

# 4

## 基調講演

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ついて

〔座長〕 東邦大学 医学部

小山 信 彌

〔講師〕 東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座

香 取 信 之

（座長：小山先生）

それでは、第 18 回東京都輸血療法研究会の第 2 部を開催させていただきます。第 2 部は、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についてです。本日は東京慈恵会医科大学の香取先生にご講演いただきます。

40 年ぐらい前の話ですが、私が外科医になった頃はそれこそ 10/30 の法則があり、ヘモグロビンが 10、ヘマトクリットが 30 まで下がったら輸血をする時代から自己血等が増えて、だいぶ時代が変わってきました。さまざまな研究が進められてガイドラインができましたが、AMED の資金を使い、平成 30 年 3 月に新しくガイドラインが出ましたので、今回はこのような形でもってご講演をお願いすることになりました。

本日講演していただく香取信之先生のご紹介を少しさせていただきます。香取先生は 1994 年に慶應大学医学部を卒業され、麻酔科に入局されています。その後、済生会横浜市南部病院、東京都立大塚病院、国立埼玉病院等を経て、再び 2000 年に慶應大学に戻ってこられました。

その後も幾つかの病院に出張され、2002 年からは米国に留学しています。2004 年から慶應大学の助教になり、2013 年から専任講師、そして、2019 年から東京慈恵会医科大学の麻酔科学講座で准教授をされています。

先生は手術管理等に大変造詣が深い方で、今回この手術管理に対する輸血の考え方等を含めてご講演いただきたいと思います。先生、よろしく申し上げます。

【スライド1】

小山先生、過分なご紹介をいただき、ありがとうございます。本日この研究会にお招きいただいたこと、心より御礼申し上げます。

それでは、大量出血症例に対する血液製剤の使用のガイドラインについてお話しします。

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

---

東京慈恵会医科大学 麻酔科学講座  
香取信之

第18回東京都輸血療法研究会 2019.11.19

まず、大量出血にまつわるお話ですが、日本麻酔科学会では偶発症例調査を行っており、このスライドは2009年から2011年の第4次調査で術後30日以内に亡くなった患者さんの死亡原因を調べたものです。1位が術前合併症としての出血性ショック、2位は手術が原因としての大量出血、これは術後出血も含まれます。この2つで全体の43%を占めています。

また、詳細に調査し始めた2005年以来、この2つが常にトップ2を占める状況で、さらに術中の心停止の原因に至っては41%が出血・凝固異常が関連していたという結果が得られました。

従って出血の治療は適切に行わないと、非常に予後が悪く、現在の重要な課題であると言えます。

【スライド2】

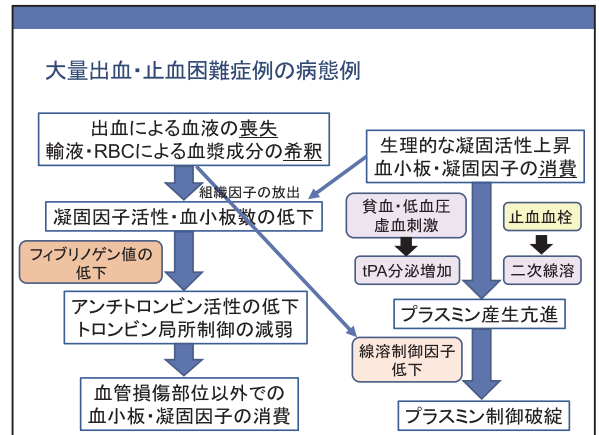
術後30日以内の死亡原因  
(日本麻酔科学会 第4次偶発症例調査 2009-2011年)

	原因	症例数	割合
1	術前合併症としての出血性ショック	454	26.2%
2	手術が原因の大量出血(含 術後再出血)	291	16.8%
術中心停止の原因 → 41%は出血・凝固異常			
6	術中発症の急性冠症候群・心不全	50	2.9%
7	呼吸器系術前合併症	50	2.9%
8	手術手技	46	2.7%
9	麻酔管理	32	1.8%
10	肺塞栓	28	1.6%

第3次調査以来(2004年以降)、トップ2は不動。

【スライド3】

大量出血の際の病態の例を一つ挙げてみます。出血すると、まずは血液が体から喪失してしまい、そこに循環状態を維持するための輸液や赤血球製剤が投与されますが、これによって血液成分の希釈が生じます。一方で止血のために生理的に凝固活性が上昇し、血小板や凝固因子がどんどん消費されていきます。



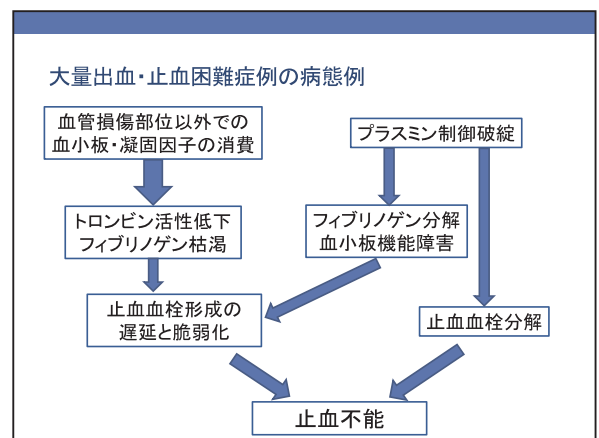
さらに血管損傷部位から喪失された組織因子の放出などがあり、全身で凝固因子の活性化、血小板の低下が生じます。最近では凝固因子の活性化によって最も早く低下する凝固因子がフィブリノゲンであるといわれています。

そして、時間とともに病態がさらに進行し、凝固因子だけではなく、凝固活性を制御するアンチトロンビンの活性も低下し、それによってトロンビンの血管損傷部位局所での制御ができなくなります。すると、血管損傷部位以外にも血小板や凝固因子の消費が生じます。

