

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

山本 晃士

危機的大量出血時には希釈性凝固障害が進行するが、その本態は「高度な低フィブリノゲン血症」であることがわかってきた。特に産科出血や外傷性出血では、早期から発症する 100~150mg/dl 未満の低フィブリノゲン血症が患者の予後を左右する要因となっている。これらの患者では大量出血によりフィブリノゲンの喪失が進むだけでなく、著明な線溶亢進によってフィブリン/フィブリノゲンの分解が起こっている。高度な低フィブリノゲン血症は血小板凝集も低下させるため、大量出血患者の止血能を改善させる治療のターゲットは「低フィブリノゲン血症」であると言える。

高度な低フィブリノゲン血症に陥って止血困難なウージングが遷延している状況では、集中的な濃縮フィブリノゲンの迅速補充がもっとも重要な止血治療となる。クリオもしくはフィブリノゲン製剤の使用で 3g ほどの濃縮フィブリノゲンを投与することにより、フィブリノゲン値を 200~250mg/dl 以上まで上げれば止血が可能になると期待される。新鮮凍結血漿の大量投与では高度な低フィブリノゲン血症からの脱却は不可能であり、出血が遷延するばかりか重篤な肺水腫を招くことになる。

キーワード：希釈性凝固障害、低フィブリノゲン血症、線溶亢進、濃縮フィブリノゲン

危機的大量出血の原因と病態

危機的大量出血の原因として一般的に理解しやすいのは、手術操作にともなう血管損傷部位や臓器切断面・剝離面からの出血であろう。その他、外傷患者では外傷部位からの大量出血、産科では胎盤剝離面や産道裂傷部位からの大量出血なども、外科的・物理的な出血と言える。しかし、もうひとつ忘れてはならないのが、外科的な縫合などの対処が完了したにもかかわらず、内科的（血液凝固学的）要因により継続する出血である（表 1）。この出血の特徴は“出血部位を特定できない複数カ所から湧き出すような出血（ウージング）”であり、たとえば縫合部位の針穴からも滲み出すような出血である。このような出血の本態は、出血量の増加によって凝固因子を体外に喪失し、やがて凝固因子（特にフィブリノゲン）が止血可能域を下回ることによって起こる凝固障害である。実際にはこの 2 つの要因が合わさって危機的大量出血を招いていることが多い。

さて、危機的大量出血時の凝固障害について、その機序を考えてみたい。循環血液量に迫るほどの大量出血、あるいは毎分 150ml を超えるほどの急性出血が起こった場合、血圧やヘモグロビン値維持のための補液や赤血球輸血が優先されると、出血により凝固因子が

失われて凝固因子濃度が落ちていき、止血限界濃度に達する。これがいわゆる“希釈性凝固障害”である。ここで凝固因子の補充が間に合わないと、さらなる出血が続いて凝固障害がより増悪し、止血限界濃度を下回って止血不能に陥ってしまう（図 1）。大切なのは、多くの凝固因子の止血可能限界値が 20~25% であるのに対し、フィブリノゲンは 60% (=150mg/dl) ともっとも高いという点である（表 2）¹⁾。つまり大量出血が起こった時、凝固因子の中でまさき止血可能域を下回るのがフィブリノゲンであり（図 2）、その血中濃度を速やかに上げることが止血のために不可欠である。

フィブリノゲンは肝臓で産生される 340-kDa の血漿タンパクで、トロンビンだけでなくプラスミンや凝固第 XIII 因子の基質でもあり、血中半減期は 3~5 日である。正常範囲は 200~400mg/dl と広く、急性期反応物質であるので炎症時には高値（ときには >500mg/dl）を示す。フィブリノゲンの止血可能限界値は従来 100mg/dl とされてきたが、さまざまな臨床病態においてその値が再検討され、最近では 150~200mg/dl にすべきとも言われている²⁾³⁾。フィブリノゲンは凝固反応系の最後の原料となるタンパクであり、他に代償できる因子がない。つまり、他の凝固因子が十分にあってもフィ

プリノゲンが足りなければ最終的に止血栓が形成されず、止血不全を招く。また、フィブリノゲンは血小板が機能（凝集）するために必須のタンパクであるため（図3）、血小板数が維持されていてもフィブリノゲン値が止血可能域を下回っていると一次止血も悪くなり、止血不全を呈することになる。

