

論文種類：ガイドライン

科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿（FFP）の使用ガイドライン
【改訂第2版】

Guideline for the use of fresh frozen plasma based on scientific
evidence (Revised second version)

松下 正*

名古屋大学医学部附属病院 輸血部

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

長谷川 雄一

筑波大学 医学医療系 附属病院輸血部

Department of Transfusion Medicine, University of Tsukuba Hospital

玉井 佳子

弘前大学医学部附属病院 輸血部

Division of Blood Transfusion Medicine, Hirosaki University Hospital

宮田 茂樹

国立循環器病研究センター 臨床検査部、輸血管理室

Department of Clinical Laboratory Medicine and Division of Transfusion
Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

安村 敏

富山大学附属病院 検査・輸血細胞治療部

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Toyama University
Hospital

山本 晃士

埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical

Centre, Saitama Medical University

松本 雅則

奈良県立医科大学 輸血部

Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

***責任著者連絡先：**

松下 正 (Tadashi Matsushita, M.D.)

名古屋大学医学部附属病院

輸血部 教授

輸血部長

検査部長

Tel:052-744-2656

FAX:052-744-2610

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65

中央診療棟 3 階

Department of Transfusion Medicine

Nagoya University Hospital

65-Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya

Aichi 466-8560

Japan

E-mail: tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp

キーワード

FFP

新鮮凍結血漿

GRADE

適正使用

献血

作成の経緯

2013 年から日本輸血・細胞治療学会の「ガイドライン委員会」の分科会である「新鮮凍結血漿の使用指針策定に関するタスクフォース」により本事業が開始され、2014 年 3 月、厚生労働科学研究費補助金事業ならびに国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」に継続された。FFP の指針策定に関するタスクフォースの委員はその専門性を鑑み、2013年5月に日本輸血・細胞治療学会理事会において選出された。この作業では3年間にわたり、CQ（クリニカルクエスション）の設定、個々のエビデンス(文献)の単なる質のみならず「アウトカム：当該CQに対する有用性」の評価、推奨グレードの決定を行うことにより、得られたガイドラインがエビデンスの正しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につながることを目的とした。「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」は2016年3月に最終報告を行い、一連の作業結果をもとに、厚生労働省は2017年3月に「血液製剤の使用指針」の大改訂を行った。

科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿（FFP）の使用ガイドラインは2017年に刊行されたが、ガイドライン委員会は2016年4月より一連のガイドラインの改訂に着手し、同時にAMED研究開発事業「さらなる適正使用に向けた、血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究」がスタートした。現代の臨床医学の進歩はめざましく、わが国において最新の知見に基づいた適切な血液製剤の使用が行われるためには、継続的にエビデンスの収集→評価→統合→推奨のサイクルを行い、ガイドラインのアップデートを行っていかなければならない。本ガイドラインにおいては2015年以降に利用可能となった新たなエビデンスをこれまでのものに追加し、エビデンス総体を再構成、再検討することによりよいFFPの適切な使用方法を提案することを目的とした。

作成委員

日本輸血・細胞治療学会 「ガイドライン委員会」

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

厚生労働科学研究費補助金事業

AMED 研究開発事業

「さらなる適正使用に向けた、血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究」

研究代表者 松下 正 名古屋大学

新鮮凍結血漿の使用指針に関する小委員会

委員長 松下 正 (名古屋大学)

委員 玉井 佳子 弘前大学
 委員 長谷川 雄一 筑波大学
 委員 松本 雅則 (奈良県立医科大学)
 委員 宮田 茂樹 : 国立循環器病研究センター
 委員 安村 敏 : 富山大学
 委員 山本 晃士 : 埼玉医科大学

開示すべき COI と分担した役割

松下 正 : 講演料 (バイエル薬品 (株)、バクسالタ (株)、CSL ベーリング (株)、ノボノルディスクファーマ (株)、バイオジェン・ジャパン (株)、バイオベラティブ (株))、受託研究費 (中外製薬 (株)、ノボノルディスクファーマ (株))、奨学寄付金 (ノボノルディスクファーマ (株)、バクسالタ (株)、ファイザー (株)、CSL ベーリング (株))

玉井 佳子 : なし

長谷川 雄一 : なし

松本 雅則 : 寄付金 (中外製薬 (株)、旭化成ファーマ (株)、バイエル薬品 (株))、講演料 (アレクシオンファーマ (株)、旭化成ファーマ (株))

宮田 茂樹 : 講演料 (第一三共 (株))、研究費 (第一三共 (株))、田辺三菱製薬 (株))

安村 敏 : 寄附金 (日本血液製剤機構)

山本 晃士 : なし

	総括	資金獲得	CQ 設定	一次文献選択	二次文献選択	担当 CQ	推奨・解説作成	推奨決定
松本 雅則		○	○			3-(2)-2, 3	○	○
松下 正	○	○	○	○	○	1-(1), 2-(2), 3-(1)	○	○
玉井 佳子			○	○	○	2-(1), 3-(2)-5	○	○
長谷川 雄一			○	○	○	3-(2)-1, 7	○	○