さらに出血によって貧血や低血圧、血管皮細胞への虚血刺激が加わり、そこから組織型の plasminogen activator が分泌されます。また、止血血栓ができる、そこを足場として線溶活性が上昇していくので、プラスミンの産生が亢進する方向に傾きます。一方でプラスミンを制御する因子も血液希釈などによって活性が低下してしまい、プラスミンの制御が非常に困難な状況になります。

【スライド4】

そして、時間とともに病態が進行して徐々にトロンビンの活性が低下し、フィブリノゲンは枯渇していきます。さらにプラスミンの制御が破綻していますので、フィブリンだけではなく、フィブリノゲンも分解されて血小板機能も障害されます。

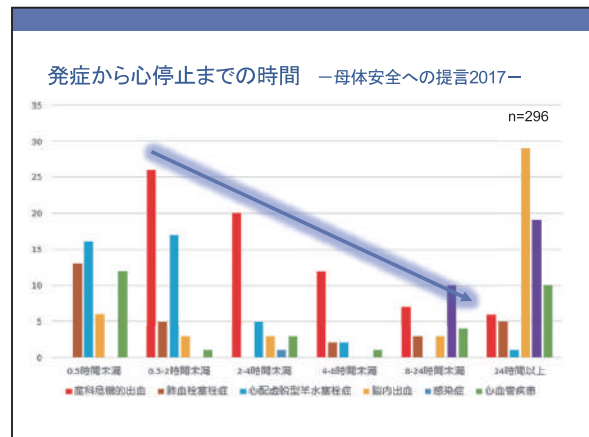


これらによって止血血栓形成の遅延と脆弱化が生じるとともに、プラスミンによる

血栓の分解が生じますので、最終的には全く止血ができない状態になります。もちろんこの病態は一例ですので、診療領域や事象の起点となることによって進行のスピードなどが異なります。

【スライド5】

「母体安全への提言」に産科危機的出血を発症してどのぐらいの時間で心停止に至るかというグラフが示されています。これを見ると、産科危機的出血を来した方が心停止に至るまで最も多いのは30分から2時間、そして、時間の経過とともに心停止を来す患者さんが徐々に減少することが分かります。すなわち大量出血症例は発症早期に適切な治療を行うことによって、心停止という重篤なイベントを回避できる可能性を示していると言えます。



【スライド6】

大量出血症例の特徴を挙げてみると、まず循環破綻から心停止までの重篤な病態に陥り、生命に危険を及ぼす予後不良の病態であること。そして、診療領域によって凝固障害の病態や進行速度が異なる。時間の経過とともに病態が変化し、より治療困難となる。治療の遅れが生命予後に大きく影響します。さらに時間の経過とともに病態が変化、悪化し、より治療困難となります。そして、この治療の遅れが生命予後に大きく影響しますので、迅速かつ効果的な治療により早期の止血を達成すれば、生命予後の改善を期待できるとも言えます。

**大量出血症例の特徴**

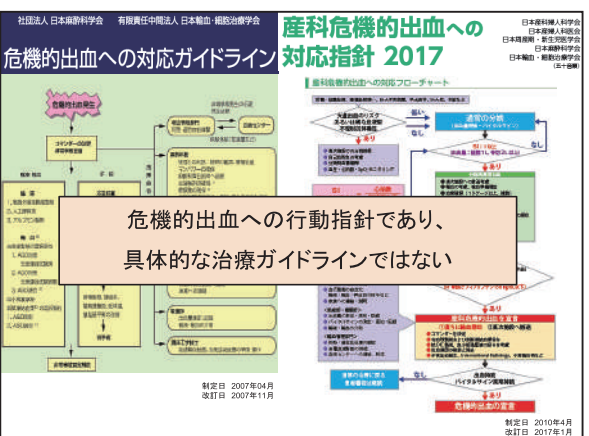
- ・ 循環破綻から生命に危機を及ぼす予後不良の病態である。
- ・ 診療領域によって凝固障害の病態や進行速度が異なる。
- ・ 時間の経過とともに病態が変化し、より治療困難となる。
- ・ 治療の遅れが生命予後に影響する。

↓

迅速かつ効果的な治療によって早期の止血を達成すれば生命予後の改善を期待できる。

【スライド7】

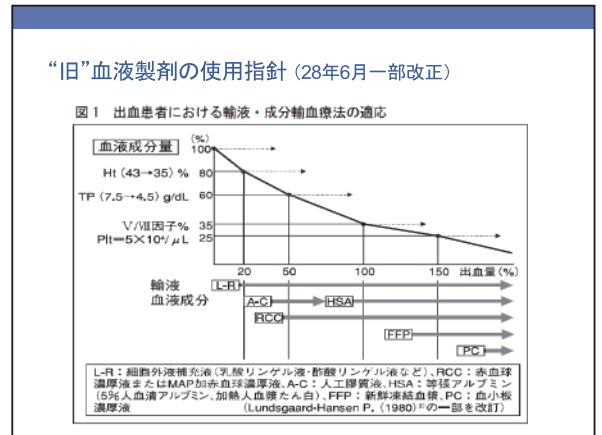
この状況に対して日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会と関連学会では、大量出血の対応を標準化する目的で2007年に危機的出血への対応ガイドライン、2010年には産科危機的出血への対応指針を策定し、このような病態にどのように対応すべきかを示しています。



しかし、これらのガイドラインは危機的出血のときにどのように行動するかということに趣旨を置いた行動指針であり、病態をどのように改善するかという具体的な治療のガイドラインではありません。

【スライド8】

大量出血の治療の基本は輸血です。日本では厚生労働省の血液製剤の使用指針が輸血療法のガイドラインになりますが、平成26年6月改正版で示されている出血患者における輸液、成分輸血療法の適用の図を見ると、凝固異常の治療に必要な FFP や血小板の投与は、循環血液量の 100%以上の出血をしたところで示唆されています。



