科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿の使用ガイドライン（改訂第3版 案）

作成委員

長谷川雄一¹⁾¹⁰⁾ 玉井佳子²⁾¹⁰⁾ 鈴木伸明³⁾¹⁰⁾ 松本剛史⁴⁾¹⁰⁾

中山亨之⁵⁾¹⁰⁾ 山本晃士⁶⁾¹⁰⁾ 宮田茂樹⁷⁾¹⁰⁾ 安村 敏⁸⁾¹⁰⁾

松下 正³⁾¹⁰⁾ 松本雅則⁹⁾¹⁰⁾

- 1) 筑波大学医学医療系茨城県地域臨床教育センター 茨城県立中央病院
- 2) 弘前大学医学部附属病院輸血部
- 3) 名古屋大学医学部附属病院輸血部
- 4) 埼玉医科大学医学部総合医療センター輸血部（輸血細胞医療部・細胞移植療法部）
- 5) 愛知医科大学輸血部
- 6) 日本赤十字社 愛知県血液センター
- 7) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
- 8) 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター
- 9) 奈良県立医科大学血液内科・輸血部
- 10) 日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会

推奨文の作成にあたっては、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルにならい推奨の強さを、「強く推奨する」、「弱く推奨する（提案する、条件付きで推奨する）」、「推奨の強さ「なし」：明確な推奨ができない」と表現することを基本とした。強く推奨する、弱く推奨する、は第2版と同じく1, 2, とそれぞれ推奨文の後に数字で強さを付記した。

推奨の根拠となるエビデンス総体評価を A, B, C, D で表現した。判定の基準は以下の通りである。

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

複数の RCT で一貫性のある結果 RCT のメタアナライシス

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

重要な限界のある、あるいは、1件の RCT 非 RCT

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

複数の観察研究 重大な欠陥あるいは非直線性のある RCT

RCT の結果の不一致

D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

症例集積 症例報告 対照群のない観察研究 専門家の意見委員会の意見

推奨にあたっては費用対効果を考慮しないこととした。更にどの医療施設においても施行しうる医療として FFP の有用性を判断することが話し合われた。

例：疾患 X に関し治療 A が FFP に対して優れていることが明白であるが、治療 A を全ての医療機関で即時に適応することは困難と想定される場合、「疾患 X に関し FFP の使用をしないことを推奨する」と記載することは次善策を否定することとなる。条件付きの使用が推奨される、との判断を優先した。

ガイドライン

CQ 1 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？

CQ 1-1 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, fibrinogen 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 (プロトロンビン時間), APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) は患者アウトカムを改善させる FFP 輸注のトリガーとしては十分ではない。大量輸血の必要な手術・外傷における FFP 使用のトリガー値として明確な閾値は存在せず、引き続きこれらの凝固検査マーカーが悪化した場合に FFP 輸注を考慮すべきである。(推奨の強さ：なし)

フィブリノゲン値は産科領域以外の大量出血においては 150mg/dL, 産科領域の大量出血では 200mg/dL を目安に FFP を使用することを弱く推奨する。(2C)

(解説) 前回のガイドラインにおいて我々は大量出血時に FFP を使用するためのトリガー値は PT, APTT では示せないことを記載した。これらの凝固検査は数値で結果を示すが凝固因子の欠乏レベルと相関するものではない。凝固因子が極度に低下した場合に初めて延長を示す。Collins らはレビューの中で Lloyd らの報告⁴⁾を引いて APTT は出血量に対する感度が悪く PT は出血量に対する相関も観られなかった、としている⁵⁾。後方視的研究では、Massive Transfusion Protocol : MTP を発動した外傷患者を生存者群 (90 名) と死亡者群 (40 名) に分けて比較し、救急施設到着時の PT-INR が生存者は 1.8 ± 0.7 , 死亡者は 2.1 ± 1.1 で統計上有意差があった ($P < 0.05$) が、輸血後の PT-INR には差は無かった

(1.3 ± 0.2 vs 1.4 ± 0.4) とする報告がある⁶⁾。本研究は MTP において FFP:RCC 比が 1:1 である必要性を検討することが第一目的で FFP 輸血の PT-INR トリガー値を調べることは目的になく、PT-INR と生存の間の交絡因子についても述べていない。この論文から直ちに PT-INR が低い時に FFP 輸血を行うべき、という結論を取り出すことはできない。MTP で使われる FFP:RCC 比の理想値を求めた小児を対象にした後方視的研究では、生存に関わる因子の多変量解析を行い、初期 PT, APTT 値は生存の予測因子として関与していないことを報告している⁷⁾。これも第一目的が FFP 輸注のための凝固検査のトリガー値の探索では無いため交絡因子の影響が不明であると判断される。外傷後の治療として FFP, フィブリノゲン, トラネキサム酸を使用した者の死亡率と凝固障害を検討したシステマティックレビューがイタリアのグループから報告されている。ランダム化試験・多変量解析を組み入れた観察研究を対象に文献検索が行われ、凝固障害が外傷の死亡率にもたらす影響を報告した 5 つの論文を抽出したが 4 つの論文は統計手法に問題があり、1 つの論文は統計手法に問題が無かったがフィブリノゲンが高値の場合に死亡率が上がるというパラドキシカルな結果を導き強い信頼性のある報告が無い、とされた⁸⁾。これらのことから、大量輸血の必要な手術・外傷において FFP 投与の基準として通常の凝固検査 PT, APTT を目安

として推奨することは出来ない、と今回の検討でも判断した。

一方で、フィブリノゲンの値は濃度が絶対値で示される。後方視的研究で心臓以外の大手手術において出血量からフィブリノゲン値を推定した研究がある。その研究において、フィブリノゲンの値に関し各症例から観察された FFP の使用トリガー値は 145mg/dL(CI: 124-168mg/dL)であったとしているが、その値がトリガー値として適切であったのかは検討がなされていない⁹⁾。重症鈍的外傷者の受診後初期の凝固検査においてフィブリノゲンが低値であることが生命予後に関係している、とする報告がある¹⁰⁾。この後方視的報告ではフィブリノゲン 130mg/dL 未満は 28 日目の死亡に関連する、と報告している。このようにフィブリノゲン値と死亡率、あるいはその後の出血量に関連した報告はみられフィブリノゲン低値が予後不良と関係していることが明かとなっているが、FFP 輸注のトリガー値を検討した報告ではない。欧州の外傷後の出血と凝固に関するガイドラインにおいても凝固検査は繰り返し施行することを推奨しているが、FFP 輸血のトリガー値については触れられていない¹¹⁾。大量出血においてフィブリノゲン濃縮製剤の使用が低フィブリノゲン血症患者の生命予後を改善させる報告は多いが¹²⁾、FFP 輸血について調べられた報告は PT, APTT 同様にない。

フィブリノゲン濃縮製剤はフィブリノゲン値 150mg/dL をトリガー値として採用することが多いが、*in vitro* の研究において凝血塊を形成するのに必要なフィブリノゲン値が 200mg/dL との報告¹³⁾とフィブリノゲンの健常者の血漿値が 180-410mg/dL 程度であることを勘案して設定されたものと考えられる。単独の凝固因子を高濃度で補充するフィブリノゲン濃縮製剤の投与と、複数の凝固因子を含み、低濃度のフィブリノゲンを投与する FFP ではトリガー値も異なることが推察される。

産科領域以外において大量出血時に FFP 使用のトリガーとなるフィブリノゲン値を科学的根拠をもって示すことは今回の改訂においても出来なかったが、「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」において「血漿フィブリノゲン値<150mg/dl を来す低フィブリノゲン血症では、出血量や同種血製剤の使用量が増加する（エビデンスレベル：B）。複雑な心臓血管外科手術に関連する大量出血患者に対して、フィブリノゲン濃縮製剤あるいはクリオプレシピテートを用いた止血管理をおこなうことを弱く推奨する（推奨度：2C）」と報告され¹⁴⁾、フィブリノゲン値 150mg/dL をフィブリノゲン濃縮製剤が使用不可能な状況において FFP 使用のトリガー値の目安とすることは実臨床の場において妥当なものと考えられる。

