

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

(H16-医薬-077)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清水 勝

(杏林大学医学部臨床検査医学)

平成17 (2005) 年3月

平成16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	(東京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	(静岡県赤十字血液センター)
	星 順隆	(東京慈恵会医科大学輸血部)
	倉田 義之	(大阪大学医学部輸血部)
	石毛 憲治	(旭中央病院内科)
	奥山 美樹	(東京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	(東京都立府中病院輸血科)
	藤田 浩	(東京都立墨東病院輸血科)
	稲田 英一	(順天堂大学医学部麻酔科)
	飯島 毅彦	(杏林大学医学部麻酔科学)
	金田 徹	(静岡赤十字病院麻酔科)
	森 眞由美	(東京都老人医療センター)

目 次

I.総括研究報告

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

II.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）	8
2. 血小板輸血の適正化に関する研究 比留間 潔（東京都立駒込病院輸血科）	29
資料：出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有用性 に関する臨床計画書（3版）	
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）	46

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 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 平成16年度 総括研究報告書

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】

本研究では、指針のない静注用免疫グロブリン(IVIG)の使用量の多い自己免疫疾患と重症感染症への適応、また血小板濃厚液(PC)使用量の最も多い予防的血小板輸血、さらに赤血球濃厚液(RCC)の半分以上が使用されている術中輸血の在り方についての問題点を検討し、指針の改正に資する。

【方法】

- 1) IVIGの適応：比較的使用量の多い自己免疫疾患については、使用状況（投与量、投与日数など）を、3ヶ月間の投与症例を前方視的に検討する。また、最も使用量の多い重症感染症については、各診療科長に対してIVIG投与時の判断基準についてアンケート調査をする。
- 2) 予防的血小板輸血：5日以上血小板減少の見込まれる症例を対象に、1回投与量をPC5単位（u）とすることについて、さらに症例数を増やして前方視的に検討する。さらに、5u輸血の経験豊富な一施設（A病院）での症例を後方視的に検討する。
- 3) 術中輸血：全国の麻酔科指導病院に各血液製剤の現行の使用指針の術中での遵守状況、指針への見解等をアンケート調査する。また、血清乳酸値が術中RCC輸血のトリガー値として有益であるかについて、後方視的に検討する。

【結果と考察】

- 1) IVIGの適応：自己免疫疾患の有効回答率は約30%であった。疾患別には、川崎病58例、慢性脱髄性多発性根神経炎(CIDP) 24例などの計116例であった。大部分の症例は学会等で制定している診断基準に準拠していたが、一部では適応に問題のある症例もあった。さらに、IVIG療法の適応拡大と需要量の増加が認められたことから、さらに詳細な検討を加える必要がある。重症感染症についての回答率は66%であった。対象疾患は敗血症、肺炎、腹膜炎などであり、投与開始時の判断基準としては、発熱、発熱期間、白血球数、CRP値、血液培養、抗生物質への反応と日数の7項目が有意に高率であった。

今後は、投与例についてこれらの指標による適応の妥当性と有効性の評価を前方視的に検討する必要がある。

2) 予防的血小板輸血：12例に5u投与を計60回、10uを計33回行った。トリガー値はそれぞれ、 $2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 前後であり、平均血小板増加数はそれぞれ、 0.27×10^4 、 $1.08 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と10uで有意に高かったが、平均CCIと平均輸血間隔（それぞれ2.3日、2.4日）には差を認めなかった。トリガー値を $2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満の輸血例でも略同様であった。また、A施設では急性白血病の化学療法時に計299回の血小板輸血を行い、その内5uが95.3%であった。トリガー値（175回で測定）は5uと10u投与例でそれぞれ 1.47 ± 1.18 、 $1.08 \pm 0.81 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であり、輸血間隔はそれぞれ 2.1 ± 1.1 、 1.8 ± 1.1 日と差はなかった。

これらの結果から、週2～3回の輸血時に5u血小板の使用により、血小板数を $1.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上に維持し、出血症状も問題とならない可能性が示された。

3) 術中輸血：現行の指針についての回答率は57%であった。RCC、FFP、PCの各使用指針は概ね妥当との見解が、60数%であった。一方、RCCの投与時には、90%以上の施設が代用血漿の使用を優先しており、FFPについては凝固異常を適応とするものの、凝固検査の実施が実情にあわないとの指摘が71.4%あった。なお、FFPとRCCの投与比率は考慮しないとの回答が71%あったが、全血輸血を43%が必要であるとし、その理由は凝固因子の補充とのコメントが多かったことは、出血量をも含めてさらに調査をする必要がある。また血小板輸血では、人工心肺時の $3 \text{万} / \mu\text{l}$ は厳し過ぎるとの回答が40%であった。さらに、急速な大量出血への対処法の記載の必要性が多くの施設から指摘された。

また、手術開始時の血清乳酸値が正常の輸血群10例と非輸血群13例の検討では、輸血群での血清乳酸値が上昇していたことから、RCC輸血開始時のトリガー値としての判断基準になりうる可能性が示された。

【結論】

IVIGの適応については、自己免疫疾患への適応拡大の傾向が窺われ、また重症感染症への投与の判断基準が明らかにされたことから、IVIGの適応と有効性について前方視的な検討を行う必要がある。予防的血小板輸血の一回投与量を現行の半量（5u）としても問題はないとの症例が蓄積され、さらにトリガー値を $1 \sim 1.5 \text{万} / \mu\text{l}$ で5u投与することも安全上問題のない可能性が示された。