しかし、この前の段階で晶質液や人工膠質液、赤血球製剤などが投与されており、これらの製剤の投与によって希釈性凝固障害が増悪することが指摘されています。このような病態では効果的な止血を得るのは困難であり、この指針の図と実臨床との乖離を指摘する声が現場から上がっていました。

一方、欧米では、特に 2000 年以降に出血患者を対象とした臨床研究のデータが多く報告されるようになりました。それによって大量出血の病態と効果的な治療が少しずつ明らかになってきました。

【スライド9】

その結果、特にヨーロッパを中心に、大量出血治療のガイドラインが公表されるようになり、ヨーロッパの麻酔科学会では 2013 年に周術期大量出血治療ガイドラインを策定し、2017 年にはその改訂版が公表されています。

**EJA**  
**EJA**

Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270-382

Eur J Anaesthesiol 2017; 34:332-395

**GUIDELINES**

**Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology**

First update 2016

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Guidrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V.L. Pitarch, Susan Mallett, Jens Meier, Zeolt L. Molnar, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Jakob Stensballe, Philippe J.F. Van der Linden, Anne J. Wikkelse, Patrick Wouters, Piet Wyffels and Kai Zacharowski

また、大量出血治療ガイドラインがさまざまな診療領域においても公表されており、例えば外傷領域であれば、ヨーロッパの外傷学会のガイドラインは2007年に最初にリリースされ、その後、2019年に第5版が出されています。

【スライド10】

外傷領域のガイドライン

Available online <http://ccforum.com/content/15/1/R17>

Rossaint et al. *Critical Care* 2010, **14**:R52  
<https://ccforum.com/content/14/2/R52>

Spahn et al. *Critical Care* 2013, **17**:R76  
<http://ccforum.com/content/17/2/R76>

Rossaint et al. *Critical Care* (2019) 23:100  
DOI 10.1186/s13054-019-2347-3

Spahn et al. *Critical Care* (2019) 23:38  
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>

**RESEARCH** Open Access

**The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition**

Donat R. Spahn<sup>1</sup>, Bertil Bouillon<sup>2</sup>, Vledimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Jacques Duranteau<sup>7</sup>, Daniela Filipescu<sup>8</sup>, Beverley J. Hunt<sup>9</sup>, Radko Komadinal<sup>10</sup>, Marc Maegele<sup>11</sup>, Giuseppe Nardi<sup>12</sup>, Louis Riddez<sup>13</sup>, Charles-Marc Samama<sup>14</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>15</sup> and Rolf Rossaint<sup>16</sup>

また、ヨーロッパの心臓領域における治療のガイドラインや

【スライド11】

心臓外科領域のガイドライン

Journal of Cardiovascular and Transcatheter Interventions 17 (2018) 99-108

Contents lists available at ScienceDirect

**ScienceDirect**

journal homepage: [www.jcvaonline.com](http://www.jcvaonline.com)

**2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery**

The Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA)

Christa Boer (EACTA Chairperson)<sup>1,2,3</sup>, Michael I. Meesters<sup>1,2</sup>, Milan Mijolevic<sup>1</sup>, Umberto Benedetto<sup>1</sup>, Daniel Bolliger<sup>1,2</sup>, Christian von Heymann<sup>1,2</sup>, Anders Jeppsson<sup>1</sup>, Andreas Koster<sup>1,2</sup>, Ruben L. Osnabrugge<sup>1</sup>, Marco Ranucci<sup>1,2</sup>, Hanne Berg Ravn<sup>1,2,3</sup>, Alexander B.A. Vonk<sup>1</sup>, Alexander Wahba<sup>1</sup>, Domenico Pagano (EACTS Chairperson)<sup>4,5</sup>

産科領域のガイドラインなどが策定されています。

【スライド12】

産科領域のガイドライン

**Patient blood management in obstetrics: prevention and treatment of postpartum haemorrhage. A NATA consensus statement**

A multidisciplinary consensus statement developed by the Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA) in collaboration with the International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)

Manuel Muñoz<sup>1,2</sup>, Jakob Stensballe<sup>3,4</sup>, Anne-Sophie Ducloy-Bouthors<sup>5</sup>, Marie-Pierre Bonnet<sup>1</sup>, Edoardo De Robertis<sup>6,7</sup>, Ino Fornet<sup>8</sup>, François Goffinet<sup>9</sup>, Stefan Hofer<sup>10</sup>, Wolfgang Holzgrev<sup>11,12</sup>, Susana Manrique<sup>13</sup>, Jacky Nizard<sup>14,15</sup>, François Christy<sup>5</sup>, Charles-Marc Samama<sup>16,17</sup>, Jean-François Hardy<sup>18,19</sup>

Blood Transfus 2019; 17: 112-6.

【スライド13】

このような世界的な状況の中、日本においても日本輸血・細胞治療学会が科学的根拠に基づく輸血ガイドライン策定に関する研究班を立ち上げて、輸血、そして出血治療に関する臨床研究を基に、さまざまな診療領域における血液製剤の適応と治療指標を製剤別に解析し、血液製剤の使用に関するクリニカルクエスチョンに、客観的評価による推奨を提示しました。このガイドラインはその後、血液製剤の使用指針に反映され、ここ数年、急速に改訂が進んだことは皆さまもよくご存じだと思います。

**輸血ガイドラインの策定**

AMED医薬品等規制調和・評価研究事業  
(H25-27年度)  
「科学的根拠に基づく輸血ガイドライン策定等に関する研究」

「血液製剤の使用指針」

輸血療法・出血治療に関する臨床試験をもとに様々な診療領域における血液製剤の適応と治療指標を製剤種別に解析し、血液製剤の使用に関するClinical Questionに客観的評価による推奨を提示。

平成31年3月  
厚生労働省医薬・生活衛生局

一方で大量出血治療は非常に特殊な領域であり、輸血用血液製剤のみでなく、マルチモダルな治療が必要なことから、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作成に関する研究班が立ち上がりました。

