

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（案）

Transfusion guidelines for patients with massive bleeding

First draft

記載責任者： 国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長
宮田茂樹

Version 1.0: 作成日:2018/08/31

1. 資金ならびに作成委員

(1) 研究班

日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発事業

「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」

(2) 研究開発代表者

宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長

(3) 研究開発分担者

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

大北 裕 神戸大学医学部 心臓血管外科学 教授

碓氷 章彦 名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学 教授

志水 秀行 慶應義塾大学 心臓血管外科 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

西脇 公俊 名古屋大学麻酔・蘇生医学分野 教授

香取 信之 慶應義塾大学 麻酔学教室 専任講師

大西 佳彦 国立循環器病研究センター 手術部 部長

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

松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授

板倉 敦夫 順天堂大学医学部産婦人科学講座 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

(4) 研究協力者

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

久保 隆彦 医療法人社団シロタクリニック 名誉院長

藤井 聡 旭川医科大学 臨床検査医学講座 教授

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

前田 平生 埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療部 客員教授

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

前田 琢磨 国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長

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
田村 高廣	名古屋大学医学部附属病院 麻酔科 病院助教
松永 茂剛	埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 講師
牧野 真太郎	順天堂大学医学部産婦人科学講座 准教授
中井 陸運	国立循環器病研究センター 統計解析室 上級研究員

(2018 年 3 月 31 日時点での所属、職名)

2. 診療ガイドラインがカバーする内容

(1) タイトル

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

(2) 目的

- 大量出血症例における以下のアウトカムを改善することを目的とする
 - 死亡率または生存率
 - 28 日 (30 日を含む) 間死亡率
 - 院内死亡率
 - 出血量
 - 輸血必要量、赤血球輸血量
 - 同種血輸血回避率
 - 出血が持続するための再手術
 - 止血成功率
 - ICU 滞在日数
 - 在院日数等
 - 人工呼吸必要期間
 - 急性呼吸障害 (acute lung injury: ALI, acute respiratory distress syndrome: ARDS)
 - 血栓塞栓症
 - 腎機能障害
 - 神経学的合併症 (痙攣等)
 - 頭蓋内出血
 - その他の有害事象
 - PT, APTT、その他の凝固パラメータ、フィブリノゲン濃度
- それぞれの Clinical Question (CQ) ごとに、上記アウトカムについてあらかじめ点数をつけて、その重要度を決定し、『重大』または『重要』に分類された

アウトカムのうち、重要性の得点が高いものから最大 7 個程度を上限として採用し、評価した。

- 各 CQ に対する推奨度は、得点の高いものに対するエビデンスを優先して決定した。

(3) トピック

大量出血症例に対する輸血療法

(4) 想定される利用者、利用施設

- 大量出血症例の治療にあたる高次施設
- 救急医療施設
- 手術室
- 集中治療室
- 産科

3. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施方法

1995 年～2014 年末までに publish された文献に対して、CQ に関連した key words を用いて第一次文献検索を行い、スクリーニングの結果、3193 文献から 697 文献が二次抽出された。文献内容の詳細検討の結果、心臓血管外科領域 172 文献、外傷領域 194 文献、産科領域 149 文献、その他の領域 144 文献が 3 次抽出された。さらに、2014 年末以降に publish された重要な文献(特にこの時期にエビデンスレベルの高い RCT の結果が、いくつか報告されている)を網羅的にカバーするために、班会議で承認された 2015 年末まで拡大した文献検索(key words の追加も合わせた)の結果、2,129 文献がさらに評価対象となり、202 文献が二次抽出され、その後、三次抽出を行った。

これら合計 5,322 文献に対する最終的な検討の結果、エビデンス総体を抽出するための評価対象となる文献として、心臓血管外科領域 81 文献、外傷領域 228 文献、産科領域 115 文献、その他の領域 72 文献が選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、これらの論文からエビデンス総体を抽出するために、systematic review team が、介入研究と観察研究に分けて、詳細な評価(バイアスリスクを含め)を実施してした。エビデンス総体の抽出後、systematic review report として、ガイドライン作成グループにその結果が提出された。

ガイドライン作成グループの担当者が、systematic review report に基づき、各 CQ の領域ごとに、エビデンス総体の総括を行い、推奨文案ならびに推奨の強さの暫定的な判定を行った。それぞれの CQ に対する最終的なエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じて、

班会議の審議により決定した。

推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）の2通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記した。

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

(2) エビデンスの検索

エビデンスタイプ：

● 評価順（介入研究と観察研究は、分けて評価を行う）

① RCT

② meta-analysis

③ 観察研究

（N=200を超える、もしくは propensity score matching などによって、適切な対照群が検討されている、もしくは重篤な副作用など、ガイドライン策定について重要な outcome について検討されている文献のみ評価対象とする）

④ 診療ガイドラインについては、AGREE2 を用いて評価を行い、参考にするかどうか検討した後、参考にする。（海外の診療ガイドラインは、コンセンサスも含まれ、本邦の医療事情と大きく異なることが予想され、参考とする程度に留める）

ただし、診療ガイドラインが meta-analysis を含む場合には、meta-analysisとして取り扱う。また、バイアスリスクの評価も参考にしてもよい。

⑤ systematic review は、重要な文献の漏れがないかどうかの確認に使用する。（一つの CQ に関して最新のものを 2,3 個に絞り検討する）

⑥ Review(総説)は、最新のものに限り[一つの CQ に最新のものの数個(3,4 個)]に絞り検討する。

データベース：

大量出血、大量輸血に関するキーワードを設定し、さらに、キーワード設定に修正を加えて、2 回にわたり、Pubmed, The Cochran library, 医中誌のデータベースを用いて検索を行った。

検索の基本方針：

介入の検索に関しては、PICO フォーマットを用い、P と I の組み合わせを基本とした。O については、特定せず検索を行った。

(3) エビデンスの評価と統合の方法

- エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2014 (ver 2.0)」に則り作成した手順書に基づいて行う。
- エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とした。

4. 推奨最終化、公開までに関する事項

(1) 最終化

- 外部評価を実施する。
- パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる。

(2) 外部評価の具体的方法

- ガイドライン案を策定し、関連学会に外部評価を依頼する。
- 外部評価としていただいたコメントについて、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して、ガイドライン案を変更する必要性について討議し、対応を決定する。
- パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対してガイドライン案を変更する必要性について討議し、対応を決定する。

(3) 公開の予定

- 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、公開の最終決定を行う。
- 日本輸血・細胞治療学会の web site などを用いて公開する予定。

略語リスト

clinical question: CQ
acute lung injury: ALI
acute respiratory distress syndrome: ARDS
disseminated intravascular coagulation: DIC
red cell concentrate: RCC
massive transfusion protocol: MTP
fresh frozen plasma: FFP
platelet concentrate: PC
prothrombin complex concentrate: PCC
four-factor PCC: 4f-PCC
recombinant activated factor VII: rFVIIa
randomized control trial: RCT
thromboelastography: TEG
vitamin K antagonist: VKA
prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR
Tranexamic Acid: TXA
odds ratio: OD
relative risk: RR
confidence interval: CI
standard deviation: SD

5. 序文

大量出血を伴う重症症例では、生体侵襲による組織因子の流入による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形成を契機とする消費性凝固障害や、血管内皮障害、虚血再灌流障害、炎症などによる凝固異常、線溶亢進が起こり、止血困難となる。また、心臓血管外科手術では、上記に加え、人工心肺使用に伴う希釈性凝固障害、凝固因子活性化、血小板活性化による消費により、止血困難に陥りやすい。通常、大量出血症例は、24 時間以内に 20 単位以上の赤血球輸血がなされる、もしくはそれと同等のリスクがある患者群として定義されることが多い。しかし産科では突発的に大量になることがあり、二次的な弛緩出血を起こして急速に播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) へと至ることも少なくない。また、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症などでは、出血量の少ない早期より DIC、凝固障害を伴うことが特徴である。よって、本ガイドラインの対象患者について、各科横断的に一律に定義することは困難であり、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群とすることが妥当と考えら

える。これらの病態を考えた輸血療法として、近年のエビデンスは、危機的出血を伴う、もしくはそのリスクが高い重症症例では、非常に早い段階から希釈性凝固障害のみによらない凝固止血障害を伴い、早期からの十分な凝固止血因子の補充の重要性とその転帰改善効果を示唆している。

一方、本邦の現状として、厚生労働省から出されていた“旧”「血液製剤の使用指針」（平成 28 年 6 月一部改訂）に基づいた対応では、循環動態改善のため、赤血球（red cell concentrate: RCC）輸血や晶質液、膠質液の投与が優先されることとなり、この場合、希釈性凝固障害を引き起こし、凝固障害を悪化させる可能性が高く、加えて、出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスも、消費性、希釈性凝固止血障害を増悪させ、悪循環に陥り、患者予後を損なう。

よって、大量出血症例における急性凝固止血障害の実態を的確に把握し、状況に応じた最適な血液製剤の迅速投与が患者予後改善、適切な血液製剤使用につながる可能性が高い。最新の知見、臨床試験の結果を考慮し、海外では、主に外傷症例に対して、大量輸血プロトコール（massive transfusion protocol: MTP）を運用し、早期からの先制的な新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）、血小板製剤（platelet concentrate: PC）の投与が有効である、との報告が増加している。また、心臓血管外科領域を中心として、フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート）、プロトロンビン複合体製剤（prothrombin complex concentrate: PCC）、遺伝子組み換え活性化凝固第 VII 因子（recombinant activated factor VII: rFVIIa）など、従来の血液製剤に加えて、様々な血液製剤の有効性も検討されている。また、ベッドサイドモニタリング等で凝固止血異常を迅速に把握し、結果に基づくアルゴリズムで、各血液製剤の投与を決定する方法の有効性を示す報告も増加している。

これら、最新のエビデンスに留意し、本邦においても、各施設が独自に工夫した輸血療法（例えば、院内作製クリオプレシピテートや、フィブリノゲン濃縮製剤の off-label 使用、MTP の運用など）を展開している施設も増加しているが、本邦の「血液製剤の使用指針」には、大量出血時の対応について詳細な記載は少なく、また、これら最新のエビデンスについての言及も少ない。

大量出血症例は、外傷による死亡の 20-40%は、出血が原因による死亡であると報告もある通り、予後が悪い。よって、適切な治療による介入により、患者予後改善が認められる可能性がある。また、大量出血症例には、多くの血液製剤が輸血されるため、早期止血を導く治療法が確立されれば、血液製剤使用量の削減も可能となるため、本邦における少子高齢化に伴う血液製剤の受給バランスの悪化の懸念に対して、有効な解決策となりうる。よって、最新の科学的エビデンスに基づいた大量出血症例に対する輸血ガイドラインの策定は、患者予後改善、血液製剤の適正使用、使用量削減に貢献できる可能性があり、その早期策定が求

められている。

上述した最近の臨床研究などで有効性が報告されている製剤の中で、フィブリノゲン製剤、PCC、rFVIIa については、本邦において大量出血症例に対して薬事承認が得られていないため、off-label 使用が増加している。また、海外では、FFP の融解後使用期限を 5 日間とし、融解した FFP を常備することで、FFP の迅速な投与を可能とし MTP が運用されている。一方、本邦では、FFP は融解後 3 時間以内に使用するという制限がある（注：2018 年秋に、融解後 24 時間以内と、改訂される予定）。このように、海外の輸血療法と、本邦における輸血療法の現状に、大きな解離があることも少なくなく、臨床現場での混乱もある。よって、大量出血症例に対する輸血ガイドラインでは、これら、海外と本邦における輸血療法の相違への配慮も必要となる。また、大量出血に至る背景、その病態は、領域ごとに大きく異なる可能性も指摘されており、心臓血管外科、外傷（救急）、産科など、各領域の特性にも配慮したガイドライン策定が求められる。本ガイドラインでは、本邦の実臨床に合わせたエビデンスに

海外の大量出血症例への最近の多様な輸血療法の選択を可能とした対応に比して、本邦における大量出血症例への対応に対する指針や、それに基づく輸血療法の実施の在り方、特に、血液製剤の入手、準備、使用方法は、その改善が十分でないと考えられる。保険適応についても、最近のエビデンスに基づく救命のための対応を行っても、過剰治療、不適切治療として査定減となることも少なくない。大量出血症例は、その緊急性、重症度から、RCT (randomized control trial) の実施や、その対象症例の選択が困難であるなどの課題も多く、確立されたエビデンスも少ないが、本研究班においては、可能な限り患者予後改善を考慮し、推奨を決定することとした。前述したようにこの領域は、エビデンスとして十分に確立された輸血療法を推奨することは困難であるが、本ガイドラインが、予後の悪い重篤な大量出血症例に対する本邦における輸血療法に対する理解の整理、実施体制の再構築、さらに海外で広く使用されているにも関わらず本邦で未承認である製剤の開発の推進に寄与し、少しでも患者予後改善につながることを期待するものである。

6. ガイドライン策定における重要臨床課題

重要臨床課題 1：「フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート）」

“旧”「血液製剤の使用指針」（平成 28 年 6 月一部改訂）には、低フィブリノゲン血症（100mg/dL 未満）への対応として、“わが国では濃縮フィブリノゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオプレシピテート製剤が供給されていないことから、フィブリノゲンの補充には、新鮮凍結血漿を用いる”と記載されていた。

しかしながら、大量出血時には、凝固因子の中でフィブリノゲンが最初に **critical level** まで減少する可能性が高く、また、凝固系が活性化されトロンビン産生が起こっても、フィブリノゲンが **critical level** より低下している場合には、凝固の最終段階となるフィブリン形成が十分に起こらず、止血が図れない可能性がある。よって、フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート）投与による急速なフィブリノゲン値の改善が、大量出血症例における早期止血に対して有効である可能性がある。一方、血栓症発症などの有害事象の誘発についての懸念もある。よって、大量出血症例における急性凝固障害に対して、フィブリノゲン製剤が推奨できるかどうか、また、推奨できる場合には、輸注開始トリガー値はどれくらいかを検討する。

重要臨床課題 2：「大量輸血プロトコール（MTP）」

旧”「血液製剤の使用指針」（平成 28 年 6 月一部改訂）では、“術中の出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、原則として以下のような成分輸血により対処するとされていた。循環血液量以上の大量出血（24 時間以内に 100%以上）時又は 100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向（希釈性の凝固障害と血小板減少）が起こる可能性があるので、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。”と記載されており、かなりの大量出血に遭遇した場合にのみ、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が考慮されることとなる。これに比して、大量出血による急性消費性、希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とする、大量輸血プロトコール（MTP）による治療、すなわち、早期から先制的な新鮮凍結血漿（FFP）、血小板製剤(PC)の投与が、有効である可能性がある。一方、**plasma** の大量投与に繋がる可能性があり、急性肺障害や **volume overload** などの有害事象が引き起こされる懸念がある。したがって、MTP が推奨できるかどうか、また、推奨できる場合には、**RCC:FFP:PC** の最適投与比はどれくらいかを検討する。

重要臨床課題 3：「PCC や rFVIIa/rFVIIa」

重度の止血困難例において、上述した治療法でも効果が認められない場合、PCC、や rFVIIa の投与が有効であったとの報告がある。一方、これらの投与は重篤な血栓症を引き起こす可能性も指摘されている。よって、大量輸血療法において、PCC、や rFVIIa が推奨できるかどうかの検討を行う。特に、重要臨床課題 2 で取り上げたフィブリノゲン製剤を含め、PCC、rFVIIa は、本邦において、大量出血に伴う急性凝固障害に対する薬事承認がないことについての留意が必要である。

重要臨床課題 4：「抗線溶療法」

大量出血症例では、初期から組織損傷による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形

成を契機とする消費性凝固障害に加えて、thrombin-thrombomodulin 反応、血管内皮障害、炎症などを契機として、線溶亢進が起こることが指摘されている。よって、大量出血症例に対する抗線溶療法（特に早期からの開始による）の有効性が報告されており、外傷領域では、大規模 RCT により、その有効性が報告された。ただ、抗線溶療法は、血栓塞栓症や腎障害を来す可能性、トラネキサム酸は、投与後痙攣を誘発する可能性も指摘されている。大量出血症例において抗線溶療法は推奨できるかどうかの検討は、血液製剤の使用を削減でき得る治療としても、重要である。

7. クリニカルクエスション (clinical question: CQ) リスト

重要臨床課題 1 : 「フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート）」

CQ 1: 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くらいか？

重要臨床課題 2 : 「大量輸血プロトコール (MTP)」

CQ 2: 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くらいか？

重要臨床課題 3 : 「PCC や rFVIIarFVIIa」

CQ 3: 大量輸血療法において PCC、や rFVIIa は推奨されるか？

重要臨床課題 4 : 「抗線溶療法」

CQ 4: 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

それぞれの CQ について、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した。

8. ガイドライン本文

CQ 1: 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くらいか？

【心臓血管外科】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くらいか？

1) Recommendation

血漿フィブリノゲン値<150 mg/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）。フィブリノゲン濃縮製剤の初期用量として、50mg/kg 程度を推奨する。また、クリオプレシピテートの初期用量として、3-4ml/kg 程度を推奨する（推奨度：2C）。

出血量軽減や同種血製剤削減を目的に、また、フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートの投与量決定には、血漿フィブリノゲン値または全血フィブリノゲン値や Viscoelastic device などの Point-of-care (POC) テスト を用いたモニタリングを推奨する（推奨度：1B）。

2) 推奨文の具体的な解説

複雑な心臓血管外科手術では、輸液製剤の投与量増加や長時間の体外循環に起因して、高度の血液希釈が惹起される。各種凝固因子は全般性に低下するが、トロンビン生成は比較的に保たれる傾向にある(1)。一方、フィブリノゲンの低下から生じるフィブリン産生障害は凝固異常の主因となりやすいことから、フィブリノゲン補充療法の重要性が指摘されている(2,3)。新鮮凍結血漿による補充療法では、製剤内のフィブリノゲン値は献血ドナーによりばらつきが大きく、投与される製剤容量とその希釈効果から、短時間で効率的にフィブリノゲン濃度を上昇させることが難しい。これに比較して、フィブリノゲン濃縮製剤とクリオプレシピテートは、容量あたりに含まれるフィブリノゲン量が高く、効率的なフィブリノゲンの補充が可能である(3)。

心臓外科手術を対象とした研究では、フィブリノゲン濃縮製剤の予防的投与の有効性を示すものもあるが(4,5)、人工心肺離脱後の止血異常に対する治療的投与を評価した研究が大部分を占めており(6-13)、現状では予防的な介入を積極的に試みるエビデンスには乏しい。心臓血管外科手

術患者において、フィブリノゲン濃縮製剤による生存率の改善効果は明らかではないが、出血量や赤血球輸血量の削減効果にはエビデンスを認めている。心臓血管外科患者は血栓症の高リスク群であることから、凝固因子濃縮製剤の投与に伴う血栓性有害事象が危惧される(14)。しかしながら、フィブリノゲン濃縮製剤の投与によって血栓塞栓症の発生率は増加せず、安全性が高い製剤であることが示されている(13,15)。一方、心臓血管外科手術の大量出血患者では抗凝固因子も同様に低下傾向を呈するため、凝固因子と抗凝固因子をバランス良く補充可能な新鮮凍結血漿は、依然として重要な治療選択肢であることには変わらない。したがって、新鮮凍結血漿による治療を基軸として、止血困難に陥るポイントでフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを用いるという止血戦略が合理的であろう(16)。

心臓血管外科手術において、フィブリノゲン補充療法に POC テストを組み入れた輸血アルゴリズムを用いた止血管理は、従来からの経験的な止血対応に比較して、同種血製剤の削減効果が高いことが報告されている(17-22)。POC テストを活用することで遅滞ない止血管理介入が可能となり、このことはフィブリノゲン補充療法の最適化に寄与する可能性が高い。過去の多くの研究で Viscoelastic device による間接的フィブリン粘弾性を用い、製剤投与量の決定や効果判定をおこなっているが、本邦では Viscoelastic device の普及は一部の医療機関に留まっているため、血漿または全血フィブリノゲン値を用いた管理が現実的かもしれない。フィブリノゲン濃縮製剤の投与量の決定には、

フィブリノゲン濃縮製剤の必要量 (g) = ([目標フィブリノゲン値 (mg/dL)] - [治療前のフィブリノゲン値 (mg/dL)]) / 100 × 0.07 × ([100 - ヘマトクリット値] / 100) × 体重 (kg)

という予測式の活用が便宜的であるが(23)、症例により生体利用率や持続する出血状況は異なるため、製剤投与後にもフィブリノゲン値を再検し、その効果判定を行うことが重要である。フィブリノゲンのターゲット値にも左右されるが、6g～8g/回の高用量のフィブリノゲン濃縮製剤を適用した臨床研究も報告されている(6-9,24)。また、200mg/dL 前後の血漿フィブリノゲン値を境にして赤血球輸血製剤の使用量が増加するというデータが示されているが(25,26)、現状では最適なターゲット値が明らかでない(27)。そのため、フィブリノゲンのトリガー値を 150 mg/dL 程度に設定し、50 mg/kg 程度のフィブリノゲン濃縮製剤、または 3-5 バック (3-4ml/kg) 程度のクリオプレシピテートから開始し、投与後の止血状況に応じたフィブリノゲン値の管理を行うことが合理的であろう。

フィブリノゲン濃縮製剤の同種血削減効果については、各試験の結果で差異を認めているが、過去の研究では十分な症例数に達していないものや、単一施設研究であるものが多く見受けられた。最近になり、大規模なランダム化比較試験結果が2編報告されたが(23,24)、この1つは国際共同による第3相臨床試験であった(24)。しかしながら、これら2研究ではフィブリノゲン濃縮製剤による同種血製剤の削減効果は限定的であったことから、同領域における今後のさらなるエビデンスの構築が求められる。なお、大量出血が予測される患者群をランダム化比較試験に組み込むことには倫理的な問題もあり、エビデンスを得るには困難が予測される。

3) Practice points (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載)

現状では、クリオプレシピテートは各医療機関が新鮮凍結血漿を用いて院内作成することによってのみ使用可能であるため、院内の体制整備を確立する必要がある。調整法による濃縮効率や、保管方法による製剤安全性の差異が及ぼす影響も無視できないが、導入に際しては日本輸血細胞治療学会が作成した「クリオプレシピテート作成プロトコール」を参照されたい(28)。AB型の新鮮凍結血漿480mL(アフェレーシス)製剤を用いて作成する施設が少なくないが、血液製剤の有効活用の観点から、同血液型の新鮮凍結血漿や240mL製剤を作成に使用することも考慮されたい。クリオプレシピテートは、フィブリノゲンの他にも、生体止血に重要な働きをする von Willebrand 因子や第 XIII 因子を高濃度に含有していることから、厳密にはフィブリノゲン濃縮製剤と同等ではない。しかしながら、心臓血管外科領域におけるクリオプレシピテート単独のエビデンスは不足している(12,29)。

したがって、各施設が状況を鑑みて、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のどちらをフィブリノゲン補充手段として活用するのが望ましいのか、十分な事前議論を要する現況にある。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
-------	--	------------	--------------	------------	----------

Gielen, 2014.	メタ解析.	心臓外科手術患者を対象にした、出血量とフィブリノゲン値を調査したコホート研究または観察研究を対象に解析。20 研究の内訳は、術前の血漿フィブリノゲン値と術後出血量の関連を調査した 9 研究、術後の血漿フィブリノゲン値と術後出血量の関連を調査した 16 研究であった。	N/A	N/A	術前の血漿フィブリノゲン値と術後出血量は、-0.40 (95%CI: -0.58, -0.18) の pooled correlation で関係性が認められた。術後の血漿フィブリノゲン値と術後出血量は、-0.23 (95%CI: -0.29, -0.16) の pooled correlation で関係性が認められた。フィブリノゲン濃縮製剤やクリオ製剤の投与が術後出血量を減ずるか否かは本結果から不明ではあるが、フィブリノゲン補充療法の有効性を間接的に支持する。
---------------	-------	---	-----	-----	--

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Rahe-Meyer, 2013	RCT, single center.	人工心肺を必要とする、胸部または胸腹部大動脈置換術が予定された 18 歳以上の患者。	プロタミン投与後の 5 分間出血量が 60～250g の場合に、フィブリノゲン濃縮製剤を投与する (n=29)。投与量は ROTEM ガイダンスにより決定され、中央値 8 g (IQR: 6-9g) であった。	生理食塩液が投与されたプラセボ群 (n=32)。	プラセボ群に比較して、フィブリノゲン製剤群において 24 時間総輸血量 [中央値: 13 {8-21} vs 2 (0-8)単位]、赤血球輸血量 [2 (2-5) vs. 0 (0-2) 単位] は有意に低かった。また、フィブリノゲン群で同種血製剤が回避された患者割合は 45% に対し、プラセボ群では 0 % であり、フィブリノゲン製剤による高い同種血削減効果が示された。
Rannucci, 2015.	RCT, single center.	人工心肺時間が 90 分を超えると予想される、複雑心臓手術症例が予定された 18 歳以上の心臓患者。	人工心肺中に測定した ROTEM 結果に基づき投与量 [median 4 (3-6) g] が決定されたフィブリノゲン製剤を投与する (n=58)。	生理食塩液が投与されたプラセボ群 (n=58)。	プラセボ群に比較して、フィブリノゲン製剤群で同種血製剤が投与された割合は有意に低かった [odds ratio (OR), 0.40 (0.19-0.84)]。術後出血量は、フィブリノゲン製剤群において有意に低下した (Median: 300 (200-400)mL vs. 355 (250-600)mL)。
					追加論文 : Rannucci, et al. J Am Heart Assoc. 2015;4: e002066 doi: 10.1161/JAHA.115.002066

Bilecen, 2017	RCT, single center.	ハイリスク心臓手術（冠動脈バイパス術+弁置換術、複合弁置換術、大動脈置換術など）が予定された成人患者。	プロタミン投与後の5分間出血量が60～250gの場合に、フィブリノゲン濃縮製剤を投与する（n=60）。投与量は血漿フィブリノゲン値により決定され、平均値3.1gであった。	生理食塩液50mlあたりに、アルブミン2gを溶解した溶液が投与されたプラセボ群（n=60）。	プラセボ群に比較して、フィブリノゲン製剤群で24時間のドレーン出血量が有意に低下した（690 vs. 570 mL; -120mL）。術中の同種血製剤使用量（Median, SD）は2±3 vs 4±7 単位、RCC使用量が0 vs 3±5 単位で、フィブリノゲン製剤群で少ない傾向を認めた。
---------------	---------------------	---	---	--	--

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Ranucci, 2016.	観察研究, single center.	人工心肺手術が施行された2,800名の成人患者を対象に、集中治療室入室時の血漿フィブリノゲン値と術後出血量との関連を評価したもの。	術後の胸腔ドレーン出血量が1,000 mL/12hr以上であった、Sever bleeding (SB) 群131名。	術後の胸腔ドレーン出血量が1,000 mL/12hr未満であった、Non-severe bleeding (Non-SB) 群2669名。	集中治療室入室時の血漿フィブリノゲン値と術後出血量には、R ² : 0.043; (p = 0.001)で有意な相関関係があった。Non-SB群とSB群の血漿フィブリノゲン値（中央値）は、それぞれ254mg/dL、216mg/dLであった。低フィブリノゲン血症 ≤ 220mg/dLは術後SBの予測因子となる OR 2.25 (1.54–3.28)。

5) 引用文献

- (1) Ogawa S, Szlam F, Chen EP, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. Transfusion 2012;52:14-22.
- (2) Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2014;18:292-8.
- (3) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion 2014;54:1389-405; quiz 8.

