

与は、凝固因子欠乏による出血恐れのある患者の観血的処置時を除き、その有効性は証明されていない（巻末：参考 16「出血に対する輸血療法」を参照）。したがって、FFP の適応は以下に示す場合に限定するものとする。

## 1) 凝固因子の補充

(1) PT および／または APTT が延長している場合（PT と APTT はそれぞれの医療機関における基準の上限の 1.5 倍以上とする）

### i. 複合型凝固障害

●肝障害：肝障害により複数の凝固因子活性が低下し、出血傾向のある場合に適応となる。FFP の治療効果は PT や APTT などの凝固検査を行いつつ評価するが、検査値の正常化を目標とするのではなく症状の改善により判定する。ただし、重症肝障害における止血系の異常は、凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板数の減少や抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下、網内系の機能の低下なども原因となり得ることに留意する。また、急性肝不全においては、しばしば消費性凝固障害により FFP の必要投与量が増加する。容量の過負荷が懸念される場合には、血漿交換療法（1～1.5 循環血漿量/回）を併用する。（なお、アフェレシスに関連する留意事項については、参考 16 も参照されたい。）

なお、PT 活性が 30% 以下で、かつ観血的処置を行う場合を除いて FFP の予防的投与の適応はない。ただし、手術以外の観血的処置における重大な出血の発生は、凝固障害よりも手技が主な原因となると考えられていることに留意する。

●L-アスパラギナーゼ投与関連：肝臓での産生低下によるフィブリノゲンなどの凝固因子の減少により出血傾向をみることがあるが、アンチトロンビンⅢなどの抗凝固因子や線溶因子の産生低下をも来すことから、血栓症をみる場合もある。これらの諸因子を同時に補給するためには FFP を用いる。アンチトロンビンⅢの回復が悪い時は、アンチトロンビンⅢ製剤を併用する。

止血系の異常の程度と出現した時期により L-アスパラギナーゼの投与計画の中止若しくは変更を検討する。

●播種性血管内凝固（DIC）：DIC（診断基準は血小板製剤の使用指針の項を参照）の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリンなどによる抗凝固療法である。FFP の投与は、これらの処置を前提として行われるべきである。この際の FFP 投与は、凝固因子と共に不足した生理的凝固・線溶阻害因子（アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、

プラスミンインヒビターなど)の同時補給を目的とする。通常、PTやAPTTはそれぞれの医療機関における基準の1.5倍以上、フィブリノゲン値が100mg/dL以下の場合にFFPの適応となる。

なお、フィブリノゲン値は100mg/dL程度まで低下しなければPTやAPTT値に反映されないので注意する。また、特にアンチトロンビン活性が低下する場合は、FFPより安全かつ効果的なアンチトロンビン濃縮血漿分画製剤の使用を常に考慮する。

●**大量輸血時**：通常、循環血液量(70mL/kg)に相当する輸血量又はそれ以上の輸血が24時間以内に行われた場合に、大量輸血による希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、FFPの適応となる。しかしながら、それ以下の急性出血量では希釈性凝固障害は認められないので、FFPの適応はない(図1)。外傷などの救急患者では、消費性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、FFPの適応がある。FFPの予防的投与は行わない。

#### ii. 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症

●血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であるが、血液凝固第V、第XI因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていない。したがって、これらの両因子のいずれかの欠乏症またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血症状を示しているか、観血的処置を行う際にFFPが適応となる。第XII、XIII因子の欠乏症は遺伝子組み換え型製剤または濃縮製剤、第IX因子欠乏症、第XIII因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤、先天性無フィブリノゲン血症には濃縮フィブリノゲン製剤、第XII因子欠乏症は遺伝子組み換え型活性型第XII因子製剤または濃縮プロトロンビン複合体製剤、プロトロンビン欠乏症、第X因子欠乏症には濃縮プロトロンビン複合体製剤、さらにフォンヴィレブランド病には、フォンヴィレブランド因子を含んでいる第XIII因子濃縮製剤による治療が可能であることから、いずれもFFPの適応とはならない。

自然出血時、外傷性の出血時の治療と観血的処置を行う際に適応であり、観血的処置時を除いてFFPの予防的投与の意味はなく、あくまでもその使用は治療期間に限定される。投与量や投与間隔は各凝固因子の必要な止血レベル、生体内の半減期や回収率などを考慮して決定し、治療効果の判定は臨床所見とPTやAPTTおよび欠乏因子の凝固活性の検査結果を総合的に勘案して行う。

