

表3 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 ¹⁾	生体内半減期	生体内回収率	保存安定性 (4°C保存)
フィブリノゲン	75~100 mg/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 ²⁾
第VII因子	5~10%	2~7 時間	70~80%	安定
第VIII因子	10~40%	8~12 時間	60~80%	不安定 ³⁾
第IX因子	10~40%	18~24 時間	40~50%	安定
第X因子	10~20%	1.5~2 日	50%	安定
第XI因子	15~30%	3~4 日	90~100%	安定
第XII因子	—	—	—	安定
第XIII因子	1~5%	6~10 日	5~100%	安定
von Willebrand 因子	25~50%	3~5 時間	—	不安定

1) 観血的処置時の下限値

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 7th ed. p27. 2002)

* 一部を改定

[厚生労働省: 血液製剤の使用指針 (改定版) (<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b.html>) (2013 年 11 月参照) より改変して引用]

表4 FFP 輸注患者における PT, APTT, 凝固因子レベルの変化

	輸注前	輸注後	増加分
PT (sec)	22.8 (17~222)	19 (15~36)	
APTT (sec)	46.4 (30~223)	37 (30~158)	
第 I 因子 (Fibrinogen) (mg/dL)	270 (20~440)	340 (20~720)	40 (-150~290)
第 II 因子 (%)	36.5 (22~65)	56 (43~76)	16 (7~42)
第 V 因子 (%)	36 (2~126)	58 (14~121)	10 (-4.7~37)
第 VII 因子 (%)	43 (6.6~99)	55 (17~114)	11 (4~32)
第 VIII 因子 (%)	146 (8~391)	159 (18~360)	10 (-49~46)
第 IX 因子 (%)	83 (29~165)	98 (41~167)	8 (-6~30)
第 X 因子 (%)	49 (28~133)	61 (50~94)	15 (-73~43)
第 XI 因子 (%)	38 (20~105)	48 (38~101)	9 (-4.3~32)
第 XII 因子 (%)	39 (27~94)	57 (1~37)	30 (1~37)

PT または APTT が正常の 1.5 倍以上延長している ICU 患者 10 例を対象に測定

FFP 投与量中央値は 12.2 mL/kg

数値は中央値 括弧内は 10th および 90th パーセンタイル値

[Chowdary P, et al : Br J Haematol 125 : 69-73, 2004 より改変して引用]

長していても各凝固因子は10%以上残存していることが多く、大量出血例を除けば実際には10 mL/kg程度のFFPにとどめるほうがよい患者も多いと思われる。

4 病態を考慮した FFP の投与

a 肝障害

凝固因子は肝臓で合成されるため、肝障害により複数の凝固因子活性が低下する。それを反映する検査としてPTがよく使われており、止血に必要なレベルである20~30%の凝固因子が存在する場合、PT-INRはほぼ1.7になる。すなわち、PT-INR 1.7未満の患者ではFFP投与の意義がなく、実際にそのような患者にFFPを投与してもPT-INRはほとんど変化しなかった。PT-INR 2.0の患者では500 mLのFFP投与でPT-INR 1.7まで改善するが、PT-INR 3.0, 4.0の患者ではそれぞれ1,500 mL, 2,000 mLのFFPを必要とする。非代償性肝硬変でPT-INRが延長している患者の観血的処置前にFFPをそのくらい投与するとPT-INRの改善は得られるかもしれないが、それで出血が少なくなることをきちんと証明したstudyはなく、逆に循環過負荷による腹水の増悪や心不全の発症が懸念される。実際には観血的処置による重大な出血の発生は肝障害による凝固異常よりも手技との関連が大きいように思われる。

b 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

DICは基礎疾患が治癒すると自然に改善する病態なので、基礎疾患の治療が基本である。DICでは微小血栓の形成に凝固因子が使われて減少しているので単にFFPを投与しても血栓の増悪をきたす。したがって、抗凝固薬によって凝固因子の消費を抑制したうえでFFPを輸注するのが基本である。合成プロテアーゼインヒビター(ガベキサート、ナファモスタット)、トロンボモジュリン製剤(リコモジュリン[®])やアンチトロンビン製剤(アンスロピン[®]Pなど)はDICの治療でよく用いられる薬剤だが、すべて抗凝固薬であり止血作用はない。活動性出血をただちに止めなければならぬときはFFPや血小板輸血の併用が必要になる。