さらに、術中輸血の現行指針は約3分の2の支持がえられていたが、具体的な問題点も幾つか指摘された。また血清乳酸値が新たな術中RCC輸血のトリガー値となりうる可能性がある。

A. 研究目的

血液新法の掲げる血液の国内自給の達成には、献血者確保と共に、その適正な使用が必須である。既に血液製剤の使用指針の改訂版（1999年）が出されて数年が経過しているが、医療の日進月歩に応じて指針の弛みない改正を継続する必要がある。

本研究では、指針のない静注用免疫グロブリン(IVIG)について、使用量の比較的多い自己免疫疾患と最も使用量の多い重症感染症への適応の現状と問題点を調査し、また使用量の最も多い予防的血小板輸血についてはトリガー値と血小板濃厚液(PC)の一回投与量を検討することにし、さらに赤血球濃厚液(RCC)の半分以上が使用されている術中輸血の在り方についての現行の使用指針の問題点とRCC輸血のより客観的なトリガー値を検討し、使用指針の改正に資することにした。

B. 研究方法

1. IVIGの適応についての実態調査

昨年度の実態調査で、IVIGの使用量からは自己免疫疾患と感染症が今後の需要量を規定する主要な疾患であると判断されたことから、本年度はこれら二疾患の使用上の問題点について検討することにした。

自己免疫疾患については、昨年度の調査で自己免疫疾患5症例以上を報告した

76施設（小児例37施設、成人例39施設）を対象に、平成16年9月15日から3ヶ月間の使用例について、前方視的に使用状況（疾患名、投与量、投与日数など）を調査した。小児例は37施設、成人例は39施設を対象にした。

また、感染症に投与する場合の判断基準を明らかにする為に、昨年度の調査で使用実績（小児：5例以上、成人10例以上）のある152施設の診療科長を対象に、平成16年8月にIVIGを投与する感染症の疾患名、病態（使用判断基準項目、使用判断基準値）などについてアンケート用紙を送付し、調査を行った。

2. 予防的血小板輸血時の一回投与量の検討

昨年調査に引き続いて、一回投与量をPC 5単位(u)とし、10u投与時との比較検討を行った。いずれの単位を投与するかは、5u症例をより多く経験することを優先し、受け持ち医の判断によった。検討項目は輸血後の血小板増加数、24時間後の補正血小板増加数(CCI)、輸血間隔、出血症状の有無等である。また、トリガー値が2万/ μ l以下の症例のみについても検討した。なお、実施にあたっては、昨年と同様に、各対象患者から文書による同意書をえた。

さらに、急性白血病の化学療法時に専ら5uを投与している一施設(A病院)での症例を、後方視的に同様に検討した。

3. 術中輸血における適正使用

現行の術中の使用指針（MAP加赤血球濃厚液：RCC，新鮮凍結血漿：FFP，血小板濃厚液：PC）について，日本麻酔科指導病院を対象にアンケート調査を実施した。調査期間は平成16年12月から翌年1月までの1ヶ月間である。質問項目としては，主に各製剤の使用指針の遵守状況と各項目に対する問題点と見解とである。

また，血清乳酸値が術中の赤血球輸血のトリガー値となりうるかについて，2施設の手術開始時の血清乳酸値が正常な23例を輸血群と非輸血群とに分けて，後方視的に検討した。

C. 研究結果と考察

1. IVIGの適応についての実態調査

1) 自己免疫疾患：有効回答率は，小児例と成人例共に約30%であった。疾患別では，川崎病58例，80回，慢性脱髄性多発性根神経炎(CIDP)24例，28回，特発性血小板減少性紫斑病(ITP) 9例，9回，ギラン・バレー症候群(GBS) 6例，6回，その他19例，27回の116例，150回の報告があった。これらの疾患で適応指針のある場合は，多くの症例ではそれに沿った使用法が行われていた。また，GBSやCIDPでは，IVIGの投与が第一選択肢になる傾向が窺われ，また保健適応外の疾患にも予想外に多くの症例に使われている状況が明らかにされた。これらのことから，わが国でも自己免疫疾患へのIVIG投与の増加傾

向が進んでいるものと推測され，需要量の増加による自給率の低下が危惧される。対策としては，今後とも使用実態の把握に努めるとともに，使用指針の作成等も検討する必要があるであろう。

2) 感染症：有効回答率は65.8%(100/152施設)であった。使用疾患としては，敗血症(84.5%)，肺炎(38.6%：小児24.3%，成人40.2%)，汎発性腹膜炎(14.3%：小児4.3%，成人15.4%)，中枢神経感染症(14.2%：小児44.3%，成人10.8%)，重症感染症(10.2%：小児15.7%，成人9.5%)，小児ウイルス感染症18.6%，などであった。重症感染症への投与が意外に少なかったことは，敗血症などが別項目立てになっていたことによる可能性もある。病原体としては，小児も成人も細菌が約90%と最も多く，次いで小児ではウイルスが85%であった。

重症感染症への使用は，約75%の医師が時々使用すると回答していたが，必ず使用するが6.8%であるのに対して，使用しないが17.3%とかなりの高率であった。ところで，重症感染症と言う医学用語はないが，重症感染症の概念の有無については，約90%の医師があると回答し，その病態としては敗血症(8.8%)のみ，敗血症+ α (79.1%)，敗血症以外の疾患(2.2%)と考えていたが，一方，約7%の医師はないと回答していた。