【スライド14】

**AMED医薬品等規制調和・評価研究事業  
(H27-29年度)**

**「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作成に関する研究」**

4つのCQを設定し、心臓血管外科、外傷、産科、その他の4領域に分けて推奨文を作成。Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014に準じて、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決定。

この研究班は昨年度末まで国立循環器病研究センターにいらっしゃった宮田茂樹先生を研究代表者として、輸血部の先生方や心臓外科、救急科、産婦人科、麻酔科など、広い診療領域の医師によって構成されました。

【スライド15】

**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研究班**

- 研究代表者  
宮田茂樹(国立循環器病研究センター 血液管理室長、現 日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所 研究開発部長)
- 研究分担者(50音順、2018年3月31日時点)  
板倉敦夫(順天堂大学医学部産婦人科学講座 教授)、上田裕一(地方独立行政法人 奈良県立病院機構奈良県総合医療センター 総長)、唯水草彦(名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学 教授)、大北 裕(神戸大学医学部 心臓血管外科学 教授)、大西佳彦(国立循環器病研究センター 手術部 部長)、香取信之(慶應義塾大学 麻酔学教室 専任講師)、久志本成樹(東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野 教授)、佐々木啓明(国立循環器病研究センター 心臓血管外科 医長)、志水秀行(慶應義塾大学心臓血管外科 教授)、西村邦宏(国立循環器病研究センター 統計解析室 室長)、西脇公俊(名古屋大学大学院医学系研究科 麻酔・蘇生医学分野 教授)、松下 正(名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授)
- 研究協力者(50音順、2018年3月31日時点)  
小川 寛(京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学教室 助教)、紀野修一(日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長)、久保隆彦(医療法人社団シロタクリニック 名誉院長)、齋藤伸行(日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター 病院講師)、田中裕史(神戸大学医学部 心臓血管外科低侵襲外科 特命教授)、田村高廣(名古屋大学医学部附属病院 麻酔科 病院助教)、中井隆彦(国立循環器病研究センター 統計解析室 上級研究員)、藤井 聡(旭川医科大学 臨床検査室学講座 教授)、前田琢彦(国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長)、前田平生(埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部 客員教授)、牧野真太郎(順天堂大学医学部産婦人科学講座 准教授)、松永茂剛(埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 講師)

## 【スライド16】

ガイドライン作成に当たって、4つのクリニカルクエスチョンを設定しました。1つ目が大量出血症例のクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤投与は推奨されるか。また、輸注開始トリガー値はどれぐらいか。2つ目は大量出血症例に対するMassive Transfusion Protocol (MTP) が推奨されるか。また、赤血球、FFP、血小板の最適投与比はどれぐらいか。3つ目は大量輸血療法において PCC、Prothrombin Complex Concentrate や recombinant 活性型第Ⅶ因子製剤は推奨されるか。4つ目は、大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるかとしました。

16

**Clinical Questions**

CQ1. 大量出血症例へのクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤の投与は推奨されるか？  
また、輸注開始トリガー値はどれぐらいか？

CQ2. 大量出血症例に対するmassive transfusion protocol (MTP) は推奨されるか？  
また、RCC:FFP:PCの最適投与比はどれぐらいか？

CQ3. 大量輸血療法においてPCC (Prothrombin Complex Concentrate) や recombinant VIIa (rFVIIa) は推奨されるか？

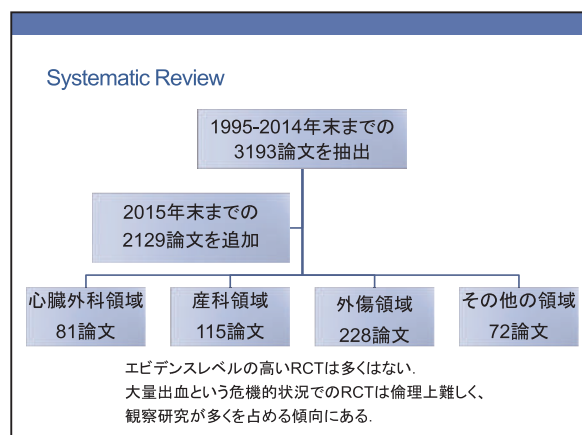
CQ4. 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

## 【スライド17】

推奨度の作成に当たって 1995 年から 2014 年末までの 3,193 論文を抽出し、その後、2015 年末までの 2,129 論文を追加し、これらを心臓外科、産科、外傷、その他の領域、4つの領域それぞれで選定しました。

その結果、心臓外科領域では 81 論文、産科領域は 115 論文、外傷領域は 228 論文、その他の領域では 72 論文を選択し、これ

らの論文についてシステマチックレビューを行い、推奨度を作成しました。ただ、これらの論文は、エビデンスレベルの高い RCT があまり多く含まれていませんでした。やはり大量出血という危機的状況での RCT は倫理上、非常に難しく、観察研究が多く占める傾向が見られました。





【スライド 18】

推奨度の推奨グレードは Minds のガイドライン作成マニュアルに従い、推奨の強さは「強く推奨する」と「弱く推奨する」という 2 つのみです。そして、エビデンスの強さは A から D まで、強い確信がある A から、ほとんど確信ができない D の 4 つに分けられました。

**推奨グレード**

- 推奨の強さ
  1. 強く推奨する
  2. 弱く推奨する
  
- エビデンスの強さ
  - A) 強く確信がある
  - B) 中程度の確信がある
  - C) 確信は限定的
  - D) ほとんど確信できない

【スライド 19】

推奨文の詳細はガイドラインをご覧になっていただきたいのですが、本日は簡単な表にまとめてみました。

まず、クリニカルクエスション 1、「大量出血症例へのクリオ、フィブリノゲン製剤等は推奨されるか、また、その開始トリガー値は？」ですが、まずクリオの投与については心臓外科、産科、外傷領域では推