フィブリノゲンは凝固因子の中でもっとも高濃度で血漿中に存在するが、循環血液量に迫るほどの大量出血が起こった場合に補液や赤血球製剤の輸血ばかりが優先されると、血液の希釈によってその血中濃度は大きく低下する。また、産科大量出血～産科DICのように血栓溶解系（線溶系）が著明に亢進している病態では、出血によるフィブリノゲン喪失に加えてプラスミンによるフィブリノゲン分解が進み、血中フィブリノゲン濃度は加速度的に低下していく。重症外傷患者においても受傷早期より線溶亢進状態が惹起される（←外傷部位での大量フィブリン生成と循環血液量減少性ショックによるプラスミン生成亢進）ため、出血による体外へのフィブリノゲン喪失と相まって、フィブリノゲン値は高度に低下する。一方、人工心肺を使用する心臓血管外科手術においては、人工心肺回路を満た

すためのプライミング液充填(1,000～1,500ml)により、希釈性の低フィブリノゲン血症が起こる。特に胸腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術では、術中に胸腔内に溜まり組織因子に触れた血液を吸引して患者血中に再循環させるため、血中でトロンビン産生→可溶性フィブリンの生成（＝フィブリノゲン消費）が起こっており、より一層の低フィブリノゲン血症が進むことになる。

以上より“大量出血時の凝固障害の本態は、高度な低フィブリノゲン血症である”と言えよう。

希釈性凝固障害に対する治療概念と用いる血液製剤

希釈性凝固障害に対する止血のための輸血治療の根本は、「希釈」によって生じる凝固障害に対しては“濃縮”された血液製剤をもって対処する」という考え方である(表3)⁴⁾。すなわち、濃縮された凝固因子を含む血液製剤を短時間で投与する輸血治療が必要である。そして希釈性凝固障害の本態が高度な低フィブリノゲン血症である以上、その治療は、濃縮されたフィブリノゲンの補充に尽きる。凝固障害から離脱するため大量の新鮮凍結血漿（以下、FFP）が必要とされる危機的出血例の一部は、実は濃縮フィブリノゲンさえ迅速に十分量補充できれば止血が達成されると期待される⁵⁾⁶⁾。そしていったん止血が完了しさえすればそれ以降のいっさいの輸血が不要となるのであり、大量輸血が回避される。

FFPのフィブリノゲン含有濃度はせいぜい0.16～0.2g/dl程度であり⁷⁾、出血が持続している患者において血中フィブリノゲン濃度の上昇効果はほとんどないと言える。逆に20単位以上のFFP投与は、患者の血中フィブリノゲン濃度を上げられないばかりか(図4)⁸⁾、肺水腫の発症リスクを高めてしまう。つまり、FFP投与による凝固能の改善は期待できず、濃縮されたフィブリ

表1 危機的出血を起こす原因は2つ

①外科的な問題	②血液自体の問題
<ul style="list-style-type: none"> ✓血管や臓器が傷つくことによる出血 (Surgical bleeding) ✓出血点は傷ついた場所に限られる ✓対策・・・ 圧迫、縫合、電気メスでの焼却術 	<ul style="list-style-type: none"> ✓凝固因子を失うことによる出血(希釈性凝固障害) (Microvascular bleeding) ✓出血点がどこかわからない(湧き出るようなウージンゲ) ✓対策・・・ 止血のための輸血
↑	↑
外科医の仕事	麻酔科医、輸血部の仕事

