

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成15年度報告書

医療機関における血液製剤の適正使用の
推進に関する研究

(H15-リスク-037)

主任研究者 清水 勝

(杏林大学医学部臨床検査医学)

平成15年度報告書

医療機関における血液製剤の適正使用の推進に関する研究

総括・分担研究報告書

研究組織

主任研究者 清水 勝（杏林大学医学部臨床検査医学）

分担研究者 高本 滋（愛知医科大学輸血部）

比留間 潔（都立駒込病院輸血科）

巖 康秀（杏林大学医学部麻酔科学）

研究協力者 池田 久實（北海道赤十字血液センター）

浅井 隆善（千葉大学医学部輸血部）

星 順隆（東京滋恵会医科大学輸血部）

倉田 義之（大阪大学医学部輸血部）

石毛 憲司（旭中央病院内科）

奥山 美樹（都立駒込病院輸血科）

押味 和夫（順天堂大学内科）

加藤 栄史（愛知医科大学輸血部）

幸道 秀樹（都立府中病院輸血科）

藤田 浩（都立墨東病院輸血科）

森崎 浩（慶応義塾大学医学部麻酔科学）

小坂橋俊哉（東京歯科大学市川病院麻酔科学）

目 次

総括研究報告

清水 勝（杏林大学医学部臨床検査医学）	1
---------------------	---

分担研究報告

1. 静注用免疫グロブリンの使用状況調査

高本 滋（愛知医科大学輸血部）	9
-----------------	---

2. 血小板輸血の適正化に関する研究

比留間 潔（都立駒込病院麻酔科学）	26
-------------------	----

3. 術中輸血における血液製剤の適正使用の推進に関する研究

巖 康秀（杏林大学医学部麻酔科学）	45
-------------------	----

平成15年度 医薬品等医療技術リスク評価研究事業
医療機関における血液製剤の適正使用の推進に関する研究
総括研究報告

主任研究者 清水 勝（杏林大学医学部臨床検査医学）

研究要旨

【目的】 血液新法の掲げる血液の国内自給を達成するためには、その使用適正化が必須である。本研究では、静注用免疫グロブリン（IVIG）の適応、予防的血小板輸血の在り方及び術中赤血球輸血について、現状を調査し、具体的な対策を検討する。

【方法】

1. IVIGの適応：適応病態の現状を明らかにするために、全国の400床以上の医療機関を対象に平成15年の3ヶ月間の使用状況を、成人と小児別、疾患別の患者数と使用量、CRPとの関係についてアンケート調査を行った。
2. 予防的血小板輸血：血小板減少が5日以上持続し、出血予防に血小板輸血を必要とする症例を登録し、血小板濃厚液（PC）投与開始時の血小板数（トリガー値）を調査すると共に、同一症例での一回5単位と10単位投与時の有効性の比較検討を行った。
3. 術中赤血球輸血：術中患者を対象に、1時間毎に血漿乳酸値、Hb値、血液ガス分析値などの測定（3～4回）を行い、輸血の適応病態と血漿乳酸値との関係を検討した。輸血実施の判断は、複数医師が協議して行った。

【結果と考察】

1. 免疫グロブリンの適応：施設からの有効回答率は37%で、総例数は8,570人、総使用量は171,018gであった。小児では1,955人（22.8%）に28,684g（16.8%）、成人では6,615人（77.2%）に142,334g（83.2%）が投与されていた。疾患別の頻度と使用量（括弧内）については、小児では川崎病などの自己免疫疾患38%（60%）、特に川崎病が高頻度（29.8%）かつ多量（44%）であり、感染症33%（15%）、次いで低・無免疫グロブリン血症15.7%（17%）であった。成人では自己免疫疾患10%（35%）、術後などの感染症73%（45%）であった。感染症例では細菌感染が小児、成人とも過半数であったが、CRPによる重症度判定では、小児（ $\geq 10\text{mg/dl}$ ）28%、成人（ $\geq 15\text{mg/dl}$ ）51%が該当するに過ぎず、今後の検討課題である。なお、自己

免疫疾患への適応が例数と使用量共に、特定機能病院以外の施設でより多かった。

小児の感染症を除く疾患への適応は、各々の疾患別の適応指針に沿っていると思われるが、感染症については、小児、成人共に各感染症別に再評価する必要があり、重症感染には該当しない症例を検討することも一方法と考える。

2. 予防的血小板輸血：血液疾患23例が登録され、投与量別では 5 単位39回、10単位65回、トリガー値 2 万/ μ l以上が全回数の66.7%であった。5 単位と10単位の比較では、平均血小板数増加と輸血間隔に差が認められず、またトリガー値を 2 万/ μ l未満の症例に限ると、平均血小板増加数は10単位投与時に有意に高かったが、輸血間隔には差を認めなかった。出血症状については、トリガー値と投与量に関係なく、差はなかった。

供給上の問題で 2 万/ μ l未満でのトリガー値輸血が困難な現状から、予防的血小板輸血では初回時を除き血小板数に関係なく定期的（例えば月、水、金）に輸血を行うとすれば、5 単位の投与量でも十分有効であると考えられるが、今後はトリガー値別の輸血効果をより多くの症例で検討する必要がある。