- (4) Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis, and platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:396-404.
- (5) Jahangirifard A, Ahmadi ZH, Naghashzadeh F, et al. Prophylactic Fibrinogen Decreases Postoperative Bleeding but Not Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Heart Transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24: 998-1004.
- (6) Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009;102:785-92.
- (7) Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:694-702.
- (8) Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, et al. Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2013;118:40-50.
- (9) Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt DS, et al. Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:S178-85.
- (10) Tanaka KA, Egan K, Szlam F, et al. Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion* 2014;54:109-18.
- (11) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:90.
- (12) Galas FR, de Almeida JP, Fukushima JT, et al. Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after

cardiac surgery: a randomized pilot trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1647-55.

- (13) Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016;30:1196-204.
- (14) Williams B, Wehman B, Mazzeffi MA, et al. Acute Intracardiac Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism After Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review of Reported Cases. *Anesth Analg* 2018;126:425-34.
- (15) Solomon C, Groner A, Ye J, et al. Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost* 2015;113:759-71.
- (16) Lance MD, Ninivaggi M, Schols SE, et al. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. *Vox Sang* 2012;103:25-34.
- (17) Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, et al. Protocol based on thromboelastograph (TEG) out-performs physician preference using laboratory coagulation tests to guide blood replacement during and after cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Circ* 2009;18:277-88.
- (18) Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1117-24 e2.
- (19) Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47.
- (20) Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *British journal of anaesthesia* 2015:91-102.
- (21) Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology* 2015;122:560-70.

- (22) Kawashima S, Suzuki Y, Sato T, et al. Four-Group Classification Based on Fibrinogen Level and Fibrin Polymerization Associated With Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:648-55.
- (23) Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:738-47.
- (24) Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al. Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth* 2016;117:41-51.
- (25) Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013;117:14-22.
- (26) Ranucci M, Pistuddi V, Baryshnikova E, et al. Fibrinogen Levels After Cardiac Surgical Procedures: Association With Postoperative Bleeding, Trigger Values, and Target Values. *Ann Thorac Surg* 2016;102:78-85.
- (27) Yang L, Vuylsteke A, Gerrard C, et al. Postoperative fibrinogen level is associated with postoperative bleeding following cardiothoracic surgery and the effect of fibrinogen replacement therapy remains uncertain. *J Thromb Haemost* 2013;11:1519-26.
- (28) 日本輸血・細胞治療学会. クリオプレシピテート作成プロトコール Ver 1.4. <http://yuketsujstmctorjp/medical/guidelines/> 2016.
- (29) Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:687-91.

【産科】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くらいか？

1) Recommendation

妊産褥婦の大量出血症例に対してクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤投与は有用であり、その使用が提案される。(2C)

血漿フィブリノゲン濃度 150-200mg/dL が、投与のタイミングとして提案される。(2C)

2) 推奨文の具体的な解説

産科領域における大量出血では、出血量が過小評価されやすいという問題点が指摘されており一概に出血量だけでは定義することができない。従ってガイドラインでの産科大量出血とは、生命に危機が切迫し輸血治療を含めた集約的治療が必要である、いわゆる「産科危機的出血」の患者をさす。分娩時に発生する産科大量出血は、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、羊水塞栓症、弛緩出血などが原因疾患であり、前置胎盤を除けば、いずれも分娩前にその発生を予測することが困難な病態である。現在わが国では約半数の分娩が診療所で行われており、マンパワーが十分とはいえない施設でも、多くの産科大量出血が発生していることになる。分娩時大量出血で心停止した産婦の 70%以上は、発症から 3 時間以内に心停止に至っており、対応の遅延が母体生命の危機に繋がる病態であるため、迅速な対応が肝要となる。また分娩時大量出血では、比較的少量の出血で凝固障害が発生することもすでに知られている。こうした産科大量出血に対して、クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤の投与の有効性について検討した。分娩時出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤補充に関する有効性を検討した RCT は 2 報認める。Wikkels らの多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験は、経陰分娩での出血量 500mL 以上、帝王切開での出血量 1000mL 以上で、適格基準を満たした 249 名の被検者を対象とした(1)。プラセボとフィブリノゲン濃縮製剤 2 g を無作為に割り付けて投与した。産後 6 週間までの輸血率を主要評価項目として比較検討した。副次評価項目は総出血量、総輸血量、再出血の発生、Hb<5.8 g/dL、4 時間、24 時間、7 日以内の赤血球製剤 (RCC) 輸血量とした。フィブリノゲン群の輸血率は 20%でプラセボ群に比べ相対危険率 0.95 [95% confidence interval CI: 0.58-1.54; P=0.88]と有意差を認めなかった。さらに、いずれの副次評価項目も、有意差を認めなかった。しかし被験者に血栓性のイベントは記録されなかった。Collins らの多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験は、分娩時出血量が 1000-1500mL の産婦 3894 名に対し試験の適格性を検討した(2)。適格であり同意が取得できた 663 名のうち、出血が持続し thromboelastography の Fitem A5 が 15mm 未満と

なった 55 名の被験者をフィブリノゲン濃縮製剤とプラセボに無作為に割り付けた。主要評価項目は、輸血された RCC、血漿、クリオプレシピテート、血小板製剤の単位数であった。フィブリノゲン群の輸血量をプラセボ群と比較した調整輸血単位数比は 0.72, P 値は 0.45 で有意差を認めなかった。さらにサブ解析では、Fibtem A5 が > 12 mm または血漿フィブリノゲン濃度 > 200mg/mL では、フィブリノゲン濃縮製剤投与の有効性は認めなかった。しかし、これら RCT のタイトルに”pre-emptive treatment”, “early fibrinogen concentrate replacement”とあるように、これらの試験の対象となった患者群は重度の凝固障害を併発している産科大量出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤投与の有効性を検証するための適格条件ではない(1,2)。この領域における大量出血例に対する RCT をデザインすることの難しさを物語っており、高度に凝固因子が低下している大量出血例に対するクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤の投与の有効性を検討した RCT は、現在までのところ存在しない。

一方、観察研究で、産科出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤の治療効果を比較した研究は 2 報みられる。Matsunaga らの報告では(3)、RCC 輸血量によって分類された重症群でフィブリノゲン製剤投与は、出血量には差はみられていないが、FFP 輸血量に有意な削減効果が認められている。またフィブリノゲン製剤投与群で FFP/RCC の低下がみられた。さらに他の検討では、フィブリノゲン製剤使用による総輸血量の低下(4)などの有用性を示している。

介入研究、観察研究を合わせて、最も重大なアウトカムである死亡率に関する比較検討を行った研究は存在しなかった。出血量に関しては、介入研究は 2 研究で(1,2)、出血量の軽減効果は認められていない。観察研究も 1 研究で(3)、出血量の軽減効果は認められていない。輸血必要量については、介入研究で RCC 輸血量の削減効果を認めない結果となっており(3)、観察研究ではフィブリノゲン製剤の投与で RCC 輸血量の減少を認めたという報告が 1 報(3)、コントロール群と比較し輸血総量の削減効果が認められたと報告されているものが 1 報(4)に認められた。介入研究では産科大量出血に対するフィブリノゲン製剤の止血効果は認めなかったが、観察研究では効果が確認された。製剤投与に関連する有害事象(肺水腫の発症頻度)は観察研究 1 報で発症頻度の低下を認めた。さらにクリオプレシピテートとフィブリノゲンの濃縮製剤との効果を比較した報告では、両者には効果の差は認めなかった(5)。

一方大量出血を予知する凝固系検査法を比較した観察研究が 1 報みられる。産後出血 1000-1500mL の 356 例で、大量出血を予測する

Thromboelastography の Fibtem, 血漿フィブリノゲン濃度を比較した検討では、Fibtem 値がフィブリノゲン濃度より有用性が高いことを示した(6)。この研究では、Fibtem A5 <10 mm, フィブリノゲン濃度 <200mg/dL は、止血までの時間、侵襲的止血手技、HDU(high-dependent unit)への入院期間、早期輸血と関連することが示された。

しかし産科領域における大量出血症例に対して、これらの指標をもとに凝固因子製剤投与のタイミングを設定し、その有用性を検討した介入研究は存在しない。観察研究によるクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性を検討した報告(3,4)では、血漿フィブリノゲン濃度 150 あるいは 200mg/mL が投与開始のタイミングと使用されて有用性を示していることから、投与開始のタイミングは、フィブリノゲン濃度 150~200mg/mL が提案される。

他のガイドラインにおける推奨：

フィブリノゲン値 100mg/dL では、通常不十分で、最近のエビデンスを統合すると 150mg/dL を超える濃度が必要とされる。より高い濃度はより凝固障害を改善させる。フィブリノゲン濃縮製剤を用いることで、より迅速に確実にフィブリノゲン濃度の補正が可能となる。30 -60 mg/kg を投与する (7)。

産科大量出血時の血漿フィブリノゲン濃度は、200mg/dL 以上を維持すべきで検査結果を待たずに赤血球製剤、フィブリノゲン製剤、新鮮凍結血漿を投与すべきである(8)。

観察研究の結果、産科大量出血の管理中、血漿フィブリノゲン濃度 100ー150mg/dL は、止血を得るには低すぎると考える。さらに血漿フィブリノゲン濃度 300mg/dL 未満、特に 200mg/dL 未満は出血の持続との関連がみられるため、産科大量出血の管理中は、血漿フィブリノゲン濃度を 200mg/dL 以上に保つべきである(9)。

3) Practice points

(実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

フィブリノゲン濃縮製剤は管理や使用法は新鮮凍結血漿 (FFP) に比べて容易であり、マンパワー不足や医療資源の乏しい施設での使用にも適している。産科大量出血はクリニックでも発生するなど予期することができず、緊急対応を求められる病態である。適用可能性が高いフィブリノゲン濃縮製剤は、こうした場合でも有用性が高いことから、使用が考慮される。またフィブリノゲン濃度測定の間は、施設間で差がみられるが結果が出るまで時間がかかることを考慮すると、フィブリノゲン

濃度 <200mg/dL で、投与開始も考慮される。クリオプレシピテートは施設での調整が必要であり、FFP と同等の管理が必要となるため、すべての分娩施設で使用することは現実的ではない。しかし融解時間が FFP に比べて短く、緊急時の対応は優れていることから、製剤調整を行っている施設では産科大量出血時に使用することは考慮される。

4) Summary of evidence

① RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Wikkels ø, 2015	PPH での fibrinogen の RCT	産科患者 全 249 人の被験者が 無作為化され、244 人が 6 週間までの輸 血必要量に関する最 終分析が可能であっ た。、プラセボ群 121 例	フィブリノ ゲン群 123 例 フィブリノ ゲン 群 に は、100ml の滅菌水に 溶解された 2g のフィ ブリノゲン 濃縮製剤の 固定用量が 投与され た。	プラセボ群 121 例 生理食塩水 が手術室の 麻酔医によ って投与さ れた。N=119	産後 6 週間の追跡期間中の赤血球輸血は、 フィブリノゲン群 25 例 (20.3%) および プラセボ群 26 例 (21.5%) に投与された (相対リスク 0.95; 95%CI 0.58-1.54; P= 0.88) 新鮮凍結血漿または血小板を受けた被験 者はいなかった。 フィブリノゲン投与後の推定出血量(ml) はフィブリノゲン 1700 [1500 - 2000] プ ラセボ 1700 [1400 - 2000], P=0.37 輸血の必要性 (試験薬投与後 4 時間ま で) P = 0.11 RCC 輸血量の必要性 (治験薬投与後 24 時 間まで) P = 0.35 RCC 輸血の必要性 (治験薬投与後 7 日以 内) P = 0.88
					注) "pre-emptive treatment" とあるように、 これら RCT は凝固障害を併発している産 科大量出血に対するフィブリノゲン濃縮 製剤投与の有効性を検証するための適格 条件ではない
Collins 2017	多施設共 同無作為 二重盲検 プラセボ 対照試験	分娩時出血量が 1000-1500mL の産婦 3894 名に対し試験 の適格性を検討し た。適格であり同意 が取得できた 663 名 のうち、出血が持続 し thromboelastography の FibtemA5 が 15mm 未満となっ た 55 名の被験者	FibtemA5 が 15mm 未満となっ た 55 名の 被験者をフ ィブリノゲ ン濃縮製剤 とプラセボ に無作為に 割り付けた。	プラセボ群	フィブリノゲン群の輸血量をプラセボ群 と比較した調整輸血単位数比は 0.72, P 値 は 0.45 で有意差を認めなかった。さらに サブ解析では、Fibtem A5 が > 12 mm また は血漿フィブリノゲン濃度 > 200mg/mL で は、フィブリノゲン濃縮製剤投与の有効 性は認めなかった。 Fibtem A5 が 12 mm 以下または Clauss 法 による fibrinogen 値が 2g/L 以下の場合、 同種血輸血量、出血量、重症となった症例 は、いずれもフィブリノゲン濃縮製剤投 与患者群で少ない傾向にあったが、症例 数が期待したより少なく、有意差はなかつ た。

					注) “early fibrinogen concentrate replacement” とあるように、これら RCT は凝固障害を併発している産科大量出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤投与の有効性を検証するための適格条件ではない (消費性凝固障害を起こしフィブリノゲン値が 2 g/L を切りやすい羊水塞栓症の患者は、本試験から除外)
--	--	--	--	--	---

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Collins 2014	prospective multivariate analysis	産科患者調査中に 6187 の分娩があった。449 人 (7%) が適格基準を満たし、356 人の女性 (79%) が登録された。9 人はデータが部分的であったため除外された。	RCC:FFP:PC 赤血球 (RCC) は、POCT に基づいてヘモグロビン (Hb) > 79g /L を維持するように輸血された。RCC、新鮮凍結血漿 (FFP)、およびクリオプレシピテートの輸血時間を、測定された総出血量とともに記録した。	クリオプレシピテート	Fibtem A5 が 10mm 未満であることは出血の継続に関係していた。(median [95% CI], 127 [44-210] vs 65 [59-71] 分;P = .018) high-dependency unit への長期入院にも関連していた。(23.5 [18.4-28.5] vs 10.8 [9.7-11.8] 時間) 合計 8 単位の輸血量に到達した患者 (red cell concentrates [RCCs]+fresh frozen plasma [FFP] + platelets) のフィブリノゲンと fibtem A5 の中央値は (括弧内は IQR) それぞれ 2.1 (1.8-3.4) g/L と 12 (7-17) mm, 到達しなかった患者ではそれぞれ 3.9 (3.2-4.5) と 19 (17-23)であった。 多変量解析では、Fibtem は 2500mL を超える出血への独立した予測因子であった (95%信頼区間[CI], 0.85 [0.77-0.95])。
Matsunaga 2017	後ろ向き観察研究 fibrinogen 150mg/dl 以下の症例に対する FFP のみの治療と FFP+フィブリノゲン濃縮製剤による治療の投与効果	137 名 産科出血による重症凝固障害 fibrinogen 値 150mg/dl 以下の上記総数の症例	積極的な凝固因子補充療法として FFP に加えてフィブリノゲン濃縮製剤を投与した。使用した初期用量は 3g であった。フィブリノゲンレベルを 15 分後に測定し、それが 150mg /	FFP 投与のみ (フィブリノゲン製剤投与されず)	出血量は、全体の群間比較、重症群 (RCC18 単位以上を必要とした群間比較)、RCC10 単位以下を必要とした常位胎盤早期剥離での群間比較のいずれでも、出血量に有意差を認めなかった。 輸血必要量は、全体の群間比較、重症群 (RCC18 単位以上を必要とした群間比較)、RCC10 単位以下を必要とした常位胎盤早期剥離での群間比較のいずれでも、RCC 輸血量に有意差を認めなかった。 全体の群間比較では、FFP/RCC のみに有意差を認めた。 重症群 (RCC18 単位以上を必要とした群間比較)、RCC10 単位以下を必要とした常位胎盤早期剥離での群間比較では

			dl 未満の場合は、さらに 3g 投与した。投与後フィブリノゲンレベルを再検し、最大で 6g のフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行った。		FFP 投与量と FFP/RCC に有意差を認めた。 RCC18 単位以上を使用した重症群での F+F(fibrinogen 投与群) では肺水腫の発生頻度が有意に低かった。
--	--	--	---	--	--

5) 引用文献

- (1) Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. Br J Anaesth 2015; 114: 623-33.
- (2) Collins PW, Cannings-John R, Bruynseels D, et al. Viscoelastometric - guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial Br J Anaesth. 2017; 119:411-421.
- (3) Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, et al. The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. Sci Rep 2017; 7: 46749.
- (4) Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. Anaesthesia 2015; 70: 166-75.
- (5) Ahmed S, Harrity C, Johnson S, et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage-an observational study. Transfus Med 2012; 22: 344-9.
- (6) 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 2014; 124: 1727-36.
- (7) Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland)
- (8) Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR)

- (9) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016) Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top 52). RCOG, London.

【外傷】 CQ-1 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くらいか？

1) Recommendation

血漿フィブリノゲン<150 mg/dL を伴う外傷による大量出血患者に対して、クリオプレシピテートあるいはフィブリノゲン濃縮製剤を投与することを提案する (2C)。ただし、フィブリノゲン濃縮製剤は外傷による後天性低フィブリノゲン血症患者に対する保険適応はなく、クリオプレシピテートは各施設の院内調剤によってのみ使用可能であるため、施設体制整備をしておくことが必要である。

2) 推奨文の具体的な解説

大量出血を伴う外傷患者では、フィブリノゲンがもっとも早期に低下する(1)。そして、フィブリノゲンは“しっかりとした凝血塊”形成＝clot firmness のための重要な凝固因子である(2)。しかし、重症外傷患者のフィブリノゲンは、消費や希釈のみにより減少するのではなく、外傷に伴う線溶亢進により産生されたプラスミンによるフィブリノゲンそのものの分解が関連する可能性がある(3-5)。これらのことから、重症外傷患者に対する早期からのフィブリノゲン補充療法の有用性が期待されている。欧米を中心として、急性低フィブリノゲン血症の補正のためにフィブリノゲン製剤を用いる試みがなされ、米国や英国では主にクリオプレシピテートが投与され、英国を除く欧州では主にフィブリノゲン濃縮製剤が用いられている。

外傷患者においては、大量出血あるいは大量輸血を要することが確認されてからの介入では、凝固系の破綻からの離脱と転帰改善のための十分な効果を期待することできない。そのため、本 CQ においては、重症外傷患者を対象患者 (P) とした。介入と対照 (I, C) は、クリオプレシピテート投与、およびフィブリノゲン濃縮製剤投与の有無をそれぞれ設定し、28 日（または 30 日）死亡率あるいは院内死亡率を主要評価項目とし、輸血必要量、ICU 滞在日数、血栓塞栓症および臓器障害発生を副次評価項目とした。

クリオプレシピテートの投与に関して採用された 3 つの論文はすべて観察研究であり、対象に大量出血を呈していない外傷が含まれ、死亡率の関連性を示唆した MATTERS II 研究は戦地外傷を対象とした観察研究であった(6-8)。さらに介入がクリオプレシピテート単独ではない研究もあり、深刻な非直接性があり、すべてに深刻なバイアスリスクがあると判断した。クリオプレシピテートの投与と死亡率低下の関連を示した

観察研究は1編 (MATTERs II 研究) のみであり(8)、傾向スコアによる調整後のオッズ比は0.61 (0.40-0.94)であった。他の2編の研究では関連性を認めず、非一貫性を認めた(6, 7)。輸血必要量に関して採用された論文も MATTERs II 研究のみであり、介入はクリオプレシピテートとともにトラネキサム酸についても検討されており、深刻な非直接性およびバイアスリスクを認めた。クリオプレシピテート投与群における輸血必要量が多かったが、生存バイアスであったことが示唆される。

フィブリノゲン製剤投与に関して採用された3編の論文は、介入がThromboelastography (TEG)によるプロトコールの一部としての検討であり、プロトロンビン複合体製剤との組み合わせによる検討論文が含まれていた(9-11)。フィブリノゲン製剤単独の評価はドイツレジストリデータからの1編だけである(9)。このことから本CQに対して深刻な非直接性があると判断した。また、すべての論文に深刻なバイアスリスクを認めた。フィブリノゲン製剤投与による死亡率への有用性評価は、フィブリノゲン製剤単独群に対してプロトロンビン複合体製剤とFFPを加えた群の比較であったが、フィブリノゲン単独投与群において死亡率の有意な低下を認めている。輸血必要量、ICU滞在日数、血栓塞栓症発生の評価に関してもドイツレジストリデータ研究のみが採用となり、深刻な非直接性とバイアスリスクがあるものの群間の差異は明らかでなかった。

輸血必要量に関しては、クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤を評価した観察研究が各1編あるが、前者では深刻なバイアスリスクがあり明らかな関係を示すものではない(8, 10)。同種輸血回避率を評価した観察研究が1編のみある。深刻なバイアスリスクと非直接性を有する研究であるものの、フィブリノゲン製剤とプロトロンビン複合体濃縮製剤を組み合わせ投与した群はFFP単独で投与した群と比較して赤血球輸血が回避できた割合が高い (29% vs 3%, $P<0.0001$)。ICU滞在日数は研究間の非一貫性が深刻であり、一定の見解を示すことができなかった(10)。血栓塞栓症および臓器障害合併については、フィブリノゲン製剤を投与した観察研究が各1編あり、フィブリノゲン製剤投与群では臓器不全発生率及び多臓器不全発生率が有意に高いものの、血栓塞栓症イベント発生割合に差がなかった(9)。いずれにも深刻なバイアスリスクが認められ、一定の見解を示すことはできない。

システマティック・レビュー検索対象期間後に、出血リスクを伴い凝固異常を認める重症外傷患者を対象として、フィブリノゲン製剤を中心とした凝固因子濃縮製剤 (n=44) とFFP (n=50) を比較する単一施設に

よる RCT が報告されている(12)。本研究の主要評価項目である ICU 入院中における多臓器障害には有意差はないものの、フィブリノゲン製剤を中心とした凝固因子濃縮製剤による凝固異常の迅速な改善による rescue therapy の必要性低下が明らかであることから(FFP: 23 [52%] vs フィブリノゲン: 2[4%]; odds ratio [OR] 25.34 [95% CI 5.47-240.03], $p<0.0001$)、研究は早期に中止と判断された。また、フィブリノゲン投与による有意な輸血必要量の減少も示されている。外傷患者における投与開始あるいは目標としての至適フィブリノゲン値は明らかでない。非外傷性病態における周術期出血性合併症発生リスクが 150-200mg/dL 以下で高いことから(2, 13-17)、クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤投与目標値として 150-200mg/dL が呈示されている(18)。

他のガイドラインにおける推奨

これまで、フィブリノゲン血中濃度に関して、100mg/dL 以上を維持するとの推奨が示されてきたが(19, 20)、最新のヨーロッパでは 150-200mg/dL 以下での補充が推奨されている(18)。ただし、外傷症例における明確な根拠に基づく推奨ではなく、非外傷性病態における周術期出血の合併が 150-200mg/dL 以下で多いとの根拠からの設定である(2, 13-17)。European guideline では以下のように記されている(18)。

「トロンボエラストメトリーによるフィブリノゲン機能低下あるいは血漿フィブリノゲン <1.5 - 2.0 g/l を伴う大量出血例では、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製剤投与を推奨する (1C)。」現在、外傷に対する複数の前向き介入試験が進行中であり(21-23)、これらの結果により推奨の変更が生じる可能性がある。

3) Summary of evidence

① RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Innerhofer 2017	単施設におけるランダム化比較試験 (parallel-group, open-label)	18 歳から 80 歳までの ISS >15 の鈍的外傷で大量出血が予想される患者。ROTEM で、10-min value of fibrinogen polymerisation [FibA10] < 9 mm, coagulation time of	[FibA10] < 9 mm では、フィブリノゲン濃縮製剤 (50mg/kg), [ExCT] > 90 s でプロトロンビン	FFP (15ml/kg) (n = 44)	主要評価項目である ICU 入院中における多臓器障害には有意差はないものの、フィブリノゲン製剤を中心とした凝固因子濃縮製剤による凝固異常の迅速な改善による rescue therapy の必要性低下が明らかであることから(FFP: 23 [52%] vs フィブリノゲン: 2[4%]; OR 25.34 [95% CI 5.47-240.03], $p<0.0001$)、研究は早期に中止と判断された。また、フィブリノゲン投

		ExTEM assay [ExCT] > 90s で定義される外傷によって誘導された凝固異常を伴った患者が対象	複合体製剤 (PCC, 20U/kg) [n = 50, 実際、フィブリノゲン製剤は、50 症 例 (100%) 投与されたが、PCC が投与されたのは、8 症 例 (16%) のみであった]		与による有意な輸血必要量の減少も示されている。大量輸血が必要な症例は、FFP 群で有意に多かった。(13 [30%] vs 6 [12%]; OR 3.04 [0.95-10.87], p=0.042)
--	--	---	--	--	---

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Wafausade A 2012	後ろ向き観察研究 (ドイツ外傷レジストリを用いたフィブリノゲン濃縮製剤 FC に関する症例対照研究)	16 歳以上かつ ISS16 以上で、ICU 入院までに赤血球輸血を 1 単位以上要したか、TASH スコア 9 点以上の患者 1690 人 (フィブリノゲン濃縮製剤投与 543 人)	FC を使用した患者	FC を使用していなかった患者で、 matched pair analysis (294 ペア)	対象となった患者ペアの平均 ISS はそれぞれ、37.6 (FC 群)、37.1 (非 FC 群) であった。平均赤血球輸血量は、FC 群 12.8、非 FC 群 11.3 単位で差はなかった。血栓塞栓症は FC 群の 6.8% で発生し、非 FC 群では 3.4 であった (P=0.06)。多臓器不全については、FC 群で非 FC 群よりも多く発生していた (61.2% vs 49.0%, P=0.003)。来院後 6 時間の死亡率は FC 群 (10.5%) は非 FC 群 (16.7%) よりも低く (P=0.003)、死亡までの平均日数は有意に長かった (7.5 vs 4.7, P=0.006)。在院死亡率については、両群間で差はなかった (28.6% vs 25.5%, P=0.40)。
Morrison 2013	後ろ向き観察研究 (MATTERs II study)	NATO の外傷レジストリからデータ抽出。アフガニ	クリオプレシピテート製剤 (Cryo) またはトラネキサム酸 (TXA) が投与され	Cryo と TXA が投与されなかった患者	平均 ISS は、Cryo 群 (28) と TXA+Cryo 群 (26) が、TXA 群 (23) や非投与群

		スタンにおける傷病者で、赤血球輸血1単位以上を要した戦地外傷患者	た患者 (TXA のみ : 148 人、Cryo のみ 168 人、TXA+Cryo : 258 人)	(758 人)	(21.2) よりも有意に高かった ($P<0.001$)。死亡率は、TXA+Cryo 群 (11.6%) が、TXA 群 (18.2%)、Cryo 群 (21.4%)、非投与群 (23.6%) よりも低かった。TXA と Cryo はともに独立して死亡率低下と関連していた (TXA オッズ比 ; 0.61, 95%信頼区間 : 0.42-0.89, $P=0.01$ 、Cryo オッズ比 ; 0.61, 0.40-0.94, $P=0.02$)。TXA と Cryo に有意な交互作用は認めないものの、同時投与モデルではより死亡率低下と関連していた (オッズ比 : 0.34, 0.20-0.58, $P<0.001$)。
Schochl, 2011	後ろ向き観察研究、フィブリノゲン製剤 FC と PCC を用いた TEM ガイド止血療法 (FC-PCC 群 : 80 症例)	18 歳から 70 歳までの ISS16 以上、来院時 base excess -2 mmol/L 以下の外傷患者 (胸腹部・四肢 AIS3 以上、頭部頸部 AIS5 未満)	Thromboelastometry で凝固異常を認めた場合、FC と PCC を投与するプロトコル (オーストリアの単施設)	FFP のみを投与していたドイツ外傷レジストリデータ (FFP 群 : 601 症例)	止血治療中に FFP 群 (平均 ISS35.5) では、6 単位 (中央値) の FFP が投与されていた。FC+PCC 群 (平均 ISS35.2) では、FC 6 g と PCC1200 単位 (ともに中央値) が投与された。赤血球輸血回避率は、FC+PCC 群が FFP 群と比較して有意に高かった (29% vs 3%, $P<0.001$)。血小板輸血回避率も、同様に FC+PCC 群で有意に高かった (91% vs 56%, $P<0.001$)。死亡率に関しては両群間に差を認めなかった (FC+PCC:7.5%, FFP:10%, $P=0.69$)。

4) 引用文献

- (1) Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anaesth. 2010;105:116-21.
- (2) 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 2007;5:266-73.
- (3) Aoki N, Harpel PC. Inhibitors of the fibrinolytic enzyme system. Semin Thromb Hemost 1984;10:24-41.