#### iii. クマリン系薬剤(ワルファリンなど)効果の緊急補正(INRが1.6以上の場合)

●クマリン系薬剤は、肝での第Ⅱ，Ⅶ，Ⅸ，Ⅹ因子の合成に必須なビタミン K 依存性酵素反応の阻害剤である。これらの凝固因子の欠乏状態における出血傾向は、ビタミン K の補給により数時間以内に改善が認められるようになる。したがって、FFP の投与は、クマリン系薬剤による抗凝固療法中の出血で緊急に対応すべき場合と、緊急手術時に限って適応となる。

## (2) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 以下) の場合

我が国では安全な濃縮フィブリノゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオプリシペレート製剤が供給されていないことから、以下の病態へのフィブリノゲンの補充には、FFP を用いる。

なお、フィブリノゲン値の低下の程度は PT や APTT に必ずしも反映されないので注意する (前述)。

●播種性血管内凝固 (DIC) : DIC で低フィブリノゲン血症をみる場合 [前項 1] - (1) - i 「DIC」を参照。

●L-アスパラギナーゼ投与後：肝臓での産生低下によるフィブリノゲンなどの凝固因子の減少により出血傾向をみることがあるが、アンチトロンピンなどの抗凝固・線溶因子の産生低下をも来すことから、血栓症をみる場合もある。これらの諸因子を同時に補給する必要性が生じた時には FFP を用いる。

## 2) 凝固阻害因子や線溶因子の補充

●プロテイン C、プロテイン S やプラスミンインヒビターなどの凝固・線溶阻害因子欠乏症における欠乏因子の補充を目的として投与する。プロテイン C やプロテイン S の欠乏症における血栓症の発症時にはヘパリンなどの抗凝固療法を併用し、必要に応じて FFP により欠乏因子を補充する。安定期には経口抗凝固療法により血栓症の発生を予防する。アンチトロンピンについては濃縮製剤を利用する。また、プロテイン C 欠乏症における血栓症発症時には活性型プロテイン C 濃縮製剤による治療が可能である。プラスミンインヒビターの欠乏による出血症状に対してはトラネキサム酸などの抗線溶薬を併用し、必要に応じて FFP により欠乏因子を補充する。

## 3) 血漿因子の補充 (PT 及び APTT が正常な場合)

●血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : 血管内皮細胞で産生される分子量の著しく大きい (unusually large) フォンヴィレブランド因子マルチマー (UL-VWFm) が、微小循環で血小板血栓を生じさせ、本症を発症すると考えられている。通常、UL-VWFm は同細胞から血中

に放出される際に、肝臓で産生される VWF 特異的メタロプロテアーゼ（別名 ADAMTS13）により、本来の止血に必要なサイズに分解される。しかし、後天性 TTP ではこの酵素に対する自己抗体（インヒビター）が発生し、その活性が著しく低下する。従って、本症に対する FFP を置換液とした血漿交換療法（通常 40～60mL/kg/回）の有用性は（1）同インヒビターの除去、（2）同酵素の補給、（3）UL-VWF の除去、（4）止血に必要な正常サイズ VWF の補給、の 4 点に集約される。一方、先天性 TTP では、この酵素活性の欠損に基づくので、FFP の単独投与で十分な効果がある<sup>5)</sup>。なお、腸管出血性大腸菌 O157:0H7 感染に代表される後天性溶血性尿毒症症候群（HUS）では、その多くが前記酵素活性に異常を認めないため、FFP を用いた血漿交換療法は必ずしも有効ではない<sup>6)</sup>。

#### 4. 投与量

生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の 20～30% 程度である（表 4）。

循環血漿量を 40mL/kg [70mL/kg (1-Ht/100)] とし、補充された凝固因子の血中回収率は目的とする凝固因子により異なるが、100% とすれば、凝固因子の血中レベルを約 20～30% 上昇させるのに必要な FFP 量は、理論的には 8～12mL/kg (40mL/kg の 20～30%) である。したがって、体重 50kg の患者における FFP の投与量は 400～600mL、すなわち約 5～7 単位（FFP の 1 単位は 80mL）に相当することになる。患者の体重や Ht 値（貧血時）、残存している凝固因子のレベル、補充すべき凝固因子の生体内への回収率や半減期（表 4）、あるいは消費性凝固障害の有無などを考慮して投与量や投与間隔を決定する。なお、個々の凝固因子欠乏症における治療的投与や観血的処置時の予防的投与の場合、それぞれの凝固因子の安全な治療域レベルを勘案して投与量や投与間隔を決定する。

