Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 71. No. 6　71(6)：750―798, 2025

―【ガイドライン】―――――――――――――――――――――――――――――― Guideline ―

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（第２版）

松本　雅則[1)]　佐藤　智彦[2)]　青木　　誠[3)]　井上　陽介[4)]　植村　　樹[5)]
岡田　健次[6)]　小川　　覚[7)]　香取　信之[8)]　久志本成樹[9)]　齋藤　伸行[10)]
柴橋　慶多[11)]　志水　秀行[12)]　高倉　　翔[13)]　竹田　　純[14)]　田村　高廣[15)]
西脇　公俊[16)]　牧野真太郎[17)]　松永　茂剛[18)]　松本　剛史[19)]　湊谷　謙司[20)]
湯本　哲也[21)]　松下　　正[22)]

キーワード：大量出血，フィブリノゲン製剤，大量輸血プロトコール，抗線溶療法，血液粘弾性検査

推奨一覧

CQ1．大量出血症例に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は推奨されるか？

【心臓血管外科】*
　複雑な心臓血管外科手術に関連する大量出血により出血傾向をきたした症例に対して，血漿フィブリノゲン濃度≦150mg/dl の場合に，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投与することを弱く推奨する（2C）．

1）奈良県立医科大学附属病院輸血部・血液内科
2）東京慈恵会医科大学附属病院輸血・細胞治療部
3）前橋赤十字病院集中治療科・救急科
4）国立循環器病研究センター心臓血管外科
5）国立健康危機管理研究機構国立国際医療研究センター救命救急センター
6）神戸大学大学院医学研究科外科学講座心臓血管外科学分野
7）京都府立医科大学麻酔科学教室
8）東京慈恵会医科大学麻酔科学講座
9）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
10）日本医科大学千葉北総病院救急救命センター
11）東京都立病院機構東京都立墨東病院高度救命救急センター
12）慶應義塾大学医学部外科学（心臓血管）
13）三重大学医学部附属病院産科婦人科
14）順天堂大学医学部附属順天堂医院産科・婦人科
15）名古屋大学大学院医学系研究科麻酔蘇生医学分野
16）名古屋大学　名誉教授
17）順天堂大学医学部附属浦安病院産婦人科
18）埼玉医科大学総合医療センター産婦人科
19）埼玉医科大学総合医療センター輸血部
20）京都大学医学部附属病院心臓血管外科
21）岡山大学病院高度救命救急センター
22）名古屋大学医学部附属病院輸血部
連絡責任者：松本　雅則．E-mail：mmatsumo@naramed-u.ac.jp
〔受付日：2025 年 9 月 18 日，受理日：2025 年 10 月 9 日〕

【外傷】*
血漿フィブリノゲン濃度≦150mg/dlを伴う，あるいはそのリスクが高いと判断される外傷症例に対して，フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテートを投与することを弱く推奨する（2C）.

【産科】*
妊産婦の大量出血症例に対して，血漿フィブリノゲン濃度150～200mg/dlでフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを投与することを弱く推奨する（2C）.

【その他の領域】
その他の臨床領域では，血漿フィブリノゲン濃度測定や血液粘弾性検査などのPoint of care検査を実施した上でフィブリノゲン濃縮製剤を投与することを弱く推奨する（2D）．クリオプレシピテートの投与についての推奨は提示できない.

*なお，クリオプレシピテートの使用に先立ち，各施設での院内調製体制を整備しておく必要がある.

CQ2. 大量出血症例に大量輸血プロトコール（MTP）は推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

【心臓血管外科】
心臓血管外科手術での大量出血症例に対して，MTPを用いることを弱く推奨する（2C）.
大量輸血に際して，FFP：PC：RBC＝1：1：1を目標とし，少なくともFFP/RBC比≧1とすることを強く推奨する（1C）.

【外傷】
大量輸血が予想される外傷症例に対して，MTPを用いることを弱く推奨する（2C）.
輸血療法では，FFP：PC：RBC＝1：1：1を早期の目標とし，少なくともFFP/RBC比≧0.5，PC/RBC比≧0.5を維持できるように新鮮凍結血漿や血小板製剤を投与することを弱く推奨する（2C）.

【産科】
妊産婦の大量出血症例に対してMTPを用いることを弱く推奨する（2C）.
大量輸血に際して，FFP/RBC比≧1とすることを弱く推奨する（2C）.

【その他の領域】
その他の臨床領域の大量出血症例に対して，MTPを用いることを弱く推奨する（2C）.
各血液製剤の最適な投与単位比についての推奨は提示できない（D）.

CQ3. 大量出血症例にプロトロンビン複合体製剤（PCC）や遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤（rFVIIa）は推奨されるか？

【心臓血管外科】
人工心肺離脱後の危機的出血で止血困難な場合には，20～30IU/kgのPCC投与を考慮することを弱く推奨する（2C）.
動脈性血栓症の発生リスク上昇が懸念されるため，出血軽減を目的としたrFVIIaの先制投与をしないことを強く推奨する（1B）．人工心肺離脱後の危機的出血で止血困難な場合には，40～80μg/kgのrFVIIa投与は許容される．ただし，初回のrFVIIa投与で十分な止血効果が得られない場合には再投与はしない（2B）.

【外傷】
外傷性大量出血症例に対して，適応外でのPCC投与をしないことを弱く推奨する（2C）.

外傷性大量出血症例に対して，適応外での rFVIIa 投与をしないことを弱く推奨する（2C）.

【産科】
産科大量出血症例に対する PCC 投与の推奨は結論できない（D）.
凝固障害に対して実施可能な全ての輸血治療に反応しない危機的出血に限り，妊産婦に rFVIIa を投与することを弱く推奨する（2C）.

【その他の領域】
その他の臨床領域の大量出血症例に対する PCC や rFVIIa の投与の推奨は結論できない（D）．ただし，ワルファリン使用症例では，緊急性が高い侵襲的処置・手術で出血が予想される場合に限り，事前に PT-INR を測定した上で 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）.

CQ4. 大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

【心臓血管外科】
オフポンプ冠動脈バイパス術では，トラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2C）．その投与は術後 24 時間以内の出血量の減少及び輸血リスクの低減に有用と考えられる.

【外傷】
外傷性出血を伴う成人症例では，その重症度に関係なく，可能な限り早期（受傷後 3 時間以内が望ましい）にトラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2B）.

【産科】
妊産婦の大量出血症例では，可能な限り早期（出産後 3 時間以内）にトラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2B）.

【その他の領域】
その他の臨床領域での手術では，トラネキサム酸を予防的または治療的に静脈内投与することを弱く推奨する（2B）．その投与は周術期出血量・輸血量の減少に有用と考えられる.

CQ5. 大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

【心臓血管外科】
心臓血管外科手術での大量出血症例に対して，血液粘弾性検査を使用することを強く推奨する（1B）．その使用は周術期出血量・輸血量の減少に有用と考えられる.

【外傷】
外傷性大量出血症例に対して，血液粘弾性検査を使用することを弱く推奨する（2C）．その使用は死亡率の低下に有用と考えられる.

【産科】
産科大量出血症例に対して，血液粘弾性検査に基づく治療は輸血率や輸血量の減少に有用である可能性があるが，その推奨は提示できない（D）.

【その他の領域】
その他の臨床領域では，特に肝移植手術や脊椎手術などの出血が予想される手術において，血液粘弾性検査を使用することを弱く推奨する（2C）．その使用は輸血率・輸血量の減少に有用と考えられる.

1. はじめに

1）ガイドラインの目的

本ガイドラインは，大量出血症例の診療において，医療従事者がその予後改善につながる適切な輸血療法を実施するための判断の支援を目的とし，大量出血治療における最適な輸血療法の確立，血液製剤の適正使用の促進，未承認製剤の開発推進や早期承認への貢献を図るものである．本ガイドラインは科学的根拠に基づいて作成されたが，普遍的にその使用を行うことを保証するものではない．大量出血治療の実臨床においては，血液製剤の使用は医療従事者の総合的な判断のもとで行われる必要があり，その使用を拘束するものではない．また，本ガイドラインに記載された血液製剤使用の遵守の有無により，法的な責任が医療担当者や本ガイドラインに及ぶものではない．

2）ガイドライン改訂の経緯

大量出血とは，24時間以内に10単位以上（日本では20単位以上に相当）の赤血球製剤（Red Blood Cells：RBC）の輸血を要する出血であること，または循環血液量の1～1.5倍以上の出血であることと定義される[1]．大量出血症例では，血管破綻部位から組織因子が血中に放出され，組織因子/第VII因子複合体が形成されることで，消費性凝固障害が引き起こされる．また，血管内皮細胞傷害，虚血再灌流傷害，炎症などによる凝固異常や線溶亢進も生じ，止血が困難となる[2]．大量出血時の循環動態を改善するためにRBC輸血や晶質液・膠質液の投与が優先されると，希釈性凝固障害を併発する．さらに，出血性ショックやそれに伴う低体温，アシドーシスが，消費性および希釈性凝固障害を悪化させ，患者転帰を不良にしてしまう．海外を中心としたエビデンスから，大量出血症例での急性凝固止血障害の病態を的確に把握し，状況に応じて血液成分（赤血球，血小板，血漿）と凝固因子をタイムリーにかつバランスよく補充することが患者転帰の改善に重要であることが示されている[3)~8)]．

こうした流れを受けて，2019年に「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン」（本ガイドライン初版）が公表された[9]．本ガイドライン初版の作成は，国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「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」H27-H29（研究開発代表者：国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長 宮田茂樹）の一環として，日本輸血・細胞治療学会をはじめとする計11学会からの，外傷，救急，胸部外科，心臓血管外科，産婦人科，麻酔，血栓止血，輸血など多領域の専門家により行われた．

このたび，厚生労働科学研究費補助金・レギュラトリーサイエンス政策研究事業「日本の輸血医療における指針・ガイドラインの適切な運用方法の開発」（代表研究者：奈良県立医科大学 輸血部・血液内科 教授 松本雅則）の一環として，本ガイドライン第2版が作成された．

文　献

1）Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, et al: Blood transfusion rates in the care of acute trauma. Transfusion, 44: 809―813, 2004.

2）Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care, 20: 100, 2016.

3）Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al: Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. Ann Thorac Surg, 104: 153―160, 2017.

4）Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA, 313: 471―482, 2015.

5）Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, 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, 56: 3042―3046, 2016.

6）Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al: The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg, 148: 127―136, 2013.

7）Karkouti K, Callum J, Wijeysundera DN, et al: Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: a stepped-wedge clustered randomized controlled trial. Circulation, 134: 1152―1162, 2016.

8）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, 30: 1196―1204, 2016.

9）宮田茂樹，板倉敦夫，上田裕一，他：大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン．日本輸血細胞治療学会誌，65：21―92, 2019.

2. Clinical Question（CQ）リスト

第 2 版では，初版での 4 つの重要臨床課題のほかに，「血液粘弾性検査の使用」を新たな重要臨床課題に加えた．そして，5 つの CQ について，心臓血管外科，外傷，産科，その他の 4 領域にそれぞれ分けて推奨文を作成した（各 CQ の設定の背景はガイドライン本文を参照）．

重要臨床課題 1（継続）:「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）」

CQ1. 大量出血症例に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は推奨されるか？

重要臨床課題 2（継続）:「大量輸血プロトコール」

CQ2. 大量出血症例に大量輸血プロトコール（MTP）は推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

重要臨床課題 3（継続）:「プロトロンビン複合体製剤（PCC）や遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）」

CQ3. 大量出血症例に PCC や rFVIIa は推奨されるか？

重要臨床課題 4（継続）:「抗線溶療法」

CQ4. 大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

重要臨床課題 5（新規）:「血液粘弾性検査」

CQ5. 大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

3. ガイドラインの作成

1）作成委員

●厚生労働科学研究費補助金・レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「日本の輸血医療における指針・ガイドラインの適切な運用方法の開発」
代表研究者　松本　雅則　　奈良県立医科大学

●「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」改訂委員会

委員長	松本　雅則	奈良県立医科大学
委員	青木　誠	前橋赤十字病院
委員	井上　陽介	国立循環器病研究センター
委員	植村　樹	国立国際医療センター
委員	岡田　健次	神戸大学大学院医学研究科
委員	小川　覚	京都府立医科大学
委員	香取　信之	東京慈恵会医科大学
委員	久志本　成樹	東北大学大学院
委員	齋藤　伸行	日本医科大学千葉北総病院
委員	佐藤　智彦	東京慈恵会医科大学附属病院
委員	柴橋　慶多	東京都立墨東病院
委員	志水　秀行	慶應義塾大学医学部
委員	高倉　翔	三重大学医学部附属病院
委員	竹田　純	順天堂大学医学部附属順天堂医院
委員	田村　高廣	名古屋大学大学院医学系研究科
委員	西脇　公俊	名古屋大学
委員	牧野　真太郎	順天堂大学医学部附属浦安病院
委員	松下　正	名古屋大学医学部附属病院
委員	松永　茂剛	埼玉医科大学総合医療センター
委員	松本　剛史	埼玉医科大学総合医療センター
委員	湊谷　謙司	京都大学医学部附属病院
委員	湯本　哲也	岡山大学病院

2）開示すべき COI

松本　雅則：顧問（アドバイザーなど）（武田薬品，サノフィ，アレクシオンファーマ），特許（アルフレッサファーマ），講演料（アレクシオンファーマ，サノフィ，武田薬品），共同研究費（サノフィ，アレクシオン

ファーマ），奨学寄付金（中外製薬，旭化成ファーマ）
佐藤　智彦：共同研究費（日本赤十字社），講演料（Werfen，中外製薬，ゼリア新薬）
松下　正：顧問・アドバイザーなど（武田薬品工業，ノボ・ノルディスク，中外製薬，ファイザー），共同研究費（中外製薬，ノボ・ノルディスク），講演料（武田薬品工業，バイエル薬品，サノフィ，中外製薬，CSL ベーリング，KMB バイオロジクス，ノボ・ノルディスク，シスメックス，ファイザー）
その他の著者に開示すべき COI なし

3）分担した役割

（1）ガイドライン作成グループ

担当者	担当 CQ	所属学会
湊谷　謙司	CQ1．心臓血管外科	日本心臓血管外科学会，日本胸部外科学会
久志本　成樹	CQ1, 2．外傷	日本外傷学会，日本救急医学会
松永　茂剛	CQ1, 3．産科	日本産科婦人科学会，日本輸血・細胞治療学会
齋藤　伸行	CQ1, 2．その他	日本集中治療医学会，日本外傷学会，日本救急医学会，日本輸血・細胞治療学会
岡田　健次	CQ2．心臓血管外科	日本心臓血管外科学会
牧野　真太郎	CQ2, 4．産科	日本産科婦人科学会
志水　秀行	CQ3, 4．心臓血管外科	日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会
西脇　公俊	CQ3, 4．外傷	日本麻酔科学会，日本集中治療医学会，日本心臓血管麻酔学会
松下　正	CQ3．その他	日本輸血・細胞治療学会，日本血栓止血学会
香取　信之	CQ5．心臓血管外科 CQ5．外傷 CQ5．産科 CQ4, 5．その他	日本麻酔科学会，日本心臓血管麻酔学会

（2）システマティックレビューグループ

担当者	担当 CQ	所属学会
小川　覚	CQ1, 3, 5. 心臓血管外科	日本麻酔科学会，日本心臓血管麻酔学会
植村　樹	CQ1．外傷	日本外傷学会，日本救急医学会，日本集中治療医学会
竹田　純	CQ1, 3．産科	日本産科婦人科学会
松本　剛史	CQ1, 2．その他	日本輸血・細胞治療学会，日本血栓止血学会
井上　陽介	CQ2, 4．心臓血管外科	日本心臓血管外科学会
湯本　哲也	CQ2．外傷	日本外傷学会，日本救急医学会，日本集中治療医学会
高倉　翔	CQ2, 4．産科	日本産科婦人科学会，日本周産期新生児医学会，日本妊娠高血圧学会，日本産婦人科・新生児血液学会
青木　誠	CQ3．外傷	日本救急医学会，日本外傷学会，日本 IVR 学会，日本集中治療医学会
柴橋　慶多	CQ4．外傷	日本救急医学会，日本脳神経外科学会，日本脳卒中学会，日本外傷学会，日本脳神経外傷学会
田村　高廣	CQ5．心臓血管外科	日本麻酔科学会，日本心臓血管麻酔学会，日本集中治療医学会，日本ペインクリニック学会，日本臨床麻酔学会
佐藤　智彦	CQ5．外傷 CQ5．産科 CQ3, 4, 5．その他	日本輸血・細胞治療学会

4）作成方法

（1）文献検索データベース

網羅的な検索を行うため，PubMed，The Cochrane Library，医中誌 Web の 3 つのデータベースを必須とした．なお，費用負担を考慮して MEDLINE は使用せず，PubMed を使用した．

（2）文献検索式の策定

CQ ごとに大量出血や大量輸血等に関するキーワードを設定し，シソーラス（MeSH など）を組み合わせた検索式を国際医学情報センター（IMIC）の医学文献検索専門家の協力を得て作成した．

主要な文献検索式は以下の通りである．

●Search（((critical or crisis or fatal or lethal or massive or heavy or shock* or postpartum* or

excessive*）and（bleeding* or bleed or hemorrhage* or haemorrhage* or hemorrhagia* or hemorrhaging* or transfusion* or exsanguination*））or resuscitation*）

●Search（fibrinogen* or cryoprecipitate* or “fibrinogen concentrate” or “prothrombin complex concentrate” or “recombinant VIIa” or VIIa or “novoseven rVIIa” or anti-fibrinolytic* or antifibrinolytic* or plasma or platelet* or “aminocaproic acid” or “tranexamic acid” or aprotinin*）

●Search（（bleeding* or bleed or hemorrhage* or haemorrhage* or hemorrhagia* or hemorrhaging* or transfusion* or exsanguination* or resuscitation*）and（（viscoelast* OR visco-elast*）or（（“point of care” OR “point-of-care”）and（“Hemostatic Test*” OR “Blood Coagulation Test*” OR “Blood-Coagulation Test*” OR “Blood Coagulation Tests”）））

(3) 一次スクリーニング

一次スクリーニングとして文献リストの題名・抄録・索引語から明らかにCQに合致していない文献を除外した．この段階で除外の判断ができない文献は二次スクリーニングに回すことを原則とした．これを元に二次スクリーニング用データセットを作成し，各文献のフルテキストを収集した．

(4) 文献管理

電子的に収集した文献フルテキストをネットワーク上で一元的に管理し，委員間で共有した．

(5) 二次スクリーニング

各文献のエビデンスとしての評価順は以下の通りである．なお，介入研究と観察研究は，分けて評価した．

①ランダム化比較試験（RCT）

②メタ解析（meta-analysis）

③観察研究

n＝200を超える，またはpropensity score matchingなどによって適切な対照群が設定されている，もしくは重篤な副作用などガイドライン策定において重要なアウトカムが検討されている文献のみを評価対象とした．

④診療ガイドライン

AGREE IIを用いて評価し，十分に検討した上で参考とした．なお，海外の診療ガイドラインにはコンセンサスが含まれることがあり，日本の医療事情と大きく異なると予想されるため，参考とする程度に留めた．ただし，診療ガイドラインにメタ解析が含まれる場合には，メタ解析として取り扱った．また，そのガイドラインに示されている対象文献のバイアスリスク評価も参考にしてよいこととした．

⑤システマティックレビュー（systematic review）

重要な文献の検索（抽出）漏れがないかどうかを確認するために使用した．（一つのCQにつき，最新のシステマティックレビューを2，3編に絞って検討した）

⑥総説

一つのCQにつき，最新の総説を3，4編に絞って検討した．

次に各文献を該当するCQに分類し，さらにPICO（P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes）を割り当て，バイアスリスク等を評価し，エビデンス総体の評価に供した．

(6) エビデンス総体とエビデンス総体の総括

本ガイドラインでは，全体を統括する委員長を設置し，各委員をシステマティックレビューグループとガイドライン作成グループに分け，各委員の専門性・COIを考慮して担当CQを決定した．

CQごとに，あらかじめアウトカム（以下の一覧参照）に点数をつけ，その重要度を決定した．『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た．アウトカムごとにエビデンス総体を作成し，バイアスリスク，非直接性，非一貫性，不精確，出版（報告）バイアスの評価，また介入効果の大きさ，用量―反応勾配，交絡因子による効果減弱の可能性（総体に観察研究が含まれている場合の評価の上昇）が横断的に統合された総体の総括を行った．

●第2版におけるアウトカム一覧

死亡率（mortality）または生存率

28日（30日を含む）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（ALI，ARDS，volume overload など）
血栓塞栓症
腎機能障害
神経学的合併症（痙攣等）

（7）文献収集状況

初版では，1995～2015 年における大量出血や大量輸血に関する国内外の文献 5,322 件より，心臓血管外科領域 81 件，外傷領域 228 件，産科領域 115 件，その他の領域 72 件が採択された．第 2 版では，2016～2022 年 9 月における大量出血や大量輸血に関する国内外の文献 3,067 件より，心臓血管外科領域 33 件，外傷領域 30 件，産科領域 11 件，その他の領域 24 件が採択された（新規の CQ5．血液粘弾性検査の関連文献は 1995～2022 年 9 月までのものとした）．さらに CQ の解説文の作成にあたり，13 件の重要な参考文献が追加された．以上より，第 2 版では計 111 文献が新規に追加された．