さらに、分娩後の大量出血に対する血漿製剤使用のトリガー値をフィブリノゲン値 200mg/dL としているレビュー報告が認められる^{5),15),16)}。これらのレビュー報告では Charbit らの報告を引用しこのトリガー値を提示している¹⁷⁾。本論文は、分娩後の重症出

血者において大量出血と関係する因子を PT, APTT, フィブリノゲン, プロトロンビン, 第 V 凝固因子, 抗凝固因子, 線溶マーカー, アルカリフォスファターゼ, クレアチニンを受診時 (H0) から経時的に測定し, H0 のフィブリノゲンのみが大量出血を予測する, と述べている. 即ち H0 のフィブリノゲンが 400mg/dL の場合の大量出血陰性的中率は 79%, 200mg/dL 以下では陽性的中率が 100%となり, H0 でフィブリノゲンが 100mg/dL 低下するごとに大量出血のリスクは 2.63 倍上がる, としている. Collins らは, 分娩後 2500mL 以上の出血を来した参加患者のフィブリノゲン値は, 200-290mg/dL 以下であった, フィブリノゲン値 200mg/dL 未満は異常出血時間の延長と関連した, と報告している¹⁸⁾. 同様にフランスの産科 106 施設の分娩後出血の悪化とフィブリノゲン値を検討した Cortet らの報告ではフィブリノゲン値が 200-300mg/dL の場合, これ以上の値の者との出血の悪化のオッズ比は 1.90 倍であるが, 200mg/dL 未満では 11.99 倍となる, としている¹⁹⁾. 分娩後の出血に対しフィブリノゲン 200mg/dL をトリガー値として使用することは複数の報告があることから考慮して良いと考える. しかし, トリガー値として前向きに割り付け調査をした報告はないため, 200mg/dL が理想値であるか, については今後の検討を待つ必要がある. 「産科危機的出血の対応指針」においては, フィブリノゲン濃縮製剤をフィブリノゲン 150mg/dL 未満を確認し使用することが推奨されている²⁰⁾. フィブリノゲン濃縮製剤を使用できない施設や状況においては新鮮凍結血漿あるいはクリオプレシピテートの使用が必要となるが, フィブリノゲン濃縮製剤よりもフィブリノゲン回復には大量の製剤を使用する必要があることから, より早期にこれらの製剤を使用することが望ましいと考えられる. FFP 使用のトリガー値としてフィブリノゲン 200mg/dL を弱く推奨する.

CQ 1-2 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) 大量輸血が予想される患者の初期治療においては, 早期に新鮮凍結血漿: 赤血球投与比が 1:1:1 となることを目標とし, 少なくとも 1:2 以上の新鮮凍結血漿量を維持できるように投与することを推奨する. (1C)

(解説) 我々は, 本ガイドライン第 2 回改訂において, massive transfusion protocol: MTP を取り扱った報告を中心にシステマティックレビューを行い, 新鮮凍結血漿: 赤血球投与比に関し, 死亡率をアウトカムとした報告から 1:1 を目指し新鮮凍結血漿を使用することを推奨した. その後, 本学会から 2019 年に「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) が発表され, “大量出血症例に対する massive transfusion protocol (MTP) は推奨されるか? また, FFP: PC: RCC の最適投与比はどれくらいか?”との CQ に対し, 外傷・心臓血管外科・産科領域において, 新鮮凍結血漿: 赤血球が 1:1 となることを目標とし輸血を行うことが推奨度の強さは各領域間で異なるものの, いずれの領域においても推奨された. 上記 3 領域以外における大量出血

症例に対しては、MTP は推奨されるが FFP : PC : RCC の最適投与比についてはエビデンスが不足していることから結論を保留する、とされた¹⁴⁾。大量出血ガイドラインが対象としたレビュー年代以降（2015～）の報告について今回検討を行った。（表 1⁸⁾,^{21,22),25-29), 30~33)}

Meta-analysis は外傷領域で 2、領域を問わないもので 1 見いだされた^{8,21,22)}。いずれの報告も RCT を 2、あるいは 1 のみ挙げている。Holcomb の PROPPR RCT と Nascimento の RCT である^{23),24)}。PROPPR RCT では FFP:RCC が 1:1vs 1:2, Nascimento らの報告は FFP:RCC 1:1 vs 採血結果をもとに調整した標準的輸血で 28 日死亡率を比較していた。これら 2 件の試験の結果は、meta-analysis に供され、重大な出血を伴う成人患者に対して、1:1 の比率を 1:2 または標準治療と比較して死亡リスクを低減する十分な根拠はなかった (risk ratio 1.26 (0.49-3.22 95% CI))²¹⁾。一方で観察研究では外傷、産科領域、非外傷領域のいずれにおいても FFP:RCC 比は高い方が死亡を中心とした予後を改善させるとしている。内科領域、外科領域では FFP:RCC が低い方が生存に有利であるとする報告も観られたが、これは生存者と非生存者の対比から導き出された結果であった²⁵⁾。FFP:RCC 比がどれが最適か、という疑問に答える報告はないが、観察研究では FFP:RCC が上がるに従い死亡率は低減する傾向にあり²⁶⁾、1:1 を目指すとする現在の方針に変更を加えなかった。

CQ2 大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP 輸

の有用性・至適用量はどれくらいか？

CQ2-1 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 の予防的輸注は施行しないことを推奨する。（2B）

（解説） 第 2 回改訂作業を行いこれまでの（推奨）に対し影響を与える強さのエビデンスは見いだせなかった。大量輸血を必要としない外傷・手術では FFP 輸注が益となる論文はなかった。反面、本 CQ に関し FFP 輸注が有益でない、不利益となるとする報告する論文が引き続きみられた。第 2 回改訂においては、重度の凝固障害を呈していない場合には、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 fibrinogen 製剤に対する優位性がないこと³⁴⁾、予防輸注のエビデンスはほとんどないことが複数のメタ解析においても示されている^{35),36)}。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、輸注が益となる論文が見あたらない。Murad らによるメタ解析では、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

の増加はオッズ比: OR 1.22 (95% CI, 0.73~2.03) であったが、輸注による急性肺障害の増加が見られた (OR 2.92; 95%CI, 1.99~4.29)³⁷⁾。観察研究であるが、肝/脾/大腸切除例で FFP 輸注群と非輸注群で、入院期間・合併症 (DIC・静脈血栓症等)・院内死亡がすべて FFP 輸注群で劣性 ($P < 0.001$) であったとの報告を挙げた²³⁾。今回の改訂においても以下の様に「FFP 輸注が非大量出血・非大量輸血例において益となる」とする報告は認められない一方で、不利益を生じるとする報告が認められた。観察研究ではあるが、肝硬変患者の低侵襲手術準備に FFP を投与された 145 件において 20 件 (13.8%) で輸血後に容量過負荷の合併症を発症した³⁸⁾。外傷性脳損傷後に開頭減圧術を受けた 618 例における観察研究では、ロジスティック回帰分析から FFP 輸血が総合併症, ARDS, 肺炎発症の悪化要因とされ, ($P 0.013$), 敗血症 (OR 1.6 95%CI 1.8-2.7, $P 0.090$) と総合的に死亡率と転帰の悪化 (GOS スコア) の独立した要因と示された (死亡率 (OR 1.53, 95%CI 1.089-2.418, $P 0.014$), GOS スコア (OR 1.624, 95%CI 1.019-2.587, $P 0.041$)³⁹⁾。FFP の使用が腫瘍量と関連している背景を示しており慎重な解釈が必要と思われるが、大腸癌肝転移肝切除 127 例の観察研究において周術期に FFP を輸血することは多変量解析において独立した予後不良因子, 出血量の増加因子となることが示された⁴⁰⁾。肝硬変患者の静脈瘤出血 244 例を後方視的に解析した結果では、FFP 輸注が行われた 100 例と FFP 輸注が行われなかった 144 例を比較し、42 日死亡率が FFP 輸注例で有意に増加した (輸注群 37 名, 非輸注群 10 名; OR 9.41, 95% CI 3.71-23.90) と報告された⁴¹⁾。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限局し、「施行しないことを推奨する」とした。

CQ2-2 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ために PT, APTT, フィブリノゲン濃度は有効か?