いわゆる重症感染症へのIVIG投与の判断基準は主観的に行われている場合が多

いことから、客観的な指標を設定することを試みたところ、投与のための必須項目としては、発熱、発熱期間、白血球数、CRP値、血液培養、抗生物質への反応性の6項目が50%以上の回答率であり、参考項目をも加えた合計が80%以上となったのはこの6項目に抗生物質の投与日数を加えた7項目であった。ただし、小児科領域では、発熱期間と抗生物質の投与日数を除く5項目であった。さらに、各項目の基準値については、発熱は39度以上、36度以下、発熱期間は小児5日以上、成人3日間以上、白血球数は $15,000/\mu\text{l}$ 以上、 $3,000/\mu\text{l}$ 以下、CRP値は小児 10mg/dl 以上、成人 20mg/dl 以上、血液培養陽性、抗生物質投与日数4日間以上であった。

わが国では、いわゆる重症感染症に抗生物質との併用でのIVIG投与が健康保険での適応を認められていることから、最も多くのIVIGが使用されている。しかし、重症感染症の概念が曖昧であることもあって、その適応の実態と有効性の評価については、多くの問題があると考えられる。今回の調査により得られた各種指標を用いて、改めて再評価を行う必要があるのではないかと考える。

2. 予防的血小板輸血時の一回投与量の検討

本年度は5u、10u PC 輸血を、それぞれ60回、33回行った。各トリガー値は $1.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、 $2.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ であったが、トリガー値を $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満の輸血は46.2%

であった。

輸血後の血小板増加数は、5u、10uのそれぞれで $0.27 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、 $1.08 \times 10^4/\mu\text{l}$ と明らかに後者で高値 ($p=0.04$) を示したが、CCIには差はなく、また輸血間隔も2.3日、2.4日と差を認めなかった。トリガー値を $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 未満の輸血に限っても略同様な結果であった。

5u PCの投与は、本年度の12例に60回、平成14年度には16例に35回、15年度には23例に39回試みたことから、この3年間で51例に134回行ったことになるが、5u投与は問題なく実施しえており、安全性に問題のないことが蓄積されつつある。

また、今回はA施設から急性白血病の化学療法時に積極的に5u PCを投与した症例の後方視的な検討を行った。即ち、30例に計299回のPC輸血が行われ、内285回(95.3%)が5u PCの投与であった。トリガー値は175回(58.5%)測定され、その平均値は5u PCでは $1.47 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、10u PCは $1.08 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。輸血間隔はそれぞれ2.1日と1.8日と差を認めなかった。Grade 2以上の出血を5例(16.7%)に見たが、内2例(grade 4)はくも膜下出血と肺出血の疑いであった。しかし、くも膜下出血例の出血は血小板数が $5.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ で発症しており、5u PCの輸血が原因とは考えられず、肺出血例は軽快退院した。

現行の指針では、血小板数を $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上になるように輸血すると記載されていることから、トリガー値は一応 $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と

受け止められているが、明らかな記載はない。また、一回投与量については、最近は慣習的に10uが一般化しているが、明確な規定あるいは根拠があるわけではない。トリガー値については、最近欧米の報告では2万と1万/ μ lでの比較検討で、出血傾向等には差のないこと報告されている。また、今回の研究報告からして、一回のPC輸血量を現行の10uからさらに減量して5uとすることが可能と考えられる。

一方、現在行われている化学療法時等の予防的血小板輸血は、輸血時の血小板数（トリガー値）に関係なく、血小板数の減少を予め見越して、一定期間の予定輸血が一般的に行われている。その最大の理由の一つは、血液センターからのPCの供給が事前の予約制によっていることが上げられる。このような状況の改善を図る為には、血液センターに経済的負担をかけることなく、常時PCが供給出来る体制を確立し、予防的血小板輸血でも、本来のトリガー値輸血が実施出来るようにする体制整備が必要である。そのためには、高単位PCを小分けして使用出来るようにすることも一方法である。5u PCの有効性が確立すれば、血液センターにおける供給余力は格段に向上するであろうし、また患者の経済的負担も大いに軽減できることから、より妥当な血小板輸血が可能になるものと考えられる。

3. 術中輸血における適正使用

1) 使用指針：回答率は57%であった。RCCの使用基準は概ね妥当との回答が64.5%であったが、代用血漿をRCCに先んじて使用する施設が90%以上であった。この件については前回の改定時にも若干の議論があったが、今回は現状に沿うように改定されることが望まれると言えよう。

FFPについては、凝固異常を使用基準としている施設が63.2%と現行の指針に沿っていたが、出血量を基準とする施設も40.4%あり、その量が問題となるであろう。しかし、凝固異常の測定が出来ない等との回答が71.4%もあり、FFPの適応を凝固異常に限るとの考えは可成り浸透していると思われることから、今後は凝固検査の対応の在り方についても検討すべきであろう。

血小板輸血については、一般の待機手術では5万/ μ lを妥当とする見解が77.1%であったが、人工心肺器使用時の3万/ μ lは厳し過ぎるとの見解が41.4%と、適正との22.4%を上回っていた。