	一次スクリーニング対象	ハンドサーチによる追加①	二次スクリーニング対象	ハンドサーチによる追加②	除外からの復活	評価対象文献	採択文献	追加参考文献	追加文献合計
心臓血管外科	3,067	0	419	2	0	53	33	4	37
外傷				4	0	90	30	2	32
産科				2	0	70	11	3	14
その他				2	0	75	24	4	28
合計	3,067	0	419	10	0	288	98	13	111

（8）推奨の作成および推奨の強さの決定

本ガイドラインでは，以下の通り，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」に準じて，推奨の強さおよびエビデンスの確実性を決定した．そして，推奨文は，その両者を組み合わせて記述した．

【推奨の強さ】

各 CQ に対する推奨の強さについては，以下のいずれかを用いた．

「1」：強い（実施すること/しないこと　を強く推奨する）

「2」：弱い（実施すること/しないこと　を弱く推奨する）

また，現時点において一定の見解が得られない介入に対しては「5」推奨なし（推奨を提示できない）とした．

【エビデンスの確実性】

各 CQ でのエビデンス総体に基づく治療（あるいは検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性について，以下の A～D で評価した．

「A（高）」：治療（あるいは検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が高い

「B（中）」：治療（あるいは検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が中程度である

「C（低）」：治療（あるいは検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が低い

「D（非常に低い）」：治療（あるいは検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が非常に低い（ほとんどない）

第 2 版では，各推奨の強さの決定に際して，委員は以下の 6 つのいずれかに投票した．

①（介入を）行うことを強く推奨する
②（介入を）行うことを弱く推奨する
③（介入を）行わないことを弱く推奨する
④（介入を）行わないことを強く推奨する
⑤推奨なし（推奨を提示できない）
⑥棄権（理由の明示が必要：学術的/経済的な COI がある，その他）

投票による合意形成の基準は以下のように定めた．

・投票の成立：委員の 7 割以上が参加した場合
・合意の成立：投票参加者の 7 割以上が合意した場合（各推奨の合意率を明示）
・1 つの選択肢に投票が集中した場合には推奨として決定する
・投票が一方向（強い推奨と弱い推奨）に集中した場合には，「弱い推奨」とする
※この場合には，反対方向の意見が 20％未満であることを条件とする
・1 回の投票で合意形成できない場合は再投票となり，その限度は 3 回までとする

各 CQ の解説文については，ガイドライン作成グループの担当委員による試案をもとに，大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン改訂委員会内で査読・修正を経て，本ガイドライン第 2 版（案）に反映させた．

5）推奨の確定，ガイドラインの公開

(1) パブリックコメントおよび最終版の確定

本診療ガイドラインの草案は，各関連学会のホームページにパブリックコメントの案内および日本輸血・細胞治療学会のガイドラインに対するパブリックコメントサイトにリンクを掲載する形で公表し，パブリックコメントを募集した．その結果を踏まえて最終版を確定した．なお，パブリックコメントの依頼は，以下の学会に対して行った．

日本外傷学会，日本救急医学会，日本胸部外科学会，日本血栓止血学会，日本産科婦人科学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓血管麻酔学会，日本麻酔科学会，日本輸血・細胞治療学会（50 音順）

(2) 公開と改訂

本ガイドラインは，日本輸血細胞治療学会誌と日本輸血・細胞治療学会のホームページで公開される．また科学的根拠の蓄積にしたがって改訂する予定である．

6）資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金は厚生労働科学研究費補助金・レギュラトリーサイエンス政策研究事業「日本の輸血医療における指針・ガイドラインの適切な運用方法の開発」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各所属学会に申告し，COI 委員会で利益相反に抵触しないことが確認されている．

7）略語リスト

4f-PCC：Four-factor prothrombin complex concentrate
ALI：Acute lung injury
APTT：Activated partial thromboplastin time
ARDS：Acute respiratory distress syndrome
CI：Confidence interval
CQ：Clinical question
DIC：Disseminated intravascular coagulation
FFP：Fresh frozen plasma
Hb：Hemoglobin
MTP：Massive transfusion protocol
OR：Odds ratio
PC：Platelet concentrate
PCC：Prothrombin complex concentrate
POC：Point of care
PPH：Postpartum hemorrhage

PT：Prothrombin time
RBC：Red blood cell
RCT：Randomized controlled trial
rFVIIa：Recombinant activated factor VII
ROTEM：Rotational Thromboelastometry
RR：Relative risk
SCT：Standard coagulation test
TACO：Transfusion associated circulatory overload
TEG：Thromboelastography
TXA：Tranexamic acid
VET：Viscoelastic testing

4. ガイドライン本文

CQ1. 大量出血症例に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は推奨されるか？

1）CQ 設定の背景

大量出血時には，凝固因子の中でもフィブリノゲンが最初に危機的水準（critical level）まで減少する可能性が高い．また，凝固系が活性化されトロンビンが産生されても，フィブリノゲンが著しく低下している場合，凝固の最終段階であるフィブリン形成が十分に起こらず，止血が困難となる可能性がある．そのため，フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテート）の投与による迅速なフィブリノゲン濃度の補正は，大量出血症例における早期止血に有効である可能性がある．一方で，血栓塞栓症などの有害事象を引き起こすリスクも懸念される．したがって，大量出血に伴う急性凝固障害に対してフィブリノゲン製剤の使用が推奨できるか，また推奨できる場合には，輸注開始の基準となるトリガー値をどの程度に設定すべきかについての検討を継続することは重要であり，初版に引き続き CQ として設定した．

2）対象文献と評価項目

本 CQ では，大量出血治療における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投与の有効性を比較・検討した研究を対象文献とした．主要評価項目は 28 日（または 30 日）死亡率および院内死亡率，副次評価項目は，出血量，輸血必要量，血栓塞栓症，ICU 滞在日数（外傷領域のみ），臓器障害発生（外傷領域のみ）とした．

3）クリオプレシピテートの院内調製

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（Fresh frozen plasma：FFP）製剤を用いて院内で作製することでのみ使用可能であり，そのためには院内の体制整備が必要である．調製法による濃縮効率や，保管方法による製剤安全性の違いが及ぼす影響も無視できないが，その導入に際しては，日本輸血・細胞治療学会による「クリオプレシピテート作製プロトコール」を参照されたい．

日本輸血・細胞治療学会．クリオプレシピテート作製プロトコール Ver 1.4.
https://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2016/11/be64675762b20d703527c3d9a19ccac6.pdf（2025 年 7 月現在）

4 単位の AB 型 FFP 製剤（FFP-LR480：約 480m*l*）を用いてクリオプレシピテートを作製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，2 単位製剤（FFP-LR240：約 240m*l*）や輸血を受ける患者と ABO 血液型が同型の FFP を使用することも考慮されたい．クリオプレシピテートは，フィブリノゲンのほか，生体止血に重要な von Willebrand 因子や第 XIII 因子を高濃度に含有しており，厳密にはフィブリノゲン濃縮製剤と同等ではない．

4）各領域での推奨

【心臓血管外科】CQ1. 大量出血症例に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は推奨されるか？

●推奨

複雑な心臓血管外科手術に関連する大量出血により出血傾向をきたした症例に対して，血漿フィブリノゲ

ン濃度≦150mg/dl の場合に，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投与することを弱く推奨する（2C）．なお，クリオプレシピテートの使用に先立ち，各施設での院内調製体制を整備しておく必要がある．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	100%	C

●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的に低下するが，トロンビン生成は比較的に保たれる傾向にある[1]．一方で，フィブリノゲンの低下によるフィブリン産生障害は凝固異常の主因となりやすく，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)]．FFP 製剤内のフィブリノゲン濃度が献血ドナーによってばらつきがあること，そして FFP の投与量とその希釈効果を考えると，FFP による補充療法では，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．これに対して，フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートは，濃縮製剤であるため，容量あたりのフィブリノゲン量が多く，効率的なフィブリノゲン補充が可能である[3]．

心臓血管外科手術症例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した報告もある[4)5)]．しかし，大部分の研究は人工心肺離脱後の止血異常に対する治療的投与の評価に焦点を当てており[6)〜13)]，現状では予防的な介入を積極的に推奨するエビデンスに乏しい．心臓血管外科手術症例におけるフィブリノゲン濃縮製剤の生存率改善効果は明らかではないが，出血量や RBC 輸血量の削減効果に関しては，肯定的なエビデンスを示す報告もあれば[13)]，削減効果が認められなかった報告もある[14)]．

心臓血管外科症例は血栓症の高リスク群であるため，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[15)]．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，安全性が高いことが示されている[13)16)]．また，多くは海外からの報告であるが，日本のデータベースを用いた報告においても，術後塞栓症の有意な増加は認められていない[17)]．一方で，心臓血管外科手術の大量出血症例では，抗凝固因子も同様に低下傾向を示すため，凝固因子と抗凝固因子をバランスよく補充できる FFP は，依然として重要な治療選択肢である．したがって，凝固障害の原因（アシドーシス，低カルシウム血症，低体温，低血小板数）を是正し，適正量の FFP を輸血しても制御できない人工心肺離脱後の止血障害に対しては，フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートの適用が合理的な臨床対応と考えられる[18)]．

心臓血管外科手術において，フィブリノゲン補充療法に Point of care（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と比較して，同種血輸血量の削減効果が高いことが報告されている[19)〜24)]．POC テストを活用することで，迅速な止血管理介入が可能となり，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は，血液粘弾性検査（Viscoelastic testing：VET）による間接的フィブリン粘弾性を用いて血液製剤投与量の決定や効果判定を行っているが，日本では VET の普及が一部の医療機関にとどまっているため，血漿または全血フィブリノゲン濃度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，以下の予測式の活用が便宜的である[25)]．

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濃度（mg/dl）]−[治療前のフィブリノゲン濃度（mg/dl）]）×0.07×（[100−ヘマトクリット値]/100）×体重（kg）/100

ただし，症例によって生体利用率や出血の持続状況が異なるため，製剤投与後にもフィブリノゲン濃度を再測定し，投与効果を判定することが重要である．フィブリノゲンのターゲット濃度にも左右されるが，6〜8g/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)26)]．また，血漿フィブリノゲン濃度が 200mg/dl 前後を境に RBC 輸血量が増加するというデータも示されているが[27)28)]，現状では最適なターゲット濃度は明らかでない[29)]．本ガイドライン執筆時点で，日本におけるフィブリノゲン濃縮製剤の保険適用は先天性低フィブリノゲン血症と，産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症である．しかし，その保険適用について，心臓血管外科領域への拡大が予定されている．その際の使用条件は，大動脈瘤手術，心臓再手術等の人工心肺を用いた心臓血管外科手術において，凝固障害による止血困難が認められ，血漿フィブリノゲン値を測定した上で，150mg/dl を下回った低フィブリノゲン血症であること，そしてその用法・用量は，1 回あたり 3g 静脈内投与となることが予定されている．また，クリオプレシピ

テートが使用可能な場合には，3〜5バック（3〜4ml/kg）程度の投与から開始して，その後の止血状況に応じてフィブリノゲン濃度を管理する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輸血量削減効果については，各試験の結果に差異が認められている．過去の研究では，十分な症例数に達していないものや，単一施設研究が多く見受けられた．最近，2編の大規模RCTの結果が報告されたが[25)26)]，そのうち1編は国際共同による第3相臨床試験であった[26)]．先行研究とは異なり，これらの研究ではフィブリノゲン濃縮製剤による同種血輸血量の削減効果が明確には示されなかった．しかし，大量出血症例を対象とした国際的多施設共同RCTでは，介入基準の設定や輸血プロトコールの逸脱などの課題が指摘されており，フィブリノゲン濃縮製剤の有効性を検証するためにはさらなるエビデンスの集積が必要である．

クリオプレシピテートの院内調製については，本CQ解説冒頭の「3）クリオプレシピテートの院内調製」を参照されたい．厳密には，クリオプレシピテートはフィブリノゲン濃縮製剤と同等ではなく，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が[12)30)]，フィブリノゲン濃縮製剤がクリオプレシピテートに対して非劣性であることは示されている[31)32)]．したがって，各施設の状況を踏まえて，フィブリノゲン濃縮製剤とクリオプレシピテートのいずれか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，事前に十分な議論が必要である．

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, 52: 14—22, 2012.

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, 18: 292—298, 2014.

3）Levy JH, Welsby I, Goodnough LT: Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion, 54: 1389—1405; quiz 8, 2014.

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, 17: 396—404, 2011.

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, 24: 998—1004, 2018.

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, 102: 785—792, 2009.

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, 138: 694—702, 2009.

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, 118: 40—50, 2013.

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, 145: S178—S185, 2013.

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, 54: 109—118, 2014.

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, 9: 90, 2014.

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, 148: 1647—1655, 2014.

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, 30: 1196—1204, 2016.

14）Kwapisz MM, Kent B, DiQuinzio C, et al: The prophylactic use of fibrinogen concentrate in high-risk cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 64: 602—612, 2020.

15）Williams B, Wehman B, Mazzeffi MA, et al: Acute Intracardiac Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism After Cardiopulmonary Bypass: A Systematic Review of Reported Cas. Anesth Analg, 126: 425—434, 2018.
16）Solomon C, Groner A, Ye J, et al: Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. Thromb Haemost, 113: 759—771, 2015.
17）Maeda T, Miyata S, Usui A, et al: Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. J Cardiothorac Vasc Anesth, 33: 321—327, 2019.
18）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, 103: 25—34, 2012.
19）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, 18: 277—288, 2009.
20）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, 140: 1117—1124 e2, 2010.
21）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, 117: 531—547, 2012.
22）Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, et al: Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth, 114: 91—102, 2015.
23）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, 122: 560—570, 2015.
24）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, 22: 648—655, 2016.
25）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, 317: 738—747, 2017.
26）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, 117: 41—51, 2016.
27）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, 117: 14—22, 2013.
28）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, 102: 78—85, 2016.
29）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, 11: 1519—1526, 2013.
30）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, 21: 687—691, 2010.
31）Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al: Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. JAMA, 322: 1966—1976, 2019.
32）Downey LA, Andrews J, Hedlin H, et al: Fibrinogen Concentrate as an Alternative to Cryoprecipitate in a Postcardiopulmonary Transfusion Algorithm in Infants Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. Anesth Analg, 130: 740—751, 2020.

【外傷】CQ1．大量出血症例に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は推奨されるか？

●推奨

血漿フィブリノゲン濃度≦150mg/dl を伴う，あるいはそのリスクが高いと判断される外傷症例に対して，フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテートを投与することを弱く推奨する（2C）．なお，クリオプレシピテートの使用に先立ち，各施設での院内調製体制を整備しておく必要がある．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	77.7%	C

●解説

大量出血を伴う外傷症例では，血小板数や凝固系グローバルパラメータよりもフィブリノゲンが早期に critical level に達する[1]．また，フィブリノゲンは“しっかりとした凝血塊”を形成する（clot firmness）ための最も要となる凝固因子である[2]．しかし，重症外傷症例のフィブリノゲン減少は，消費や希釈によるものだけでなく，外傷に伴う線溶亢進によって産生されたプラスミンによる分解が関連している可能性がある[3)~6)]．さらに外傷症例では，大量出血や大量輸血の必要性が確認されてから介入を行っても，十分な効果を期待することできない．これらのことから，重症外傷症例に対する早期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が用いられている．米国や英国では主にクリオプレシピテートが，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．本CQの推奨のアップデートにあたり，介入研究4編（すべてフィブリノゲン濃縮製剤），観察研究5編（クリオプレシピテート3編，フィブリノゲン濃縮製剤2編）の計9編を採択した．

クリオプレシピテートに関する3編の文献は全て観察研究であり，そのうち1編は小児外傷症例のみを対象としたものであった[7]．他の2編はレジストリーデータを用いた研究であり，傾向スコアによる重症度調整を行い比較検討したものである[8)9)]．いずれの研究においても，鈍的外傷症例の死亡率低下は認められなかったが，穿通性外傷症例において死亡率低下の可能性が示唆された[8)9)]．しかし，これらの研究には深刻な非直接性および深刻なバイアスリスクがあると判断された．フィブリノゲン濃縮製剤投与に関するレジストリーデータを用いた観察研究においても，死亡率低下は認められなかった[10]．

介入研究はいずれもフィブリノゲン濃縮製剤を検討したものであるが，4編のうち3編は feasibility trial である[11)~13)]．RETIC 試験は，出血リスクを伴い凝固異常を認める重症外傷症例を対象とし，フィブリノゲン濃縮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 である[14]．本研究の主要評価項目である ICU 入院中の多臓器障害発生率には有意差は認められなかったものの，フィブリノゲン濃縮製剤を中心とした凝固因子濃縮製剤により凝固異常の迅速な改善が得られ，その結果として rescue therapy の必要性が低下したことが明らかとなった（FFP 23［52%］vs フィブリノゲン 2［4%］；オッズ比［OR］25.34，95% 信頼区間（CI）5.47～240.03，p＜0.0001）．この結果を受け，同研究は早期に中止された．また，フィブリノゲン濃縮製剤投与により有意な輸血必要量の減少も示された．

外傷症例の初期蘇生において，フィブリノゲン補充を開始する，あるいは目標とする至適フィブリノゲン濃度は明らかでない．非外傷性病態における周術期出血性合併症の発生リスクが血漿フィブリノゲン濃度≦150～200mg/d*l* で高まることから[2)15)~19)]，外傷症例における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目標濃度として，血漿フィブリノゲン濃度 150～200mg/d*l* が提示されている[20)21)]．

これまで，フィブリノゲン濃度≧100mg/d*l* の維持が推奨されてきたが[20)21)]，最新の欧州ガイドラインでは，フィブリノゲン濃度≦150mg/d*l* でのフィブリノゲン製剤による補充が推奨されている[22]．ただし，前述のとおり，この推奨は外傷症例における明確なエビデンスに基づくものではなく，非外傷性病態における周術期出血の合併リスクに基づいて設定されたものである．

クリオプレシピテートの院内調製については，本CQ解説冒頭の「3）クリオプレシピテートの院内調製」を参照されたい．

参考）The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

●血液粘弾性テスト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≦150mg/d*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の投与を推奨する（Grade 1C）．

●フィブリノゲン初期補充量として，3～4g のフィブリノゲン濃縮製剤，あるいは 15～20 単位の血漿由来クリオプレピシテートの投与を推奨し，追加投与は VET あるいは血漿フィブリノゲン濃度に基づき判断する（Grade 2C）．

文　献

1）Fries D, Martini WZ: Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. Br J Anaesth, 105: 116—121, 2010.
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, 5: 266—273, 2007.
3）Aoki N, Harpel PC: Inhibitors of the fibrinolytic enzyme system. Semin Thromb Hemost, 10: 24—41, 1984.
4）Francis CW, Marder, VJ: Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. eds, Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 3rd ed, Lippincott, Philadelphia, 1994, 1076—1103.
5）Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y: Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. J Intensive Care, 5: 6, 2017.
6）Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y: Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. J Neurotrauma, 20: 357—363, 2003.
7）Tama MA, Stone ME Jr, Blumberg SM, et al: Association of Cryoprecipitate Use With Survival After Major Trauma in Children Receiving Massive Transfusion. JAMA Surg, 156: 453—460, 2021.
8）Gaitanidis A, Sinyard RT 3rd, Nederpelt CJ, et al: Lower Mortality with Cryoprecipitate During Massive Transfusion in Penetrating but Not Blunt Trauma. J Surg Res, 269: 94—102, 2022.
9）Fleming AM, Shah KS, Byerly SE, et al: Cryoprecipitate use during massive transfusion: A propensity score analysis. Injury, 53: 1972—1978, 2022.
10）Hamada SR, Pirracchio R, Beauchesne J, et al: Effect of fibrinogen concentrate administration on early mortality in traumatic hemorrhagic shock: A propensity score analysis. J Trauma Acute Care Surg, 88: 661—670, 2020.
11）Ziegler B, Bachler M, Haberfellner H, et al: Efficacy of prehospital administration of fibrinogen concentrate in trauma patients bleeding or presumed to bleed (FIinTIC): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised pilot study. Eur J Anaesthesiol, 38: 348—357, 2021.
12）Curry N, Foley C, Wong H, et al: Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. Crit Care, 22: 164, 2018.
13）Nascimento B, Callum J, Tien H, et al: Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. Br J Anaesth, 117: 775—782, 2016.
14）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, 4: e258—e271, 2017.
15）Bell SF, Rayment R, Collins PW, et al: The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth, 19: 218—223, 2010.
16）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, 33: 1618—1623, 2002.
17）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, 93: 1101—1107, 2005.
18）Ucar HI, Oc M, Tok M, et al: Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. Heart Surg Forum, 10: E392—E396, 2007.
19）Moganasundram S, Hunt BJ, Sykes K, et al: The relationship among thromboelastography, hemostatic variables, and bleeding after cardiopulmonary bypass surgery in children. Anesth Analg, 110: 995—1002, 2010.
20）Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, et al: Management of bleeding following major trauma: a European guideline. Crit Care, 11: R17, 2007.
21）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, 65: 1153—1161, 2010.
22）Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care, 27: 80, 2023.