C L-アスパラギナーゼ

L-アスパラギナーゼを投与すると、フィブリノゲンをはじめとする各種凝固因子の低下とともに、アンチトロンビンなどの凝固抑制因子や線溶因子の全般的な低下がみられ、出血よりもむしろ血栓症のリスクが高まる。FFPはこれらの諸因子をすべて含有しており、症状がなくても検査成績から判断してFFPを予防投与する。

d 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

TTP は、出血症状や凝固検査成績の如何に関わらず FFP を用いた血漿交換を行う。先天性 TTP では FFP 輸注のみで十分な効果がある (詳細は IV 章 4 節を参照)。

e 大量出血

大量出血は血漿中の凝固因子の喪失をもたらし、大量の補液と赤血球輸血によって血漿が希釈されている状態になることから希釈性凝固障害と呼ばれる病態を生じる。循環血液量に相当するほどの大量出血時にこのような凝固障害が生じるので FFP を開始すべきとされているが、外傷患者では赤血球輸血開始と同時に大量の FFP を投与するほうが予後の改善につながるとの報告があり、さらなる検証が必要である。希釈性凝固障害は凝固因子欠乏によるトロンビン産生障害とフィブリノゲン欠乏によるフィブリン網形成障害の 2 つの機序の複合からなっている。FFP は両機序の改善作用を有するが大量投与を必要とするため時間がかかるという欠点がある。数分で強固なフィブリン網を形成させて止血を図るにはフィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン HT) が適しているが、トロンビン産生作用はないので十分な止血効果を得るには FFP の投与が必須である。

5 FFP の治療効果判定

FFP 輸注は凝固因子補充療法であるから、輸注後に凝固検査を行って効果を評価するのが原則となる。しかし、上述したように検査値の正常化を目指して FFP を投与すると大量の FFP を要する事態となり心不全を起こしかねない。投与前後での検査値と出血症状の改善の程度を勘案して有効性を評価する。凝固検査も行わず漫然と投与することは慎むべきである。

6 FFP 無効時の対応

血液凝固異常のある患者に適切な量の FFP を投与しても出血をコントロールできないことはよくある。この最大の原因は、出血局所の組織破綻にある。たとえば、IVH カテーテル挿入部位からのしみ出る出血 (oozing) が持続する患者では、局所へのトロンビン散布による滲出血液ゲル化や縫合の追加などの局所処置が、FFP の全身投与よりもはるかに有効である。oozing 部位以外に紫斑などの全身出血症状がない患者ではなおさらである。また、出血に関わっている血液異常が凝固異常以外のところに潜んでいることもある。たとえば、口腔内の出血は線溶の関与がきわめて大きいので、抗線溶薬の併用がしばしば奏功する。貧血の存在も出血との関連があり、ヘマトクリット値を 30% 以上に上げてやると出血症状が改善することがある。このよ

うに、出血の原因となっている因子を症例ごとに検討し、FFPの継続投与にこだわらない止血処置を考えていく必要がある。

文 献

- 1) Yang L, et al : Is fresh-frozen plasma clinically effective ? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion* 52 : 1673-1686, 2012
- 2) Chowdary P, et al : Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 125 : 69-73, 2004
- 3) Holland LL, Brooks JP : Toward rational fresh frozen plasma transfusion. *Am J Clin Pathol* 126 : 133-139, 2006
- 4) Ho AM, et al : Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma : erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion. *Anesthesiology* 116 : 716-728, 2012