表4 凝固因子の生体内における動態と止血レベル

因子	止血に必要な濃度 <sup>1)</sup>	生体内半減期	生体内回収率	安定性 (4℃保存)
フィブリノーゲン	75～100mg/dL*	3～6日	50%	安定
プロトロンビン	40%	2～5日	40～80%	安定
第Ⅴ因子	15～25%	15～36時間	80%	不安定 <sup>2)</sup>
第Ⅵ因子	5～10%	2～7時間	70～80%	安定
第Ⅶ因子	10～40%	8～12時間	60～80%	不安定 <sup>3)</sup>
第Ⅷ因子	10～40%	18～24時間	40～50%	安定
第Ⅸ因子	10～20%	1.5～2日	50%	安定
第Ⅹ因子	15～30%	3～4日	90～100%	安定
第Ⅺ因子	—	—	—	安定
第Ⅻ因子	1～5%	6～10日	5～100%	安定

1) 観血的処置時の上限値

2) 14日保存にて活性は50%残存

3) 24時間保存にて活性は25%残存

(AABB: Blood Transfusion Therapy 5th ed. 1996, p26)<sup>3)</sup>

\*) 一部を改訂

## 5. 効果の評価

投与の妥当性、選択した投与量の的確性あるいは副作用の予防対策などに資するため、FFPの投与前には、その必要性を明確に把握し、必要とされる投与量を算出する。投与後には投与前後の検査データと臨床所見の改善の程度を比較して評価し、副作用の有無を観察して診療録に記載する。~~前版記載の本項目中、この後の本文削除~~

## 6. 不適切な使用

### 1) 循環血漿量減少の改善と補充

循環血漿量の減少している病態には、FFPと比較して膠質浸透圧が高く、より安全な人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤の適応である。

### 2) 蛋白質源としての栄養補給

輸血により補充された血漿蛋白質（主成分はアルブミン）はアミノ酸にまで緩徐に分解され、その多くは熱源として消費されてしまい、患者の蛋白質源とはならない。この目的のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法が適応である〔アルブミンの使用指針：6-1〕「蛋白質源としての栄養補給」の項を参照〕。

### 3) 創傷治癒の促進

創傷の治癒に関与する血漿蛋白質としては、急性反応期蛋白質であるフィブリノゲン、第 XIII 因子、フィブロネクチン、フォンヴィレブランド因子などが考えられている。しかしながら、FFP の投与により、これらを補給しても、創傷治癒が促進されるという医学的根拠はない。

### 4) その他

重症感染症の治療、DIC を伴わない熱傷の治療、人工心肺使用時の出血予防、非代償性肝硬変での出血予防なども FFP 投与の適応とはならない。

## 7. 融解法

使用時には 30～37℃ の恒温槽中で急速に融解し、速やか（3 時間以内）に使用する。

なお、融解時に恒温槽中でバッグ破損による細菌汚染を起こす可能性があるため、必ず汚染防止用のビニール袋に入れる。融解後にやむを得ず保存する場合には、常温ではなく 4℃ の保冷庫内に保管する。保存すると不安定な凝固因子（第 V、Ⅷ因子）は急速に失活するが、その他の凝固因子の活性は比較的長い間保たれる（表 4）。