【産科】CQ1．大量出血症例に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は推奨されるか？

●推奨

妊産婦の大量出血症例に対して，血漿フィブリノゲン濃度150～200mg/dlでフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを投与することを弱く推奨する（2C）．なお，クリオプレシピテートの使用に先立ち，各施設での院内調製体制を整備しておく必要がある．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	88.9%	C

●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が指摘されており，単に出血量だけで定義することは困難である．そのため，ガイドラインにおける産科大量出血とは，生命の危機が迫り輸血治療を含む集約的治療が必要となる，いわゆる「産科危機的出血」を指す．分娩時に発生する産科大量出血の原因には，常位胎盤早期剝離，前置胎盤，羊水塞栓症，弛緩出血などがある．前置胎盤を除けば，これらはいずれも分娩前に発生を予測することが困難な病態である．現在，日本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においても，多くの産科大量出血が発生しているのが現状である．分娩時大量出血で心停止した産婦の70%以上は，出血の発症から3時間以内に心停止に至っており，対応の遅れが母体の生命に直結する病態である．そのため，迅速な対応が極めて重要である．また，分娩時大量出血では，比較的少量の出血でも凝固障害が発生することがすでに知られている．

本CQの推奨のアップデートにあたり，妊産婦の大量出血症例に対する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の有効性について検討した，RCT 2編（フィブリノゲン濃縮製剤に関するもの1編，クリオプレシピテートに関するクラスターRCT 1編），観察研究2編（クリオプレシピテートに関するもの2編）の計4編を新たに採択した．

本ガイドライン初版で採用された文献を含め，フィブリノゲン濃縮製剤に関する3編のRCTは，いずれも分娩時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討したものである．Wikkelsøらの多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験では，経腟分娩での出血量500ml以上，帝王切開での出血量1,000ml以上あり，適格基準を満たした249名を対象とした[1]．対象者は，無作為にプラセボ群またはフィブリノゲン濃縮製剤（2g）投与群に割り付けられた．主要評価項目は，産後6週間までの輸血率であり，副次評価項目は，総出血量，総輸血量，再出血の発生，ヘモグロビン（Hb）＜5.8g/dl，4時間，24時間，7日以内のRBC輸血量であった．フィブリノゲン群の輸血率は20%であり，プラセボ群と比較して相対危険率（RR）0.95（95% CI 0.58～1.54，p＝0.88）と有意差は認められなかった．また，副次評価項目についても有意差は認められなかった．なお，対象者に血栓性イベントは見られなかった．Collinsらの多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験では，分娩時出血量が1,000～1,500mlの産婦3,894名のうち，適格と判断されかつ同意が得られた663例の中で，出血が持続しThromboelastography（TEG）でFIBTEM A5＜15mmとなった55名が，プラセボ群とフィブリノゲン濃縮製剤群に無作為に割り付けられた[2]．主要評価項目は，赤血球，血漿，クリオプレシピテート，血小板の輸血単位数であった．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＝0.45）であり，有意差は認められなかった．さらに，サブ解析では，FIBTEM A5＞12mmまたは血漿フィブリノゲン濃度＞200mg/dlの症例において，フィブリノゲン濃縮製剤投与の有効性は認められなかった．Ducloy-Bouthorsらの多施設共同無作為二重盲検プラセボ対照試験では，経腟分娩での出血量500ml以上の437名が，無作為にプラセボ群とフィブリノゲン濃縮製剤（3g）投与群に割り付けられた[3]．主要評価項目は，投与後48時間以内の4g/dl以上のHb低下，もしくは2単位以上のRBC輸血の必要性という複合エンドポイントであり，副次評価項目は，さらなる出血量の増加，止血術の介入率，濃縮製剤投与による副作用であった．結果として，両群間で出血量および血漿フィブリノゲン濃度に有意差は認められず，複合エンドポイントの発生率は，ベースラインのフィブリノゲン濃度を調整後，フィブリノゲン群で40.0%，プラセボ群で42.4%であった（OR 0.99；95% CI 0.66～1.47，p＝0.96）．また，副次評価項目についても有意差は認められなかった．フィブリノゲン群ではフィブリノゲン濃度の平均が変化しなかったのに対して，プラセボ群では56mg/dlの低下を認めた．血栓塞栓症やその他の副作用の発生はフィブリノゲン群では認められず，プラセボ群では2例発生した[3]．

しかし，これらのRCTのタイトルに「pre-emptive treatment」や「early fibrinogen concentrate replacement」とあるように，試験対象群では，重度の凝固障害を併発した産科大量出血[1)~3)]は発症していない．産科大量出血症例に対するRCTのデザインが極めて難しいことを示しており，高度に凝固因子が低下した大量出血症例に対す

るフィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテートの有効性を検討したRCTは，現在までのところない．

一方で，2編の観察研究では，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ている．Matsunagaらの報告では，RBC輸血量によって分類された重症群において，フィブリノゲン製剤投与は出血量に影響を与えなかったものの，FFP輸血量を有意に減らしたことが示されている．また，フィブリノゲン製剤投与群ではFFP/RBC比の低下がみられた[4]．さらに，別の研究ではフィブリノゲン製剤の投与による総輸血量の低下[5]など，有用性が示されている．

今回採択した介入研究には，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なかった．出血量に関しては，3編の介入研究[1)~3)]および1編の観察研究[4]のいずれにおいても，出血量の軽減効果は認められなかった．輸血必要量に関しては，RBC輸血量の減少が見られなかったとする介入研究が2編[1)2)]，フィブリノゲン製剤の投与群で6単位以上のRBC輸血率が少なかったとする観察研究が1編[5]あった．またこの研究[5]ではコントロール群と比較して総輸血量が低下したことが示されている．産科大量出血に対するフィブリノゲン製剤の止血効果に関しては，3編の介入研究ではその効果が認められなかったが[1)~3)]，2編の観察研究ではその効果が確認された[4)5)]．製剤投与に関連する有害事象に関しては，1編の観察研究で肺水腫の発症頻度の低下が認められた[4]．また，産科大量出血症例に対するフィブリノゲン濃縮製剤とクリオプレシピテートの投与を比較した観察研究では，両者のフィブリノゲン補充効果は同等であった[6]．

なお，大量出血を予測するための凝固系検査法を比較した観察研究が1編あった．産後出血1,000～1,500m*l*の356例での検討から，大量出血の予測にはTEGのFIBTEM値が血漿フィブリノゲン濃度よりも有用であり，特に，FIBTEM A5＜10mm，フィブリノゲン濃度＜200mg/d*l*は，止血までの時間，侵襲的止血手技，HDU（high-dependency unit）への入院期間，出血から輸血までの時間が短いことと関連することが示された[7]．

クリオプレシピテートの効果を比較検討したRCTでは，出産後24時間以内に活動性の出血を認め，少なくとも1単位の赤血球を必要とする妊婦（妊娠24週以上）180名が解析対象となった[8]．主要評価項目は，早期にクリオプレシピテートを受けた妊婦と標準治療を受けた妊婦の割合であり，副次的評価項目は，同意率，介入の受容性，安全性評価項目，および大規模試験のサンプルサイズを推定するための予備的な臨床評価項目データなどであった．クリオプレシピテート介入群では24時間時点でのRBC輸血率が少なかった（平均差0.6単位，95% CI　0～1.2）．クリオプレシピテートの効果を比較検討した観察研究は2編あり，西村らはクリオプレシピテート投与群でRBC輸血量，FFP輸血量が有意に減少したと報告している[9]．一方で，Kamidaniらは体液バランスについての比較検討の中で，総輸血量はクリオプレシピテート投与群のほうが多かったことを示している[10]．

以上に示されたように，産科大量出血症例に対して，前出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．一方で，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投与の有用性を検討した観察研究では，血漿フィブリノゲン濃度150あるいは200mg/d*l*でその投与を開始しており，各製剤の有用性が示されている[4)5)]．したがって，本CQでは，フィブリノゲン濃度150～200mg/d*l*での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開始が弱く推奨される．

クリオプレシピテートの院内調製については，本CQ解説冒頭の「3）クリオプレシピテートの院内調製」を参照されたい．

参考）他のガイドラインにおける推奨：

●フィブリノゲン濃度100mg/d*l*では，通常不十分で，最近のエビデンスを統合すると150mg/d*l*を超える濃度が必要とされる．より高いフィブリノゲン濃度は凝固障害をより改善させる．フィブリノゲン濃縮製剤30～60mg/kgを投与することで，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[11]．

●産科大量出血症例では，血漿フィブリノゲン濃度は200mg/d*l*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[12]．

●観察研究の結果から，産科大量出血症例での血漿フィブリノゲン濃度100～150mg/d*l*は，止血を得るには低すぎると考えられる．さらに血漿フィブリノゲン濃度300mg/d*l*未満，特に200mg/d*l*未満は出血の持続との関連が見られるため，産科大量出血症例では，血漿フィブリノゲン濃度を200mg/d*l*以上に保つべきである[13]．

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, 114: 623—633, 2015.

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, 119: 411—421, 2017.
3）Ducloy-Bouthors AS, Mercier FJ, Grouin JM, et al: Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial. BJOG, 128: 1814—1823, 2021.
4）Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, et al: The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. Sci Rep, 7: 46749, 2017.
5）Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, et al: Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. Anaesthesia, 70: 166—175, 2015.
6）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, 22: 344—349, 2012.
7）Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al: Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. Blood, 124: 1727—1736, 2014.
8）Green L, Daru J, Gonzalez Carreras FJ, et al: Early cryoprecipitate transfusion versus standard care in severe postpartum haemorrhage: a pilot cluster-randomised trial. Anaesthesia, 77: 175—184, 2022.
9）西村　滋，高田　裕，大竹　千，他：産科出血に対するクリオプレシピテートの臨床効果．日本輸血細胞治療学会誌，63：23—29, 2017.
10）Kamidani R, Miyake T, Okada H, et al: Effect of cryoprecipitate transfusion therapy in patients with postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study. Sci Rep, 11: 18458, 2021.
11）Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) https://www.aagbi.org/sites/default/files/massive_haemorrhage_2010_0.pdf（2025年3月現在）
12）Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharaux C, et al: 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). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 198: 12—21, 2016.
13）Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016) Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top 52). RCOG, London. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/

【その他の領域】CQ1．大量出血症例に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は推奨されるか？

●推奨

その他の臨床領域では，血漿フィブリノゲン濃度測定や血液粘弾性検査などのPoint of care検査を実施した上でフィブリノゲン濃縮製剤を投与することを弱く推奨する（2D）．クリオプレシピテートの投与についての推奨は提示できない．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	77.7%	D

●解説

心臓血管外科，外傷，産科以外の臨床領域において，大量出血が発生した場合には，低フィブリノゲン血症を伴うことがあり，フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートの使用が検討される．しかしながら，この領域におけるRCTや観察研究は少なく，エビデンスは限られている．

まず，2019年の本ガイドライン初版での引用文献のうち，3編のRCTは，大量出血症例を対象としておらず，第2版ではエビデンス総体から除外した．また観察研究については，フィブリノゲン濃縮製剤の投与効果を評価できるデザインの文献がなく，結果として本CQの推奨のアップデートにあたり，5編のレビューをその対象として検討した．ただし，これらのレビューはいずれもフィブリノゲン濃縮製剤に焦点を当てたものではなく，関連エビデンスとしては不十分である点が共通していた[1)~5)]．

次に，他国および他学会のガイドラインの記述を検討した．最新のオーストラリアの危機的出血症例（成人）におけるPatient Blood Management（PBM）ガイドライン（2023）では，心臓血管外科，外傷，産科以外の臨床領域についての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に関する記述はなかった[6)]．また，ヨーロッパ麻酔科学会の周術期重度出血の管理ガイドラインでは，整形外科手術，脳神経外科手術，肝臓手術等にお

いて，周術期の止血能モニタリングとして VET（ROTEM/TEG）を用いることが提案されていたが，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に関する記述はなかった[7]．それ以外のガイドラインでも同様であり，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を推奨するに足るエビデンスはなかった．

しかしながら，複数の観察研究で，周術期における低フィブリノゲン血症が臨床転帰不良と関連することが報告されている．Wess らの報告では，急性出血 223 例に対して，出血量の中央値 2.0*l*，血漿フィブリノゲン濃度中央値 145mg/d*l* で，フィブリノゲン濃縮製剤 4g または FFP（フィブリノゲン 8g 相当）が投与され，フィブリノゲン濃度が 219mg/d*l* に増加したことが示された．さらに，多重ロジスティック回帰分析で治療後の血漿フィブリノゲン濃度が生存率の有意なリスク因子であるも示された[8]．また，Adelmann らは，脳神経外科の待機的開頭術で，術後頭蓋内血腫のために外科的治療が必要であった群の血漿フィブリノゲン濃度は 170mg/d*l* で，それ以外の群では 237mg/d*l* であり，術後フィブリノゲン濃度が 200mg/d*l* より低い場合の術後頭蓋内血腫のオッズ比が 10.02 であったことを報告している[9]．Costa らは，大静脈保存法を用いた同所性肝移植症例 190 例では，手術前の血漿フィブリノゲン濃度が 200mg/d*l* を超える群と比較して，200mg/d*l* 以下の群で術中 RBC 輸血量が多かった（3 単位 vs 2 単位）ことを報告している[10]．

このように，その他の臨床領域の多様な患者背景においても，大量出血時には低フィブリノゲン血症が発生し，かつ臨床転帰と関連する可能性を考えることは妥当であろう．重篤な出血時にフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを使用することで血漿フィブリノゲン濃度が改善することは既知であるが，それが臨床転帰に与える影響は，病態背景によって異なる可能性があり，その他の臨床領域を一括して推奨を決定することは困難である．現時点では，少なくとも大量出血症例においては，血漿フィブリノゲン濃度測定や VET などの POC 検査でモニタリングしながら，凝固障害の原因ごとに個別のアプローチを行うことが重要と考えられる．その過程において，血漿フィブリノゲン濃度低下による凝固障害を是正するために，フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートを使用することは否定されるものではない．以上から，本 CQ 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，フィブリノゲン濃縮製剤の使用を弱く推奨する（2D）とした．

文　献

1）Leal-Noval SR, Fernández Pacheco J, Casado Méndez M, et al: Current perspective on fibrinogen concentrate in critical bleeding. Expert Rev Clin Pharmacol, 13: 761―778, 2020.

2）Spahn DR, Spahn GH, Stein P: Indications and Risks of Fibrinogen in Surgery and Trauma. Semin Thromb Hemost, 42: 147―154, 2016.

3）Lier H, Fries D: Emergency Blood Transfusion for Trauma and Perioperative Resuscitation: Standard of Care. Transfus Med Hemother, 48: 366―376, 2021.

4）Chow JH, Lee K, Abuelkasem E, et al: Coagulation Management During Liver Transplantation: Use of Fibrinogen Concentrate, Recombinant Activated Factor VII, Prothrombin Complex Concentrate, and Antifibrinolytics. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 22: 164―173, 2018.

5）Adam EH, Fischer D: Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. Transfus Med Hemother, 47: 347―359, 2020.

6）Patient blood management guideline for adults with critical bleeding 2023. National Blood Authority.

7）Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Afshari A, et al: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol, 30: 270―382, 2013.

8）Weiss G, Lison S, Glaser M, et al: Observational study of fibrinogen concentrate in massive hemorrhage: evaluation of a multicenter register. Blood Coagul Fibrinolysis, 22: 727―734, 2011.

9）Adelmann D, Klaus DA, Illievich UM, et al: Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy. Br J Anaesth, 113: 628―633, 2014.

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

CQ2. 大量出血症例に大量輸血プロトコール（MTP）は推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

1）CQ 設定の背景

大量輸血プロトコール（Massive transfusion protocol：MTP）は，大量出血に伴う急性消費性および希釈性凝固障害の防止，または早期に改善することを目的とした輸血療法である．MTP では，早期から RBC に加えて，FFP や血小板製剤（Platelet concentrate：PC）を先制的に投与する．

急速な失血により，24 時間以内に循環血液量を超える大量出血が発生，または循環血液量以上の大量輸血が行われると，血液の希釈により出血傾向が生じる可能性がある．そのため，従来は，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，FFP や PC の投与が考慮されてきた．その一方で，MTP では，あらかじめ規定された比率で成分輸血療法を迅速に実施することで，大量出血症例に対する組織的な対応を可能にする．これにより，死亡率の低下，総輸血量の減少，輸血関連合併症の軽減，さらにはコストの削減が期待される．しかし，血漿の大量投与により，急性呼吸障害などの有害事象が発生する可能性も懸念される．したがって，MTP が推奨されるべきかどうか，また推奨される場合には FFP：PC：RBC の最適投与比がどの程度であるべきかを，初版に引き続き CQ として設定した．

2）対象文献と評価項目

本 CQ では，大量出血症例の治療において高い FFP：RBC 比，高い PC：RBC 比，あるいは高い FFP：PC：RBC 比による輸血をした介入群（FFP や PC の投与割合が RBC より高い）と，介入群より低い FFP：RBC 比，PC：RBC 比，あるいは FFP：PC：RBC 比による輸血をした対照群（FFP や PC の投与割合が RBC より低い）を比較・検討した研究を対象とした．主要評価項目は 28 日（または 30 日）死亡率，院内死亡率，および入院後 24 時間以内の早期死亡率，副次評価項目は，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，ALI，血栓塞栓症，ICU 滞在日数（外傷領域のみ），臓器障害発生（外傷領域のみ）とした．

3）国内での MTP としての 1：1：1 輸血について

MTP としての 1：1：1 輸血を日本で実施する際には，血液製剤 1 単位の容量および含有成分量が，米国を含む海外と同一ではないことに注意が必要である．米国では FFP 6 単位，PC 6 単位（ランダムドナー血小板として；アフェレーシス血小板としては 1 バッグ，約 3.0×10^{11} 個），RBC 6 単位が使用されている．米国の血液製剤の 1 単位は全血約 450～500m*l* 由来であるのに対して，日本の血液製剤の 1 単位は全血約 200m*l* 由来である．日本の血液製剤の規格を考慮すると，上記の大量輸血を実施するには，FFP 12 単位，PC 15 単位（10 単位製剤中の血小板は 2.0×10^{11} 個以上），RBC 12 単位を必要とする．そのため，海外における 1：1：1 輸血に関するエビデンスを，日本の診療における根拠として外挿・適応する際には，実施施設としての判断および該当症例に応じた判断が重要である．

4）各領域での推奨

【心臓血管外科】CQ2. 大量出血症例に MTP は推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

●推奨

心臓血管外科手術での大量出血症例に対して，MTP を用いることを弱く推奨する（2C）．

大量輸血に際して，FFP：PC：RBC＝1：1：1 を目標とし，少なくとも FFP/RBC 比≧1 とすることを強く推奨する（1C）．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	88.9%	C

●解説

心臓血管外科領域において，MTP の死亡率への影響を評価した RCT はなかったが，メタ解析のデータによると，高い FFP/RBC 比での輸血により，死亡率が低下することが示されている[1]．本研究では，対象症例の 35.3% が外傷症例，7.4%が心臓外科症例であり，多領域を統合した評価となっている．その結果，MTP 実施例では術後死亡の OR は 0.38（0.24～0.60），MTP 非実施例では OR は 1.22（0.73～2.03）であり，MTP の有効性が示された．

心臓外科手術を対象とした研究では，RBC 保存期間の影響を検討した RCT の post-hoc 解析において，手術中に総輸血量が 8 単位以上であった症例において，FFP/RBC 比≧1 の場合，術後 28 日以内の全死亡および多臓器不全が減少したと報告されている[2]．さらに，多施設後ろ向き研究で，RBC 6 単位以上，総輸血量が 8 単位以上

の大量輸血を受けた 324 例において FFP/RBC 比≧1 の輸血により，術後 28 日以内の全死亡，多臓器不全が減少したことが報告されている[3]．日本からの観察研究では，術中に 8 単位以上の輸血を受けた場合を massive transfusion（MT）と定義し，MT 群において FFP/RBC 比が 1 を超える群と 1 以下の群を比較して両群をマッチさせた．同様の比較を非 MT 群でも行い，FFP/RBC 比が高いことは，大量輸血を受けた心臓血管外科症例（MT 群）においてのみ，死亡，脳卒中，心筋梗塞の有意なリスク低下と関連していたことが示されている[4]．さらに，腹部大動脈瘤破裂症例に対して，FFP：RBC＝1：1 で輸血する MTP を導入することで，30 日死亡が有意に減少したとの before-and-after 研究も報告されている[5]．また，破裂性腹部大動脈瘤手術症例を対象としたシステマティックレビューでは 7 つの観察研究を解析し，FFP が RBC と同等に近い輸血ほど死亡率が低下する傾向にあったが，観察期間中の health care の改善などの交絡因子の影響でバイアスリスクが深刻であり，そのエビデンスの質は低いと判断されている[6]．

PC：RBC 比のみを評価対象とした報告はなく，RBC に対する適切な PC 輸血比についての明確な結論は得られていない．比較的規模の大きい観察研究（200 症例以上）では，RBC 5 単位，FFP 5 単位，PC 2 単位（日本での RBC 10 単位，FFP 10 単位，PC 16 単位に相当）を先制投与する MTP により，死亡率が有意に低下したことが示されている[7]．また，PC/RBC 比≧1 の場合に，死亡率に有意差は認められなかったものの，多臓器不全が有意に減少したとの報告もある[3]．

出血量を評価した文献として，1 編のメタ解析，1 編の RCT があったが，どちらにおいても，MTP 実施群と非実施群で出血量に差は認められなかった[1)8)]．また，そのメタ解析では，血漿輸血は出血量を減少させないことが報告されている[1]．ただし，同メタ解析が対象とした 13 編の RCT，24 編の観察研究のうち，心臓外科手術に関する報告は 5 編であり，それ以外は，凝固障害，肝硬変，外傷，重症急性膵炎や外科・整形手術など多領域の研究報告であり，心臓血管外科領域での MTP の出血量評価としての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，1 編の観察研究で ICU での輸血必要量が減少したことが示されているがそのエビデンスレベルは低い[5]．また，出血の持続に伴う再手術や止血成功率に関する質の高い報告はない．心臓血管外科手術における MTP の合併症として急性呼吸障害が懸念されるが，このアウトカムに関する質の高い報告もない．しかし，1 編の観察研究[2]，そして前出のメタ解析では，血漿輸血と急性肺障害との関連が示されている[1]．

心臓血管外科手術領域において，血栓塞栓症に関する質の高い報告はないが，1 編の観察研究では，大量出血への MTP は血栓塞栓症を増加させないものの，大量出血を伴わない症例への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[9]．ただし，研究間のバイアスリスクが深刻であり，一定の見解は導かれなかった．

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の減少に寄与することが示されている[10)11)]．MTP を実施する際にも，術中の凝固因子の検査値を参考にすることが重要であり，一部のエビデンスではその臨床的有効性が確認されている[12]．

参考）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 RBC 輸血を必要とする大量出血を伴う心臓手術では，RBC に加え FFP 輸血を行うことが推奨されている（Class IIb：Level of evidence B）[13]．
- AABB（Association for the Advancement of Blood & Biotherapies）ガイドラインには，人工心肺による血小板機能低下が疑われる場合に PC 輸血を行うことを考慮すべきと記載されている[14]．
- 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，RBC，FFP，PC の全輸血量が減少したことが示されていることを受けて，TEG や ROTEM をガイドとした輸血治療が推奨されている（1B）[15]．

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, 50: 1370―1383, 2010.