- (4) Francis CW, Marder, V.J. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds). Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 3rd Ed., . Lippincott, Philadelphia. 1994. p. 1076-103.
- (5) Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y. Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J Neurotrauma* 2003;20:357-63.
- (6) Rourke C, Curry N, Khan S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1342-51.
- (7) Holcomb JB, Fox EE, Zhang X, et al. Cryoprecipitate use in the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75(1 Suppl 1):S31-9.
- (8) Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, et al. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERs II Study. *JAMA Surg* 2013;148:218-25.
- (9) Wafaisade A, Lefering R, Maegele M, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:387-3; discussion 93-5.
- (10) Schochl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* 2011;15:R83.
- (11) Schlump CJ, Voelckel W, Inaba K, et al. Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2013;21:74.
- (12) Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M, et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e258-e71.
- (13) Bell SF, Rayment R, Collins PW, et al. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:218-23.
- (14) Gerlach R, Tolle F, Raabe A, et al. Increased risk for postoperative

hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study. *Stroke* 2002;33:1618-23.

- (15) Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 2005;93:1101-7.
- (16) Ucar HI, Oc M, Tok M, et al. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum* 2007;10:E392-6.
- (17) Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, et al. The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. *Anesth Analg* 2010;110:995-1002.
- (18) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- (19) Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care* 2007;11:R17.
- (20) Association of Anaesthetists of Great B, Ireland, Thomas D, Wee M, Clyburn P, et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010;65:1153-61.
- (21) Aubron C, Reade MC, Fraser JF, et al. Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients--a systematic review. *J Crit Care* 2014;29:471 e11-7.
- (22) Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015;125:1387-93.
- (23) Wikkelso A, Lunde J, Johansen M, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD008864.

【その他の領域】 CQ-1 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くらいか？

1) Recommendation

心臓血管外科、外傷、産科以外のその他の臨床領域においてフィブリノゲン製剤の使用を推奨する (2C)。最適投与量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。クリオプレシピテートの有用性についても同様に結論を保留する。

2) 推奨文の具体的な解説

現時点でのわが国の実地診療におけるフィブリノゲン製剤の位置づけとしては、かなりの大量出血に遭遇した場合にのみ考慮されることが多く、早期からの先制的な投与が有効である可能性があり、エビデンス総体として評価する必要がある。一方、血栓症などの有害事象が引き起こされる懸念があり、負のアウトカムも測定されなければならない。本項では心臓血管外科、外傷、産科以外のその他の臨床領域においてクリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の使用が推奨できるかどうか、また、推奨される場合には、最適投与量はどれくらいかを検討することとした。しかしながらこの領域ではよく計画された RCT や後向き観察研究は決して多くない。

「その他」の領域において、フィブリノゲン濃縮製剤とプラセボとを比較した RCT が存在し、術中にフィブリノゲン濃縮製剤が投与された場合の出血量、輸血必要量が検討されている。これらとフィブリノゲン濃縮製剤が投与されたいくつかの観察研究をあわせてエビデンスの統合を行った。完全股関節形成術患者を対象とした RCT(1)では症例数は少ないものの予防的に 30 mg/kg の投与を行ったが輸血必要量は 0.8 単位対 1.06 単位で有意差はなかった。出血量については 976 ml 対 1100 ml で時間因子を考慮するとフィブリノゲン投与群で低下していた。根治的膀胱切除術 20 例を対象とした RCT(2)では失血量を 1:1 の割合で HES で補い、30%希釈となった時に 10 例に対しフィブリノゲン濃縮製剤の投与 (45 mg/kg) を行った (プラセボ対照)。輸血必要量はフィブリノゲン投与 10 例中 2 例で輸血が必要だったが、プラセボ投与群では 10 例中 8 例で輸血を必要とした。整形外科手術 66 例の RCT (3)では HES もしくは Gelatin 投与を行った症例群でフィブリノゲン重合が非常に減少 (ROTEM により検討) した症例で 30 mg/kg の投与を行った。ROTEM のパラメーターとしての α アングル、血栓強度、フィブリノゲン重合は HES/Gelatin 投与を行った例では対照に比べ低下していた。濃縮フィブリ

ノゲンを投与した例は膠質液群で 13 例、対照群は 0 例であった。また凝固 VII 因子、VIII 因子、IX 因子の活性も膠質液群で低下していた。なお ROTEM でみた凝固時間、トロンビン産生の分子マーカーに 3 群で差はなかった。

次に観察研究を検討した。様々な臨床病態にける 223 例の観察研究では、臨床医の判断で FFP とフィブリノゲン濃縮製剤が大量出血例に対し用いられた(4)。出血量中央値 2.0 L、フィブリノゲン濃度中央値 145 mg/kg で治療介入が開始され、フィブリノゲン濃縮製剤の使用量は中央値 4g、FFP によるフィブリノゲンの投与量は中央値 8g であり、フィブリノゲンレベルは終了時に 219 mg/dL に増加した。多重ロジスティック回帰分析では、治療後のフィブリノゲン値は生存率に有意なリスク因子となった。脳神経外科領域の待機的開頭術の観察研究(5)では術後頭蓋内血腫のために外科的治療が必要であった患者群はフィブリノゲンレベル 170 mg/dL、それ以外の患者群は 237 mg/dL（有意差あり）であった。フィブリノゲンレベルが手術後 200 mg/dL より低い場合の術後頭蓋内血腫のオッズ比は 10.02 とされた。大静脈保存法を用いた同所性肝移植患者 190 例に対する観察研究では手術前フィブリノゲンが 200 mg/dL 以下の群では手術中の RCC 輸血量が 200 mg/dL を超える群より増加した（3 単位対 2 単位）(6)。

以上のエビデンス総体の検討を行っても、「その他」の領域におけるフィブリノゲン製剤の果たす役割については不明確な点が残し、TEG などの検査値に基づく使用が有効である可能性があるが、これらには今後の検討が必要である。

一方、「その他」の領域において、フィブリノゲン投与開始のトリガー値を直接の検討対象としたエビデンスはなく、上記観察研究(6)にのみ見るが、200 mg/dL を至適トリガーレベルと断定するにはエビデンスが不足している。目下のところ日本で行われている「150 mg/dL」以上であるという有力なエビデンスは存在しないと思われる。

フィブリノゲン製剤の既知の有害事象としては血栓塞栓症が懸念されるが、対象としたエビデンス総体のうち、RCT において、有害事象を検討した症例数はすくなく、評価に十分ではない。一方観察研究のいくつかにおいて、フィブリノゲン製剤は静脈血栓塞栓症（VTE）を増加させなかったと報告されている。

3) Summary of evidence

① RCT

Study	Study type (number)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
-------	---------------------	------------	--------------	------------	----------

	of included studies) Study quality				
Najafi 2014	pilot study だが、RCT	完全股関節形成術	フィブリノゲン製剤 (予防的に 30 mg/kg 投与)	フィブリノゲン製剤非投与	輸血必要量は 0.8 単位対 1.06 単位で有意差はなかった。 出血量については 976 ml 対 1100 ml で時間因子を考慮するとフィブリノゲン投与群で低下していた。 血栓塞栓症は、対照とフィブリノゲン投与で差はない
Fenger-Eriksen 2009	RCT Ex vivo trial	根治的膀胱切除術	フィブリノゲン濃縮製剤 (失血量を 1 : 1 で HES で補い、30%希釈となった時に 10 例をフィブリノゲン濃縮製剤 45 mg/kg 投与)	プラセボ投与	Thromboelastography での maximum clot firmness (MCF) が primary endpoint。 HES30%希釈で MCF は減少した。フィブリノゲン製剤で低下した MCF は上昇した。 フィブリノゲン投与 10 例中 2 例で輸血が必要だったが、プラセボ投与群では 10 例中 8 例で輸血を必要とした。 濃縮製剤は血小板機能とトロンビン産生には影響はなかった
Mittermayer 2007	RCT 晶質液、膠質液の影響に対する fibrinogen 投与の影響	整形外科手術	HES 6-8, Gelatin 8-11 ml/kg/h, HES か Gelatin 投与で ROTEM でフィブリノゲン重合が非常に減少した症例で 30mg/kg 投与 (FIBTEM-MCF of < 7 mm ならびに臨床的出血にて、フィブリノゲン製剤投与)	Ringer solution 13-15ml/kg/h	ROTEM のパラメーターとしての α アングル、血栓強度、フィブリノゲン重合は HES と Gelatin で対照に比べ低下した。血栓強度低下のため濃縮フィブリノゲンを投与した例は膠質液群で 13 例、対照は 0。 フィブリノゲン濃縮製剤投与で FIBTEM-MCF > 7 mm, total clot strength > 45 mm が維持できた。凝固因子 VII, VIII, IX の活性は膠質液群で低下。ROTEM でみた凝固時間、トロンビン産生の分子マーカーに 3 群で差はなかった。

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Weiss, 2011	多施設共同前向き観察研究	疾患に関わらず、急性出血でフィブリノゲン濃縮製剤が投与された患者。(一般手術、肝臓移植、整形外科	急性出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤投与。臨床医の判断で FFP も用いられている。(出血量中央	N/A	出血量中央値 2.0 L、フィブリノゲン濃度中央値 145 mg/kg で治療介入が開始され、フィブリノゲン濃縮製剤の使用量は中央値 4g、FFP によるフィブリノゲンの投与量は中央値 8g であり、フィブリノゲンレベルは終了時に 219 mg/dL に増加した。多重ロジスティック回帰分析では、治療後のフィブリノゲン値は生存率

		などの手術が69%、外傷患者が28%、脳内出血などの特発性出血3%)。n = 223	値 2.0 L、フィブリノゲン濃度中央値 145 mg/kg で治療介入が開始)		に有意なリスク因子となった。(投与後、投与 24 時間後において、それぞれ $p = 0.047$, $p = 0.032$ であった)。 血栓塞栓症は約 3%にみられた。
Adelman n, 2014	前向き観察研究	脳神経外科における待機的開頭術	術後頭蓋内血腫のために外科的治療が必要であった患者 (n = 7)	それ以外の患者 (n = 283)	術後頭蓋内血腫のために外科的治療が必要であった患者はフィブリノゲン濃度 170 mg/dL、それ以外の患者は 237 mg/dL で有意差あり ($p = 0.03$)。フィブリノゲンレベルが手術後 200 mg/dL より低い場合の術後頭蓋内血腫のオッズ比は 10.02(CI: 1.19–84.40, $P < 0.03$)であった。凝固第 XIII 因子濃度に差はなかった
Costa, 2014	後ろ向き観察研究	大静脈保存法を用いた同所性肝移植患者で、tranexamic acid が投与された症例が対象。術前ヘモグロビン 9-12g/dL で調整した症例。(n = 190)	N/A	N/A	手術前フィブリノゲンが 200 mg/dL 以下の群では手術中の RCC 輸血量が 200 mg/dL を超える群より増加した (3 単位対 2 単位)。 手術前フィブリノゲンが 200 mg/dL 以下の群では手術中の輸血を必要としなかった患者が 200 mg/dL 以下を超える群よりすくなくかった [8 例 (13%) 対 45 例 (35%)]。 手術前フィブリノゲンが 200 mg/dL 以下の群では移植後フィブリノゲン濃度 100 mg/dL に低下した例は 24 例 (39%) で、手術前 200 mg/dL を超える群の 7 例 (5.5%) より多かった。

4) 引用文献

- (1) Najafi A, Shariat Moharari R, Orandi A.A, et al. Prophylactic administration of fibrinogen concentrate in perioperative period of total hip arthroplasty: a randomized clinical trial study. Acta Med Iran 2014;52: 804-810.
- (2) Fenger-Eriksen C, Jensen T.M, Kristensen B.S, et al, Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Thromb Haemost 2009;7: 795-802.
- (3) Mittermayr M., Streif W., Haas T., et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. Anesth Analg 2007;105: 905-917.
- (4) Weiss G, Lison S, Glaser M, et al. Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. Blood Coagul Fibrinolysis 2011;22: 727-734.
- (5) Adelman D, Klaus D.A, Illievich U.M, et al. Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy. Br J Anaesth

2014;113: 628-633.

- (6) Costa M, Dalmau A, Sabate A, et al. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anestesiol* 2014;80: 568-573.

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くらいか？

【外傷】CQ2 大量出血症例に対する MTP は推奨されるか？また、RCC:FFP:PC
の最適投与比はどれくらいか？

1) Recommendation

大量輸血を要することが予想される外傷患者に対して大量輸血プロトコールを用いることを推奨する (1C)。

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：血小板濃縮製剤：赤血球投与比が 1:1:1 となることを目標とし、少なくとも新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比 $\geq$ 1:1:2 を維持できるように新鮮凍結血漿、血小板濃縮製剤を投与することを推奨する (1C)

2) 推奨文の具体的な解説

旧「血液製剤使用指針」(平成 28 年 6 月一部改訂)では、“術中の出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、原則として以下のような成分輸血により対処する：循環血液量以上の大量出血(24 時間以内に 100%以上)時又は 100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向(希釈性の凝固障害と血小板減少)が起こる可能性があるので、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する”としていた。そのため、相当量の大量出血時においてのみ、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が考慮されることとなる。しかし、外傷患者では受傷後早期から消費や希釈のみによらない凝固障害を伴うため、早期からの十分な凝固止血因子の補充の重要性とその転帰改善効果が示唆されている。大量出血による急性消費性、希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とする大量輸血プロトコール (MTP) による治療、すなわち、早期からの先制的な新鮮凍結血漿、血小板製剤投与が有効である可能性がある。大量輸血プロトコールは、事前に規定した比率での成分輸血療法を迅速に行うことを可能とし、大量出血を伴う患者に対して速やかに組織的対応を実践するものであり、死亡率低下と総輸血量減少と輸血関連合併症、さらにはコストの低減が期待される。一方、血漿大量投与による急性肺障害や volume overload などの有害事象が惹起される可能性がある。したがって、MTP が推奨できるかどうか、また、推奨される場合には、血漿：血小板：赤血球比の最適投与比はどれくらいかを CQ として選択した。

MTP は事前に規定した比率での輸血療法を迅速に行うことを可能と

し、速やかに組織的対応を実践するものである。1)血液製剤比、2)血液製剤の迅速な利用可能体制、3)標準的凝固異常評価、4)アシドーシス、低体温、低カルシウム血症の評価と治療などを含む診療体制を要する(1)。高血漿（：血小板）：赤血球比による輸血が推奨されることとなれば、大量出血症例もしくは、出血が進行し高度となる可能性が高い症例が入院した場合、推奨される比率で（例えば thawed FFP（解凍血漿製剤）10 単位（事前に溶解しておきすぐに投与できるようにしておく）、赤血球 10 単位、もしくは血小板濃縮製剤やクリオプレシピテートをセットで準備して迅速に供給するとともに、止血が完了するまで供給を繰り返し継続するなどの輸血部門を中心とする体制整備を要することとなる。

本 CQ においては、成人重症外傷患者を対象患者（P）とした。介入と対象（I,C）は、高血漿：赤血球比、高血小板：赤血球比、もしくは、高血漿：血小板：赤血球比による輸血を介入とし、介入群より低い血漿：赤血球比、血小板：赤血球比、もしくは、血漿：血小板：赤血球比による輸血治療を対照群とした。28 日（または 30 日）死亡率、院内死亡率、あるいは入院後 24 時間以内の早期死亡率を主要評価項目とし、輸血必要量、ICU 滞在日数、血栓塞栓症および臓器障害発生を副次評価項目とした。

MTP の有効性を評価した RCT(2, 3)および深刻なバイアスリスクが認められる観察研究に対するメタ解析(4-6)では、modified whole blood と各製剤を 1：1 で投与する MTP をパイロット的に比較した RCT(3)と MTP の導入効果を見た before-and-after study に対するメタ解析(5)を除いて、高血漿：赤血球比輸血群で死亡率が低い傾向が示された。ただし、観察研究に対するメタ解析では、血小板：赤血球比のみを対象として評価した報告はなく、適切な血小板輸血比については明らかにできない。唯一の質の高い RCT である PROPPR 研究(2)では、primary endpoint である 24 時間後 [12.7% vs 17.0%, Adjusted RR 0.75 (0.52 to 1.08), P=.12] 及び 30 日後全死亡 [22.4% vs 26.1%, Adjusted RR 0.86 (0.65 to 1.12), P=.26] は、血漿：血小板：赤血球比 1：1：2 群と比較して 1：1：1 群で有意差は認められなかったが、失血死（24 時間以内の死亡の主な原因）は、血漿：血小板：赤血球比 1：1：1 群で有意に少なく (9.2% vs 14.6%, P=.03) (24 時間死亡に対する有効性は、患者重症度がそろっている観察研究のメタ解析においても示されている(4))、解剖学的止血の達成が有意に高率であった(86% vs 78%, P=.006)。また、PROPPR 研究では thawed plasma を常置したデザインとなっており、患者到着後、MTP が発動されて 10 分以内に血液製剤が患者のもとに搬送されている。できるだけ早く輸血を開

始できる環境にある場合には、血漿：血小板：赤血球比=1：1：1の投与比で準備されたMTPが有用である可能性が高い（thawed plasmaを常備することにより15分以内に投与可能である）。また、PROPPRのサブ解析において、患者到着から最初にMTP coolerに含まれる血液製剤が患者のもとに到着するまでの時間（分）が、24時間以内ならびに30日死亡の独立したリスク因子であることが報告されている(7)）。ただし、thromboelastography (TEG)などのpoint-of-careデバイスによる検査結果を待つ時間的余裕がある患者に対して、我が国の多くの施設のようにthawed plasmaを準備できないなどの輸血体制では、TEGによる検査値に基づく輸血が有効である可能性を示すRCTの報告がある(8)。

一方、観察研究に関しては、よく調整された前向き観察研究はPROMTTT studyを含む2編のみであり(9, 10)、深刻なバイアスリスクが認められる。特に生存バイアスは重大である。FFP投与には溶解するための時間が必要であり、外傷早期死亡患者（入院後1-2時間以内）に対してのFFP投与開始はRCCに比して遅れるため、早期死亡例では低血漿：赤血球比とならざるを得ない。このような生存バイアスが存在する場合には、必ずしも高血漿：赤血球比が有効なために死亡率が低下したとはいえない(11)。観察研究においては、この深刻なバイアスを完全に排除することができないが、ほとんどすべての研究において高血漿：血小板：赤血球比が死亡率低下につながることを示されており、出血による死亡が多い入院後24時間以内（特に3-6時間以内）で顕著である。さらに、早期における十分な血漿投与の重要性が指摘されている(12-14)。本邦から発表された多施設共同後向き観察研究においても、6時間以内に血漿：赤血球比>1:1を達成することの有効性が報告されている(15)。観察研究では、高血小板：赤血球は、高血漿：赤血球ほどのインパクトは示されていないが、高血小板：赤血球がより死亡率を下げるとの報告もある(16-18)。

推奨される血漿：血小板：赤血球比については、少なくとも1：1：2以上であることが有効との報告が多数を占めるが、血漿：赤血球比1:1まで増加させても用量反応性は示さないとの観察研究のメタ解析結果(4)もあり、この点においては不精確性が高い。本邦においては、大部分の施設でthawed plasmaや血小板の常時在庫を整備できない。そのため、1：1：1を目指したMTPとして運用し（できるだけ早期から血漿を投与する体制構築を行うことが重要である）、少なくとも1:1:2以上の血漿・血小板：赤血球比を維持することが有効であると考えられる。輸血必要量、ICU滞在日数、臓器障害などの評価項目に関しては、研究間の非一

貫性があり、一定の見解を示すことができなかった。

急性肺障害については、RCT ではその合併を評価するための十分な症例数はない。バイアスリスクの高い観察研究を対象としたメタ解析では、高血漿：赤血球比により急性肺障害が増加すると報告されている(6)。しかし、その後に報告された観察研究である **PROMMTT study** のサブ解析は、晶質液の投与は呼吸障害を増加させるが血漿投与そのものは肺障害を増加させず、早期の血小板投与は減少させたと報告している(19)。また、高血漿：血小板：赤血球比自体は **ARDS** を増加させないとの報告(20)もあり、高血漿：血小板：赤血球比が急性肺障害を増加させるという明確な結果は得られなかった。

血栓塞栓症について、TEG を用いた **MTP** の有効性を検討した RCT において評価されているが、サンプルサイズが小さく十分な検出力はない(8)。2つの観察研究でも評価されており、大量出血患者に対する **MTP** による輸血は **VTE** を増加させないことが示されている一方、大量出血を伴わない患者に対する **FFP** 投与は **VTE** につながる可能性が示唆されている(21)。また、高血小板：赤血球比輸血は、**VTE** を増加させないとも報告されている(22)。これらのデータは、高血漿：血小板：赤血球比輸血が血栓塞栓症を増加させるという明確なエビデンスを呈示するものではない。

他のガイドラインにおける推奨：

European guideline では、大量輸血が予想される患者の初期治療においては血漿：赤血球 $\geq$ 1:2 となるように **FFP** を投与することが推奨されている (**Grade 1B**)(23)。また、**A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma** では、“大量輸血プロトコールは死亡率低下と輸血量減少に有効か？”、および“高血漿・血小板/赤血球比輸血は死亡率低下と輸血量減少に有効か？”を異なる **CQ** として採用し、大量輸血プロトコールを用いることとともに、高血漿・血小板 / 赤血球比による輸血 (1:1:1)を推奨している(24)。

- 3) **Practice points** (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

早期に血漿や血小板が投与できない体制では、TEG などの **point-of-care** デバイスやフィブリノゲン測定によるモニタリングにもとづく投与が有効である可能性があることから、各施設において、いかに早期に **MTP** を発動、各製剤の投与を実行することができるかについて、特に、血漿の早期投与が可能な施設体制の整備も重要である。血小板製剤の早期入手に関しては、日本赤十字血液センターとの連携体制の構築が必要とな

る。また、MTP 発動の対象となる患者群の選択方法としてのスコアリングシステムの構築や、MTP へのフィブリノゲン製剤やクリオプレシピートの導入に関しても検討を考慮する。今後、有効な MTP の構築には、thawed plasma として血漿を準備できる体制の早期構築が望まれる。また、whole blood や refrigerated platelet の有効性が確認されれば本邦にとって有用な手段となり得る。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Bhangu 2013	meta- analysis	血漿: 赤血球輸血比の高低を比較した試験に対する meta-analysis : Survivor bias を除くため、血漿: 赤血球輸血比が低い群、高い群で、重症度 (Injury Severity Score: ISS)に両群間で差がない試験が選択された。(before-and-after study は除く) 最終的に、6つの後ろ向き観察研究 (1885 症例を含む: civilian trauma 5 編, military injury 1 編) が、meta-analysis の対象となった。	高い血漿: 赤血球輸血比率	低い血漿: 赤血球輸血比率	24 時間死亡率は、2つの研究で検討され、血漿高比率 1:1.5 で死亡率の減少を示した。(OR 0.34, 95%CI 0.23-0.50, $p < 0.001$) Maegele らは、比率 1:1.1 (高比率: 15/229 (7%) 対 低比率: 119/484 (25%)、 $p < 0.001$) で 6 時間後の死亡率の減少を示した。30 日間または入院死亡率に関するデータは、異なる比率のカットオフ値が用いられた。最も一般的に報告されたのは 1:2 であり、4つの研究では 1:2 をカットオフとした検討があり、高い群で死亡率が低かった (OR 0.49, 95%CI 0.31-0.80, $p = 0.004$)。6つの研究で 1:2 より高い比がカットオフとして検討され、より高い比で死亡率が有意に低下した (OR 0.56, 95%CI 0.40-0.78 $p < 0.001$)。カットオフ値が低い検討においてもその結果は同様であった (1:2.5 と 1:4 の間の比、OR 0.41、しかしこの検討では、heterogeneity ($I^2 = 78\%$)、広い 95%CI: 0.16-1.00, $p = 0.05$) を認めた。 カットオフ値を 1:1 に設定しても、1:2 の比を超えるさらなる 30 日死亡率の改善は、認められなかった。(OR 0.5, 95%CI 0.37-0.68, $p < 0.001$)
Mitra 2013	meta- analysis	同一施設で MTP の導入効果を検討した before-and-after study を集めたメタ解析。 8 件の研究には合計 1586 件の患者が含まれ、各研究では中央値として 201 (77-264) 症例が検討された。	外傷患者の初期蘇生としての MTP 導入後のデータ	MTP 導入前のデータを後ろ向きに収集	MTP 導入前の平均死亡率は 41.3% (標準偏差 (SD) 13.1) であった。30 日間の死亡率に対する MTP の効果は有意ではなかった (プールされた OR 0.73; 95%信頼区間: 0.48-1.11; $P = 0.14$)

Murad 2010	meta-analysis	大量輸血を受けた外傷患者での血漿輸血の効果を見た 10 の観察研究の解析	高い血漿：赤血球輸血比率	低い血漿：赤血球輸血比率	プール分析では、1:3 より大きい血漿：赤血球輸血比（1:2.5-1:1 の範囲）での血漿輸血は、死亡率の有意な低下と関連していた（OR 0.38, 95%CI: 0.24-0.60; I2 = 85%; Q 検定の p 値= 0.01）。対照群で使用された血漿:RCC 比はそれぞれの研究間で異なったが、いずれの場合もそれぞれの介入群の比率より低かった。 コントロール群でのイベント発症率が高いため、絶対的な治療効果が大きかった（1 人の死亡を防ぐために 4 症例において血漿：赤血球輸血比が高い治療を行う必要がある）。
------------	---------------	--------------------------------------	--------------	--------------	--