3. 術中赤血球輸血：対象11例中10例では、術中の平均血圧やHb値が従来では輸血を行う値まで低下しても、血漿乳酸値が正常範囲に保たれている場合には、輸血を行わなかった。輸血を行った1例では、手術後半に平均血圧60mmHg、Hb 7.4g/dl となり、血漿乳酸値も2.8mM/Lと異常高値を示した。

組織酸素代謝の指標である血漿乳酸値は、術中赤血球輸血のトリガー値として有効であると考えられ、今後より多くの症例での検討を要する。

【結論】 IVIGの投与例数は、小児では自己免疫疾患と感染症、成人では術後を含む感染症が多く、また使用量からは、小児では自己免疫疾患（特に川崎病）、成人では感染症と自己免疫疾患に多かったが、感染症、特に成人における適応に問題がある。予防的血小板輸血ではトリガー値に関係なく、定期的実施するならば、5単位でも十分効果的と考えられるが、より多くの症例での検討を要する。術中の血漿乳酸値は赤血球輸血開始の指標として有用であると考えられ、多数例の検討と共に具体的な条件を設定する必要がある。

A. 研究目的

平成15年7月より施行となった「安全な血液の安定供給の確保等に関する法律」には、総ての血液製剤の国内自給と血液製剤

の適正使用の推進とが謳われている。近く本格化する少子高齢化社会に於いては、高齢者の増加に伴う疾病構造からして血液の需要量は益々増大することが予測され、さ

らに少子化に伴う献血者層の減少と各種の献血不適格項目の導入による献血適格者数の減少とから、将来に亘って血液を安定的に十分量を確保して行くことには、かなりの困難が伴うものと考えられる。その対策としては、当然のことながら献血者の数的な確保をより一層推進すると共に、一方では使用適正化を図り、可能な限り使用量を抑制して行くことも必要なことである。この使用量の抑制が可能であれば、その結果として輸血に伴う副作用・合併症の減少にも繋がることになり、歓迎すべきことであろう。

このような諸般の状況を勘案して、本研究では、血液の将来の需給均衡をも念頭に置き、現時点において適正使用の推進上問題があると思われる事項として、未だ指針のない静注用免疫グロブリン（IVIG）の使用指針を作成するための資料を得ること、現在の指針には明記されていない予防的血小板輸血時の輸血開始時の血小板数（トリガー値）と適正な一回投与量を検討すること、赤血球使用量の半数以上を占める術中輸血開始時の客観的な指標（血清乳酸値）の有用性を検討すること、などを主要なテーマとして取り上げることにした。

B. 研究方法

1. IVIGの使用実態調査

本年は、適応病態の現状を把握するために、全国の400床以上の医療機関を対象にして、平成15年の3ヶ月間の使用状況をア

ンケート用紙を郵送して、調査した。調査内容としては、小児（15歳未満）と成人別に区分し、IVIGの投与対象と考えられる各種疾患別に、患者数と使用量の記載を依頼し、また感染症については重症度の指標としてCRPの記載を求めた。CRPについては、小児では10mg/dl以上と未満、成人では15mg/dl以上と未満とした。

2. 予防的血小板輸血

血小板濃厚液（PC）の一回投与量を、現行の通常投与量とされている10単位とその半量である5単位の投与時とを比較検討した。対象は、血液疾患患者で、血小板減少（ $2万/\mu l$ 未満）状態が5日以上持続し、出血予防のために血小板輸血を必要とする症例を対象にして、事前に登録を行った。5単位投与対象例の選択は、臨床医の判断によったが、患者への安全性を確保することに配慮して、週の前半から中盤には5単位、後半、特に週末には10単位の投与を可とした。血小板輸血のトリガー値は極力 $2万/\mu l$ 未満とするように努めることにした。PC投与時のトリガー値と投与24時間後に血小板数を調査し、血小板増加数、補正血小板増加数（CCI）、輸血間隔、出血症状の有無等を比較検討した。さらに、投与PCについては含有する血小板数をも調査した。なお、実施にあたっては、各施設の倫理委員会に諮り、各対象患者からは文書による承諾書をえた。

3. 術中赤血球輸血

全身麻酔下の手術症例を対象にして、組織酸素代謝の指標である血漿乳酸値を測定し、その値を輸血開始基準としうるかについて検討した。手術中に1時間ごとに採血（3～4回）を行い、血漿乳酸値のほか、Hb値、血液ガス分析値等を測定した。血漿乳酸値とHb値あるいは平均血圧との関連を調査した。輸血開始時の判断については、複数の医師が協議して行った。なお、実施にあたっては、対象患者から同意書を取得した。

C. 研究結果と考察

1. IVIGの使用実態調査

わが国のIVIGの自給率は80%に向上しているが、成人の使用状況についての従来の報告によれば、その大部分は感染症に抗生物質と共に併用されていた。しかし、小児をも含めた使用実態の全容は、必ずしも明らかにされていなかった。今後の高齢化社会では、高齢者の感染症が増加し、加齢による免疫能の低下により遷延化・重症化し易い傾向にあることから、感染症の重症化への対応が必要とされ、また最近の米国では自己免疫疾患への使用量が急増しており、その影響がわが国に波及して来るとすれば、使用量の潜在的な需要増加を見込む必要があり、その結果再び自給率の大幅な減少を見る可能性がある。従って、欧米とは異なる適応症として取上げられているいわゆる重症感染症に対するIVIGの適応を