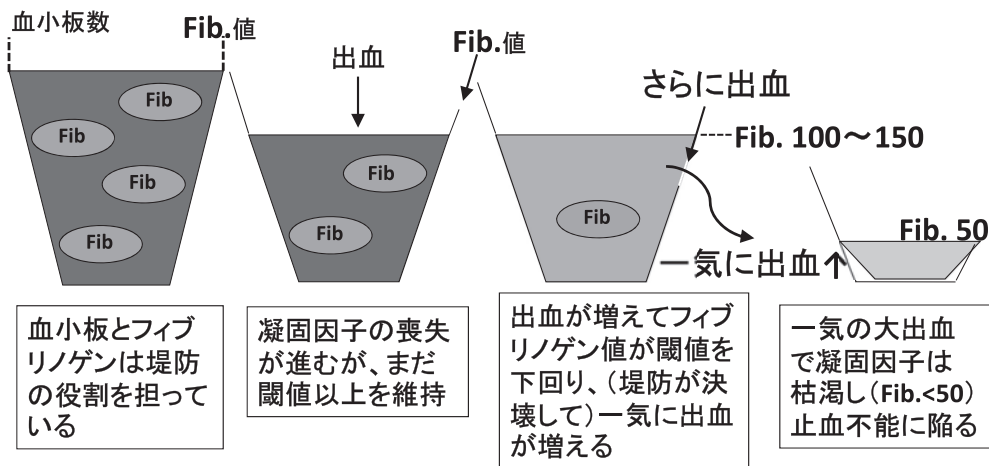


図1 フィブリノゲン欠乏による危機的出血は豪雨時の堤防決壊と同じ！

ノゲンを含有する製剤を投与しない限り良好な止血は得られない⁹⁾¹⁰⁾。もちろんトロンビンさえ有効に生成できないほど高度な凝固因子欠乏に至る症例(例、重症外傷や産科大量出血の一部)もあり、その場合にはFFPによって複数の凝固因子を補充することも必要となるが、フィブリノゲン値が止血可能域を上回って初めてFFPが止血にとって有効な治療になるのである。高度な低フィブリノゲン血症に対して投与すべき、フィブリノゲンが濃縮されている製剤としては、クリオプレシピテート(以下、クリオ)とフィブリノゲン製剤の2つがある。

この両製剤はどちらもフィブリノゲン含有濃度がFFPの約10倍であり、凝固障害による出血を止めるにはきわめて有効である。フィブリノゲン3gの投与によりフィブリノゲン値は約100mg/dl上昇すると考えられるので、高度に低下した血中フィブリノゲン濃度でも一気に止血可能域に達すると期待される。フィブリノゲン3gをFFP輸血で補充しようとするすると約2,000ml(16単位強)が必要となるが、FFP輸血では容量も増えてしま

うため患者のフィブリノゲン濃度を上げることは難しい⁸⁾¹¹⁾。良好な止血を達成するためには、フィブリノゲン補充による到達目標フィブリノゲン値を200~250mg/dl以上に設定するべきである¹²⁾¹³⁾。欧米の周術期輸血ガイドラインにはクリオ、フィブリノゲン製剤ともにその使用が明記され¹⁴⁾¹⁵⁾、大量出血時の高度な低フィブリノゲン血症における止血の有効性はほぼ確立されている^{16)~19)}。また、血小板数3万/ μ l未満の条件下での血栓形成不全が、濃縮フィブリノゲンの補充によって有意に改善したとする *in vivo* での報告もある²⁰⁾。Point of Care Testing (POCT) によりフィブリノゲン値を評価し、その結果に応じ目標値を設定してフィブリノゲン製剤を投与することは、重篤な凝固障害患者の止血とそれによる予後改善にとって不可欠な対応策であると言えよう²¹⁾。

1) クリオプレシピテート (以下、クリオ)

クリオは、1950年代から主に血友病Aに対する第VIII因子補充療法として世界的に使用されていた製剤である。1970年代に第VIII因子の血漿分画製剤が登場して以降は、主に大量出血にともなう低フィブリノゲン血症に対しフィブリノゲンを補充する目的で使用されるようになってきている¹⁷⁾²²⁾。我が国でも以前は血友病治療のために日本赤十字社が製造・供給していたが、現在は中止されており、全国的に供給体制はない。米国やカナダでは、主に外傷、産科出血、心臓外科手術の各領域における高度な低フィブリノゲン血症に対して投与されているが^{23)~25)}、欧州諸国においては、より安全性の高いフィブリノゲン分画製剤に取って代わられた。クリオはFFPを4℃で24~30時間かけて緩やかに解凍した後の沈殿物であり、上清を除去後50mlほどの血