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Holcomb 2015	重症外傷患者 680 症例に対する pragmatic, phase 3, multisite, randomized clinical trial	外傷現場から直接搬送され、病院搬送までもしくは搬送後 1 時間以内に少なくとも 1 単位以上の輸血を受け、24 時間以内に 20 単位以上の赤血球輸血を受けるリスクのある成人患者	超早期からの血漿：血小板：赤血球=1:1:1 輸血。輸血部は、連絡があつてから、10 分以内（中央値 8 分）に、血小板 6 単位（プール血小板）、赤血球 6 単位、thawed FFP6 単位が入った容器を用意しておき、輸血が必要なくなるまで、この供給を繰り返し継続する。	超早期からの血漿：血小板：赤血球=1:1:2 輸血。輸血部は、thawed FFP3 単位、血小板なし、赤血球 6 単位が入った 1 番目の容器とを用意しておき、FFP3 単位、6 単位（プール血小板）、赤血球 6 単位が入った 2 番目の容器を用意し、これを順番に繰り返し投与する。	primary endpoint である 24 時間後 [12.7% vs 17.0%, Adjusted RR 0.75 (0.52 to 1.08), P=.12] 及び 30 日後全死亡 [22.4% vs 26.1%, Adjusted RR 0.86 (0.65 to 1.12), P=.26] は、血漿：血小板：赤血球比 1:1:2 群と比較して 1:1:1 群で有意差は認められなかったが、失血死（24 時間以内の死亡の主な原因）は、血漿：血小板：赤血球比 1:1:1 群で有意に少なく（9.2% vs 14.6%, P=.03）、解剖学的止血の達成が有意に高率であった（86% vs 78%, P=.006）。

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

Holcomb 2013	多施設共同前向き観察研究	12 560 成人外傷患者の中で、入院 31 分後以降 6 時間以内に少なくとも 1 単位の赤血球輸血を受け (n=1,245)、24 時間以内に 3 単位以上の血液製剤の投与を受けた患者 905 名について解析 (院内死亡率は 25%)	高血漿：赤血球輸血比 高血小板：赤血球輸血比	低血漿：赤血球輸血比 低血小板：赤血球輸血比	生存バイアスを排除するため、3 単位の輸血もしくは入院後 31 分以上生存のいずれかの遅い方で、患者がエントリーされており、患者エントリーまでの時間のばらつき、血漿：赤血球、血小板：赤血球輸血比の時系列での変化を考慮した multilevel time-dependent Cox proportional hazards regression 解析が実施された。血漿：赤血球輸血比が高い (adjusted hazard ratio= 0.31; 95% CI, 0.16-0.58, p<0.001)、血小板：赤血球輸血比が高い (adjusted hazard ratio=0.55; 95% CI, 0.31-0.98, p<0.001) ことが、入院後 6 時間以内の死亡率を独立して減少させていた。(この時期は、出血による死亡が多数を占める時期)。入院後 6 時間以内に、これらの比が 1:2 より低い場合には 1:1 以上の群と比べて、死亡率は 3-4 倍増加していた。一方、入院後 6 時間以降、24 時間までは、FFP:RCC のみが死亡率に関係し (adjusted hazard ratio= 0.34; 95% CI, 0.14-0.81, p=0.2)、入院後 24 時間以降 (この時期は、出血以外の原因の死亡が多数を占める)、血漿：赤血球、血小板：赤血球輸血比は死亡率に影響していなかった。
Kutcher 2014	単施設前向き観察研究	重症外傷患者 (highest-level trauma activation)336 症例	入院 6 時間後 RCC:FFP≤1.5:1	入院 6 時間後 RCC:FFP>1.5:1	凝固因子、凝固阻止因子など凝固マーカーが経時的に測定され、より FFP を投与した群で、PTT, 凝固 V, VIII, IX 因子の有意な改善が認められた。FFP を少ない比率で投与した群は、FFP をより多い比率で投与した群と比較して、年齢、重症度、外傷の種類等を調整した後も、院内死亡率は 2.048 倍高かった。(p=0.027, 95%CI: 1.087-3.858)

5) 引用文献

- (1) American College of Surgeons. ACS TQIP Best Practice Guidelines: Massive Transfusion in Trauma
- (2) 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 2015;313:471-82.

- (3) Cotton BA, Podbielski J, Camp E, et al. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. Ann Surg 2013;258:527-32; discussion 32-3.
- (4) Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, et al. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. Injury 2013;44:1693-9.
- (5) Mitra B, O'Reilly G, Cameron PA, et al. Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma: a systematic review and meta-analysis. ANZ J Surg 2013;83:918-23.
- (6) Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Transfusion 2010;50:1370-83.
- (7) Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, et al. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. J Trauma Acute Care Surg 2017;83:19-24.
- (8) Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. Ann Surg 2016; 263: 1051-9.
- (9) Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg. 2013;148:127-36.
- (10) Kutcher ME, Kornblith LZ, Vilardi RF, et al. The natural history and effect of resuscitation ratio on coagulation after trauma: a prospective cohort study. Ann Surg 2014;260:1103-11.
- (11) Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Jr., et al. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? The Journal of trauma 2009;66:358-62; discussion 62-4.
- (12) del Junco DJ, Holcomb JB, Fox EE, et al. Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. J Trauma Acute Care Surg 2013;75:S24-30.

- (13) de Biasi AR, Stansbury LG, Dutton RP, et al. Blood product use in trauma resuscitation: plasma deficit versus plasma ratio as predictors of mortality in trauma (CME). *Transfusion* 2011;51:1925-32.
- (14) Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, et al. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009;66:S69-76.
- (15) Hagiwara A, Kushimoto S, Kato H, et al. Can Early Aggressive Administration of Fresh Frozen Plasma Improve Outcomes in Patients with Severe Blunt Trauma?--A Report by the Japanese Association for the Surgery of Trauma. *Shock* 2016;45:495-501.
- (16) Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, et al. Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *The Journal of trauma* 2011;71:S318-28.
- (17) Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, et al. The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg* 2010;211:573-9.
- (18) Pidcock HF, Aden JK, Mora AG, et al. Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom: increased plasma and platelet use correlates with improved survival. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:S445-52.
- (19) Robinson BR, Cotton BA, Pritts TA, et al. Application of the Berlin definition in PROMMTT patients: the impact of resuscitation on the incidence of hypoxemia. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:S61-7.
- (20) Park PK, Cannon JW, Ye W, et al. Transfusion strategies and development of acute respiratory distress syndrome in combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:S238-46.
- (21) Zander AL, Olson EJ, Van Gent JM, et al. Does resuscitation with plasma increase the risk of venous thromboembolism? *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:39-43; discussion -4.
- (22) Cap AP, Spinella PC, Borgman MA, et al. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:S89-94.
- (23) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
- (24) Cannon JW, Khan MA, Raja AS, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline

from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg 2017;82:605-17.

【心臓血管外科】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くらいか？

1) Recommendation

大量出血をきたした心臓血管外科手術に対して大量輸血プロトコール massive transfusion protocol (MTP)を用いることを推奨する (2C)。

心臓血管外科手術に対して大量輸血プロトコール massive transfusion protocol (MTP)を行う場合、新鮮凍結血漿：血小板濃縮製剤：赤血球投与比を 1:1:1 とすることを目標とし、少なくとも新鮮凍結血漿：赤血球投与比は 1:1 よりも高い比率を推奨する (1C)。

2) 推奨文の具体的な解説

大量輸血プロトコール (MTP は、大量出血による急性消費性、希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とし、早期から赤血球投与に加え、先制的に新鮮凍結血漿 (FFP)、血小板製剤(PC)の投与を行う輸血療法である。

急速失血により 24 時間以内に循環血液量以上の大量出血、又は循環血液量以上の大量の輸血が行われると、血液の希釈により出血傾向を来すことがあり、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にし、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与が考慮されている。しかし、これに対して、大量輸血プロトコールでは、事前に規定した比率での成分輸血療法を迅速に行うことを可能とし、大量出血を伴う患者に対して速やかに組織的対応を実践するものであり、死亡率低下と総輸血量減少と輸血関連合併症、さらにはコストの低減が期待される。一方、血漿の大量投与に繋がる可能性があり、急性肺障害や血栓塞栓症などの有害事象が懸念される。したがって、MTP が推奨できるかどうか、また、推奨できる場合には、FFP : PC : RCC 比の最適投与比はどれくらいかを CQ として選択した。

本 CQ においては、成人心臓血管外科患者を対象患者とした。介入と対象は、高い FFP : RCC 比、高い PC : RCC 比、もしくは、高い FFP : PC : RCC 比による輸血を介入とし、介入群より低い FFP : RCC 比、PC : RCC 比、もしくは、FFP : PC : RCC 比による輸血治療を対照群とした。28 日 (または 30 日) 死亡率、院内死亡率、あるいは入院後 24 時間以内の早期死亡率を主要評価項目とし、出血量、輸血必要量、出血が持続するための再手術率、止血成功率、急性肺障害、および血栓塞栓症を副次評価項目とした。

心臓血管外科領域で MTP の死亡率を評価できる RCT はなく、メタ解

析のデータでは、FFP : RCC が 1:1 よりも高い比率の投与で死亡率が低下する事が示されている(1)、本研究の 40%が外傷患者群、14%が心臓外科の患者群であり、多領域に渡る患者群すべてが合計された評価であるが、MTP 実施例では、OR=0.38 (0.24-0.60)、MTP 非実施例では OR=1.22 (0.73-2.03)であり、MTP 実施の有効性が報告されている。心臓外科症例のみで、MTP の死亡率を評価できるメタ解析、RCT は無い。心臓外科手術を対象とした研究において、赤血球製剤の保存期間の影響を検討する RCT の post-hoc 解析にて、手術開始後 24 時間以内に赤血球が 6 単位(本邦での 12 単位)以上輸血された、もしくは、総輸血量が 8 単位以上であった患者において、FFP : RCC が 1 以上の場合、術後 28 日以内の全死亡、多臓器不全が減少したと報告されている(2)。さらに、FFP : RCC が 1 以上の場合、術後 28 日以内の全死亡、多臓器不全が減少したとの報告(3)、RCC に対する FFP の投与比が 1 を超える投与が、30 日死亡の低下につながるとの後ろ向き観察研究も報告されている(2)。加えて、大動脈瘤破裂の患者で、FFP : RCC を 1:1 で投与する MTP の導入が、30 日死亡を有意に減少したとの before-and-after 研究が報告されている(4)。ただし、PC : RCC 比のみを対象として評価した報告はなく、適切な血小板輸血比については明らかにできない。観察研究 (200 症例を超える比較的規模の大きい研究) では、RCC5 単位、FFP5 単位と PC2 単位 (本邦における RCC 10 単位、FFP 10 単位、PC 16 単位) を先制投与した MTP により、死亡率は有意に低下したとの結果が得られている(5)。また、PC : RCC が 1 よりも高い比率の場合は死亡率に有意差はないものの、多臓器不全は有意に減少したとの報告がある (3)。

出血量評価にはメタ解析、RCT 各 1 つが該当し、MTP 実施および非実施の両者とも出血量に差は無いとの結果であった(1,6)。また、観察研究を含むメタ解析では、血漿輸血は出血量を減少させないとの結果であった(1)。ただし、このメタ解析は 37 の研究報告が最終的に解析され、うち 13 が RCT、23 が観察研究で、心臓外科手術に関する報告は 5 含まれている。さらに、凝固障害、肝硬変、外傷、重症急性膵炎や外科・整形手術など多分野に渡る研究が含まれており、心臓外血管外科領域に対する、MTP の出血量評価としてエビデンスレベルは低い。

輸血必要量に関する質の高い報告は少なく、観察研究で ICU での輸血必要量が減少したとの報告があるが、エビデンスレベルは低い(4)。さらに、出血が持続するための再手術、止血成功率に関する質の高い報告はない。

心臓血管外科手術の MTP の合併症として急性呼吸障害が予想される

が、このアウトカムに対して質の高い報告はない。RCT と観察研究を含むメタ解析では血漿輸血と呼吸器合併症との関連が示されていた(1)。

心臓外科手術領域で、血栓塞栓症を報告した質の高い報告はないが、観察研究において、大量輸血への MTP は血栓塞栓症を増加させないが、大量出血でない症例では血漿輸血は静脈血栓症につながる可能性が示されている(7)。研究間のバイアスリスクが深刻であり、一定の見解を示すことができなかった。

また、最近のシステマティックレビューでは、TEG や ROTEM を指標とした輸血療法が総輸血量を軽減することが示されている(8,9)。MTP のガイドにも術中の凝固因子の検査値を参考にする事が重要であり、臨床的有効性を示すエビデンスが一部で確認されている(10)。

他のガイドラインにおける推奨：

The Society of Thoracic Surgeons (STS)の ガイドラインでは、massive transfusion algorithm としての記載があり、大量の RCC 輸血を必要とする大量出血を伴う心臓手術では、RCC に加え FFP 輸血を行う事を Class IIb 推奨している (Level of evidence B)(11)。血小板輸血に関しては、人工心肺による血小板機能低下が疑われる場合に血小板輸血を行うことを考慮すべきとアメリカ輸血学会ガイドラインに記述されている(12)。また、欧州のガイドラインでは、システマティックレビューにより TEG や ROTEM をガイドとした輸血治療により、RCC、FFP、血小板の全ての輸血量が減少した事を報告し、TEG や ROTEM をガイドとした輸血治療を推奨している。(1B) (13)

3) Practice points (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

本邦における心臓血管外科領域の MTP には幾つかの注意点がある。大量の FFP を溶解するには時間がかかる上、溶解後 3 時間以内に使用しなければならない制限がある。血小板輸血に対しては「改訂血液製剤の使用指針」に使用基準が示されている。すなわち、複雑な心臓大血管外科手術で、止血困難な出血 (oozing など) をみる場合には、血小板数が 5 万/ μ L $\sim$ 10 万/ μ L になるように血小板輸血を行う。また、臨床的に血小板機能異常が強く疑われ、出血が持続する場合には、血小板数を 10 万/ μ L 以上にすることも考慮し、血小板輸血を行う。しかし、血小板数をトリガーとした輸血療法では、血小板数の測定に時間を要する上、血小板数を確認した後に血小板製剤を発注すると、入手するまでに長時間を要し、必要に応じたタイムリーな輸血量法が困難となる問題点がある。また、血小板機能異常を評価できないことも現実である。早期に血漿や

血小板が投与できない体制では、TEG などの point-of-care デバイスやフィブリノゲン測定によるモニタリングにもとづく輸血量法が有効である可能性がある。各施設において、いかに早期に血液製剤の投与を実行することができるかについては、血漿の早期投与を可能とする施設体制の整備とともに、血小板製剤の早期入手に関して、日本赤十字血液センターとの連携強化が必要となる。

心臓血管外科領域の大量輸血プロトコール（Massive transfusion protocol: MTP）は、大量出血が予想される症例への大量輸血アルゴリズム（Massive Transfusion Algorithm）と捉え、FFP、PC、RCC を 1:1:1 で予め準備する事が重要であり、大量出血症例に対しては、FFP:PC:RCC の投与比が 1:1:1 となることを目標として輸血量法を行うことが現実的である。

今後の有効な MTP の構築には、thawed plasma, whole blood(14), さらに refrigerated platelet などが常備できる体制の早期構築が望まれる。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Murad 2010	meta- analysis	大量輸血を受けた心臓外科手術患者での血漿輸血の効果を見た 5 つの RCT の解析	高い血漿：赤血球輸血比率	低い血漿：赤血球輸血比率	1:3 より大きい血漿：赤血球輸血比(1:2.5-1:1 の範囲)での血漿輸血は、死亡率の有意な低下と関連していた (OR 0.38, 95 % CI: 0.24- 0.60; I2 = 85%; Q 検定の p 値=0.01)。対照群で使用された血漿:RCC 比はそれぞれの研究間で異なったが、いずれの場合もそれぞれの介入群の比率より低かった。

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

Delaney 2017	単施設後 向き観察 研究	Massive transfusion は、6 単位以上の RCC 輸血もしくは 8 単位以上の total blood components 輸血と定義された。 血漿に関して、高比 率とは、1:1 以上の 比率を、血小板に関 して、高比率とは 0.2 PLT:1 RCC 単位 以上と定義された。	高い血漿：赤 血球輸血比率	低い血漿： 赤血球輸血 比率	高い血漿：赤血球輸血比 率および、高い血小板： 赤血球輸血比率におい て、死亡率は低く、多臓 器不全発生も低かった。
Johansson 2009	単施設後 向き観察 研究	24 時間以内に 10 単 位以上の投与を受け た成人患者を対象と した。うち、心臓外 科手術症例は、MTP 介入群 83 症例 (18.8%)、従来群 87 症例(22.3%)であっ た。	2005-2006 年 の MTP 群 442 人	2002-2003 年 の従来治療 群 390 人	30 日死亡は、MTP 群で 20.4% (n= 90)、従来群で 31.5% (n= 123) (P=0.0002)、90 日死亡 は、22.4% (n= 99)と 34.6% (n= 135)(P< 0.0001)であ り、MTP 群の方が死亡率 が低かった。
Mazzeffi 2017	単施設後 向き観察 研究	7492 人の心臓外科手 術を受けた患者に対 象とし、手術中に 8 単位以上の赤血球輸 血を受けた場合に Massive transfusion と 定義された。	高い血漿：赤 血球輸血比率	低い血漿： 赤血球輸血 比率	赤血球製剤の保存期間の 影響を検討する RCT の post-hoc 解析にて、手術開 始後 24 時間以内に赤血球 が 6 単位(本邦での 12 単 位)以上輸血された、もし くは、総輸血量が 8 単位 以上であった患者におい て、FFP：RCC が 1 以上の 場合、術後 28 日以内の全 死亡、多臓器不全が減少 したと報告されている

5) 引用文献

- (1) Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Transfusion 2010; 50: 1370-83.
- (2) Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al. Optimal Plasma Transfusion in Patients Undergoing Cardiac Operations With Massive Transfusion. Ann Thorac Surg 2017; 104: 153-160.
- (3) Delaney M, Stark PC, Suh M, et al. Massive Transfusion in Cardiac Surgery: The Impact of Blood Component Ratios on Clinical Outcomes and Survival. Anesth Analg 2017; 124: 1777-1782.

- (4) Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007; 47: 593-8.
- (5) Johansson PI, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009; 96: 111-8.
- (6) Tanaka KA, Egan K, Szlam F, et al. Transfusion and hematologic variables after fibrinogen or platelet transfusion in valve replacement surgery: preliminary data of purified lyophilized human fibrinogen concentrate versus conventional transfusion. *Transfusion* 2014; 54: 109-18.
- (7) Zander AL, Olson EJ, Van Gent JM, et al. Does resuscitation with plasma increase the risk of venous thromboembolism? *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 39-43; discussion 43-4.
- (8) Wikkelsoe AJ, Afshari A, Wetterslev J, et al. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thromboelastometry: a systematic review (Provisional abstract), *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011, pp 1174-1189.
- (9) Afshari A, Wikkelso A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007871
- (10) Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1117-24 e2.
- (11) Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S27-86.
- (12) Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015; 162: 205-13.
- (13) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-395.

- (14) Nessen SC, Eastridge BJ, Cronk D, et al. Fresh whole blood use by forward surgical teams in Afghanistan is associated with improved survival compared to component therapy without platelets. *Transfusion* 2013; 53: 107s-113s.

【産科】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くらいか？

1) Recommendation

妊産褥婦の大量出血症例に対して MTP は有効であり、FFP/RCC 1 以上の投与を提案する。(2C)

2) 推奨文の具体的な解説

産科大量出血患者に対する MTP の有効性に関する対照との比較検討した RCT は存在しない。外傷を含めた緊急大量輸血全般に関する検討であるものの、対照と比較した観察研究は 3 報認める。Shinha R らは(1)、単一施設の before and after study で、MTP 導入前後の輸血量及び 90 日死亡率を比較した。83 例の MTP 群と 69 例の対照群とを比較した結果、FFP/BRC は上昇したが、死亡率には有意差はみられなかった。Johansson PI らも(2)、単一施設の before and after study (MTP 442 例, control 390 例)で、thrombelastography の結果を参照して MTP を発動後、RCC:FFP:PC=5:5:2 (本邦の単位数に直すと 10:10:16 単位)に固定した輸血の効果を検討した。結果は 30 日死亡率(20.4% vs. 31.5%; $P=0.0002$)も 90 日死亡率(22.4% vs. 34.6%; $P<0.0001$)も導入後に低下していた。また Baumann Kreuziger らは(3)、単一施設での外傷患者 (62 例)と非外傷患者 (63 例)で RCC:FFP=1:1 としてその効果を比較した。非外傷患者で APACHE score は有意に高値を示し、24 時間死亡率は有意に低率(27.4% vs. 11.1%, $p=0.02$)であり、MTP は非外傷患者でも有用である可能性を示した。以上の観察研究の結果から、産科大量出血に対しても MTP は有効と考える。

次に産科領域での至適輸血比が検討可能な研究を検索したところ、その有用性を解析した研究を 3 報認めた。いずれの検討でも、母体死亡率および周産期予後を主要評価項目としてとしている。Matsunaga et al.は(4)、243 例の産科大量出血例に対して、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤などを使用せずに、RCC:FFP=1:1.3-1.4 で輸血を行った、単一施設の後方視的検討を報告した。結果は母体死亡が 1 例のみであったとしており、この比が適切であると提案している。しかし、この比率での輸血による有害事象についての記載はない。Gutierrez らは(5)、RCC(O 型 Rh(-)):液状あるいは凍結血漿(AB 型):血小板=6:4:1 (本邦の単位数に直すと 12:8:15 単位)で行った 31 例で、ICU 入室が 61%、子宮摘出が 32%であったと報告している。Tanaka らは(6)、羊水塞栓症と診断された 54 例 (死亡 22 例、生存 32 例)の対応を解析したところ、生存例に FFP/RCC ≥ 1 の投与が有意に多く見られ、その予後との関連性を指

摘した。これらの観察研究の結果、MTP 時の至適な FFP/RCC は 1 以上が提案される。

他のガイドラインにおける推奨：

産科大量出血に対する MTP の記載があるガイドラインは、網羅的検索では認めなかった。さらに産婦人科領域の The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada(7), The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(8) のガイドラインを確認したが、MTP あるいは FFP/RCC に関する記載は認めなかった。Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists(9)のガイドラインでは、危機的出血の妊産褥婦に対しては、あらかじめ定めた手順により、輸血の手配、輸血の投与量、製剤投与の比率(MTPs)を行うことで、死亡および罹患率を低下させる可能性があるとしている。American College of Obstetrician and Gynecologists,のガイドライン Practice Bulletin(10)には、MTP の有効性に関するエビデンスは限られているとしながら、MTP が必要な事態では一定の比率で RCC, FFP, 血小板製剤を使用することをコンセンサスあるいはエクスパートオピニオンに基づく推奨としている。

- 3) Practice points （実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。）

利用可能な輸血製剤、血液分画製剤は国による違いが大きく、システマティックレビューの結果をそのまま利用することは困難である。外傷に対する MTP には、血小板製剤も加えられていることが多い。わが国では血小板製剤の入手が難しいことが多く、これまでの報告では MTP に加えられていない。一方海外の MTP の検討は、外傷に対する MTP をそのまま流用していることもあり、産科大量出血に対する MTP にも、血小板製剤が含まれる。産科出血の主たる出血源が子宮であり、その止血における血小板の必要性は凝固因子ほど高くないため、産科大量出血に対する MTP に血小板製剤を加えるのかは、今後の課題であろう。

4) Summary of evidence

① 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

Tanaka 2016	後方視的 観察研究 羊水塞栓 症の死亡 例・生存 例での FFP/RCC 比を比較	妊産婦死亡症例検 討評価委員会と羊 水塞栓症登録事業 へ登録された、羊 水塞栓症 44 例： 死亡群 22 生存 群 32 例	FFP/RCC 比 ≥1. 0 の輸血、 子宮摘出、子宮 動脈塞栓術		生存群では FFP/RCC 比≥1. 0 の 輸血が 90.6%で実施されていた のに対し、死亡群では 40.9%で あった。子宮摘出、子宮動脈塞 栓術に差は認めなかった。 生存群では FFP/RCC 比≥1. 0 の 輸血を行った例が多かった。
Matsunaga 2012	後方視的 観察研究 (単施設) 産科大量 出血の治 療に必要 な輸血の FFP/RCC の検討	3 次医療機関で産 科出血に対して輸 血管理が行われた 243 例			全体の FFP/RCC 比の中央値は 2.0 だった。400mL の全血から RCC2 単位と FFP3 単位が作成さ れている背景を鑑みると、全血 換算すると 1:1.3 が妥当な輸血用 と考えられた。 クリオプレシベートやフィブ リノゲン濃縮製剤などを使用せ ずに、RCC:FFP=1:1.3-1.4 で輸血 を行い、母体死亡が 1 例のみで あったとしており、この比が適 切であると提案している。しか し、この比率での輸血による有 害事象についての記載はない。

5) 引用文献

- (1) Sinha R, Roxby D. Change in transfusion practice in massively bleeding patients. Transfus Apher Sci 2011;45:171-4.
- (2) Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang 2009; 96: 111-8.
- (3) Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Subramanian AT, et al. Not only in trauma patients: hospital-wide implementation of a massive transfusion protocol. Transfus Med. 2014; 24:162-8.
- (4) Matsunaga S, Seki H, Ono Y, et al. A retrospective analysis of transfusion management for obstetric hemorrhage in a Japanese obstetric center. ISRN Obstet Gynecol 2012;2012:854064.
- (5) Gutierrez MC, Goodnough LT, Druzin M, et al. Postpartum hemorrhage treated with a massive transfusion protocol at a tertiary obstetric center: a retrospective study. Int J Obstet Anesth 2012;21:230-5.
- (6) Tanaka H, Katsuragi S, Ikeda T, et al. Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study. Transfusion 2016;56:3042-6.
- (7) The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). No.88

Prevention and management of postpartum haemorrhage.

- (8) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016) Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top 52). RCOG, London.
- (9) Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Patient Blood Management Guidelines Module 5: Obstetrics & Maternity.
- (10) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 183: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168-e186.