宮田 茂樹		○	○	○	○	1-(2)	○	○
安村 敏			○	○	○	3-(2)-4, 6	○	○
山本 晃士			○	○				

作成方法

新鮮凍結血漿の使用指針について、**Clinical Question(CQ)**を設定した。それぞれの **CQ** に対するエビデンスレベルと推奨グレードを「**Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014**」¹⁾に準じて決定した。本ガイドライン作成にあたっては、**CQ** ごとに任命した作成担当者を中心に検討を全員で行い、タスクフォースの松下委員長が全体を統括した。

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。**MEDLINE** については費用負担を考慮し **PubMed** を用いることとした。

文献検索式の策定

CQ ごとにキーワード、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。

一次スクリーニング

あらかじめ定めた文献選択基準、除外基準に基づいてスクリーニングを実施した。一次スクリーニングでは、タイトル、アブストラクトから **CQ** に合っていないものを除外した。判断できないものは原則として残すルールとした。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、文献本文を収集した。

文献管理

電子的に収集した文献をネットワーク上で一元的に管理、委員で共有した。

二次スクリーニング

選択基準としては、

1. 既存の診療ガイドライン

2. システマティックレビュー論文
3. RCT (Randomized Controlled Trial), ランダム化比較試験
4. 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの

とした。次にこれらがどの CQ に該当するのか分類し、さらに PICO (P: patients, problem, population、I: interventions、C: comparisons, controls, comparators、O: outcomes) を割り当てさらにバイアスリスク等を同時に評価し、一覧表を作成してエビデンス総体の評価に供した。

エビデンス総体とエビデンス総体の総括

アウトカムごとにエビデンス総体を作成、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を減弱の可能性（総体に観察研究が含まれている場合の評価の上昇）を横断的に統合された総体の総括を行った。

第1版の作業では 1995～2014 年における FFP 輸注に関する国内外の論文 2759 件より検索し、588 件を 1 次選択した。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加した。今回改訂版では 2015 年以降の 148 の論文について総体評価を作成し、改訂第 2 版のガイドラインを作成した。

文献収集状況

領域	文献検索			一次選択			(赤血球領域のみ) 新規のQに対する文献選択 (旧松下班文献)			ハンドサーチによる追加①	二次選択・各論文評価			ハンドサーチによる追加②	除外からの復活(採択へ変更)	エビデンス総体評価		
	PubMed	Cochrane	医中誌	対象文献(※1)	採択	除外	対象文献	採択	除外		対象文献	採択	除外			対象文献	内訳	
																	今班	旧松下班
FFP	364	182	168	616	154	462	-	-	-	0	154	44	110	0	0	148(※2)	44	104

※1 文献検索にヒットした文献よりデータベース間の重複を除いた件数

※2 旧松下班と共通する4領域(赤血球、血小板、FFP、小児)では、旧松下班の採択文献を追加

推奨度も「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」¹⁾に準じて、推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）の 2 通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記した。

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

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学会のホームページで公開される。引き続き科学的エビデンスの蓄積に従って将来の改訂を妨げない。

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ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告している。

病態別の新鮮凍結血漿（FFP）使用のトリガー値と推奨

改訂における主な変更点

CQ1-(1)

解説に我が国のエビデンス（心臓手術，文献4）を追加した

CQ2-(2)

早期に新鮮凍結血漿：赤血球投与比が1:1、少なくとも1:2以上とすることを推奨するとし、エビデンスを1Cに引き上げた。いくつかの新しいエビデンス、MTPにおける先制的FFP投与に関するものが追加されたがレベルはCのままとした。ただし、旧版よりもより強く推奨できると委員の間で一致を見たため1から2とした。

CQ2-(1)

文献25（消化器外科領域のエビデンス）が追加された。なお旧版の解説における先天性FVやFXI欠損症への使用を言及した箇所はCQ2-(2)-6へ移動した。

CQ3-(2)-2

先天性TTPに対するFFP輸注の推奨度を1Bとして追加した。

CQ3-(2)-3

2015年以降のエビデンス（文献44と32）が追加されたことを解説で言及した。

CQ3-(2)-4

急性肝不全の新しいエビデンス（文献48）が追加され、解説の記述を追加したが推奨度には変更なし。

CQ3-(2)-6

旧 CQ3-(2)-6 (新生児に対する CQ) は削除し、小児輸血のガイドラインにて取り上げることとなった。このため単独凝固因子欠乏症 (第 V、第 XI 因子欠乏症) は CQ3-(2)-6 に番号が繰り上がり、先天性 FV や FXI 欠損症への使用の項目を追加した。

CQ3-(2)-7

熱傷については旧版 (2-(8)) から番号が繰り上がった。

なお、旧版の CQ5 (FFP 融解後の安定性はどれくらいか) は融解後の使用期限が 2018 年延長されたことを考慮して削除された。

また、文献数が 34 報から 50 報に増加した。

CQ1 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

(1)大量輸血の必要な手術・外傷において FFP 輸注のトリガーとしての PT、APTT、fibrinogen 濃度はどれくらいか

推奨

大量輸血の必要な手術・外傷において PT (プロトロンビン時間)、APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、fibrinogen 濃度いずれも、患者アウトカムを改善させるものとして、FFP 輸注のトリガーとしては十分ではない。ただし他にトリガーとして有用なマーカーは存在せず、引き続きこれらのマーカーが悪化した場合に FFP 輸注を考慮すべきである (2D)。