なお、血小板濃厚液 4 単位（血漿 80mL を含む）中には不安定な凝固因子を除いて FFP1 単位に相当する凝固因子活性が含まれている。

## 8. 使用上の注意点

### 1) 感染症の伝播

FFP はアルブミンなどの血漿分画製剤とは異なり、ウイルスの不活化が行われていないため、血液を介する感染症の伝播を起こす危険性がある。

### 2) クエン酸中毒（低カルシウム血症）

大量投与によりカルシウムイオンの低下による症状（手指のしびれ、嘔気など）を認めることがある。

### 3) ナトリウムの負荷

FFP を 1 単位投与することにより、約 0.8g の塩化ナトリウム（NaCl）が負荷される。

### 4) アレルギー反応

時にアレルギーあるいはアナフィラキシー反応を起こすことがある。

## 5) フィルターの使用

使用時には輸血用フィルターを使用する。

### [注] 膠質浸透圧について

#### 1. 止血機構

生体の止血機構は、以下の 4 つの要素から成り立っており、それらが順次作動して止血が完了する。これらのいずれかの異常により病的な出血が起こる。輸血用血液による補充療法の対象となるのは血小板と凝固因子である。

a. 血管壁：収縮能

b. 血小板：血小板血栓形成（一次止血）、すなわち血小板の粘着・凝集能

c. 凝固因子：凝固系の活性化、トロンビンの生成、次いで最終的なフィブリン血栓形成（二次止血）

d. 線溶因子：プラスミンによる血栓の溶解（繊維素溶解）能

#### 2. 基本的な考え方

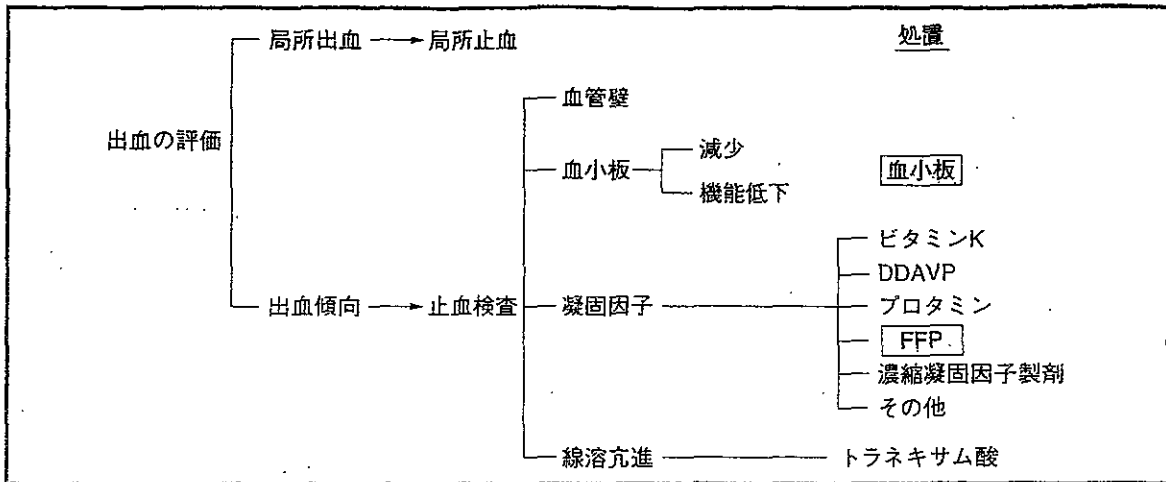
新鮮凍結血漿の使用には治療的投与と予防的投与がある。血小板や凝固因子などの止血因子の不足に起因した出血傾向に対する治療的投与は、絶対的適応である。一方、出血の危険性は血小板数、出血時間、PT、APTT、フィブリノゲンなどの検査値からは必ずしも予測できない。止血検査値が異常であったとしても、それが軽度であれば、たとえ観血的処置を行う場合でも FFP を予防的に投与をする必要はない。観血的処置時の予防的投与の目安は血小板数が 5 万/ $\mu\text{L}$  以下、PT や APTT についてはそれぞれの医療機関が定めている基準の 1.5 倍以上に延長、フィブリノゲンが 100mg/dL 以下になったときである。

出血時間は検査自体の感度と特異性が低く、術前の止血検査としては適当ではなく、本検査を術前に必ず行う必要はない。むしろ、出血の既往歴、服用している薬剤などに対する正確な問診を行うことが必要である。

出血検査で軽度の異常がある患者（軽度の血小板減少症、肝障害による凝固異常など）で局所的な出血を起こした場合に、FFP を第 1 選択とすることは誤りであり、十分な局所的止血処置が最も有効である。図 3 のフローチャートで示すとおり、FFP により止血可能な出血と局所的な処置でしか止血し得ない出血が存在し、その鑑別が極めて重要である。

