
- 8) Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J., et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. Br J Haematol, 126: 139—152, 2004.
- 9) Scalea T.M., Bochicchio K.M., Lumpkins K., et al: Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. Ann Surg, 248: 578—584, 2008.
- 10) Hiippala S.T., Myllyla G.J., Vahtera E.M.: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg, 81: 360—365, 1995.
- 11) Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al: The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost, 5: 266—273, 2007.

- 12) Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al: Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*, 48: 2152—2158, 2008.
- 13) Fenger-Eriksen C., Lindberg-Larsen M., Christensen A. Q., et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 14) Fenger-Eriksen C., Jensen T.M., Kristensen B.S., et al: Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*, 7: 795—802, 2009.
- 15) Lin Y., Stanworth S., Birchall J., et al: Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 183: E9—19, 2011.
- 16) Levi M., Levy J.H., Andersen H.F., et al: Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med*, 363: 1791—1800, 2010.
- 17) Boffard K.D., Riou B., Warren B., et al: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*, 59: 8—15, 2005.
- 18) 清水健太郎, 小倉裕司, 吉矢和久, 他: Lethal triadに陥った外傷出血症例に対する遺伝子組換え 活性型血液凝固第VII因子製剤(ノボセブン)投与の有効性. *日本救急医学会雑誌*, 20: 133—141, 2009.
- 19) Diprose P., Herbertson M.J., O'Shaughnessy D., et al: Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth*, 95: 596—602, 2005.
- 20) Gill R., Herbertson M., Vuylsteke A., et al: Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation*, 120: 21—27, 2009.
- 21) Ekert H., Brizard C., Eyers R., et al: Elective administration in infants of low-dose recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiopulmonary bypass surgery for congenital heart disease does not shorten time to chest closure or reduce blood loss and need for transfusions: a randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study of rFVIIa and standard haemostatic replacement therapy versus standard haemostatic replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 17: 389—395, 2006.
- 22) Bosch J., Thabut D., Albillos A., et al: Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology*, 47: 1604—1614, 2008.
- 23) Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., et al: Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 39: 1883—1885, 2007.
- 24) Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A., et al: Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol*, 95: 57—63, 2012.
- 25) Phillips L.E., McLintock C., Pollock W., et al: Recombinant Activated Factor VII in Obstetric Hemorrhage: Experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesthesia & Analgesia*, 109: 1908—1915, 2009.
- 26) Alfirevic Z., Elbourne D., Pavord S., et al: Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol*, 110: 1270—1278, 2007.
- 27) Barillari G., Frigo M.G., Casarotto M., et al: Use of recombinant activated factor VII in severe post-partum haemorrhage: data from the Italian Registry: a multicentric observational retrospective study. *Thromb Res*, 124: e41—47, 2009.
- 28) 2008年度合同研究班報告: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン, 日本循環器学会.
- 29) Leissinger C.A., Blatt P.M., Hoots W.K., et al: Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*, 83: 137—143, 2008.
- 30) Majeed A., Eelde A., Agren A., et al: Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thromb Res*, 129: 146—151, 2012.

- 31) Kienast J., Juers M., Wiedermann CJ., et al: Treatment effects of high-dose antithrombon without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*, 4: 90—97, 2006.

REPLACEMENT THERAPY OF COAGULATION FACTORS: CLINICAL EVIDENCE AND STANDARD MANAGEMENT

Tadashi Matsushita

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

Keywords:

Fresh frozen plasma, Fibrinogen, Dilutional coagulopathy, Factor VII, Antithrombin

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>