解説

本 CQ における有力なエビデンスは引き続きほとんど存在しないことが検討の結果明らかとなり、従来わが国で使用されている数値を踏襲しない方がよいという結論にも至らなかった。これによりトリガーは明確に設定されないが、いわゆる施設基準値をもとに設定されることになるだろう。

現代では多くの先天性凝固因子欠乏症においては濃縮因子製剤が利用可能であり、FFP の投与は後天的な出血傾向にほぼ限定される。後天的に見られる出血傾向の多くは複合型凝固因子欠乏症であり、FFP 投与の意志決定をするためのトリガー値の設定は、当然個々の臨床的状況によって流動的とならざるを得ない。その時点の各凝固因子活性を考慮して治療方針を決定することは practical には不可能である。指針では PT の INR 2.0 以上または 30%以下、APTT は基準の上限の 2 倍以上または 25%以下を参考として用いるように記載している。し

かし PT や APTT などの%表示は凝固時間の延長を医療者に注意喚起するためのものであり、すべての凝固因子活性が 30%や 25%であることを示すものではない。Johansson と Stensballe は 10 単位以上の赤血球輸血を必要とした 832 例のうち Thromboelastography (TEG)の結果を FFP 輸注のアルゴリズムに組み入れ、それまで行っていた preemptive な FFP 輸注症例と比較検討し、早期死亡率が低下することを報告した²⁾。一方、低 fibrinogen 血症を呈した症例に対し、血漿中 fibrinogen レベルを保つことによる術中出血量・輸血量の顕著な減少効果より、大量出血症例に対しては fibrinogen 値をトリガーの一つとして利用していく価値があると考えられるようになっている³⁾。わが国からは、ROTEM を利用したアルゴリズムを用いるかどうか 100 例の小児心臓手術患者において検討した RCT が発表され⁴⁾、FIBTEM で検討した fibrinogen 値は ROTEM 群の方が高かった。また EXTEM も有用であったと報告している。こうした報告は PT、APTT、fibrinogen 値の効果予測性を直ちに反映するものではないが、引き続き注意深い観察が必要と考えられ、今後術中 FFP 投与を決断するためのトリガー値が practical には必要とされるだろう。

(2) 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

推奨

大量輸血が予想される患者の初期治療においては、早期に新鮮凍結血漿：赤血球投与比が 1:1:となることを目標とし、少なくとも 1: 2 以上の新鮮凍結血漿量を維持できるように投与することを推奨する (1C)。

解説

凝固因子の働きは多くは酵素反応であり、水溶液中 (液相) において起こり、そのため、生理的止血に重要な凝固因子濃度は全血濃度ではなく血漿中濃度がより重要であり出血による低ヘマトクリット状態では十分な活性が期待できない。さらに出血に対し大量に赤血球輸血を行うことにより、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。平成 29 年に改訂される前の「血液製剤の使用指針」(平成 28 年 6 月一部改訂) では、“術中の出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、原則として以下のような成分輸血により対処する：循環血液量以上の大量出血 (24 時間以内に 100% 以上) 時又は 100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向 (希釈性の凝固障害と血小板減少) が起こる可能性が

あるので、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして、FFP や血小板濃厚液の投与も考慮する”と記述していた。そのため、相当量の大量出血時においてのみ、FFP や血小板濃厚液が考慮されることとなる。しかし、外傷患者を始めとする大量出血を伴う、もしくはそのリスクが高い重症症例では、非常に早い段階から希釈性凝固障害のみによらない凝固止血障害を伴い、早期からの十分な凝固止血因子の補充の重要性とその転帰改善効果が示唆されている。大量出血による急性消費性・希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とする大量輸血プロトコール (massive transfusion protocol: MTP) による治療、すなわち、早期からの先制的な FFP 投与が有効である可能性がある。一方、血漿大量投与による急性肺障害や volume overload などの有害事象が惹起される可能性があり、MTP を実施した場合の早期からの先制的な FFP 投与が推奨できるかどうか、推奨される場合には、血漿：赤血球比の最適投与比はどれくらいかを検討した。

MTP は事前に規定した比率での輸血療法を迅速に行うことを可能とし、速やかに組織的対応を実践するものである。高血漿：赤血球比による輸血を行う際、大量出血症例もしくは、出血が進行し高度となる可能性が高い症例に対して、推奨される比率で (例えば融解された FFP10 単位、赤血球 10 単位、場合によっては濃厚血小板製剤やクリオプレシピテート、fibrinogen 製剤などをセットで準備して)、迅速に輸注する。

大量出血症例は予後が悪く死亡率が高いため、本 CQ において高血漿：赤血球比による輸血の有効性について、28 日 (または 30 日) 死亡率、院内死亡率、あるいは入院後 24 時間以内の早期死亡率を主要評価項目として評価し、輸血必要量、ICU 滞在日数、血栓塞栓症および臓器障害発生、急性肺障害を副次評価項目として検討した。