(推奨) 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ために、特定の患者群ではフィブリノゲン濃度は有用な可能性があるが、一般に有用な PT, APTT, フィブリノゲン濃度の閾値は現状明らかでないため、FFP 輸注は総合的な臨床判断のもと行うことを推奨する。(2D)

(解説) 前回のガイドラインでは、この「大量輸血を必要としない外傷・手術」という条件下において、FFP 投与の必要性と通常凝固検査の関連は 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、輸注後の PT-INR の回復が脳出血後の予後回復の指標になるかもしれない、と報告した Steiner らの論文もあるが⁴²⁾、今回の改訂作業で追加検索した範囲においても FFP 輸注の必要性をあらかじめ決定するために有用な PT, APTT, フィブリノゲン濃度の閾値を明らかにした質の高い報告は認められなかった。ほとんどの報告はこれらの検査値が特定の閾値を超えた場合に FFP を輸注した場合とそうでない場合を比較したもので、これらの検査値を複数の閾値に分けて輸血した結果を比較したものは (大

量輸血を必要としない外傷・手術に関し) 検索できなかった。前回の Steiner らの脳内出血における PT-INR と予後の検討以外に、頭部外傷患者を対象とした研究では、FFP 輸注を受けた患者で、受傷後 3 時間でのフィブリノゲン濃度が 150 mg/dL 以上であった場合により良い予後と関係することが報告されている⁴³⁾。加えてたとえ入院時のフィブリノゲン濃度が 150 mg/dL 以上でも D ダイマーが上昇している場合は 3 時間後のフィブリノゲン減少が予測されるとして、D ダイマーの考慮も提案している。同様に FFP 輸注の効果が見られた報告としては、先天性心疾患の小児患者に対する心臓手術を対象とした報告がある⁴⁴⁾。この報告では、術後 1 時間以内に出血量が 3ml/kg を超える場合で、フィブリノゲン濃度が 200 mg/dl 未満の症例に FFP を投与した群とフィブリノゲン濃縮製剤を投与した群とともに術後の出血量は有意に減少した、とされた。更に、よりフィブリノゲン濃縮製剤投与で有意に減少するものの術後の輸血やその他のアウトカムに対しては FFP 群とフィブリノゲン濃縮製剤群で差がなかったとしている。一方で、外傷患者でフィブリノゲン濃度が 200 mg/dL 未満では、FFP 投与は非投与群と比較して入院期間は有意に減少させるが死亡率は大差なく(ともに 36.7%)、かつ敗血症リスクが他群より有意に高かったとする報告や⁴⁵⁾、PT-INR > 1.5 で侵襲処置を受ける患者に、処置前の FFP 輸注あり、なしで比較した場合、死亡・入院期間・出血について群間で有意差がないが、FFP 輸注群で有意に肺障害が多くなったという報告がある⁴⁶⁾。その他、PT, APTT について FFP 輸注の予測には適応が難しいとする報告もある⁴⁷⁾。以上のように、fibrinogen 濃度については特定の患者群で、特定の濃度を基準に FFP 輸注を実施することの有効性があるかもしれないが、根拠となる報告は(対象とする患者群などが)限定的であり、トリガー値の検索が第一目的で無いことから真のトリガー値であるかは不明である。その他の報告も質の高いものはなく、現時点で FFP 輸注に関してはこれらの検査値だけでなく、臨床状況を総合的に判断して検討する必要があると結論した。

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 輸注は有効か？

CQ3-1 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, fibrinogen 濃度の確認は有効か？

(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、効果を予測したりすることには十分なエビデンスはない。(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⁴⁸⁾。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

用量の推定に寄与するか検討した。今回の改訂に際して3つの本CQに関連した報告が見いだされた。経皮肝生検を受けた患者においてPT-INRを1以下, 1.01~1.50, 1.51以上と分ければINRが大きいほど出血エピソードが多くなることが分かったが, FFPを事前に輸血した場合, INRが1.5になっていたか, なっていなかったかで出血に差は出なかった, との報告があった⁴⁹⁾。経皮肝生検に対するFFPの輸血効果が立証されず, トリガー値も明らかでは無かったと判断される。小児肝移植患者を歴史的に振り返り, 2015年までのPT-INR>3.0でFFP輸血を受けていた群と2015年以降の臨床症状に基づいて輸血を施行した群を比較した報告では, 2015年までの決められた閾値で輸血をする方が移植前のPT-INRは低く, 輸血を受ける比率も多かったが, 移植前の出血, 術中の出血量, 1年生存, 移植片生着率に差は観られなかったことが報告されている⁵⁰⁾。これはPT-INR3.0が小児肝移植患者のFFP輸注の目安にならないことを示唆している。外傷性脳障害に対しFFP輸注を受けた69例と受けなかった311例を比較した報告がある⁵¹⁾。FFPの輸血を受けた者の方が退院時と3か月後のGlasgow Outcome Scale(GOS)は低かった。FFP輸血を受けた者の中では受傷3時間時点でフィブリノゲン値が150mg/dL以上の者が退院時と3か月後のGOSは良かった。フィブリノゲン値が低いことが外傷性脳障害の重症度と関連しているかもしれない, という疑問に作者らは重症度はフィブリノゲン値に関わらず同じであったと返している。フィブリノゲン値を150mg/dL以上に保つべきとする理由になる可能性があるが, 1つの施設での後方視的検討であり, 引き続き本CQの推奨に影響を与える有力なエビデンスにはなり得ない, と判断した。

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?

CQ3-2-(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反応が多いことによりアルブミン加乳酸リンゲル液を置換液とした血漿交換が推奨される。FFPを使用しないことを推奨する。(1A)

(解説) 神経障害に対する機能改善を第一に考慮した。その結果, 血漿交換の意義は明確であるとされている。神経系疾患であるGBP, 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 (3~17%で血圧低下を含む有害事象が生じる) ことから, GBP, CIDPでFFPを使用することは推奨されなかった⁵²⁾。

またDasらの報告においては, GBS, CIDP, 重症筋無力症(MG), 多発性硬化症(MS)の患者をレビューし, GBS, MGに血漿交換が行われるケースが減少していることを述べてい

る⁵³⁾。今回新たに文献を追加して検索した結果も従来の推奨を変えることは無かった。

CQ3-2-(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。後天性 TTP では、診断後できるだけ早期にカプラシズマブを併用し FFP を置換液とした血漿交換を実施すべきである。(1B)

先天性 TTP に対して FFP を使用しないことを弱く推奨する。遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が使用可能となったため、その使用を考慮する。(2B)

(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^{54),55)}。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⁵⁶⁾。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⁵⁷⁾。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⁵⁸⁾。なお、ADAMTS13 を多く含むと報告されている⁵⁹⁾、クリオ上清と FFP の効果を比較した RCT 研究において生存率に差が認められていない⁵⁶⁾。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。今回の検索においては新たに後天性 TTP に対する FFP 使用に関する報告が認められたが、いずれもこれまでの FFP を置換液とした血漿交換の有効性を覆すものでは無かった。2022 年 12 月に抗 VWF 抗体であるカプラシズマブが販売承認をされた。二重盲検振り分け試験において後天性 TTP の治療に血漿交換のみならずカプラシズマブを使用することで血小板回復までの日数の短縮、再発率・TTP 関連イベント・死亡数の減少が認められている⁶⁰⁾。

先天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の治療には、ADAMTS13 の補充が有効である。従来は FFP の定期的な輸注が行われてきたが、2024 年 3 月に遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が保険承認された。Phase3 の国際共同研究において、48 名の先天性 TTP 患者に対し遺伝子組み換え ADAMTS13 と従来治療を無作為割り付けクロスオーバーで試験し、TTP 関連事象の発生は前者において認めず、有害事象も重篤なものはみられなかった、と報告している⁶¹⁾。FFP 輸注はアレルギー反応の有害事象の発生や長時間の点滴輸注が必要であるが、遺伝子組換え ADAMTS13 製剤は少量の静脈内注射で済み、患者の治療の負担を軽減させ QOL を向上させる。したがって、先天性 TTP に対しては、遺伝子組換え ADAMTS13 製剤は、投与の簡便さや患者の QOL 向上の点で FFP よりも優れている。妊娠中には ADAMTS13 の定期補充を強く推奨する。