表2 止血に必要な最低濃度

因子	最低濃度	それを招く出血量 (%)*
血小板	$50 \times 10^3 / \mu\text{l}$	230 (169 ~ 294)
フィブリノゲン	150mg/dl (=60%)	102 (77 ~ 129)
プロトロンビン	20% **	201 (160 ~ 244)
第V因子	25% **	229 (137 ~ 300)
第VII因子	20% **	236 (198 ~ 277)

*正常循環血液量値との割合

**正常値との割合

(文献1より引用、改変)

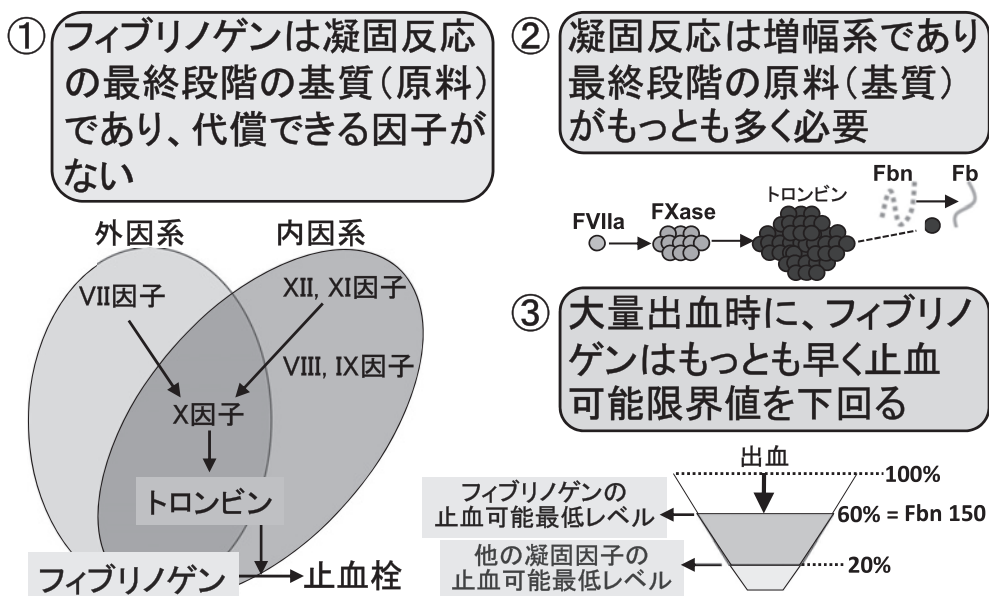


図2 フィブリノゲン欠乏が危機的出血をまねく理由

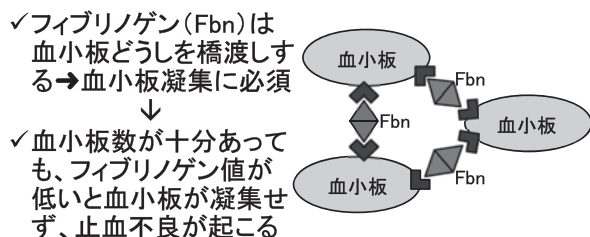


図3 フィブリノゲン(Fbn)が欠乏すると血小板が止血機能を発揮できない

漿部分によく溶かし、マイナス40℃以下の冷凍庫で保存する(有効期間はもとのFFPに準ずる)。この作製過程の詳細については、本学会のガイドラインを参照されたい²⁶⁾。クリオの作製には2~4日を要するので、前もって作製し保存しておく必要がある。我が国でも中規模以上の施設では、輸血部にてクリオを作製、供給するところが増えてきたが、輸血部スタッフが確保できないなどの事情で診療科医師が自らクリオ作製を余儀なくされている施設もある。