外傷患者

まず、エビデンスの構築が進んでいる大量出血を来している、またそのリスクが高い外傷患者に対する MTP の有効性を評価した二つの RCT^{5,6)}およびその他の観察研究に対するメタ解析⁷⁻⁹⁾では、modified whole blood と各製剤を 1:1 で投与する MTP をパイロット的に比較した RCT⁶⁾と MTP の導入効果を見た before-and-after study に対するメタ解析 (MTP の運用に問題がある試験も含まれている)⁸⁾を除いて、高血漿：赤血球比輸血群で死亡率が低い傾向が示された。唯一の質の高い RCT である PROPPR 研究⁵⁾では、primary endpoint である 24

時間後 [12.7% vs 17.0%, Adjusted RR 0.75 (0.52 to 1.08), P= .12] 及び 30 日後全死亡 [22.4% vs 26.1%, Adjusted RR 0.86 (0.65 to 1.12), P= .26] は、血漿：血小板：赤血球の投与比 1：1：2 群と比較して、1：1：1 群（高血漿）で有意差は認められなかったが、失血死が多い 24 時間以内の死亡は、血漿：血小板：赤血球比 1：1：2 群と比較して 1：1：1 群（高血漿）で有意に少なく (9.2% vs 14.6%, P= .03)、解剖学的止血の達成が有意に高率であった (86% vs 78%, P= .006)。24 時間死亡に対する高血漿群の有効性は、患者重症度がそろっている観察研究を対象としたメタ解析論文⁷⁾においても示されている。ただし、PROPPR 研究では **thawed plasma**（事前に溶解しておきすぐ使用できるようにしておく）を常置したデザインとなっており、患者到着後、**MTP** が発動されてほぼ 10 分以内に血液製剤が患者のもとに搬送されている。すなわちできるだけ早く輸血を開始できる環境にある場合には、血漿：血小板：赤血球比=1：1：1 の投与比で準備された **MTP** が有用である可能性が高く、PROPPR 研究のサブ解析において、患者到着から最初に **MTP cooler** に含まれる血液製剤が患者のもとに到着するまでの時間（分）が、24 時間以内ならびに 30 日死亡の独立したリスク因子であると報告されている¹⁰⁾。

一方、観察研究に関しては、よく調整された前向き観察研究は **PROMMTT study** を含む 2 編のみであり^{11, 12)}、深刻なバイアスリスクが認められる。特に生存バイアスは重大である。**FFP** は溶解するための時間が必要であり、外傷早期死亡患者（入院後 1-2 時間以内）に対しての **FFP** 投与開始は **RBC** に比して遅れるため、早期死亡例では低血漿：赤血球比とならざるを得ない。このような生存バイアスが存在する場合には、必ずしも高血漿：赤血球比が有効なために死亡率が低下したとはいえない¹³⁾。観察研究においては、このような生存バイアスを完全に排除することができないが、ほとんどすべての研究において高血漿：赤血球比が死亡率低下につながることを示されており、出血による死亡が多い入院後 24 時間以内（特に 3-6 時間以内）で顕著であり、その他にも早期における十分な血漿投与の重要性を指摘する報告¹⁴⁻¹⁶⁾が多い。本邦から発表された多施設共同後向き観察研究においても、6 時間以内に血漿：赤血球比 > 1：1 を達成することの有効性が報告されている¹⁷⁾。

本邦においては、大部分の施設で **thawed plasma** の常時在庫を整備できない。そのため、1：1 を目指した **MTP** として運用し（できるだけ早期から血漿を投与する体制構築を行うことが重要である）、少なくとも 1:2 以上の血漿：赤血球比

を維持することが現実的かつ有効であると考えられる。

推奨される血漿：赤血球比については、少なくとも **1:2** 以上の血漿を含むことが有効との報告が多数を占めるが、血漿：赤血球比 **1:1** まで増加させても用量反応性は示さないとの観察研究のメタ解析結果⁷⁾もあり、エビデンスの統合において非一貫性があることがわかった。

輸血必要量、ICU 滞在日数、血栓塞栓症および臓器障害などの評価項目に関しては、バイアスリスクや研究間の非一貫性が深刻であり、一定の見解を示すことができなかった。

急性肺障害について、**RCT** で急性呼吸障害を評価するための十分な症例数はない。バイアスリスクの高い観察研究に対するメタ解析では、急性肺障害が増加すると報告されている⁹⁾。しかし、その後報告された **PROMTTT study** のサブ解析では、晶質液の投与は呼吸障害を増加させるが、**plasma** は増加させず、早期の **platelet** 投与は減少させたと報告¹⁸⁾、高血漿：赤血球比自体は **ARDS** を増加させないとの報告¹⁹⁾ (晶質液や大量輸血は増加させるが) もあり、高血漿：赤血球比が急性肺障害を増加させるという明確なエビデンスは得られなかった。

