

## 科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン

松下 正<sup>1)</sup> 長谷川雄一<sup>2)</sup> 玉井 佳子<sup>3)</sup> 宮田 茂樹<sup>4)</sup> 安村 敏<sup>5)</sup>  
山本 晃士<sup>6)</sup> 松本 雅則<sup>7)</sup>

キーワード：FFP, 新鮮凍結血漿, GRADE, 適正使用, 献血

### 作成の経緯

本事業は2013年から日本輸血・細胞治療学会の「ガイドライン委員会」の分科会である「新鮮凍結血漿の使用指針策定に関するタスクフォース」から始まり、2014年3月には厚生労働科学研究費補助金事業ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」に継続された。FFPの指針策定に関するタスクフォースの委員はその専門性を鑑み、2013年5月に理事会において選出された。

### 作成委員

日本輸血・細胞治療学会「ガイドライン委員会」  
委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

厚生労働科学研究費補助金事業  
AMED 研究開発事業  
「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」  
研究代表者 松下 正 名古屋大学

### 新鮮凍結血漿の使用指針に関するタスクフォース

委員長 松下 正 名古屋大学  
委員 玉井 佳子 弘前大学  
委員 長谷川雄一 筑波大学  
委員 松本 雅則 奈良県立医科大学  
委員 宮田 茂樹 国立循環器病センター  
委員 安村 敏 富山大学

委員 山本 晃士 埼玉医科大学

### 開示すべき COI と分担した役割

松本 雅則：顧問 (アドバイザーなど) (バクسالタ, アレクシオンファーマ, カイノス), 特許 (アルフレッサファーマ), 講演料 (旭化成ファーマ, 中外製薬, アレクシオンファーマ, バイエル製薬), 奨学寄付金 (中外製薬, バイエル製薬, バクسالタ)

松下 正：講演料 (バクسالタ (株), ノボノルディスクファーマ (株), バイオジェンアイデックジャパン (株)), 受託研究費 (バイエル薬品 (株)), 奨学寄付金 (バクسالタ (株), 帝人ファーマ (株), ノボノルディスクファーマ (株)), 化学及血清療法研究所 (一財)

玉井 佳子：なし

長谷川雄一：なし

宮田 茂樹：講演料 (第一三共 (株)), 研究費 (第一三共 (株)), 田辺三菱製薬 (株))

安村 敏：講演料 (日本赤十字社)

山本 晃士：なし

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部  
2) 筑波大学医学医療系附属病院輸血部  
3) 弘前大学医学部附属病院輸血部  
4) 国立循環器病研究センター輸血管理室  
5) 富山大学附属病院検査・輸血細胞治療部  
6) 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部  
7) 奈良県立医科大学輸血部

〔受付日：2017年5月10日, 受理日：2017年5月18日〕

	総括	資金獲得	CQ設定	文献一次選択	文献二次選択*	担当CQ	解説・推奨作成	推奨決定
松本 雅則		○	○				○	○
松下 正	○	○	○	○	○		○	○
玉井 佳子			○	○	○		○	○
長谷川雄一			○	○	○	1, 3, 7	○	○
宮田 茂樹		○	○	○	○	1, 3		
安村 敏			○	○	○	4~7	○	○
山本 晃士			○	○	○	2		

## 作成方法

新鮮凍結血漿の使用指針について、Clinical Question (CQ) を設定した。下に示すように1995~2014年におけるFFP輸注に関する国内外の論文2,759件より検索し、588件が1次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれのCQに対するエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」<sup>1)</sup>に準じて決定した。本ガイドライン作成にあたっては、CQごとに任命した作成担当者を中心に検討を全員で行い、タスクフォースの松本委員長が全体を統括した。

### ●文献収集状況

ソース	検索開始年	検索による文献ヒット件数	一次選択による採択文献数
PubMed	1995	1,793	473
Cochrane	1995	308	74
医中誌	1995	658	41

推奨度も「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」<sup>1)</sup>に準じて、推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）の2通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記した。

