

## 2. 使用指針

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度及び合併症の有無により決定することを基本とする。

特に、血小板数の減少は重要ではあるが、そのみから安易に一律に決定すべきではない。

なお、出血ないし出血傾向が血小板数の減少又は機能異常によるものではない場合（特に血管損傷）には、血小板輸血の適応とはならない。

なお、本指針に示された血小板数の設定はあくまでも目安であって、すべての症例に合致するものではないことに留意すべきである。

### 二前版記載の小見出し2)のネームと内容の一部削除二

血小板輸血を行う場合には、必ず事前に血小板数を測定する。

血小板輸血の適応を決定するに当たって、血小板数と出血症状の大略の関係を理解しておく必要がある。

一般に、血小板数が5万/ $\mu$ L以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない。

血小板数が2-5万/ $\mu$ Lでは、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。

血小板数が2万/ $\mu$ L以下ではしばしば重篤な出血をみるため、多くの場合には血小板輸血が必要となる。

しかし、慢性に経過している血小板減少症（再生不良性貧血など）で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が5千-1万/ $\mu$ Lであっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避けるべきである。[4. 3] f. (2) 参照]

なお、出血傾向の原因は、単に血小板数の減少のみではないことから、必要に応じて凝固・線溶系検査などを行う。

#### a. 活動性出血

血小板減少による重篤な活動性出血を認める場合（特に網膜、中枢神経系、肺、消化管などの出血）には、原疾患の治療を十分に行うとともに、血小板数を5万/ $\mu$ L以上に維持するように血小板輸血を行う。

#### b. 外科手術の術前状態

待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴

う処置では、術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。とくに、骨髄穿刺や抜歯など局所の止血が容易な手技においては血小板数を 1-2 万/ $\mu$ L 程度で安全に施行できる。頭蓋内の手術のように局所での止血が困難な特殊な領域の手術では、7-10 万/ $\mu$ L 以上であることが望ましい。

血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以下では、手術の内容により、濃厚血小板を準備したり、術前に血小板輸血を行うか否かの判断をする。その際、血小板数の減少を来す基礎疾患があれば、術前にその治療を行う。

慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向を伴う患者では、手術により大量の出血をみることがある。術前から出血傾向の原因を十分に検討し、必要に応じて血小板輸血も考慮する。

#### c. 人工心肺使用手術時の周術期管理

心臓手術患者の術前状態については、待機的手術患者と同様に考えて対処する。人工心肺使用時にみられる血小板減少は、人工心肺使用時間と比例する。また、血小板減少は術後 1-2 日で最低となるが、通常は 3 万/ $\mu$ L 以下になることはまれである。

術中・術後を通して血小板数が 3 万/ $\mu$ L 以下に低下している場合には、血小板輸血の適応である。

なお、複雑な心大血管手術で長時間（3 時間以上）の人工心肺使用例、再手術などで広範な癒着剥離を要する例、及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例の中には、人工心肺使用後に血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な出血（oozing など）をみることがある。このような場合には、血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上になるように血小板輸血を行う。

#### d. 大量輸血時

急速失血により 24 時間以内に循環血液量相当量ないし 2 倍量以上の大量輸血が行われると、血液の希釈により血小板数の減少や機能異常のために、細血管性の出血を来すことがある。

止血困難な出血症状とともに血小板減少を認める場合には、血小板輸血の適応となる。

#### e. 播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation, DIC）

出血傾向の強く現れる可能性のある DIC（基礎疾患が白血病，癌，産科的疾患，重症感染症など）で、血小板数が急速に 5 万/ $\mu$ L 以下へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応となる。DIC の他の治療とともに、必要に応じて新鮮凍結血漿も併用する。

なお、血栓による臓器症状が強く現れる DIC では、血小板輸血には慎重であるべきであ

る。

慢性 DIC については、血小板輸血の適応はない。

(DIC の診断基準については参考資料 2 を参照)