外科手術

心臓外科手術を対象とした研究において、赤血球製剤の保存期間の長さの影響を検討した **RCT** の **post-hoc** 解析にて、手術開始後 **24** 時間以内に赤血球が **6** 単位(本邦での **12** 単位相当)以上輸血された、もしくは、総輸血量が **8** 単位以上であった患者において、血漿：赤血球が **1** 以上の場合、術後 **28** 日以内の全死亡、多臓器不全が減少すると報告された²⁰⁾。同様に、心臓外科領域において、大量出血症例[術中の赤血球 **8** 単位(本邦での **16** 単位相当)以上の輸血で定義]において、赤血球に対する新鮮凍結血漿の投与比が **1** を超える投与が、**30** 日死亡の低下につながるとの後ろ向き観察研究が報告された²¹⁾。大動脈瘤破裂の患者では、新鮮凍結血漿：赤血球を **1:1** で投与する **MTP** の導入が、**30** 日死亡を有意に減少させたとの **before-and-after** 研究が報告されている²²⁾。

産科領域

産科領域では日本産婦人科医会の羊水塞栓症に対する全国規模の後ろ向き **case-control** 研究 (**n=54**) において、新鮮凍結血漿：赤血球比が **1** 以上で輸血された症例では、生存率が高いとも報告されている²³⁾。

以上、外傷領域以外では、バイアスリスクの高い観察研究の少数の報告がほとんどであるが、大量出血症例もしくは大量出血に至るリスクの高い、外傷症例の

ような急性凝固障害を来しうる心臓大血管外科手術症例、羊水塞栓症症例でも、赤血球投与に比して高い新鮮凍結血漿の投与が予後改善に有効である可能性が示唆される。

臨床応用における注意点

早期に血漿や血小板が投与できない体制では、TEGなどの point-of-care デバイスや fibrinogen 測定によるモニタリングにもとづく投与が有効である可能性があることから、各施設において、いかに早期に MTP を発動、各製剤の投与を実行することができるかについての検討が必要となる、特に、血漿の早期投与が可能な施設体制の整備が重要である。

CQ2 大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP 輸注の有用性・至適用量はどれくらいか

(1)大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防的輸注は有用か。
(慢性肝疾患、肝硬変、慢性肝炎等を含む)

推奨

大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP の予防輸注は(原則として)施行しないことを推奨する(2B)。

解説

改訂作業にあたり、本委員会の調査で、エビデンスに影響を与える強さの論文がなかった。また、費用対効果に関する論文もなかった。大量輸血を必要としない外傷・手術では FFP 輸注が益となる論文はなかった。

改訂にあたり新たに検討した範囲では、推奨に影響を与える強さの新たなエビデンスはなかった。本 CQ については FFP 輸注が益をもたらさない、あるいは害となると報告する非大量出血症例の論文が多いことを引き続いて重視した。観察研究ではあるが、抗血小板療法中の頭蓋内出血の場合に FFP 投与群で長期予後が低下していること^{24, 25)}も注目される。

重度の凝固障害を呈していない場合には、FFP の予防的輸注はほとんどの論文で推奨されていない。輸血必要量をアウトカムとした場合でも FFP 輸注の有効性を証明できておらず、費用対効果の面からも、FFP 輸注は推奨されないと考える。また、大量輸血を要する場合、要さない場合に限らず fibrinogen 製剤に対する優位性がないこと²⁶⁾、予防輸注のエビデンスはほとんどないこと^{27, 28)}が複

数のメタ解析においても示されている。

特に非大量出血症例において FFP 輸注により死亡率が増加するとする論文が複数存在する一方で、輸注が益となる論文が見あたらない。Murad らによるメタ解析では⁹⁾、大量輸血を要しない外科手術患者で FFP 輸注を行った場合死亡率の増加は OR, 1.22; 95% CI, 0.73-2.03 であったが、輸注による急性肺障害の増加が見られた(OR, 2.92; 95% CI, 1.99-4.29)。観察研究であるが、肝/脾/大腸切除例で FFP 輸注群と非輸注群で、入院期間・合併症 (DIC・静脈血栓症等)・院内死亡がすべて前者で劣性 ($P<0.001$) であった²⁹⁾。

以上を勘案すると、非大量輸血症例における FFP 輸注は益とする論文が認められないことから重度の凝固障害を伴う場合に局限し、費用対効果の面からも推奨しないとした。

(2)大量輸血を必要としない外傷・手術において FFP 輸注の必要性をあらかじめ決定する前に PT、APTT、fibrinogen 濃度は有用か?

推奨

低侵襲手技(肝針生検、腹水穿刺や CV カテーテル挿入術など)においては PT 延長例でも出血のリスクは増加しないため有用性は低いと考えられ、推奨できない。一方高度の出血を伴う手術、出産では PT、APTT 延長、fibrinogen 低値例で FFP が投与されており、目下はこれらを測定することを推奨するが、その有用性については不明である (2C)。

解説

FFP をより多く投与する症例では凝固関連検査の異常がより高度になると考えられるが、それと FFP 投与の必要性との関連は CQ1 と同様エビデンスとして示されたものはきわめて少ない。むしろ出血前の凝固関連検査で FFP の必要性を判断することは困難であるといえる。Fenger-Eriksen らは FFP 輸注量が多かった群と少なかった群を後方視的に検討し、PT も APTT も両群で差はなく輸注後の PT、APTT、またその他のほぼ全ての凝固因子活性にも差はなかったと報告した³⁰⁾。

PT ないし APTT の軽度延長症例に対して FFP 輸注を行った結果、PT の短縮効果はきわめて限定的であったとする報告³¹⁾等をはじめとした後方視的臨床データの解析と 1996 年から 2009 年に出された FFP 使用に関するガイドラインから、本 CQ に対する推奨度を決定した。ただし対象としたガイドラインが参