また、新鮮凍結血漿の投与に代わる代替治療を常に考慮する。例えば、酢酸デスマプレシン（DDAVP）は軽症の血友病 A やフォンビルブランド病（type I）の出血時の止血療法や小外科的処置の際の出血予防に有効である。

図3 出血に対する輸血療法と治療法のフローチャート



#### 文献

- 1) 柴雅之 他. MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験. 日輸血会誌 37 : 404-410, 1991
- 2) 笹川滋 他. 長期保存 MAP 加濃厚赤血球の有効性について-Survival study- 日輸血会誌 37 : 411-413, 1991
- 3) Lundsgaard-Hansen P, et al.  
Component therapy of surgical hemorrhage : Red cell concentrates, colloids and crystalloids. Bibl Haematol. 46 : 147-169, 1980
- 4) 日本輸血学会「輸血後 GVHD 対策小委員会」報告.  
輸血による GVHD 予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインIV. 日本輸血学会会告 VII, 日輸血会誌 45 (1) : 47-54, 1999
- 5) 藤村吉博. VWF 切断酵素 (ADAMTS13) の動態解析による TTP/HUS 診断法の進歩. 日本内科学会雑誌 93 (3) : 451-459, 2004
- 6) Mori Y et al. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. Transfusion 42 (5) : 572-580, 2002
- 7) AABB. Blood Transfusion Therapy ; A Physician's Handbook (5th ed.), 1996, p.26
- 8) 日本小児科学新生児委員会報告.  
未熟児早期貧血に対する輸血ガイドラインについて. 日児誌 99 : 1529-1530, 1995



## V アルブミン製剤の適正使用

### 1. 目的

アルブミン製剤を投与する目的は、血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること、および体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することにある。

### 2. アルブミン製剤の製法と性状

#### 1) 製法・製剤

アルブミン製剤は、多人数分の血漿をプールして、冷エタノール法により分画された蛋白成分である。含有蛋白質の96%以上がアルブミンである製剤を人血清アルブミンといい、正常血漿と等張の5%溶液と高張の20, 25%溶液とがある。また、アルブミン濃度が4.4w/v%以上で含有総蛋白質の80%以上がアルブミンである製剤（一部のグロブリンを含む）を加熱人血漿蛋白（plasma protein fraction ; PPF）といい、正常血漿と等浸透圧（等張）である。これらの製剤はいずれも60℃10時間以上の加熱処理がなされており、肝炎ウイルス（HBV, HCV など）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの既知のウイルス性疾患の伝播の危険はほとんどない。しかしながら、A型肝炎ウイルス（HAV）、バルボウイルス B19などの不活化は不十分であり、また最近、プリオンの感染の可能性等も検討されるようになってきた。

#### 2) 性状・代謝

アルブミンは585個のアミノ酸からなる分子量約66,500ダルトンの蛋白質である。アルブミンには膠質浸透圧の調節機能があり、正常血漿の膠質浸透圧のうち80%がアルブミンによって維持されている。また、アルブミン1gは約20mLの水分を保持する。アルブミンの生体内貯蔵量は成人男性では約300g（4.6/kg体重）であり、全体の約40%は血管内に、残りの60%は血管外に分布し、相互に交換しながら平衡状態を保っている。生成は主に肝（0.2/kg/日）で行われる。この生成はエネルギー摂取量、血中アミノ酸量、ホルモンなどにより調節され、これに血管外アルブミン量、血漿膠質浸透圧などが関与する。アルブミンの生成は血管外アルブミン量の低下で亢進し、増加で抑制され、また膠質浸透圧の上昇で生成は抑制される。その分解は筋肉、皮膚、肝、腎などで行われ、1日の分解率は生体内貯蔵量のほぼ4%である。また生体内でのアルブミンの半減期は約17日である。

### 3. 使用指針

急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症によ

る病態に対して、アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する。つまり膠質浸透圧の改善、循環血漿量の是正が主な適応であり、通常前者には高張アルブミン製剤、後者には等張アルブミン製剤あるいは加熱人血漿蛋白（PPF）を用いる。