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

## 公開と改訂

本ガイドラインは、日本輸血細胞治療学会誌と学会のホームページで公開する予定である。また科学的エビデンスの蓄積に従って将来の改訂を妨げないこととする。

## 資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金は厚生労働科学

研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告している。

## 病態別の新鮮凍結血漿（FFP）使用のトリガー値と推奨

### CQ1 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

(1) 大量輸血の必要な手術・外傷においてFFP輸注のトリガーとしてのPT, APTT, フィブリノゲン濃度はどれくらいか

#### 推奨

大量輸血の必要な手術・外傷においてPT, APTT, フィブリノゲン濃度いずれも、患者アウトカムを改善させるものとして、FFP輸注のトリガーとしては十分ではない。ただし他にトリガーとして有用なマーカーは存在せず、引き続きこれらのマーカーが悪化した場合にFFP輸注を考慮すべきである（2D）。

#### 解説

本CQにおける有力なエビデンスはほとんど存在しないことが検討の結果明らかとなった。従来の数値を踏襲しない方がよいという結論にも至らなかった。これによりトリガーは明確に設定されないが、いわゆる施設基準値をもとに設定されることになるだろう。

「血液製剤の使用指針」（以下、指針）<sup>2)</sup>はFFPの野放図な使用に警鐘を鳴らすことを目的の一つとして作成され、凝固検査を一度も行わずにFFPを使用するなど論外な医療行為に対して警鐘を鳴らすなど、これまで果たしてきた役割は大きいものがある。指針によれば、FFPの投与は「凝固因子の欠乏による病態の改善を目的に行い、出血の予防や止血の促進をもたらすこと」とされている。しかし現代では多くの先天性凝固因子欠乏症においては濃縮因子製剤が利用可能であり、FFPの投与は後天的な出血傾向に限定される。

後天的に見られる出血傾向の多くは複合型凝固因子欠乏症であり、FFP投与の意志決定をするためのトリガー値の設定は、当然個々の臨床的状況によって流動的とならざるを得ない。「投与量や投与間隔は各凝固因子の必要な止血レベル、生体内の半減期や回収率などを考慮して決定」（指針）することが理想的であるが、その時点の各凝固因子活性を考慮して治療方針を決定することはpracticalには不可能である。指針ではPTのINR 2.0以上または30%以下、APTTは基準の上限の2倍以上または25%以下をトリガーとしている。し

かしPTやAPTTなどの%表示は凝固時間の延長を医療者に注意喚起するためのものであり、すべての凝固因子活性が30%や25%であることを示すものではない。指針ではまた、「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」いわゆる「30%ルール」が示されているが、これはあくまでも日常の出血の予防に最低限必要な活性値のことである点に注意する必要がある。例えば、25%の第VIII因子活性を有する軽症血友病A患者の出血傾向は日常的にきわめて軽微であるが、観血的処置を行う際には多くの場合補充療法を要する。

凝固因子の働きは多くは液相において起こり、そのため、生理的止血に重要な凝固因子濃度は血漿中濃度がより重要である。このため、大量出血/赤血球輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、FFPの適応となる。欧米では大量出血時においては赤血球輸血2~3単位に対して1単位もしくはそれ以上のFFP輸注をpreemptiveに勧める論文が多いが<sup>3)</sup>、AABBによるガイドラインは、有力なエビデンスではないとして判断を保留している<sup>4)</sup>。今後術中FFP投与を決断するためのトリガー値がpracticalには必要とされるだろう。JohanssonとStensballeは10単位以上の赤血球輸血を必要とした832例のうちthromboelastography (TEG)の結果をFFP輸注のアルゴリズムに組み入れ、それまで行っていたpreemptiveなFFP輸注症例と比較検討し、早期死亡率が低下することを報告した<sup>5)</sup>。一方、低フィブリノゲン血症を呈した症例に対し、血漿中フィブリノゲンレベルを保つことによる術中出血量・輸血量の顕著な減少効果より、大量出血症例に対してはフィブリノゲン値をトリガーの一つとして利用していく価値があると考えられるようになっていく<sup>5)</sup>。