	クリオの投与	フィブリノゲン製剤の投与	トリガー値 (フィブリノゲン濃度)	その他
心臓血管外科	推奨 (2C)	推奨 (2C)	150 mg/dL	POC機器でのモニタリングを推奨 (1B)
産科	推奨 (2C)	推奨 (2C)	150-200 mg/dL	
外傷	推奨 (2C)	推奨 (2C)	150 mg/dL	
その他	推奨なし (D)	推奨 (2C)		

奨 (2C) としました。一方でその他の領域、例えば肝臓外科の手術などの領域では、エビデンスレベルを評価できる論文が少なかったため、今回は推奨なしという結果です。

一方、フィブリノゲン製剤の投与については、全ての領域において 2C での推奨となりました。そして、フィブリノゲン製剤の投与のトリガー値ですが、フィブリノゲン濃度で大体 150 から 200mg/dl、心臓外科領域ではこれらの製剤の投与に当たって、Point-of-care のフィブリノゲン濃度の測定機器、血液粘弾性試験などでのモニタリングすることを 1B で推奨しました。

【スライド20】

そして、2 つ目のクエスチョンは、「大量出血症例に対する MTP が推奨されるか？また、血液製剤の最適投与比は？」です。まず MTP に関しては全ての領域において 2C での推奨としました。

そして、血液製剤の投与比は、赤血球、FFP、血小板、それぞれが 1 対 1 対 1、もしくは赤血球よりも FFP の投与量が多い

ことを推奨しました。一方でその他の領域においては、エビデンスが得られなかったので、MTP は推奨するものの投与比については推奨していません。

CQ 2. 大量出血症例に対するMTPは推奨されるか？ また、RCC:FFP:PCの最適投与比は？		
	MTP	血液製剤の投与比率
心臓血管外科	推奨 (2C)	RCC:FFP:PC 1:1:1 (少なくとも FFP/RCC > 1)
産科	推奨 (2C)	FFP/RCC > 1
外傷	推奨 (2C)	RCC:FFP:PC 1:1:1 (少なくとも FFP:PC:RCC ≥ 1:1:2)
その他	推奨 (2C)	推奨なし

【スライド21】

3 つ目のクリニカルクエスチョン、「大量輸血症例において PCC や recombinant 活性化型第VII因子製剤の投与は推奨されるか？」に対しては、まず recombinant の第VII因子製剤は、心臓外科と産科は 2C で推奨としましたが、外傷およびその他の領域においては非投与を 2C で推奨していません。すなわち、この領域ではむしろ投与しないほうが良いという結果となりました。

PCC は、ワルファリンの拮抗薬として承認されており、この領域においては十分なエビデンスがありますが、非ワルファリン患者、出血患者に対する投与に関しては、心臓外科領域では 2C での推奨となりましたが、その以外の領域では十分なエビデンスがないので、推奨なしという形になりました。

そして、これらの製剤を投与する場合でも、通常の止血療法で反応がない場合に限定しています。輸血療法、抗線溶療法など、あらゆる治療を行ったにもかかわらず、止血が得られずに生命に危機が及ぶと考えられる場合に限定して、これらの製剤を使用するとしました。また、recombinant の第VII因子製剤については、予防投与は 1B で否定しています。さらに一度投与してうまく効かず、もう一度投与しようという再投与に対しては 2B で否定しています。

CQ 3. 大量輸血症例においてPCCやrFVIIaの投与は推奨されるか？				
	rFVIIa	PCC (非ワルファリン患者)	投与量	その他
心臓血管外科	推奨 (2C)	推奨 (2C)	rFVIIa: 40-80 µg/kg PCC: 20-30 IU/kg	通常の止血療法に反応がない場合に限定 rFVIIaの予防的投与を否定(1B)、再投与を否定(2B)
産科	推奨 (2C)	推奨なし (D)		全ての輸血療法に反応がなく、生命に危機が及ぶと考えられる場合に限定。
外傷	非投与を推奨 (2C)	推奨なし (D)		
その他	非投与を推奨 (2D)	推奨なし (D)		

【スライド22】

4 つ目のクリニカルクエスチョン、「大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？」に対しては、心臓外科領域は 2C ですが、それ以外の領域では 2B での推奨としました。心臓外科領域においては、高用量のトラネキサム酸の投与によってけいれんの発生が報告されていますので、高用量の投与には注意が必要です。

**CQ 4. 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？**

	トラネキサム酸の投与	その他
心臓血管外科	推奨(2C)	高用量では痙攣の発生が増加
産科	推奨(2B)	出産後3時間以内に投与
外傷	推奨(2B)	重症度に関係なく、発症後3時間以内に投与
その他	推奨(2B)	出血が予想される場合または線溶亢進による大量出血の場合

一方で産科領域や外傷領域では、発症後 3 時間以内にトラネキサム酸を投与することを推奨しています。その他の領域においては、出血が予想される場合も投与を推奨する形にしました。

【スライド23】

各 CQ に対する推奨をまとめると、まず CQ1 はフィブリノゲン製剤の投与は全ての領域で推奨されます。クリオは心臓外科、産科、外傷では推奨されますが、それ以外の領域では推奨はありません。

そして、これらの製剤の投与開始トリガー値は、フィブリノゲン濃度で 150 から 200mg/dl となります。MTP は全ての領域で推奨されます。最適投与比はおおむね 1 対 1 対 1 となります。PCC については、心臓外科領域のみで推奨されますが、それ以外での効果は評価できませんでした。recombinant の第VII因子製剤は心臓外科、産科でのみ推奨されますが、それ以外の領域では投与しないことが推奨されています。最後に、抗線溶療法は全ての領域で推奨されるという結果になりました。

**各CQに対する推奨**

CQ1. フィブリノゲン製剤の投与はすべての領域で推奨される。  
クリオは心臓外科・産科・外傷では推奨される。  
輸注開始トリガー値は150-200 mg/dL