### 1) 出血性ショック

出血性ショックに陥った場合には、循環血液量の 30%以上が喪失したと考えられる。初期治療としては、細胞外液補充液（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など）の投与が第一選択となる。また人工膠質液の併用も推奨される。循環血液量の 50%以上の多量の出血が疑われる場合や血清アルブミン濃度が 3.0g/dL 未満の場合には、等張アルブミン製剤の併用を考慮する。循環血漿量の補充量は、バイタルサイン、尿量、中心静脈圧や肺脈楔入圧、血清アルブミン濃度、さらに可能であれば膠質浸透圧を参考にして判断する。もし、腎機能障害などで人工膠質液の使用が不適切と考えられる場合には、等張アルブミン製剤を使用する。また、人工膠質液を 1,000mL 以上必要とする場合にも、等張アルブミン製剤の使用を考慮する。

なお、出血により不足したその他の血液成分の補充については、各成分製剤の使用指針により対処する（特に「術中の輸血」の項を参照；図 1）。

### 2) 人工心肺を使用する心臓手術

通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、細胞外液系輸液薬が使用される。ただし、術前より血清アルブミン濃度または膠質浸透圧の高度な低下のある場合、あるいは体重 10kg 未満の小児の場合などには等張アルブミン製剤が用いられることがある。

なお、人工心肺実施中の血液希釈で起こった高度の低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではないことから、利尿を図ることにより術後数時間で回復するため、補正の必要はない。

### 3) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療

肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症は、それ自体ではアルブミン製剤の適応とはならない。肝硬変ではアルブミンの生成が低下しているものの、生体内半減期は代償的に延長している。たとえアルブミンを投与しても、かえってアルブミンの合成が抑制され、分解が促進される。大量（4L 以上）の腹水穿刺時に循環血漿量を維持するため、高張アルブミン製剤の投与が、考慮される\*。また、治療抵抗性の腹水の治療に、短期的（1週間を限度とする）に高張アルブミンを併用することがある。

\*Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites due to Cirrhosis. Hepatology

#### 4) 難治性の浮腫，肺水腫を伴うネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群などの慢性の病態は，通常アルブミン製剤の適応とはならない。むしろ，アルブミンを投与することによってステロイドなどの治療に抵抗性となることが知られている。ただし，急性かつ重症の末梢性浮腫あるいは肺水腫に対しては，利尿薬に加えて短期的（1週間を限度とする）に高張アルブミン製剤の投与を必要とする場合がある。

#### 5) 血行動態が不安定な血液透析時（循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時）

血圧の安定が悪い血液透析例において，特に糖尿病を合併している場合や術後などで低アルブミン血症のある場合には，透析に際し低血圧やショックを起こすことがあるため，循環血漿量を増加させる目的で予防的投与を行うことがある。

循環動態の不安定な血液透析等において，一時的に循環血漿量を増加させる目的で，体外循環開始に際して予防的投与を行うことがある。ただし通常は，適切な体外循環の方法の選択と，他の薬物療法で対処することを基本とする。

#### 6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

治療的血漿交換では，置換液としては，まず細胞外液系輸液薬（乳酸リンゲル液，酢酸リンゲル液など）を用いて開始する。ギランバレー症候群，急性重症筋無力症など凝固因子の補充を必要としない症例では，置換液として等張アルブミン製剤を使用する。アルブミン製剤の使用は，肝炎発症などの輸血副作用の危険がほとんどなく，新鮮凍結血漿を使用することと比較してより安全である。

治療的ヘムアフェレシスには，現在様々の方法が有る。有害物質が同定されていて，選択的若しくは準選択的有害物質除去の方法が確立されている場合には，その方法を優先する。それ以外の非選択的有害物質除去や，有用物質補充の方法として，血漿交換療法がある。置換液として膠質浸透圧を保つため，通常は，等張アルブミンもしくはアルブミンを電解質液に希釈して用いる。血中アルブミン濃度が低い場合には，等張アルブミンによる置換は，肺水腫等を生じる可能性が有るので，置換液のアルブミン濃度を調節する等の注意が必要である。PPFは，まれに血圧低下をきたすので，原則として使用しない。やむを得ず使用する場合は，特に血圧の変動に留意する。血漿交換の置換液として FFP が用いられる場合については，FFP の項参照。1回の交換量は，1～1.5 循環血漿量を基準とする。開始時は，置換液として人工膠質液を使用することも可能な場合が多い。また，アフェレシスに関連する留意事項については，参考 16 も参照されたい。