(2) 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

#### 推奨

大量輸血の必要な手術・外傷へのFFP投与は、死亡率を考慮した場合、10~15ml/kgまたはFFP/RBCを1/1~2.5比率での投与を提案する(2C)。

#### 解説

本CQに対する推奨の作成に当たっては、臨床的に優れたRCTやSRが少ないにもかかわらず、国際的にほとんどのガイドラインにおいて、「大量出血時および/または大量赤血球輸血時には、FFP投与が推奨」されている点を重要視した。外傷や大量出血症例におけるFFP投与が死亡率を低下させる報告が多い一方で、FFPがむしろ有害に作用する報告も複数ある。しかし大量出血/大量赤血球輸血時のFFP投与に関しては死亡率では益が多く、出血量や輸血必要量では不益(ま

たは変わらず)が多かった。総合的に害の報告が少ない点から、弱くはあっても推奨すべきと判断した。

至適用量に関しては、海外のガイドラインの多くが10~15ml/kgを採用しているが、15~20ml/kgとする論文もあり、従来指針等で一般的である8~12ml/kgを再考する必要があるかもしれない。しかし、近年より検討が進んでいるFFP/RBC比を今回は積極的に採用することとし、具体的なFFP/RBC比に関してはメタ解析<sup>6)</sup>で死亡率に有意差が出たものを採用した(High ratio: OR, 0.38; CI 0.24~0.60で減少)。High ratioを採用することによりMulti-organ failureについても有意に減少させている(OR, 0.40; 95% CI, 0.26~0.60)。今回検討したものでは、循環血液量以上を大量出血と定義している論文が多いが、それを大きく上回る出血(赤血球輸血)量の場合の有効性は検討された論文がなかった。このCQに対する推奨を考える際、大量出血という異常な状況における患者(家族)の意向を勘案しても、多くはFFP輸注が選択される可能性が高いと思われる。しかしながらサポートするエビデンスのクオリティは高いとは言えず、2Cとした。

#### CQ2 大量輸血を必要としない外傷・手術におけるFFP輸注の有用性・至適用量はどれくらいか

(1) 大量輸血を必要としない外傷・手術におけるFFPの予防的輸注は有用か(慢性肝疾患、肝硬変、慢性肝炎等を含む)。

#### 推奨

大量輸血を必要としない外傷・手術におけるFFPの予防的輸注は、重篤な凝固障害を呈している場合を除き、施行しないことを推奨する(2B)。

#### 解説

本CQについては「観血的処置時を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の意味はなく、あくまでもその使用は治療的投与に限定される」と指針<sup>2)</sup>でも記述されている。FFP輸注が益をもたらさない、あるいは害となると報告する非大量出血症例の論文が多いことを重視した。観察研究ではあるが、抗血小板療法中の頭蓋内出血の場合にFFP投与群で長期予後が低下していること<sup>7)</sup>も注目される。

重度の凝固障害を呈してない場合には、FFPの予防的輸注はほとんどの論文で推奨されていない。輸血必要量をアウトカムとした場合でもFFP輸注の有効性を証明できておらず、費用対効果の面からも、FFP輸注は推奨されないと考える。また、大量輸血を要する場合、要さない場合に限らずフィブリノゲン製剤に対する優位性がないこと<sup>9)</sup>、予防輸注のエビデンスはほとんどないこと<sup>10)</sup><sup>11)</sup>が複数のメタ解析においても示されている。

特に非大量出血症例においてFFP輸注により死亡

率が増加するとする論文が複数存在する一方で、輸注の有無が不益（有意差なし）を含め輸注が益となる論文がほとんど見あたらない。Muradらによるメタ解析では<sup>9)</sup>、大量輸血を要しない外科手術患者でFFP輸注を行った場合死亡率が増加する傾向が見られた（OR, 1.22; 95% CI, 0.73~2.03）。特に、輸注による急性肺障害の増加が見られたことは特筆に値する（OR, 2.92; 95% CI, 1.99~4.29）。