自己血輸血については、主に貯血式が行われていたが、未使用時には保健請求が不可とのことで、必要以上に返血が行われている実態（56.0%）が明らかにされた。自己血と言えども、返血時の取り間違え、保存中の細菌汚染などは起こりうることから、必要以上の返血は推奨できない。保健請求上の在り方を、採血と輸血とにわかる等の見直しを早急に検討す

べきである。

現行の使用指針は基本的には多くの施設に受け入れられていると言えるが、不満も多く記載されており、最も多かったのは急性の大量出血時の対応についての記載のないことであった。また、全血が必要との見解が42.7%もあり、その理由としては凝固因子の補充を期待することのことであったが、一方ではRCCとFFPの投与比率を決めていない施設が71.4%もあること（つまり抱き合わせ輸血からの離脱）を考慮すると、全血の必要性については、輸血量との関係等をも含めて、コンセンサスを得る努力が必要と思われる。

2) 血清乳酸値：手術開始前の血清乳酸値が正常の23例（輸血群10例、非輸血群13例）で検討した結果、輸血群では非輸血群に比してHb最低値時と手術終了時のいずれも乳酸値の上昇を認めたことから、術中のRCC輸血のトリガー値となりうる可能性が示された。

今後、前方視的に血清Hb値が低くても、全身状態と血清乳酸値が正常範囲内であれば、輸血の開始時期を延ばしうる可能性を検討する必要があるが、これが実証されれば、中等度の出血への無用な輸血を減ずることが期待されるであろう。

D. 結論

本研究では、現行の使用指針上の問題点と未だ指針には記載されていない問題点を主に対象として行っているが、特に

使用量の多い疾患と病態に焦点を絞っている。つまり、IVIGについては未だ指針はなく、特に重症感染症への取組が欠かさないテーマであり、血小板輸血については、予防的投与時のトリガー値と一回の投与量とを検討する必要がある、さらに、術中輸血については、より客観的なトリガー値の指標を必要とする。それぞれについての問題点の解決を図り、使用指針とするにはなお多くの努力が必要である。

血液製剤の適正使用には、使用指針の充実が不可欠であるが、その為には臨床治験を積極的に行うことも欠かさないことから、臨床医の積極的な関与が望まれる。

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（愛知医科大学病院輸血部）
研究協力者：加藤 栄史（愛知医科大学病院輸血部）
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（静岡県赤十字血液センター）
星 順隆（東京慈恵会医科大学病院輸血部）

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IVIGについて適正使用を推進するため、現状の把握と分析を行い、最終的には使用指針の作成を目的とする。昨年度の調査より自己免疫疾患、感染症がIVIGの需要を規定する主要2疾患と判断されたため、本年度はこれら2疾患に焦点を絞り、自己免疫疾患に対しては前方視的な使用状況を、感染症については、医師の意識的なIVIGの使用基準を把握する目的で、アンケート調査を行い、検討を加えた。

1. 自己免疫疾患に対する前方視的な使用実態調査

【方法】

昨年度の調査にて、自己免疫疾患5症例以上の投与実績を持つ施設を対象に、平成16年9月からの3ヶ月間における自己免疫疾患に対する使用状況を前方視的なアンケート形式で調査した。調査内容は患者毎の投与量、投与日数などである。

【結果と考察】

有効回答率は小児例、成人例ともに約30%であった。各疾患の患者数は川崎病58例、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）9例、ギラン・バレー症候群（GBS）6例、慢性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）24例、その他の自己免疫疾患19例であった。

各疾患での適応を検討した結果、小児例においては、川崎病、ITPを中心に大部分が適応症例と考えられた。しかしながら、一部では適応が疑わしい症例も含まれており、川崎病で17%が診断基準を満たしておらず、原田氏スコアによる4点未満の

軽症例も約35%認められた。また、ITPに関しても、自然治癒する可能性のある急性ITPに使用されていた。この事から、適応疾患である川崎病およびITPであっても、症例毎の適応を慎重に検討する必要があると考えられた。一方、成人例に関しては、GBSならびにCIDPの多数例においてIVIGが初回治療として使用されており、IVIG療法が第一選択療法として認知されて来た結果と考えられ、今後、両疾患に対する使用量の増加が予想される。さらに、保険適応外の自己免疫疾患について検討した結果、欧米で有効性の認められている疾患に対し、我が国でも使用されていた。これは欧米と同様、IVIGの適応が今後さらに拡大する事を示唆している。

次に、IVIGの投与方法を検討した結果、川崎病では殆どで、2g/kg/日1日間、1g/kg/日2日間などの短期大量療法が行われ、従来の0.2~0.4g/kg/日3~5日間の中期分割療法は僅か2件のみであった。さらに、小児例に多い急性ITPに関しても同様に短期大量療法が行われていた。これは川崎病ならびに急性ITPに関して、短期大量療法の有効性が高いとの報告に起因すると考えられた。一方、成人例に多い慢性ITP、GBS、CIDPおよびその他の自己免疫疾患での投与方法は従来の中期分割療法であった。

今回の調査では、IVIG療法の適応が着実に拡大されつつあること、またGBS、CIDPなど一部の疾患ではIVIG療法が治療選択の内の第一選択に代わりつつあることが明らかとなった。また、投与方法については小児では短期大量投与が、成人では中期分割投与が一般的という傾向が分かった。自己免疫疾患の分野ではIVIG療法の需要が着実に増加しつつあり、これまで供給増により少しずつ改善されてきた自給率が改めて低下する可能性が危惧される。このためにもIVIGの使用指針の作成が望まれるが、今回の調査でも十分な資料が得られたとは言えず、今後更なる使用実態の把握など詳細な検討を加え、指針作成への基礎資料の蓄積を進める必要がある。