CQ3-2-(3) ワルファリン効果の是正

(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補正には一般にビタミン 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：PCC の使用が推奨される。PCC が使用可能であれば保険適応のある同剤の使用が望ましい。FFP の使用は PCC が利用できない場合に限り弱く推奨される。(2B)

(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⁶²⁾。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。PCC と FFP を比較検討したメタ解析データが 2019 年に報告された⁶³⁾。17 研究 2606 症例での統合解析がなされ、PCC 治療は FFP 治療と比較して、90 日間の全死因死亡率の低下 (OR 0.60, 95% CI 0.40-0.90, $p = 0.01$)、INR のより良好な回復 (OR 7.36, 95% CI 4.18-12.98, $p < 0.00001$)、および少なくとも 1 つの治療関連有害事象のリスク低下 (OR 0.45, 95% CI 0.26-0.80, $p = 0.006$) が認められた。ビタミン K 拮抗剤関連頭蓋内出血患者では、PCC 治療により 90 日間の全死因死亡率が減少 (OR 0.58, 95% CI 0.35-0.94, $p = 0.03$) および INR のより良好な回復 (OR 6.52, 95% CI 1.66-25.59, $p = 0.007$) をもたらした。血栓形成、赤血球輸血の必要性および輸血量、すべての有害事象、輸液過剰、退院時または 90 日時点での障害については、これら 2 つの間に差は認められなかった。PCC と FFP の使用をワルファリン使用者において比較し、血栓リスクの増大が PCC で観られるか検討したマサチューセッツ総合病院救急部の後方視的観察研究がある⁶⁴⁾。30 日以内の血栓塞栓イベントを比較し、FFP 群で 2.7%、4 因子-PCC 群で 17.7% と PCC 群で血栓リスクの増加があると報告された ($p < 0.001$)。PCC 群では中枢神経系 (CNS) 出血に対する治療が多いため中枢神経出血群においてサブグループ解析が行われたが、FFP 群では 4 例 4.1%、4 因子-PCC 群では 9 例 14.1% とやはり PCC 群の方に血栓傾向が多かった ($p = 0.02$)。一方、頭蓋内手術時と比較し、血栓症の発生が PCC で多いかを検証する後方視的観察研究が報告されていた。傾向スコアマッチングにより、選択バイアスをコントロールし PCC 群 28、FFP 群 35 例と少数の比較となったが、両者において 72 時間以内の血栓症の増加は認められなかった⁶⁵⁾。効果、副反応の点から FFP は PCC が緊急に利用できない場合の代替としての使用にとどめるべきである。

CQ3-2-(4) 肝障害に対し FFP の投与は有効か？

(推奨) 肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は少ない。経験的に重症肝障害に対して FFP が使用されているが、輸血副反応が生ずる可能性もあり、その使用には慎重である必要がある。しかしながら、急性肝不全患者に限っては、大量血漿交換療法が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、肝臓で産生される凝固因子の産生低下だけでなく、血小板減少、肝臓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等を総合的に考慮して考える必要がある。文献検索期間内において、肝硬変患者が観血的手技を受ける際もしくは出血時に FFP 投与をした場合の有用性を検証する 3 つの後ろ向き観察研究^{38),49),66)} と 1 つの前向き介入研究⁶⁷⁾ が報告されている。いずれも凝固機能検査をわずかに改善させるが、出血リスクの軽減や止血能の改善には至らなかった。輸血副反応も認められた。

また FFP 投与の閾値を変化させることにより、急性肝障害により肝臓移植を受けた小児患者の予後に変化があるのかを検証した後ろ向き観察研究が報告されている⁵⁰⁾。施設の方針に従って INR が 3.0 以上で FFP 輸注された患者群 (n=30)、出血や観血的処置の前に臨床的判断に基づいて FFP 輸注された患者群 (n=14) では、移植前出血の発生率・手術時の輸血・1 年患者生存率および移植片生存率に有意差はなかった。FFP 投与に対する直接的な評価とは言えないが、凝固異常が疑われる症例に対する FFP の予防投与は、臨床的な有用性に直結しないと推測される。経験的に重症慢性及び急性肝障害に対して FFP が使用されているのが現状であるが、以上のエビデンスにより適応には慎重である必要がある。大量血漿交換療法 (High-volume plasma exchange: HVPE) は、急性肝不全患者の予後を改善する可能性が示唆されている⁶⁸⁾。文献検索期間内において急性肝不全患者に対し HVPE を施行した場合の有用性を検証する 1 つの後ろ向き観察研究が報告されている⁶⁹⁾。急性肝不全 (ALF) のため肝移植 (LT) 予定の成人患者を対象に HVPE を受けた患者群 (16 名) と HVPE を受けなかった患者群 (16 名) とで比較検討した。HVPE を受けた者と受けなかった者で凝固異常 (INR 4.46 [2.32-6.02] vs 1.48 [1.33-1.76] [] は 95% CI 範囲)、総ビリルビン値 (22.6 [9.1-26.4] vs 8.9 [5.6-11.3], P < 0.05)、アラニンアミノトランスフェラーゼ値 (506 [341-1963] vs 120 [88-315], P < 0.05)、アンモニア値 (130.6 [123.7-143.8] vs 98.2 [84.2-116.5], P < 0.05) は改善した。肝性脳症のグレードの改善は 4 人の患者で観察された。HVPE を受けた 16 人の患者のうち、12 人は LT に移行し、3 人は自然に回復した。HVPE を受けた患者と受けなかった患者の 30 日後の全生存率は、それぞれ 94% と 69% であった (P = 0.068)。SOFA スコアが高い (≧13) 18 人の患者のうち、HVPE を受けた患者の全生存率は、受けなかった患者より有意に良好であった (30 日時点でそれぞれ 91% 対 29%, P < 0.05)。対象人数の少なさ、観察期間の短さ等を考慮に入れる必要があるが、HVPE の有用性が示唆される結果と思われる。

CQ3-2-(5) 急性膵炎

(推奨) 急性膵炎に対し FFP 輸注をしないことを提案する。(2C)

(解説) 今回の改訂作業で追加された文献検索期間においても急性膵炎における FFP の使用に関しての報告は無く、これまでのように検索期間以前に公表された 2 編の報告を参

考とした^{70,71)}。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。

CQ3-2-(6) 単独凝固因子欠乏症 (第 V, 第 XI 因子欠乏症)

(推奨) 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。(推奨の強さ：なし)

(解説) 現在の血液製剤の指針では「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」と記載されている。今回の検索において、第 XI 凝固因子欠乏症の新鮮凍結血漿輸注は、1 例と 3 例の症例報告と妊婦 28 名、64 妊娠の後方視的単施設観察研究が見いだされた。この妊婦を対象とした報告では 18 名の重症欠乏者の内、出血傾向のある 13 例の分娩に 6 回 FFP が使用されたが、分娩後出血は 3 回生じた。一方で、同じ重症・出血傾向のある者の 7 例の分娩においては FFP が使用されず、内 1 回に分娩後出血を来した⁷²⁾。妊娠期という特殊な環境で少数の観察結果であり FFP 使用による不利益も少なかった。先天性プラスミノーゲン欠乏症に対する新鮮凍結血漿の使用以外は凝固因子欠乏、抗凝固因子欠乏に対する新鮮凍結血漿の使用のまとまった報告は見いだせなかった⁷³⁾。引き続きエビデンスは乏しいが医学的蓋然性により第 V, 第 XI 因子欠乏症に対する予防輸注を行って差し支えないと思われる。

CQ3-2-(7) 熱傷に対し FFP の投与は有効か？

(推奨) 重症熱傷症例において感染予防などの目的で FFP を使用しないことを推奨する。(1C)