以上を勘案すると、非大量輸血症例におけるFFP輸注は益とする論文が認められないことから重度の凝固障害を伴う場合に局限し、費用対効果の面からも推奨しないとした。

一方、現在の指針では「血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であるが、血液凝固第V、第XI因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていない。したがって、これらの両因子のいずれかの欠乏症又はこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血症状を示しているか、観血的処置を行う際に新鮮凍結血漿が適応となる」と記載されており、エビデンスは乏しいが医学的蓋然性により予防輸注を行って差し支えないと思われる。

(2) 大量輸血を必要としない外傷・手術においてFFP輸注の必要性をあらかじめ決定する前にPT, APTT, フィブリノゲン濃度は有用か？

#### 推奨

低侵襲手技（肝針生検、腹水穿刺やCVカテーテル挿入術など）においてはPT延長例でも出血のリスクは増加しないため有用性は低いと考えられ、推奨できない。一方高度の出血を伴う手術、出産ではPT, APTT延長、フィブリノゲン低値例でFFPが投与されており、目下はこれらを測定することを推奨するが、その有用性については不明である（2C）。

#### 解説

FFPをより多く投与する症例では凝固関連検査の異常がより高度になると考えられるが、それとFFP投与の必要性との関連はCQ1と同様エビデンスとして示されたものはきわめて少ない。むしろ出血前の凝固関連検査でFFPの必要性を判断することは困難であるといえる。Fenger-EriksenらはFFP輸注量が多かった群と少なかった群を後方視的に検討し、PTもAPTTも両群で差はなく輸注後のPT, APTT, またその他のほぼ全ての凝固因子活性にも差はなかったと報告した<sup>12)</sup>。

PTないしAPTTの軽度延長症例に対してFFP輸注を行った結果、PTの短縮効果はきわめて限定的であったとする報告<sup>13)</sup>等をはじめとした後方視的臨床データの解析と1996年から2009年に出されたFFP使用に関するガイドラインから、本CQに対する推奨度

を決定した。ただし対象としたガイドラインが参照している論文も症例数が少なく後方視的臨床データがほとんどで根拠が高いとは言えない。

**CQ3 非手術（例：急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP, DICは含まない）におけるFFP輸注は有用か。**

(1) 非手術（例：急性膵炎、肝障害、ICUにおける重症）者に対するFFPの必要性を予め決定する前にPT, APTT, フィブリノゲン濃度の確認は有用か？

#### 推奨

FFPの使用を行う前にPT, APTT, Fibrinogenの測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要がある。また、事前の測定と輸血後の改善値を比較し、FFPの使用を継続するか判断することには意義がある。しかし、FFPの使用量を決定したり、効果を予測することは困難である（2C）。

#### 解説

重症患者に対してFFPの使用を行う前にPT, APTT, Fibrinogenなどの凝固パラメーターの測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要があることは指摘されている<sup>14)</sup>。しかしながら前出CQに対するのと同様、本CQが設定する臨床的状況に対するエビデンスを十分見いだすことが出来なかった。一応FFP使用前の凝固検査が、FFP使用の判断材料となるか、その値がFFP使用量の類推に寄与するかも考慮はした。Thromboelastography (TEG), ROTEMなどが利用できる施設では、出血素因の分析を行い適切な治療を選択することは意義がある。

Busundらは少数例ではあるが通常のFFP輸注と血漿交換をICU入室患者に対してRCTを行い、PEに良好な生存率の傾向が見られたことを報告している<sup>15)</sup>。RCTではあるがエビデンス総体として推奨を構成するには至っていない。

(2) 非手術（例：急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP, DICは含まない）におけるFFP輸注の有用性はどれくらいか？

(2)-1 ギランバレー症候群 (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

#### 推奨

GBS, CIDPともFFPを置換液とした血漿交換が有効である事が示されているが、アレルギーなどの副作用が多いことより、アルブミンを置換液とした血漿交換が推奨される。FFPの使用は推奨されない（1A）。