凍結したクリオは37℃、10分ほどで速やかに可溶化するので、緊急時には使いやすい。FFP-480から作製したクリオは40~50mlとなり、最終的に含有するフィブリノゲン量は0.6~0.7g(回収率は約60%)で、その含有濃度は1.5~1.8g/dlとFFPの約10倍となる。そのほかにクリオは、第VIII因子、フォン・ヴィルブラン因子、第XIII因子、フィブロンectin、ビトロネクチン等の接着性凝固タンパクをも高濃度に含んでいる。また、活性化された血小板から遊離して強力な凝固活性化作用を発揮する血小板マイクロパーティクルも、クリオではFFPの250倍にも濃縮されている。ただし、クリオのフィブリノゲン含有量は献血ドナーの血中フィブリノゲン値に左右されるので、元のFFPバッグごとにかかなりのバラツキが見られる。FFP-240の2バッグからのクリオ作製についてもプロトコルが出されているが²⁷⁾、FFP-240に含まれる抗凝固剤の割合はFFP-480に比べて高い(23% vs. 17%)ので、実血漿量は6%ほど少なめとなる。つまり、FFP-240の2バッグ分のクリオに含まれるフィブリノゲン量は、FFP-480の1バッグ分のクリオよりも10%ほど少なめとなることに注意が必要である。また、FFP-240はすべて(女性よりフィブリノゲン濃度が低めである)男性由来であることから、FFP-240由来クリオが含有するフィブリノゲン量は理論値よりも低いと考えられる。なおコスト面を考えると、FFP-240の2バッグ分は¥36,000でFFP-480の1バッグ(¥24,000)の1.5倍であり、同じ単位数を使用する場合、FFP-240由来クリオの使用はかなりの割高となる。

クリオに含まれる第XIII因子には、フィブリン重合

表3 実効性のあるフィブリノゲン補充方法

- 大前提・・・
止血にとって大切なのは、
患者血中のフィブリノゲン濃度
- ①フィブリノゲンが濃縮されたものを
 - ②迅速に(=すぐ用意できる)
 - ③短時間で一気に(=容量が少ない)投与できることがきわめて重要!

FFPはどの条件も満たさない!

作用だけでなく線溶阻害作用がある。つまり、線溶阻害因子である α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI)やthrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)をフィブリン血栓上でクロスリンクさせることにより、プラスミンの血栓溶解作用をブロックするのである。一方、ビトロネクチンはプラスミノゲン・アクチベーターによるプラスミン生成反応を阻害するPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)の結合タンパクであり、線溶抑制に働く要素がある。したがって、これらのタンパクを高濃度に含有するクリオの投与は、線溶亢進を合併している凝固障害(頭部外傷を含む多発外傷、産科大量出血、急性白血病にともなうDICなど)に対してより有効性を発揮する可能性がある。

クリオの投与は危機的大量出血時の低フィブリノゲン血症の改善に極めて有効であり、3~4パック(FFP 12~16単位分=2~3gのフィブリノゲンを含有)の投与で血中フィブリノゲン値は一気に100mg/dl近く上昇するはずで、フィブリノゲン濃度をすみやかに止血可能レベルまで上げることができる²⁸⁾。すでに我が国でも、種々の領域でその有効性が報告されている^{29)~32)}。特に小児の心臓外科領域では、クリオの投与が非常に威力を発揮することが経験されている³³⁾。その理由は、FFP投与による容量負荷をかけることなく、短時間で実効性のある濃縮フィブリノゲン補充が可能であり、きわめて止血効果が高いからである。

2) フィブリノゲン製剤

我が国には、フィブリノゲンが濃縮された国産の血漿分画製剤としてフィブリノゲン製剤(フィブリノゲン-HT[®])がある。1964年から非加熱製剤が流通し、1987年から乾燥加熱処理がなされるようになったが、この間、急性出血による低フィブリノゲン血症に対して主に産科領域で使用された。だが、C型肝炎の感染源として問題となり、訴訟が起きた。出血量がそれほど多くない妊産婦に対し、フィブリノゲン値の測定もなされずに同製剤が濫用されたことも大きな問題とされた。1994年からはSD処理加熱による病原微生物の不活化がなされた安全な製剤となっているが、1998年以降、