【その他】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くらいか？

1) Recommendation

心臓血管外科、外傷、産科以外のその他の臨床領域における大量出血症例に対する massive transfusion protocol (MTP)は推奨される (2C)。RCC:FFP:PC 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。

2) 推奨文の具体的な解説

血液製剤の使用指針では、「術中の大量輸血 (24 時間以内に循環血液量の 100%以上の輸血を行うこと) 時または 100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、血液希釈による凝固因子や血小板数の低下のため、出血傾向が起こる可能性があるので、凝固系や血小板数の検査値および臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する」と記載されており、術中かなりの大量出血に遭遇した場合にのみ、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が考慮されることとなる。これに比して、大量出血による急性消費性、希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とする、大量輸血プロトコール (Massive transfusion protocol: MTP) による治療、すなわち、早期から先制的な新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP)、血小板製剤 (platelet concentrate: PC) の投与が、有効である可能性がある。一方、この方法は plasma の大量投与に繋がる可能性があり、急性肺障害や volume overload などの有害事象が引き起こされる懸念がある。したがって、MTP が推奨できるかどうか、また、推奨される場合には、RCC:FFP:PC の最適投与比はどれくらいかを検討する必要がある。

MTP が推奨されている米国では、大量出血症例もしくは、出血が進行し高度となる可能性が高い症例が入院した場合、輸血部門は、推奨される比率で、例えばあらかじめ事前に溶解しておきすぐに投与できるようにしておいた融解済み (Thawed) FFP6 単位 (米国の用量、本邦において約 12 単位)、赤血球 6 単位 (本邦での約 12 単位)、もしくは血小板製剤やクリオプレシピテートが入った容器を用意しておき、迅速に供給するとともに、止血が完了するまで、この供給を繰り返し継続する必要がある。しかしながら本邦において、Thawed plasma, 血小板製剤、クリオプレシピテートなどを常備しておいて、MTP を構築することは実用上ただちには困難であるため、引き続き課題としていくしかないと考える。

その他の領域は対象患者の heterogeneity が高いことを考慮する必要がある。この領域では RCT はなく、すべて後向き観察研究であり、before

and after study における時代背景などの交絡因子や、「出血した患者に生血を投与」など見えない交絡因子の関与がエビデンス評価に重要な影響を与えている。まずいわゆる before and after study 1, 2)は Historical cohort との比較であり、交絡因子による影響がありうることを考えると効果の推定値に強い確信はもてない。

アウトカムとして生存率を考えた場合、MTP を導入した研究において死亡率を論じた論文は 3 報存在する。1 つの before and after study では先制的に FFP と PC 投与することで、大量出血患者の 30 日死亡率が低下 (20.4 vs 31.5; $P=0.0002$) であった 2)が、他の before and after study では院内死亡率は 29% vs 23%, $P=0.46$ で変わらなかった 1)。新鮮全血 (生血) を使用して介入した研究では死亡率 (30 日死亡および 8 年生存率) は変わらなかった 3)。以上から死亡率に対する効果の推定値には強い確信はもてず、C とした。

負のアウトカムとしての MTR (massive transfusion response)の検討では、MTP 採用後の方が 24 時間後の FFP/RCC 比が高くなった (1:1.4 vs 1:2.4, $P<0.001$) 1))。本研究では院内死亡率は 29% vs 23%, $P=0.46$ で変わらなかったが、この研究では MTP によって院内死亡率が改善するのかを明らかにすることを目的としており、FFP/RCC 比と mortality の関係は解析されていない。Sinha らの 2011 年の検討では 4)FFP/RCC 比は単変量解析により死亡のリスクではなく、Johansson らは FFP/RCC 比の影響を解析していない 2)。以上から高 FFP/RCC 比が死亡率に悪影響を与えるかどうかについてはその他の領域では不明であった。

赤血球輸血量をアウトカムとした場合、生血の使用により、死亡率の減少効果のみならず赤血球輸血量の減少効果も証明できなかったと結論づけた観察研究 3)が相当する。この研究では患者背景は両群でそろっているものの、観察研究であることから比較可能性に影響を及ぼしうる、見えない交絡因子 (たとえば、「この患者は出血しそうだが生血で治療しよう」などといった治療者の意図など) が残る。すなわち生血でむしろ赤血球輸血が増えている (RCC 18.2 vs 15.9; $P=0.014$) のはそのような見えない交絡の可能性が高く、バイアスとして考慮する必要がある。

3) Summary of evidence

① 観察研究

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

	Study quality				
Sinha, 2013	単施設による before and after study	2007 年に MTP を導入し、これ以後、主治医判断で MTP 発動した患者を介入群、それ以前の大量輸血患者群を比較群とする。 AAA, Trauma, Cardiac surgery, Gastro-intestinal bleeding, Othersurgery, Obstetric, Liver transplantation を含む。	MTP(Massive Transfusion Protocol)	RCC:FFP:PC 2004-2006 年の RBC を 10 単位以上 24 時間以内に輸血された患者。	2007 年に MTP を導入し、これ以後、主治医判断で MTP 発動した患者を介入群、それ以前の大量輸血患者群を比較群とする。in hospital mortality(29% vs 23% P=0.46)で変わらず。 MTP 導入前後の Before and After study であるが、死亡に有意差なし。 (p=0.4)むしろカプレンマイヤーでは pre MTP の方が生存率高い(有意差なし)。FFP:RCC と PLT:RCC は MTP の方が有意に高い。 MTP 採用後の方が 24 時間後の FFP/RBC 比が高くなった (1:1.4 vs 1:2.4 ,P<0.001)
Johansson 2009	様々な領域における MTP の before and after study	大量出血患者、腹部血管外科、心臓血管外科、外傷、整形、熱傷、その他 (24 時間で 10 単位以上)	大量出血プロトコルとして 2004 年以降以下を導入 1、5 単位の RBC 2、5 単位の FFP と 2 単位の血小板 を用意し先制的に FFP と血小板使用	2004 年以前の患者 (上記大量出血プロトコルなし)	介入:大量出血プロトコルとして 2004 年以降以下を導入 1、5 単位の RCC 2、5 単位の FFP と 2 単位の血小板を用意し先制的に FFP と血小板使用 このプロトコル前後の before and after study. 先制的に FFP と PC 投与することで、大量出血患者の 30 日死亡率が低下 (20.4 vs 31.5: P=0.0002)
Ho 2011	単施設後ろ向き観察研究	外傷、胸部心臓外科、腹部大動脈瘤、熱傷、その他の手術、上部消化管出血、その他の内科疾患	新鮮全血 (生血)	新鮮全血 (生血) 投与なし	生血 vs 生血なし。 死亡率 (30 日死亡および 8 年生存率) 変わらず。 生血でフィブリノゲン濃度は有意に上昇 (最低フィブリノゲン濃度 1.7g/L vs 1.4g/L =0.006, INR

					2.4 vs 2.8 P=0.05) 赤血球輸血量は、生血でむしろ増加
Sinha 2011	後ろ向き 観察研究	2 施設における大量出血患者（24 時間以内に 10 単位以上の RCC 輸血） 外傷、肝移植、AAA、胸部外科・心臓外科、腹部外科、整形外科が対象 1998-2006 年の 238 人	介入なしで ①ICU 入室前後の Labo data(INR,血小板数,base deficit)および輸血（RCC,FFP,Platelet,クリオ,FFP/RCC,Platelet/RCC 比）を網羅的に記載 ②上記を 3 グループ（1、生き残りグループ 2、24 時間で死亡 3、24 時間以降死亡）で比較		3 グループ（1、生き残りグループ 2、24 時間で死亡 3、24 時間以降死亡）で比較。FFP/RCC 比は単比較で 3 群で同等。ICU 死亡に対する Logistic regression の説明変数に FFP/RCC 比は含まれていないが、リスクとして上がったのは ICU 入室時の INR と最初の 24 時間の RCC 輸血。

4) 引用文献

- (1) Sinha R, Roxby D, Bersten A. Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage. Transfus Med 2013; 23: 108-113.
- (2) Johansson P.I, Stensballe J. Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang 2009; 96: 111-118.
- (3) Ho K.M, Leonard A.D. Lack of effect of unrefrigerated young whole blood transfusion on patient outcomes after massive transfusion in a civilian setting. Transfusion 2011; 51: 1669-1675.
- (4) Sinha R, Roxby D. Transfusion practices in massive haemorrhage in pre-intensive and intensive care. Vox Sang 2011; 101: 230-236.

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？

【心臓血管外科】CQ3 大量輸血療法において PCC や rFVIIa は推奨されるか？

1) Recommendation

rFVIIa の使用は動脈性血栓症の発生リスクを上昇させることから、出血軽減を目的とした予防的投与をおこなわないことを強く推奨する。[1B] 人工心肺離脱後に危機的な出血に陥り、かつ通常の止血療法に不応である場合には、40–80 μ g/kg の rFVIIa の治療的投与を考慮することを弱く推奨する。[2C] また、初回投与で十分な止血効果が得られない場合には、再投与をおこなわないことを推奨する。[2B]

緊急心臓外科手術をうけるワルファリン服用患者が、ワルファリン効果の急性拮抗が必要と判断される場合には、PCC を使用することを強く推奨する。新鮮凍結血漿 (FFP) に比較して、PCC は凝固因子の補充効率に優れており、迅速な拮抗効果が期待できる。[1B]

ワルファリン非服用患者における複雑心臓手術において、人工心肺離脱後に危機的な出血に陥り、かつ通常の止血療法に不応である場合には、20–30 IU/kg の PCC 投与を考慮することを弱く推奨する。[2C]

2) 推奨文の具体的な解説

心臓血管外科手術では、輸液製剤の大量投与や長時間の体外循環が契機となり、希釈性凝固障害から人工心肺離脱後に止血障害を認めることがある。また、複雑心臓手術では外科的出血の制御に苦慮することも稀ではなく、これら凝固障害と相まることで危機的な出血状況に陥ることがある。

2000 年の販売開始から、血友病のバイパス療法に用いられる rFVIIa を心臓血管外科患者の止血管理に適用する報告が相次いだ (1)。rFVIIa は組織因子と複合体を形成することで、血管損傷部位における凝固反応の止血機転として作用する。FVIIa を高い活性値まで上昇させることで、複合的な凝固因子欠乏により減弱したトロンビン活性を効果的に改善させることが可能である。心臓手術後の大量出血患者を対象にした第 II 相試験では、プラセボ 対照に比較して、40 または 80 μ g/kg の rFVIIa は出血量と再開胸手術の頻度を有意に低下させた (2)。Willis らは、オーストラリアとニュージーランドの臨床データベースを用い、2005 年からの 4 年間に rFVIIa が使用されていた 804 名の心臓手術患者を遡及的に調査した。3 rFVIIa の使用量は、 ≤ 40 μ g/kg、41–60 μ g/kg、61–80 μ g/kg、81–100 μ g/kg、 >100 μ g/kg の範囲で、それぞれ、42 名、107 名、104 名、368 名、

183 名であったが、rFVIIa による止血反応が認められた割合は 83-91 % で、28 日死亡率は 14-21 % の範囲にあり、用量依存性の効果は明らかではなかった。また、初回投与で反応性がなかった患者に rFVIIa の再投与を行なっても十分な効果が期待できなことも指摘されている (3,4)。rFVIIa による止血効果と赤血球製剤の削減効果は明らかであるが、一方で予後の改善効果については明確なエビデンスを認めていない (5)。また、メタ解析結果から動脈血栓症の合併症リスクが指摘されていることから (5)。現在では rFVIIa の心臓外科手術患者への安易な使用には警鐘が鳴らされている (6,7)。

PCC は血友病 B の止血薬として開発された経緯のある、ビタミン K 依存性凝固因子（第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子など）を高濃度に含有したヒト由来の凝固因子濃縮製剤である。現在では、多くの診療ガイドラインでワルファリン効果の急性拮抗に推奨されており、本邦でも 2017 年から保険適応を有した製剤が利用可能となっている。ワルファリン服用患者における心臓血管外科手術では 5 日程度の休薬期間を設けることが一般的ではあるが、適切な休薬期間を設けることが難しい緊急手術時にはワルファリンによる出血傾向が問題となる。従来ではビタミン K 製剤や FFP の輸注による拮抗治療が一般的であったが、これらでは拮抗の迅速性や凝固因子の補充効率の観点から問題を有している (8)。Sarode らは、ワルファリン効果の急性拮抗を必要とした患者を対象に、PCC (Beriplex、25-50 IU/kg) を用いた拮抗群 (n=98, median PT-INR [Prothrombin time-International normalized ratio]: 3.9) と、FFP (10-15 ml/kg) を用いた拮抗群 (n=104, median PT-INR: 3.6) の 2 群を前向きに比較した (9)。同研究では、投与開始 30 分で PT-INR $\leq$ 1.3 に達した患者の割合は、PCC 群で 62.2% [95% CI, 52.6-71.8]、FFP 群では 9.6% [95% CI, 3.9-15.3] であり、PCC による拮抗治療の明らかな優位性が示された。

ワルファリン効果の急性拮抗に加えて、PCC はその複合的な凝固因子補充の効率性から、希釈性凝固障害の治療オプションとしても有効性が報告されている。Cappabianca らは、人工心肺離脱後の止血困難例に対して PCC (Uman Complex D.I., 1500IU) が投与されていた PCC 投与患者 225 名、およびスコアマッチされた PCC 非投与患者 225 名 (FFP: median 2 Units) を対象に遡及的に比較調査した (10)。その結果、PCC 非投与群に比較して、PCC 投与群では 24 時間出血量および赤血球輸血量が有意に低下していた。一方、院内死亡率、再開胸手術率といった項目には、2 群間で有意な差を認めなかった。ワルファリン非服用患者における

PCC の有効性を報告している観察研究がその他にも認めるが (11,12)、質の確保された無作為比較試験によるさらなるエビデンスの集積が求められる。

- 3) **Practice points** (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

心臓血管外科患者に対して安易な rFVIIa の使用は控えられるべきであるが、人工心肺離脱後に通常の止血治療に不応で、かつ危機的な出血状況と判断される場合においては使用を検討することは妥当と思われる。救命の可能性があるという臨床判断された症例に限定することに加え、現時点のエビデンスから、 $\geq 80 \mu\text{g/kg}$ の高用量を用いることや頻回の投与を行うことは差し控えるべきである (4,13,14)。低体温やアシドーシスでは効果が著しく低下することから、rFVIIa 投与時には患者体温や酸塩基平衡を補正する。また、血小板数、フィブリノゲンなどの止血因子についても同時に是正することが重要である。

ワルファリン服用患者に対する急性拮抗では、その投与量決定や拮抗評価に PT-INR を用いた管理をおこなう。製剤の保険適用は $\text{PT/INR} > 2.0$ であるが、本邦では欧米に比較して PT-INR を 1.5-2.0 程度と低い値で管理されている患者も少なくない (15)。これら患者での拮抗治療の是非は明らかでないが、臨床的な出血状況を鑑みて、患者の利害得失から決定されるべきであろう。現状の限られたエビデンスからは、ワルファリンの非服用患者の心臓外科手術においても、PCC による止血有効性が指摘される。しかしながら、生存率の改善や血栓性リスクについては明らかではなく、rFVIIa と同様に、人工心肺離脱後の危機的な出血状況に限定して、その使用を考慮すべきであろう。救命の可能性があるという臨床判断される場合には、 $20\text{--}30 \text{ IU/kg}$ の PCC 投与を検討することは妥当である。なお、PCC は製剤内の第 VII 因子含有量により 4 factor-PCC と 3 factor-PCC に分類される。現在、本邦で利用可能なケイセントラ® (CSL ベーリング、東京) と PPSB-HT® (日本製薬株式会社、東京) は第 VII 因子を高含有した 4 factor-PCC (4f-PCC) であるが、用いられる PCC の違いが臨床転帰に及ぼす影響は明らかではない (16)。

なお、心臓手術患者に対してこれら製剤を適用外使用する場合、rFVIIa に比較して、PCC が同種血製剤の削減効果が高いという報告があるが (12)、どちらの製剤を選択すべきかについては十分なエビデンスを認めていない。製剤投与に伴う血栓性合併症のリスクから、投与基準や用量の設定などについて、各施設内において十分な事前議論をおこなっておくことが求められる。

4) Summary of evidence

① RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Gill, Circulation 2009.	phase II dose- escalation RCT, single- center.	人工心肺手術を 施行された成人 患者。術後、集中 治療室において、 ≥200 mL/hr、また は連続する 2 時 間で、≥2 mL/kg/hr の出血量が確認 された場合に、試 験薬を投与する。	40 、および 80 μg/kg の rFVIIa が投与 された患者 (n=35, and 69, respectively)。	蒸留水が投与 されたプラセ ボ群 (n=68)。	プラセボ群に比較して、rFVIIa 投 与群で、同種血製剤を回避できた 患者割合の有意に低下した。また、 FVIIa 投与群で同種血の必要量が 有意に低下し、これには用量依 存効果が認められた (40μg/kg vs. 80μg/kg vs. プラセボ群; 640mL vs. 500mL vs. 825mL) 。
Demeyere, Vox Sanguinis 2010.	RCT, single- center.	準緊急手術により ワルファリン 抗凝固の緊急拮 抗が必要となっ た、心臓手術患 者。	体重と PT- INR に基づき 決定された 1500～2500IU の 4factor-PCC の半量を人工 心肺開始直前 に、残り半量 をプロタミン 投与後に分割 投与する PCC 投与群 (n = 20)。	人工心肺開始 直前に FFP400ml、プロ タミン投与 後に FFP400ml の投与を行う FFP 投与群 (n=20)。	人工心肺終了から 15 分後の PT- INR 値は、FFP 群に比較して、PCC 群で有意に低かった (Median: 2.4±0.5 vs. 1.6±0.3)。拮抗後に追加 量を必要とした患者数は FFP 群で 20/20 名であったのに対して、PCC 群で 6/20 名と有意に少なかった。
					追 加 論 文 : Demeyere, et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. Vox Sanguinis 2010; 99: 251-60.
Sarode, Circulation 2013.	Phase IIIb RCT, multi- center.	大出血によりワ ルファリン抗凝 固の緊急拮抗が 必要となった、 INR ≥2 を呈した 18 歳以上の患者。	PCC (4 factor- PCC, 25-50 IU/kg) により 拮抗治療を行 なった、PCC 群 (n=98, median PT- INR: 3.9)。	FFP (10-15 ml/kg) により 拮抗治療を行 なった、FFP 群 (n=104, median PT-INR: 3.6)	治療開始後 30 分時において、PT- INR ≤1.3 を達成した患者割合は、 PCC 群で FFP 群に比して有意に高 く (PCC 群: 62.2 [52.6 to 71.8] % vs. FFP 群: 9.6 [3.9 to 15.3]%)、迅速 な拮抗が可能であった。また、止 血の成功率も、PCC 群で高かった (PCC 群: 72.4% vs. FFP 群: 65.4%)。

					追加論文：Sarode, et al. Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding. Circulation. 2013;128:1234-1243.
--	--	--	--	--	---

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Dunkley, The Annals of thoracic surgery 2008.	観察研究, N a t i o n w i d e R e g i s t r y.	オーストラリア、およびニュージーランド国内の48病院から構成された臨床データベースを利用して、rFVIIa が投与されていた心臓外科手術患者 304 名。	r FVIIa の投与量の中央値は 93 (82 to 102) µg/kg であった。この内、85%の患者で一回投与であり、残りの15%では複数回投与されていた。	N/A.	84%の患者で、一回目の rFVIIa 投与で効果があった。この内の23%では止血が得られ、61%は出血の減弱を認めた。rFVIIa 投与前に比較して、4単位（中央値）の赤血球製剤の削減効果を認めた。多変量解析の結果から、低体温、アシドーシス、赤血球輸血量が多い患者、ヘモグロビン値が低い患者では rFVIIa の効果減弱が認められた。
Tanaka, Transfusion 2013.	観察研究.	成人の人工心肺手術患者。PCC または rFVIIa の投与は院内基準に従い、FFP 4 単位、血小板製剤 2 単位（アフェレーシス）、クリオプレシピテート 20 単位でも止血が得られなかった状況で投与されていた。	3 factor-PCC が投与されていた心臓患者 (n = 50)。PCC 投与量は、中央値 2120 (1553-2510) IU。	PCC 投与患者 50 名に対して、年齢、性別、体重、人工心肺時間などをマッチングさせた、rFVIIa 投与患者 [median 2 (2-4) mg; 29.4 mg/kg] (n =100)。	周術期における赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、クリオプレシピテートのいずれにおいても、PCCs 群で投与量が有意に少なかった [赤血球製剤の中央値, 5 (3-8.8) 単位 vs. 11 (7-14) 単位}。rFVIIa 群に比較して、術後 12 時間出血量は PCC 群で 49.6%少なかった [1,370 (745-2,078)mL vs. 690 (450-1,030)mL]。
					追加論文: Tanaka, et al. Three-factor prothrombin complex concentrate and hemostasis after high-risk cardiovascular surgery. Transfusion 2013; 53: 920-1.

Cappabianca, Critical Care 2016.	観察研究.	連続する 3,454 名の成人心臓外科手術患者において、人工心肺後の出血に対して、第一選択の止血治療として PCC が投与されていた患者 291 名を対象にしたもの。	propensity socore matching で交絡調整された、PCC 投与患者 225 名。使用された 3 factor-PCC の投与量は中央値で 1,500 IU であった。	propensity socore matching で交絡調整された、新鮮凍結血漿投与患者 225 名。投与量の中央値は、2 (2-4) 単位であった。	FFP 群に比較して、PCC 群では術後の 24 時間出血量が有意に低下していた (836 ± 1226 vs. 935 ± 583 ml)。PCC 群で、赤血球輸血の投与患者数[(OR 0.50 (0.31-0.80)]と、投与量 [-1.42 (-2.06 to -0.77) 単位] が有意に低下していた。
					追加論文 : Cappabianca et. al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. Critical Care 2016; 20: 5.

5) 引用文献

- (1) Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. Ann Intern Med 2011; 154: 516-22.
- (2) Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. Circulation 2009; 119: 21-7.
- (3) Willis C, Bird R, Mullany D, et al. Use of rFVIIa for critical bleeding in cardiac surgery: dose variation and patient outcomes. Vox Sang 2010; 98: 531-7.
- (4) Willis CD, Cameron PA, Phillips L. Variation in the use of recombinant activated factor VII in critical bleeding. Intern Med J 2010; 40: 486-93.
- (5) Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database Syst Rev 2012: CD005011.
- (6) Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding--a European perspective. Crit Care 2006;10: R120.
- (7) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol 2017; 34: 332-95.
- (8) Demeyere R, Gillardin S, Arnout J, et al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study.

Vox Sang 2010; 99: 251-60.

- (9) Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234-43.
- (10) Cappabianca G, Mariscalco G, Biancari F, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care* 2016; 20:5.
- (11) Arnekian V, Camous J, Fattal S, et al. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 382-9.
- (12) Tanaka KA, Mazzeffi MA, Grube M, et al. Three-factor prothrombin complex concentrate and hemostasis after high-risk cardiovascular surgery. *Transfusion* 2013; 53: 920-1.
- (13) Masud F, Bostan F, Chi E, et al. Recombinant factor VIIa treatment of severe bleeding in cardiac surgery patients: a retrospective analysis of dosing, efficacy, and safety outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 28-33.
- (14) Alfirevic A, Duncan A, You J, et al. Recombinant factor VII is associated with worse survival in complex cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 618-24.
- (15) Zemrak WR, Smith KE, Rolfe SS, et al. Low-dose Prothrombin Complex Concentrate for Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage with INR Less Than 2.0. *Neurocrit Care* 2017; 27: 334-40.
- (16) Ogawa S, Szlam F, Ohnishi T, et al. A comparative study of prothrombin complex concentrates and fresh-frozen plasma for warfarin reversal under static and flow conditions. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1215-23.

【外傷】 CQ3 大量輸血療法において PCC や rFVIIa は推奨されるか？

1) Recommendation

外傷患者の大量輸血療法において、適応外での PCC の投与は、推奨されるかどうか現時点では不明である。(D)

外傷患者の大量輸血療法において、適応外での rFVIIa は投与しないことを弱く推奨する。(2C)

6) 推奨文の具体的な解説

外傷により大量出血を呈している患者において、大量輸血療法として PCC や rFVIIa を投与することは、日本においては多くの場合適応外使用となるが、臨床の現場にて時に行われており、重要な CQ である。

まず、外傷患者の大量輸血療法において PCC の投与が、推奨されるかについて解説する。本 CQ に対するエビデンスとして採用されたのは 2 つの観察研究 (1,2) のみであった。介入はそれぞれフィブリノゲン製剤に PCC を追加した群間比較であり、投与の指標に TEG (thromboelastography)を用いているが、その閾値は異なっており、深刻な非直接性を認めた。さらに、深刻なバイアスリスクがあるとも判断された。PCC の投与と死亡率に関連性については一方は関連性ありとされ、もう一方は関連無しとされ、非一貫性を認めた。従って、死亡率に対する PCC の寄与を独立して評価することは困難であり、現時点では PCC を投与することと死亡率の明らかな関連性は認められないと結論付けられる。

輸血必要量（または赤血球輸血量）に関しては、採用された 2 編(1,2)において、PCC 投与前後による輸血必要量減少が示されたものと、PCC が投与された群では輸血必要量が多かったものがあつた。両論文ともサンプル数も少なく、比較対象、介入も異なるため深刻なバイアスリスク、非直接性を認めるため評価は困難と判断された。(D)

同種血輸血回避率に関しては、採用された 2 編(1,2)における介入はフィブリノゲン製剤と PCC の組み合わせた投与と FFP 単独との比較であり、フィブリノゲン製剤と PCC を組み合わせて投与した群は、FFP 単独で投与した群と比較して、赤血球輸血が回避できた割合が高かった (29% vs 3%, $P<0.0001$)。しかし、本 CQ における深刻な非直接性を認めるため PCC の効果としての評価は困難と判断された。

想定される不利益である血栓塞栓症の発症については、PCC の投与の有無で比較検討したデータがない。従って、外傷患者の大量輸血療法において PCC の投与が、推奨されるかについては、益のアウトカムと不利

益のアウトカムがともに不明であり、推奨されるかどうかは現時点で不明である。将来的な研究が必要な状況と判断された。(D)

次に、外傷患者の大量輸血療法において rFVIIa の投与が、推奨されるかについて解説する。本 CQ に対するエビデンスとして、外傷患者と外傷患者以外も含めたメタ分析 1 編(3)、外傷患者を対象とした RCT2 編(4,5)、RCT(4)のサブグループ解析である観察研究 1 編(6)と非血友病に対して rFVIIa が投与された患者を対象とした観察研究 1 編(7)を採用した。介入は外傷により大量出血を呈している患者に対して、rFVIIa を投与するかしないかの 2 群比較が行われていた。

採用されたメタ分析 1 編(3)と RCT2 編(4,5)において、rFVIIa 投与と主要なアウトカムである死亡率（または生存率）、輸血の必要量（または赤血球輸血量）、ICU 滞在日数、人工呼吸必要期間、血栓塞栓症との関連性については、対象の年齢制限や rFVIIa 投与法等の違いを考慮して非直接性はあるものの、臨床的には許容できる範囲と判断された。また採用した RCT2 編(4,5)でランダム化の過程が一部不明瞭ではあるものの、バイアスリスクは少ないと考えられた。