## f. 血液疾患

頻回・多量の血小板輸血を要することが多いことから、同種抗体の産生を予防する方策を必要とする。

### (1) 造血器腫瘍

急性白血病・悪性リンパ腫などの寛解導入療法においては、急速に血小板数が低下してくるので、定期的に血小板数を測定し、多くの場合 1-2 万/ $\mu$ L 以上に維持するように、計画的に血小板輸血を行う。通常、週 2-3 回の血小板輸血を必要とする。とくに、急性白血病 (M3 を除く) においては、安定した状態 (発熱や重症感染症などを合併していない) であれば、血小板数を 1 万/ $\mu$ L 以上に維持すれば十分とされる。<sup>1)</sup>

HLA 抗体が存在しなくとも、発熱、感染症、脾腫大、DIC、免疫複合体などの存在する場合には、血小板の輸血後回収率・半減期は低下することから、血小板数を 2 万/ $\mu$ L 以上に保つためには、より頻回あるいは大量の血小板輸血を必要とすることが多いが、時には血小板輸血不応状態となり、その維持が困難なこともある。

### (2) 再生不良性貧血・骨髄異形成症候群

これらの疾患では、血小板減少は慢性に経過することが多く、血小板数が 5 千/ $\mu$ L 以上あって出血症状が皮下出血斑程度の軽微な場合には、血小板輸血の適応とはならない。血小板抗体の産生を考慮し、安易に血小板輸血を行うべきではない。

しかし、血小板数が 5 千/ $\mu$ L 前後ないしそれ以下に低下する場合には、重篤な出血をみる頻度が高くなるので、血小板輸血の適応となる。血小板輸血を行い、血小板数を 1 万/ $\mu$ L 以上に保つように努めるが、維持が困難なこともある。

なお、感染症を合併して血小板数の減少をみる場合には、出血傾向が増強することが多いので、(1) の「造血器腫瘍」に準じて血小板輸血を行う。

### (3) 免疫性血小板減少症

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) は、通常は血小板輸血の対象とはならない。ITP で外科的処置を行う場合には、輸血による血小板数の増加は期待できないことが多く、まずステロイド剤あるいは静注用の免疫グロブリン製剤

の事前投与を行う。これらの薬剤の効果が不十分で大量出血の予測される場合には、血小板輸血の適応となり、通常より多量の輸血を必要とすることもある。

また、IPTの母親から生まれた新生児で重篤な血小板減少症をみる場合には、交換輸血とともに血小板輸血を必要とすることがある。

血小板特異抗原の母児間不適合による新生児同種免疫性血小板減少症（neonatal alloimmune thrombocytopenia, NAIT）で、重篤な血小板減少をみる場合には、血小板特異抗原同型の血小板輸血を行う。このような濃厚血小板が入手し得ない場合には、母親由来の血小板の輸血が有効である。輸血後紫斑病（posttransfusion purpura, PTP）では、血小板輸血の適応はなく、血小板特異抗原同型の血小板輸血でも無効である。

#### **(4) 血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）および溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome, HUS）**

TTPとHUSでは、血小板輸血により症状の悪化をみることがあるので、原則として血小板輸血の適応とはならない。

#### **(5) 血小板機能異常症**

血小板機能異常症（血小板無力症、抗血小板療法など）での出血症状の程度は症例によって様々であり、また、血小板同種抗体産生の可能性もあることから、重篤な出血ないし止血困難な場合にのみ血小板輸血の適応となる。

### **g. 固形腫瘍**

固形腫瘍に対して強力な化学療法を行う場合には、急速に血小板数が減少することがあるので、頻回に血小板数を測定する。

血小板数が2万/ $\mu\text{L}$ 以下に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が2万/ $\mu\text{L}$ 以上になるように血小板輸血を行う。

化学療法を中止後に、血小板数が輸血のためではなく2万/ $\mu\text{L}$ 以上に増加した場合には、回復期に入ったものと考えられることから、それ以降の血小板輸血は不要ことが多い。