#### 解説

神経系疾患であるGBS, CIDPとも血漿交換の他に、免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg) の有用性が報告され、同等の有用性がある

と報告されている。FFPを置換液とした血漿交換は有効であるが、アルブミンを置換液とした場合に比べて有効性は同じで合併症が多いことから、GBP、CIDPでFFPを使用することは推奨されない<sup>16)</sup>。

#### (2)-2 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

##### 推奨

後天性TTPに対してFFPを置換液とした血漿交換を推奨する(1B)。FFP単独輸注でも効果があるが、血漿交換の方が優れている。後天性TTPでは、診断後できるだけ早期にFFPを置換液とした血漿交換を実施すべきである。

##### 解説

TTPには後天性と先天性の2種類があり、後天性はvon Willebrand因子(VWF)切断酵素であるADAMTS13に対する自己抗体が産生されることによって発症する<sup>17)18)</sup>。後天性TTPにおいてFFPを置換液とした血漿交換群と血漿輸注群を比較したRCTが報告されている<sup>19)</sup>。各群51例であるが、6カ月後の死亡率は血漿交換群22%、血漿輸注群は37%と明らかに血漿交換群の方が有効であった。なお、後天性TTPの無治療の場合の死亡率は90%以上である<sup>20)</sup>。後天性TTPで血漿交換が有効である理由として、ADAMTS13自己抗体や超高分子量VWF重合体の除去、ADAMTS13の補充などが予想される<sup>21)</sup>。なお、ADAMTS13を多く含むと報告されている<sup>22)</sup>クリオ上清とFFPの効果と比較したRCT研究において生存率に差が認められていない<sup>19)</sup>。また、アルブミンを置換液とした血漿交換はADAMTS13が補充できないので推奨されない。先天性TTPに対する治療はADAMTS13を補充するのみで効果があるので、現状では唯一の製剤であるFFPを補充するのがよいと考えられる<sup>23)</sup>。

#### (2)-3 ワルファリン効果の是正 (CQ4を一部含む)

##### 推奨

FFPはワルファリン効果の是正に関してはその凝血学的効果は明らかに部分的な効果しかなく、重篤な出血がない場合は用いる根拠はない。ワルファリン効果の緊急補正にFFP投与は推奨されない。一般にビタミンKの投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFPよりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される(2C)。

##### 解説

ワルファリン効果の緊急補正にFFP投与は推奨されない<sup>24)</sup>。一般にビタミンKの投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFPよりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される。観察研究ではあるが、「頭蓋内出血」の場合にFFP投与群で長期予後が低下していることが注目される<sup>6)</sup>。

ワルファリン効果の迅速な是正についてはprothrombin complex concentrates (PCC)がFFPよりも好んで使用されている。PCCを使用する場合にはFFPは一般に併用されずPCCが利用できない場合代わりに使用される。もちろん、ワルファリン効果の是正を維持するためにはvitamin K (VKA)が必要である。凝血学的効果においてはFFP、PCC、VKAのうち、FFPが一番劣ることは明白であるが、死亡率、在院日数などのアウトカムについては十分なエビデンスはまだない。

#### (2)-4 肝障害

##### 推奨

肝障害にFFPが有効であるという科学的根拠は存在しない。経験的に重症肝障害に対してFFPが使用されているが、PT延長や出血症状のある場合には有効である可能性がある(2C)。

##### 解説

重症肝障害における止血系の異常は、肝で産生される凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板減少、肝で産生される抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下も考慮して考える必要がある。この考えは肝硬変患者におけるthrombin generation test (TGT)は正常値を示すというTripodiらの観察結果<sup>25)</sup>により一部証明される。一方、Muellerらは、肝疾患患者において観血処置を行う場合はPTを少なくとも50%以上、または正常秒数の1.5倍未満とすべきであると主張している<sup>26)</sup>。しかしながら245例の肝硬変患者に対するrFVIIa(ノボセブン<sup>®</sup>)投与によるRCTでは、当然PTは著しく短縮したが、臨床的止血効果の優位性を証明できていない<sup>27)</sup>。また肝硬変における門脈高血圧症の存在は患者に多く見られる内臓出血に影響を与えていることは明らかである。総合的に考えて凝血学的検査データは重症肝疾患に対するFFP投与のトリガーとしては十分とは言えないだろう。