採用された観察研究 2 編（6,7）においては、rFVIIa 投与と主要なアウトカムである死亡率（または生存率）、輸血の必要量（または赤血球輸血量）、ICU 滞在日数との関連性については、いずれも深刻なバイアスリスクと深刻な非直接性があると考えられた。

rFVIIa 投与と死亡率の関連性については、採用されたメタ分析 1 編(3)、RCT2 編(4,5)と観察研究 2 編（6,7）いずれにおいても関連性が示されておらず、非一貫性はないと判断された。従って、rFVIIa 投与によって、死亡率が有意に低下することは無かったと結論付けられる。

rFVIIa 投与と輸血必要量、特に赤血球輸血量に関しては、採用されたメタ分析 1 編(3)と RCT2 編(4,5)いずれの論文においても rFVIIa 投与群で少なかったことが示され、非一貫性はないと判断された。採用された観察研究 2 編（6,7）においても、rFVIIa 投与と輸血必要量と赤血球輸血量に関連性が認められた。従って、rFVIIa 投与によって、輸血必要量、特に赤血球輸血量が有意に低下したと結論付けられる。

rFVIIa 投与と ICU 滞在日数について、RCT2 編(4,5)では、いずれも rFVIIa 投与群と非投与群に差は認められなかった。

想定される不利益である血栓塞栓症の発症については、対象を外傷だけに絞った RCT2 編(4,5)において、rFVIIa 投与群で増加していなかった。観察研究 1 編(6)においても、同様な結果であり、非直接性に関しては対象の年齢制限や rFVIIa 投与法等の違いから非直接性はあるものの、臨床

的には許容できる範囲と考えられた。しかし、外傷と外傷以外も対象とした研究のメタ分析(3)によると、全体の血栓塞栓症の発生リスクに差はないものの (RR 1.35; 95%CI: 0.82-2.25)、動脈血栓症については、有意に高かった(RR 1.45; 95% CI:1.02 to 2.05)。

従って、外傷患者の大量輸血療法において rFVIIa の投与が、推奨されるかについては、益のアウトカムである輸血必要量の減少が認められる一方で死亡率の改善が認められず、不利益のアウトカムである動脈血栓塞栓症が、外傷を含む多数例の解析では有意な増加が認められるため、適応外の状況においては、rFVIIa を投与しないことが弱く推奨される。(2C)

他のガイドラインにおける推奨：

Canada の大量出血に対する rFVIIa 投与に関するガイドライン(8)では、大量輸血療法時の rFVIIa の使用は死亡率の改善を認めず、動脈血栓症が増加することから、鈍的・貫通的外傷に対する rFVIIa の投与は、推奨されておらず、適応外で使用することは行うべきでないとしている。同ガイドラインでは Levi らの論文(9)において、外傷患者を対象とした RCT4 研究（今回採用した RCT(4)のサブグループ解析である観察研究(6)を含む）を含めた 26RCT と健常者を対象とした 9 研究の結果を統合して、動脈血栓発症率が rFVIIa 使用群において使用しない群に比べて有位に多く (5.5% vs 3.2%, $p=0.003$)、特に冠動脈イベントが有意に多かった (2.9% vs 1.1%, $p=0.002$)としている。静脈性血栓については、差がないとしている (5.3% vs 5.7%)。今回採用した外傷関連の RCT は 2 編しかなく、症例数が少なかったので動脈血栓症の発症に差が見られなかった可能性が高い。

- 2) Practice points （実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。）

大量輸血療法として PCC や rFVIIa を投与することは、日本においては多くの場合に適応外使用となる点に十分な注意が必要である。

3) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
-------	--	------------	--------------	------------	----------

Simpson 2012	meta-analysis	血友病でない活動性出血を呈している患者	rFVIIa 投与	rFVIIa 非投与 (プラセボ)	29 編の RCT が採用された。このうち 28 編は、2 重盲検無作為化試験であったが、治療的なものと予防的なものが混在していた。死亡率に関しての有効性は認めなかった (RR 1.04, 95%CI:0.55-1.97)。出血量と赤血球輸血量については、rFVIIa 投与により有意に減少した (各々 mean difference(MD):-297, 95%CI:-416 - -178, MD:-261, 95%CI:-367 - -154)。しかし、この結果については情報がない 4 つの RCT が含まれていないため、過大評価された可能性がある。輸血をした患者数については、rFVIIa 投与で減る傾向にあったが (RR 0.85, 0.72-1.01)、血栓塞栓症については反対に増加する傾向であった (RR1.35, 0.82-2.25)。血栓塞栓症についての検討で、動脈血栓症は rFVIIa 投与により有意に増加していた (RR 1.45, 1.02-2.05)。
--------------	---------------	---------------------	-----------	-------------------	---

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Boffard 2009	国際多施設研究 (32 施設) ランダム化比較試験	16 歳から 65 歳までの重症外傷患者かつ 4 時間で赤血球輸血 6 単位以上の輸血	rFVIIa 投与 (200 µg/kg、100 µg/kg、100 µg/kg の 3 段階投与)	rFVIIa 非投与 (プラセボ)	48 時間以内の輸血必要量は rFVIIa 投与群で有意に少なく、特に生存した鈍的外傷患者では赤血球輸血量は 2.6 単位 (95%CI:0.7-4.6) 少なかった (P=0.02)。新鮮凍結血漿輸血量、血小板輸血量ともに rFVIIa 投与群で有意に少なかった。死亡率については有意差を認めなかったが、rFVIIa 投与は 30 日間の低い ARDS 発生率と MOF 発生率に関連していた。
Hauser 2010	ランダム化比較試験	18 歳から 70 歳までの体幹及び近位部四肢骨折で赤血球輸血を 4 単位した重症外傷患者 (ショック、アシドーシス、割り付けまで 1 L 以上の輸液を行っている患者が含まれる)	rFVIIa 投与 (200 µg/kg、100 µg/kg、100 µg/kg の 3 段階投与)	rFVIIa 非投与 (プラセボ)	30 日死亡率は、鈍的外傷、鋭的外傷ともに 2 群間で差はなかった (鈍的 ; rFVIIa : 11.0%, プラセボ : 10.7%、鋭的 ; rFVIIa : 18.2%, プラセボ : 13.2%)。24 時間以内の輸血必要量についても 2 群間で差はなかった (平均赤血球輸血単位数 ; 鈍的 rFVIIa : 6.9、鈍的プラセボ 8.1、鋭的 rFVIIa : 4.2、鋭的プラセボ : 6.2)。血栓塞栓症の発生率についても、2 群間で差はなかった (鈍的外傷 ; rFVIIa 16.1%、プラセボ: 13.2%、鋭的外傷 ; rFVIIa

					4.3%、プラセボ：10.0%）。
--	--	--	--	--	-------------------

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Schlimp 2013	後ろ向き観察研究 (157 症例)	フィブリノゲン製剤 (FC) が投与された重症外傷患者	FC 単独、FC+PCC 投与、FC+PCC+FFP 投与	なし	3 群間比較では、FC-PCC-FFP 投与群でフィブリノゲン濃度が低かったが、いずれの群でもフィブリノゲン濃度は維持されていた。FC-PCC-FFP 投与群で最も赤血球輸血量は有意に多かった。
Schochl 2011	後ろ向き観察研究、フィブリノゲン製剤 FC と PCC を用いた TEM ガイド止血療法 (FC-PCC 群：80 症例)	18 歳から 70 歳までの ISS16 以上、来院時 base excess ≥ -2 mmol/L 以下の外傷患者 (胸腹部・四肢 AIS3 以上、頭部頸部 AIS5 未満)	Thromboelastometry で凝固異常を認めた場合、FC と PCC を投与するプロトコル (オーストリアの単施設)	FFP のみを投与していたドイツ外傷レジストリデータ (FFP 群：601 症例)	止血治療中に FFP 群 (平均 ISS35.5) では、6 単位 (中央値) の FFP が投与されていた。FC+PCC 群 (平均 ISS35.2) では、FC 6 g と PCC1200 単位 (ともに中央値) が投与された。赤血球輸血回避率は、FC+PCC 群が FFP 群と比較して有意に高かった (29% vs 3%, $P<0.001$)。血小板輸血回避率も、同様に FC-PCC 群で有意に高かった (91% vs 56%, $P<0.001$)。死亡率に関しては両群間に差を認めなかった (FC+PCC:7.5%, FFP:10%, $P=0.69$)。

4) 引用文献

- (1) Schochl H, Nienaber U, Maegele M, et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. Critical care 2011; 15: R83.
- (2) Schlimp CJ, Voelckel W, Inaba K, et al. Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine 2013; 21: 74.

- (3) Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012:CD005011.
- (4) Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *Journal of trauma* 2005; 59: 8-15; discussion 15-8.
- (5) Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *Journal of trauma* 2010; 69: 489-500.
- (6) Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, et al. Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials. *Critical care* 2006; 10: R178.
- (7) Isbister J, Phillips L, Dunkley S, et al. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Internal medicine journal* 2008; 38: 156-65.
- (8) Lin Y, Moltzan CJ, Anderson DR. The evidence for the use of recombinant factor VIIa in massive bleeding: revision of the transfusion policy framework. *Transfusion medicine* 2012; 22: 383-94.
- (9) Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 1791-1800.

【産科】 CQ3 大量輸血療法において PCC や rFVIIa は推奨されるか？

1) Recommendation

rFVIIa 投与は現状で実施できる凝固障害に対する全ての輸血治療に反応せず、生命の危機を伴う産科危機的出血の妊産褥婦に限定して推奨する。
(2C)

産科出血における PCC の臨床応用、研究はなく推奨はしない。(D)

2) 推奨文の具体的な解説

rFVIIa は高濃度の第 VIIa 因子の存在下に、第 X 因子を第 VIIa 因子が直接活性化させ、トロンビンバーストを引き起こして大量のトロンビンを産生する。トロンビンは、組織因子の存在下に、血管損傷部位の修復と、活性化血小板で血栓を形成し局所的な止血を促す。産科大量出血では、産科 DIC をしばしば発症し止血不能に陥るために rFVIIa の止血効果が期待されていた。我が国でも、全ての治療が奏功しない極めて死に近い重篤な大量出血妊産褥婦に限定し投与され救命例が報告されている。

本領域での介入研究は Lavigne-Lissalde らによって行われた 1 研究のみで、本ガイドラインの対象となるような、大量出血患者を対象とした研究ではない。実臨床で使用される重篤な大量出血の妊産褥婦に対しての RCT は倫理的に不適切であり、これまでもまた今後も RCT が実施されることはないと考えられる。したがって、本ガイドラインの対象である大量出血患者における現時点におけるエビデンスは、ほとんどの研究が後方視的観察研究であるため症例の重症度が偏り、エビデンス評価に影響を与えている可能性がある。その中でも症例の重症度が調節された (propensity score matching や matched case) 研究がその中でも質の高い研究といえる。

唯一の介入研究は Lavigne-Lissalde らによって行われた、多施設共同無作為試験 (オープンラベル) の妊産婦死亡を含まない 1 研究(1)であり、子宮収縮抑制剤に反応しない 48 名の重症 PPH 患者のうち、ランダム化された早期の rFVIIa (60 µg/kg) の単回投与が行われた 42 名と、通常治療が行われた 42 名の比較を行い、rFVIIa の投与は通常治療が行われたコントロール群と比較し外科的介入である second-line therapies の必要患者数の有意な減少を認めたと報告している。コントロール群では 39/42 (93%) の患者が second-line therapies を受けたのに対し介入群では 22/42 (52%) が second-line therapies を受けた。分娩様式は結果に影響しなかった。輸血必要量において各群で有意差を認めなかった。有

害事象については介入群で2例の深部静脈血栓症を認めたが、発症率については2群間で有意差を認めなかった。

死亡率への rFVIIa が与える影響については、介入研究1研究(1)では死亡例がなく評価できなかった。比較対照のある観察研究では(2)、rFVIIa 投与群で死亡率は減少した。比較検討がない観察研究での死亡率は、24時間以内の死亡率が14%、30日以内の死亡率が32%(3)、56%(出血先行型が46%、手術先行型が62%)(4)、死亡例なし(5)、11.1%(6)、15%(7)と報告されていたが、産科疾患ではその他の領域に比べ死亡率は低く、死亡率を減らす傾向にあると考えられた。出血量への rFVIIa が与える影響については、比較対照研究はなく、医師の主観的な評価ではあるが、4研究(3,6,8,9)全てで、80%台の出血量減弱効果を示しているため、出血量は減ずる傾向にあると考えられた。

必要輸血量については、介入研究1研究(1)で必要輸血量の差は認められず、観察研究では rFVIIa の投与後に必要輸血量が減っている報告を3報(3,4,9)認めた。したがって rFVIIa の投与は必要輸血量を減ずる可能性があると考えられた。

出血が持続するための再手術への rFVIIa が与える影響については、介入研究(1)で有意に減少した。(rFVIIa 群 41% vs control 52%)

止血成功率の評価は観察研究のみであった。Kalina らは89%に出血の減少または止血を認め(5)、Isbister らは69%で出血の減少または止血を認め(7)、Kobayashi らは、最終出血は16人の患者(64%)で「止血」、8人の患者(32%)で「減少」、1人の患者(4%)で「変化していない」という結果であった(9)。したがって、69~96%の症例が止血されたか明らかな出血量減少効果を認めており、止血効果があると考えられた。

他の領域で指摘されていた rFVIIa の合併症である血栓塞栓症については、介入研究では rFVIIa 投与群42例中2例(卵巣静脈血栓症、深部静脈血栓症)に血栓塞栓症が認められ(1)、コントロール群には認められなかったが、2群間で有意差は認めなかった。観察研究では、0%(5)、1.3%(7)、2.7%(3)、3.4%(8)に血栓塞栓症を認めた。rFVIIa の投与により血栓塞栓症は低率ではあるが発症する可能性があると考えられた。

観察研究による rFVIIa の死亡率減らす傾向、出血量を減ずる傾向、必要輸血量を減ずる可能性、出血が持続するための再手術の減少効果、止血効果から弱い根拠によるため「条件付きで推奨」(2C)とした。血栓塞栓は一定の頻度で起こりうる合併症であるので、生命の危

機を伴う産科危機的出血などの緊急避難的な場合に限定し、しかも血栓塞栓症に対応できる施設において rFVIIa は使用されるべきである。他のガイドラインにおける推奨：

Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists のガイドライン(10)では、生命が脅かされている大量出血患者への rFVIIa の投与が考慮されるとしている。ただしその投与は既存の外科的止血術や適切な輸血治療が不成功に終わった場合という条件を挙げている。また recombinantVIIa の投与は MTP の一貫として凝固、代謝、体温などの観察パラメータの厳密な管理のもとに 90 µg/kg での投与を提案している。RCOG Green - top Guideline(11)では rFVIIa の日常的な使用は、臨床試験の一部でない限り、主要な PPH の管理には推奨されないとしている。ACOG PRACTICE BULLETIN(12)では、産科出血に対する rFVIIa の投与は第一選択治療と考えられておらず、数度にわたる大量輸血プロトコルの後の最終的な状況において大量出血の専門家へのコンサルテーションのうえで使用されることが考慮されるとしている。

- 3) **Practice points** （実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。）

本剤の投与は、血栓塞栓症のリスクを伴っているため、生命の危険性のある重篤例でしかも現状で実施できる凝固障害に対するあらゆる輸血治療に反応しない症例に限定される。rFVIIa の効果は十分量のフィブリノゲンが理論的に必要であることから、フィブリノゲン値を上昇させた上で使用するべきである。また、我が国では rFVIIa は現在オフラベルであるため、使用に際しては本人・家族に十分なインフォームドコンセントが不可欠である。

4) **Summary of evidence**

① RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

Lavigne - Lissalde ,2015	ランダム化比較試験（オープンラベル）	子宮収縮抑制剤に反応しない 48 名の重症 PPH の患者のうち、ランダム化された早期の rhuFVIIa の単回投与が行われた 42 名と通常治療が行われた 42 名。重症 PPH は分娩後 24 時間以内に 1500ml 以上の出血を認めたものと定義。	60 µg /kg の rhuFVIIa の早期の単回投与	ランダム化のちに通常治療が行われた 42 名。	両群において死亡例は認めなかった。rhuFVIIa の投与は通常治療が行われたコントロール群と比較し second-line therapies の必要患者群の減少を認めた。特にコントロール群では 39/42 (93%) の患者が second-line therapies を受けたのに対し介入群では 22/42 (52%) が second-line therapies を受けた。(absolute difference, 41%;range, 18–63%; RR, 0.56 [0.42–0.76])。分娩様式は結果に影響しなかった。RCCs と FFPs の輸血必要量は通常治療と介入治療において、輸血必要量は各群で有意差を認めなかった。rhuFVIIa arm では 2 例の静脈血栓症が記録された。1 例は卵巣静脈血栓症、1 例は肺血栓症を伴わない深部静脈血栓症であった。
--------------------------	--------------------	--	-------------------------------	-------------------------	--

② 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Hossain, 2007	後向き観察研究	産科大量出血患者 34 例。産科大量出血患者は 1,500 ml 以上の出血、Hb 40 g/l 以下、10 単位以上の輸血を要した患者と定義	18 名が rFVIIa 投与を受けており、8 名は 3.6 mg 10 名は 4.8 mg の投与。うち 3 名は 2 回目の投与を 2.4 mg で 3 h あけて行われている。	rFVIIa を投与されていない 16 例	rFVIIa group では 22%の患者が死亡。non-rFVIIa group では 50%の患者が死亡。rFVIIa の投与後、aPTT の著明な短縮を認めた。PT についても同様に有意な短縮をみとめた。Hb や aPTT によって患者重症度を調整した後の比較で、患者死亡率は 96% 減少した。

5) 引用文献

- (1) Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: A multicenter, randomized, open controlled trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH2015:520-9.
- (2) Hossain N, Shansi T, Haider S, et al. Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand

2007; 86: 1200-6.

- (3) Schmid P, Mordasini A, Luginbuhl M, et al. Low-dose recombinant factor VIIa for massive bleeding: a single centre observational cohort study with 73 patients. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13213.
- (4) Berkhof FF, Eikenboom JC. Efficacy of recombinant activated Factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis. *Transfusion* 2009; 49: 570-7.
- (5) Kalina M, Tinkoff G, Fulda G. Massive postpartum hemorrhage: recombinant factor VIIa use is safe but not effective. *Del Med J* 2011; 83: 109-13.
- (6) Bouma LS, Bolte AC, van Geijn HP. Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 172-7.
- (7) Isbister J, Phillips L, Dunkley S, et al. Recombinant activated factor VII in critical bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Intern Med J* 2008; 38: 156-65.
- (8) Willis CD, Cameron PA, Phillips L. Variation in the use of recombinant activated factor VII in critical bleeding. *Intern Med J* 2010; 40: 486-93.
- (9) Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven(R)) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol* 2012; 95: 57-63.
- (10) Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity. 2015.
- (11) Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG* 2017; 124: e106-e49.
- (12) Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e168-e86.

【その他】 CQ3 大量輸血療法において PCC や rFVIIa は推奨されるか？

1) Recommendation

ワルファリン内服患者に対し、緊急性が高く出血の予想される侵襲的処置・手術を施行する場合、術前に PT-INR を測定したうえで 4 因子含有プロトロンビン複合体製剤 (4f-PCC) とビタミン K による拮抗を行うことを推奨する (1B)

非ワルファリン患者の大量出血における 4f-PCC の投与に関しては推奨に至るエビデンスはない (D)

大量出血症例においてリコンビナント活性化型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) の投与を行わないことを推奨する (2D)

2) 推奨文の具体的な解説

4f-PCC および rFVIIa は両者ともにトロンビン産生を促進する製剤であり、凝固因子の欠乏した大量出血患者では止血能を改善する可能性がある。一方で大量出血患者ではトロンビンの適切な制御に重要なアンチトロンビンも低下しており、過剰なトロンビン産生は血栓症を惹起する可能性が考えられる。さらに、4f-PCC はワルファリンなどのビタミン K 拮抗薬 (vitamin K antagonist: VKA) の緊急拮抗に、rFVIIa は先天性第 VII 因子欠乏症および血友病患者、グランツマン血小板無力症に対し適応となっているが、大量出血による後天性凝固因子欠乏症は適応外となる。両製剤はともに高価な凝固因子製剤であり、その投与に際しては熟慮が必要である。したがって、大量出血症例において 4f-PCC または rFVIIa が推奨されるか否かを CQ とした。

本 CQ においては大量出血または大量出血が見込まれる心臓外科・外傷・産科患者以外を対象とした。また、介入は PCC または rFVIIa 投与とし、血漿投与患者またはこれらの製剤を投与しなかった患者を対照群とした。28 日 (または 30 日) 死亡率、院内死亡率を主要評価項目とし、出血量、輸血必要量、同種血輸血回避率、血栓塞栓症を副次評価項目とした。

緊急的に侵襲的処置または手術を必要とする VKA 服用患者において、4f-PCC または血漿の術前投与による凝固能改善を比較した RCT では (1)、心臓外科手術以外でも 4f-PCC 群で有意な PT-INR の改善 ($INR \leq 1.3$) を認め {整形外科手術: 55% vs 13% ($P=0.0158$) , その他の手術: 54% vs 4% ($P<0.0001$)}、有効な止血効果が得られた {整形外科手術: 80% vs 60% ($P=0.27$) , その他の手術: 92% vs 74% ($P=0.0279$)}。また、45 日以内の死亡率 (3% vs 9%) や血栓塞栓イベント (7% vs 8%) において有意差を認めなかった。したがって、VKA の拮抗においては 4f-PCC の予防投与は

合併症を増加させることなく、凝固能の回復を図ることが可能である。心臓外科・外傷・産科以外の領域において、非 VKA 患者の大量出血に対する 4f-PCC の有効性を検証した報告は非常に少ない。手術患者の出血に対し 4f-PCC を投与した観察研究 (N=38) では 4f-PCC 投与後に PT-INR が改善し 30 名 (79%) の患者で止血が得られたと報告されているが、22 名 (58%) は 4f-PCC 投与後も輸血が継続されている (2)。また、肝移植患者を対象とした観察研究では propensity score マッチングを行った対照群と比較して 4f-PCC の投与は輸血量を減少させなかった (3)。現時点では、4f-PCC の投与が死亡率・出血量・輸血必要量・血栓塞栓症に及ぼす影響を一定のエビデンスレベルで評価することはできない。

肝硬変患者の肝部分切除において、rFVIIa の予防的投与の有効性を評価した RCT (4) では、皮膚切開前から 2 時間間隔で rFVIIa 50 μ g/kg または 100 μ g/kg を投与した群とプラセボ群との間で出血量・輸血量に有意差を認めず、死亡を含む重篤な合併症にも有意差は認めなかった。また、肝移植を対象としたメタ解析 (5) では、60 日以内の死亡率 {rFVIIa 群 vs 対照群 : 4.1% vs 2.2%, RR 1.51 (95%CI 0.33–6.95)} や血栓塞栓症 {13.0% vs 9.9%, RR 1.38 (95%CI 0.65–2.91)} において有意差を認めなかった一方で、輸血量にも有意差はなかった。心臓外科手術や外傷を含むメタ解析 (6) では、予防的投与・治療的投与のいずれにおいても死亡率を改善しなかったが {予防投与 : RR 1.04 (95%CI 0.55–1.97, 治療投与 : RR 0.91 (95%CI 0.78–1.06))}、赤血球製剤の投与量は予防的投与で減少した {予防投与 : -260.78 (95%CI -367.30–-154.27)}。一方、血栓塞栓症は rFVIIa の投与で増加しなかったが {RR 1.18 (95%CI 0.94–1.48), P=0.15}、動脈血栓塞栓症は rFVIIa 投与で増加することが示された {RR 1.45 (95%CI 1.02–2.05), P=0.04}。少なくとも肝臓手術の領域においては有益な効果は得られない一方で、動脈血栓症が懸念される。

他のガイドラインにおける推奨 :

ヨーロッパ麻酔科学会の周術期大量出血管理ガイドラインにおいても、ワルファリン内服患者が侵襲的処置を受ける際は PT-INR を測定したうえで 4f-PCC を投与することが強く推奨されている (1B)。rFVIIa に関しては、予防的投与には強く反対している一方で (1B)、あらゆる手段をもってしても止血が不能で生命に危険が及ぶ場合は投与を考慮してもよいと記載されているが推奨度は低い (2C) (7)。

- 3) Practice points (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

4f-PCC はワルファリンの拮抗薬として日本でも承認されたため、一定の

規模以上の医療機関では常備されると思われるが、rFVIIa の適応は血友病などの血液疾患のみであり、常備できる医療機関は限定される。いずれの製剤もトロンビン産生を促進する製剤であり、止血に必要な最終基質であるフィブリノゲン濃度が十分でなければ止血効果を得られない可能性が高い。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Gurusa my 2011	肝移植 33 トライアル	肝移植患者 (rFVIIa vs コント ロールは 3 つの R C T)	recombinant VIIa	コントロ ール	60 日以内の死亡率{rFVIIa 群 vs 対 照群: 4.1% vs 2.2%, RR 1.51 (95%CI 0.33–6.95)} や血栓塞栓症{ 13.0% vs 9.9%, RR 1.38 (95%CI 0.65–2.91)} において有意差を認めなかった一方 で、輸血量にも有意差はなかった。
Simpso n 2012	血友病を除 く患者の出 血ならびに その予防の た め の rFVIIa 投 与の有効性 を見た R C T のメタア ナリシス	血友病を除くすべての患者群	recombinant VIIa	コントロ ール (rFVIIa の投 与 量 の 違 い を含む)	心臓外科手術や外傷を含むメタ解析。 予防的投与・治療的投与のいずれにお いても死亡率を改善しなかったが {予 防投与: RR 1.04 (95%CI 0.55–1.97, 治療投与: RR 0.91 (95%CI 0.78– 1.06))}、赤血球製剤の投与量は予防 的投与で減少した {予防投与: -260.78 (95%CI -367.30–-154.27)}。一方、 血栓塞栓症は rFVIIa の投与で増加し なかったが {RR 1.18 (95%CI 0.94– 1.48), P=0.15}、動脈血栓塞栓症は rFVIIa 投与で増加することが示され た {RR 1.45 (95%CI 1.02–2.05), P=0.04}

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Goldst ein 2015	RCT	緊急的に手術も しくは侵襲的処 置を必要とする ビタミン K 拮抗 薬内服患者	PCC	plasma	主要評価項目詳細: 手術中または 処置中に評価した止血効果 結果: 手術患者で止血効果が良好 と評価されたのは 4f-PCC 群で 88% (65/74)、血漿群で 73% (48/66) (p=0.0237) と 4f-PCC 群でより有効な止血効果が得られ た。 心臓外科手術以外でも 4f-PCC 群 で有意な PT-INR の改善 (INR ≤

					1.3) を認め {整形外科手術: 55% vs 13% (P=0.0158) , その他の手術: 54% vs 4% (P<0.0001)}, 有効な止血効果が得られた {整形外科手術: 80% vs 60% (P=0.27), その他の手術: 92% vs 74% (P=0.0279)} 。 45 日以内の死亡率 (3% vs 9%) や血栓塞栓イベント (7% vs 8%) において有意差を認めなかった。
Shao 2006	肝切除術に対する rFVIIa の RCT	肝硬変患者の手術	recombinant VIIa kgあたり 50 μ g 71 例 100 μ g 74 例 手術の 10 分前並びに術中 2 時間ごと手術終了まで投与	プラセボ (n=76)	赤血球輸血を必要とした患者, n (%) プラセボ: 29 (38), rFVIIa 50 μ g/kg: 36 (51), 100 μ g/kg: 27 μ g/kg (36), p= .59 赤血球輸血量 (単位) , プラセボ: 0 (0-10.7), rFVIIa 50 μ g/kg: 0.9 (0-8.9) 100 μ g/kg: 0 (0-14), p=0.68 FFP 輸血量 (mL), プラセボ: 0 (0-2,305), rFVIIa 50 μ g/kg: 0 (0-3,430) 100 μ g/kg: 0 (0-5,600)), p=0.61 PC 輸血量 (mL) プラセボ: 0 (0-240), rFVIIa 50 μ g/kg: 0 (0-584), 100 μ g/kg: 0 (0-400), p=0.93 術中出血量 (mL) プラセボ: 500 (40-4,700) rFVIIa 50 μ g/kg: 800 (50-7,000) rFVIIa 50 μ g/kg: 500 (70-6,500)), p=0.77

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Colavecchia 2017	Retrospective, single-institution study	肝移植患者	PCC (84.6% の患者がフィブリノゲン濃縮製剤も投与された) (n=39)	propensity score マッチングを行った PCC 非投与患者 (2%の患者がフィブリノゲン製剤投与を受けた)	propensity score マッチングを行った対照群と比較して 4f-PCC の投与は輸血量を減少させなかった (赤血球製剤, 12.4 $\pm$ 8.0 units vs. 9.7 $\pm$ 5.6 units [p = 0.058]; FFP, 10.0 $\pm$ 6.3 vs. 12.7 $\pm$ 9.7 units [p = 0.119])

5) 引用文献

- (1) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2015; 385: 2077-2087.