(解説) 文献検索期間内において、熱傷に対する FFP を用いた 1 つの介入試験⁷⁴⁾ と 4 つの後ろ向き観察研究^{75~78)}が報告されている。介入試験は、小児の広範囲熱傷に対し大量輸血プロトコルの優劣を比較検証するものであり、患者は赤血球と FFP 比が 1:1 もしくは 4:1 の輸血を受けた。小児の広範囲熱傷に対する大量輸血プロトコルの有用性は確立しておらず、また FFP の有用性を直接検証するものでもないため、評価不能と判断する。Sahli らは、同種血液製剤の投与はより多くの有害事象および、より高い死亡率と関連することから、ROTEM 等の POCT を用いた凝固アルゴリズムを設定し、それに従った輸血療法の効果を調査した。その結果、患者 1 人当たり赤血球 33 単位 (95%信頼区間-52.8~-12.9, p=0.002), 新鮮凍結血漿 9 単位 (95%信頼区間-14.7~-2.6, p=0.006), フィブリノゲン 1.4g (95%信頼区間-2.2~-0.5, p=0.001) の使用量が減少した。有意ではなかったが、アルゴリズム治療期間中の感染症の減少 (61.8%対 41.5%, p=0.11) と死亡率の減

少 (38.9%対 26.8%, $p=0.33$) が観察された⁷⁵⁾. FFP 投与の減少は予後の悪化と相関しなかった. Kaserer らは, 全身表面積の 10%以上の熱傷を負い, 外科的治療と集中治療の両方を受けたすべての成人患者を対象とした解析において, FFP 投与は ICU および入院期間の延長と独立して関連していたと報告している (それぞれ日数差 13.7, 95%CI 5.5-21.8, $p=0.001$, および日数差 13.5, 4.6-22.5, $p=0.003$)⁷⁶⁾. Lindsey らは, 肥満患者では実体重に基づく輸血製剤投与は過剰となることから, 理想体重による輸血製剤投与を行い, これら 2 群 (それぞれ 121 名と 40 名) で比較検討した. 理想体重群では透析を必要とする急性腎障害が有意に減少し (5%対 19%, $p=0.03$), 死亡率も改善した (5%対 20%, $p=0.03$)⁷⁷⁾. 間接的な評価となるが, FFP 投与量の減少は予後の悪化と相関しなかった. 一方 Xiao らは, 入院後 48 時間における FFP による凝固障害是正が, 成人重症熱傷患者の 28 日死亡率を低下させることを報告している⁷⁸⁾. 凝固機能障害の早期是正を受けた患者は 290 名で, 凝固機能障害の早期是正を受けなかった患者は 283 名と比較的大規模の研究であるが, どのように指標を用いて FFP を投与したかなどの情報は不明で治療にバイアスが存在した可能性がある. したがって確実性は低いと推測される. 以上より, 文献検索期間内において熱傷に対する FFP の有用性は, 非常に低いと判断される.

CQ3 -2-(8) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

(推奨) HIT に対して血漿を利用した血漿交換は, 人工心肺を使用せざる得ない状況など限定した使用において弱く推奨される. (2C)

(解説) HIT は, 血小板第 4 因子とヘパリン複合体に対する抗体 (HIT 抗体) により, 血小板・単球が活性化し, トロンビンが過剰に産生され生じる血栓性疾患である⁷⁹⁾.

HIT に対する治療は, 基本的にヘパリンの中止とそれ以外の抗凝固剤による血栓の抑制である. HIT に対する FFP を使用した治療は原著が 8, メタ解析・システマティックレビューが 2 報見いだされたが, 原著は症例報告のみであった. RL Morgan らのシステマティックレビューでは心疾患の周術期に血漿交換を行った 17 例においては有害事象が生じなかった, とのみ記載している⁸⁰⁾. 症例報告に使用が限られ, 質の高いシステマティックレビュー, メタ解析も見いだせなかった. 高用量ガンマグロブリンの使用は IgG1 クラスの HIT 抗体が FC γ RIII を介し血小板を刺激することを IgG2 クラスの免疫グロブリンが競合的に阻止し抗血栓に働くと考えられており, 血漿を用いた血漿交換はアルブミンによる血漿交換よりも効果が高いと推定される⁸¹⁾. 知見が限られており, ヘパリンを再使用せざる得ない人工心肺使用が必要な状況などの限定的な状況において, 使用前に HIT 抗体の除去とその作用阻害を目的とし FFP を用いた血漿交換を行う事は, 許容される可能性がある.

CQ3-2-(9) ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) に対し FFP の投与は有効か?

(推奨) ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少 (VITT) に対し,高容量 IVIG に治療抵抗性を示す症例に対して血漿交換を治療選択肢の一つとして行うことを推奨する。(2C)

(解説) VITT は SARS-COV2 に対するワクチンで報告されている血小板減少を伴う血栓症を生じた病態である。ヘパリン起因性血小板減少症と発生メカニズムが近似し,血小板第4因子とワクチン成分の複合体に対する抗体が血小板の活性化を招き生じる,と推定されている⁸²⁾。VITT に対する FFP 投与(血漿交換)に関する比較試験は,現在までのところ報告されていない。VITT による脳静脈血栓を発症した70人の患者を解析した英国の研究によれば,そのうち16人が血漿交換を受けていた。しかし,受けなかった患者と比較して転機(死亡もしくは他人によるケアが必要な重度の後遺症)に改善は,認められなかった($p=0.78$)⁸³⁾。また,VITT による脳静脈血栓を発症した99人の患者(確定症例~可能性症例)を解析した国際研究によれば,高容量 IVIG や血漿交換といった immunomodulation therapy を受けた患者群は,受けなかった患者群と比べ死亡率が低かった(19/65 [29%] vs 24/34 [70%], 調整後 OR = 0.19, 95% CI = 0.06-0.58)⁸⁴⁾。しかし,血漿交換を受けた患者は,4例と少数であり,その臨床的有用性は明らかでない。血漿交換の有用性を報告する case report はいくつかある^{85~88)}。高用量 IVIG 等の治療を施行しても,治療抵抗性だった症例に血漿交換を行い,血小板数の回復や臨床所見の改善が認められている。VITT においては,抗血小板第4因子(PF4)抗体が通常陽性となるが,血漿交換によりその力価を低下させ血小板の活性化を減弱させる可能性がヘパリン起因性血小板減少ヘパリン起因性血小板減少症において報告されている⁸⁹⁾。以上より VITT に対する FFP (血漿交換)のルーチンの使用は推奨されないが,血漿交換に合目的性があることや,高容量 IVIG 施行後の難治例において血漿交換が有効であった症例報告が複数あることから,治療選択肢の一つとして考慮して良いと判断した。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 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: 525-537, 2019.
- 3) 公益財団法人 日本医療機能評価機構ホームページ: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0

<https://minds.jcqhc.or.jp/methods/cpg-development/minds-manual/> (2025年8月現在)

- 4) Lloyd Ld, Bovington R, Kaye A, et al: Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*, 20: 135-141, 2011.
- 5) Collins PW, Bell SF, Lloyd Ld, et al: Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth*, 37: 106-117, 2019.
- 6) Muradov J, Motameni AT, Benns MW, et al: A1:1 FFP to pRBC ratio is not required for the correction of posttraumatic coagulopathy after activation of a massive transfusion protocol. *Am Surg*, 85: e58-e60, 2019.
- 7) Noland DK, Apelt N, Greenwell C, et al: Massive transfusion in pediatric trauma: An ATOMAC perspective. *J Pediatr Surg*, 54: 345-349, 2019.
- 8) Poole D, Cortegiani A, Chierigato A, et al: Blood component therapy and coagulopathy in trauma: A systematic review of the literature from the trauma update group. *PLoS One*, 11: e0164090, 2016.
- 9) Kikura M, Nishino J, Uraoka M: Clinical simulation model of fibrinogen decline during hemorrhage in major noncardiac surgery. *J Surg Res Research*, 261: 43-50, 2021.
- 10) Ishii K, Kinoshita T, Kiridume K, et al: Impact of initial coagulation and fibrinolytic markers on mortality in patients with severe blunt trauma: a multicentre retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 27:25, 2019.
- 11) Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*, 27: 2023.