2）Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al: Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. Ann Thorac Surg, 104: 153―160, 2017.

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, 124: 1777―1782, 2017.
4）Tsukinaga A, Maeda T, Takaki S, et al: Relationship between fresh frozen plasma to packed red blood cell transfusion ratio and mortality in cardiovascular surgery. J Anesth, 32: 539―546, 2018.
5）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, 47: 593―598, 2007.
6）Phillips AR, Tran L, Foust JE, et al: Systematic review of plasma/packed red blood cell ratio on survival in ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg, 73: 1438―1444, 2021.
7）Johansson PI, Stensballe J: Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang, 96: 111―118, 2009.
8）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, 54: 109―118, 2014.
9）Zander AL, Olson EJ, Van Gent JM, et al: Does resuscitation with plasma increase the risk of venous thromboembolism? J Trauma Acute Care Surg, 78: 39―43, discussion 43―44, 2015.
10）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
11）Wikkelsoe AJ, Afshari A, Wetterslev J, et al: Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thromboelastometry: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand, 55: 1174―1189, 2011.
12）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, 140: 1117―1124, e2, 2010.
13）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, 83: S27―S86, 2007.
14）Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al: Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med, 162: 205―213, 2015.
15）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, 34: 332―395, 2017.

【外傷】CQ2．大量出血症例にMTPは推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

●推奨

大量輸血が予想される外傷症例に対して，MTPを用いることを弱く推奨する（2C）．

輸血療法では，FFP：PC：RBC＝1：1：1を早期の目標とし，少なくともFFP/RBC比≧0.5，PC/RBC比≧0.5を維持できるように新鮮凍結血漿や血小板製剤を投与することを弱く推奨する（2C）．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	100％	C

●解説

重症外傷症例では，受傷後早期から消費や希釈によらない凝固障害を伴うため，早期から十分な凝固因子を投与することが重要であり，その転帰改善効果が示唆されている．そのため，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たMTPによる治療，すなわち早期からの先制的なFFPおよびPCの投与が有効である可能性がある．外傷治療におけるMTPの実施には，①血液製剤の投与比，②血液製剤の迅速な利用可能体制，③標準的な凝固異常の評価，④アシドーシス，低体温，低カルシウム血症の評価と治療，などの要件を満たす施設としての診療体制が求められる[1]．

MTPの有効性を評価したRCT[2)3)]および観察研究のメタ解析[4)~6)]では，高いFFP/RBC比輸血群で死亡率が低い傾向が示された．ただし，PC/RBC比のみを対象として評価した報告はなく，RBCに対する適切なPC輸血比については明確な結論を得られなかった．

RCTであるPROPPR試験[2)]では，主要評価項目である24時間後死亡（12.7％ vs 17.0％；Adjusted RR 0.75［0.52

～1.08]，p＝0.12）および 30 日全死亡（22.4% vs 26.1%；Adjusted RR 0.86［0.65～1.12］，p＝0.26）について，FFP：PC：RBC＝1：1：2 での輸血群（低比率群）と比較して 1：1：1 での輸血群（高比率群）で有意差は認められなかった．しかし，24 時間以内の主要死亡原因である失血死は，高比率群で有意に少なく（9.2% vs 14.6%；p＝0.03），高い止血達成率であることが示されている（86% vs 78%；p＝0.006）．また，PROPPR 試験では，解凍血漿を常置するデザインが採用されており，病院到着後，MTP が発動されて 10 分以内に血液製剤が現場に搬送されている．このように迅速に輸血を開始できる環境が整っている場合には，FFP：PC：RBC＝1：1：1 で準備された MTP が有用である可能性がある．また，PROPPR 試験のサブ解析では，病院到着から最初に 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は，24 時間および 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]．

一方，交絡因子を調整した前向き観察研究は PROMMTT 試験を含む 2 編のみである[8)9)]．これらには深刻なバイアスリスクがあり，特に生存バイアスが大きく懸念される．FFP 投与には溶解時間が必要であるが，その投与開始は RBC に比して遅れるため，早期死亡例では低い FFP/RBC 比とならざるを得ない．このような生存バイアスがある場合には，高い FFP/RBC 比が死亡率低下に寄与したとは必ずしも言えない[10]．観察研究において生存バイアスを完全に排除することは困難であるが，ほぼ全ての研究において，高い FFP：PC：RBC 比が死亡率低下に関連することが示されており，特に出血による死亡が多い 24 時間以内（特に 3～6 時間以内）で顕著な効果が見られる．さらに，早期に十分な血漿を投与する重要性は，複数の研究によって示唆されている[11)～13)]．日本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 FFP/RBC 比＞1 を達成することによる有効性が報告されている[14]．

推奨される FFP：PC：RBC については，少なくとも 1：1：2 以上が有効であるとの報告が多くを占める．しかし，FFP/RBC 比＝1 まで増加させても用量反応性が示されないとの観察研究のメタ解析[15]もあり，この点に関しては不精確性が高い．

日本では，大部分の施設で解凍血漿や血小板製剤の常時在庫を確保することが困難である．そのため，1：1：1 を目指した MTP を運用し，少なくとも FFP/RBC 比≧0.5，PC/RBC 比≧0.5 を維持することが求められる．輸血必要量，ICU 滞在日数，臓器障害などの評価項目につい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．

以上から，本 CQ の重大なアウトカム（全死亡率，28 日あるいは 30 日死亡率，院内死亡率，24 時間出血量，輸血必要量，集中治療室滞在期間など）に関するエビデンス総体の総括として「確実性は低い」と判断した．本ガイドライン初版では，確立されたエビデンスが限定的である本課題に関して，可能な限り患者にとって重要な予後改善を考慮した推奨を提示するという基本的な考え方に基づいてその推奨を提示した．第 2 版では，よりエビデンスを重視してその推奨を決定しており，RBC に対して FFP や PC を早期から高比率で投与すること，そのために MTP を用いることの重要性の変化を示すものではない．

参考）他のガイドラインにおける推奨：

- 大量出血を伴う外傷治療に関する欧州のガイドラインでは，大量輸血が予想される症例の初期治療において，FFP：RBC≧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 1C）．また，RBC 輸血に対する PC 輸血比率を高めることも推奨されている[16]．
- Eastern Association for the Surgery of Trauma のガイドラインでは，“MTP 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，MTP の使用とともに，赤血球に対する血漿および血小板の比率を高くすることが推奨されている[17]．

文　献

1）American College of Surgeons. ACS TQIP Best Practice Guidelines: Massive Transfusion in Trauma. https://www.facs.org/media/zcjdtrd1/transfusion_guildelines.pdf（2024 年 8 月現在）

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, 313: 471―482, 2015.

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, 258: 527―532, discussion 32―33, 2013.

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, 44: 1693―1699, 2013.
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, 83: 918―923, 2013.
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, 50: 1370―1383, 2010.
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, 83: 19―24, 2017.
8）Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al: The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg, 148: 127―136, 2013.
9）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, 260: 1103―1111, 2014.
10）Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Jr., et al: The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? J Trauma, 66: 358―362, discussion 62―64, 2009.
11）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, 75: S24―S30, 2013.
12）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, 51: 1925―1932, 2011.
13）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, 66: S69―S76, 2009.
14）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, 45: 495―501, 2016.
15）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, 44: 1693―1699, 2013.
16）Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care, 27: 80, 2023.
17）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, 82: 605―617, 2017.

【産科】CQ2．大量出血症例に MTP は推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

●推奨

妊産婦の大量出血症例に対して MTP を用いることを弱く推奨する（2C）．

大量輸血に際して，FFP/RBC 比≧1 とすることを弱く推奨する（2C）．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	100％	C

●解説

本 CQ の推奨のアップデートにあたり，産科大量出血症例に対する MTP の有効性を検討した RCT はなかった．外傷を含めたものではあるが，3 編の観察研究が緊急大量輸血全般での MTP の有効性を対照群と比較・検討している．Shinha らは，単一施設の before-and-after 研究として，MTP 導入前後の輸血量および 90 日死亡率を比較した．MTP 群 83 例と対照群 69 例を比較した結果，FFP/RBC 比は上昇したが，死亡率には有意差はみられなかった[1]．Johansson らも，単一施設の before-and-after 研究として（MTP 群 442 例，対照群 390 例），TEG の結果を参照して MTP を発動後，RBC：FFP：PC＝5：5：2（日本では 10：10：16 単位に相当）に固定した輸血の効果を検討した．その結果，30 日死亡率（20.4％ vs 31.5％；p＝0.0002）および 90 日死亡率（22.4％ vs 34.6％；p＜0.0001）も導入後に低下していた[2]．また，Kreuziger らは，単一施設において外傷症例（62 例）と非外傷症例（63 例）で RBC：FFP＝1：1 の輸血効果を比較した．非外傷症例で APACHE スコアは有意に高かったが，

24時間死亡率は有意に低下（27.4% vs 11.1%；p＝0.02）しており，MTPが非外傷症例にも有用である可能性が示された[3]．以上の観察研究の結果から，産科大量出血に対してもMTPは有効であると考えられる．

次に，産科領域での至適輸血比については，3編の観察研究が母体死亡率および周産期予後を主要評価項目としてそれを検討している．Matsunagaらは，243例の産科大量出血例に対して，フィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートなどを使用せずに，RBC：FFP＝1：1.3〜1.4で輸血を行った単一施設後方視的検討結果を報告した．母体死亡は1例のみであり，この比率が適切であると提案されたが，同輸血比率による有害事象についての記載はなかった[4]．Gutierrezらは，RBC（O型Rh（−））：液状あるいは凍結血漿（AB型）：PC＝6：4：1（日本では12：8：15単位に相当）で輸血を行った31例の解析から，ICU入室率61%，子宮摘出率32%であったと報告している[5]．Tanakaらは，羊水塞栓症と診断された54例（死亡22例，生存32例）の解析から，生存例においてFFP/RBC≧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ている[6]．これらの観察研究の結果から，MTP時の至適比としてFFP/RBC≧1が弱く推奨される．

また，2編の観察研究が，MTP導入前後での血液製剤使用量を検討している．Duttaらは，周産期子宮全摘術を受け，かつ4単位以上のRBC輸血を要した女性において，推定出血量はMTP群と非MTP群で有意差が見られなかったが，MTP群でFFPとPCの投与量が増加していたことを報告している[7]．Weinigerらは，分娩後24時間以内に3単位以上のRBC輸血をした分娩後異常出血症例において，MTP導入前後でFFP/RBC比には有意差は見られず，FFP/RBC≧1と＜1の患者転帰は同等であったことを報告している[8]．

参考）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に言及したガイドラインは，網羅的検索では確認できなかった．

●産婦人科領域のThe Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada[9]，The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists[10]の各ガイドラインを確認したが，MTPやFFP/RBC比に関する記載はなかった．

● Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologistsのガイドラインでは，産科大量出血の妊産褥婦に対して，あらかじめ定めた手順に基づいて輸血の手配，輸血量の管理，および製剤投与比率（MTP）を実施することで，死亡および罹患率を低下させる可能性があると記載されている[11]．

● American College of Obstetrician and Gynecologistsのガイドライン Practice Bulletinでは，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も，MTPが必要な状況では一定の比率でRBC，FFP，（すぐ使用できる場合には）PCを使用することが，コンセンサスまたはエキスパートオピニオンに基づく推奨として示されている[12]．

文　献

1）Sinha R, Roxby D: Change in transfusion practice in massively bleeding patients. Transfus Apher Sci, 45: 171—174, 2011.

2）Johansson PI, Stensballe J: Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang, 96: 111—118, 2009.

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, 24: 162—168, 2014.

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, 854064, 2012.

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, 21: 230—235, 2012.

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, 56: 3042—3046, 2016.

7）Dutta EH, Poole AT, Behnia F, et al: Hemostatic Resuscitation in Peripartum Hysterectomy Pre -and Postmassive Transfusion Protocol Initiation. Am J Perinatol, 34: 861—866, 2017.

8）Weiniger CF, Yakirevich-Amir N, Sela HY, et al: Retrospective study to investigate fresh frozen plasma and packed cell ratios when administered for women with postpartum hemorrhage, before and after introduction of a massive transfusion protocol. Int J Obstet Anesth, 36: 34—41, 2018.

9）The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). No.88 Prevention and management of postpartum haemorrhage.

https://www.jogc.com/article/S1701-2163 (16) 34329-8/pdf（2018年12月現在）
10）Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2016) Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management (Green-top 52). RCOG, London.
https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/prevention-and-management-of-postpartum-haemorrhage-green-top-guideline-no-52/（2024年8月現在）
11）Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Patient Blood Management Guidelines Module 5: Obstetrics & Maternity.
https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Patient-Blood-Management-Guidelines-Module-5-obstetrics-and-maternity.pdf（2024年8月現在）
12）American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 183: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol, 130: e168—e186, 2017.

【その他の領域】CQ2．大量出血症例にMTPは推奨されるか？また，各血液製剤の最適な投与単位比はどれくらいか？

●推奨

その他の臨床領域の大量出血症例に対して，MTPを用いることを弱く推奨する（2C）．
各血液製剤の最適な投与単位比についての推奨は提示できない（D）．

推奨			
	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
MTP	2	77.8%	C
最適比	5	87.5%	D

●解説

本CQの推奨のアップデートにあたり，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MTPの有効性に関するRCTはなかった．外傷などを含めた大量出血症例を対象とした研究の中で，対照群と比較した観察研究が3編，FFP/RBC比の高低を層別化し比較した観察研究が4編（うち肝移植に関する研究2編）あった．

Shinhaらは，単施設のbefore-and-after研究として，MTP導入前後の輸血量および90日死亡率を比較した．MTP群83例と対照群69例を比較した結果，FFP/RBC比は上昇したが，死亡率には有意差はみられなかった[1]．Johanssonらも，単施設のbefore-and-after研究として（MTP群442例，対照群390例），TEGの結果を参照してMTPを発動後，RBC：FFP：PC＝5：5：2（日本では10：10：16単位に相当）に固定した輸血の効果を検討した．その結果，30日死亡率（20.4% vs 31.5%，p＝0.0002）および90日死亡率（22.4% vs 34.6%；p＜0.0001）も導入後に低下していた[2]．また，Kreuzigerらは，単施設において外傷症例62例と非外傷症例63例でRBC：FFP＝1：1の輸血効果を比較した．非外傷症例で24時間死亡率は有意に低く（27.4% vs 11.1%；p＝0.02），MTPが非外傷症例にも有用である可能性が示された[3]．Warnerらは，単施設で術中1時間以内に3単位以上のRBC輸血を要した18歳以上の手術症例2,385例を対象に，FFP/RBC比で層別化し，入院死亡率，ICU free days，hospital free daysを比較した．その結果，対象症例の14.9%がFFP/RBC≧1.0であったが，同比には入院死亡率との関連は認められなかった．一方で，同比が高いほどhospital free daysが短縮していた[4]．Mesarらも，単施設で入院後24時間以内に10単位以上のRBC輸血を受けた外傷のない767例を対象に，FFP/RBC比による層別化を行い，30日死亡率を比較したが，高FFP/RBC比群と低比群で有意差はみられなかった[5]．しかし，血管外科では高FFP/RBC比群で死亡率が低く（補正OR　0.16，p＝0.02），一般外科と内科系では低FFP/RBC比群で死亡率が低かった（一般外科：補正OR 4.27，p＝0.02，内科：補正OR 8.48，p＝0.02）．

以上のように，before-and-after研究ではMTP導入後に臨床転帰の改善が認められる傾向があったものの，大量出血症例を対象とした後方視的観察研究では，FFP/RBC比と死亡率との関連性は明確ではなく，対象症例の異質性が強く反映されていた．また，MTPは事前に取り決めた血液製剤の比率に基づいて運用されるものであるが，後方視的研究では輸血のプロセス（どの製剤がどのタイミングでどのくらい投与されたのか）が不明であるため，後追いで投与したFFPが過剰となった場合の悪影響がMTPの有効性を相殺した可能性も考えられる．したがって，MTPの有用性を多様な症例を対象とした観察研究で評価することには限界があると考えられた．

一方，肝移植においては，高FFP/RBC比が良好な転帰と関連するとした報告が一貫してみられた．Hogenら

は，単施設の術中 RBC 輸血を必要とした死亡ドナー同所性肝移植レシピエント 230 例を対象に，FFP：PC：RBC ≧1：1：2 の術中輸血を受けた群（FFP/RBC 比≧0.5，PC/RBC 比≧0.5 を維持する）と＜1：1：2 の群（FFP/RBC 比＜0.5，PC/RBC 比＜0.5 での輸血をする）を比較した．結果として，前者では，術中の RBC と全血液製剤の必要量が少なく，1 カ月死亡率，1 年生存率が低かった[6]．多変量解析において FFP：PC：RBC 比は，術中の RBC 輸血量の減少と関連していた．また，Pagano らも，単施設の肝移植において，500mℓ 以上の RBC 輸血を受けた 188 例を対象に，FFP/RBC 比≧0.85（高）と＜0.85（低）で比較したところ，低比率群では高比率群に比べて RBC 輸血量が多かった[7]．肝移植症例において FFP/RBC 比≧0.85 の輸血は，RBC 輸血の必要性の減少と関連していた．

上述のように，その他の臨床領域においては対象症例の異質性が高く，一律に MTP を推奨することは難しい．また，RCT がない中で MTP の有益性に関する報告はあるものの，MTP による過剰輸血に伴う循環過負荷や輸血副反応については十分な情報が示されておらず，関連情報が有益性に偏っていることにも注意すべきである．したがって，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 MTP の効果は一定程度期待できるものの，確実なエビデンスに乏しいことから「弱く推奨する」（2C）とした．

なお，FFP：PC：RBC の最適比については，今回の採択文献では FFP/RBC＝1 を基準とする考え方が多かったものの，非一貫性が認められた．さらに，この領域における RCT はないことから，エビデンス不足と判断し，推奨は提示できないとした（D）．

文　献

1）Sinha R, Roxby D: Change in transfusion practice in massively bleeding patients. Transfus Apher Sci, 45: 171―174, 2011.

2）Johansson PI, Stensballe J: Effect of Haemostatic Control Resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. Vox Sang, 96: 111―118, 2009.

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, 24: 162―168, 2014.

4）Warner MA, Frank RD, Weister TJ, et al: Ratios of Plasma and Platelets to Red Blood Cells in Surgical Patients With Acute Intraoperative Hemorrhage. Anesth Analg, 131: 483―493, 2020.

5）Mesar T, Larentzakis A, Dzik W, et al: Association Between Ratio of Fresh Frozen Plasma to Red Blood Cells During Massive Transfusion and Survival Among Patients Without Traumatic Injury. JAMA Surg, 152: 574―580, 2017.

6）Hogen R, Dhanireddy K, Clark D, et al: Balanced blood product transfusion during liver transplantation. Clin Transplant, 32: e13191, 2018.