明確にして、使用指針を設定することが必要であると考えた。そこで今年度は、IVIGの適応の実態を調査することにした。

今回の調査は400床以上の732施設を対象とし、小児（15歳未満）と成人とに区分して行った。回答率は36.6%（268施設）とやや低目であったが、小児については199施設、成人では262施設を解析の対象とした。

IVIG投与の総患者数は8,570人で、小児1,955人（22.8%）、成人6,615人（77.2%）、総投与量は170,018gで、小児28,684g（16.9%）、成人142,334g（83.1%）であり、患者数も投与量も約80%が成人であった。

疾患別の患者数と使用量（括弧内）の割合（%）で見ると、小児では自己免疫疾患38%（60%）、感染症（術後感染を含む）33%（15%）、低・無免疫グロブリン血症16%（17%）、その他13%（8%）であった。このように小児については、自己免疫疾患では、患者数に比して使用量が多く、逆に感染症では患者数は多いが使用量は比較的少ないといえる結果であった。成人では感染症が60%（37%）で、術後感染症13%（8%）を加えると73%（45%）となり、これらがいわゆる重症感染症ということになる。この患者数の比率（73%）は既に報告されている値とほぼ同様であったが、使用量の比率では患者数に比して相対的に低いことが明らかにされた。この感染症への適応の問題点は、IVIGの投与対象者が、「確かに重症な感染症である」、「感染症があり

重症化の可能性が高い」、さらに「感染症を併発すると重症化する懸念が強い」、等の症例があるか否かであろう。一方、わが国では未だ自己免疫疾患では10% (35%)と、患者数は少ないが、使用量が相対的に多いことは、小児と同様であったが、未だ米国における状況とは大いに異なっているといえる。低・無免疫グロブリン血症8% (10%)、同種移植時の感染予防3.7% (6.3%)、その他5%であった。

今回の調査から、IVIgの投与患者数と使用量は成人に多く、疾患別では成人の感染症（術後を含む）が圧倒的に多く、次いで自己免疫疾患、低・無グロブリン血症の順となるが、使用量からは感染症と自己免疫疾患との差は余りなく、両者で80%であった。今後のIVIgの使用適正化の対象は、成人の感染症と自己免疫疾患であると言えるであろう。

2. 血小板輸血

血小板輸血の大部分（70～80%）は血液疾患の化学療法中・後の血小板減少による出血予防を目的（予防的投与）としており、今後とも需要の増大が考えられることから、その適正使用の推進は将来の需給の均衡を図る上で重要な意味を持つであろう。

既に血小板輸血に関する使用指針は平成6年（1994年）に出されているが、その問題点は血小板輸血開始時の血小板数（トリガー値）と一回投与量の単位数とが、エビデンスに基づいて明確にされていないこと

にある。トリガー値については、化学療法による予防的血小板輸血について「多くの場合2万/ μ l以上に維持するように計画的に行う」、つまりトリガー値を2万/ μ l未満と受け取れるように記載されているが、近年欧米からトリガー値を2万/ μ l未満と1万/ μ l未満とで比較したところ、差のないことが報告されている。さらに、予防的血小板輸血の一回投与量については、指針の中には具体的な数値は示されておらず、血液センターからのPCの供給上の問題とも関連して、従来の15～20単位から近年では10単位へと減量しても問題のないことが、経験的に明らかにされて来たことから、10単位輸血が定着してきている。一方、国際輸血学会のBEST研究グループでは、トリガー値を1万/ μ l未満として一回投与量を通常投与量とその半量の投与量とで有効性の比較検討が開始され、目下症例登録が行われているところである（欧米の通常投与量はわが国の15単位に相当）。

ところで、わが国で血小板輸血の適正使用を推進する上での固有な問題として、臨床現場で本来の輸血療法の在り方であるトリガー値輸血が、血小板輸血では行い難いという現実がある。その理由は、以前よりPCの供給は不足気味であり、しかも有効期間が72時間と短いこともあって、血液センター側では予約注文による供給を原則にしていることにある。したがって、臨床側では患者の病状に応じて、緊急時をも含めて必要量のPCの供給を確保し難い。その

解決策としては、PCの有効期間を欧米並の5日間に延長すること、また予防的投与時のトリガー値を現在一般に受入れられている2万/ μ lから1万/ μ lに引下げること、あるいは一回使用量を現在の通常投与量とされている10単位から5単位へと半減すること等が考えられる。このような予防的血小板輸血を問題なく行えるようになれば、血液センター側では供給上の余力を生むことになり、臨床現場では輸血医療の鉄則であるトリガー値輸血を行い易くなるであろう。特に、5単位投与の有効性が確認できれば、高単位製剤の分割供給（例えば15~20単位を3~4分割）が実務的な意義を持つようになり、血液センターとしては供給余力を持てる上に、採血に伴う費用をも削減できることも期待できるであろう。

本研究では、これらの対策の中で、臨床医に比較的受入れられ易いと考えられた5単位PCの投与による予防的血小板輸血を取上げることにした。

今年度の研究では、各種の血液疾患23症例が事前登録され、PCの投与量が5単位39回、10単位65回、15単位3回であり、全回数の66.7%もがトリガー値2万/ μ l以上であった。プロトコールとしては現在受入れられているトリガー値を2万/ μ l未満とするように努める様に求めたものの、臨床現場では2万/ μ l未満でのトリガー値輸血を行うことの困難さを示している。つまり臨床現場では、化学療法による血小板数の減少が2万/ μ l以下になることを予測し