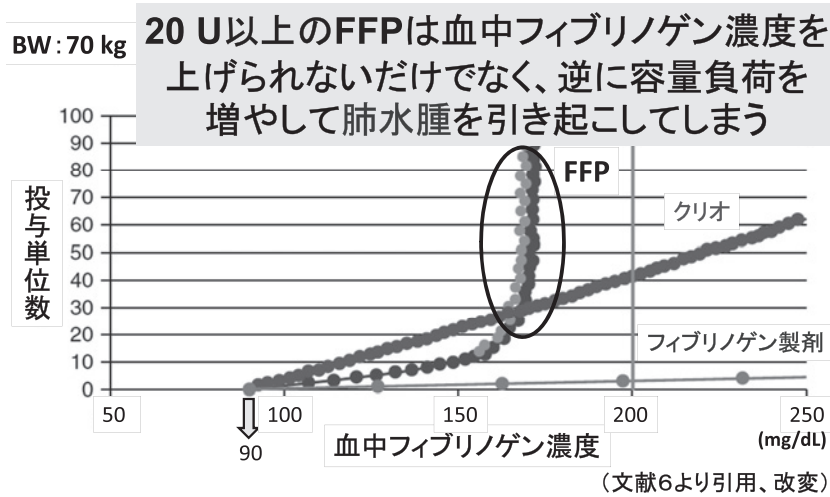


図4 FFP だけでは、高度な低フィブリノゲン血症から離脱できない！→止血不可

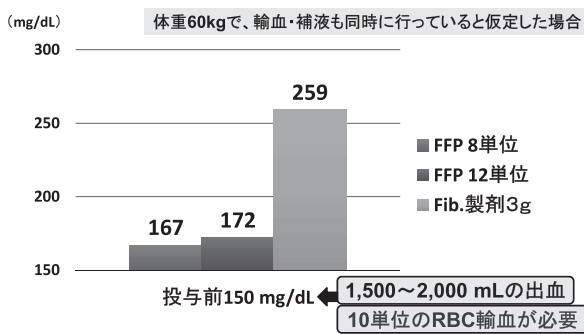


図5 FFP およびフィブリノゲン製剤投与後の血中フィブリノゲン値

先天性無フィブリノゲン血症患者に対してのみの保険適応に限定されている。フィブリノゲン-HT[®]は1本1g(¥25,000)を50mlの溶解液に溶かして投与するが、フィブリノゲン濃度は2.0g/dlとFFPの約10倍であり、クリオと同様、フィブリノゲン濃度上昇効果が非常に高い。ただしフィブリノゲン分画は第XIII因子との結合が強くて分離精製が難しく、同製剤には相当量の第XIII因子が含まれることがわかっている。また、フィブリノゲン製剤は溶解に5~10分ほど(十分に温めた溶解液を加えてやさしく振盪する!),投与開始から完了までに5~10分ほどを要するのみであり、迅速な投与が可能である。フィブリノゲン製剤3~4gを一気に投与すれば、出血が続いている患者であっても血中フィブリノゲン値は少なくとも100mg/dlほど上昇すると期待され、フィブリノゲン濃度が止血可能域に達すると考えられる(図5)。

欧州でも2007年あたりから、フィブリノゲン分画製剤が低フィブリノゲン血症による出血傾向に対して広く使用されるようになった⁹⁾¹⁶⁾³⁴⁾³⁵⁾。特に使用頻度の高い領域は、クリオの場合と同様、外傷、心臓血管外科手

術、肝臓移植を含む肝臓外科手術、産科出血などである。ただいずれの領域においても前方視的な無作為付付試験は行われておらず、高いレベルでのエビデンスが示されているわけではない。にもかかわらず、特に高度な低フィブリノゲン血症が危機的出血もしくは生命予後の不良に直結する産科大量出血や外傷領域、心臓血管外科領域では、フィブリノゲン製剤の投与が強く推奨されている^{36)~38)}。今後我が国でもフィブリノゲン製剤の適用拡大が進むと期待されるが、その使用に当たっては使用指針を遵守し、適正使用を心がけることが大切である。濫用されると有害事象が増える可能性に加え、生産体制が追い付かない事態も危惧される。

フィブリノゲン製剤の安全性については、他の血漿分画製剤と同様、非常に高いと考えられる³⁹⁾。クリオと違って、病原微生物の混入やTRALI発症のリスクはきわめて低い。海外からの報告では、アナフィラキシーを含むアレルギー反応を起こした症例はあるが、その頻度は0.03%程度である。同じく海外からの報告で血栓性合併症も28例ほど(頻度は約0.05%)で起きているが、そのほとんどは複雑な臨床病態において他の(向血栓性の)凝固因子濃縮製剤が併用されている症例であった。もちろん、我が国で使用されているフィブリノゲン-HT[®]についても、1998年以降、感染症の伝播や血栓性合併症の報告はない。