### **h. 造血幹細胞移植（骨髄移植）**

同種骨髄移植あるいは自己造血幹細胞移植後に骨髄機能が回復するまでの期間は、計画的に血小板輸血を行って、血小板数を2万/ $\mu\text{L}$ 以上に保つ。

出血症状があれば血小板輸血を追加する。

## ※ 基本的な適応基準

### 出血予防

造血機能を高度に低下させる前処置を用いた造血幹細胞移植後は、患者血小板数が減少するので、出血予防のために濃厚血小板（PC：platelet concentrate）の輸血が必要になる。PCの適応は患者血小板値と臨床症状を参考にする。通常、出血予防のためには患者血小板値が1〜2万/ $\mu$ L以下の場合がPCの適応になる。ただし、感染症、発熱、播種性血管内凝固症候群などの合併症がある場合は出血傾向が増強するので注意する。患者血小板値を測定し、その結果で当日のPCの適応を決定し輸血することが望まれる（トリガー輸血）。ただし、連日の採血による患者への負担を考慮し、また、定型的な造血幹細胞移植では血小板が減少する期間を予測できるので、週単位でのPC輸血を計画できる場合が多い。この場合は、1週間に2〜3回の頻度で1回の輸血量としては10単位が推奨される。

### i. 血小板輸血不応状態（HLA 適合血小板輸血）

血小板輸血後に血小板数の増加しない状態を血小板輸血不応状態という。

血小板数の増加しない原因には、同種抗体などの免疫学的機序によるものと、発熱、感染症、DIC、脾腫大などの非免疫学的機序によるものがある。

免疫学的機序による不応状態の大部分は HLA 抗体によるもので、一部に血小板特異抗体が関与するものがある。

HLA 抗体による血小板輸血不応状態では、HLA 適合濃厚血小板を輸血すると、血小板数の増加をみることが多い。白血病、再生不良貧血などで通常の濃厚血小板を輸血し、輸血後1時間前後の血小板数の増加が2回以上にわたってほとんど認められず、HLA 抗体が検出される場合には、HLA 適合血小板輸血の適応となる。

なお、HLA 抗体は経過中に陰性化し、通常の濃厚血小板が有効となることがあるので、経時的に検査することが望まれる。

HLA 適合濃厚血小板の供給には特定の供血者に多大な負担を課すことから、その適応に当たっては適切かつ慎重な判断が必要である。

非免疫学的機序による血小板輸血不応状態では、原則として HLA 適合血小板輸血の適応はない。

HLA 適合濃厚血小板が入手し得ない場合や無効の場合、あるいは非免疫学的機序による血小板輸血不応状態にあり、出血を認める場合には、通常の濃厚血小板を輸血して経過をみる。

### 3. 投与量

患者の血小板数，循環血液量，重症度などから，目的とする血小板数の上昇に必要とされる投与量を決める。血小板輸血直後の予測血小板増加数（/ $\mu\text{L}$ ）は次式により算出する。  
体重 25kg 以下の小児では 10 単位を 3-4 時間かけて輸血する。

$$\begin{aligned} & \text{予測血小板増加数(}/\mu\text{L)} \\ &= \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量(mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3} \\ & \quad (\text{2/3 は輸血された血小板が脾臓に補足されるための補正係数}) \\ & \quad (\text{循環血液量は体重の 1/13 とする}) \end{aligned}$$

例えば，濃厚血小板 5 単位（ $1.0 \times 10^{11}$  個以上の血小板を含有）を循環血液量 5,000mL（体重 65kg）の患者に輸血すると，直後には輸血前の血小板数より 13,500/ $\mu\text{L}$  以上増加することが見込まれる。

### 4. 効果の評価

血小板輸血実施後には，輸血効果について臨床症状の改善の有無及び血小板数増加の程度を評価する。

血小板数増加の評価は，血小板輸血後 1 時間前後あるいは翌朝か 24 時間後の補正血小板増加数（corrected count increment, CCI）により行う。CCI は次式により算出する。

$$\begin{aligned} & \text{CCI(}/\mu\text{L)} \\ &= \frac{\text{輸血血小板増加数(}/\mu\text{L)} \times \text{体表面積(m}^2\text{)}}{\text{輸血量血小板総数}(\times 10^{11})} \end{aligned}$$