- (2) Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, et al. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009; 13: R191.
- (3) Colavecchia AC, Cohen DA, Harris JE, et al. Impact of intraoperative factor concentrates on blood product transfusions during orthotopic liver transplantation. *Transfusion* 2017; 57: 3026-3034.
- (4) Shao YF, Yang JM, Chau GY, et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006; 191: 245-249.
- (5) Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD009052.
- (6) Simpson E, Lin Y, Stanworth S, et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD005011.
- (7) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-395.

CQ4: 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

【外傷】 CQ4 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

1) Recommendation

トラネキサム酸は、成人外傷性出血を伴う広範囲の患者に対して、その重症度に関係なく、可能な限り早期（発症後 3 時間以内が望ましい）に投与することを弱く推奨する。(2B)

2) 推奨文の具体的な解説

大量出血症例では、初期から組織損傷による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形成を契機とする消費性凝固障害加えて、thrombin-thrombomodulin 反応などによる線溶亢進が起こることが指摘されている。よって、大量出血症例に対する抗線溶療法（特に早期からの開始による）の有効性が報告されており、外傷領域では、大規模 RCT により、その有効性が確認された。ただ、抗線溶療法は、血栓塞栓症や腎障害を来す可能性、トラネキサム酸(Tranexamic Acid: TXA)は、投与後痙攣を誘発する可能性も指摘されている。大量出血症例において抗線溶療法は推奨できるかどうかの検討は、血液製剤に代わり得る治療としても重要な CQ である。外傷患者の大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか、について解説する。

【死亡率、28 日（30 日を含む）間死亡率、院内死亡率】

RCT ならびにメタ解析においては、国際共同プラセボ対照ランダム化比較試験（n= 20211）である CRASH-2 study のエビデンスが圧倒的である(1,2)。CRASH-2 試験では、外傷性出血の成人患者に対して、治療群では受傷後 8 時間以内に TXA の短期投与(ローディング 1 g 10 分かけて、その後 8 時間かけて 1g 投与)が行われ、全死亡は、TXA 投与群で有意に低下している [1463 (14.5%) vs 1613 (16.0%); RR:0.91, 95%CI:0.85-0.97; p=0.0035]。特に、出血による死亡を有意に減少させている [489 (4.9%) vs 574 (5.7%); RR:0.85, 95%CI:0.76-0.96; p= 0.0077]。また、入院当日の出血による死亡も有意に低下させている [282(2.8%) vs 355(3.5%); RR:0.80, 95%CI:0.68-0.93; p=0.0036]。一方、血栓症（vascular occlusion）による死亡、多臓器不全、頭部外傷、または他の原因による死亡率は、プラセボ群と比較して TXA 群で有意差はなかった。

また、CRASH-2 の substudy(3)では、出血死に対する TXA の効果が、損傷から治療までの時間に依存することが示された（相互作用 p <0.0001）。早期治療（傷害から 1 時間以内）は、出血による死亡リスクを有意に減少させた [TXA 群 198/3747 (5.3 %) vs プラセボ群

286/3704(7.7%); RR 0.68, 95%CI:0.57-0.82; $p < 0.0001$ 。 1～3 時間の治療で出血による死亡リスクも減少した[147/3037(4.8%) vs 184/2996(6.1%); RR:0.79, 95%CI:0.64-0.97; $p = 0.03$]。 一方、3 時間以降の投与は、出血による死亡リスクを増加させた[144/3272 (4.4 %) vs 103/3362(3.1 %); RR:1.44, 95%CI:1.12-1.84; $p = 0.004$]。

別の substudy(4)でも同様に、死亡率に対する TXA の効果は、受傷当日の死亡率に対して（全死亡：HR= 0.83, 95%CI: 0.73-0.93）で最大であり、受傷から 3 時間以内に治療が開始された患者においてのみ明らかであった。（ ≤ 3 時間：HR= 0.78, 95%CI:0.68-0.90; HR> 3 時間=1.02, 95%CI:0.76-1.36）。受傷から 3 時間以内の TXA 投与開始は、受傷日の出血による死亡の危険性を 28%低下させた（HR = 0.72, 95%CI:0.60-0.86）と報告されている。したがって、TXA は、外傷出血患者に対して可能な限り早期に投与することが推奨される。

また、別の substudy(5)では、3 時間以内に治療を開始した患者において、患者背景として、来院時の死亡リスクを 4 つ (<6%, 6-20%, 21-50%, >50%)に分けて検討した結果では、外傷性出血患者の全死因死亡率および出血死亡率を減少させる TXA の効果は、患者死亡リスクによって大きく変化せず、来院時死亡リスクの各層で約 30%の出血からの死亡率を減少させ、血栓症の発生率を約 30%低下させたと報告されている。よって、TXA は、外傷性出血を伴う広範囲の患者に安全に投与することができ、その使用は最も重篤な出血を有する患者に限定すべきではないと報告された。

頭部外傷に対する TXA の効果を見た RCT(6)では (n=240)、TXA 投与群での全死亡の相対リスク比 (RR) は 0.69, 95% CI:0.35-1.39 で有意差はなかったと報告されているが、CHARH-2 で頭部外傷を受けた患者群 (n=270) を合わせたメタ解析(2)では、TXA 投与が全死亡を減少させた [RR:0.63, 95% CI:0.40-0.99, $p = 0.05$]とも報告されている。

観察研究では、非直接性が問題となるものの、戦場における傷病者（戦傷受傷後 24 時間以内に 1 単位以上の赤血球輸血を受けた患者）で TXA（1 g 静脈内投与後、医師の判断で適宜追加投与）の有効性が MATTERs(7), MATTERs II(8)研究で検討された。その結果は、全患者において、重症度(Injury Severity Score)は[TXA 群 25.2 ± 16.6 (standard deviation: SD) vs 非 TXA 群(22.5 ± 18.5 SD), $p < 0.01$]と TXA 群で有意に高いにもかかわらず、粗院内死亡率は[TXA 投与群(17.4%) vs 非投与群(23.9%), $p = 0.03$]と TXA 群で優位に低く、特に大量輸血群においては[TXA 群(14.4%) vs 非 TXA 群(28.1%), $p = 0.004$]と TXA 群で死亡率が半減してい

た。また、全患者群ならびに大量輸血群における Kaplan-Meier 生存曲線 (30 日間) では、いずれにおいても TXA は独立して生存に寄与していた (それぞれ $p=0.006$, $p=0.004$)。さらに、生存曲線は、出血死が主因となる入院後 48 時間までの死亡に有意差はなく、それ以降の生存に TXA 投与が寄与していた。これは、TXA の持つ抗炎症作用による可能性が考察されていた。

【輸血必要量】

RCT である CRASH-2(1)での検討では、プラセボ群の 5160 人 (51.3%) に対して、TXA 群の 5067 人 (50.4%) に対して血液製剤の輸血がなされた。TXA 群には、平均 6.06 単位 (SD 9.98) プラセボには、平均 6.29 単位 (SD 10.31) 輸血された。頭部外傷に対する TXA の効果を見た RCT(6) では ($n=240$)、TXA に割り付けられた患者における輸血必要性は、プラセボと比較して相対リスク RR:0.92 (95%CI:0.61-1.40) であった。

観察研究である先進国における高度外傷センターの研究(9)では、TXA 投与群では、救急部でより多くの輸液ならびに手術ではより多くの RCC, FFP が投与され、最初の 24 時間以内の RCC 輸血量が多かったと報告されている。MATTERs 研究(7)では、全患者において輸血の必要性は TXA 投与群では非投与群に比べて高かったが、両群間で RCC:FFP に差はなかった(1:0.87 and 1:0.88)。大量輸血群では、クリオプレシピテート投与が TXA 投与群では非投与群に比べて多かったが、それ以外は輸血量に差はなかった。両群間で RCC:FFP に差はなかった(1:0.88 and 1:0.87)。

【血栓塞栓症】

RCT である CRASH-2(1)では、TXA 群での 1 つ以上の致命的または非致命的血栓症 (心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症(PTE)、深部静脈血栓症(DVT)) を合併した患者は 168 人(1.7%)で、プラセボ投与群では 201(2.0%)で有意差はなかった。CRASH-2 の substudy(5)で、受傷後 3 時間以内に治療を開始した患者において、患者背景として、来院時の死亡リスクを 4 つ (<6%, 6-20%, 21-50%, >50%)に分けて検討した研究では、TXA 治療群において、致命的および非致命的な血栓症 [OR:0.69, 95%CI:0.53-0.89; $p=0.005$] および動脈血栓症の有意な減少 [OR:0.58, 95%CI:0.40~0.83; $p=0.003$] が認められた。また、TXA による静脈血栓症のリスクの有意な低下はなかった [RR:0.83, 95%CI:0.59-1.17; $p=0.295$]。TXA は、動脈血栓症の危険性を低減すると推定された。頭部外傷に対する TXA の効果を見た RCT(6)では ($n=240$)、TXA に割り付けられた患者における血栓症の発症はなかったと報告されている。

観察研究である MATTERs 研究において(7)、全患者群で、PTE [8(2.7%)

vs 2(0.3%); p=0.001]および DVT [7(2.4%) vs 1(0.2%); p=0.001] と、TXA 投与群は、TXA 非投与群と比較して発症率が高かった。大量輸血群においても、TXA 投与群が非投与群と比較して、PTE の割合が高かった [4(3.2%) vs 0; p=0.01]。いずれの患者群においても PTE に起因する死亡例はなかった。異なる解析では、臨床パラメータのどれも、全体または大量輸血群のいずれにおいても DVT または PTE との関連がなかったことから、TXA の投与を含むいずれのパラメータも、DVT または PTE と関連していない可能性もあると報告された。

【在院期間等】

観察研究である先進国における高度外傷センターの研究(9)では、TXA 投与群、非投与群で、在院期間に相違ないと報告されている。

【止血成功率】

RCT である頭部外傷に対する TXA の効果を見た研究(6)では(n=240)、進行性頭蓋内出血は、TXA に割り付けられた患者の 21 人(18%)およびプラセボに割り当てられた患者の 32 人(27%)に認められ、その差は [RR: 0.65, 95%CI:0.40-1.05] 統計的に有意ではなかった。

【神経学的合併症】

RCT である頭部外傷に対する TXA の効果を見た研究(6)では(n=240)、Glasgow Outcome Scale の有害事象の TXA による増減は [RR:0.76, 95% CI:0.46-1.27] 認められなかった。

- 3) Practice points (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

CRASH-2 研究は、inclusion criteria が臨床的に曖昧で、出血性ショック患者は約 4 割、外科的止血処理を要した患者は、約半数、輸血を要した患者も約半数と、大量出血患者以外にも多く含まれている。患者選択に、TXA が有効であることが明確でない患者が含まれるために、主治医のバイアスが入る可能性がある。実際登録された患者は、ほとんどが、先進国と異なる医療環境を持つ発展途上国であった。先進国に当てはめる外的妥当性の問題点が指摘され、特に先進国における高度外傷センターに対する外的妥当性について、いくつか観察研究がなされている。

先進国における高度外傷センターの研究では、TXA 投与が死亡率を逆に増加させる、特に 2000ml 以上の赤血球輸血を受ける、受傷後に手術を受ける非常に重症な患者では、逆に死亡率を増加させる可能性が指摘されている(9)。また、rapid thrombelastography (r-TEG)における LY-30 が 3% 以上と定義される線溶亢進患者に限った解析において、TXA 投与後

にも線溶亢進は有意に改善せず、院内死亡率も改善させなかったとも報告されている (10)。一方、TXA は、ショックでない患者でのアウトカムには影響を与えないものの、ショックを呈した患者では、MOF の改善 (OR = 0.27, 95%CI: 0.10-0.73, P = 0.01)、全死亡の改善 (OR:0.16, 95%CI:0.03-0.86; P=0.03) に寄与したとの相反する報告もなされている (11)。よってこれらの観察研究による CRASH-2 の先進国における高度外傷センターに対する外的妥当性について、結論付けることは困難と考えられた。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Ker 2015	meta-analysis	急性期外傷患者 抗線溶薬(aprotinin, tranexamic acid (TXA), epsilon-aminocaproic acid and aminomethylbenzoic acid)に対する RCT を対象 3つの試験が inclusion criteria に合致した。2つは TXA に対して[文献 (1)と(6)]、1つが aprotinin に対して実施された。	抗線溶薬	プラセボ	全体をプールした結果、抗線溶薬は全死亡を 10% 減少させた。(RR 0.90, 95% CI 0.85 to 0.96; P = 0.002)。この結果は主に TXA に対する CRASH-2 (全体の 99% を占める) の結果に依存している。抗線溶薬が、血栓塞栓症の発症、手術や輸血が必要であった症例の割合について、影響を与えてはいなかった。 頭部外傷に対する TXA の効果を見た RCT (n=240) と、CHARH-2 で頭部外傷を受けた患者群 (n=270) を合わせたメタ解析では、TXA 投与が全死亡を減少させた [RR:0.63, 95% CI:0.40-0.99, p= 0.05]。また、TXA は、頭蓋内出血の増加を有意に減少させた(RR 0.75; 95% CI 0.58 to 0.98; P = 0.03)。

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
-------	---	------------	--------------	------------	----------

Shakur 2010	randomised, placebo- controlled trial (n = 20211)	外傷性出血もしくはそのリスクのある成人患者 (受傷後8時間以内)	tranexamic acid (ローディング 1 g 10 分 かけて、その後 8 時間かけて 1g 投与)	プラセボ (0.9% saline)	全死亡は、TXA 投与群で有意に低下している [1463 (14.5%) vs 1613 (16.0%); RR:0.91, 95%CI:0.85-0.97; p=0.0035]。特に、出血による死亡を有意に減少させている [489 (4.9%) vs 574 (5.7%); RR:0.85, 95%CI:0.76-0.96; p=0.0077]。また、入院当日の出血による死亡も有意に低下させている [282(2.8%) vs 355(3.5%); RR:0.80, 95%CI:0.68 - 0.93; p=0.0036]。一方、血栓症 (vascular occlusion) による死亡、多臓器不全、頭部外傷、または他の原因による死亡率は、プラセボ群と比較して TXA 群で有意差はなかった。 プラセボ群の 5160 人 (51.3%) に対して、TXA 群の 5067 人 (50.4%) に対して血液製剤の輸血がなされた。TXA 群には、平均 6.06 単位 (SD 9.98) プラセボには、平均 6.29 単位 (SD 10.31) 輸血された。TXA 群での 1 つ以上の致命的または非致命的血栓症 (心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症を合併した患者は 168 人(1.7%)で、プラセボ投与群では 201(2.0%)で有意差はなかった。
Yutthaka semsunt 2013	traumatic brain injury: に対する TXA の RCT	16 歳以上の外傷による重症脳損傷(post-resuscitation Glasgow Coma Scale 4 to 12) もしくは、重症脳損傷を伴う多発外傷患者で、外傷後 8 時間以内に computerized tomography (CT) を取れた患者で、緊急手術が必要でない患者 (凝固障害が存在する患者は除外)	TXA (ローディング 1 g 30 分かけて、その後 8 時間かけて 1g 投与) (n=120)	Placebo (sterile water) (n=118)	主要評価項目である、頭蓋内出血の 25%以上の増大は、TXA 群では、21 (18%)、プラセボ群では、32 (27%) と、有意差はなかった。[RR = 0.65 (95% CI 0.40 to 1.05)]. TXA 投与群での全死亡の相対リスク比 (RR) は 0.69, 95% CI:0.35-1.39 で有意差はなかった。 Glasgow Outcome Scale の有害事象の TXA による増減は [RR:0.76, 95% CI:0.46-1.27] 認められなかった。 TXA に割り付けられた患者における輸血必要性は、プラセボと比較して相対リスク RR:0.92 (95% CI:0.61-1.40) であった。 TXA に割り付けられた患者における血栓症の発症はなかった。

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes

	Study quality				
Morrison 2012	単施設後ろ向き観察研究 (MATTERs 研究)	戦場における傷病者（戦傷受傷後 24 時間以内に 1 単位以上の赤血球輸血を受けた患者）で TXA（1 g 静脈内投与後、医師の判断で適宜追加投与）の有効性を検討（n=896） 大量輸血 [24 時間以内に 10 単位以上の赤血球輸血）患者は、別途解析がなされた。	TXA 投与群	TXA 非投与群	全患者において、重症度(Injury Severity Score)は[TXA 群 25.2 ± 16.6(SD) vs 非 TXA 群(22.5 ± 18.5SD), $p < 0.01$]と TXA 群で有意に高いにもかかわらず、粗院内死亡率は[TXA 投与群(17.4%) vs 非投与群(23.9%), $p = 0.03$]と TXA 群で優位に低く、特に大量輸血群においては[TXA 群(14.4%) vs 非 TXA 群(28.1%), $p = 0.004$]と TXA 群で死亡率が半減していた。また、全患者群ならびに大量輸血群における Kaplan-Meier 生存曲線（30 日間）では、いずれにおいても TXA は独立して生存に寄与していた（それぞれ $p = 0.006$, $p = 0.004$）。さらに、生存曲線は、出血死が主因となる入院後 48 時間までの死亡に有意差はなく、それ以降の生存に TXA 投与が寄与していた。 全患者において輸血の必要性はトラネキサム酸投与群が高かったが、両群間で RCC:FFP に差はなかった(1:0.87 and 1:0.88, respectively)。大量輸血群では、クリオプレシビテート投与がトラネキサム酸投与群で多い以外、輸血量に差はなかった。両群間で RCC:FFP に差はなかった(1:0.88 and 1:0.87, respectively)。 全患者群で、肺塞栓症（PTE）[8（2.7%）対 2（0.3%）、$p = 0.001$]および深部静脈血栓症（DVT）[7（2.4%）対 1（0.2%）、$p = 0.001$]と、TXA 投与群は、TXA 非投与群と比較して発症率が高かった。大量輸血群においても、TXA 投与群が TXA 非投与群と比較して、PTE の割合が高かった（4（3.2%）対 0、$p = 0.01$）。 いずれの患者群においても PTE に起因する死亡例はなかった。異なる解析では、臨床パラメータのどれも、全体または大量輸血群のいずれにおいても DVT または PTE との関連がなかった。

					したがって、TXA の投与を含むいずれのパラメータも、DVT または PTE と関連していない可能性もある
Morrison 2013	単施設後ろ向き観察研究 (MATTERs II 研究)	戦場における傷病者（戦傷受傷後 24 時間以内に 1 単位以上の赤血球輸血を受けた患者）で TXA（1 g 静脈内投与後、医師の判断で適宜追加投与）の有効性を検討	MATTERs II 研究では、MATTERs 研究において、トラネキサム酸群において有意にクリオプレシピレート投与量が多かったことから、トラネキサム酸投与に対するクリオプレシピレートの影響を見るために、クリオプレシピレート(n=168)、トラネキサム酸(n=148)、クリオプレシピレート+トラネキサム酸(n=258)、投与なし(n=758)の 4 群において propensity score を用いて調整された多変量解析がなされた。	ISS（Injury Severity Score）は、トラネキサム酸群(mean [SD], 23.0 [19.2])、両方投与しない群(mean [SD], 21.2 [18.5])と比較して、クリオ投与群(mean [SD], 28.3 [15.7])、両方投与群(mean [SD], 26 [14.9])で、有意に高かった(P<.001)。赤血球輸血量が多く、ISS が高いにもかかわらず、死亡率は、両方投与群（11.6%）で一番低く、トラネキサム酸群（18.2%）で、クリオ投与群（21.4%）、両方投与しない群（23.6%）であった。トラネキサム酸およびクリオプレシピレートは、同様に独立して死亡率減少に寄与していた。（オッズ比 0.61; 95%CI 0.42-0.89; P = 0.01 およびオッズ比 0.61; 95%CI 0.40-0.94; P = 0.02）。また、両方投与では、相乗効果を示した [0.34 (95%CI, 0.20-0.58; P <.001)]。クリオの投与がトラネキサム酸の持つ抗炎症作用を相乗的に増幅することで、30 日死亡までの数日から数週間までの生存に寄与するものと推定された。	

5) 引用文献

- (1) Crash-trial collaborators: Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:23-32.
- (2) Ker K, Roberts I, Shakur H, et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD004896.
- (3) Roberts I, Shakur H, Afolabi A, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet 2011;377:1096-101, 101 e1-2.
- (4) Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic

acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care* 2014; 18: 685.

- (5) Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 345: e5839.
- (6) Yutthakasemsunt S, Kittiwatanagul W, Piyavechvirat P, et al. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med* 2013; 13: 20.
- (7) Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERS) Study. *Arch Surg* 2012; 147: 113-9.
- (8) Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, et al. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERS II Study. *JAMA surgery* 2013; 148: 218-25.
- (9) Valle EJ, Allen CJ, Van Haren RM, et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 1373-8.
- (10) Harvin JA, Peirce CA, Mims MM, et al. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: 905-9; discussion 9-11.
- (11) Cole E, Davenport R, Willett K, et al. Tranexamic acid use in severely injured civilian patients and the effects on outcomes: a prospective cohort study. *Annals of surgery* 2015; 261: 390-4.

【心臓血管外科】CQ4 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

1) Recommendation

心臓血管外科手術における大量出血症例では、輸血量の減少目的で、早期からの開始によるトラネキサム酸(TXA)の投与が推奨される。死亡率は増加させない。ただし高用量の使用は痙攣の発生が増えるため注意が必要である (2C)。

2) 推奨文の具体的な解説

大量出血症例では、初期から組織損傷による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形成を契機とする消費性凝固障害加えて、thrombin-thrombomodulin 反応などによる線溶亢進が起こることが指摘されている。よって、大量出血症例に対する抗線溶療法（特に早期からの開始による）の有効性が報告されており、心臓外科では、大規模 RCT により、冠動脈バイパス手術において、TXA が出血量を減少させる有効性が確認された (1)。ただし TXA は、高用量投与後痙攣を誘発する可能性も指摘されている (1)。また種々の meta-analysis でも心臓外科手術において TXA の投与は出血量、または輸血量の減少に有効 (2,3,4) と報告されている。また TXA の投与は死亡率を増加させないとの報告が多い (1,3)。

その他の抗線溶療法（アプロチニン）について TXA 投与との RCT があり、アプロチニンの使用は心原性死亡率を上げるという報告 (5) がある一方で、meta-analysis では死亡率は変わらないという報告 (6) もあり、安全性に関する見解は一定ではない。本邦では上記 RCT の報告を受けて 2007 年以降使用できない状況となっている。またアミノカプロン酸については、本邦で合成され、これからさらに強力な止血作用を有する TXA が本邦で合成された経緯もあり、様々な合剤に含有されているが、単独での止血剤としての静脈注射剤は TXA にとって代われ、2005 年に発売中止となった。したがって他のガイドライン (7) に示されているような、TXA 以外の二剤についての推奨は本ガイドラインでは行わないこととした。

一方、心筋梗塞、脳梗塞、静脈血栓等の血栓塞栓症の発生については TXA の投与によりいずれも増加させないという RCT (1)、meta-analysis (8) がある。痙攣の発症については、dose-related であると思われるが、RCT (1) で、試験期間中に痙攣の発生のために、投与量を 100mg/kg から 50mg/kg に減量しても発生率は変わらなかったとの報告がある。また投与量が 24mg/kg でも非投与群に比して、痙攣の発生率は高いとの報告 (8) もある。この二つの報告でも、TXA の投与は死亡率に影響はしないが、痙攣の発生は死亡率を増加させると報告しており、TXA の投与時の痙攣

の発生には注意が必要である。大量出血症例において抗線溶療法を推奨できるかどうかの検討は、血液製剤に代わり得る治療としても重要であるが、TXA による痙攣、アプロチニンによる死亡率の増加等、重大な副作用もあり、注意が必要である。

他のガイドラインにおける推奨：

EACTS/EACTA guideline では、大量輸血が予想される患者に対して TXA 及びアプロチニンは出血量を減少させることが報告されているが、TXA では痙攣の発生が報告され、アプロチニンでは死亡例が増加したことが報告されており(7)、さらなる研究が必要と述べるにとどまっている。

- 3) **Practice points** （実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。）

現状での痙攣の合併症を考慮すると、抗線溶療法（TXA）の対象群として、出血性合併症のハイリスク患者（大動脈手術、再手術、術前抗血小板剤投与例等）に対して、投与を検討すべきと考えられる。低用量投与（10mg を手術開始時に緩徐に静注し、その後 1mg/kg で持続静注）と高用量投与（30mg を手術開始時に緩徐に静注し、その後 16mg/kg で持続静注）の比較では高用量投与群の方が輸血量が少なく、痙攣の発生率には差がなかった（1.1% vs1.8%）との報告(10)があるが、前述のように 24mg 単回投与でも痙攣の発生は非投与群に比し高いため、使用に際しては、低用量投与を行うべきと考えられる。TXA は腎排泄であり、腎機能障害患者については、経口剤での痙攣の報告もあり、投与量の減量が必要と考えられる。これらも考慮し、慎重に投与を行うべきと思われる。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Edwards 2012	meta-analysis	10488人の心臓外科手術患者	Tranexamic acid	No Tranexamic acid	TXA の投与は輸血のリスクを減少させ(0.63, 0.59 to 0.68; P<0.001)、心筋梗塞(0.68, 0.43 to 1.09; P=0.11)、脳梗塞 (1.14, 0.65 to 2.00; P=0.65)、深部静脈血栓 (0.86, 0.53 to 1.39; P=0.54、肺塞栓(0.61, 0.25 to 1.47; P=0.27)のリスクはあげない。
David 2011	meta-analysis	25000人の心臓外科手術患者	Aprotinin Tranexamic acid Epsilon aminocaproic acid (EACA)	No fibrinolytic agents	いずれも死亡率には有意差なく、出血量を減少させる。いずれも stroke, MI, PE, DVT のリスクにならない

Levi 1999	meta-analysis	8409 人の心臓外科手術患者	Aprotinin	placebo	placebo 群と比較して、Aprotinin 投与群は mortality 低い OR 0.55 [95% CI 0.34-0.90] また輸血量はアプロチニン投与群で少ない。
Howell 2013	meta-analysis	15528 人の心臓外科手術患者	Aprotinin, Tranexamic acid, Epsilone aminocaproic acid	群間、placebo	死亡率について、アプロチニン vs TXA (OR, 0.73; 95% CI, 0.45-1.21) アプロチニン vs プラセボ(OR, 1.11; 95% CI, 0.75-1.53)で、アプロチニン使用が死亡率を高めるという結論には至らず。

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Ferguson 2008	RCT (BART)	心臓外科再手術、僧帽弁置換術、弁及びバイパスの複合手術、二弁置換、上行及び弓部大動脈手術患者。	Aprotinin, Tranexamic acid, and Aminocaproic acid.	3 群間の比較	アプロチニン投与は心源性死亡のリスクをあげる(RR, 2.19; 95% CI, 1.25 to 3.84) 塞栓症発生のリスクは同等。大量出血のリスクはアプロチニン投与で減少する。
Myles 2017	RCT	CABG 患者	Tranexamic acid	placebo	TXA 投与により、死亡あるいは塞栓症発生のリスクはあげない (RR, 0.92; 95% CI, 0.81 to 1.05; P = 0.22) 輸血量は減少させることができ、出血による再開胸手術も減少させる。術後痙攣は TXA 投与群で 0.7%、非投与群で 0.1% 発生 RR, 7.60; 95% CI, 1.80 to 68.70; P = 0.002 by Fisher's exact test)。
Sigaut 2014	RCT	人工心肺使用心臓外科手術患者	Tranexamic acid	低容量 : 10 mg/kg のボラス投与に続き、1 mg/kg/h 持続投与 高容量 : 30 mg/kg のボラス投与に続き、16 mg/kg/h 持続投与	輸血が必要であったかどうかには差はなかったが、輸血量、出血量は高容量投与群で少なかった。痙攣の発生は低容量群で少なかった (低容量群 1.1%、高容量群 1.8%)。

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Koster 2013	単施設後ろ向き観察研究	CPB 使用患者	大量出血のハイリスク（抗血小板療法使用、再手術、complex procedure に対して中等量（24mg/kg）の Tranexamic acid 投与	Tranexamic acid 非投与群	痙攣の発生は TXA 投与群で多かった OR 2.10 (95% CI: 1.29-3.41; P=0.003)。

5) 引用文献

- (1) Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. *New Engl J Med* 2017; 376: 136-148.
- (2) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011: CD001886.
- (3) Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, et al. Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013: CD010245.
- (4) Ausset S, Glassberg E, Nadler R, et al. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. *J Trauma Acute Care Surg* 2015; 78: S70-5.
- (5) Fergusson DA1, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *New Engl J Med* 2008; 358: 2319-31.
- (6) Howell N1, Senanayake E, Freemantle N, et al. Putting the record straight on aprotinin as safe and effective: results from a mixed treatment meta-analysis of trials of aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145: 234-40.
- (7) 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) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2018, 53, 79–111

- (8) Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis (Structured abstract) BMJ 2012; 344: e3054.
- (9) A. Koster J, Börgermann A, Zittermann J. U, et al. . Schirmer Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome British Journal of Anaesthesia, 2013; 110: 34–40.
- (10) Sigaut S1, Tremey B, Ouattara A, et al.. Comparison of two doses of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 2014; 120: 590-600.