て、最初のPCの予約注文を出すものの、その際には隔日週3日分（例えば月、水、金）のPCをも発注して、PCの確保に努めることが定着していることを物語っている。従って、まず現行の指針から読み取れるように、少なくとも初回輸血時にはトリガー値を一律に2万/ μ l未満とすることを推進する必要があり、このような場合には血液センター側も積極的に協力することが望まれる。その後に、初回輸血時の病態に応じてトリガー値を2万/ μ l未満、1.5万/ μ l未満、1万/ μ l未満と設定することができれば、より効果的な解決策になるであろう。

一回投与量については、5単位と10単位投与を比較すると、平均血小板増加数と輸血間隔には差が認められず、CCIは5単位の方が高かった。このような結果は、トリガー値が高いことによるものではないかと考えられる。そこで、トリガー値が2万/ μ l未満の場合に限って集計すると、平均血小板増加数は10単位投与時の方が有意に高かったが、CCIと輸血間隔には差を認めなかった。10単位投与時の平均血小板数増加数が高いことと、CCIに差のないことは当然であるといえるが、輸血間隔に差のないことはやはりトリガー値輸血ではなく、既定の輸血間隔で輸血が行われていることの結果であると考えられる。

なお、出血ないし出血傾向には両群間に差は認められなかった。

このような結果からは、PCの供給が予

約制である現状では、2万/ μ l未満でのトリガー値輸血すら困難であることを窺わせるが、このようにトリガー値に関係なく定期的に隔日に週3回の輸血をせざるをえないとすれば、5単位の投与量でも十分に有効と考えられる。今後、さらに各種の病態における検討を行った上で、化学療法後の予防的血小板輸血では、初回のトリガー値は出来るだけ厳密に2万/ μ l未満（病態によってはさらに低く設定する）とし、その後の輸血でもトリガー値輸血が望ましいものの、余りトリガー値に拘泥せず定期的に（例えば隔日週3回）に実施するが、一回投与量は5単位とすることが考えられる。

いずれにしろ、臨床的には現行の予防的血小板輸血のやり方で、特に不都合なことがない現状では、その実態を変更することへの臨床医の抵抗感が強く、適正なトリガー値輸血を推進して行くためにも、血液センター側の供給余力を確保することが先であると思われるが、少なくとも同時進行的な方策をも検討して行かないと、この種の研究の推進にはかなりの困難が伴うといわざるを得ない。

3. 赤血球輸血

赤血球輸血の約半分は術中に使用されている。従来の術中輸血の実態は、出血量やHb値あるいは血圧・全身状態などのバイタルサインの変動などの臨床的所見によっていることが多い。しかし、実際の輸血の在り方は麻酔科医や時として執刀医の経験

や考え方に負うところが大きいであろう。術中の輸血についての使用指針が、既に平成11年に出されてはいるものの、最近の麻酔科医へのアンケート調査では、「内容まで良く知っている」は56.9%であり、その内「現状にあっている」と「あっていない」がほぼ半数ずつであり、全面的には受け入れられてはいないようである。本研究班としても、麻酔科医への輸血に関するアンケート調査を行う予定であったが、今年度は見送り、次年度に前記のアンケート調査結果を検討し、より具体的な事項についての調査を行うことにした。

ところで、より適正な術中輸血を行うためには、赤血球輸血のトリガー値を判断できるより客観的な指標が必要とされる。その一つとして、血漿乳酸値の測定が注目され、その測定は血液ガス分析器（ABL625/725）で手軽にできることから、臨床の現場でどの程度に応用可能であるかについて検討した。対象は11例の術中患者である。従来の術中輸血の基準を越えて低下しても、血漿乳酸値が正常範囲に保たれている場合には輸血を行わないこととし、輸血を行うかの判断は複数の医師が協議して決めることにした。その結果、殆どの症例では平均血圧が50mmHg前後に低下あるいはHb値が8g/dl程度に低下した場合でも、単独の低下では輸血を回避しえた。結局、10例では輸血をすることなく終了した。輸血を行うことになった1例では、平均血圧60mmHg、Hb値7.4g/dlとなり、血漿乳酸値が

2.8mM/Lと異常高値を示した。この例は、平均血圧とHb値の低下が同時に見られたことが血漿乳酸値の上昇を来たしたものと考えられた。このように血漿乳酸値を術中に測定することは、術中輸血の開始時を判断する上での一指標として役立つものと考えられる。さらに検討を加えて、具体的な条件を設定する必要がある。

D. 結論

IVIGのアンケート調査結果から、投与対象疾患としては小児では自己免疫疾患（特に川崎病）と感染症、成人では感染症（術後を含む）が多く、投与量としては小児では自己免疫疾患、特に川崎病への投与が群を抜いていたが、成人では感染症、次

いで自己免疫疾患であった。成人の自己免疫疾患への投与は、症例数は少ないものの投与量が多ことが注目される。また、成人における感染症では重症感染症の指標を設ける必要がある。

予防的血小板輸血は、トリガー値（2万/ μ l未満）に関係なく、定期的に行われている症例が多く、このような場合には5単位血小板輸血でも十分効果的と考えられるが、なお多くの症例についての検討を要する。