通常の場合などない場合には，血小板輸血後 1 時間前後の CCI は，少なくとも 7,500-10,000/ $\mu\text{L}$  以上である。

引き続き血小板輸血を繰り返す場合には，これらの評価に基づいて以後の輸血計画を立てることとし，漫然とした継続的な血小板輸血を行うべきではない。

### 5. 使用上の注意事項

#### (1) 一般的使用方法

濃厚血小板を使用する場合には，輸血セットを使用するが，特に血小板輸血セット（小型）を使用することが望ましい。

赤血球や血漿製剤の輸血に使用した輸血セットを引き続き血小板輸血に使用すべきではない。

## (2) 白血球除去フィルター

平成16年10月25日以降、成分採血由来濃厚血小板は全て白血球除去製剤となっており、ベッドサイドでの濃厚血小板用の白血球除去フィルターの使用は不要である。但し、赤血球製剤を使用する場合は、赤血球製剤用の白血球除去フィルターを使用して輸血するか、白血球除去赤血球製剤を使用する。

## (3) 放射線照射

輸血後移植片対宿主病（PT-GVHD）の発症の危険性を考慮し、放射線を照射（15～50Gy）した濃厚血小板を使用すべきであり、赤血球製剤を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。

## (4) 高単位製剤

血小板輸血に伴う感染症あるいは抗原感作の機会を少なくするためには、成分採血由来の高単位製剤の使用が望ましい。

## (5) サイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性 濃厚血小板

CMV 抗体陰性の妊婦、あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた極小未熟児に血小板輸血する場合には、CMV 抗体陰性の濃厚血小板を使用する。

造血幹細胞移植時に患者と造血幹細胞提供者の両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の濃厚血小板を使用する。

CMV 感染の予防には、白血球除去フィルターの使用が有効な場合がある。

## (6) HLA 適合濃厚血小板

同種免疫抗体による血小板輸血不応状態に対しては、HLA 適合濃厚血小板が有効な場合が多い。[4.3] i. 参照]

なお、血小板輸血不応状態には、血小板特異抗体によるものもある。

## (7) ABO 式・Rh 式血液型と交差適合試験（赤血球）

原則として、ABO 式血液型の同型の濃厚血小板を使用する。

患者が Rh 陰性の場合には、Rh 陰性の濃厚血小板を使用することが望ましく、特に妊娠可能

な女性では推奨される。しかし、赤血球をほとんど含まない場合には、Rh 陽性の濃厚血小板を使用してもよい。

この場合には、混入している赤血球量に応じて高力価抗 Rh 人免疫グロブリン (RHIG) を投与することにより、抗 D 抗体の産生を予防できる場合がある。

通常の血小板輸血の効果がなく、HLA 抗体が認められる場合には、HLA 適合濃厚血小板を使用する。この場合にも、ABO 式血液型の同型の濃厚血小板を使用することを原則とする。しかし、ABO 式血液型不適合の濃厚血小板を使用しなければならない場合には、濃厚血小板中の抗 A、抗 B 凝集素価に配慮する必要がある。

さらに、患者の抗 A、抗 B 凝集素価が極めて高い場合には、ABO 式血液型不適合血小板輸血が無効のことが多いので、留意すべきである。

なお、赤血球をほとんど含まない濃厚血小板を使用する場合には、赤血球のクロスマッチ試験を省略してもよい。

## 6. 不適切な使用

末期患者に対しては、患者の生命の尊厳という観点からも、必要以上の延命処置は控えるという考え方が尊重されており、血小板輸血療法といえどもその例外ではない。

単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

### 文献

1) C A Schiffer, K. C. Anderson, C. L. Bennett, S. Bemstein, L. S. Elting, M. Goldsmith, M. Goldstein, H. Hume, J. J. McCullough, R. E. McIntyre, B. L. Powell, J. M. Rainey, S. D. Rowley, P. Rebutta, M. b. Troner, and A. H. Wagon : Platelet Transfusion for Patients With Cancer : Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19 : 1519-1538, 2001