4 凝固因子製剤の分類とその適応

わが国で発売されている血液凝固因子製剤には第Ⅷ因子製剤、第Ⅸ因子製剤、遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子（rⅧa）製剤、不活性型および活性型プロトロンビン複合体製剤、フィブリノゲン製剤、第Ⅻ因子製剤がある（表1）。これらの製剤はヒト血漿から凝固因子を精製した製品と遺伝子組換え凝固因子蛋白質の製品とに分けられる。現在のヒト血漿由来製剤は血液伝搬ウイルスの検査を厳重に実施した原血漿の選択に加えてウイルス不活化・除去工程を経て製造されている。遺伝子組換え型製剤は血液伝搬ウイルス混入のリスクはなくこれまでのところ高い安全性が確認されており、最近では細胞培養液や安定剤にもウシ胎児血清やアルブミンなどの動物由来蛋白質をまったく使用していない製品が登場している。血液凝固因子製剤で過去に大きな波紋を呼んだ薬害 HIV 感染や肝炎の問題は現在の製剤ではほぼすべて払拭されているが、製剤コストと未知の病原体の可能性を考えると適正な使用を心がけることが大切である。

表1 わが国で使用可能な凝固因子製剤

種類	製剤名	製造業者	原材料
第Ⅷ因子	クロスエイト MC	日本血液製剤機構	ヒト血漿
	コージネイト® FS バイオセット	バイエル	遺伝子組換え
	アドベイト®	バクスター	遺伝子組換え
	ノボエイト®	ノボノルディスクファーマ	遺伝子組換え
第Ⅷ因子+VWF*	コンファクト® F	化血研	ヒト血漿
	コンコエイト® -HT	日本血液製剤機構	ヒト血漿
	ノバクト® M	化血研	ヒト血漿
第Ⅸ因子	クリスマシン® M	日本血液製剤機構	ヒト血漿
	PPSB® -HT	日本製薬	ヒト血漿
	ベネフィクス®	ファイザー	遺伝子組換え
活性型第Ⅷ因子	ノボセブン® HI	ノボノルディスクファーマ	遺伝子組換え
プロトロンビン複合体（不活性型）	PPSB® -HT	日本製薬	ヒト血漿
プロトロンビン複合体（活性型）	ファイバ®	バクスター	ヒト血漿
フィブリノゲン	フィブリノゲン HT	日本血液製剤機構	ヒト血漿
第Ⅻ因子	フィプロガミン® P	CSL ベーリング	ヒト血漿

* VWF (von Willebrand 因子)

1 第Ⅷ因子製剤

a 製剤の種類

わが国ではヒト血漿由来製剤と遺伝子組換え型製剤が販売されており、現在では遺伝子組換え型製剤の使用量が多くなっている。

クロスエイト MC は国内献血血漿から抗第Ⅷ因子マウスモノクローナル抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーによって高純度に第Ⅷ因子を精製し、有機溶媒/界面活性剤 (S/D) およびウイルス除去膜によるウイルス不活化・除去処理をした製剤である。

コージネイト®FS バイオセットは第Ⅷ因子遺伝子を組み込んだハムスター腎細胞の培養上清中に産生される第Ⅷ因子を精製した製剤であり、培養工程でヒト血漿蛋白質を使用しているため S/D 処理を施している。また、添加安定剤は血漿由来アルブミンでなく、無害なショ糖を使用している。

アドベイト®は第Ⅷ因子遺伝子を組み込んだハムスター卵巣細胞の培養上清中に産生される第Ⅷ因子を精製した製剤であり、すべての製造工程でヒトおよび動物由来蛋白質をまったく添加しないプラズマ/アルブミンフリー製法で製造されており、さらに S/D 処理も行っている。

ノボエイト®は第Ⅷ因子遺伝子を組み込んだハムスター卵巣細胞の培養上清中に産生される第Ⅷ因子を精製した製剤であり、製造効率向上のために第Ⅷ因子 B ドメインの大部分を欠如させているが、活性型第Ⅷ因子凝固活性には影響がない。すべての製造工程でヒトおよび動物由来蛋白質をまったく添加しないプラズマ/アルブミンフリー製法で製造されており、さらにウイルス除去膜による処理も行っている。