術中の赤血球輸血のトリガー値として血漿乳酸値が指標として有用であることが示されたが、さらに症例を重ねて具体的な条件を設定する必要がある。

静注用免疫グロブリンの使用状況調査

分担研究者：高本 滋（愛知医科大学付属病院輸血部）
研究協力者：加藤栄史（愛知医科大学付属病院輸血部）
池田久實（北海道赤十字血液センター）
比留間潔（東京都立駒込病院輸血科）
浅井隆善（千葉大学医学部付属病院輸血部）
星 順隆（東京慈恵会医科大学輸血部）
倉田義之（大阪大学医学部付属病院輸血部）

研究要旨

【目的】我が国において、静注用免疫グロブリン（IVIG）を初めとする血漿分画製剤の輸入依存性は以前より指摘されており、自給自足の立場からも我が国の血液事業の重要な課題となっている。本研究では静注用免疫グロブリン（IVIG）について適正使用を推進するための使用指針を作成することを最終的な目的とした。本年度は使用指針作成のための基本資料とする目的で、IVIGについて全国の中・大規模病院における疾患別の使用患者数、使用量の実態をアンケート調査し、検討した。

【方法】全国の病床数400床以上の中・大規模病院を対象に、平成15年7月から9月までの3ヶ月間におけるIVIG使用状況をアンケート形式で調査した。調査対象は小児例（15歳未満）と成人例（15歳以上）に二分し、疾患別の使用患者数、使用量を調査した。

【結果と考察】本調査の有効回答率は268/732病院（36.6%）であった。IVIG総使用患者数は8,570人で、その内小児例1955人、成人例6615人であり、総使用量は142,334gで、その内小児例28,684g、成人例142,334gであった。

疾患別の使用患者数、使用量の頻度を検討した結果、小児例と成人例とで明らかな相違が認められた。患者数から見ると、小児例では川崎病を始めとする自己免疫疾患ならびに感染症が各々38%、33%と高頻度であった。一方、成人例では術後感染症を含めた感染症が73%を占めていた。これより、自己免疫疾患および感染症が今後のIVIGの需要量を規定する主な疾患であると判断された。自己免疫疾患をさらに分析した結果、小児例では小児に特異的な川崎病に高頻度（小児全体の29.8%）に、多量（同44%）に使用されていた。主因として、川崎病では大量IVIG療法が第一選択療法

であることによると考えられ、このことが小児例と成人例との使用内訳の相違を来していた。成人例においては、患者数からは自己免疫疾患は成人全体のたかだか10%であり、我が国においては欧米と異なり、自己免疫疾患への使用は未だ低率であったが、使用量からみると自己免疫疾患は35%を占めており、患者当たりの使用量が他疾患に比べ多量であることが明示された。このことは自己免疫疾患に対するIVIGの適応の拡大について、使用量の面からも慎重に検討する必要があることを示している。

次に、IVIGが使用された感染症の種類について検討した結果、全感染症患者の内、術後感染症を含めた細菌感染症は小児例、成人例で各々54%、65%と半数以上に認められた。ただし、残りはウイルス感染症および原因微生物不明の感染症に使用されていた。この様に、IVIGは多種類の感染症に使用され、その有効性が期待されていると考えられるが、反面、重症感染症に抗生物質と併用ということ以外には明確な使用基準がないために安易に使用される可能性もある。この事から、細菌感染症を中心とした各種感染症に対するIVIGの有効性を再評価する必要がある。同時に感染症の重症度を判定する基準が必要と考える。本調査では、重症感染症に対するCRPの境界値（小児例：CRP値10mg/dL、成人例：CRP値15mg/dL）を設定し、境界値以上と未満の二群による使用実態を検討した結果、本来重症と考えられる境界値以上での使用患者は小児例、成人例で各々28%、51%と小児例で明らかに低率であった。一因として新生児、乳児の感染症では重症でもCRP値が低値に留まりがちであることがあげられる。感染症の重症度判定にCRP値は有用な一因子ではあるものの、さらに年齢、白血球数、発熱、臓器障害などの他因子を含めた検討が必要と考えられる。

最後に、平成15年7月に導入された包括医療のIVIG使用への影響を検討した結果、小児例において自己免疫疾患患者の占める割合が特定機能病院の20%に対して、特定機能病院以外の病院では2倍強の48%と約半数を占めた。また、成人例において使用量から見た場合でも、特定機能病院以外の病院での自己免疫疾患に対する使用量は特定機能病院に比べ明らかに多量であった。この様に、包括医療の導入に伴い、高額医療となるIVIG治療、特に自己免疫疾患に対するIVIG治療は、特定機能病院ではなく、特定機能病院以外の市中の病院に移行、拡大されてゆくものと推察される。

A. 研究目的

我が国において、静注用免疫グロブリン（IVIG）を初めとする血漿分画製剤の輸入依存性は以前より指摘されており、自給自

足の立場からも我が国の血液事業の重要な課題となっている。IVIGに関しては、最近では徐々に自給率も改善され、80%には達したものの、残り20%は輸入に依存して

いる現状である。今後、自給自足を達成するには適正使用を含めた改善策を確立してゆく必要がある。

実際、使用の内訳を見ると、我が国では使用量の70%が重症感染症に使用されているのに対し、米国では大部分が自己免疫疾患に使用されるようになってきており¹⁾、両国の実態は大きく異なっている。しかしながら、最近、我が国でも自己免疫疾患に対する使用が開始されており、米国での使用量の増加を考慮に入れると、我が国の自給率は再び急低下することが危惧される。このため可及的速やかな現状の把握と今後の対策が必須と考えられる。