- 12) 山本晃士, 松永 茂剛, 澤野 誠: 大量出血に対するフィブリノゲン製剤のエビデンスと今後の展開. 日本輸血細胞治療学会誌, 63 : 625-629, 2017.
- 13) Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ: Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an *in vitro* model. Brit J Anaesth, 102: 793-799, 2009.
- 14) 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 : 21-92, 2019.
- 15) Eckel EM and Hess JR: Transfusion practice in trauma resuscitation. South Med J, 110 : 554-558, 2017.
- 16) Matsunaga S, Takai Y, Seki H: Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. J Obstet Gynaecol Res, 45: 13-21, 2019.
- 17) 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.
- 18) Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al: Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. Blood, 124: 1727-1736, 2014.
- 19) Cortet M, Deneux-Tharoux C, Dupont C, et al: Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. Brit J Anaesth, 108: 984-989, 2012.
- 20) 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会, 日本 IVR 学会: 産科危機的出血の対応指針.
https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taiouhishin2022.pdf (2025 年 7 月現在)
- 21) McQuilten ZK, Crightona G, Brunskill S, et al: Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: Results from a systematic review. Transfus Med Rev, 32: 6-15, 2018.
- 22) Luz LT, Shah PS, Strauss R, et al: Does the evidence support the importance of high transfusion ratios of plasma and platelet stored blood cells in improving outcomes in severely injured patients: a systematic review and meta-analyses. Transfusion, 59: 3337-

3349, 2019.

- 23) 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: 471-82, 2015.
- 24) Nascimento B, Callum J, Tien H, et al: Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ*, 185: E583-9, 2013.
- 25) Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, et al: Association between ratio of fresh frozen plasma to red blood cells during massive transfusion and survival among patients without traumatic injury. *JAMA Surg*, 152: 574-580, 2017.
- 26) Bui E, Inaba K, Ebadat A, et al: The impact of increased plasma ratios in massively transfused trauma patients: a prospective analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 42: 519–525, 2016.
- 27) Butler EK, Mills BM, Arbabi S, et al: Association of blood component ratios with 24-hour mortality in injured children receiving massive transfusion. *Critical care med*, 47: 975-983, 2019.
- 28) Roquet F, Neuschwander A, Hamada S, et al: Association of early, high plasma-to-red blood cell transfusion ratio with mortality in adults with severe bleeding after trauma. *JAMA network open*, 2: e1912076, 2019.
- 29) Ünlü A, Yilmaz S, Akbasli IT, et al: MATRA-A: A study on massive transfusion. *Vox Sanguinis*, 116: 880–886, 2021.
- 30) Tanaka H, Matsunaga S, Yamashita T, et al: A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 56: 715-718, 2017.
- 31) Etchill EW, Myers SP, McDaniel LM, et al: Should all massively transfused patients be treated equally? An analysis of massive transfusion ratios in the nontrauma setting. *Crit Care Med*, 45: 1311-1316, 2017.
- 32) Teixeira PG, Inaba K, Karamanos E, et al: The survival impact of plasma to red blood cell ratio in massively transfused non-trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 43: 393-398, 2017.

- 33) Tsukinaga A, Maeda T, Takaki S, et al: Relationship between fresh frozen plasma to packed red blood cell transfusion ratio and mortality in cardiovascular surgery. *J Anesth*, 32: 539-546, 2018.
- 34) Kozek-Langenecker S, Sorensen B, Hess JR, et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
- 35) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139—152, 2004.
- 36) 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.
- 37) Murad MH, Stubbs JR, 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.
- 38) Diaz KE, Tremblay D, Ozturk B, et al: The utility and complications of plasma administration in cirrhotic patients undergoing minimally invasive procedures. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 32: 468-472, 2021.
- 39) Zhang LM, Li R, Zhao XC, et al: Increased transfusion of fresh frozen plasma is associated with mortality or worse functional outcomes after severe traumatic brain injury: A retrospective study. *World Neurosurg*, 104: 381-389, 2017.
- 40) Nakaseko Y, Haruki K, Shiba H, et al: Impact of fresh frozen plasma transfusion on postoperative inflammation and prognosis of colorectal liver metastases. *J Surgical Res*, 226: 157-165, 2018.
- 41) Lisman T, Procopet B: Fresh frozen plasma in treating acute variceal bleeding: Not effective and likely harmful. *Liver Int*, 41: 1710-1712, 2021.
- 42) Steiner T, Poli S, Griebel M, et al: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 15: 566—573, 2016.
- 43) Nakase R, Yokobori S, Takayama Y, et al: A retrospective study of the effect of fibrinogen levels during fresh frozen plasma transfusion in patients with traumatic brain

- injury. *Acta Neurochir*, 161:1943–1953, 2019.
- 44) Massoumi G, Mardani D, Mousavian SM, Bigdelian H: Comparison of the effect of fibrinogen concentrate with fresh frozen plasma (FFP) in management of hypofibrinogenemic bleeding after congenital cardiac surgeries: A clinical trial study. *ARYA Atheroscler*, 14: 248-253, 2018.
- 45) Akbaria E, Safarib S, Hatamabadic H: The effect of fibrinogen concentrate and fresh frozen plasma on the outcome of patients with acute traumatic coagulopathy: A quasi experimental study. *Am J Emerg Med*, 36 :1947–1950, 2018.
- 46) Biu E, Beraj S, Vyshka G, et al: Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill patients: Effective or useless? *Open Access Maced J Med Sci*. 17;6(5):820-823, 2018.
- 47) Zghaibe W, Scheuermann S, Munting K, et al: Clinical utility of the Quantra point-of-care haemostasis analyser during urgent cardiac surgery. *Anaesthesia*, 75: 366–373, 2020.
- 48) Zimmerman JL : Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32: S542-547, 2004.
- 49) Kitchin DR, Del Rio AM, Woods M, et al: Percutaneous liver biopsy and revised coagulation guidelines: a 9-year experience. *Abdom Radiol*, 43: 1494–1501, 2018.
- 50) Lee A, Mendoza J, Brubaker AL, et al: Eliminating international normalized ratio threshold for transfusion in pediatric patients with acute liver failure. *Clin Transplantat*, 34; e13819, 2020.
- 51) Nakae R, Yokobori S, Takayama Y, et al: A retrospective study of the effect of fibrinogen levels during fresh frozen plasma transfusion in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir*, 161: 1943–1953, 2019.
- 52) Mehndirattaand MM and Hughes RA. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003906, 2012.
- 53) Das J, Chauhan VD, Mills D, et al: Therapeutic plasma exchange in neurological disorders: Experience from a tertiary neuroscience centre. *Transfus Apher Sci*, 58:102654, 2019.
- 54) 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.
- 55) Tsai HM, Lian EC: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339: 1585-1594, 1998.
 - 56) 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.
 - 57) Amorosi EL, Ultmann JE: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*, 45: 139-159, 1966.
 - 58) Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, et al: The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*, 41: 68-74, 2004.
 - 59) 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.
 - 60) Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al: Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 380: 335-346, 2019.
 - 61) Scully M, Antun A, Cataland SR, et al: Recombinant ADAMTS13 in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 390:1584-1596, 2024.
 - 62) O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11-28, 2004.
 - 63) Hill R, Han TS, Lubomirova I, et al. Prothrombin complex concentrates are superior to fresh frozen plasma for emergency reversal of vitamin K antagonists: A meta-analysis in 2606 subjects. *Drugs*, 79(14):1557-1565, 2019.
 - 64) Maguire M, Fuh L, Goldstein JN, et al: Thromboembolic risk of 4-factor prothrombin complex concentrate versus fresh frozen plasma for urgent warfarin reversal in the emergency department. *West J Emerg Med*, 20: 619-625, 2019.
 - 65) Agarwal P, Abdullah KG, Ramayya AG, et al: A retrospective propensity score-matched early thromboembolic event analysis of prothrombin complex concentrate vs fresh frozen plasma for warfarin reversal prior to emergency neurosurgical procedures. *Neurosurg*, 82:

877-886, 2018.