#### (2)-5 急性膵炎

##### 推奨

急性膵炎に対するFFP投与は推奨されない(2C)。

##### 解説

文献検索期間では急性膵炎におけるFFPの使用に関しての報告は無く、検索期間以前に公表された2編の報告<sup>28)29)</sup>を参考とした。その結果ではアルブミン投与と比較して検査所見や予後の改善は認めないことより、急性膵炎に対してFFPの投与は推奨されないと考えられる。

#### (2)-6 新生児

##### 推奨

新生児の脳室内出血などに対するFFPの予防的投与は推奨しない(2B)。

**解説**

新生児の脳室内出血を予防するために FFP が有効であるとの報告がかつてあったが<sup>30)</sup>、大規模な検討では有用性が認められていない<sup>31)32)</sup>。

(2)-7 単独凝固因子欠乏症 (第 V, 第 XI 因子欠乏症)

前出

(2)-8 熱傷

**推奨**

重症熱傷における感染予防などの目的で FFP を使用することは推奨されない。

**解説**

文献検索期間で、熱傷に対する FFP の有用性を検討した報告は見つからず、旧指針と同様熱傷に対して FFP を使用することは推奨しない。

\*今回、CQ として非手術例の疾患として DIC を取り上げなかった。DIC の治療戦略の第一は基礎疾患の治療であることは言うまでもないが、基礎疾患の複雑多様さもあって、DIC に限定した FFP による補充療法は RCT にもとづくエビデンスがほとんど存在しないことによる。DIC 患者では凝固因子・抗凝固因子・抗線溶因子の消費が非常に早いターンオーバーで起こっており、このような病態では「全て」を含む FFP の輸注は血小板輸注、cryoprecipitate などとともに医学的蓋然性により行うことができるものと考えられる。

**CQ4 (CQ3-2-3 以外) 抗血栓療法に関連した生命に危険を及ぼす出血に対して FFP 輸注は有用か**

抗血栓薬に関連した出血に対する FFP の有用性についてはワルファリン以外に評価可能なエビデンスを見いだすことができず、CQ4 を取り下げることとした。

**CQ5 FFP 融解後の安定性はどれくらいか**

**推奨**

少なくとも融解後 24 時間以内の凝固因子の安定性は問題なく、第 VIII 因子等を除いては、24 時間を超過しても臨床的に使用可能であると考えられる (IC)。

**解説**

FFP の製造承認は昭和の時代であり、添付文書は平成 7 年以降制定されたものである。FFP の融解後の有効期限は、海外においてはガイドライン等に対応しているのが一般的で、Massive Transfusion Protocol (MTP) の運用が増加するにつれ FFP を融解した形で保管しておき、ただちに、赤血球製剤と同時に投与する運用が成されている。米国では、5 日間保存可能な thawed plasma の使用が、AABB technical manual でも「凝固第 VIII 因子欠乏症以外の凝固因子欠乏症の治療に用いることができる」と定義され、その使用が増加している。2012 年 8 月 FDA は「FFP の溶解後、1~6°C での保存有効期限を 6 時間から 24 時間に延長す

るための特例許可申請はもはや必要ない」とした。米国にとどまらずイギリス、カナダ、オランダにおいてもエビデンス<sup>33)34)</sup>に基づき FFP 溶解後、低温保存 (2~6°C) で 24 時間以内であれば使用できる状況である。さらに、最近カナダでは、thawed plasma の使用が、24 時間から 5 日間に延長された (Canadian Standards Association standard Z902-10)。これら既存のガイドラインを推奨の主な根拠とした。

