

病態別にみた新鮮凍結血漿の適正使用について

田中 信悟^{1)~3)} 村井 良精²⁾ 北山 育実²⁾ 片山 雄貴²⁾ 木次谷玲那²⁾
 盛合美加子²⁾ 遠藤 明美²⁾ 浅沼 康一²⁾ 遠藤 輝夫⁴⁾ 高橋 聡¹⁾²⁾
 加藤 淳二³⁾

キーワード：新鮮凍結血漿，適正使用，トリガー値

はじめに

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, 以下 FFP) は、血漿因子の欠乏による病態の改善を目的に使用する。特に凝固因子を補充することによる止血の促進効果 (治療的投与) を目的とする場合が多い。FFP の使用は、他の血液製剤と同様に「血液製剤の使用指針 (以下、使用指針)」¹⁾ の遵守が求められ、適応とされる 7 病態と不適切使用とされる 6 病態が提示されている (表 1)。

適正使用については病院全体の使用量を評価するだけでなく、症例ごとの検証が必要となる。本検討は当院における FFP の使用状況について「使用指針」に提示された病態別に解析し、使用の適正性について検討することを目的とした。

対象と方法

本検討は 2019 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までに、札幌医科大学附属病院 (29 診療科、一般病床数 890 床) で FFP が投与された症例のうち、新生児・小児への使用および血漿交換目的を除いた 312 症例を対象とした。FFP の使用回数については、凝固検査値のモニタリングによる追加投与を含め、同一目的の連続投与を 1 回と計測した。

FFP の使用量および FFP が使用された症例における患者情報 (年齢、性別、FFP 使用の原因となる基礎疾患・治療法、凝固検査測定日・測定値) を調査対象とした。また、凝固検査については「使用指針」¹⁾ に参考トリガー値として記載のある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) およびフィブリノゲン値を解析対象とした。各症例における病態

の判断は、担当医のカルテ記載および看護師の経過表から臨床経過を把握し判断した。データ収集のためのツールは電子カルテ (HOPE/EGMAIN-GX, 富士通株式会社) を用いた。本検討における大量出血時の定義は「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン (以下、大量出血ガイドライン)」²⁾ に従い、出血により循環が破綻する、もしくはそのリスクがある患者とした。

トリガー値の遵守は、FFP 使用当日の検査結果で「使用指針」に参考トリガー値として記載のある PT : 30% 以下、APTT : 各医療機関における基準上限の 2 倍以上 (当院は 72 秒以上)、フィブリノゲン値 : 150 mg/dl 以下のいずれかを満たした場合と定義した。

本検討は札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (整理番号 : 312-197)。カルテの閲覧のみを行う非侵襲、非介入の後ろ向き観察研究であり、対象者への情報公開はオプトアウトを用いた。

結 果

1. 患者背景および FFP 使用量 (表 2)

当院で FFP が投与された症例の年齢中央値は 67 歳、性別は男性が 170 症例 (54.5%)、女性が 142 症例 (45.5%) であった。FFP の総使用回数は 483 回であり、凝固検査 (PT, APTT, フィブリノゲン) の測定は FFP 使用当日が 325 回 (67.3%)、2 日前以前および未測定も 119 回 (24.6%) にみられた。1 回使用量は 6 単位以下が 296 回 (61.3%) であったが、20 単位以上の使用も 47 回 (9.7%) にみられた。総使用量は 4,356 単位であった。

1) 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座

2) 札幌医科大学附属病院検査部

3) 札幌医科大学医学部腫瘍内科学講座

4) 北海道医療大学医療技術学部臨床検査学科

[受付日 : 2021 年 8 月 2 日, 受理日 : 2021 年 11 月 4 日]