- 66) Baruah S, Bajpai M: Effect of FFP transfusion on international normalized ratio in liver disease patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 234 : 719-722, 2018.
- 67) Rassi AB, d'Amico EA, Tripodi A, et al: Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: Effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *J Hepatol*, 72: 85-94, 2020.
- 68) Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*, 64: 69-78, 2016.
- 69) Kim JE, Chun S, Sinn DH, et al: Initial experience with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *J Clin Apher*, 36: 379-389, 2021.
- 70) 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*, 3: 207—214, 1991.
- 71) 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.
- 72) Gerber GF, Klute KA, Chapin J et al: Peri- and postpartum management of patients with factor XI deficiency. *Clin Appl Thromb Hemost*, 25: 1-8, 2019.
- 73) Kızılocak H, Ozdemir N, Dikme G et al: Treatment of plasminogen deficiency patients with fresh frozen plasma. *Pediatr Blood Cancer*, 65: e26779, 2018.
- 74) Tejiram S, Sen S, Romanowski KS, et al: Examining 1:1 vs 4:1 packed red blood cell to fresh frozen plasma ratio transfusion during pediatric burn excision. *J Burn Care Res*, 41: 443-449, 2020.
- 75) Sahli SD, Pedrazzi N, Braun J, et al: Effect of a factor-based coagulation management on blood product use after major burn injury: A retrospective cohort study. *Burns*, 47: 1486-1494, 2021.
- 76) Kaserer A, Rossler J, Slankamenac K, et al: Impact of allogeneic blood transfusions on clinical outcomes in severely burned patients. *Burns*, 46: 1083-1090, 2020.
- 77) Lindsey L, Purvis MV, Miles D, et al: An adjusted ideal body weight index formula with

- fresh frozen plasma (FFP) rescue decreases fluid creep during burn resuscitation. *Ann Burns Fire Disasters*, 33: 216-223, 2020.
- 78) Xiao K, Zhao F, Liao X, Le A. Early correction of coagulopathy reduces the 28-day mortality in adult patients with large-area burns. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 46: 851-857, 2021.
- 79) ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン作成委員会：ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン. *血栓止血誌* 32 (6): 737-782, 2021
- 80) Morgan RL, Ashoorion V, Cuker A, et al: Management of heparin-induced thrombocytopenia: systematic reviews and meta-analyses. *Blood Adv*, 4: 5184-5193, 2020.
- 81) 宮田茂樹: 外傷領域におけるヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) - 重度組織損傷や炎症は HIT 免疫応答を誘導しうる -. *日外傷会誌* 34 : 137-148, 2020.
- 82) Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*, 384:2124-30, 2021.
- 83) Perry RJ, Tamborska A, Singh B, et al: Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*, 398(10306):1147-1156, 2021.
- 84) Scutelnic A, Krzywicka K, Mbroh J, et al: Management of cerebral venous thrombosis due to adenoviral COVID-19 vaccination. *Ann Neurol*, 92:562-573, 2022.
- 85) Alalwan AA, Abou Trabeh A, Premchandran D, Razeem M: COVID-19 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: A case series. *Cureus*, 13: e17862, 2021.
- 86) Patriquin CJ, Laroche V, Selby R, et al: Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*, 385:857-859, 2021.
- 87) Major A, Carll T, Chan CW, et al: Refractory vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) managed with delayed therapeutic plasma exchange (TPE). *J Clin Apher*, 37:117-121, 2022.
- 88) Fan SB, Tsai MJ, Kuo MC, Chuang CH: Therapeutic plasma exchange for refractory vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Kaohsiung J Med Sci*, 38:804-805, 2022.

89) Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, et al: Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood*, 125:195-198, 2015.

表1-1

CQ1-2の考察に関わる報告

area	reporter	year	study type	population	intervention	comparator	outcome	ref.
外傷	Poole	2016	meta-analysis				3つの命題に対する論文の検索が行われた。その中で、FFP:RCCの固定比率輸血は生存率を上げるか？という命題に対して正確度の高い研究は1件であった（HolcombのPROPPR試験）。そこでは1:1輸血が1:2輸血に対して生存率を12%増加させることができなかったことが示された。 これら以外の観察研究の精度は極めて低いか低かった。	8
外傷	Luz	2019	meta-analysis	成人外傷患者			主要アウトカムは24時間死亡率および30日死亡率。副次的アウトカムはABPへの曝露と凝固障害の改善。メタアナリシスはランダム効果モデルを用いて実施した。結果：55件の研究（ランダム化2件、観察53件）が組み入れられ、バイアスのリスクはそれぞれ低、中程度で、エビデンスの質は全体的に低かった。McQuiltenの論文と同じ2件のRCTでは死亡率に差は認められなかった（オッズ比[OR]、1.35；95%信頼区間[CI]、0.40-4.59）。観察研究では、FFP:赤血球比が高い方が死亡率が低い（OR、1:1 vs <1:1で0.38 [95%CI、0.22-0.68]；OR、1:1.5 vs <1:1.5で0.42 [95%CI、0.22-0.81]；OR、1:2 vs <1:2で0.47 [95%CI、0.31-0.71]）。	22
外傷	Bui	2016	前方視的観察	24時間にRCC10単位以上の輸血を受けた患者	FFP:RCC $\geq$ 1:1.5	FFP:RCC $\leq$ 1:1.5	最初の24時間の治療後にFFP:PRBC比が1:1.5以上になると、1:1.5未満になった患者に比べ、大量輸血された外傷患者の生存率が有意に改善する FFP:PRBC ratio AOR (95 % CI) Adj-p R2 AUC (95 % CI) 1:8 0.67 (0.15, 0.93) <0.001 0.456 0.85 (0.78, 0.92) 1:4 0.54 (0.19, 0.90) <0.001 0.463 0.86 (0.81, 0.94) 1:3 0.35 (0.09, 0.73) <0.001 0.474 0.89 (0.85, 0.95) 1:2 0.21 (0.09, 0.45) <0.001 0.503 0.90 (0.82, 0.96) 1:1.5 0.10 (0.03, 0.41) <0.001 0.593 0.91 (0.84, 0.99)	26
外傷	Butler	2019	後方視的観察	24時間に40mL/Kg以上の輸血を受けた小児外傷患者583名	FFP:RCC>1:1 FFP:RCC 1:1-1:2	FFP:RCC<1:2	FFP:RCCが高い群と中間群は低い群 (<1:2) と比較して、それぞれ51%（調整相対リスク、0.49；95%CI、0.27-0.87；p = 0.02）と40%（調整相対リスク、0.60；95%CI、0.39-0.92；p = 0.02）が低かった。	27
外傷	Roquet	2019	後方視的観察	フランスの外傷データベースから抽出された患者	FFP:RCC>1:1.5	FFP:RCC $\leq$ 1:1.5	506人の患者（56.4%）は高比率で輸血を受け、391人（43.6%）は低比率で輸血を受けた。高い輸血比率は30日間死亡率の有意な低下と関連していた（ハザード比、0.74；95%CI、0.58-0.94；P = 0.01）。完全なデータがある患者のみを分析した場合でも、高い輸血比率は30日間死亡率の低下と関連していた（ハザード比、0.57；95%CI、0.33-0.97；P = 0.04）。	28
外傷	Ünlü	2021	後方視的観察	24時間にRCC10単位以上の輸血を受けた患者	FFP:RCC $\geq$ 1:1.5	FFP:RCC $\leq$ 1:1.5	外傷患者における入院死亡率は、高FFP 47.6%および低FFP 86.6%であり、この差は統計的に有意（P = 0.03）	29