クリオプレシピテートとフィブリノゲン製剤の比較(表4)

いずれも濃縮フィブリノゲンの補充が可能であるクリオとフィブリノゲン製剤であるが、やはり何と言ってもフィブリノゲン含有量が一定で血液型を合わせる必要がなく、安全性も高いフィブリノゲン製剤に一日の長がある。費用対効果の面から考えても、クリオ作

表4 クリオとフィブリノゲン製剤の長所・短所

	クリオ	フィブリノゲン製剤
長所	<ol style="list-style-type: none"> 容量が少なく溶解もすみやかで、短時間で投与できる VWF, XIII因子ほか、接着性凝固タンパクを含む FFPとして保険請求できる(ただし、保険査定を受けることがある) 	<ol style="list-style-type: none"> 容量が少なく(1本1gが50 mL)、短時間で投与できる フィブリノゲン含有量が一定で、投与量が明確である ウィルス不活化処理がされており、安全性が高い 血型選択の必要がない 有効期限は2年以上と長い
短所	<ol style="list-style-type: none"> 日赤からの供給体制がなく、作製できる施設が限られている 作製に2~4日かかり、大量供給は不可(備蓄量は3~6パックほど) ウィルス不活化処理がされていない フィブリノゲン含有量が一定しない(FFP-480分がFib.0.5~0.8gを含む) 血型選択の必要あり(同型かAB型) 有効期限は最大6ヶ月(通常は2ヶ月程度)と比較的短い 	<ol style="list-style-type: none"> 産科出血を除き後天性フィブリノゲン欠乏症に対して保険適用がない(薬剤費は病院負担) 溶解にやや時間がかかる(10~15分)

表5 危機的出血への対応(私案)

✓ 出血量が増え、RBC10単位がオーダーされたらPOCにてフィブリノゲン値を測定	✓ 濃縮フィブリノゲンの投与前後には、必ずPOCにてフィブリノゲン値を測定する
→ > 180なら、当面FFP不要	✓ それ以降も追加のRBC輸血が必要となったら、そのつどフィブリノゲン値をチェック(PT, APTT不要)して、左記の対応をとる
→ < 150なら、濃縮フィブリノゲン3gの投与	➢ RBC≥20単位の輸血時はFFP 8~12単位に加え、濃縮フィブリノゲン3~6gの投与が必要
→ 150~180なら、(出血の勢いしだい)FFP 8単位 or 濃縮フィブリノゲン3gの投与を検討	
→ 目ざすのはフィブリノゲン値 > 200~250	

製にはそれなりの設備投資と人的労力が必要であり、フィブリノゲン製剤の簡便性に比べると、割高な費用と労働対価を必要とする。しかし、クリオの使用はFFP使用として保険点数を請求できる上、クリオ作製術自体に診療報酬が認められた(1件当たり600点)。大量使用の場合には保険査定を受けることもあるとはいえ、フィブリノゲン製剤には後天的な低フィブリノゲン血症に対する保険適用がなく、導入できない施設も多い。また既述したように、クリオには第VIII因子、フォン・ヴィルブランド因子、第XIII因子などの凝固因子や、フィブロンectin、ビトロネクチン等の接着性凝固タンパクが高濃度に含まれている。それらの因子が凝固活性化/線溶阻害~止血に寄与している可能性は十分に考えられ、病態によってはクリオのほうがより有効である可能性がある。

おわりに

以上、危機的出血の際の止血治療として、クリオ/フィブリノゲン製剤によるフィブリノゲン補充療法の実際について述べた。表5に具体的な使用指針(案)を示す。クリオ/フィブリノゲン製剤によるフィブリノゲン補充療法は、外科、産科、救急領域だけでなく、DIC合併により高度な低フィブリノゲン血症を呈する造血器腫瘍患者の重篤な出血症状に対しても、非常に止血効果が高い。クリオを作製できる施設が限られている現状、今後フィブリノゲン製剤が適用拡大されれば、その恩恵は計り知れないと考えられる。

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

- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma poor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 81: 360-365, 1995.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 17: R76, 2013.
- Hunt BJ, Allard S, Keeling D, et al: A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol*, 170: 788-803, 2015.
- Fries D: The early use of fibrinogen, prothrombin complex concentrate, and recombinant-activated factor VIIa in massive bleeding. *Transfusion*, 53 Suppl, 1: 91S-95S, 2013.