照している論文も症例数が少なく後方視的臨床データがほとんどで根拠が高いとは言えない。

しかし 2016 年、18 歳以上の脳出血患者で症状発症 1 2 時間以内、INR が 2.0 以上を対象とした RCT³²⁾では FFP の輸注 20 mL/Kg が 30 IU/Kg の PCC の投与と比較された。その結果、3 時間以内に INR が 1.2 以下になる割合は PCC が良いことが示され、この CQ に合致する所見ではないが、輸注後の INR が予後の指標となることは間接的に示された。

CQ 3 非手術（例:急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP、DIC は含まない）における FFP 輸注は有用か。

(1) 非手術(例:急性膵炎、肝障害、ICU における重症)者に対する FFP の必要性を予め決定する前に PT, APTT、fibrinogen 濃度の確認は有用か？

推奨

FFP の使用を行う前に PT, APTT, Fibrinogen の測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要がある。また、事前の測定と輸血後の改善値を比較し、FFP の使用を継続するか判断することには意義がある。しかし、FFP の使用量を決定したり、効果を予測することは困難である (2C)。

解説

重症患者に対して FFP の使用を行う前に PT, APTT, Fibrinogen などの凝固パラメーターの測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要があることは指摘されている³³⁾。しかしながら前出 CQ に対するのと同様、本 CQ が設定する臨床的状況に対するエビデンスを十分見いだすことが出来なかった。一応 FFP 使用前の凝固検査が、FFP 使用の判断材料となるか、その値が FFP 使用量の類推に寄与するかも考慮はした。Thromboelastography (TEG)、ROTEM などが利用できる施設では、出血素因の分析を行い適切な治療を選択することは意義がある。

Busund らは少数例ではあるが通常の FFP 輸注と血漿交換を ICU 入室患者に対して RCT を行い、PE に良好な生存率の傾向が見られたことを報告している³⁴⁾。RCT ではあるがエビデンス総体として推奨を構成するには至っていない。

その他、改訂に際して本 CQ の推奨に影響を与える有力なエビデンスは見いだされなかった。

(2) 非手術（例:急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP、DIC は含まない）における FFP 輸注の有用性はどれくらいか？

(2)-1 ギランバレー症候群（GBS）、chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

推奨

GBS、CIDP とも FFP を置換液とした血漿交換が有効である事が示されているが、アレルギーなどの副作用が多いことより、アルブミン加乳酸リンゲル液を置換液とした血漿交換が推奨される。FFP の使用は推奨されない（1A）

解説

神経障害に対する機能改善を第一に考慮した。その結果、血漿交換の意義は明確であるとされている。神経系疾患である GBP, CIDP とも血漿交換の他に、免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg) の有用性が報告され、同等の有用性があると報告されている。FFP を置換液とした血漿交換は有効であるが、アルブミンを置換液とした場合に比べて有効性は同じで合併症が多い（3-17%で血圧低下を含む有害事象が生じる）ことから、GBP, CIDP で FFP を使用することは推奨されず³⁵⁾、この結論は新しいシステマティックレビューでも不変であった。

(2)-2 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

推奨

後天性 TTP に対して FFP を置換液とした血漿交換を推奨する（1B）。FFP 単独輸注でも効果があるが、血漿交換の方が優れている。後天性 TTP では、診断後できるだけ早期に FFP を置換液とした血漿交換を実施すべきである。なお、先天性 TTP に対する治療法は、現状では FFP 輸注しかないので、FFP 輸注を推奨する（1B）。

解説

TTP には後天性と先天性の2種類があり、後天性は von Willebrand 因子 (VWF) 切断酵素である ADAMTS13 に対する自己抗体が産生されることによって発症する^{36, 37)}。後天性 TTP において FFP を置換液とした血漿交換群と血漿輸注群を比較した RCT が報告されている³⁸⁾。各群51例であるが、6ヶ月後の死亡率は血漿交換群 22%、血漿輸注群は 37%と明らかに血漿交換群の方が有効であった。なお、後天性 TTP の無治療の場合の死亡率は90%以上である³⁹⁾。後天性 TTP で血漿交換が有効である理由として、ADAMTS13 自己抗体や超高分子

量 VWF 重合体の除去、ADAMTS13 の補充などが予想される⁴⁰⁾。なお、ADAMTS13 を多く含むと報告されている⁴¹⁾クリオ上清と FFP の効果を比較した RCT 研究において生存率に差が認められていない³⁸⁾。また、アルブミンを置換液とした血漿交換は ADAMTS13 が補充できないので推奨されない。先天性 TTP に対する治療は ADAMTS13 を補充するのみで効果があるので、エビデンスとして確立されてはいないが、現状では唯一の製剤である FFP を補充することに医学的蓋然性がある⁴²⁾。改訂作業において、TTP に対する FFP を用いた治療に関するエビデンスは認められなかった。

(2)-3 ワルファリン効果の是正

推奨

FFP はワルファリン効果の是正に関してはその凝血学的効果は明らかに部分的な効果しかなく、重篤な出血がない場合は用いる根拠はない。ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される (2C)。