コンファクト®F は国内献血血漿からイオン交換クロマトグラフィーによって高純度に第Ⅷ因子を精製し、加熱、S/D およびウイルス除去膜による 3 重のウイルス不活化・除去処理をした製剤である。本剤は上記 4 製剤と異なり von Willebrand 因子 (VWF) を含有している点が特徴である。

b 適応

第Ⅷ因子製剤は血友病 A の補充療法に用いられる。補充療法には出血時に投与するオンデマンド療法と定期的に予防投与する定期補充療法がある。小児血友病患者を対象に両者を比較した無作為対照試験の結果、定期補充療法では関節障害が劇的に少なくなることが証明され、現在では高コストの問題はあるが定期補充療法が主流となっている。定期補充のスケジュールはまだ定まっておらず、前述の臨床試験では 25 単位/kg の隔日投与で行われたが、週 3 回程度の投与が多い。第Ⅷ因子の半減期は 8~10 時間である。

第Ⅷ因子製剤は von Willebrand 病の治療にも使われるが、理論的に VWF を含んでいる製剤でないと効果がない。したがって、わが国ではコンファクト®F とコンコエイト®-HT しか適応がないことに注意する。もし本剤で止血効果が不十分なときは、

血小板輸血の併用が有効なことがある。これは血小板内顆粒に存在している VWF が止血局所で重要な働きをしているためと考えられている。

軽症血友病 A および von Willebrand 病のタイプ 1 と一部の 2A では第Ⅷ因子/VWF 複合体を血管内皮から放出させる作用のあるデスマプレシンが有効であり、血液凝固因子製剤よりも低コストで安全性が高い。ただし、第Ⅷ因子上昇効果は個人差が大きいのであらかじめ投与試験を行って効果を確認しておくことが望ましい。なお重症血友病には無効であり、適応はない。

2 第Ⅸ因子製剤

a 製剤の種類

ノバクト[®]M、クリスマシン[®]M は国内献血血漿から抗第Ⅸ因子マウスモノクローナル抗体を用いたアフィニティークロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーによって高純度に第Ⅸ因子を精製し、加熱やウイルス除去膜によるウイルス不活化・除去処理をした製剤である。

ベネフィクス[®] は第Ⅸ因子遺伝子を組み込んだハムスター卵巣細胞の培養上清中に産生される第Ⅸ因子を精製した製剤であり、すべての製造工程でヒトおよび動物由来蛋白をまったく添加しないプラズマ/アルブミンフリー製法で製造されており、さらにウイルス除去膜を通過させている。

PPSB[®]-HT は第Ⅸ因子製剤に分類されるが、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ因子も含んでおり、プロトロンビン複合体製剤の項で述べる。

b 適応

第Ⅸ因子製剤は血友病 B の補充療法に用いられる。血友病 A と異なる点は、第Ⅸ因子は第Ⅷ因子よりも分子量が小さいことから血管外組織への移行が多くなることと血管内皮に結合しやすいため、血中の目標因子レベル到達に必要な投与量は第Ⅷ因子投与量の 2 倍になる。しかし、半減期は第Ⅷ因子の 2 倍 (16~24 時間) であることから、追加投与の間隔は 2 倍でよい。ただし、製剤投与後の第Ⅸ因子上昇値は症例ごとのばらつきが大きい。また、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤とでは投与後の上昇値が異なることがあり、一般に遺伝子組換え製剤は血漿由来製剤よりもクリアランス値が大きいので、より多くの投与を必要とする。

3 遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤

a 製剤の種類

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子 (rFⅦa) 製剤としてノボセプン[®]HI が販売されてい