表1 使用指針に記載されている適応病態および不適切使用

適応病態
1) 凝固因子の補充
a) 複合型凝固障害
i. 肝障害
ii. L-アスパラギナーゼ投与関連
iii. 播種性血管内凝固 (DIC)
iv. 大量出血時
b) 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症
c) クマリン系薬剤 (ワルファリンなど) 効果の緊急補正
2) 血漿因子の補充: 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) および溶血性尿毒症症候群 (HUS)
不適切な使用
1) 循環血漿量減少の改善と補充
2) タンパク質源としての栄養補給
3) 創傷治癒の促進
4) 終末期患者への投与
5) 予防的投与
6) その他
重症感染症の治療, 人工心肺使用時の出血予防など

表3 FFP 使用前の凝固検査測定値

PT, 回 (%)	
≤30 %	28 (5.8)
30 ~ 60 %	168 (34.8)
60 ~ 90 %	146 (30.2)
≥90 %	141 (29.2)
未測定	0 (0.0)
APTT, 回 (%)	
≤36 秒	203 (42.0)
36 ~ 54 秒	158 (32.7)
54 ~ 72 秒	65 (13.5)
≥72 秒	55 (11.4)
未測定	2 (0.4)
フィブリノーゲン, 回 (%)	
≤150 mg/dl	104 (21.5)
150 ~ 250 mg/dl	132 (27.3)
250 ~ 400 mg/dl	158 (32.7)
≥400 mg/dl	64 (13.3)
未測定	25 (5.2)

APTT の当院における基準値の上限: 36 秒

表2 FFP 使用時の患者背景, 凝固検査測定日, FFP 使用量

年齢, 歳	
中央値 (範囲)	67 (16 ~ 96)
性別, 人 (%)	
男性	170 (54.5)
女性	142 (45.5)
総使用回数, 回	483
凝固検査測定日, 回 (%)	
当日	325 (67.3)
前日	39 (8.1)
2 日前~, 未測定	119 (24.6)
1 回使用量, 回 (%)	
2 単位	97 (20.1)
4 単位	127 (26.3)
6 単位	72 (14.9)
8 単位	38 (7.9)
10 ~ 18 単位	102 (21.1)
20 単位 ~	47 (9.7)
総使用量, 単位	4,356

2. FFP 使用前の凝固検査値

当院における FFP 使用前の凝固検査値について、「使用指針」¹⁾における参考トリガー値を照らし合わせると、PT 30% 以下は 28 回 (5.8%), APTT 72 秒以上は 55 回 (11.4%), フィブリノーゲン値 150mg/dl 以下は 104 回 (21.5%) といずれも低率であった (表 3)。

3. 病態別の患者背景

病態別の使用回数は肝障害 89 回, 播種性血管内凝固 (DIC) 76 回, 大量出血 284 回, 不適切使用 20 回であり, 使用指針に記載された病態に非該当が 14 回みられた (表 4)。各病態において年齢に明らかな傾向を認めず, 1 回使用量は大量出血で多い傾向を認めた。処方診療科については各病態の原因となる背景疾患の専門診

療科がそのまま処方上位という結果であった。

不適切使用について投与理由および使用回数(量)は, 創傷治癒の促進 1 回 (4 単位), 終末期患者への投与 1 回 (2 単位), 予防的投与 12 回 (48 単位), 人工心肺使用時の出血予防 6 回 (38 単位) であり, 総使用量に占める不適切使用の割合は 2.1% であった (表 5)。明らかに循環血漿量減少の改善と補充が目的とされた FFP 投与はみられなかった。また, 使用指針非該当については, 造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群 (SOS) 予防 11 回 (22 単位), 不明 3 回 (16 単位) であり, 総使用量に占める使用指針非該当の割合も 0.9% と低率であった。

4. 病態別の FFP 使用前凝固検査値, トリガー値遵守率 (表 6)

凝固検査値の FFP 使用前測定について, 肝障害, DIC では概ね当日に測定されていることに対して (それぞれ 84.7%, 89.5%), 大量出血例における当日測定は 156 回 (54.9%) と低率であった。このように, 大量出血例では多くの場合で FFP 投与直前に凝固検査が施行されておらず, トリガー値遵守率も 23.9% と低率になった。