area	reporter	year	study type	population	intervention	comparator	outcome	ref.
産科	Tanaka	2017	systematic review	産科大量出血患者			Bonnet 2011, Matsunaga 2012, Green 2016, Gutierrez 2012, Tanaka 2016の報告（どれも観察研究）をもとにFFP:RCC 1:1以上が止血管理には重要であると結論している。	30
非外傷	Etchill	2017	前方視的観察	大量輸血された非外傷患者	FFP:RCC>1:2	FFP:RCC<=1:2	新鮮凍結血漿比が高いこと (>1:2) は、ベースライン特性および疾患の重症度でコントロールした後では30日死亡率の増加とは関連していなかった。	31
非外傷	Teixeira	2017	後方視的観察	非外傷大量輸血患者 24時間以内死亡は除く	FFP:RCC比の比較		非外傷大量輸血患者においてFFP:RCC比率を 1:8 未満、1:3~1:8、1:3~1:2となるに従い死亡率が減少し (45 % for ratio ≤1:8, 33 % for ratio >1:8 and ≤1:3, 27 % for ratio >1:3 and ≤1:2 and 25 % for ratio >1:2)、1:3以上であることが重要 (AOR [95 % CI]: 3.24 [1.24-8.47]; p = 0.016)、としているが、それ以上の比率でも改善効果がある。	32
非外傷	Mesar	2017	後方視的観察研究	大量輸血を受けた非外傷患者	生存者	非生存者	生存者と非生存者のFFP:RBC比率はほぼ同じ：生存者の比率は1:1.5（四分位範囲[IQR]、1:1.1-1:2.2）、非生存者の比率は1:1.4（IQR、1:1.1-1:1.9; P = 0.43）。高いFFP:RBC比率と低いFFP:RBC比率のサブグループ間で30日死亡率の調整オッズ比（aOR）に差はなかった（aOR、1.10; 95% CI、0.72-1.70; P = 0.65）。 血管手術では、高いFFP:RBC比率のサブグループが死亡率において有利であった（aOR、0.16; 95% CI、0.03-0.79; P = 0.02）。 一般外科および内科では、低いFFP:RBC比率のサブグループが死亡率において有利であった。一般外科：aOR、4.27（95% CI、1.28-14.22; P = 0.02）；内科：aOR、8.48（95% CI、1.50-47.75; P = 0.02）。	25
心臓血管	Tsukinaga	2018	後方視的観察	心臓血管手術患者	FFP:RCC 1以上	FFP:RCC 1未満	FFP/RBC比率が高いことは、大量輸血を受けた心臓血管手術患者において、死亡、脳卒中、心筋梗塞のリスク低減と関連していた。（死亡率 3.0% vs 8.8%、p = 0.001; 脳卒中率0.7% vs 6.4%、p < 0.001; 心筋梗塞率1.0% vs 3.2%、p = 0.047）	33
N/A	McQuilten	2018	meta-analysis				6つの終了したRCTの内、2つのFFP:RCCを取り扱った論文でmeta-analysisを行う。1つはFFP:RCCが1:1vs 1:2、1つは1:1 vs 1:4 outcomeは28日死亡率。これら2件の試験の結果は、より高い輸血比率がより多くのFFPと血小板の輸血と関連していたが、死亡率や有害事象に関して有意な差がないことを示唆した。限られた証拠に基づいて、重大な出血を伴う成人患者に対して、1:1の比率を1:2または標準治療と比較して推奨する十分な根拠はなかった。（HR 1.26 (0.49-3.22)）	21

第2版と第3版の改訂箇所一覧

第2版	第3版
<p>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, fibrinogen 濃度はどれくらいか</p>	
<p>大量輸血の必要な手術・外傷において PT (プロトロンビン時間), APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間), fibrinogen 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).</p>	<p>大量輸血の必要な手術・外傷において PT (プロトロンビン時間), APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) は患者アウトカムを改善させる FFP 輸注のトリガーとしては十分ではない。大量輸血の必要な手術・外傷における FFP 使用のトリガー値として明確な閾値は存在せず, 引き続きこれらの凝固検査マーカーが悪化した場合に FFP 輸注を考慮すべきである。(推奨の強さ: なし)</p> <p>フィブリノゲン値は産科領域以外の大量出血においては 150mg/dL, 産科領域の大量出血では 200mg/dL を目安に FFP を使用することを弱く推奨する。(2C)</p> <p>PT, APTT に関するトリガー値の推奨根拠は今回も見いだせなかったが、フィブリノゲンに関して目安を提示した。</p>
<p>CQ2-1 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?</p>	
<p>大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防輸注は (原則として) 施行しないことを推奨する (2B).</p>	<p>大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防的輸注は施行しないことを推奨する。(2B)</p> <p>FFP 輸注が不利益となる報告が引き続きあり“原則として”を省いた。</p>
<p>CQ2-2 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, fibrinogen 濃度は有用か?</p>	

<p>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，fibrinogen 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)</p>	<p>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ために，特定の患者群ではフィブリノゲン濃度は有用な可能性があるが，一般に有用な PT，APTT，フィブリノゲン濃度の閾値は現状明らかでないため，FFP 輸注は総合的な臨床判断のもと行うことを推奨する．(2D)</p> <p>推奨のエビデンスを形成しうる報告が見いだせず，エビデンスレベルを D とした．</p>
<p>CQ3-2-(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？ 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)</p>	
<p>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．なお，先天性 TTP に対する治療法は，現状では FFP 輸注しかないので，FFP 輸注を推奨する (1B)</p>	<p>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．後天性 TTP では，診断後できるだけ早期にカプラシズマブを併用し FFP を置換液とした血漿交換を実施すべきである．(1B)</p> <p>先天性 TTP に対して FFP を使用しないことを弱く推奨する．遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が使用可能となったため，その使用を考慮する．(2B)</p> <p>後天性 TTP に対するカプラシズマブ，先天性 TTP に対する遺伝子組み換え ADAMTS13 の使用が可能となったため変更が必要となった．</p>
<p>CQ3-2-(3) 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？ ワルファリン効果の是正</p>	
<p>FFP はワルファリン効果の是正に関してはその凝血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</p>	<p>FFP はワルファリン効果の是正に関してはその凝血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補正には一般にビタミン 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</p>

<p>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).</p>	<p>プロトロンビン複合体製剤：PCCの使用が推奨される.PCCが使用可能であれば保険適応のある同剤の使用が望ましい。FFPの使用はPCCが利用できない場合に限り弱く推奨される。(2B)</p> <p>今回の改訂にあたり,PCCが使用できない状況においてFFPの使用が不適切とすることは出来ない,と判断された.PCCのFFPに対する優位性のエビデンスが蓄積されてきており2Cを2Bとした。</p>
<p>CQ3-2-(4) 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？ 肝障害</p>	
<p>肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は少ない。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や急性肝不全には有効である可能性がある (2C).</p>	<p>肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は少ない。経験的に重症肝障害に対して FFP が使用されているが, 輸血副反応が生ずる可能性もあり, その使用には慎重である必要がある.しかしながら, 急性肝不全患者に限っては, 大量血漿交換療法が有効である可能性がある。(2C)</p> <p>急性肝不全患者に対する大量血漿交換療法に関する報告が複数認められ記載を決定した。</p>
<p>CQ3-2-(5) 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？ 急性膵炎</p>	
<p>急性膵炎に対する FFP 投与は推奨されない (2C)</p>	<p>急性膵炎に対し FFP 輸注をしないことを提案する。(2C)</p> <p>急性膵炎に対する FFP 使用に関し、文献が非常に少ないために弱い推奨とすべきである,と判断し表現を変えた。</p>
<p>CQ3-2-(7) 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？ 熱傷に対し FFP の使用は有効か？</p>	
<p>重症熱傷における感染予防などの目的で</p>	<p>重症熱傷症例において感染予防などの目的</p>

<p>FFP を使用することは推奨されない.</p>	<p>で FFP を使用しないことを推奨する. (1C)</p> <p>熱傷の全ての場面で使用を制限するのではない、という記載は従来通りである. 幾つかの論文が検索期間内に見出されたことを受け、推奨度を記載した.</p>
<p>CQ3-2-(8) 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? ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)</p>	
	<p>新規に CQ を設定した.</p>
<p>CQ3-2-(9) 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? ワクチン起因性免疫性血栓性血小板減少症 (VITT) に対し FFP の投与は有効か?</p>	
	<p>新規に CQ を設定した.</p>