本研究では、免疫グロブリンの使用の現状を調査し、その動向を把握するとともに、種々問題の指摘されている重症感染症に対する適正使用の在り方を検討し、さらに自己免疫疾患など拡大しつつある適応の実態を分析し、免疫グロブリンの使用指針を作成することにより、適正使用ならびに国内自給を推進してゆくことを目的とする。

初年度（平成15年度）はIVIGの使用指針作成のための基本資料とする目的で、IVIGに関し、全国の中・大規模病院における疾患別の使用患者数、使用量の実態をアンケート調査し、検討した。

B. 研究方法

全国の病床数400床以上の中・大規模病院を対象に、平成15年7月から9月までの3ヶ月間におけるIVIGの使用状況をアン

ケート形式で調査した。アンケート用紙（表1、2）は平成15年12月に各施設に郵送し、平成16年1月末を締め切り日とした。尚、締め切り日直前に、未返信施設に対し催促状を再郵送した。調査対象としては、まず小児例（15歳未満）と成人例（15歳以上）に二分し、各々の群において、疾患別の使用患者数、使用量（g）を調査した。特に、感染症については術後1週間以内に投与した場合を術後感染症と定め、それ以外を一般感染症と区別した。さらに、一般感染症に関しては原因微生物により細菌性、ウイルス性、不明の三種類に分類した。また、感染症の重症度を判別する目的でIVIG投与開始時のCRP値による分類を行った。すなわち、境界値を小児例ではCRP 10mg/dL、成人例では15mg/dLに設定し、対象例を境界値以上、未満、陰性および不明（未検）の四群に分類した。以上の各項目について検討を行った。

C. 研究結果

本研究の対象とした中・大規模病院は732施設であり、その内319病院（43.6%）から返答が送られた。内、不回答、不使用を含めた51施設を除く268病院（36.6%）について解析、検討を行った。小児例では199病院（国立：43病院、公立：72病院、私立：84病院）が対象となり、その内、特定機能病院が44病院であった。成人例では262病院（国立：63病院、公立：88病院、私立：111病院）が対象となり、内特定機

能病院が46病院であった。また、IVIG総使用患者数は小児例で1955人、成人例で6615人であり、総使用量は小児例で28,684g、成人例で142,334gであった。

1. 疾患別の使用頻度（図1、2）

疾患別の使用割合を患者数について分析した結果を図1に示した。まず左側の小児例においては、自己免疫疾患が38%を占め、術後感染症を含めた感染症が33%とほぼ同程度の割合を占めていた。一方、右側の成人例については小児例と異なり、自己免疫疾患は10%を占めるに過ぎず、術後感染症を含めた感染症が73%と大部分を占めていた。これを使用量の立場から見ると、図2に示すごとく、左側の小児では自己免疫疾患が60%を占めたのに対して、感染症はわずか15%であった。一方、成人では自己免疫疾患が35%を占めたのに対し、感染症の占める割合は45%と患者数の割合に比べてやや低値を示した。使用量について、両群ともに感染症の占める割合が減少した理由は、患者当たりの使用量が感染症に比べ自己免疫疾患において比較的多いことによると考えられた。以上、患者数から見た場合、IVIGが使用される主な疾患として、小児では自己免疫疾患および感染症が各々三分の一ずつを占めており、成人では感染症が7割強を占めていることが明らかとなった。

2. 感染症を除いた使用状況（図3、4）

使用疾患の内訳を詳細に分析するため、

感染症とそれ以外に二分し、まず感染症を除いた群を疾患別に分類した。患者数から分析すると、図3に示す如く、小児例において川崎病が最も多く、次いで低・無免疫グロブリン血症が続いた。一方、成人例では低・無免疫グロブリン血症で多く使用されている傾向があり、その他の疾患間では有意差は認められなかった。これを使用量の面から見ると（図4）、小児例では川崎病が圧倒的に多く、使用量の約50%を占めた。一方、成人例では低・無免疫グロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、慢性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）並びにギラン・バレー症候群に多く使用され、CIDPで多い傾向を示したものの、各疾患間での有意差は認められなかった。以上、感染症を除いた群において、小児例では患者数、使用量ともに主として川崎病に使用する傾向が認められたが、成人例では小児例の様に特定の疾患に使用される傾向は認められなかった。

3. 感染症に対する使用状況（図5、6、7、8）

感染症を手術との関連ならびに原因微生物ごとに分類した結果、小児例、成人例ともに同様の傾向が認められた。まず患者数の割合では、図5に示す様に、両群ともに術後感染症は20%未満であり、殆どが一般感染症に対して使用されていた。原因微生物別では、両群ともに細菌が半数近くを占め、次いで、原因微生物不明の感染症が続