肝障害のトリガー値遵守率は 35.3% であったが, PT 30~60% が 68 回 (80.0%), フィブリノーゲン値 150~250 mg/dl が 42 回 (49.4%) と, 参考トリガー値間近での使用が高頻度に認められた。DIC についてはトリガー値遵守率が 55.3% と比較的高率であり, 特にフィブリノーゲン値で参考トリガー値を満たす割合が高率であった (34 回, 44.7%)。

考 察

かつて本邦の輸血医療において, FFP およびアルブミン製剤の使用量削減が重要課題と考えられていた³⁾。

表4 病態別の患者背景, FFP 使用量

	肝障害	DIC	大量出血	不適切	非該当
症例数, 人	15	31	246	15	5
使用回数, 回	89	76	284	20	14
総使用量, 単位	412	350	3,464	92	38
年齢中央値, 歳	70	65	67	65	65
性別 (男性), %	66	46	57	75	40
1 回使用量, 回					
2 単位	20	26	34	6	11
4 単位	34	30	54	8	1
6 単位	26	9	30	5	1
8 単位	5	2	31	0	0
10 ~ 18 単位	4	8	89	1	0
20 単位 ~	0	1	46	0	0
処方診療科 上位 3 科 (使用回数, %)	消乳外 (45) 救急 (35) 消内科 (11)	腫血内 (33) 消乳外 (11) 心血外 (11)	心血外 (35) 救急 (30) 消乳外 (8)	救急 (70) 循環内 (10) 整形 (10)	腫血内 (86) 救急 (7) 循環内 (7)

DIC: 播種性血管内凝固症候群

消乳外: 消化器・総合, 乳腺・内分泌外科, 救急: 高度救命救急センター,

消内科: 消化器内科, 腫血内: 腫瘍・血液内科, 心血外: 心臓血管外科,

循環内: 循環器・腎臓・代謝内分泌内科, 整形: 整形外科

表5 不適切な使用および使用指針非該当の病態

投与理由	症例数	使用回数	使用単位数
不適切な使用			
創傷治癒の促進	1	1	4
終末期患者への投与	1	1	2
予防的投与	7	12	48
その他 (人工心肺)	6	6	38
計	15	20	92
非該当			
造血幹細胞移植後 SOS 予防	2	11	22
不明	3	3	16
計	5	14	38

SOS: 肝類洞閉塞症候群

総使用量に占める不適切使用の割合: 2.1% (92/4,356)

総使用量に占める非該当の割合: 0.9% (38/4,356)

その後, FFP およびアルブミン製剤の使用量については「使用指針」¹⁾および「科学的根拠に基づいた使用ガイドライン」⁴⁾⁵⁾の公開や輸血適正使用加算の導入など対策が進められ, 現在では国際的にも平均的な使用量にまで削減されている。しかし, FFP の使用量減少はアルブミン製剤ほどではなく, 近年は横ばいで推移している³⁾。

当院においても, 輸血療法委員会による情報提供等により, 以前と比べて FFP 使用量は減少しているものの, 2015 年度から 2018 年度にかけては FFP/RBC 比で 0.60~0.63 と変化がみられない状態となっている。以上のように, 本邦と当院で同様の傾向として, 様々な対策により FFP 使用量の削減が得られたが, 現在はその傾向が足踏み状態となっている。疾病構造や治療法の

変化により適切な FFP 使用量増加の可能性もあり, これまで通りの病院全体の使用量の評価のみでは不十分と考え, 「使用指針」に提示された病態別に FFP 使用状況を解析し, 適正使用を評価するに至った。

病態別に解析した本検討においてまず注目すべき点は, 大量出血時の約半数で使用前凝固検査が行われていなかった点である (表 6)。多くの施設で同様と思われるが, 当院においても採血後から凝固検査値の確認ができるまで数十分~1 時間を要する。その結果を確認して FFP をオーダーするというのは現実的ではなく, このことが大量出血時に使用前凝固検査が行われない原因と推察される。「使用指針」の大量出血時の項には, 血液検査値なども参考に FFP を投与する, との記載がある。また, 「FFP の使用ガイドライン」⁴⁾では上記凝固検査値はいずれも, FFP 輸注のトリガーとしては十分ではないが, 他に有用なマーカーがないことから, 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, と記載されている。いずれの記載からも, 大量出血時における凝固検査値測定の意義は, トリガー値としてよりもモニタリングによる過剰投与の予防にあると考えられる。当院においても, モニタリングという観点での凝固検査値測定の必要性を担当医へ説明し, FFP 使用量の減少へつなげていきたいと考える。