2.感染症に対する使用基準の意識調査

【方法】

昨年度の調査において、使用実績（小児：5症例以上、成人：10症例以上）のある施設の各診療科長を対象とし、感染症に対するIVIG使用基準についてアンケート形式で調査した。調査内容は使用疾患、使用する病原体、使用判断基準及び基準値などである。

【結果と考察】

有効回答率は約66%、回答医師総数は781人であった。使用する疾患を質問した結果、敗血症に対しては小児、成人例ともに80%以上が使用すると回答した。同時に、

肺炎、腹膜炎など敗血症以外の感染症に対しても高い割合の回答が得られた。さらに、重症感染症に対しても80%以上が使用すると回答しており、重症感染症の定義については約80%が敗血症および肺炎などの敗血症以外の感染症を含むものと認識していた。使用対象とする病原体については、小児、成人例ともに細菌が約90%と高率であり、ウイルスに関しては小児例86%、成人例が48%と高率であった。さらに真菌に対し約20%の回答が認められた。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ものの、実際には投与対象とされる重症感染症という定義も不明確であり、対象とする病原体に真菌が含まれるなどその有効性についても明確なエビデンスは認められていない。

さらに本調査ではIVIG投与開始の判断基準を質問した。その結果、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、抗生物質投与日数および抗生物質に対する反応性の7項目が優位と回答された。一方、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、臓器障害は参考程度と評価された。また、必須7項目について基準値を検討した結果、小児例では発熱が39℃以上、36℃以下、発熱期間が5日間以上、白血球数が15000/ μ l以上、3000/ μ l以下、CRPが10 mg/dl以上、血液培養が陽性、抗生物質投与日数が4日間以上、抗生物質に対する反応性が無効という結果となった。一方、成人例では殆んど小児例と同様であるが、発熱期間が3日間以上、CRPが20 mg/dl以上という点が異なっていた。

今回の調査では、敗血症に限らず重症の感染症に対してもIVIGを使用するといった我が国の現状を反映する結果が得られた。特に、重症感染症については認識も曖昧で、敗血症のみならず、肺炎、腹膜炎、中枢神経感染症なども含まれていた。また、投与対象とする病原菌についても、細菌、ウイルスのみならず2割は真菌も対象としていた。感染症の重症度判定には、SIRSの診断基準、Septic scoreなどは余り使用されてはいなかったが、判定項目としては、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、抗生物質投与日数および抗生物質に対する反応性の7項目を優位と考えていることが明らかとなった。我が国では重症感染症へのIVIG投与が保険適応となっているため、感染症を含めたIVIGの使用指針作成には困難を伴うと推察されるが、今回のように意識調査から導きだされた結果を基に、IVIGの有効性の評価などについて今後さらなる前方視的な臨床研究を進める必要がある。

A. 研究目的

我が国において、静注用免疫グロブリン (IVIG) を始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、平成15年度では88%までに達したものの、残り約10%強は輸入に依存している現状である⁹⁾。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。

IVIGに関しては、他の血液製剤と異なり、未だに使用指針などの明確な使用基準がない。従来、自己免疫疾患については小児循環器学会や神経治療学会など、該当疾患を対象とする各学会毎に作成したガイドラインに基づき使用されており、全体として統一されたガイドラインはない。一方、感染症ではガイドラインすらなく、全く慣習的に使用されている。適正使用を推進するためには可及的速やかに使用指針の作成が必要と考えられる。

本研究では、IVIGの使用実態を把握するとともに、問題点が指摘されている重症感染症に対する適正使用の在り方、自己免疫疾患の適応などを検討し、最終的にはIVIGの使用指針を作成する事により、適正使用ならびに国内自給を推進して行く事を目的とする。

昨年度（平成15年度）の調査²⁾では小児、成人例ともに自己免疫疾患および感染症に対する使用が高頻度であり、両疾患が今後のIVIGの需要を規定する主な疾患であると判断された。本年度（平成16年度）は自己免疫疾患、感染症の両疾患に焦点を絞り、自己免疫疾患においては各症例での具体的な使用状況、また感染症にお

いては各医師の意識的なIVIG使用基準を把握することを目的とし、アンケート調査を行い、検討を加えた。

1. 自己免疫疾患に対する前方視的な使用実態調査

B. 研究方法

平成15年度本研究班での調査で5例以上の使用実績がある施設（小児例：37施設、成人例：39施設）を対象に、平成16年9月15日から12月15日までの3ヶ月間におけるIVIGの使用状況をアンケート形式で前方視的に調査した。アンケート用紙（表1 A～D）を平成16年8月、各施設に郵送し、平成16年12月25日を締切日とした。調査対象としては、小児例（15歳未満）と成人例（15歳以上）に二分し、小児例では川崎病、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）およびその他の自己免疫疾患、成人例ではITP、ギラン・バレー症候群（GBS）、慢性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）、その他の自己免疫疾患についての患者毎の投与量、投与日数、効果などを調査した。

C. 研究結果

調査の有効回答率は小児例で11/37施設（29.7%）、成人例で11/39施設（28.2%）であった。各疾患の患者数およびIVIG治療件数は川崎病で58例、80件、ITPで9例、9件、GBSで6例、6件、CIDPで24例、28件、その他の自己免疫疾患で19例、27件であった。