る。本剤は第Ⅶ因子遺伝子を組み込んだハムスター腎細胞の培養上清中に産生される第Ⅶ因子を精製した製剤であり、製造過程に自己活性化によりその大部分がⅦaになる。製造工程ではヒト血漿蛋白質を使用していないが、動物由来蛋白質を使用しているためS/D処理を施している。

b 適応

第Ⅷ因子または第Ⅸ因子に対する抗体（インヒビター）が産生された血友病患者では因子補充療法が無効となる。また、第Ⅷ因子に対する自己抗体が産生されて出血症状をきたす後天性血友病では第Ⅷ因子製剤の有効性は期待しがたい。このような患者には第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の働きを迂回して凝固反応を起こす製剤が必要となる。活性化第Ⅶ因子（FⅦa）は生理的にはごく微量しか血中に存在しないが、大量のFⅦaを静注すると活性化血小板上で直接第Ⅸ因子を活性化して十分量のトロンビンを生ず（トロンビンバースト）することができる。したがって、第Ⅷ因子や第Ⅸ因子の作用を介さずに止血効果を発揮しうることになり、ノボセプン®HIはこの観点からバイパス製剤と呼ばれている。

ノボセプン®HI投与後の血中半減期は約3時間と短い。インヒビター保有血友病患者にはノボセプン®HI 90~120 µg/kgを2~3時間ごとに1~3回投与する用法が標準であったが、270 µg/kgの1回投与が90 µg/kgの3時間ごと3回投与と同等に有効かつ安全であることが示され、現在では270 µg/kgの投与が保険適用になっている。

また、ノボセプン®HIは先天性第Ⅶ因子欠乏症と血小板無力症に対して保険適用がある。血小板無力症に有効な機序はまだ明確ではないが、英国のガイドラインでは生命を脅かさない出血や抜歯・小手術時には血小板輸血よりもノボセプン®HIの投与を推奨している。これは血小板無力症で欠損している血小板膜糖蛋白（GP）Ⅱb-Ⅲaに対する抗体が血小板輸血によって産生されてしまうと、もっとも確実な止血手段である血小板輸血療法が無効となり、生涯持続する出血症状への対策が不十分になるからである。ただし、保険適用は血小板抗体がすでに産生されて輸血不応状態になった患者に限定されている。本症の診療上大切なことは軽微な出血に対して安易に血小板輸血をしないことである。

保険適用外ではあるが、外傷や手術での大量出血患者に対して本剤が使用され、有効例が散見される。いくつかの臨床試験が行われてきたが、明らかな有用性が証明されるまでには至っていない。本剤の適応で注意すべきことはフィブリノゲンがきわめて低い患者には効果がないことである。そのような患者ではノボセプン®HIでトロンビンバーストを引き起こすことができても凝固反応の最終基質であるフィブリノゲンがないので凝固血栓が生体内で形成されない。大量出血患者ではトロンビン産生能とフィブリン網形成能の両者を評価して薬剤の適応を決める必要がある。

4 プロトロンビン複合体製剤

a 製剤の種類

プロトロンビン複合体製剤はビタミンK依存性凝固因子である第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を含んでおり、不活性型と活性型の2種類がある。わが国では不活性型製剤としてPPSB[®]-HT、活性型製剤としてファイバ[®]が販売されている。米国では不活性型製剤としてビタミンK依存性凝固因子のうち第Ⅶ因子を含まない3因子製剤と呼ばれる製品が販売されていて、欧州、カナダ、日本で販売されている4因子製剤とは異なっている。PPSB[®]-HTは国内献血血漿から低温エタノール分画とイオン交換クロマトグラフィーによってプロトロンビン複合体を精製し、その後加熱とウイルス除去膜処理を施した製剤で、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子がそれぞれほぼ等量ずつ含まれている。

ファイバ[®]は米国で採血された健常者血液から精製された製品で、凝固因子の活性化工程を経たのち、加熱とウイルス除去膜処理が行われている。ファイバ[®]には第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子とこれらの各活性化因子が含まれている。