FFP の適正使用を考える上で, 適切なトリガー値の設定は必須と思われる。前述のように大量出血例において凝固検査 (PT, APTT, フィブリノゲン) がトリガー値として十分ではない以上, リアルタイム性に優れた別の検査が必要となる。「大量出血ガイドライン」²⁾において, Viscoelastic device (血液粘弾性検査) など

表6 病態別の FFP 使用前凝固検査値, トリガー値遵守率

使用回数	肝障害 (85回)	DIC (76回)	大量出血 (284回)	不適切 (20回)	非該当 (18回)
凝固検査測定日, 回					
当日	72	68	156	17	12
前日	6	6	21	0	6
2日前～, 未測定	7	2	107	3	0
PT, 回					
≤30%	7	6	10	2	3
30～60%	68	33	61	4	2
60～90%	9	35	91	10	1
≥90%	1	2	122	4	12
未測定	0	0	0	0	0
APTT, 回					
≤36秒	1	19	164	8	11
36～54秒	39	35	75	4	5
54～72秒	33	11	17	3	1
≥72秒	12	11	27	4	1
未測定	0	0	1	1	0
フィブリノーゲン値, 回					
≤150 mg/dl	16	34	51	3	0
150～250 mg/dl	42	11	68	5	6
250～400 mg/dl	20	16	112	5	5
≥400 mg/dl	0	10	42	5	7
未測定	7	5	11	2	0
トリガー値遵守回数, 回	30	42	68	5	4
トリガー値遵守率, %	35.3	55.3	23.9	25.0	22.2

APTTの当院における基準値の上限: 36秒

の Point-of-care テストを用いたモニタリングが強く推奨され, また同検査は令和2年度診療報酬改定において人工心肺を用いた心臓血管手術で算定可能となった。以上から, 今後多くの施設で普及が進む可能性があり, 当院においても早期に導入を検討すべき検査と思われる。

近年, 大量出血における大量輸血プロトコル(massive transfusion protocol: MTP)の有効性が報告され⁶⁾, 「FFPの使用ガイドライン」⁴⁾でも大量輸血が予想される患者の初期治療において, FFP:赤血球投与比が少なくとも1:2以上となるよう推奨されている。本検討でも大量出血の89.4%(投与回数284回中254回)において, FFP:赤血球投与比1:2以上を満たしていたが, 大量出血時のFFP適正使用の評価基準としてFFP:赤血球投与比も有用と考える。

次に, 本検討での肝障害, DIC例については, 使用前凝固検査は概ね施行されているが, トリガー遵守率は低率という結果であった(表6)。特に参考トリガー値から大きく離れた検査値での使用も散見された。さらに, 不適切使用についても全使用量の2.1%と低率ではあるが確認された(表5)。これらの問題については, FFP払い出しの許可制が有用との報告⁷⁾もあり, 当院においても払い出し基準の作成および基準外オーダーについての輸血部門からの問い合わせについて検討していきたい。

本検討において「使用指針」の「新鮮凍結血漿の適正使用」の項で提示された適応病態と不適切使用(表1)のいずれにも非該当の使用は, 総使用量の0.9%と極めて低率であった。この結果から「使用指針」は大部分の病態を網羅していることが確認された。本検討で非該当と判断した造血幹細胞移植後の肝類洞閉塞症候群(SOS)予防については, 「造血幹細胞移植ガイドライン」⁸⁾において有用性に関する記載がある。このような「適正使用」非該当についての適正性の評価は, より専門的な判断が求められることから, 直接担当医師への確認が必要と思われる。