CQ2. MTPはすべての領域で推奨される。  
RCC:FFP:PCの最適投与比は 1:1:1 (FFP/RCC > 1)

CQ3. PCCは心臓血管外科領域でのみ推奨される。  
(それ以外は効果不明)  
rFVIIaは心臓血管外科および産科領域でのみ推奨される。  
それ以外の領域では投与しないことが推奨される。

CQ4. 抗線溶療法はすべての領域で推奨される。

【スライド 24】

一方で今回のガイドラインはまだ課題があります。今回は救命を優先した輸血用血液製剤だけではなく、保険適用外の血漿分画製剤を治療手段として検討しました。フィブリノゲン製剤、PCC、recombinantの第VII因子製剤の課題は、まず通常はこれらの製剤を投与するに当たって院内での審議が必要になります。

フィブリノゲン製剤、PCC、rFVIIaの課題

- 通常は院内での審議が必要
  - 投与基準
    - ・ フィブリノゲンは一定の基準が提示されているが、PCCやrFVIIaを使用する際の基準は？
  - コマンダー(投与決定者)
  - 副作用・合併症への対応
    - ・ 不幸な転帰となった場合の因果関係
    - ・ 医薬品副作用被害救済制度の範囲外？
  - 費用負担
    - ・ 病院負担(特にrFVIIaは高額)
- 患者・家族の承諾が必要
- 緊急的に必要になった場合は？

投与基準に関しては、フィブリノゲンはおおむね 150 から 200mg/dl でいいかと思いますが、PCC や第VII因子製剤を投与する際の基準についてはまだ曖昧なままです。そして、誰が投与の決定者になるのか、副作用や合併症への対応、投与したにもかかわらず、不幸な転帰となった場合の製剤との因果関係、副作用が生じた場合に医薬品副作用被害救済制度の範囲外である可能性について考えなければいけません。

また、これらの製剤は保険適用外の使用となるので、費用は病院負担になります。製剤投与に際しては患者と家族の承諾が必要です。緊急的に投与が必要になったにもかかわらず、事前に承諾書を得ていない場合はどのようにするのかを考えておかなければなりません。

【スライド 25】

次に各製剤の薬価ですが、フィブリノゲン製剤は通常 3g から 5g 投与しますので、この投与量だと大体 7 万 7,000 円から 13 万円、そして、PCC はケイセントラを体重当たり 30 単位投与した場合は 10 万円、recombinant の第VII因子製剤は体重 50 キログラムで、80 μg /kg を投与した場合に 33 万円と非常に高額な製剤です。これらの製剤を実際に院内に常備できるのか、そして、一体どのぐらい在庫をそろえておけばいいのかなどの課題があると思います。

フィブリノゲン製剤、PCC、rFVIIaの課題

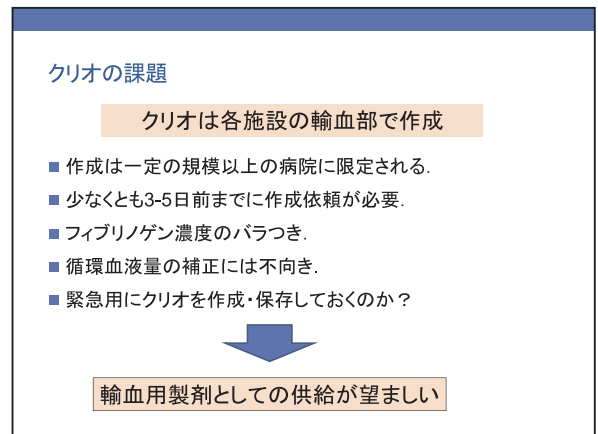
- フィブリノゲン製剤(フィブリノゲンHT)
  - 1g: 25,681円
  - 通常は3-5gを投与するので、77,043円~128,405円
- PCC(ケイセントラまたはPPSB-HT)
  - ケイセントラであれば、500単位: 35,652円、1000単位: 66,433円
  - 体重50kg、30IU/kgとして1500単位投与すると、102,085円
- rFVIIa(ノボセプンHI)
  - 2mg: 166,143円、5mg: 406,316円
  - 体重50kg、80μg/kgとして、332,286円

院内に常備できるのか？  
在庫はどの程度必要か？

## 【スライド26】

また、クリオは現在、各施設での輸血部で作製することになります。従って作製は一定規模以上の病院に限定されますし、少なくとも数日前までの作成依頼が必要となります。原料となる FFP 内のフィブリノゲン濃度にばらつきがあるので、当然ながら出来上がったクリオにもフィブリノゲン濃度のばらつきが生じます。

一方で用量の負荷が少ないことは心臓に対してメリットになることもありますが、循環血液量の補正には不向きです。そして、緊急用にクリオを作成・保存していくのかを考えなければいけません。クリオに関しては、できれば輸血用製剤としての供給が望ましいと言えます。

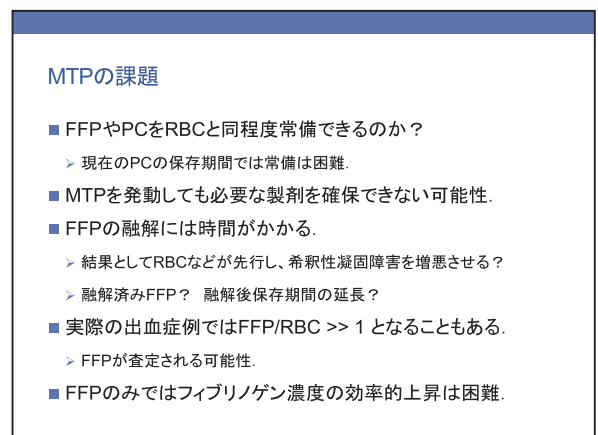


## 【スライド27】

また、MTP についても課題があります。FFP や血小板、赤血球と同程度常備できるのかを考えなければいけません。MTP を発動しても十分な製剤がなければ、必要な製剤を確保できない可能性もありますし、FFP の融解に時間がかかるので、結果として赤血球などが先行してしまい、希釈性凝固障害を増悪させるのではないかという危惧があります。従って融解済みの FFP の準備、融解後の保存期間の延長なども、今後の課題になるのではないかと思います。