b 適応

PPSB[®]-HTは第Ⅸ因子欠乏患者（血友病B）の治療薬として保険適用になっている。本剤は上述したとおり第Ⅸ因子以外に第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子を十分量含んでいるため、これら各凝固因子欠乏症に対しても有効である。ワルファリンはこれら4つすべてのビタミンK依存性凝固因子の合成過程を阻害することによって抗凝固作用を発揮するが、過剰投与では出血性有害事象をきたす。とくに、ワルファリン服用患者での頭蓋内出血など緊急を要する事態では迅速なワルファリン効果の中和が必要であり、本剤の静注は10分以内にPT-INRを正常化する。ただし、本剤の効果は凝固因子の半減期を反映して12~24時間後に消失するので、その遅発性リバウンド効果を抑制するためにビタミンKを同時に注射して肝での凝固因子合成能を回復させておく必要がある。ワルファリン中和目的での投与は保険適用外であるが、頭蓋内出血など迅速な対応が必要な患者ではPT-INR検査の結果を待つことなくPPSB[®]-HT 500単位をただちに静注し、その後、投与前PT-INRが5.0以上の患者に限り500単位を追加投与する方法で安全かつ迅速にPT-INRを正常化させることができる。また、ダビガトランやリパーロキサバンなどの新規経口抗凝固薬に対するプロトロンビン複合体製剤の中和効果については無作為対照クロスオーバー試験の成績が最近報告された。健常者に新規経口抗凝固薬を投与したのちにプロトロンビン複合体製剤を投与してプロトロンビン時間（PT）もしくは活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の是正効果をみたところ、プロトロンビン複合体製剤はリパーロキサバンの効果を迅速に中和したがダビガトランの効果に対しては無効であった。しかしながら、過剰投与で出血をきたした患者での効果をみたわけではなく、作用機序も不明であり今後の検証が待たれる。

ファイバ[®]はノボセプン[®]HIと同様に、第ⅧまたはⅨ因子に対するインヒビター保

有血友病患者の治療薬として保険適用になっている。製剤中に含まれている各凝固因子の複合的な作用によってバイパス止血効果が発揮されると考えられているが、第II因子とFXaが活性化血小板上で複合体を形成するとそのFXaはアンチトロンビンの抑制作用から保護されるため大量の第II因子存在下でトロンビンが効率的に産生されることが主な作用と考えられていて、ノボセブン®HIとは作用機序が異なる。

インヒビター保有血友病患者にはファイバ® 50~100単位/kgを8~12時間ごとに1~3回投与する用法が標準である。保険適用外ではあるが、85単位/kgを予防的に週3回投与した群ではオンデマンド治療群に比べて出血エピソードが62%も減少したとの無作為クロスオーバー試験が報告され注目されている。

5 フィブリノゲン製剤

a 製剤の種類

わが国ではフィブリノゲンHTが販売されている。本剤は国内献血血漿から精製され、加熱、S/D処理およびウイルス除去膜による3重のウイルス不活化・除去処理が施されている。

b 適応

フィブリノゲンHTの保険適用は先天性低フィブリノゲン血症である。フィブリノゲンの半減期は約3.6日と長いので、通常1回の投与で止血効果が得られる。保険適用外であるが、大量出血時の希釈性凝固障害による止血困難に対して本剤の有効性を示す報告が相次いでいる。大量出血でもっとも早期に止血レベルを下回る凝固因子はフィブリノゲンである。さらに大量出血時には循環血液量確保のため膠質液が早期から投与されるが、その1つであるヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤(ヘスパンダー®)の大量投与はトロンビン産生を阻害しないもののフィブリン網の形成を阻害する。このような病態にフィブリノゲン製剤を投与することは合理的であり、フィブリノゲン3gを静注すると100mg/dL程度の血中濃度上昇が期待される。これは新鮮凍結血漿(FFP)1,200mLに含有されているフィブリノゲンを数分で投与することに相当する。しかし、出血時にはフィブリノゲンの消費が亢進しているので予期したほど上昇しないことも多い。また、大量出血が持続するとすべての凝固因子が低下してトロンビン産生が障害されてくるためトロンビンの基質であるフィブリノゲンの補充だけで止血を図ることは困難であり、すべての凝固因子を含有しているFFPとの併用が必須である。さらに大量出血によって組織が虚血に陥るとアシドーシスが誘発され、組織型プラスミノゲンアクチベーターが血中に放出されて線溶が亢進するため、トラネキサム酸などの抗線溶薬を併用することも必要になってくる。しかし、大量出血に対するフィブリノゲン製剤を含むこれら戦略の臨床的有用性についてはまだ確立されておらず、さらに検証していく必要がある。