ここまで, FFPの適正使用における病態別解析の有用性について論述してきた。本検討のように, FFP使用症例を病態別に解析することで, その施設における問題点が明瞭に抽出され, 改善点について議論することが可能となる。さらに適正使用を進めるには, 前述したように払い出し前に病態や凝固検査値を確認し, 基準外のオーダーに対して担当医師へ問い合わせを行うことが必要となるが, それには多くの困難を伴うことが予測される。本検討ではFFP使用後の症例について, 電子カルテを閲覧し病態や凝固検査値の確認を行ったが, 非常に時間を要する作業であった。この作業を検査技師や輸血責任医師がFFP払い出しの際にリアルタイムに行うことは現実的ではない。他の方法としては担当医師からのFFPオーダー時の申告となるが, 一

刻を争う場合もあり、より簡便さが求められる。使用目的（病態）は担当医師によるドロップダウンリストからの選択、直近の凝固検査値の自動表示等、オーダーリングシステムの改良がなければ、特にFFP使用数の多い施設においての介入は困難と思われる。

本検討はFFPの適正使用についての病態別解析という新たな試みであるが、検討過程で判断に難渋するケースも確認された。「使用指針」において、大量輸血を要しない手術や外傷の場合のFFP投与は予防的投与（不適切投与）となるが、大量出血時（適応病態）と予防的投与の客観的な判断基準は現在の「使用指針」および「大量出血ガイドライン」²⁾に記載がない。また、全ての症例および病態に対して一律に判断基準を設けることは困難とも考えられ、本検討の限界と考えた。

結 論

当院におけるFFPの使用目的の大部分に使用指針は対応しており、使用指針の網羅性が確認された。病態別解析により問題点が明瞭となり、改善点を議論することが可能となった。払い出し時の使用目的（病態）および凝固検査値の確認は、さらなる適正使用へつながるものと考えられる。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容は第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会(2021年 東京)において発表した。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針. 平成31年3月.
https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/00049354_6.pdf (2021年7月現在)
- 2) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他：大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌, 65 (1) : 21—92, 2019.
- 3) 牧野茂義, 菅野 仁, 岡本好雄, 他：改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. 日本輸血細胞治療学会誌, 66 (4) : 619—628, 2020.
- 4) 松下 正, 長谷川雄一, 玉井佳子, 他：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 [改訂第2版]. 日本輸血細胞治療学会誌, 65 (3) : 525—537, 2019.
- 5) 安村 敏, 松本雅則, 牧野茂義, 他：科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン (第2版). 日本輸血細胞治療学会誌, 64 (6) : 700—717, 2018.
- 6) Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA, 313 (5): 471—482, 2015.
- 7) 土屋明実, 岩尾憲明, 小池道明：当院における新鮮凍結血漿の適正使用に向けた取り組み. 日本輸血細胞治療学会誌, 64 (3) : 545—549, 2018.
- 8) 日本造血・免疫細胞療法学会ホームページ：造血細胞移植ガイドライン 第1巻 SOS/TA-TMA (2017年9月).
https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_06_06_sos_ta-tma.pdf (2021年7月現在)

APPROPRIATE USE OF FRESH FROZEN PLASMA BY DISEASE-SPECIFIC ANALYSIS

Shingo Tanaka^{1)~3)}, *Ryosei Murai*²⁾, *Ikumi Kitayama*²⁾, *Yuki Katayama*²⁾, *Rena Kijiyama*²⁾, *Mikako Moriai*²⁾, *Akemi Endoh*²⁾, *Koichi Asanuma*²⁾, *Teruo Endoh*⁴⁾, *Satoshi Takahashi*¹⁾²⁾ and *Junji Kato*³⁾

¹⁾Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Division of Laboratory Medicine, Sapporo Medical University Hospital

³⁾Department of Medical Oncology, Sapporo Medical University School of Medicine

⁴⁾Department of Clinical Laboratory Science, School of Medical Technology, Health Sciences University of Hokkaido

Keywords:

fresh frozen plasma, appropriate use, trigger value