1) 川崎病（表3、図1、2、3）

対象患者58例の背景は表3に示す如く、年齢の中央値が1.96歳であり、殆どが乳幼児であった。また、病型に関しては「厚生労働省川崎病診断の手引き（第5版）」³⁾の診断基準を満足したTypicalが48例、診断基準を満たさず冠動脈異常等を有しているAtypical⁴⁾が5例、冠動脈異常を有していないIncomplete⁴⁾が3例、不明が2例であり、殆どがTypicalであった。IVIG治療回数に関しては40/58例（69%）が単回治療であったが、残りの18/58例（31%）が複数回の治療であった。複数回治療患者の80%強（15例）は前回治療が無効による追加治療であった。また、治療開始時期については図1に示す様に、「川崎病急性期治療のガイドライン」⁵⁾で推奨されている7病日以内に開始した症例が56例と殆どであった。さらに、IVIG療法の適応を判断する場合に用いられている原田氏スコアに関しては、重度と考えられている4点以上が半数以上に認められた。ただし、2ないし3点の軽症も30%に認められた（図2）。

IVIG投与方法について検討した結果、図3に示す如く、2g/kg/日1日間が35件と最も多く、1g/kg/日2日間26件、1g/kg/日1日間17件の順であった。従来の200~400mg/kg/日を3~5日間投与する分割療法は2件のみの極く少数例であった。また、初回治療に関しては2g/kg/日1日間ないし1g/kg/日2日間投与が約90%に行われていた。これに対し、追加治療に関しては1g/kg/日1

日間投与が半数以上に行われていた。この様に初回、追加治療により投与方法が異なる事が示された。

2) ITP（表4）

今回の対象患者数は小児例で5例、成人例で4例と非常に少数であった。治療目的に関しては、小児例では止血および急性ITPの治療に用いられ、成人では脾摘等の手術のために用いられていた。また、投与方法については、小児例で2g/kg/日1日間、1g/kg/日2日間、1g/kg/日1日間などと川崎病に準じた投与方法が用いられ、成人例では従来からの分割療法が用いられていた。

3) GBS、CIDP（表5）

GBS、CIDPとも先行治療が無治療である症例が各々5/6例、19/24例と大半であり、IVIG療法が第一選択の治療法になる傾向が認められた。また、投与方法については、両疾患とも従来からの400mg/kg/日を5日間投与する分割療法が行われていた。さらに、効果に関しても有効率が高く、GBSでは100%、CIDPでは79%と高率であった。

4) その他の自己免疫疾患（表6）

その他の自己免疫疾患に対するIVIG使用患者数並びに治療件数は表6に示す様に、小児例で4例、10件、成人例で15例、17件と予想外に多数であった。使用疾患は小児例が全例てんかんであるのに対し、成人例では多種の疾患にわたっていた。ただし、投与方法に関しては、小児例、

成人例ともに200～400mg/kg/日を3～5日間投与する分割療法であった。また、効果については、小児例、成人例ともに川崎病やGBSなどと同様に高い有効率が認められた。

D. 考察

自己免疫疾患におけるIVIIG使用患者数は平成15年度の調査と同様に川崎病が58例と最も多く認められた。川崎病はIVIIG療法が第一選択であり、年間約8000人が発症し、その殆どの症例が本療法を受けていると推察される。実際、2003年に集計された全国調査では、一部の軽症例や自然軽快例を除き、約86%の急性期症例で使用されていた⁶⁾。ただし、本療法の適応基準についてはガイドライン⁹⁾で明確に示されていない。本調査でもTypical以外のAtypicalやIncompleteの症例にも使用されており、また、原田氏のスコアが4点未満の軽症例にも使用されていた。本療法は非常に有効率が高い治療法ではあるが、無菌性髄膜炎等の副作用もあり、本療法の施行には症例毎の適応を考え、慎重に行う必要があると考えられた。また、投与方法については投与開始日、投与量はガイドライン⁹⁾に沿った方法であった。特に、投与量については、1g/kg1日間ないし2日間、2g/kg1日間の超大量療法が大多数を占めていた。これは超大量療法が従来からの0.2～0.4g/kgの3～5日間分割療法に比して有効率が高いとの報告⁷⁾があり、今後は

超大量療法が主流になると考えられた。

ITPでは小児例と成人例との投与方法が異なっている事が認められた。即ち、小児例では川崎病と同様に超大量療法、成人例は従来からの分割療法が行われていた。この相違は小児例に多い急性ITPに対してIVIIGが使用されたためと推察された。急性ITPは急激な血小板減少を来し、出血症状が出現するので、急性期の血小板減少の著しい期間における致命的な出血を予防するために使用する事が多い⁸⁾。さらに、超大量療法は分割療法に比して有効であるとの報告がある⁸⁾。ただし、多くの症例は6ヶ月以内の自然治癒が認められており、症例毎に適応を検討する必要がある。一方、成人例に関しては慢性ITPであり、治療効果が一過性である事から、保険適応である脾摘等の手術のための使用であった。