7）Pagano MB, Metcalf RA, Hess JR, et al: A high plasma: red blood cell transfusion ratio during liver transplantation is associated with decreased blood utilization. Vox Sang, 113: 268―274, 2018.

CQ3．大量出血症例にプロトロンビン複合体製剤（PCC）や遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）は推奨されるか？

1）CQ 設定の背景

凝固因子の欠乏した大量出血症例で重度の止血困難が生じた際には，トロンビン産生を促進する製剤である PCC および rFVIIa が，止血能の改善に有効となる可能性がある．一方で，こうした製剤の投与には重篤な血栓症を引き起こす可能性が懸念される．日本では，大量出血に伴う急性凝固障害に対する PCC および rFVIIa の使用は未承認である．さらに両製剤とも高価であり，その使用に際しては熟慮が必要である．こうした状況下で，大量出血治療において，PCC や rFVIIa が推奨されるべきかどうかを検討することは重要であり，初版に引き続き CQ として設定した．

2）対象文献と評価項目

本 CQ では，大量出血治療における PCC あるいは rFVIIa の投与の有効性を比較・検討した研究を対象とした．主要評価項目は 28 日（または 30 日）死亡率および院内死亡率，副次評価項目は，出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率，血栓塞栓症とした．

3）各領域での推奨

【心臓血管外科】CQ3．大量出血症例に PCC や rFVIIa は推奨されるか？

●推奨

人工心肺離脱後の危機的出血で止血困難な場合には，20～30IU/kgのPCC投与を考慮することを弱く推奨する（2C）．

動脈性血栓症の発生リスク上昇が懸念されるため，出血軽減を目的としたrFVIIaの先制投与をしないことを強く推奨する（1B）．人工心肺離脱後の危機的出血で止血困難な場合には，40～80μg/kgのrFVIIa投与は許容される．ただし，初回のrFVIIa投与で十分な止血効果が得られない場合には再投与はしない（2B）．

推奨			
	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
PCC	2	75.0%	C
rFVIIa（先制投与しない）	1	87.5%	B

●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により，希釈性凝固障害が生じ，人工心肺離脱後に止血障害を認めることがある．さらに，複雑な心臓手術では外科的出血の制御が困難となることも少なくなく，これに凝固障害が重なることで，危機的な出血状況に陥る可能性がある．

PCCは，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）を高濃度に含有するヒト由来の凝固因子濃縮製剤である．現在，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，日本でも2017年から保険適用のある製剤が利用可能となっている．ワルファリン服用症例における心臓血管外科手術では，一般的に5日程度の休薬期間を設けるが，適切な休薬期間を確保できない緊急手術時には，ワルファリンによる出血傾向が問題となる．従来，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，これらは拮抗の迅速性や凝固因子の補充効率の観点で課題を抱えていた[1]．PCCによるワルファリン拮抗は，FFPによる拮抗よりも有用であることがRCTで示されている[2]．さらに，PCCはその複合的な凝固因子補充の効率性から，人工心肺離脱後の止血困難例に対して24時間出血量およびRBC輸血量を有意に低下させるなど，希釈性凝固障害の治療オプションとしての有効性が報告されている[3]．

本CQのPCCに関する推奨のアップデートにあたり，新たに採択された文献は，1編のメタ解析[4]と1編のRCT[5]である．4つの観察研究の心臓手術症例861例のメタ解析からは，PCCの投与がRBC輸血リスク（OR 2.22，95% CI 1.45～3.40）およびRBC輸血量（OR 1.34，95% CI 0.78～1.90）の有意な減少と関連していることが示された．一方，病院死亡率（OR 0.94，95% CI 0.59～1.49），脳卒中（OR 0.80，95% CI 0.41～1.56），急性腎障害（OR 0.80，95% CI 0.58～1.12）については，両群間で有意差は認められなかった．このメタ解析の後に行われた単施設RCTでは，適格基準を満たした心臓手術症例100例がPCC投与群51例とFFP投与群49例に割り付けられた．PCC投与群では術中RBC輸血リスクが有意に低かった（51例中7例［13.7%］vs 49例中15例［30.6%］；p＝0.04）[5]．また，全血液製剤の術中輸血率，そして術後の有害事象発生率は両群間で有意差はなかった．なお，PCC投与群7例（13.7%）は，術中から術後1日目の終わりまで同種血輸血を回避したのに対して，FFP投与群には回避例はいなかった．

本ガイドライン初版のPCCに関する本CQでは，緊急心臓外科手術をうけるワルファリン服用症例でのワルファリン効果の急性拮抗のためにPCCを使用することを強く推奨し，ワルファリン非服用者での人工心肺離脱後の危機的出血に際してPCCを使用することを弱く推奨した．上述のエビデンスアップデートの内容を踏まえて，第2版では，初版と同様に，人工心肺離脱後の危機的出血での20～30IU/kgのPCC投与を弱く推奨する（2C）こととした．なお，ワルファリン服用症例に対する急性拮抗としてのPCC使用については，「その他の領域」の同CQにて取り扱うこととした．

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できる．40または80μg/kgのrFVIIaが心臓手術後の大量出血症例の出血量および再開胸手術の頻度を有意に低下させることがRCTで示されている[6]．一方，初回投与で反応がなかった心臓手術症例にrFVIIaを再投与しても，十分な効果は期待できないことが指摘されている[7][8]．また，メタ解析の結果から動脈血栓症の合併リスクが指摘されており[9]，心臓外科手術症例へのrFVIIaの使用に際しては熟慮が求められる[10][11]．

本CQのrFVIIaに関する推奨のアップデートを試みたが，関連するRCTは対象期間内になかった．そこで，本ガイドライン初版と同様に，動脈性血栓症の発生リスク上昇の懸念から，出血軽減を目的としたrFVIIaの先

制投与をしないことを強く推奨し（1B），初回投与に反応しない場合の再投与をしないことを弱く推奨する（2B）こととした．また，人工心肺離脱後の危機的出血で止血困難な場合の 40～80μg/kg の rFVIIa 投与については初版の弱い推奨（2C）を外し，「許容される」という表記にとどめた．

心臓血管外科手術における大量出血時に，PCC と rFVIIa の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がない．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，各施設内で事前に十分な議論を行っておくことが求められる．

文　献

1）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, 99: 251—260, 2010.

2）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, 128: 1234—1243, 2013.

3）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, 20: 5, 2016.

4）Roman M, Biancari F, Ahmed AB, et al: Prothrombin Complex Concentrate in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Thorac Surg, 107: 1275—1283, 2019.

5）Smith MM, Schroeder DR, Nelson JA, et al: Prothrombin Complex Concentrate vs Plasma for Post-Cardiopulmonary Bypass Coagulopathy and Bleeding: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 157: 757—764, 2022.

6）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, 120: 21—27, 2009.

7）Willis C, Bird R, Mullany D, et al: Use of rFVIIa for critical bleeding in cardiac surgery: dose variation and patient outcomes. Vox Sang, 98: 531—537, 2010.

8）Willis CD, Cameron PA, Phillips L: Variation in the use of recombinant activated factor VII in critical bleeding. Intern Med J, 40: 486—493, 2010.

9）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, CD005011, 2012.

10）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, 10: R120, 2006.

11）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, 34: 332—395, 2017

【外傷】CQ3．大量出血症例に PCC や rFVIIa は推奨されるか？

●推奨

外傷性大量出血症例に対して，適応外での PCC 投与をしないことを弱く推奨する（2C）．

外傷性大量出血症例に対して，適応外での rFVIIa 投与をしないことを弱く推奨する（2C）．

推奨			
	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
PCC	2	100％	C
rFVIIa	2	100％	C

●解説

本 CQ の PCC に関する推奨のアップデートにあたり，新たに採択された文献は，1 編の RCT である．このフランスにおける PROCOAG 多施設共同試験では，重傷外傷症例 350 例が 4f-PCC（第 IX 因子 25IU/kg）投与群とプラセボ群に割り付けられた．この試験の主要評価項目である総輸血量は両群間で有意差はなかった（4f-PCC 群 12［5-19］単位 vs プラセボ群 11［6-19］単位）．一方，4f-PCC 群の 56 例（35％）に血栓塞栓イベントが見られたのに対し，プラセボ群では 37 例（24％）であった（相対リスク RR 1.48，95％ CI 1.04～2.10，p＝0.03）[1]．ただし，この対象症例が，FFP/RBC 比＝0.5～1.0 の病院前輸血を受けていたことに注意が必要である．

本ガイドライン初版のPCCに関する本CQでは，2編の観察研究結果をもとに[2)3)]，外傷症例の大量輸血療法におけるPCCの投与に関する推奨は「不明（D）」としたが，上記のRCTの結果[1)]を受けて，適応外でのPCC投与を行わないことを弱く推奨することとした．

本CQのrFVIIaに関する推奨のアップデートを試みたが，関連するRCTは対象期間内になかった．

本ガイドライン初版のrFVIIaに関する本CQでは，外傷以外の症例も含めた1編のメタ解析[4)]，外傷症例を対象とした2編のRCT[5)6)]，そのRCT[5)]のサブグループ解析である1編の観察研究[7)]と非血友病症例を対象としたrFVIIa投与に関する1編の観察研究[8)]をもとに，rFVIIa投与により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，動脈血栓塞栓症の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を投与しないことを弱く推奨する（2C）とした．

以上から，第2版では，初版の推奨を踏襲し，外傷性大量出血症例に対して，適応外でのrFVIIa投与をしないことを弱く推奨する（2C）とした．

文　献

1）Bouzat P, Charbit J, Abback PS, et al: Efficacy and Safety of Early Administration of 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients With Trauma at Risk of Massive Transfusion: The PROCOAG Randomized Clinical Trial. JAMA, 329: 1367―1375, 2023.

2）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, 15: R83, 2011.

3）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. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 21: 74, 2013.

4）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, CD005011, 2012.

5）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. J Trauma, 59: 8―15, discussion 15―18, 2005.

6）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. J Trauma, 69: 489―500, 2010.

7）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. Crit Care, 10: R178, 2006.

8）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, 38: 156―165, 2008.

【産科】CQ3．大量出血症例にPCCやrFVIIaは推奨されるか？

●推奨

産科大量出血症例に対するPCC投与の推奨は結論できない（D）．

凝固障害に対して実施可能な全ての輸血治療に反応しない危機的出血に限り，妊産婦にrFVIIaを投与することを弱く推奨する（2C）．

推奨			
	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
PCC	5	75.0%	D
rFVIIa	2	88.9%	C

●解説

高濃度のFVIIaの存在下では，FXはFVIIaにより直接活性化され，トロンビンバーストが引き起こされて大量のトロンビンが産生される．トロンビンは，組織因子の存在下で，血管損傷部位の修復，そして活性化血小板とともに血栓を形成することで局所的な止血を促す．産科大量出血では，しばしば播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation：DIC）を発症し，止血不能に陥るため，rFVIIaの止血効果が期待されてきた．日本においても，他の全ての治療が奏功しない極めて重篤な大量出血を呈した妊産婦に限定してrFVIIaが

投与され，救命例が報告されている．

本CQの推奨のアップデートにあたり，新たに採択された文献は，Parkらによる危機的産後出血（Postpartum hemorrhage：PPH）15例を対象にした観察研究のみであった[1]．rFVIIa投与群（8例）では，非投与群（7例）と比較して，来院後24時間の重症度（SOFAスコア）に改善が認められたという報告であるが，死亡などの重大なoutcomeは発生しておらず，本CQのエビデンス総体への影響は小さいと考えられた．

産科領域でのrFVIIaに関する介入研究は，Lavigne-Lissaldeらによる RCTのみであるが[2]，本ガイドラインの対象である「大量出血症例」を対象としたものではない．重篤な大量出血を呈する妊産褥婦に対するrFVIIa投与とプラセボのRCTは倫理的に実施が難しく，今後実施される可能性は低いと考えられる．したがって，本CQに関する現時点でのエビデンスは，後方視的観察研究がほとんどを占める．しかし，これらの研究は症例の重症度の偏りなど，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，propensity score matchingやmatched caseを用いて症例の重症度を調整した研究は，比較的質の高い研究と考えられる．

前出のLavigne-Lissaldeらによる多施設共同無作為試験（オープンラベル）[2]では，子宮収縮抑制剤に反応しない重症PPH症例84例を対象とし，rFVIIa（60μg/kg）の単回投与群42例と，通常治療群42例を比較し，rFVIIa投与群では外科的介入（second-line therapies）が必要となる症例数が，通常治療群と比較して有意に減少したと報告されている（22/42［52%］vs 39/42［93%］）．また，分娩様式による影響は認められず，輸血必要量についても両群間で有意差はなかった．有害事象については，rFVIIa投与群の2例に深部静脈血栓症が認められたが，発症率に関しては両群間で有意差を認めなかった．

rFVIIaが死亡率に与える影響については，前出の介入研究[1]では死亡例がなく評価できなかった．一方，比較対照のある観察研究では，rFVIIa投与群で死亡率が減少したと報告されている[3]．比較対照のない観察研究では，24時間死亡率が14%[4]，30日死亡率が32%[4]，56%（出血先行型が46%，手術先行型が62%）[5]，死亡例なし[6]，11.1%[7]，15%[8]と，報告によりばらつきがあるが，産科疾患における死亡率は，産科以外の領域に比べて低く，rFVIIaの使用により死亡率が減少する傾向があると考えられた．

rFVIIaが出血量に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編全ての観察研究において[4)7)9)10)]，80%以上の出血量減少効果が報告されている．このため，rFVIIaの投与は出血量を減少させる傾向があると考えられる．

必要輸血量については，前出のRCTではrFVIIa投与群とプラセボ群で有意差は認められなかった[2]．一方で，3編の観察研究では，rFVIIa投与後に必要輸血量が減少したことが報告されている[4)5)10)]．したがって，rFVIIaの投与は必要輸血量を減少させる可能性があると考えられる．

rFVIIaが出血持続による再手術の必要性を減少させるかどうかについては，前出のRCTで有意な減少が報告された（rFVIIa投与群41% vs プラセボ群52%）[2]．

止血成功率については，3編の観察研究より，69～96%の症例で止血または明らかな出血量減少が認められており[6)8)10)]，rFVIIaには止血効果があると考えられる．

血栓塞栓症については，前出の1編のRCTでrFVIIa投与群42例中2例（卵巣静脈血栓症，深部静脈血栓症）に認められた[2]．なお，プラセボ群には血栓塞栓症は認められなかったが，両群間で発症率に有意差は認められなかった．4編の観察研究から，0～3.4%の症例に血栓塞栓症が認められた[4)6)8)9)]．このことから，rFVIIaの投与により血栓塞栓症が発生する可能性はあるものの，その発生率は比較的低いと考えられる．

主に観察研究の結果から，rFVIIaの投与は，死亡率の低下，出血量の減少，輸血必要量の減少，再手術の減少，止血，といった効果が期待できるが，そのエビデンスレベルは低く，「弱い推奨」とした（2C）．血栓塞栓症は一定の頻度で発生しうる合併症であることから，rFVIIaの使用は生命の危機を伴う産科危機的出血などの緊急避難的な状況に限定すべきである．さらに，血栓塞栓症への対応が可能な施設においてのみ使用されるべきである．なお，理論的には，rFVIIaの効果を十分に引き出すには十分量のフィブリノゲンが必要であることから，rFVIIaの投与にフィブリノゲン補充を先行させるべきである．日本では大量出血症例に対するrFVIIaは適応外使用であるため，投与に際しては本人・家族への十分なインフォームドコンセントが不可欠である．

産科大量出血におけるPCCの投与については，関連研究はなく，エビデンスレベルを評価することができないため，その推奨は提示できないとした（D）．

参考）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[11]では，生命の危機にある大量出血症例に対して，rFVIIa の投与が考慮されると記載されている．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に限られる．また，rFVIIa の投与は MTP の一環として行われるべきであり，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で，90μg/kg の投与が提案されている．
- RCOG Green-top Guideline[12]では，臨床試験の一部でない限り，主要な分娩後異常出血の管理において rFVIIa のルーティン使用は推奨されないとしている．
- ACOG Practice Bulletin[13]では，産科出血に対する rFVIIa の投与は第一選択治療とはみなされず，複数回にわたる MTP を実施した後の最終手段として，大量出血の専門家へのコンサルテーションの上での使用が考慮されるとしている．

文　献

1）Park SC, Yeom SR, Han SK, et al: Recombinant Activated Factor VII as a Second Line Treatment for Postpartum Hemorrhage. Korean J Crit Care Med, 32: 333―339, 2017.

2）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. J Thromb Haemost, 13: 520―529, 2015.

3）Hossain N, Shansi T, Haider S, et al: Use of recombinant activated factor VII for massive postpartum hemorrhage. Acta Obstet Gynecol Scand, 86: 1200―1206, 2007.

4）Schmid P, Mordasini A, Luginbuhl M, et al: Low-dose recombinant factoVIIa for massive bleeding: a single centre observational cohort study with 73 patients. Swiss Med Wkly, 141: w13213, 2011.

5）Berkhof FF, Eikenboom JC: Efficacy of recombinant activated Factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis. Transfusion, 49: 570―577, 2009.

6）Kalina M, Tinkoff G, Fulda G: Massive postpartum hemorrhage: recombinant factor VIIa use is safe but not effective. Del Med J, 83: 109―113, 2011.

7）Bouma LS, Bolte AC, van Geijn HP: Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 137: 172―177, 2008.

8）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, 38: 156―165, 2008.

9）Willis CD, Cameron PA, Phillips L: Variation in the use of recombinant activated factor VII in critical bleeding. Intern Med J, 40: 486―493, 2010.

10）Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, et al: Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven® in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. Int J Hematol, 95: 57―63, 2012.

11）Patient Blood Management Guidelines: Module 5 Obstetrics and Maternity. 2015.

12）Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. BJOG, 124: e106―e149, 2017.

13）Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. Obstet Gynecol, 130: e168―e186, 2017.

【その他の領域】CQ3．大量出血症例に PCC や rFVIIa は推奨されるか？

●推奨

その他の臨床領域の大量出血症例に対する PCC や rFVIIa の投与の推奨は結論できない（D）．ただし，ワルファリン使用症例では，緊急性が高い侵襲的処置・手術で出血が予想される場合に限り，事前に PT-INR を測定した上で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）．

推奨			
	推奨度	合意率	エビデンスの強さ
PCC	5	87.5%	D
rFVIIa	5	100%	D

●解説

本 CQ の推奨のアップデートにあたり，1 編の Case control study を採択した．これは，外科手術中に制御不能な出血をきたし rFVIIa を投与された症例 55 例（男女比 35：20）を対象とした中国での単施設研究で，平均年齢は 59 歳であった．出血状態の変化の定性的評価（減少または停止 vs 変化なし），出血率（1 時間当たりの m*l*），輸血量が評価され，対照群は年齢，性別，Acute Physiology，APACHE II スコア，輸血量によってマッチングされた．低用量の rFVIIa（中央値 39.02μg/kg，投与量 2.0～3.6mg）により，74.5%（41/55 例）で止血が達成され，RBC 輸血量も減少した（投与前中央値 16.5 単位，投与後 7 単位）．また，対照群と比較して深部静脈血栓症の発症は多くなく，rFVIIa の有用性が示されている[1]．しかし，この Case control study では rFVIIa の追加投与がある点（9 例に 1 回の追加投与；中央値 38.71μg/kg，投与量 2.4～3.6mg，1 例に計 4 回の追加投与；各回 62.07μg/kg）に注意が必要である．以上から，この結果は大量出血症例に対する rFVIIa の使用を推奨するエビデンスとしては不十分であると判断された．

ワルファリン服用症例において，緊急的な侵襲的処置または手術の際に 4f-PCC と FFP の術前投与による凝固能改善を比較した 2015 年の RCT では，心臓外科手術以外の手術でも 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）[2]．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%）には有意差は認められなかった．したがって，ワルファリン拮抗における 4f-PCC の予防投与は，合併症を増加させることなく，凝固能の回復を促す可能性が示唆された．

一方，心臓外科・外傷・産科以外の領域において，非ワルファリン服用症例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．術中出血に対して 4f-PCC が投与された手術症例 38 例を対象とした観察研究では，30 例（79%）で 4f-PCC 投与後に PT-INR が改善し止血が得られたと報告されているが，22 例（58%）では 4f-PCC 投与後も輸血が継続的に行われた[3]．また，肝移植患者を対象とした観察研究では，propensity score matching を行った対照群と比較して，4f-PCC 投与による輸血量の減少は認められなかった[4]．本ガイドライン初版と同様に，第 2 版においても，4f-PCC 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．

肝硬変症例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 では，皮膚切開前から 2 時間間隔で rFVIIa 50μg/kg または 100μg/kg を投与した群とプラセボ群との間で，出血量・輸血量に有意差は認められず，死亡を含む重篤な合併症にも有意差はなかった[5]．また，肝移植を対象としたメタ解析では，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）において有意差はなく，輸血量の減少も認められなかった[6]．心臓外科手術や外傷を含むメタ解析では，予防投与・治療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），RBC 輸血量は rFVIIa の予防投与で減少した（予防投与：－260.78，95% CI －367.30～－154.27）．また，血栓塞栓症は rFVIIa 投与によって増加しなかったが（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）[7]．

これらの結果から，少なくとも肝臓手術の領域においては，rFVIIa 投与から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．

参考）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では，ワルファリン内服症例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）[8]．

●同ガイドラインでは，rFVIIa の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その推奨度は低い（2C）[8]．

文　献

1）Chang ZG, Chu X, Chen W, et al: Use of Low-Dose Recombinant Factor VIIa for Uncontrolled Perioperative Bleeding. Dose Response, 18: 1559325820969569, 2020.