- 5) Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, et al: Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*, 114: 261—274, 2012.
- 6) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT: Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 54: 1389—1405, 2014.
- 7) Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, et al: Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *Br J Anaesth*, 106: 505—511, 2011.
- 8) Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al: Theoretical modeling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*, 113: 585—595, 2014.
- 9) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 10) 高松純樹：大量出血時の病態と輸血療法—フィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性. *医学のあゆみ*, 235 : 66—71, 2010.
- 11) Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, et al: Efficacy of standard dose and 30ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*, 125: 69—73, 2004.
- 12) Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, et al: Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*, 102: 793—799, 2009.
- 13) Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, et al: Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion*, 50: 2571—2576, 2010.
- 14) O'Shaughnessy DF, 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.
- 15) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy: An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198—208, 2006.
- 16) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 17) Sørensen B, Bevan D: A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*, 149: 834—843, 2010.
- 18) Rahe-Meyer N, Sørensen B: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost*, 9: 1—5, 2011.
- 19) Levy JH, Goodnough LT: How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*, 125: 1387—1393, 2015.
- 20) Lang T, Johannig K, Metzler H, et al: The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg*, 108: 751—758, 2009.
- 21) Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B: Fibrinogen concentrate: a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther*, 9: 1325—1333, 2009.
- 22) Callum JL, Karkouti K, Lin Y: Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev*, 23: 177—188, 2009.
- 23) Alport EC, Callum JL, Nahirniak S, et al: Cryoprecipitate use in 25 Canadian hospitals: commonly used outside of the published guidelines. *Transfusion*, 48: 2122—2127, 2008.
- 24) Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH: Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth*, 113: 922—934, 2014.
- 25) Curry N, Rourke C, Davenport R, et al: Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth*, 115: 76—83, 2015.
- 26) 大石晃嗣, 松本剛史, 田中由美, 他：クリオプレシピテ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.
- 27) 大石晃嗣, 松本剛史, 田中由美, 他：FFP-LR240 を用いたクリオプレシピテート作製プロトコール. *日本輸血細胞治療学会誌*, 65 : 10—20, 2019.
- 28) Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al: Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. *Transfusion*, 54: 1379—1387, 2014.

- 29) 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.
- 30) 岩尾憲明, 須波 玲, 大森真紀子, 他: 産科大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 486—491, 2012.
- 31) 岩下義明, 山本章貴, 鈴木 圭, 他: 外傷患者に対するクリオプレシピテートの使用経験. 日本集中治療医学会誌, 22: 23—26, 2015.
- 32) Sugiyama K, Fujita H, Nishimura S: Effects of in-house cryoprecipitate on transfusion usage and mortality in patients with multiple trauma with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Blood Transfus*, 18: 6—12, 2020.
- 33) Tinegate H, Allard S, Grant-Casey J, et al: Cryoprecipitate for transfusion: which patients receive it and why? A study of patterns of use across three regions in England. *Transfus Med*, 22: 356—361, 2012.
- 34) Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med Rev*, 18: 151—157, 2008.
- 35) Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, et al: Fibrinogen concentrate: clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth*, 112: 784—787, 2014.
- 36) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al: Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*, 70: 166—175, 2015.
- 37) Spahn DR, Spahn GH, Stein P: Indications and risks of fibrinogen in surgery and trauma. *Semin Thromb Hemost*, 42: 147—154, 2016.
- 38) Miceli A, Ranucci M, Glauber M: Fibrinogen concentrate as first-line hemostatic treatment for the management of bleeding in complex cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151: 383—384, 2016.
- 39) Solomon C, Gröner A, Ye J, et al: Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost*, 113: 759—771, 2015.

HEMOSTATIC TREATMENT USING CRYOPRECIPITATE OR FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR CRITICAL MASSIVE BLEEDING

Koji Yamamoto

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Keywords:

Dilutional coagulopathy, Hypofibrinogenemia, Hyperfibrinolysis, Fibrinogen concentrate