解説

ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない⁴³⁾。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される。2015 年以降エビデンスの蓄積が進み、PCC と FFP を比較検討した 2015 年までの 13 研究 (5 つの RCT と 8 つの観察研究を対象とした SR⁴⁴⁾)では全死亡率において PCC のほうがよりすぐれており (オッズ比 0.56, 95 % CI; 0.37–0.84, p=0.006)、INR の正常化においてもすぐれていた (オッズ比 10.80, 95 % CI; 6.12–19.07)。また PCC 投与患者は FFP に比べて volume 負荷のリスクが低く (オッズ比 0.27, 95 % CI; 0.13–0.58)、投与後の血栓塞栓症の発症率には差はなかった。翌 2016 年、ワルファリン過剰に関連した頭蓋内出血のみを対象とした RCT の結果が明らかとなった³²⁾。ただし割り付けは封筒法による。エンドポイントは、INR が 3 時間以内に 1.2 未満になる割合とされ、結果は盲検化された。FFP 群の 9%のみがエンドポイントに到達したが PCC 群の 67%もが到達したことで生存率に有意差が認められる前に試験は中止された。

これまでもこの目的には FFP は一般に併用されず PCC が利用できない場合代わりに使用されてきたが、本邦でも保険適応のある PCC 製剤が発売された。

(2)-4 肝障害

推奨

肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は少ない。経験的に重症肝障害に対して FFP が使用されているが、PT 延長や出血症状のある場合や急性肝不全には有効である可能性がある (2C)。

解説

重症肝障害における止血系の異常は、肝で産生される凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板減少、肝で産生される抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下も考慮して考える必要がある。この考えは肝硬変患者における thrombin generation test (TGT) は正常値を示すという Tripodi らの観察結果⁴⁵⁾により一部証明される。一方、Mueller らは、肝疾患患者において観血処置を行う場合は PT を少なくとも 50% 以上、または正常秒数の 1.5 倍未満とすべきであると主張している⁴⁶⁾。しかしながら 245 例の肝硬変患者に対する rFVIIa (ノボセブン®) 投与による RCT では、当然 PT は著しく短縮したが、臨床的止血効果の優位性を証明できていない⁴⁷⁾。また肝硬変における門脈高血圧症の存在は患者に多く見られる内臓出血に影響を与えていることは明らかである。総合的に考えて凝血学的的検査データは重症肝疾患に対する FFP 投与のトリガーとしては十分とは言えないだろう。

急性肝不全 (Acute liver failure; ALF) は予後不良な疾患で、肝移植のみが救命に有効とされている。内科的治療として血漿交換療法がおこなわれてきたが、出血や昏睡などの肝不全症状に対する対症療法であり、昏睡からの覚醒やプロトロンビン時間の改善は得られるが、生存率の延長には寄与しないとされていた。Larsen らは 182 名の急性肝不全患者を対象に、標準的な保存的治療を対象群として大量血漿交換療法 (High-volume plasma exchange; HVP) の効果を前向きに検討した⁴⁸⁾。全生存率は、HVP 群 58.7%、対照群 47.8% (肝移植の HR0.56; 95% CI: 0.36–0.86, $p = 0.0083$) であり、予後不良と予想されたが移植が施行されなかった症例でも、生存率は HVP 群が有意に良好であった。また、INR、ビリルビン、ALT、アンモニアなどの生化学データ、SIRS スコアや SOFA スコアも対照群と比較して HVP 群で有意に低下した。HVP による治療は、肝移植が施行されない ALF 患者の生存率を増加させることが示唆され、今後の検討が待たれる。

(2)-5 急性膵炎

推奨

急性膵炎に対する FFP 投与は推奨されない(2C)。

解説

改訂作業で追加された文献検索期間においても急性膵炎における FFP の使用に関しての報告は無く、検索期間以前に公表された 2 編の報告^{49, 50)}を参考とした。その結果ではアルブミン投与と比較して検査所見や予後の改善は認めないことより、急性膵炎に対して FFP の投与は推奨されない。

(2)-6 単独凝固因子欠乏症（第 V、第 XI 因子欠乏症）

推奨

エビデンスは乏しいが医学的蓋然性により予防輸注を行って差し支えないと思われる。(推奨度なし)

解説

現在の指針では「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 X I 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又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新鮮凍結血漿が適応となる」と記載されており、エビデンスは乏しいが医学的蓋然性により予防輸注を行って差し支えないと思われる。

(2)-7 熱傷

推奨

重症熱傷における感染予防などの目的で FFP を使用することは推奨されない。

解説

文献検索期間で、熱傷に対する FFP の有用性を検討した報告は見つからず、これまで通り同様熱傷に対して FFP を使用することは推奨しない。

*今回も引き続き、CQ として非手術例の疾患として DIC を取り上げなかった。DIC の治療戦略の第一は基礎疾患の治療であることは言うまでもないが、基礎疾患の複雑多様さもあって、DIC に限定した FFP による補充療法は RCT にもとづくエビデンスがほとんど存在しないことによる。DIC 患者では凝固因子・抗凝固因子・抗線溶因子の消費が非常に早いターンオーバーで起こっており、このような病態では「全て」を含む FFP の輸注は血小板輸注、cryoprecipitate など