GBSの初回治療法は血漿交換、IVIIG療法であり、CIDPでは副腎皮質ステロイドを追加した3療法である。ただし、両疾患に対し、血漿交換とIVIIG療法は同等の有効性を示し、現時点では両治療法のいずれを第一選択とすべきかという点に明確な見解がない⁹⁾。本調査では大多数の症例が初回治療としてIVIIGが使用されていた。これはIVIIG療法が第一選択の治療法として認知されてきた結果とも考えられる。投与方法はガイドライン⁹⁾に沿った分割療法が行われていた。これらの結果から、両疾患に対する治療に第一選択として

IVIGが使用される事が多くなると考えられ、使用量が増加することが危惧される。

最後に、現在、保険適応外の自己免疫疾患についても調査した。その結果、小児例4例、成人例15例と予想外に多くの症例に使用されていた。疾患の内訳は小児例がてんかん、成人例では多種の疾患であった。小児例のてんかんについては以前より作用機序が不明ではあるが、有効であるとの報告がある¹⁰⁾。一方、成人例に使用された大半の疾患は、分割療法で有効性が認められている¹¹⁾。本調査でも投与方法としては分割療法が行われ、高い有効率が認められている。

今回の調査では、IVIG療法の適応が着実に拡大されつつあること、またGBS、CIDPなど一部の疾患ではIVIG療法が治療選択の内の第一選択に代わりつつあることが明らかとなった。また、投与方法については小児では短期大量投与が、成人では中期分割投与が一般的という傾向が分かった。自己免疫疾患の分野ではIVIG療法の需要が着実に増加しつつあり、これまで供給増により少しずつ改善されてきた自給率が改めて低下する可能性が危惧される。このためにもIVIGの使用指針の作成が望まれるが、今回の調査でも十分な資料が得られたとは言えず、今後更なる使用実態の把握など詳細な検討を加え、指針作成への基礎資料の蓄積を進める必要がある。

2. 感染症に対する使用基準の意識調査

B. 研究方法

平成15年度本研究班の調査で使用実績(小児例：5例以上、成人例：10例以上)がある152施設の各診療科長を対象にして、感染症に対するIVIG使用基準についてアンケート形式で調査した。調査対象の診療科は使用頻度が高いと考えられる小児科、呼吸器内科、消化器内科、血液内科、神経内科、呼吸器外科、消化器外科、心血管外科、産婦人科、整形外科、脳神経外科、救命・集中治療部の12診療科とした。アンケート用紙(表2)は平成16年8月に各診療科長に郵送し、平成16年9月末を締切日とした。調査内容は使用疾患、原因病原体、使用判断基準項目、使用判断基準値などとした。

C. 研究結果

本調査の有効回答率は100/152施設(65.8%)であり、回答医師数は全体で781人であった。診療科別の内訳は小児科が78人、内科系が255人(呼吸器；64人、消化器；70人、血液；64人、神経；54人、その他；3人)、外科系が402人(呼吸器；60人、消化器；68人、心血管；64人、脳神経；59人、整形外科；74人、産婦人科；76人、その他；1人)、救命・集中治療部が46人であった。

1) 使用する疾患の内訳(表7)

使用する疾患に関しては表7に示す如く、80%以上の医師が敗血症に使用する

と回答した。また、肺炎（38.6%）、腹膜炎（14.3%）、中枢神経感染症（14.2%）などの限局した臓器感染症にも多数の医師が使用すると答えた。ただし、重症感染症との回答は10%と予想外に少なかった。さらに、小児例と成人例で使用する疾患に相違が認められ、小児例では中枢神経感染症（44.3%）、肺炎（24.3%）、ウイルス感染症（18.6%）、心筋炎（11.4%）などが多く、一方、成人例では肺炎（40.2%）、腹膜炎（15.4%）、中枢神経感染症（10.8%）などの回答が多く認められた。

2) 使用対象とする病原体（図4）

使用対象とする病原体としては、小児例、成人例ともに細菌が約90%を占めていた。ただし、ウイルスに関しては成人例48%に対し、小児例では細菌と同様86%と高頻度に認められた。さらに、小児例、成人例ともに真菌との回答が21%も認められたが、IVIGの作用機序を考慮すると不適切な使用と考えられる。

3) 重症感染症に対する使用頻度および重症感染症の概念（図5、6）

感染症におけるIVIGの適応は慣習的に重症感染症となっている。そこで、本調査では重症感染症に対する使用頻度を質問した。その結果、図5に示す様に、小児例、成人例で差がなく、約75%の医師は重症感染症に対し、時々使用すると回答した。また、必ず使用するは6.8%と少数ではあるが、認められた。一方、使用し

ないが約17%と予想外に高い回答であった。

重症感染症という医学用語はなく、概念は曖昧である。そこで、重症感染症の概念について質問した結果、全体では図6の右円グラフに示す如く、90%以上の医師が重症感染症という病態があると回答した。その内訳は大半の医師が敗血症と敗血症以外を含めた感染症との回答であった。一方、重症感染症はないと回答した医師も約7%と少数ではあるが、認められた。

4) IVIG投与開始の判断基準（表8、9、10、図7）

従来、重症感染症へのIVIGの使用基準として確立されたものがなく、主治医の主観的な判断により使用されている場合が多い。本研究では客観的な使用基準を設定するために、IVIG投与開始の判断基準についての質問を加えた。その結果、表8に示す様に、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、血液培養、抗生物質の反応性の6項目は必須基準であるとの回答が50%以上を占めた。また、必須基準と参考基準を合わせた合計が80%以上である項目は、先の6項目に抗生物質投与日数を加えた7項目であった。一方、PaO₂、FDP、ウイルス抗体、その他の検査などは判断基準として非活用との回答率が高く、判断基準としては一般的ではないと考えられた。さらに、必須、参考、非活用の各々の項目が占める割合を検討した結果、図7