## IV 新鮮凍結血漿の適正使用

### 1. 目的

新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma : FFP) の投与は、血漿因子の欠乏による病態の改善を目的に行う。特に、凝固因子を補充することにより、出血の予防や止血の促進効果 (予防的投与と治療的投与)をもたらすことにある。

### 2. 新鮮凍結血漿 (FFP) の製法と性状

全血より分離された血漿あるいは成分採血により採取された血漿を採血後 6 時間以内に -20℃以下に置き、速やかに凍結したものである。その容量は、約 80mL (1 単位)、約 160mL



(2 単位) 及び約 450mL (5 単位) がある。有効期間は採血後-20℃以下の凍結保存で1年間である。

FFP の組成は、採血時に混合した血液保存液 (全血液由来は ACD-A 液又は CPE 液、成分採血由来は ACD-A 液を使用) により異なる (表 3)。含有成分は血液保存液により希釈されて、単位容積当たりの濃度は正常血漿と比較して、およそ 10-15% 低下している。例えば、アルブミン濃度は約 4.0g/dL (全量約 3g) と低くなっている。一方、ナトリウム濃度は血液保存液中のクエン酸ナトリウムの添加により増量している。また、血漿中の凝固因子活性の個人差は大きいが、FFP 中でもほぼ同様な凝固因子活性が含まれている。ただし、不安定な因子である凝固第 V、Ⅷ因子活性はわずかながら低下する。凍結時には少量の血小板、赤血球及び白血球が混在しているが、凍結融解によりほとんどの細胞は破壊される。正常血漿 1mL 中に含まれる凝固因子活性を 1 単位 (100%) という。なお、新鮮凍結血漿は、感染性の病原体に対する不活化処理がなされていないことから、輸血感染症を伝播する危険性を有していることに留意する必要がある。

表 3 新鮮凍結血漿と正常血液の性状比較

	新鮮凍結血漿 <sup>1)</sup>			正常血清 <sup>2)</sup>
	200mL 全血採血由来 (n=20)	400mL 全血採血由来 (n=10)	成分採血由来 (n=10)	
Na (mEq/L)	174 ± 5	175 ± 4	153 ± 4	137 ~ 145
Cl (mEq/L)	81 ± 9	75 ± 2	76 ± 3	99 ~ 107
グルコース (mg/mL)	362 ± 20	352 ± 19	366 ± 35	70 ~ 110
浸透圧 (mOsm/kgH <sub>2</sub> O)	290 ± 12	314 ± 1	297 ± 3	276 ~ 292
pH	7.40 ± 0.03	7.38 ± 0.03	7.29 ± 0.10	7.31 ~ 7.51
無機リン (mg/mL)	10 ± 1	10 ± 1	3.4 ± 0.8	2.4 ~ 4.3
総蛋白 (g/dL)	6.3 ± 0.6	6.0 ± 0.2	5.6 ± 0.2	6.8 ~ 8.2
アルブミン (g/dL)	4.0 ± 0.3	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.3	4.0 ~ 5.0
フィブリノゲン (g/dL)	244 ± 19	238 ± 21	256 ± 60	150 ~ 400 <sup>3)</sup>

平均±標準偏差 1) 日本赤十字社: Blood Information, No 1, 1987  
 2) 標準値, SRL: SRL 臨床検査ハンドブック, 1996  
 3) 血漿での測定値

### 3. 使用指針

凝固因子の補充による治療的投与を主目的とする。FFP の投与は、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは代替医薬品 (リコンビナント製剤など) がない場合にのみ、適応となる。投与に当たっては、投与前にプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びフィブリノゲン値を測定することを原則とする。また、FFP の予防的投

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

## 1) 凝固因子の補充

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

### i. 複合型凝固障害

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ii. 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症

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

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

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

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

## (2) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 以下) の場合

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

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

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

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

## 2) 凝固阻害因子や線溶因子の補充

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

## 3) 血漿因子の補充 (PT 及び APTT が正常な場合)

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

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

#### 4. 投与量

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

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