**文 献**

- 1) 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子, 他編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 東京都, 2014.
- 2) 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 輸血療法の実施に関する指針 (改訂版). 平成 17 年 (平成 24 年 3 月一部改正).
- 3) Johansson P.I., Stensballe J.: Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literature. *Transfusion*, 50: 701—710, 2010.
- 4) Roback J.D., Caldwell S., Carson J., et al: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50: 1227—1239, 2010.
- 5) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋ほか: 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.
- 6) Murad M.H., Stubbs J.R., Gandhi M.J., et al: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 50: 1370—1383, 2010.
- 7) Anglin C.O., Spence J.S., Warner M.A., et al: Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg*, 118: 676—686, 2013.
- 8) Etemadrezai H., Baharvahdat H., Shariati Z., et al: The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg*, 109: 166—171, 2007.
- 9) Kozek-Langenecker S., Sorensen B., Hess J.R., et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
- 10) 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.

- 11) Yang L., Stanworth S., Hopewell S., et al: Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*, 52: 1673—1686; quiz 1673, 2012.
- 12) 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.
- 13) Abdel-Wahab O.I., Healy B., Dzik W.H.: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 46: 1279—1285, 2006.
- 14) Zimmerman J.L.: Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32: S542—547, 2004.
- 15) Busund R., Koukline V., Utrobin U., et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 28: 1434—1439, 2002.
- 16) Mehndiratta M.M., Hughes R.A.: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003906, 2012.
- 17) Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 339: 1578—1584, 1998.
- 18) Tsai H.M., Lian E.C.: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339: 1585—1594, 1998.
- 19) Rock G., Anderson D., Clark W., et al: Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol*, 129: 79—86, 2005.
- 20) Amorosi E.L., Ultmann J.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*, 45: 139—159, 1966.
- 21) Matsumoto M., Yagi H., Ishizashi H., et al: The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*, 41: 68—74, 2004.
- 22) Hori Y., Hayakawa M., Isonishi A., et al: ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion*, 53: 3192—3202, 2013.
- 23) Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 9 (Suppl 1): 283—301, 2011.
- 24) O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11—28, 2004.
- 25) Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*, 41: 553—558, 2005.
- 26) Mueller M.M., Bomke B., Seifried E.: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res*, 107 (Suppl 1): S9—17, 2002.
- 27) Bosch J., Thabut D., Bendtsen F., et al: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 127: 1123—1130, 2004.
- 28) Leese T., Holliday M., Watkins M., et al: A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl*, 73: 207—214, 1991.
- 29) Leese T., Holliday M., Heath D., et al: Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 74: 907—911, 1987.
- 30) Beverley D.W., Pitts-Tucker T.J., Congdon P.J., et al: Prevention of intraventricular haemorrhage by fresh frozen plasma. *Arch Dis Child*, 60: 710—713, 1985.
- 31) The Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group: Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. *Lancet*, 348: 229—232, 1996.
- 32) The Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group: A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. *Eur J Pediatr*, 155: 580—588, 1996.
- 33) Buchta C., Felfernig M., Hocker P., et al: Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days. *Vox Sang*, 87: 182—186, 2004.
- 34) Cardigan R., Green L.: Thawed and liquid plasma—what do we know? *Vox Sang*, 109: 1—10, 2015.

## **GUIDELINE FOR THE USE OF FRESH FROZEN PLASMA BASED ON SCIENTIFIC EVIDENCE**

*Tadashi Matsushita*<sup>1)</sup>, *Yuichi Hasegawa*<sup>2)</sup>, *Yoshiko Tamai*<sup>3)</sup>, *Shigeki Miyata*<sup>4)</sup>,  
*Satoshi Yasumura*<sup>5)</sup>, *Koji Yamamoto*<sup>6)</sup> and *Masanori Matsumoto*<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Transfusion Medicine, University of Tsukuba

<sup>3)</sup>Division of Blood Transfusion Medicine, Hirosaki University Hospital

<sup>4)</sup>Division of Transfusion Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>5)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Toyama University Hospital

<sup>6)</sup>Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

<sup>7)</sup>Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

### **Keywords:**

FFP, Fresh-frozen plasma, GRADE, appropriate use, blood donation

---

©2017 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

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