2）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, 385: 2077—2087, 2015.

3）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, 13: R191, 2009.

4）Colavecchia AC, Cohen DA, Harris JE, et al: Impact of intraoperative factor concentrates on blood product transfusions during orthotopic liver transplantation. Transfusion, 57: 3026—3034, 2017.

5）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, 191: 245—249, 2006.

6）Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al: Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. Cochrane Database Syst Rev, 12: CD009052, 2011.

7）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, 3: CD005011, 2012.

8）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, 34: 332—395, 2017.

CQ4．大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

1）CQ 設定の背景

大量出血症例では，凝固因子および血小板の喪失・消費に加え，輸液や赤血球製剤の投与による希釈性凝固障害が生じるが，同時に線溶系の制御も障害を受ける．特に，プラスミンを直接阻害する α_2-プラスミンインヒビター（α_2-PI）は，線溶系の活性化による消費性低下に加え，血液希釈によっても低下する．α_2-PI による制御を逃れたプラスミンは，液相中でフィブリノゲンを分解し，低フィブリノゲン血症を増悪させる．これにより，止血血栓の脆弱化および血栓分解による止血困難が生じる．このような病態では，凝固因子の補充のみでは適切な止血が困難であり，プラスミンを抑制する抗線溶療法が必要となる．ただし，抗線溶療法には血栓塞栓症や腎障害を引き起こす可能性があり，トラネキサム酸（Tranexamic acid：TXA）は静脈内投与後に痙攣を誘発する可能性も指摘されている．そこで，大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるかについて，初版に引き続き CQ として設定した．

2）対象文献と評価項目

本 CQ では，大量出血治療におけるトラネキサム酸の静脈内投与の有効性を比較・検討した研究を対象とした．主要評価項目は 28 日（または 30 日）死亡率および院内死亡率，副次評価項目は，出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率，再手術，血栓塞栓症，腎機能障害，神経学的合併症とした．

3）各領域での推奨

【心臓血管外科】CQ4．大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

●推奨

オフポンプ冠動脈バイパス術では，トラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2C）．その投与は術後 24 時間以内の出血量の減少及び輸血リスクの低減に有用と考えられる．

推奨		
推奨文	合意率	エビデンスの強さ
2	88.9%	C

●解説

心臓血管外科領域では，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ことが確認されている[1)]．ただし，TXA は高用量の静脈内投与後に痙攣を誘発する可能性も指摘されている[1)]．また，複数のメタ解析においても，心臓外科手術における TXA の投与が出血量や輸血量の減少に有効であると報告されている[2)〜4)]．さらに，TXA の投与が死亡率を増加させないとの報告が多い[1)3)]．

一方，心筋梗塞，脳梗塞，静脈血栓などの血栓塞栓症の発生については，TXA の投与によって増加しないとする RCT[1]やメタ解析[5]がある．痙攣の発症については，用量依存性であると考えられているが，前出の RCT[1]では，試験期間中に痙攣の発生を受けて投与量を 100mg/kg から 50mg/kg に減量しても発生率は変わらなかったと報告されている．また，投与量が 24mg/kg であっても，非投与群に比べて痙攣の発生率が高かったとも報告されている[5]．これら 2 編の文献から，TXA の投与自体は死亡率に影響しないものの，痙攣の発生は死亡率を増加させるため，TXA 投与時には痙攣の発生に注意が必要である．

本 CQ の推奨のアップデートにあたり，新たに採択された文献は，1 編のメタ解析[6]である．15 編の RCT の OPCAB（Off-Pump Coronary Artery Bypass：オフポンプ冠動脈バイパス術）症例 1,250 例のメタ解析からは，TXA が術後 24 時間の出血量を有意に減少させたことが示されている（平均差 −213.32m*l*，95% CI −247.20m*l*〜−179.43m*l*，p＜0.0001）．また，TXA は RBC 輸血（RR 0.62，95% CI 0.51〜0.76，p＜0.0001）および FFP 輸血（RR 0.65，0.52〜0.81，p＜0.001）のリスクを有意に減少させた一方で，PC 輸血（リスク差 −0.00，95% CI −0.02〜0.02，p＝0.73）と再手術（リスク差 0.00，95% CI −0.02〜0.02，p＝1.00）について有意差は認められなかった．TXA と血栓性合併症（リスク差 −0.01，95% CI −0.01〜0.02，p＝0.70）との関連は認められなかった．

以上のエビデンスを踏まえて，第 2 版では，OPCAB における TXA 投与を弱く推奨することとした（2C）．ただし，人工心肺を使用する他の一般的な心臓血管外科手術における TXA に関するエビデンスは乏しい．

参考）他のガイドラインにおける推奨：

● EACTS/EACTA ガイドラインでは，大量輸血が予想される症例に対し，TXA およびアプロチニンが出血量の減少に寄与することが報告されている．しかし，TXA では痙攣の発生が，アプロチニンでは死亡例の増加が報告されており[7]，さらなる研究が必要であると述べるにとどまっている．

文　献

1）Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al: Tranexamic Acid in Patients Undergoing Coronary-Artery Surgery. New Engl J Med, 376: 136—148, 2017.

2）Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al: Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev, CD001886, 2011.

3）Perel P, Ker K, Morales Uribe CH, et al: Tranexamic acid for reducing mortality in emergency and urgent surgery. Cochrane Database Syst Rev, CD010245, 2013.

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, 78: S70—S75, 2015.

5）Ker K, Edwards P, Perel P, et al: Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ, 344: e3054, 2012.

6）Dai Z, Chu H, Wang S, et al: The effect of tranexamic acid to reduce blood loss and transfusion on off-pump coronary artery bypass surgery: A systematic review and cumulative meta-analysis. J Clin Anesth, 44: 23—31, 2018.

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. Eur J Cardiothorac Surg, 53: 79—111, 2018.

【外傷】CQ4．大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

●推奨

外傷性出血を伴う成人症例では，その重症度に関係なく，可能な限り早期（受傷後 3 時間以内が望ましい）にトラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2B）．

推奨		
推奨文	合意率	エビデンスの強さ
2	88.9%	B

●解説

外傷領域において，大量出血症例に対する抗線溶療法（特に早期開始）の有効性は，大規模 RCT により確認されている[1]．ただし，抗線溶療法には血栓塞栓症や腎障害を引き起こす可能性があり，また TXA による痙攣誘

発の可能性も指摘されている．

本ガイドライン初版の本CQの推奨には，成人の外傷性出血症例を対象としてTXA投与群とプラセボ群を比較した大規模RCTであるCRASH-2試験およびそのサブ解析が大きく影響した．CRASH-2試験では，プラセボ群と比べてTXA投与群では出血による死亡が有意に少なかった（489［4.9%］vs 574［5.7%］；RR 0.85，95% CI 0.76～0.96，p＝0.0077）[1]．一方，血栓症による死亡，多臓器不全，頭部外傷，他の原因による死亡，術中輸血量などは，両群間で有意差は認められなかった．ただし，この試験の対象症例の約4割が出血性ショックをきたし，約半数が外科的止血処置あるいは輸血を要していたが，大量出血症例以外も多く含まれていた．つまり，TXAが有効であることが明確でない症例が一定数含まれていたことに注意が必要である．

本CQの推奨のアップデートにあたり，新たに採択された文献は，3編のRCT[2)～4)]，10編の観察研究[5)～14)]である．特に，国際多施設RCTであるCRASH-3試験[2)]のエビデンスが最も重要である．CRASH-3試験では，Glasgow Coma Scale 12以下の意識障害を呈する成人の外傷性頭蓋内出血症例9,127例に対して，受傷後8時間以内にTXAの短期投与（ローディング1g/10分，その後8時間かけて1g投与）またはプラセボ投与が行われた．TXA投与による頭部外傷関連死亡率の有意な減少は認められなかった（18.5% vs. 19.8%；RR 0.94，95% CI 0.86～1.02）が，軽症または中等症の頭部外傷症例では，頭部外傷関連死亡率の低下が示された．また，CRASH-3試験[2)]とその他の2編のRCT[3)4)]の分析結果を統合しても，TXA投与による有意な死亡率の低下は示されなかった．また，10編の観察研究[5)～14)]の分析結果を統合しても死亡率の有意な低下は認められなかった（OR 0.63，95% CI 0.39～1.02）が，これらの観察研究にはバイアスリスクと非直接性に対する懸念が認められた．安全性に関しては，3編のRCT[2)～4)]の統合解析の結果，TXA投与による有意な血栓塞栓症または神経学的合併症の増加は認められなかった．

以上のエビデンスアップデートを踏まえて，第2版では，初版と同様に，外傷性出血を伴う成人症例に対して，可能な限り早期（発症後3時間以内が望ましい）のTXA投与を弱く推奨すること（2B）とした．

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, 376: 23—32, 2010.

2）Roberts I, Shakur-Still H, Aeron-Thomas A, et al: Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. Health Technol Assess, 25: 1—76, 2021.

3）Negahi A, Teimoury T, Alimohamadi Y, et al: The effect of early tranexamic acid on bleeding, blood product consumption, mortality and length of hospital stay in trauma cases with hemorrhagic shock: a randomized clinical trial. J Prev Med Hyg, 62: E958—E965, 2021.

4）Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, et al: Tranexamic Acid During Prehospital Transport in Patients at Risk for Hemorrhage After Injury: A Double-blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. JAMA Surg, 156: 11—20, 2020.

5）Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, et al: Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients. Eur J Trauma Emerg Surg, 45: 719—726, 2019.

6）Neeki MM, Dong F, Toy J, et al: Tranexamic Acid in Civilian Trauma Care in the California Prehospital Antifibrinolytic Therapy Study. West J Emerg Med, 19: 977—986, 2018.

7）van Wessem KJP, Leenen LPH: Does Liberal Prehospital and In-Hospital Tranexamic Acid Influence Outcome in Severely Injured Patients? A Prospective Cohort Study. World J Surg, 45: 2398—2407, 2021.

8）Spinella PC, Leonard JC, Gaines BA, et al: Use of Antifibrinolytics in Pediatric Life-Threatening Hemorrhage: A Prospective Observational Multicenter Study. Crit Care Med, 50: e382—e392, 2022.

9）Cornelius B, Moody K, Hopper K, et al: A Retrospective Study of Transfusion Requirements in Trauma Patients Receiving Tranexamic Acid. J Trauma Nurs, 26: 128—133, 2019.

10）Howard JT, Stockinger ZT, Cap AP, et al: Military use of tranexamic acid in combat trauma: Does it matter? J Trauma Acute Care Surg, 83: 579—588, 2017.

11）Hamele M, Aden JK, Borgman MA: Tranexamic acid in pediatric combat trauma requiring massive transfusions and mortality. J Trauma Acute Care Surg, 89: S242—S245, 2020.

12）Morte D, Lammers D, Bingham J, et al: Tranexamic acid administration following head trauma in a combat setting: Does tranexamic acid result in improved neurologic outcomes?. J Trauma Acute Care Surg, 87: 125―129, 2019.
13）Moore HB, Moore EE, Huebner BR, et al: Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. J Surg Res, 220: 438―443, 2017.
14）Jachetti A, Massénat RB, Edema N, et al: Introduction of a standardised protocol, including systematic use of tranexamic acid, for management of severe adult trauma patients in a low-resource setting: the MSF experience from Port-au-Prince, Haiti. BMC Emerg Med, 19: 56, 2019.

【産科】CQ4．大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

●推奨

妊産婦の大量出血症例では，可能な限り早期（出産後 3 時間以内）にトラネキサム酸を静脈内投与することを弱く推奨する（2B）．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	77.8%	B

●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に加えて，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おり，抗線溶療法の有効性が WHO のガイドラインで言及されている．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 例を対象とした大規模 RCT である WOMAN study の結果に大きく依存している．この研究での TXA 投与方法は，1g（100mg/ml/分）を 10 分かけて緩徐に静脈投与し，止血できない場合にはさらに TXA 1g を追加投与するというものであった．実際に，TXA 投与により出血による妊産婦死亡が減少したが（OR 0.81，p＝0.045），出産後 3 時間以降の TXA 投与では有意差を認めず，出産後 3 時間以内の TXA 投与のみが死亡率を有意に減少させた（OR 0.69，p＝0.008）．その他の関連する妊産婦死亡については有意差を認めず，子宮全摘術を減少させる効果もみられなかった（p＝0.84）．しかしながら，TXA 投与群では止血目的の開腹術が行われる頻度が有意に減少した（OR 0.64，p＝0.002）．また，TXA 投与による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[1]．

本 CQ の推奨のアップデートにあたり，3 編の RCT が新たに採択された．1 つ目は 2023 年の RCT で，帝王切開分娩症例が臍帯クランプ後に TXA 投与群とプラセボ群に割り付けられ，退院または分娩後 7 日までの母体死亡または輸血のいずれか早い方の複合を主要転帰とした．主要副次的転帰は，推定 1 リットル以上の術中出血（主要副次的転帰として事前に規定），出血および関連合併症に対する介入，Hb 値の術前術後の変化，分娩後の感染性合併症とし，有害事象も評価された．結果的に，帝王切開分娩時の TXA の予防的使用は，母体死亡または輸血の複合転帰のリスクをプラセボよりも有意に低下させなかったことが示された[2]．

2 つ目は WOMAN 試験の探索的サブグループ解析で，TXA 1g とプラセボの静注を比較している．分娩後 3 時間以内に無作為化された女性 14,923 例（TXA 群 7,518 例，プラセボ群 7,405 例）のうち，出血による死亡は 216 例（1.5%），出血による子宮摘出術は 383 例（2.8%）であった．ランダム化後，時間間隔をおいて失血死を除外すると，TXA 群では出血による死亡リスクが有意に減少した（RR 0.41，99% CI 0.19～0.89）．しかし，ランダム化後の時間間隔が長くなるにつれて，子宮摘出術を除外すると TXA 群での出血による子宮摘出術のリスク低減効果は認められなくなった（RR 0.79，99% CI 0.33～1.86）[3]．

3 つ目は，TXA 1,950mg 経口投与＋ミソプロストール 800μg 舌下投与（介入群）と，プラセボ経口投与＋ミソプロストール 800μg 舌下投与（対照群）を比較した研究である．本研究では介入群・対照群ともに死亡例を認めず，追加止血処置の必要性にも差はなかった．

また，1 編の観察研究（before-and-after 研究）[4]においても，TXA 群・対照群ともに死亡例は認められなかった．さらに，1 編のシステマティックレビューでは，主要アウトカムは子宮摘出術の発生率とし，分娩後異常出血の診断後すぐに TXA を投与された女性と，投与されなかった女性を比較した．その結果，TXA 投与群では子宮摘出の発生率が有意に低く（0.5% vs 0.8%；RR 0.63，95% CI 0.42～0.94），TXA 投与による血栓性イベントのリスクは増加しなかった[5]．このレビューでは，経腟分娩後に異常出血をきたした女性において，TXA の使用は子宮摘出のリスクを低下させ，血栓イベントのリスクを増加させないことから，30 分後も出血が続く場合に TXA

1gの追加投与を推奨している．

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, 27: 2105—2116, 2017.

2）Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, et al: Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. N Engl J Med, 388: 1365—1375, 2023.

3）Brenner A, Shakur-Still H, Chaudhri R, et al: The impact of early outcome events on the effect of tranexamic acid in postpartum haemorrhage: an exploratory subgroup analysis of the WOMAN trial. BMC Pregnancy Childbirth, 18: 215, 2018.

4）Bouet PE, Ruiz V, Legendre G, et al: Policy of high-dose tranexamic acid for treating postpartum hemorrhage after vaginal delivery. J Matern Fetal Neonatal Med, 29: 1617—1622, 2016.

5）Della Corte L, Saccone G, Locci M, et al: Tranexamic acid for treatment of primary postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Matern Fetal Neonatal Med, 33: 869—874, 2020.

【その他の領域】CQ4．大量出血症例に抗線溶療法は推奨されるか？

●推奨

その他の臨床領域での手術では，トラネキサム酸を予防的または治療的に静脈内投与することを弱く推奨する（2B）．その投与は周術期出血量・輸血量の減少に有用と考えられる．

推奨		
推奨文	合意率	エビデンスの強さ
2	100%	B

●解説

【死亡率（28/30日以内），院内死亡率】

死亡率については，非心臓手術症例または消化管出血症例を対象とした2つのRCTで評価されている．非心臓手術症例9,535例を対象とした国際多施設共同RCTでは，心臓外科以外の胸部外科・腹部外科・整形外科・泌尿器科・婦人科手術などの一般的な手術を網羅しており，TXA投与群とプラセボ群の30日死亡率はそれぞれ1.1%および1.2%（ハザード比HR 0.92，95% CI 0.63〜1.33）であった．また，心筋梗塞などの心血管合併症による30日死亡率も0.5%および0.6%（HR 0.84，95% CI 0.49〜1.42）と，有意差は認められなかった[1]．また，消化管出血症例12,009例を対象とした国際多施設共同RCTにおいても，28日死亡率はTXA投与群とプラセボ群で9.5%および9.2%（RR 1.03，95% CI 0.92〜1.16）であり，TXA投与が死亡率を増加させないことが示された[2]．

【出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率】

非心臓手術症例を対象としたRCTでは，執刀直前と手術終了時にTXA 1g（計2g）を投与した群で30日以内の出血イベントが有意に減少した（TXA群9.1% vsプラセボ群11.7%；HR 0.76，95% CI 0.67〜0.87）．サブ解析では，一般消化器・腹部外科，泌尿器科，整形外科においてTXAの有効性が確認された[1]．一方，消化管出血症例を対象としたRCTでは，TXA 4gを24時間で投与したものの，プラセボ群と比較して輸血量や輸血率に有意差は認められなかった[2]．この研究では，対象症例の約40%が肝硬変などの肝疾患を有しており，また出血から治療薬投与までの平均時間が20時間以上と，他の研究と比較して介入のタイミングが遅かった点に注意が必要である．股関節手術症例967例を対象とした観察研究では，術中にTXA 2gを投与した群で術中出血量（平均出血量：TXA群389m*l* vs非投与群614m*l*）および術後出血量（平均出血量：TXA群329m*l* vs非投与群515m*l*）が有意に少なかった．さらに，総輸血量・輸血率も有意に低かった[3]．また，人工関節置換術症例（膝・股関節）を対象とした小規模のRCTおよび観察研究をまとめたメタ解析や，脊椎手術を対象としたメタ解析においても，抗線溶療法，特にTXA投与が周術期の出血量および輸血量を減少させることが示されている[4)〜8)]．本CQの領域では，特に整形外科の脊椎手術や下肢人工関節置換術におけるTXAの予防投与が有効と考えられる．

【再手術，血栓塞栓症，腎機能障害，神経学的合併症】

再手術については，非心臓手術症例を対象としたRCTにおいて，TXA投与群とプラセボ群で有意差は認められなかった（TXA群1.0% vsプラセボ群1.3%；OR 0.83，95% CI 0.59〜1.16）[1]．血栓塞栓症については，非心臓

手術症例を対象としたRCTにおいて，動静脈血栓症の発生率に有意差は認められなかったが[1]，消化管出血症例を対象としたRCTでは，TXA群で静脈血栓症の発生頻度が高かった（TXA群0.8% vsプラセボ群0.4%；RR 1.85，95% CI 1.15〜2.98）[2]．しかしながら，整形外科手術症例を対象とした観察研究およびメタ解析では，TXA投与に関連した血栓塞栓症の増加は認められなかった[3)5)〜8)]．腎機能障害については，2つのRCTで検証されており，いずれもTXA投与で増加しないことが示されている[1)2)]．神経学的合併症，特に痙攣の発生率については，非心臓手術症例を対象としたRCTでは有意差は認められなかったが（TXA群0.2% vsプラセボ群0.1%；RR 3.35，95% CI 0.92〜12.2）[1]，消化管出血症例を対象としたRCTでは，TXA群で痙攣発生率が増加した（TXA群0.6% vsプラセボ群0.4%；RR 1.73，95% CI 1.03〜2.93）[2]．痙攣の発症には脳脊髄液中でのTXA濃度の上昇が関与していると報告されており，消化管出血症例を対象としたRCTではTXA投与量が4gと，他の臨床研究と比較して多かったことが痙攣発生率の増加に関与している可能性が考えられる．

文　献

1）Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al: Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. N Engl J Med, 386: 1986—1997, 2022.

2）Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al: A high-dose 24-hour tranexamic acid infusion for the treatment of significant gastrointestinal bleeding: HALT-IT RCT. Health Technol Assess, 25: 1—86, 2021.

3）Kim YH, Park JW, Kim JS: Chemical Thromboprophylaxis Is Not Necessary to Reduce Risk of Thromboembolism With Tranexamic Acid After Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty, 32: 641—644, 2017.