に示す如く、必須項目の中で50%以上であったのは発熱、白血球数、血液培養、CRP、抗生物質の反応性、発熱期間の順であり、これら6項目では必須が参考、非活用に比べ優位を占めていることが明らかであった。さらに必須項目の次点であった抗生物質投与日数（参考項目としては上位、非活用項目としては中位以下）を加えた7項目は、IVIG投与開始の基準項目候補としての可能性が高いと考えられた。

さらに、診療科による7項目の利用頻度を検討した結果、表9に示す様に、内科系ならびに外科系は7項目全てが利用される頻度の高い事が認められた。しかし、小児科では発熱期間と抗生物質投与日数を除いた5項目が高頻度であり、救命・集中治療部では抗生物質投与日数を除いた6項目が高頻度であった。この様に、診療科による判断基準項目には若干の相違が認められた。

次に、前述の7項目を中心にIVIG投与開始基準値について検討を加えた。設定方法は項目毎に調査回答を解析し、最も高頻度に回答が得られた値を基準値とした。その結果、表10に示すごとく、小児例では発熱が39℃以上、36℃以下、発熱期間が5日間以上、白血球数が15000/ μ l以上、3000/ μ l以下、CRPが10 mg/dl以上、血液培養が陽性、抗生物質投与日数が4日間以上、抗生物質の反応性が無効という結果となった。一方、成人例は発熱、白血球

数、血液培養、抗生物質投与日数および反応性が小児例と同様であるが、発熱期間が3日間以上、CRPが20 mg/dl以上であった。

D. 考察

本邦では重症感染症に対し、二種または三種の抗生物質を少なくとも3日間以上使用し、有効性が見られない場合にIVIGを使用している場合が多い。しかし、欧米では感染症に対し、IVIGは殆ど使用されず、エンドトキシンや好中球減少などの特異的な敗血症または敗血症によるショック症例に限定して使用され、有効であると報告されている¹²⁾。実際、本調査でもIVIGを使用する疾患として80%以上の医師が敗血症をあげている。ただし、同時に、肺炎、腹膜炎などの敗血症以外の感染症に対しても高い割合で使用すると回答が得られた。さらに、重症感染症に対しは、80%以上の医師が使用すると回答し、使用しないと回答は約17%のみであった。また、約80%の医師が敗血症および肺炎などの敗血症以外の感染症を含めて重症感染症と認識していた。この事は重症感染症がIVIGの保険適応となっており、慣習的に使用されている現状を反映していると考えられる。また、小児と成人では敗血症以外の対象疾患に相違が認められた。小児例では中枢神経感染症、ウイルス感染症が成人例に比較して多く、一方、成人例では肺炎や腹膜炎

などの消化器系感染症が小児例より多く認められた。これは年齢による高発疾患の相違、または小児期における抗体産生能の低下などに関係すると考えられた。

これまで、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) 好中球や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¹³⁾。今回の調査では、使用対象となる病原体については細菌が90%以上、ウイルスが約50%との回答であった。ただし、小児例に関してはウイルスとの回答が約85%に認められた。これは小児期、特に、乳幼児期には抗体の産生能が低く、免疫力の補強として使用されているものと推察される。さらに、成人例においては、強力な化学療法が行われた血液疾患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IVIGが有効であるとの報告がある¹⁴⁾。この様に、免疫グロブリン産生能の低下や白血球減少などの免疫不全状態での感染症や一部の敗血症に対しては有効性があると考えられる。ただし、Werdan¹⁵⁾が報告した様に、前述した一般的な重症感染症に対し、明確な有効性を示した報告はない。すなわち、IVIGの適正使用を推進するには細菌感染症を中心に感染症に対する有効性を再評価する必要があると考

えられる。

IVIGの適応さらには有効性を再評価するためにも、感染症の重症度を判定する基準が必要である。現在、この判定基準として、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の診断基準¹⁶⁾、septic score¹⁷⁾、肺炎の重症度判定¹⁸⁾ などがある。SIRSの診断基準ならびにseptic scoreは敗血症に限定され、本調査でも各々15.5%、26.2%と一部の医師のみが活用している現状であった（結果非表示）。また、肺炎の重症度判定に関しても対象はあくまでも肺炎に限定されている。この様に、一般的な感染症に対し共通に重症度を判定する基準が見当たらない。本調査ではIVIG投与開始の基準をアンケート結果より分析した。その結果、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、抗生物質投与日数および抗生物質の反応性の7項目が他の項目に比べ優位を示し、IVIGを使用する際の重要項目と考えられた。一方、収縮期血圧、脈拍数、呼吸数、臓器障害などは重要項目としては認識されておらず、参考項目程度と考えられた。また、重要7項目を中心に投与開始基準値を検討した結果、小児例では発熱が39℃以上、36℃以下、発熱期間が5日間以上、白血球数が $15000/\mu\text{l}$ 以上、 $3000/\mu\text{l}$ 以下、CRPが 10 mg/dl 以上、血液培養が陽性、抗生物質投与日数が4日間以上、抗生物質の反応性が無効との結果であった。一方、成人例では他は小児例と同様であるが、発熱期間が3日間以上、