さらに、実際の大量出血症例では、FFP と赤血球の比が 1 を大きく超えてしまうことがあります。循環血液量を補正するために大量の FFP が投与されることもあるので、FFP が査定される可能性も十分に考えなければいけません。

また、FFP のみではフィブリノゲン濃度の上昇効率が非常に悪いという点にも注意が必要です。

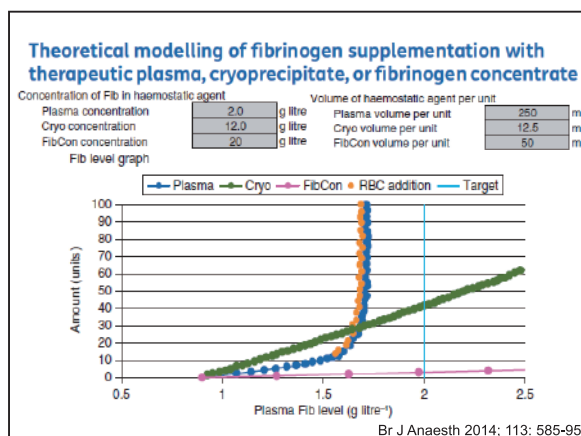


【スライド 28】

クリオと FFP、フィブリノゲン製剤を投与して、どのくらい効率的にフィブリノゲン濃度が上がるかというシミュレーションを行った研究があります。一番下のラインがフィブリノゲン製剤ですが、フィブリノゲン製剤はほとんど容量負荷なくフィブリノゲン濃度を上昇させることができます。

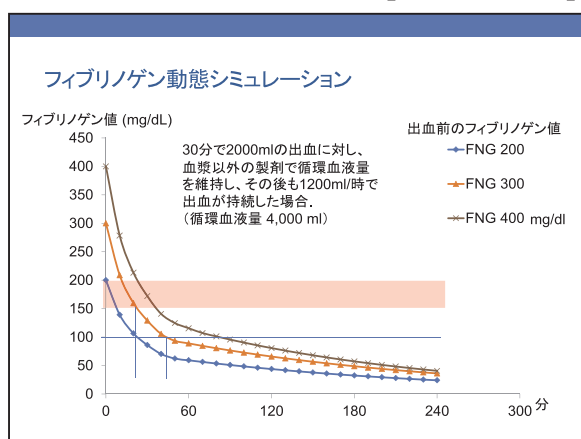
しかし、FFP では、最初は徐々にフィブ

リノゲン濃度が上昇しますが、そのうちフィブリノゲン濃度が頭打ちになり、それ以上は循環負荷になるのみで、フィブリノゲン濃度は全く上昇しません。



【スライド 29】

また、出血している状況ではフィブリノゲン濃度がどんどん低下します。これは出血患者さんを想定したフィブリノゲン動態シミュレーションですが、フィブリノゲン濃度が 200、300、400 というスタートラインから始めると、時間の経過とともに急速にフィブリノゲン濃度が低下することが分かります。



当たり前のことかもしれませんが、そもそもフィブリノゲン濃度の高い患者さんが投与閾値である 150 から止血限界閾値である 100 まで達するには比較時間があるのに対して、フィブリノゲン濃度が 200 からスタートした患者さんは、150 から 100 まで低下するのにほとんど時間がありません。このような状況では FFP を融解している時間ではなく、FFP は効果的な治療となりにくいと考えられます。

## 【スライド30】

今回策定したガイドラインもやはりまだ現実との差があります。しかし、今回のガイドラインは、大量出血患者の予後改善につながる適切な輸血療法を実施するための判断を支援するガイドラインです。本ガイドラインによって、これまでは個別の判断によって行われていた凝固因子製剤の適用外使用を含めた出血治療に関する知識を整理、共有し、各施設で実施可能な治療体制整備が可能になると考えています。

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

- ・大量出血患者の予後改善につながる適切な輸血療法を実施するための判断を支援するガイドライン。
- ・凝固因子製剤の適応外使用を含めた出血治療に関する知識を共有し、各施設での治療体制整備が可能。
- ・必ずしも日本の診療体制や輸血療法、保険診療と一致するものではない。
- ・日本で未承認である製剤の開発推進に寄与し、早期の薬事承認、患者予後改善につながることを期待したい。

しかし、今回評価の対象となった研究報告は、日本とは医療環境の異なる欧米からのものがほとんどです。従って本ガイドラインの内容をそのまま実施することは、必ずしも日本の診療体制や輸血療法、保険診療と整合するものではありません。

とはいえ、今後さらなる知見を収集してガイドラインの質を高めることによって、日本で未承認の製剤の開発推進に寄与し、最終的には患者さんの予後改善につながることを期待したいと考えています。ご清聴、ありがとうございました。

(座長：小山先生)

先生、どうもありがとうございました。ただ、頭の中はクエスチョンマークがたくさん付いている気がします。皆さんはいかがでしょう。少し時間をいただいて、フロアからご質問を受けたいと思いますがいかがですか。

先生、推奨レベルが全部2ですが、2ということは「弱く推奨する」のですよね。

(香取先生)

そうです。

(座長：小山先生)

「強く推奨する」ものはないのですか。

(香取先生)

出血治療という非常に危機的な状況において、エビデンスレベルの高い研究はなかなか存在しないという現実があるので、残念なことに1として推奨できるものはありませんでした。ただ、この領域においてはやむを得ないことかと考えています。

(座長：小山先生)