4）Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, et al: The Efficacy of Tranexamic Acid in Total Hip Arthroplasty: A Network Meta-analysis. J Arthroplasty, 33: 3083—3089.e4, 2018.

5）Kuo FC, Lin PY, Wang JW, et al: Intravenous tranexamic acid use in revision total joint arthroplasty: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther, 12: 3163—3170, 2018.

6）Yuan L, Zeng Y, Chen ZQ, et al: Efficacy and safety of antifibrinolytic agents in spinal surgery: a network meta-analysis. Chin Med J (Engl), 132: 577—588, 2019.

7）Hariharan D, Mammi M, Daniels K, et al: The Safety and Efficacy of Tranexamic Acid in Adult Spinal Deformity Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs, 79: 1679—1688, 2019.

8）Li G, Sun TW, Luo G, et al: Efficacy of antifibrinolytic agents on surgical bleeding and transfusion requirements in spine surgery: a meta-analysis. Eur Spine J, 26: 140—154, 2017.

CQ5．大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

1）新規CQ設定の背景

大量出血症例では，治療の遅延によって凝固障害が増悪し，止血困難から循環動態の破綻に至る．適切に治療を開始するには迅速かつ的確な診断が不可欠である．しかし，中央検査室で実施する凝固検査は検体採取から結果取得までに30分以上必要とすることもあり，迅速性に欠ける．POC凝固検査の一つである血液粘弾性検査（VET）は，全血を用いて凝固能を評価する検査であり，近年では組織因子刺激や接触因子刺激による凝固能評価に加え，フィブリン重合能やヘパリンによる抗凝固作用，線溶亢進の評価なども同時に可能となっている．大量出血治療において，VETを活用することで凝固障害を迅速かつ多面的に評価できるため，その有用性が期待される．そこで，第2版では“大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？”を，新規CQとして設定した．

2）対象文献と評価項目

本CQでは，周術期の凝固能評価にVETを使用した介入群と，PT，APTT，フィブリノゲン濃度などの一般凝固検査（Standard coagulation test：SCT）を使用した対照群で比較した研究を対象とした．主要評価項目は28日（または30日）死亡率および院内死亡率，副次評価項目は出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率とした．

なお，VETと，POC凝固検査としてのPT，APTT，フィブリノゲン濃度測定に比較したVETの優位性については，関連エビデンスがまだないため不明である．

3）各領域での推奨

【心臓血管外科】CQ5．大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

●推奨

心臓血管外科手術での大量出血症例に対して，血液粘弾性検査を使用することを強く推奨する（1B）．その使用は周術期出血量・輸血量の減少に有用と考えられる．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
1	100%	B

●解説

心臓血管外科手術では大量輸血を要する症例が多く，その一因として人工心肺装置（cardiopulmonary bypass：CPB）の使用が挙げられる．CPB中は，CPB回路充填液や心筋保護液による血液希釈，低体温管理などの影響で，時間の経過とともに血液凝固障害が進行する．しかし，CPB中は高用量のヘパリンを使用し，活性化凝固時間（activated clotting time：ACT）を480秒以上に延長させるため，凝固因子や血小板数・機能の低下による凝固障害は，PTやAPTTなどのSCTでは検出できない．CPB離脱後はヘパリン拮抗作用のあるプロタミンを投与するが，不十分な拮抗やプロタミンの過剰投与は凝固障害をさらに複雑化する．加えて，大血管や心臓からの外科的出血が影響して，止血が困難となる．このような状況では，治療の遅れが凝固障害を悪化させ，止血困難から循環動態の破綻に至る可能性がある．適切な治療のためには迅速かつ的確な診断が求められる．VETは迅速に結果を得られる利点に加え，その測定値が術後出血と有意に相関することが報告されている[1)2)]．このことから，大量出血を伴う心臓血管外科手術において，VETを用いることは凝固障害の迅速かつ多面的な評価に有用であると考えられる．

心臓血管外科では，他の外科系診療科に比べてVETの有用性を検証した臨床研究が多く行われているが，一定の定義を設けて大量出血症例のみを選択した試験は少ない．しかし，日本輸血・細胞治療学会が実施した輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査では，外科系診療科の中で心臓血管外科が最も多く輸血用血液製剤を使用していることが示されている．また，厚生労働省のNDBオープンデータによれば，心臓血管外科の手術件数は一般消化器外科や整形外科，産婦人科などに比べて少ないことが示されており，同科では他の外科系診療科よりも止血が困難で大量輸血を必要とする手術が多く実施されていると考えられる．したがって，本CQの検証にあたり，CPBを使用する心臓血管外科手術患者全体が大量出血症例である前提で，RCT　4編，観察研究10編，メタ解析6編，システマティックレビュー5編，ガイドライン2編の計27編を採択した．

【死亡率（28/30日以内），院内死亡率】

今回採択した文献のうち，死亡率の評価にはRCT　1編，観察研究4編，メタ解析6編，システマティックレビュー3編を用いた．心臓外科手術後にドレーン出血が200ml/hrを超えた症例を対象に，SCTまたはVETを指標として治療を行ったRCTでは，30日死亡率がSCT群（n＝52）で8%，VET群（n＝52）で2%と，有意差は認められなかった（p＝0.17）[3)]．同様に，術後ICUでSCTおよび心臓外科医と集中治療医の協議によって輸血を判断した群（n＝495）とVETを指標にした輸血アルゴリズムで治療を行った群（n＝201）を比較した観察研究①（SCT群：n＝495，VET群：n＝201）においても，30日死亡率はそれぞれ1%および2%，院内死亡率もともに2%であり，有意差は認められなかった（p＝0.30および0.96）[4)]．VETを術中管理に使用し院内死亡率を評価した観察研究は3編あり，VETを指標とした治療アルゴリズム導入の前後を比較した観察研究（SCT群：n＝1,718，VET群：n＝2,147）では，院内死亡率に有意差は認められなかった（SCT 5.24% vs VET 5.22%；p＝0.98）[5)]．同様に，術中出血治療にVETを導入した前後を比較した観察研究（SCT群：n＝1,295，VET群：n＝1,265）でも，院内死亡率は2.1%および1.7%（p＝0.566）と有意差はなかった[6)]．また，3編の観察研究をメタ解析した結果，院内死亡のリスク比は0.993（95% CI　0.792～1.244，p＝0.948）であり，VET使用による死亡率の改善は認められなかった[5)～7)]．

一方で，心臓外科手術15研究・熱傷1研究・肝移植1研究を含むメタ解析では，SCTおよび臨床判断による治療と比較してVETを指標とした治療で死亡率が改善した（7.4% vs 3.9%；RR 0.52，95% CI 0.28～0.95，p＝0.03）[8)]．また，解析対象の96%を心臓外科手術症例が占めているCochrane systematic reviewsでも，SCT群とVET群の死亡率はそれぞれ7.4%および3.8%であり，VET群で有意に死亡率（各試験の最長観察期間で評価）が低いことが示された（RR 0.52，95% CI 0.28～0.95，p＝0.03）[9)]．しかし，心臓外科手術のみを対象としたメタ解析5編では，VET群で死亡率が低下する傾向はあるものの，有意差は認められなかった[10)～14)]．またCochrane systematic reviews以外のシステマティックレビューにおいても，VETの使用による有意な死亡率の改善は示されていない[15)16)]．

以上より，メタ解析1編とシステマティックレビュー1編では死亡率の改善が認められたものの，その他のRCT，観察研究，メタ解析では両群間に有意差はなく，本CQの解析対象としたRCT・観察研究のバイアスリスクを考慮すると，“心臓血管外科手術の術中もしくは術後の出血治療にVETを使用することが死亡率の改善に寄与する”と明言することは困難である．

【出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率】

出血量または大量出血率を評価しているのはRCT 4編，観察研究3編，メタ解析2編，システマティックレビュー1編であった．術中出血にVET治療アルゴリズムを導入したRCTでは，術後24時間の平均出血量はSCT群と比較して有意差はなかった（SCT, n＝52 vs VET, n＝52：702m*l* vs 901m*l*；p＝0.27）[17]．また，術後ICU管理にVETを導入したRCT①においても，術後24時間の出血量に有意差はなかった（SCT 1,867m*l* vs VET 1,599m*l*；p＝0.07）[3]．術中および術後ICU管理にVETを導入したRCTでは，術中出血量（SCT，n＝36 vs VET, n＝36：627m*l* vs 557m*l*；p＝0.80）および術後48時間の出血量（SCT 649m*l* vs VET 489m*l*；p＝0.10）のいずれも有意差はなかった[18]．しかし，術後にVETを使用した2編のRCT[3)18)]をメタ解析した結果，VET群で有意に出血量が減少することが示された（－186m*l*，95% CI －344～－29，p＝0.02）．唯一の大規模RCTであり，術中のみVET治療アルゴリズムを導入したstepped wedgeクラスターRCT（n＝7,402）では，出血量そのものは評価していないものの，術後24時間の出血量1,000m*l*以上，10単位以上のRBCまたはFFP輸血，再手術などで定義される大出血の頻度を比較し，VETの導入によって術後大出血のリスクが低下することを示している（リスク比0.83，95% CI 0.72～0.94，p＝0.004）[19]．また，2つの観察研究が術中VETの導入によって術後出血量が減少することを示しているが[6)20)]，前出の術後ICUでVETを使用した観察研究では，術後24時間出血量に有意差はなかった（SCT 548m*l* vs VET 495m*l*；p＝0.36）[4]．RCT 9編，観察研究30編を含むメタ解析では，POC血小板機能検査が心臓外科手術後の出血量予測に寄与するか否かを検証しているが，血小板機能検査併用の有無にかかわらず，VET使用によって有意に出血量が減少することが示されている[10]．さらに，8編のRCTを含むメタ解析およびシステマティックレビューでも術後出血量が有意に減少することが示されており[11)15)]，採択したRCTおよび観察研究の結果からは，術中VETの使用が周術期出血量を減少させると考えられ，出血量を評価した2編のメタ解析およびシステマティックレビュー1編の結果との非一貫性は認められなかった．

輸血量または輸血率を評価しているのは，RCT 4編，観察研究6編，メタ解析6編であった．VETの術中使用を評価した多施設RCT（n＝7,402）では，VETの使用によって術中から術後7日目までのRBC輸血率が減少すること（RR 0.91，95% CI 0.85～0.98，p＝0.02），およびPC輸血率が減少すること（RR 0.77，95% CI 0.68～0.87，p＜0.001）が示された一方で，FFP輸血率に有意差はなかった（RR 0.98，95% CI 0.86～1.12，p＝0.79）[19]．また，術中にVETを使用した小規模のRCTでは，FFPおよびPCの輸血率が低下することが示されている[17]．しかし，これらのRCTをメタ解析したところRBC輸血回避のリスク比は1.13（95% CI 0.79～1.63，p＝0.062）と，SCT管理との間に有意差は認められなかった．

術後ICU管理にVETを使用した前出のRCTにおいても，輸血量および輸血率に有意差は認められなかった[3)18)]．VETの術中使用を評価した観察研究5編中4編は輸血量および輸血率について記載しており[5)6)20)21)]，RBC，FFP，PCいずれの輸血使用量も減少することを示している．また，輸血率についても，1編でPCの輸血率が上昇したことを除き[5]，すべて低下することが示されている．輸血率のみが記載されている観察研究1編では，RBCおよびFFPの輸血率が低下することが報告されており，これらの観察研究をメタ解析した結果，RBC輸血のリスク比は0.722（95% CI 0.601～0.867，p＜0.001）と，VET使用により輸血必要量が低下することが示された．6編のメタ解析では，RBCまたはすべての製剤について輸血率を評価しており，そのうち5編でRBCの輸血率の低下が示された[8)10)11)13)14)]．また，FFPおよびPCの輸血率を評価した5編中4編で，両者の輸血率が低下することが示されている[8)10)11)13)]．これらのRCTおよび観察研究の結果から，周術期におけるVETの使用は，SCT管理と同等もしくは輸血必要量および輸血率を低下させる可能性があり，これまで報告されたメタ解析との非一貫性は認められなかった．

近年の心臓血管外科手術における出血治療では，フィブリノゲン濃度の回復および維持を主軸とした治療が注目されており，FFPに加えて，フィブリノゲン濃縮製剤であるクリオプレシピテートや乾燥人フィブリノゲン製剤も用いられている[22]．今回採択した文献の中にも，出血治療にフィブリノゲン濃縮製剤を併用している報告が複数あり，FFPの輸血量・輸血率に影響した可能性は否定できない．これらの製剤の使用についても評価すべきであるが，フィブリノゲン濃縮製剤の使用状況は各国によって異なり，詳細な解析は困難であった．フィブリノゲン濃度測定法としてはクラウス法が一般的であるが，VETのフィブリノゲン重合能検査はクラウス法でのフィ

ブリノゲン濃度測定と高い相関性を有することが報告されており[23]，欧州心臓胸部麻酔学会はVETのフィブリノゲン重合能検査の活用を推奨している[22]．また，心臓血管外科手術におけるVETを活用した出血治療は，国際血栓止血学会の学術標準化委員会のガイダンスにおいても推奨されており[24]，現時点では，心臓血管外科手術におけるVETの使用に一定の国際的コンセンサスが得られている．一方で，VETの臨床活用に際しては，測定パラメータごとに治療閾値を設定した治療アルゴリズムが必要である．これまでの臨床試験をもとにした治療アルゴリズムはいくつか報告されているが[25][26]，日本の保険医療制度や各施設の状況に適合したアルゴリズムの構築・整備は継続的な課題と考えられる．また，死亡率や輸血量などのクリニカルアウトカムを評価したRCT 4編，観察研究6編で使用されたVET機器の内訳は，TEG 3編，ROTEM 6編，不明1編であった．TEG/ROTEM以外のVET機器についても，TEG/ROTEMの測定値と高い相関性を示すことが報告されているが[27]，TEG/ROTEM以外のVETを使用した治療アルゴリズムの構築・整備や，その臨床的有用性の評価は今後も継続して検討する必要がある．

文　献

1）Terada R, Ikeda T, Mori Y, et al: Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery-a pilot prospective observational study in Japan. Transfusion, 59: 3525―3535, 2019.

2）Monaco F, Barucco G, Licheri M, et al: Trigger and Target for Fibrinogen Supplementation Using Thromboelastometry (ROTEM) in Patients Undergoing Open Thoraco-Abdominal Aortic Aneurysm Repair. Eur J Vasc Endovasc Surg, 61: 799―808, 2021.

3）Haensig M, Kempfert J, Kempfert PM, et al: Thrombelastometry guided blood-component therapy after cardiac surgery: a randomized study. BMC Anesthesiol, 19: 201, 2019.

4）Tamura T, Suzuki S, Fujii T, et al: Thromboelastographic evaluation after cardiac surgery optimizes transfusion requirements in the intensive care unit: a single-center retrospective cohort study using an inverse probability weighting method. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 1―9, 2023.

5）Gorlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, et al: First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. Anesthesiology, 115: 1179―1191, 2011.

6）Pearse BL, Smith I, Faulke D, et al: Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. Vox Sang, 109: 267―279, 2015.

7）Rodríguez-Martín I, Sánchez-Mora C, Fernández-López AR, et al: Evaluation of health outcomes after the implementation of rotational thromboelastometry in patients undergoing cardiac surgery. Scand J Clin Lab Invest, 82: 143―149, 2022.

8）Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al: Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia, 72: 519―531, 2017.

9）Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al: Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding.: CD007871, 2016.

10）Corredor C, Wasowicz M, Karkouti K, et al: The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia, 70: 715―731, 2015.

11）Meco M, Montisci A, Giustiniano E, et al: Viscoelastic Blood Tests Use in Adult Cardiac Surgery: Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth, 34: 119―127, 2020.

12）Serraino GF, Murphy GJ: Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth, 118: 823―833, 2017.

13）Lodewyks C, Heinrichs J, Grocott HP, et al: Point-of-care viscoelastic hemostatic testing in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. Can J Anaesth, 65: 1333―1347, 2018.

14）Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, et al: Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: Systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth, 64: 109809, 2020.

15）Wikkelsoe AJ, Afshari A, Wetterslev J, et al: Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand, 55: 1174―1189, 2011.

16）Whiting P, Al M, Westwood M, et al: Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess, 19: 1—228, v—vi, 2015.
17）Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery, 88: 312—319, 1999.
18）Kodaka M, Ichikawa J, Ando K, et al: Thromboelastometry and a hemostasis management system are most beneficial for guiding hemostatic therapy in cardiac surgery patients with a EuroSCORE II of ≧ 1.83%: a randomized controlled two-step trial. J Anesth, 34: 666—674, 2020.
19）Karkouti K, Callum J, Wijeysundera DN, et al: Point-of-Care Hemostatic Testing in Cardiac Surgery: A Stepped-Wedge Clustered Randomized Controlled Trial. Circulation, 134: 1152—1162, 2016.
20）Scolletta S, Simioni P, Campagnolo V, et al: Patient blood management in cardiac surgery: The “Granducato algorithm”. Int J Cardiol, 289: 37—42, 2019.
21）Lanigan M, Siers D, Wilkey A, et al: The Use of a Viscoelastic-Based Transfusion Algorithm Significantly Reduces Non-red Blood Cell Transfusion in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Placement or Heart Transplantation: A Single-Center Observational Study. J Cardiothorac Vasc Anesth, 36: 3038—3046, 2022.
22）Erdoes G, Koster A, Meesters MI, et al: The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. Anaesthesia, 74: 1589—1600, 2019.
23）Yamada A, Tamura T, Imaizumi T, et al: Fibcare® shows correlation with fibrinogen levels by the Clauss method during cardiopulmonary bypass. Nagoya J Med Sci, 85: 310—318, 2023.
24）Thomas W, Samama CM, Greinacher A, et al: The utility of viscoelastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 16: 2336—2340, 2018.
25）Bartoszko J, Karkouti K: Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. J Thromb Haemost, 19: 617—632, 2021.
26）Machovec KA, Jooste EH: Pediatric Transfusion Algorithms: Coming to a Cardiac Operating Room Near You. J Cardiothorac Vasc Anesth, 33: 2017—2029, 2019.
27）Baryshnikova E, Di Dedda U, Ranucci M: A Comparative Study of SEER Sonorheometry Versus Standard Coagulation Tests, Rotational Thromboelastometry, and Multiple Electrode Aggregometry in Cardiac Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 33: 1590—1598, 2019.