き、ウイルスが占める割合は予想外に少数であった。また、使用量についても患者数と同様な傾向が認められた（図6）。

さらに、感染症の重症度を考慮に入れるため、CRP値による患者数の頻度を検討した。その結果、図7に示す如く、小児例ではCRP10mg/dL未満（低・中等症）の患者が約半数に認められ、CRP10mg/dL以上（重症）の患者は28%に留まっていた。一方、成人例ではCRP15mg/dL以上（重症）の患者が約半数に認められたが、CRP15mg/dL未満（低・中等症）の患者も38%と比較的高い頻度であった。また、使用量に関しても、図8に示す如く、小児例、成人例ともに患者数と同様の結果であった。以上、感染症を手術との関連ならびに原因微生物ごとに分析した結果、小児、成人両群ともに術後感染症は意外に少なく、2割未満であった。また原因微生物では細菌が半数近くを占めており、ウイルスは2割未満と低頻度であった。感染症をCRPを指標に重症度別に分類した結果、小児例では成人例に比べて、低・中等症と考えられるCRP値で高頻度に使用されていた。

4. 特定機能病院による使用状況（図8、9、10、11、12、13、14）

平成15年の遅くとも7月から包括医療が開始された特定機能病院とそれ以外の病院における使用状況の相違を検討した。その結果、疾患別に関して、成人例では両病院間に明らかな差は認められなかったが、小

児例では大きな差が認められた。まず患者数について、図9に示す様に、自己免疫疾患の占める割合が特定機能病院の20%に対して、それ以外の病院では48%と2倍以上の高頻度であった。特に、使用量については顕著で、特定機能病院の33%に対して、それ以外の病院では77%と総使用量の8割近くを占めた（図10）。自己免疫疾患の内訳は図11、図12に示す様に、患者数、使用量ともに、それ以外の病院では殆どが川崎病に使用されていた。この様に、特定機能病院に導入された包括医療の影響により、大量免疫グロブリン療法が第一選択とされる川崎病などは特定機能病院以外の病院で治療されていることが明らかとなった。

一方、約75%が感染症に使用されている成人例に関して、両病院間での患者数の頻度を比較した結果、図13に示す如く、特定機能病院とそれ以外の病院との著明な相違は認められなかった。ただし、使用量から見た場合、特定機能病院に比べて、それ以外の病院での自己免疫疾患が占める割合が高頻度であった（図14）。以上、成人例においても小児例と同様包括医療の導入が使用量に影響を与えていると考えられた。

D. 考察

全国の中・大規模病院におけるIVIG使用状況を調査、検討した結果、患者数から見た場合、小児例では川崎病を始めとする自己免疫疾患ならびに感染症に対する使用が高頻度であり、一方、成人例では術後感

染症を含めた感染症への使用が全患者の約3/4を占めていた。ただし、使用量から見た場合、成人例においても自己免疫疾患が35%を占めた。また、使用量の面から両疾患が占める割合は小児例、成人例で各々75%、80%であり、全IVIG使用量の大半を占めていた。このことから、自己免疫疾患および感染症が今後のIVIGの需要量を規定する疾患であると判断し、両疾患について更なる検討を加えた。

1. 自己免疫疾患に対する使用

自己免疫疾患が占める患者数ならびに使用量については小児例と成人例で著明な相違が認められた。すなわち、患者数の割合について小児例は38%であるのに対し、成人例はたかだか10%であった。この相違は自己免疫疾患の内、小児例に特異的な川崎病の第一選択治療法が大量IVIG療法であること、また、ITP、CIDPやギラン・バレー症候群はステロイド療法や血漿交換などの治療法が一般的であり、大量IVIG療法がまだ第一選択の治療法として認知されていないことに起因すると考えられる。一方、使用量の検討から、自己免疫疾患の占める割合は小児例では全体の60%を、さらに、成人例においても35%を占めていた。この様に成人例において、患者数の割合は低いものの、患者当たりの使用量が大量となる自己免疫疾患はIVIGの需要量を規定する重要な因子であると考えられた。近年、米国では、本邦でIVIGの適応となってい

る川崎病、ITP、CIDP、ギラン・バレー症候群以外の自己免疫疾患にも適応が拡大され、IVIG使用量が急増している¹⁾。今後、本邦においてもIVIGの適応の拡大に伴い、成人例における自己免疫疾患の使用患者数、使用量の増加、さらに総使用量の増加が懸念される。この為、自己免疫疾患に対するIVIGの適応の拡大については、IVIGの作用機序ならびに有効性の観点から慎重に検討する必要がある。

2. 感染症に対する使用

もう一つの主な使用対象となる感染症について、今回の調査では患者数から見て、成人例で約75%、小児例で約33%に使用されていた。感染症に対しては明確なIVIG使用基準がない為、安易にIVIGが使用されている可能性が高いと推察される。本邦では、重症細菌感染症に対し、二種または三種の抗生物質を少なくとも3日以上併用し、解熱傾向の見られない場合、はじめてIVIGを投与する事が習慣的に行われている。実際、本調査でも、全感染症患者の内、術後感染症（主に細菌感染が予想される）を含めた細菌感染症の患者数は小児例、成人例で各々54%、65%と半数以上であった。しかし、細菌以外のウイルス感染症（小児例：15%、成人例：8%）および真菌や原因微生物が同定されていない不明の感染症（小児例：31%、成人例：27%）にもIVIGが使用されていた。確かに、感染症に対するIVIGの作用機序として、1) 細菌やウイ