ともに医学的蓋然性により行うことができるものと考えられる。

参考文献

1. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編. 2014. *Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014*. 東京都: 医学書院.
2. Johansson P.I., and Stensballe J.: Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets--a review of the current literature. *Transfusion*, 50: 701-710, 2010.
3. 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋ほか: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56: 36-42, 2010.
4. Nakayama Y., Nakajima Y., Tanaka K.A., et al: Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. In *Brit J Anaesth*, 91-102, 2015..
5. Holcomb J.B., Tilley B.C., 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.
6. Cotton B.A., 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 532-523, 2013.
7. 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.
8. Mitra B., O'Reilly G., Cameron P.A., et al: Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*, 83: 918-923, 2013.
9. Murad M.H., Stubbs J.R., Gandhi M.J., et al: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 50: 1370-1383, 2010.
10. Meyer D.E., Vincent L.E., Fox E.E., 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.

11. Holcomb J.B., del Junco D.J., Fox E.E., 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.
12. Kutcher M.E., Kornblith L.Z., Vilardi R.F., et al: The natural history and effect of resuscitation ratio on coagulation after trauma: a prospective cohort study. *Ann Surg*, 260: 1103-1111, 2014.
13. Snyder C.W., Weinberg J.A., McGwin G., Jr., et al: The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*, 66: 358-362; discussion 362-354, 2009.
14. del Junco D.J., Holcomb J.B., Fox E.E., et al: Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*, 75: S24-30, 2013.
15. de Biasi A.R., Stansbury L.G., Dutton R.P., 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.
16. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., et al: Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma*, 66: S69-76, 2009.
17. 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.
18. Robinson B.R., Cotton B.A., Pritts T.A., et al: Application of the Berlin definition in PROMMTT patients: the impact of resuscitation on the incidence of hypoxemia. *J Trauma Acute Care Surg*, 75: S61-67, 2013.
19. Park P.K., Cannon J.W., Ye W., et al: Transfusion strategies and development of acute respiratory distress syndrome in combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg*, 75: S238-246, 2013.
20. Delaney M., Stark P.C., 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.

21. Mazzeffi M.A., Chriss E., Davis K., et al: Optimal Plasma Transfusion in Patients Undergoing Cardiac Operations With Massive Transfusion. *Ann Thorac Surg*, 104: 153-160, 2017.
22. Johansson P.I., 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.
23. 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.
24. Anglin C.O., Spence J.S., Warner M.A., et al: Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg*, 118: 676-686, 2013.
25. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z., et al: The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg*, 109: 166-171, 2007.
26. Kozek-Langenecker S., Sorensen B., Hess J.R., et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
27. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J., et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139-152, 2004.
28. Yang L., Stanworth S., Hopewell S., et al: Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*, 52: 1673-1686; quiz 1673, 2012.
29. Ejaz A., Frank S.M., Spolverato G., et al: Defining Transfusion Triggers and Utilization of Fresh Frozen Plasma and Platelets Among Patients Undergoing Hepatopancreaticobiliary and Colorectal Surgery. *Ann Surg*, 262: 1079-1085, 2015.
30. Fenger-Eriksen C., Lindberg-Larsen M., Christensen A.Q., et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*,

101: 769-773, 2008.

31. Abdel-Wahab O.I., Healy B., and Dzik W.H.: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 46: 1279-1285, 2006.

32. Steiner T., Poli S., Griebel M., et al: Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*, 15: 566-573, 2016.

33. Zimmerman J.L.: Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32: S542-547, 2004.

34. Busund R., Koukline V., Utrobin U., et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 28: 1434-1439, 2002.

35. Mehndiratta M.M., and Hughes R.A.: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003906, 2012.

36. Furlan M., Robles R., Galbusera M., et al: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 339: 1578-1584, 1998.

37. Tsai H.M., and Lian E.C.: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 339: 1585-1594, 1998.

38. Rock G., Anderson D., Clark W., et al: Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol*, 129: 79-86, 2005.

39. Amorosi E.L., and Ultmann J.E.: Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*, 45: 139-159, 1966.

40. Matsumoto M., Yagi H., Ishizashi H., et al: The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*, 41: 68-74, 2004.

41. Hori Y., Hayakawa M., Isonishi A., et al: ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: implications

for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion*, 53: 3192-3202, 2013.

42. Fujimura Y., Matsumoto M., Isonishi A., et al: Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 9 Suppl 1: 283-301, 2011.

43. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11-28, 2004.

44. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Siegal D.M., et al: Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*, 116: 879-890, 2016.

45. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*, 41: 553-558, 2005.

46. Mueller M.M., Bomke B., and Seifried E.: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res*, 107 Suppl 1: S9-17, 2002.

47. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F., et al: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 127: 1123-1130, 2004.

48. Larsen F.S., Schmidt L.E., Bernsmeier C., et al: High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*, 64: 69-78, 2016.

49. Leese T., Holliday M., Watkins M., et al: A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl*, 73: 207-214, 1991.

50. Leese T., Holliday M., Heath D., et al: Multicentre clinical trial of low volume fresh frozen plasma therapy in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 74: 907-911, 1987.