【外傷】CQ5．大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

●推奨

外傷性大量出血症例に対して，血液粘弾性検査を使用することを弱く推奨する（2C）．その使用は死亡率の低下に有用と考えられる．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	87.5%	C

●解説

外傷症例では，大量出血による凝固因子の喪失・消費に加え，線溶亢進の併存など複雑な凝固障害を呈することが多く，来院時点で重篤な凝固障害を生じていることも珍しくない．また，出血による血圧低下が遷延すると生命予後に大きく影響するため，ショック状態の患者にはしばしばMTPが発動され，大量輸血が行われる．このため，外傷による大量出血治療において，凝固障害を迅速かつ多面的に評価できるVETを活用することは有用と考えられる．

本CQの検証にあたり，外傷性大量出血症例を対象にVETの有用性を評価した大規模RCTはなく，比較的小規模のRCT 2編，観察研究3編，システマティックレビューおよびメタ解析各1編を採択した．

【死亡率（28/30日以内），院内死亡率】

市中外傷症例396例を対象として実施された多施設国際RCT ①では，来院時にRBC：FFP：PC＝1：1：1で輸血するMTPを発動し，その後はSCTまたはVETを指標として，さらに輸血用血液製剤やフィブリノゲン製

剤，クリオプレシピテートなどを追加投与する治療アルゴリズムを用いた．SCT 群（n＝195）と VET 群（n＝201）の受傷後 6 時間，24 時間，28 日，90 日後の死亡率は，それぞれ 11% vs 11%（p＝0.915），17% vs 14%（p＝0.495），28% vs 25%（p＝0.435），31% vs 29%（p＝0.678）と，いずれの時点でも有意差は認められなかった[1]．一方で，市中外傷症例 111 例を対象とした RCT ②では，前出の RCT と同様に MTP 発動後に SCT または VET を指標として治療を実施した結果，SCT 群（n＝55）と VET 群（n＝56）の 28 日死亡率は intension-to-treat 解析で 36.4% vs 19.6%（p＝0.049）と，VET 群で有意に低いことが示された[2]．

観察研究 3 編のうち，米国内の市中外傷症例を対象に VET 導入前後を比較した観察研究①では，SCT 群（n＝87）と VET 群（n＝47）の総死亡率は 36.8% vs 34.0%と有意差は認められなかったが（p＝0.751）．しかし 30 歳未満の症例に注目すると，死亡率は 42.5% vs. 14.3%と VET 群で有意に低下していた（p＝0.045）[3]．また，多変量ロジスティック解析では VET 導入により死亡オッズ比が低下すること（OR 0.33, 95% CI 0.11～0.92, p＝0.033）が示された．英国で行われた VET 導入前後を比較した観察研究②では，SCT 群（n＝126）と比較し，VET 群（n＝175）において 24 時間死亡率が低下し（13% vs 5%；p＝0.006），30 日死亡率も低下していた（25% vs 11%；p＝0.002）[4]．戦闘外傷症例を対象とした観察研究③では，市民および軍人を含む対象に対して VET を導入した結果，死亡率が 13.1%（SCT 群）から 7.3%（VET 群）に低下したと報告されている（p＝0.001）[5]．

RCT　2 編，観察研究 5 編を含むメタ解析においても，SCT 群と比較して VET 治療群の死亡リスク比は 0.75（95% CI 0.59～0.95，p＝0.02）と低いことが示された[6]．

【出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率】

RCT ①では，受傷後 24 時間以内の 10 単位以上（日本の 20 単位以上に相当）の RBC 輸血率は，SCT 群と VET 群で有意差は認められなかった（28% vs 26%；OR 0.91，p＝0.682）[1]．RCT ②では，受傷後 24 時間以内の RBC・FFP・PC 輸血量に有意差はなかったが，クリオプレシピテートの投与量は VET 群で有意に少なかった[2]．

観察研究①では，受傷後 24 時間以内の RBC・FFP 輸血量は VET 群で有意に減少したものの，PC 輸血量は増加していた[3]．この研究のサブ解析では，鈍的外傷の VET 群では PC 輸血量が増加し，鋭的外傷では RBC・FFP 輸血量が増加したという結果が示されており，受傷様式によって輸血療法が異なる可能性が示唆された．観察研究②では，両群で RBC・FFP・PC いずれの輸血量にも有意差は認められなかったが，輸血用血液製剤の廃棄量は VET 群で少なかった[4]．観察研究③では，VET の導入後に RBC・FFP・PC 輸血量が増加し，クリオプレシピテートの投与量が減少する結果が示された[5]．

メタ解析では，VET の導入によって RBC および PC の輸血率はリスク比でそれぞれ 0.74（95% CI 0.67～0.82，p＜0.0001），0.35（95% CI 0.22～0.55，p＜0.0001）と低下したが，輸血量に関しては，RBC は VET 群で減少したものの，FFP・PC には有意差が認められなかった[6]．

本領域における VET の有用性については，1 編の RCT を除き，死亡率または死亡リスクの低下が示されている．しかし，これらの結果は小規模な RCT および観察研究によるものであり，バイアスリスクは高い．採択したシステマティックレビューにおいても，VET を指標とした出血治療が輸血の必要性や死亡率を低下させる可能性はあるものの，「エビデンスレベルは高いとは言えない」と結論付けられている[7]．本領域の臨床研究では，多くの症例が来院時にすでに危機的な状態にあるため，検査結果の盲検化や治療の割り付けが倫理的に困難であり，RCT においても一定のバイアスが生じる可能性がある．また，今回採択した文献では，MTP を先行させている間に検査を実施し，その結果が得られた後に SCT または VET に割り振って治療を行う手法と，初期治療の段階で SCT または VET に割り振る手法が混在しており，輸血率や輸血量に関しても非一貫性が認められた．さらに，VET に基づいた普遍的な治療アルゴリズムや介入のタイミングが確立していないことも，こうしたアウトカムの非一貫性に関与していると考えられる．

文　献

1）Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al: Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. Intensive Care Med, 47: 49—59, 2021.

2）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, 263: 1051—1059, 2015.

3）Mohamed M, Majeske K, Sachwani GR, et al: The impact of early thromboelastography directed therapy in trauma resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 25: 99, 2017.

4）Cochrane C, Chinna S, Um JY, et al: Site-Of-Care Viscoelastic Assay in Major Trauma Improves Outcomes and Is Cost Neutral Compared with Standard Coagulation Tests. Diagnostics (Basel), 10, 2020.
5）Lammers DT, Marenco CW, Morte KR, et al: Viscoelastic testing in combat resuscitation: Is it time for a new standard? J Trauma Acute Care Surg, 89: 145―152, 2020.
6）Bugaev N, Como JJ, Golani G, et al: Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg, 89: 999―1017, 2020.
7）Zhu Z, Yu Y, Hong K, et al: Utility of viscoelastic hemostatic assay to guide hemostatic resuscitation in trauma patients: a systematic review. World J Emerg Surg, 17: 48, 2022.

【産科】CQ5．大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

●推奨

産科大量出血症例に対して，血液粘弾性検査に基づく治療は輸血率や輸血量の減少に有用である可能性があるが，その推奨は提示できない（D）．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
5	88.8%	D

●解説

産科出血では，凝固障害が急激に進行することが多く，さらに循環抑制と凝固障害が同時に進行する場合もある．大量出血治療においてVETを活用することで，凝固障害を迅速かつ多面的に評価できるため，その有用性が期待される．

本CQの検証にあたり，産科大量出血患者を対象にVETの有用性を評価した大規模RCTはなく，RCT 1編，観察研究1編，システマティックレビューおよびメタ解析各1編を採択した．

【死亡率（28/30日以内），院内死亡率】

死亡率を検討した文献は，RCT 1編（n＝49）と観察研究4編（n＝1,905）をメタ解析した報告のみである[1]．この中で，分娩後異常出血症例を対象にROTEMを指標とした輸血療法を行った群とSCTや出血量を指標とした輸血療法を行った群を比較しているが，全ての研究で死亡率がゼロであったため，本CQの評価項目の一つである死亡率については評価できなかった．

【出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率】

前出のメタ解析では，VETを指標とした輸血療法により，RBC（OR　0.70，95% CI　0.55～0.88），FFP（OR 0.07，95% CI 0.04～0.14），PC（OR 0.51，95% CI 0.28～0.91）いずれの輸血率も有意に低下することが示された．また，VET群では止血目的の緊急子宮全摘術の頻度が低く（OR 0.55，95% CI 0.32～0.95），輸血関連循環過負荷（Transfusion associated circulatory overload：TACO）の頻度も低いことが示された（OR 0.03，95% CI 0.00～0.05）．しかしながら，このメタ解析に含まれたRCTは途中で中止されており，結果の大部分は観察研究から導かれたものであり，そのバイアスリスクは高いと考えられる．

本CQで採択したRCT 1編（n＝55）では，分娩後に1,000～1,500m*l*以上の出血が持続する症例に対し，ROTEMのFIBTEM　A5（波形出現から5分後の振幅）≦15mmを閾値としてフィブリノゲン製剤またはプラセボを投与し，その後の輸血量および出血量を比較した．その結果，フィブリノゲン群（n＝28）では出血量が少ない傾向を示したものの，有意差は認められず，輸血率も全ての製剤において有意差はなかった[2]．しかし，この研究のサブ解析では，止血に必要な条件として「A5＞12mm」または「フィブリノゲン濃度＞200mg/d*l*」で十分であることが示され，15mmという閾値設定が高すぎたと結論づけられた．また，本CQで採択した多施設前向き観察研究1編では，分娩後出血が800～1,500m*l*に達した時点でFIBTEMを測定し，2,000m*l*以上の出血・8単位以上のRBC輸血・子宮動脈塞栓や子宮摘出などの侵襲的治療のいずれかを満たす症例を重度出血症例と定義して，A5の予測指標としての有用性を検証した[3]．その結果，A5≦12mmの陽性的中率は22.5%であったのに対し，フィブリノゲン濃度≦200mg/d*l*の陽性的中率は50%であり，出血量1,500m*l*以下の時点で測定したFIBTEMの重症化予測指標としての有用性は限定的であることが示された．さらに，本CQで採択したシステマティックレビュー1編では，産科領域におけるROTEMまたはTEG使用に関する臨床研究93編をまとめている．その中の各研究では，正常妊娠時の過凝固，帝王切開時の凝固変化，産科麻酔，抗凝固薬の評価，血栓症リスクの評価，正常妊

娠時の基準値，分娩後出血治療など，多岐にわたるテーマでVETの有用性について言及されているものの，適切な解析に基づいた結果が示されていないため[4]，本CQに対する明確な回答は得られなかった．

この領域における臨床研究の多くは，分娩後異常出血を対象としており，メタ解析ではVETの導入により輸血率が低下することが示されている．しかし，産科異常出血には，弛緩出血などの出血が先行する病態だけでなく，常位胎盤早期剝離や子宮型羊水塞栓など出血が先行せずに急激にDICに移行して止血困難に陥る病態も存在する．そのため，VET，SCTを問わず，凝固検査による評価・介入のタイミング，検査項目，治療介入の閾値設定は，病態に応じて適切に判断する必要があると考えられる．

文　献

1）Yamada A, Tamura T, Imaizumi T, et al: Fibcare® shows correlation with fibrinogen levels by the Clauss method during cardiopulmonary bypass. Nagoya J Med Sci, 85: 310—318, 2023.

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, 119: 411—421, 2017.

3）Ramler PI, Gillissen A, Henriquez DDCA, et al: Clinical value of early viscoelastometric point-of-care testing during postpartum hemorrhage for the prediction of severity of bleeding: A multicenter prospective cohort study in the Netherlands. Acta Obstet Gynecol Scand, 100: 1656—1664, 2021.

4）Amgalan A, Allen T, Othman M, et al: Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. J Thromb Haemost, 18: 1813—1838, 2020.

【その他の領域】CQ5．大量出血症例に血液粘弾性検査の使用は推奨されるか？

●推奨

その他の臨床領域では，特に肝移植手術や脊椎手術などの出血が予想される手術において，血液粘弾性検査を使用することを弱く推奨する（2C）．その使用は輸血率・輸血量の減少に有用と考えられる．

推奨		
推奨度	合意率	エビデンスの強さ
2	87.5%	C

●解説

本CQの検証にあたり，心臓血管外科・外傷・産科以外の臨床領域での大量出血症例を対象としてVETの有効性を評価した大規模RCTはなく，小規模RCTのメタ解析1編，観察研究5編を採択した．

【死亡率（28/30日以内），院内死亡率】

肝硬変症例の観血的処置・手術に伴う出血治療におけるVETの有用性を検証した7編のRCTのメタ解析（n＝421）では，28日または30日死亡率に有意差は認められなかった（SCT群12.0% vs VET群14.3%）．また，追跡期間は28日から3年と幅はあるものの，全死亡率にも有意差はなかった（RR 1.04，95% CI 0.74〜1.45）[1]．肝移植症例を対象とした観察研究（各群n＝34）では，30日死亡率および60日死亡率はSCT群・VET群ともに2.9%であり，有意差は認められなかった[2]．肺移植症例を対象とした研究（SCT群：n＝47，VET群：n＝46）においても，院内死亡率はSCT群6%，VET群2%と有意差はなく（p＝0.617）[3]，VETの導入が死亡率に影響を及ぼすことは示されなかった．

【出血量，輸血必要量，同種血輸血回避率】

前出の肝硬変症例に関するメタ解析では，VET群においてFFPおよびPCの輸血率が低下しており，そのリスク比はそれぞれ0.52（95% CI 0.35〜0.77），0.34（95% CI 0.16〜0.73）であった[1]．また，クリオプレシピテートの投与量も有意に減少していた（平均差：−7.13単位，95% CI −14.2〜−0.07）．一方で，術後再出血率に有意差はなく（リスク比：1.05，95% CI 0.94〜1.17），VETの使用により再出血リスクを高めることなく輸血率・輸血量を低下させることが示された．

肝移植症例を対象とした観察研究では，2つの研究でFFP輸血量やクリオプレシピテートの投与量がVET群で有意に少なかったことが示されたが[2)4)]，別の研究では，総輸血量や製剤別輸血量に有意差は認められなかった[5]．

脊椎手術症例を対象とした観察研究では，SCT群とVET群をTXA投与の有無でさらに2群に分け，4群で出血量・輸血量を比較した[6]．その結果，TXAを使用しなかった場合は，VET群の出血量（中央値）が有意に少なく（SCT群1.5*l*［1.0〜4.5*l*］vs VET群1*l*［0.2〜6*l*］；p＝0.0005），輸血量には有意差はなかった．TXAを使用

した場合は，出血量に有意差はなかったが（SCT 群 2.9*l*［0.7～7*l*］vs VET 群 2.6*l*［0.9～5.4*l*］；p＝0.21），FFP の輸血量（中央値）は VET 群で減少し（SCT 群 0 単位［0～4 単位］vs VET 群 2.5 単位［0～13 単位］；p＜0.0002）（1 単位は全血 400m*l* 由来），クリオプレシピテートの投与量（中央値）は増加することが示された（SCT 群 1 単位［0～4 単位］vs VET 群 0 単位［0～2 単位］，p＜0.05）．この 2 群間での使用製剤の違いは，VET 群で ROTEM の使用により低フィブリノゲン血症が凝固障害の主要因であると判明したことが影響したと報告されている．

今回の対象文献は，肝移植手術症例を対象とした研究が主体であり，VET の導入によって FFP，PC，クリオプレシピテートなどの血漿成分を含む製剤の輸血率・輸血量が減少することが示されている．一方で，周術期出血量は SCT と同等または減少することが示されており，VET の活用は過剰な輸血を回避し，適切な出血治療に寄与する可能性がある．しかしながら，VET による評価や介入のタイミング，検査項目，治療介入の閾値設定は，病態や術式によって異なるため，普遍的な治療アルゴリズムは確立しておらず，今後の研究が求められる．

文　献

1）Tangcheewinsirikul N, Moonla C, Uaprasert N, et al: Viscoelastometric versus standard coagulation tests to guide periprocedural transfusion in adults with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vox Sang, 117: 553—561, 2022.
2）Smart L, Mumtaz K, Scharpf D, et al: Rotational Thromboelastometry or Conventional Coagulation Tests in Liver Transplantation: Comparing Blood Loss, Transfusions, and Cost. Ann Hepatol, 16: 916—923, 2017.
3）Smith I, Pearse BL, Faulke DJ, et al: Targeted Bleeding Management Reduces the Requirements for Blood Component Therapy in Lung Transplant Recipients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 31: 426—433, 2017.
4）Scarlatescu E, Kietaibl SA, Tomescu DR: The effect of a viscoelastic-guided bleeding algorithm implementation on blood products use in adult liver transplant patients. A propensity score-matched before-after study. Transfus Apher Sci, 61: 103322, 2022.
5）Gaspari R, Teofili L, Aceto P, et al: Thromboelastography does not reduce transfusion requirements in liver transplantation: A propensity score-matched study. J Clin Anesth, 69: 110154, 2021.
6）Naik BI, Pajewski TN, Bogdonoff DI, et al: Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. J Neurosurg Spine, 23: 239—249, 2015.

第 2 版での変更点：旧版との比較

●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（新版：第 2 版）
推奨度まとめ

CQ	心臓血管外科領域	外傷領域	産科領域	その他の領域
1. フィブリノゲン濃縮製剤				
Cryo・Fib 製剤の投与	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）	弱く推奨*（2D: Fib 製剤）
トリガー値 （血漿 Fib 濃度）	150 mg/dl	150 mg/dl （大量出血の高リスク時）	150〜200 mg/dl（2C）	— *Cryo：推奨提示なし
2. MTP（輸血時の FFP：PC：RBC の最適投与比）				
MTP の使用	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）
最適投与比	1：1：1（1C） （少なくとも FFP/RBC≧1）	1：1：1（2C） （少なくとも FFP/RBC≧0.5, PC/RBC≧0.5）	FFP/RBC≧1（2C） —	推奨提示なし —
3. PCC と rFVIIa（凝固因子濃縮製剤）				
PCC の投与	弱く推奨（2C：治療的投与） （CPB 離脱後の危機的出血）	非使用を弱く推奨（2C）	推奨提示なし（D）	推奨提示なし（D） 強く推奨（1B：ワルファリン有）
rFVIIa の投与	非使用を強く推奨（1B） （予防投与しない） 再投与しない（2B）	非使用を弱く推奨（2C） —	弱く推奨（2C） （危機的出血に限定） —	推奨提示なし（D） —
4. 抗線溶療法				
TXA の静脈内投与	弱く推奨（2C） （高用量での痙攣に注意）	弱く推奨（2B） （受傷後 3 時間以内に投与）	弱く推奨（2B） （産後 3 時間以内に投与）	弱く推奨（2B） （出血が予想される場合）
5. 血液粘弾性検査（POCT）				
検査の使用	強く推奨（1B）	弱く推奨（2C）	推奨提示なし（D）	弱く推奨（2C）

【略語】
Cryo：クリオプレシピテート
CPB：Cardio-pulmonary bypass（人工心肺装置）
Fib：フィブリノゲン
MTP：Massive transfusion protocol（大量輸血プロトコール）
PCC：プロトロンビン複合体製剤
POCT：Point of care testing
rFVIIa：活性型第 VII 因子製剤
TXA：トラネキサム酸

【推奨度】
推奨の強さ；
「1」：強く推奨する
「2」：弱く推奨する
エビデンスの確実性；
A（高）：治療（検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が高い
B（中）：治療（検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が中程度
C（低）：治療（検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性が低い
D（非常に低い）：治療（検査）の効果推定が推奨を支持する適切さの確実性がほぼない

●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（初版）
推奨度まとめ

CQ	心臓血管外科領域	外傷領域	産科領域	その他の領域
1. フィブリノゲン製剤				
Cryo・Fib 製剤の投与	弱く推奨（2C）	弱く推奨（2C）	使用を提案（2C）	推奨*（2C: Fib 製剤）
トリガー値 （血漿 Fib 濃度）	150 mg/dl POCT でのモニタリング（1B）	150 mg/dl —	150〜200 mg/dl（2C） —	— *Cryo：結論保留
2. MTP（輸血時の FFP：PC：RCC の最適投与比）				
MTP の使用	弱く推奨（2C）	強く推奨（1C）	有効（2C）	弱く推奨（2C）
最適投与比	1：1：1（1C） （少なくとも FFP/RCC≧1）	1：1：1（1C） （少なくとも≧1：1：2）	FFP/RCC≧1（2C） —	結論保留 —
3. PCC と rFVIIa（凝固因子濃縮製剤）				
PCC の投与	弱く推奨（2C：ワルファリン無） 強く推奨（1B：ワルファリン有）	不明（D） —	推奨しない（D） —	推奨なし（D：ワルファリン無） 強く推奨（1B：ワルファリン有）
rFVIIa の投与	弱く推奨（2C） 予防投与しない（1B） 再投与しない（2B）	非使用を弱く推奨（2C） — —	推奨（2C） （危機的出血に限定） —	非使用を推奨（2D） — —
4. 抗線溶療法				
TXA の投与	弱く推奨（2C） （高用量での痙攣に注意）	弱く推奨（2B） （発症後 3 時間以内に投与）	使用を提案（2B） （産後 3 時間以内に投与）	推奨（2B） （出血が予想される場合）

【略語】
Cryo：クリオプレシピテート
CPB：Cardio-pulmonary bypass（人工心肺装置）
Fib：フィブリノゲン
MTP：Massive transfusion protocol（大量輸血プロトコール）
PCC：プロトロンビン複合体製剤
POCT：Point of care testing
rFVIIa：活性型第 VII 因子製剤
TXA：トラネキサム酸

【推奨度】
推奨の強さ；
「1」：強く推奨する
「2」：弱く推奨する（提案する）
エビデンスの強さ；
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

GUIDELINES FOR APPROPRIATE TRANSFUSION IN PATIENTS WITH MASSIVE BLEEDING (SECOND EDITION)

Masanori Matsumoto[1)], *Tomohiko Sato*[2)], *Makoto Aoki*[3)], *Yosuke Inoue*[4)], *Tatsuki Uemura*[5)], *Kenji Okada*[6)], *Satoru Ogawa*[7)], *Nobuyuki Katori*[8)], *Shigeki Kushimoto*[9)], *Nobuyuki Saito*[10)], *Keita Shibahashi*[11)], *Hideyuki Shimizu*[12)], *Sho Takakura*[13)], *Jun Takeda*[14)], *Takahiro Tamura*[15)], *Kimitoshi Nishiwaki*[16)], *Shintaro Makino*[17)], *Shigetaka Matsunaga*[18)], *Takeshi Matsumoto*[19)], *Kenji Minatoya*[20)], *Tetsuya Yumoto*[21)] *and Tadashi Matsushita*[22)]

[1)]Department of Blood Transfusion Medicine & Department of Hematology, Nara Medical University

[2)]Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, The Jikei University Hospital

[3)]Advanced Medical Emergency Department and Critical Care Center, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

[4)]Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

[5)]Department of Emergency Medicine and Critical Care, National Center for Global Health and Medicine, Japan Institute for Health Security

[6)]Department of Surgery, Division of Cardiovascular Medicine Surgery, Kobe University Graduate School of Medicine

[7)]Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

[8)]Department of Anesthesiology, The Jikei University School of Medicine

[9)]Division of Emergency and Critical Care Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

[10)]Shock and Trauma Center, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

[11)]Tertiary Emergency Medical Center, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

[12)]Department of Cardiovascular Surgery, Keio University

[13)]Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Hospital

[14)]Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Faculty of Medicine

[15)]Department of Anesthesiology, Nagoya University Graduate School of Medicine

[16)]Nagoya University

[17)]Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Urayasu Hospital

[18)]Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

[19)]Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

[20)]Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University

[21)]Advanced Critical Care and Emergency Medical Center, Okayama University Hospital

[22)]Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

Keywords:

Massive bleeding, Fibrinogen concentrate, Massive transfusion protocol, Anti-fibrinolytic therapy, Viscoelastic testing

©2025 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: https://yuketsu.jstmct.or.jp/