ルス表面の抗原と結合して補体を活性化し、直接溶菌させる、2) 好中球、マクロファージの貪食能、殺菌能を亢進させる(オプソニン効果)、3) 細菌の産生する毒素やウイルスを中和し、感染力を低下させる(中和作用)などが考えられている。しかしながら、感染症に対し、IVIIGの有効性を明確に示した報告は見当たらない。確かに我が国において、強力な化学療法が行われた白血病や骨髄移植時の白血球減少時における感染症合併症例にIVIIGが有効であるとの報告がある²⁾。ただし、本調査の対象となったような一般的な状態における感染症に対し、明確にIVIIGの有効性を示した報告はない。すなわち、IVIIGの適正使用を推進するには、細菌感染症を中心とした各種感染症に対するIVIIGの有効性を再評価する必要があると考えられる。

具体的には、IVIIGの適応を評価するためにも、感染症の重症度を判定する必要がある。しかしながら、感染症の重症度を判定する明確な基準はなく、臨床医の主観による所が大きいのが現状である。本研究では、平成13年度厚生科学特別研究「採血基準の改定と血液製剤の適正使用に関する研究」³⁾の報告を基に、CRPの境界値(小児例:CRP値10mg/dL、成人例:CRP値15mg/dL)を設定し、境界値以上と未満の群に分けIVIIGの使用実態を調査した。その結果、患者数から見た場合CRP境界値以上、すなわちより重症と考えられる群は小児例、成人例で各々28%、51%と小児例

で明らかに低率であった。その反面、CRP境界値未満、すなわち低・中等症と考えられる群は小児例、成人例で各々59%、40%に認められた。すなわち、IVIIG使用を重症感染症のみに限定すると仮定した場合、これらのCRP境界値未満での使用は不適正使用と判定されることとなる。しかしながら、ウイルス感染症では一般的にCRP値と重症度とは必ずしも相関せず、例え重症であってもCRP値が高値を示さない可能性も考えられる。実際、本調査においても、ウイルス感染症ではCRP境界値未満にてIVIIGが高頻度に使用されていた(結果非表示)。また、新生児および乳児の感染症では免疫機構が完全に構築されていないことから重症にもかかわらずCRP値が低値に留まる可能性もある。この様に、CRP境界値未満でのIVIIG使用は全て不適正使用とは言い難い。今後、感染症の重症度を判定する基準を作成するため、CRP値のみでは不十分であり、年齢、白血球数、体温、臓器障害などの各種因子を含めた検討が必要と考えられる。

3. 包括医療導入の影響

特定機能病院では平成15年7月より包括医療が開始されたため、高額医療となる自己免疫疾患に対するIVIIG療法への影響を検討した。その結果、予想された様に、小児例において特定機能病院では自己免疫疾患の占める割合が20%であるのに対し、特定機能病院以外の病院では2倍強に当たる

48%と高値を示し、使用された疾患の内の約半数を占めた。特に、この傾向は使用量において著明で、特定機能病院の33%に対し、特定機能病院以外の病院では77%と大部分を占め、しかもその殆どが川崎病に使用されていた。また、成人例において使用量から見た場合でも、特定機能病院以外の病院での自己免疫疾患に対する使用量は特定機能病院に比べ明らかに多量であった。この様に、包括医療の導入に伴い、高額医療となるIVIG治療、特に自己免疫疾患に対するIVIG治療は、特定機能病院ではなく、特定機能病院以外の市中の病院に移行、拡大されてゆくものと推察される。

参考文献

1. Hagberg R. : IVIG - The driving force in the plasma fractionation industry. Presentation at the Plasma Product Biotechnology Meeting, Daydream Island, Australia. Available at [http://www. Tip.net.au/~albfar/hagberg.ppt](http://www.Tip.net.au/~albfar/hagberg.ppt) 1999
2. 正岡徹 他：重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果。日本化学療法学会雑誌 48 (3)、199-217、2000
3. 清水勝：厚生科学特別研究「採血基準の改定と血液製剤の適正使用に関する研究」平成13年度報告書、2002

表 1. 使用目的別の実態調査

A) 小児 (15 歳未満) (貴施設名:)

疾患	患者数 (人)	IVIG 使用量 (g)
1) 低・無免疫グロブリン血症		
2) 自己免疫疾患		
A) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)		
B) 川崎病		
C) 慢性脱髄性多発性根神経炎 (CIDP)		
D) ギラン・バレー症候群		
E) その他 (上記以外の自己免疫疾患)		
3) 術後感染症 (1 週間以内)		
a) CRP : $\geq 10\text{mg/dL}$		
b) CRP : $< 10\text{mg/dL}$		
c) CRP : 陰性		
d) CRP : 不明		
4) 一般感染症 (術後以外)		
A) 細菌		
a) CRP : $\geq 10\text{mg/dL}$		
b) CRP : $< 10\text{mg/dL}$		
c) CRP : 陰性		
d) CRP : 不明		
B) ウイルス		
a) CRP : $\geq 10\text{mg/dL}$		
b) CRP : $< 10\text{mg/dL}$		
c) CRP : 陰性		
d) CRP : 不明		
C) 不明 (細菌ないしウイルスかが不明)		
a) CRP : $\geq 10\text{mg/dL}$		
b) CRP : $< 10\text{mg/dL}$		
c) CRP : 陰性		
d) CRP : 不明		
5) その他		
A) 同種造血幹細胞移植時感染症予防		
B) その他		