【産科】 CQ4 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

1) Recommendation

妊産褥婦の大量出血症例に対して、出産後 3 時間以内のできる限り早期にトラネキサム酸(TXA)投与することを提案する。(2B)

2) 推奨文の具体的な解説

大量出血症例では、初期から組織損傷による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形成を契機とする消費性凝固障害加えて、thrombin-thrombomodulin 反応などによる線溶亢進が起こることが指摘され、抗線溶療法の有効性が WHO のガイドラインで指摘されていた。

産科領域における大量出血への抗線溶療法のエビデンスは、20,021 例という多数例を対象とした RCT で評価した WOMAN study(1)の結果に大きく依存している。この研究での TXA の投与方法は、1 g (10 mg/mL/分)を 100 分かけてゆっくり静脈投与し、止血できない場合にはさらに TXA1g を追加投与するものであった。WOMAN study によれば、TXA の投与は出血による妊産婦死亡を減少した(オッズ比 0.81、 $p=0.045$)。しかし、出産後 3 時間以降の投与では有意差を認めず、出産後 3 時間以内の TXA の投与のみ死亡率を減少した(オッズ比 0.69、 $p=0.008$)。その他の関連する妊産婦死亡に関しては有意差を認めず、子宮全摘術を減少させることもなかった ($p=0.84$) が、TXA 投与群の方が、止血目的の開腹術を減少した (オッズ比 0.64、 $p=0.002$)。TXA 投与により予想された血栓症などの有害事象は、プラセボ群と比較して有意に増加しなかった。

WOMAN study 以外の研究では、出血量についてはメタアナリシス 2 編があった。Peitsidis P らの報告では、RCT の結果を合わせた出血量減少の推定値は 32.5ml で有意では無かった (95%CI -4.1 - 69.13)(2)。Novikova N らの報告では、400-500ml の出血および 1,000ml 以上の出血例全てにおいて、TA を使用した群で出血量が少なかったとされるが、1,000ml 以上の出血は帝王切開では減少したものの経膈分娩例では有意な減少は認めなかったとされている(3)。他の 9 編の RCT でも TXA の使用は出血量を減少させたと報告されている(4-12)。

しかし、20,021 例の実際登録された患者の大半が先進国と異なる医療環境を持つ発展途上国であり、しかも妊産婦死亡は 483 名と非常に多く、我が国での医療事情に当てはめることへの妥当性が問題となる可能性があるため、産科領域のアンサーとしては「強く推奨する」ではなく「提案 (弱く推奨) する」としたが、RCT による根拠があるために 2B とした。今後の大量出血症例において抗線溶療法は推奨できるかどうかの妥当性を検証するための先進国を含めた再度の大規模 RCT の実施は困難

であるため、WOMAN study に大きく依存した提案にならざるを得なかった。

産科領域における大規模 RCT により、その安全性が確認されたが、抗線溶療法は、血栓塞栓症や腎障害を来す可能性、TXA は投与後心血管領域では痙攣を誘発する可能性も指摘されているので、実施に当たってはこの点について十分に留意しなければならない。

- 3) **Practice points** （実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。）

2017 年 1 月に公表された「産科危機的出血への対応指針 2017」（日本産科婦人科学会、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・細胞治療学会の 5 団体による共同作成）にも、「ショックインデックス 1.0 となれば、産科 DIC では線溶が初期より亢進することが多いので TXA2-4g を予防投与する」と記載されており、我が国における実地臨床と本提案との齟齬はない。

投与方法としては、産科領域でも急速・大量投与で痙攣の合併症があるため、WOMAN study の 1g(10mg/mL/分)のゆっくりとした投与、さらに出血持続していれば再度 1g を追加投与することに留意する。

4) **Summary of evidence**

① RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
TXA の 20000 症例に対する、多施設、多国籍、double blind RCT.	産後出血に対する死亡や子宮摘出、それに関連した合併症に関する TXA 早期投与の効果の検討：無作為抽出、二重盲検、プラセボ対照試験	20000 例に症例数を増やして検証を行った。 ランダム化した後、結果は 42 日後(6 週間後)に集められた。有害事象も 42 日までに報告された。 Primary outcomes は、ランダム化後の 42 日以内の死亡もしくは子宮全摘術とした。	通常の治療に加えて、TXA1g の静脈内注射 (dose 1)。30 分以上出血が続いていた場合もしくは、一度止血したものの初期投与から 24 時間以内に再出血した場合は、TXA を追加投与 (dose 2)	通常の治療に加えて、プラセボ(NaCl 0.9%)の静脈内注射 (dose 1)。30 分以上出血が続いていた場合もしくは、一度止血したものの初期投与から 24 時間以内に再出血した場合は、プラセボを追加投与 (dose 2)	出血による死亡のリスクは、TXA 投与群で有意に減少していた (p=0.045)。肺塞栓症や臓器不全、敗血症、子癇発作などの死亡に関しては、有意差を認めなかった。分娩後 3 時間以内の TXA 投与群において、投与群では出血による死亡のリスクを減少させた (89 [1.2%] women died in the tranexamic acid group vs 127 [1.7%] in the placebo group, RR 0.69, 95% CI 0.52-0.91; p=0.008)。分娩後 3 時間以上の TXA の投与は、有意差がなかった。(66 [2.6%] tranexamic acid group vs 63 [2.5%] placebo group, RR 1.07, 95% CI 0.76-1.51; p=0.70)。 止血目的の開腹術は、209 名。その内 114 名(55%)が c/s 後、95 名

					(45%) が経膣分娩後であった。TXA 投与群の方が、止血目的の開腹術を減少させた ($p=0.002$)。2 群間で有意な輸血量の差は認めなかった。 肺塞栓症や深部静脈血栓症、心筋梗塞、脳梗塞などの血栓イベントは両群間で有意差は認めなかった。
--	--	--	--	--	--

5) 引用文献

- (1) WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 27: 2105-2116.
- (2) Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 503-16.
- (3) Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD001886.
- (4) Sentürk MB, Cakmak Y, Yildiz G, et al. Tranexamic acid for cesarean section: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 641-5.
- (5) Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 463-8.
- (6) Gungorduk K, Asıcıoğlu O, Yıldırım G, et al. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study. *Am J Perinatol* 2013; 30: 407-13.
- (7) Gai MY, Wu LF, Su QF, et al. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 154-7.
- (8) Movafegh A, Eslamian L, Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 224-6.
- (9) Ahmed MR, Sayed Ahmed WA, Madny EH, et al. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss in elective caesarean delivery. *J Matern Fetal*

Neonatal Med 2015; 28: 1014-8.

- (10) Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh S, Abbasalizadeh F, et al. The effect of prophylactic intravenous tranexamic acid on blood loss after vaginal delivery in women at low risk of postpartum haemorrhage: a double-blind randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55: 53-8.
- (11) Abdel-Aleem H, Alhusaini TK, Abdel-Aleem MA, et al. Effectiveness of tranexamic acid on blood loss in patients undergoing elective cesarean section: randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1705-9.
- (12) Ducloy-Bouthors AS1, Jude B, Duhamel A, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; 15: R117.

【その他】CQ4 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？

1) Recommendation

整形外科や婦人科、腹部外科手術において、出血が予想される場合または線溶亢進が存在する大量出血を生じた場合に、出血量・輸血量の減少を目的とした TXA の予防的または治療的投与を推奨する (2B)

2) 推奨文の具体的な解説

大量出血患者では凝固因子および血小板の喪失・消費のみならず希釈性の凝固障害を生じるが、同時に線溶系の制御も障害を受ける。止血血栓の形成に伴って線溶系も活性化するが、プラスミンの制御因子である $\alpha 2$ プラスミンインヒビター ($\alpha 2$ -PI) はモル比でプラスミノゲンの 50% 程度しか存在せず、線溶系の活性化によって消費性に低下しやすいという特徴を持つ (1,2)。また $\alpha 2$ -PI も血液希釈によって低下するため、大量出血患者ではプラスミンの局所制御が脆弱化する。このような病態では凝固因子の補充のみで適切な止血を図ることは難しく、プラスミンを抑制する抗線溶療法が必要となる。しかし、線溶には血栓によって閉塞した血管を再疎通させるという生理的な意義もあるため、過度の線溶抑制によって血栓塞栓症が惹起される可能性がある。そこで「大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？」を CQ として選択した。

本 CQ においては心臓血管外科・外傷・産科以外の大量出血患者を対象とした。また、介入は術中の TXA 投与とし、プラセボ投与患者または抗線溶療法を行わなかった患者を対照群とした。28 日 (または 30 日) 死亡率、院内死亡率を主要評価項目とし、出血量、輸血必要量、同種血輸血回避率、血栓塞栓症および腎機能障害発生を副次評価項目とした。大量出血症例における抗線溶療法の効果については、外傷・産後出血患者を対象とした大規模な多施設前向き介入試験において TXA の投与が死亡率を改善することが報告されている (3,4)。しかし、腹部外科や整形外科領域で抗線溶療法の効果を検討した同規模の RCT は存在しない。したがって比較的小規模の RCT、観察研究および RCT のメタ解析から日本で使用可能な TXA についての結果のみを抽出し、評価を行った。

本 CQ の主要評価項目は 28 日 (または 30 日) 死亡率・院内死亡率だが、RCT によって死亡率評価の時期が異なる。単に死亡率として評価した場合、心臓外科・整形外科・婦人科・外科手術を含む 2 つのメタ解析 (5,6) では、TXA 投与は死亡率を増加させなかった {RR 0.67, (95%CI 0.33–1.34)および RR 0.60, (95%CI 0.33–1.10)}。また、肝移植を対象としたメタ解析 (7) においても 60 日死亡率は TXA 投与群で低い傾向にあるが有意差はなかった {4.8% vs. 8.8%, RR 0.55; 95% CI 0.17–1.76}。

したがって、これらのメタ解析では TXA の投与が死亡率を増加させないことが示された。

肝移植を対象としたメタ解析 (7) では出血量・輸血必要量にともに有意差はなかったが {平均出血量差 -4.98 L (95%CI -10.18-0.23), 輸血標準化平均差 -0.27 (95%CI -0.59-0.06)}、個々の RCT の患者数が少なく、バイアスリスクが高い。Henry らのメタ解析 (6) のサブ解析では TXA の投与が整形外科・婦人科手術において出血量を減少させること {平均出血量差 -446.19 ml (95%CI -554.61-337.78), -243.00 ml (95%CI -460.02-25.98)} が示されている。また、米国内の股関節または膝関節置換術患者 (propensity score マッチング後の n=5,486) を対象とした観察研究においても同種血輸血率を減少させることが示されている (6.0% vs 14.5%, 輸血リスク OR 0.47) (8)。またエビデンスの強さは低いが、18 歳以下の側弯症手術のメタ解析においても TXA の投与によって出血量が減少し (平均出血量差 -681.81 ml, 95%CI -1149.12-214.49)、輸血量を減少させることが示されている (平均輸血量差 -395.14 ml, 95%CI -687.55-102.75) (9)。

血栓塞栓症については、心筋梗塞 (RR 0.68, P=0.11)、脳梗塞 (RR 1.14, P=0.65)、DVT (RR 0.86, P=0.54)、PE (RR 0.61, P=0.27) と血栓性イベントの発生に有意差はなく (5)、他のメタ解析でも同様の結果が示されている (6,7)。観察研究 (8) においても DVT 発症率は同等であり PE 合併率は TXA 群で低いことから、TXA の投与によって血栓性イベントは増加しないと考えられる。急性腎機能障害・腎不全についても、メタ解析で RR 0.89 (95%CI 0.33-2.37, P=0.87) (6)、観察研究でも RR 0.74 (95%CI 0.57-0.96, P<0.05) と、TXA 投与で増加しないことが示されている。

3) Practice points (実際に本邦でこのエビデンスを用いて、治療する際に、どのように実施すべきかを記載。)

TXA は心臓外科・外傷・産科領域以外の大量出血症例においても、出血量・輸血必要量を減少させるが、すべての病態や術式に適応となる普遍的な投与量は明らかではない。ヨーロッパの周術期大量出血管理ガイドラインにおいては 20-25 mg/kg が参考投与量として提示されているが (10)、卵巣癌手術を対象とした RCT (11) では 15 mg/kg でも出血量・輸血必要量減少に効果があると報告されている。TXA の血中半減期は約 2 時間と比較的短く、そのほとんどが未変化体のまま尿中に排泄されることから、状況に応じて追加ボース投与もしくはボース投与に続いて持続投与が必要と考えられる。TXA は血栓塞栓症を増加させないが、

心臓外科領域では TXA による術後痙攣が報告されており (12)、腎排泄が遅延する腎機能低下患者では投与量に注意が必要である。トロンボエラストグラフィを用いた *in vitro* の研究では tPA によって誘導した線溶亢進を完全に抑制するために必要な TXA の最低濃度は新生児で 6.54 $\mu\text{g/mL}$ (95%信頼区間 : 5.19-7.91)、成人で 17.50 $\mu\text{g/mL}$ (95% 信頼区間 14.59-20.41) との報告もある (13)。また、心臓手術患者でのデータから作成した薬物動態モデルでは TXA 8 mg/kg を 30 分間で投与後 4 mg/kg/hr の持続投与で 33 $\mu\text{g/mL}$ の血中濃度を維持できることが示されている (14)。しかし、線溶抑制に必要な血中濃度は線溶活性とのバランスで決定するため、上記の投与法はあくまでも参考とすべきである。

4) Summary of evidence

① meta-analysis

Study	Study type (number of included studies)	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Ker 2012	外科手術 (緊急含) においての ①輸血②血栓塞栓症③死亡率をアウトカムとしたメタアナリシス。	対象は外科手術 (cardiac orthopaedic hepatic urological vascular gynaecological cranial and orthognathic)で TXA vs コントロールの RCT	tranexamic acid	コントロール	①輸血 Risk 比 0.62 ($p<0.001$)と有意に輸血リスクを減らす。 ②血栓塞栓症 心筋梗塞: Risk 比 0.68 ($P=0.11$), 脳梗塞: Risk 比 1.14($P=0.65$), DVT: Risk 比 0.86 ($P=0.54$), PE: 0.61 ($P=0.27$) ③死亡率 TXA 群で死亡が少ない(0.61; $P=0.04$)であるが、適切に秘匿化された研究に限るとその効果は明らかではない (0.67; $P=0.25$)
Henry 2011	成人の予定手術での抗線溶療法に対する RCT のメタアナリシス	外科手術でトランサミン vs コントロールの RCT。(本論文では TXA vs アミノカプロン酸、TXA vs アプロチニンも行っているが、いずれも現在は日本で使用できないので、TXA vs コントロールに絞り記載)	tranexamic acid	コントロール	①死亡 TXA は死亡を増やさない(リスク比 0.6, 95%CI 0.33-1.10) 対象 30 トライアルの Heterogeneity は有意差なし($P=0.9$).このうち 23 トライアルが心臓血管外科でそちらはサブグループ解析されており、同様に死亡を増やさず(リスク比 0.58 95%CI 0.26-1.28)。 ②全体的出血量 心外:-300.47(-470.74- -130.21), 整形:-446.19 (-554.61- -337.78), 肝移植:-6552.0(-14329.54- 1225.54), 婦人科:-243.0(-460.02- -25.98) 以上まとめて -414.06 (-525.19 - -302.92) ③RCC 輸血の有無: 術式 (心外、整形、肝移植、血管外科、婦人科) のサブグループ解析

					心外:0.68(0.57-0.81),整形:0.49 (0.39-0.62),肝移植:0.16 (0.00-32.47),血管外科:0.56(0.33-0.96),婦人科:1.50 (0.75-3.01)。リスク比(95%CI)で記載。
Gurusa my 2011	肝移植の出血 and or 同種血輸血を減らすための介入の効果を見た RCT を対象としたメタアナリシス	肝移植患者。TXA 以外にもアプロチニン、アミノカプロン酸、リコンビナント第 VII 因子製剤を比較。ここでは TXA vs プラセボについて記載。	tranexamic acid	プラセボ	①死亡 60 日死亡 4.8% vs 8.8% リスク比 0.55 (95%CI 0.17-1.76) ②出血 有意差なし(mean difference - 4.98liter, 95%CI -10.18-0.23) ③同種血輸血 RCC 有意差なし(P=0.11),以下同様に有意差なし 同種血輸血 (standard mean difference -0.27, 95%CI-0.59-0.06) PC(standard mean difference -0.17, 95%CI-0.49-0.16) FFP(standard mean difference - 0.21, 95%CI-0.53-0.11) Cryo(standard mean difference - 0.27, 95%CI-0.57-0.02)
McNicol 2016	メタアナリシス	側弯症に対し後方矯正固定術を受ける 18 歳以下の患者	抗線溶薬 (アプロチニン、TXA (TXA)、アミノカプロン酸の何れか) の手術直前または術中投与	抗線溶薬非投与またはプラセボ投与患者	主要評価項目詳細：出血量 9 つの報告が解析対象となり、TXA に関する報告は 2 つ。平均出血量さは TXA 群で-681.81 ml (95%CI: -1149.12- -214.49, p=0.004) と有意に減少。

② RCT

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Lundin 2014	double-blind placebo-controlled randomized multicenter study	進行卵巣がんに対し拡大手術を受ける患者	麻酔導入後に TXA 15 mg/kg(n=50)	プラセボ (生理食塩水) 投与患者 (n=50)	主要評価項目詳細：周術期出血量 術中・術後の総出血量は TXA 群で減少 (520 ml vs 730 ml, p=0.03)

③ 観察研究

Study	Study type (number of included studies) Study quality	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
Poeran 2014	後ろ向き観察研究	アメリカにおける TKA or THA を行った患者のデータベース(Premier Perspective database)より 87416 名に対して logistic regression および PS マッチで解析	TXA TXA 投与量を以下の 3 群にカテゴリー化 ①なし② 1000mg 以下③ 2000mg くらい④3000mg 以上	TXA 投与なし	①自己血 or 同種血輸血 TXA で輸血リスク有意に低下。 Logistic regression (i)TXA<1g OR0.38 (0.35-0.42) (ii)TXA2g OR0.31 (0.28-0.34) (iii)TXA>3g OR0.31 (0.27-0.36) PS match TXA 使用で輸血の OR 0.5 (0.45-0.55) ②同種血輸血のみ Logistic regression (i)TXA<1g OR0.37 (0.33-0.41) (ii)TXA2g OR0.29 (0.26-0.32) (iii)TXA>3g OR0.31 (0.27-0.37) PS match TXA 使用で輸血の OR 0.47 (0.42-0.53) ③血栓塞栓症 Logistic regression (i)TXA<1g OR1.02 (0.71-1.45) (ii)TXA2g OR0.99 (0.70-1.39) (iii)TXA>3g OR0.85 (0.53-1.35) PS match TXA 使用で血栓の OR 0.86 (0.59-1.25) ④急性腎不全 Logistic regression (i)TXA<1g OR0.80 (0.63-1.02) (ii)TXA2g OR0.70 (0.55-0.88) (iii)TXA>3g OR1.11 (0.84-1.45) PS match TXA 使用で腎不全の OR 0.74 (0.57-0.96)

5) 引用文献

- (1) Aoki N: Discovery of alpha 2-plasmin inhibitor and its congenital deficiency. J Thromb Haemost 2005; 3: 623-31.
- (2) Okajima K, Kohno I, Soe G, et al. Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in patients with acquired alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. Am J Hematol 1994; 45: 16-24.
- (3) CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant

- haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23-32.
- (4) WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 2105-2116.
 - (5) Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e3054.
 - (6) Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001886.
 - (7) Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD009052.
 - (8) Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 2014; 349: g4829.
 - (9) McNicol ED, Tzortzopoulou A, Schumann R, et al. Antifibrinolytic agents for reducing blood loss in scoliosis surgery in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD006883.
 - (10) Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332-395.
 - (11) Lundin ES, Johansson T, Zachrisson H, et al. Single-dose tranexamic acid in advanced ovarian cancer surgery reduces blood loss and transfusions: double-blind placebo-controlled randomized multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 335-344.
 - (12) Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest* 2012; 122: 4654-4666.
 - (13) Yee BE, Wissler RN, Zanghi CN, et al. The effective concentration of tranexamic acid for inhibition of fibrinolysis in neonatal plasma in vitro. *Anesth Analg* 2013; 117: 767-772.
 - (14) Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid

during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 390-399.

9. ガイドライン作成担当ならびに利益相反について

(ガイドライン作成グループ)

主な担当 CQ	所属		氏名
心臓血管外科 CQ1 (フィブリノゲン)	奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター	総長	上田 裕一
心臓血管外科 CQ2 (MTP)	名古屋大学 心臓外科	教授	碓氷 章彦
心臓血管外科 CQ3 (PCC, rFVIIa)	慶應義塾大学 心臓血管外科	教授	志水 秀行
心臓血管外科 CQ4 (抗線溶療法)	神戸大学医学部心臓血管外科低侵襲外科	特命教授	田中 裕史
外傷 CQ1, CQ2	東北大学大学院 医学系研究科	教授	久志本 成樹
外傷 CQ3, CQ4	名古屋大学 麻酔・蘇生医学分野	教授	西脇 公俊
産科 Q1, CQ2	順天堂大学医学部産婦人科学講座	教授	板倉 敦夫
産科 CQ3, CQ4	シロタクリニック(産婦人科)	名誉院長	久保 隆彦
その他の領域 CQ1, CQ2	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教授	松下 正
その他の領域 CQ3, CQ4	慶應義塾大学 麻酔科	専任講師	香取 信之

(systematic review team)

主な担当 CQ	所属		氏名
心臓血管外科 CQ1, CQ3	京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学教室	助教	小川 覚
心臓血管外科 CQ2, CQ4	名古屋大学医学部附属病院	病院助教	田村 高廣
外傷 CQ1, CQ3	日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター	病院講師	齋藤 伸行
外傷	国立循環器病研究センター 臨床	部長	宮田 茂樹

CQ2, CQ4	検査部		
産科 CQ1, CQ3	埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科	講師	松永 茂剛
産科 CQ2, CQ4	順天堂大学医学部産婦人科学講座	准教授	牧野 真太郎
その他の領域 CQ1, CQ3	旭川医科大学 臨床検査医学講座	教授	藤井 聡
その他の領域 CQ2, CQ4	国立循環器病研究センター 輸血 管理室	医長	前田 琢磨

開示すべき COI

宮田茂樹	【講演】 第一三共 【研究費】 第一三共、田辺三菱製薬
上田裕一	【講演】 CSL ベーリング
大北 裕	なし
碓氷章彦	【講演】 テルモ、日本血液製剤機構 【寄付金】 テルモ、泉工医科工業、日本ライフライン、ニプロ、iCorNet 研究所、ファイザー、アステラス製薬、田辺三菱製薬、第一三共、大塚製薬、トレステック、エドワーズライフサイエンス、日本メドトロニック、セント・ジュード・メディカル、CSL ベーリング
西脇公俊	なし
松下 正	【講演】 バイエル薬品、バクスアルタ、CSL ベーリング、ノボノルディスクファーマ、バイオジェン・ジャパン、バイオベラティブ・ジャパン 【研究費】 中外製薬、ノボノルディスクファーマ 【寄付金】 ノボノルディスクファーマ、バクスアルタ、ファイザー、CSL ベーリング
志水秀行	【寄付金】 セント・ジュード・メディカル、アスト、エドワーズライフサイエンス、帝人ファーマ、第一三共、テルモ、小野薬品工業、日本ライフライン、武田薬品工業、日本血液製剤機構、泉工医科工業、
香取信之	なし
佐々木啓明	なし
大西佳彦	なし
西村邦宏	【研究費】 フィリップス・ジャパン

久志本成樹	【研究費】 ディバータ 【寄付金】 旭化成ファーマ、アステラス製薬、日本損害保険協会、ファイザー
板倉敦夫	なし
藤井 聡	なし
齊藤伸行	なし
前田琢磨	なし
中井陸運	なし
久保隆彦	なし
前田平生	なし
紀野修一	なし
小川 寛	なし
田村高廣	なし
松永茂剛	なし
田中裕史	なし
牧野真太郎	なし

資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「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」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告している。