われわれが実際に臨床に即して大量出血したときに、少し乱暴な言い方ですが、このガイドラインからこのようにしろというものは見いだせないということでもいいですか。

(香取先生)

日本においてもフィブリノゲン製剤が使われている現状がありました。ただ、それに関してはこれといったまとまった指針がなく、各医師が自分自身で調べたり、勉強した内容を患者さんに反映させる形で行われてきました。今回のようにガイドラインという形で統合することによって、もう少し治療基準を明らかにすることができるのではないかと考えました。

ただ、やはりガイドライン作成マニュアルに従ってやることになると、あくまでもエビデンスに基づいた客観的評価を行わなければならないので、今回のような少し歯切れの悪いことになっているとは思いますが。現在もいろいろな文献が集まっていますから、今回の策定にとどまらず、第2版、第3版と改訂していくことによって、もっと臨床の現場で使いやすく分かりやすいガイドラインにしていくことができると思います。

(座長：小山先生)

フロアはいかがでしょう。後ろの方、どうぞ。

(質問者)

貴重なご講演をありがとうございました。関東甲信越ブロック血液センターの日野と申します。日赤の立場からこのような質問するのも恐縮ですが、今回はMTPに関することが書かれており、海外では院内で血小板を在庫していたり、また、Thawed plasmaがあるという背景で日本とは状況が違うというお話がありました。

私どもは血液製剤を供給する立場ですが、医療機関よりMTPが発動されて即座に血小板製剤が欲しいと、強い要望があった際に、実際にどのぐらいの時間を待っていただけるのかという根拠があれば教えてください。



**(香取先生)**

まず血小板製剤が必要になるタイミングは、やはりそもそも出血を来したきっかけや病態によってかなり変わってくるので、一概に言えることはないと思います。ただ、例えば心臓外科領域では、人工心肺を使うので、その間に検査することできちんと血液学的な変化を捉えることができるはずです。

この先、どのタイミングで止血困難になるだろうという予測を立てることもできるので、そのような診療領域においては、個々の医師がきちんと検査をした情報を事前に把握して予測する作業を行うことで、どれくらいの時間が必要なのか判定できると思います。

ただ、例えば産科出血のように突然出血して、しかも病態の進行が早い状況においては、もちろん今すぐに欲しいという要望が出ることもあると思います。例えば手術室や現場で製剤が欲しいという状況であっても、院内でも輸血部にその状況が伝わりにくかったり、ましてや血液を供給していただくセンターにはますますその状況が分かりづらかったりすることがあります。

私の希望ではありますが、血液センターにただ何が幾つ欲しいということだけではなく、病態をある程度伝えて、Urgency、Emergencyの程度を伝えることで、その製剤をどのくらい早く欲しいのかを伝えることができるシステムになっていけばと考えています。

**(質問者)**

病態によった協調体制が大事だと思いました。ありがとうございます。

**(座長：小山先生)**

どうもありがとうございました。他にいかがでしょうか。輸血部の方、どなたかご質問はどうですか。このガイドラインについてでも、そうでなくてもよろしいですがいかがでしょうか。

血小板は少しいろいろ頭が痛いところではありますが、普通の心臓外科の手術でもほとんど使いませんので、解離性大動脈瘤の緊急手術のときぐらいかと思います。でも、これはいろいろなガイドラインといっても、非常に微妙なガイドラインですね。

**(香取先生)**

今回はあくまでも救命を第一としました。救命のために適用外の製剤を使用することは、今までは個々の医師の判断に任されていたので、医師の心理的なストレスが大きかったと思います。しかし、このようなガイドラインが出ることによって、治療への安心感を持たせると同時に治療に関する知識を共有することもできるのではないかと思います。

(座長：小山先生)

どうぞ。

(質問者)

がん研究有明病院の医療安全管理部にいる薬剤師のネモトと申します。今日は貴重な講演、ありがとうございました。

当院では手術件数がかかなり多く、肝臓がんを中心とする出血リスクの高い治療に対して、フィブリノゲン製剤とノボセブンの適応を院内で審議しています。それで今回こちらの講演を聞きに来たので、少し場違いな質問かもしれません。

第Ⅶ因子製剤の適応に関して、心外と産科では一応、使われる場面があるとのことでしたが、外傷とその他では使用しないとはっきり分かれるのは、出血の病態に違いがあるからという理解なのか、それとも副作用で血栓などが少し高く出ていたような記載があったので、そのリスクを考慮して使用しないこととされたのか、その辺りの背景を教えてくださいと思います。

(香取先生)

まず、rFVIIa使用に関しては使用された報告が多く出ている領域と、そうではない領域に分かれてしまいます。やはり一番多いのが心臓外科と産科領域であり、正直、外傷領域や肝臓を含めたその他の領域においては、rFVIIaの使用はあまりまとまった報告がありません。

一方でrFVIIaに関しては、動脈性の血栓症のリスクが高くなってしまうこともあるので、推奨できるほどの効果がない状況で副作用が報告されていることから、やはり推奨できないだろうという判断になりました。PCCやrFVIIaはあくまでもトロンビン産生を促進させる製剤ですので、ある意味、ミラクルドラッグのように使ってしまうのは危ないと、個人的には思います。

こういった製剤を最初に投与しても、その先にフィブリノゲンがないと絶対に止血に至りません。フィブリノゲン濃度をきちんと高めにおいた状態で使うならいいのですが、rFVIIaを使った揚げ句にフィブリノゲンを大量投与するのは血栓症のリスクが非常に高くなります。今回のガイドラインではそこまでは言及できなかったのですが、製剤の使い方も検討する必要があると思います。

(質問者)

分かりました。ありがとうございます。

(座長：小山先生)

大変重要なお質問、ありがとうございました。他にいかがでしょうか。よろしいですか。それでは、香取先生、大変ありがとうございました。もう一度拍手を送って終わりにしたいと思います。ありがとうございました。