

200501125A

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17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18 (2006) 年3月

平成17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・細胞治療科)
巖 康秀 (杏林大学医学部 麻酔科)
- 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・細胞治療科)
押味 和夫 (順天堂大学医学部 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)
森 眞由美 (東京都老人医療センター)
横田 朗 (千葉市立青葉病院 内科)
脇田 久 (成田赤十字病院 内科)
稲田 英一 (順天堂大学医学部 麻酔科学)
飯島 毅彦 (杏林大学医学部 麻酔科学)

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 ー感染症に対する使用実態調査ー 高本 滋（愛知医科大学 輸血部）	7
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・細胞治療科）	21
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）	34

III.研究成果の刊行に関する一覧表	42
--------------------	----

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
平成17年度 総括報告書

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】

本年度は、1) 静注用免疫グロブリン (IVIG) の重症感染症への適応の評価方法、2) 血小板濃厚液 (PC) の予防的輸血時の一回投与量の追加検討、さらに 3) 術中の赤血球輸血の適格性の評価方法の検討及び周術期の新鮮凍結血漿 (FFP) 輸血に対する外科医の意識調査を行い、今後の使用指針の作成乃至改定に資する。

【方法】

- 1) IVIGの適応：昨年度の調査により重症感染症への投与時の判断基準項目とされた7項目（発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養結果、抗生物質の投与期間と反応性）の活用頻度と基準値の在り方を検討する。
- 2) 血小板輸血：5日以上血小板減少の予測される血液疾患に、前方視的にPC5単位 (u) と10uを投与し、安全性と有効性を比較する。
- 3) 術中輸血：手術開始時、術中Hb最低時、手術終了時にHb値と血清乳酸値を測定し、出血による中等度貧血群と高度貧血群の各々を輸血群と非輸血群に分け、Hb値と血清乳酸値の変動を後方視的に比較検討し、さらにアンケートにより外科医のFFP輸血についての意識調査を行う。

【結果と考察】

- 1) IVIGの適応：139施設の1,512例の投与例を対象とした。疾患別には敗血症30%、肺炎28%、汎発性腹膜炎10%、中枢神経感染症と肝胆膵の感染症が各4%等であり、細菌感染が85%以上と推定された。投与開始の判断基準とされた7項目別の症例数 (頻度) は、血液培養61%、抗生物質への反応性51%で、他の5項目はいずれも90%以上であった。しかし、全7項目に該当する例数は33%、5～6項目の組み合わせに該当する例数も30%～55%であったが、血液培養と抗生物質の投与期間を除く5項目では85%と高率であった。しかし、この5項目に設定された投与判断基準値への適合率は5%以下と極めて低く、しかも基準値を緩和しても15%が該当するに過ぎなかった。

その理由としては、これら重症感染症には様々の軽重のある病態の疾患が混在しているためと考えられた。今後は、特定の対象疾患について、これら指標の標準値をスコア化し、前方視的に対照群と比較検討を行なう必要がある。

2) 予防的血小板輸血：造血幹細胞移植5例を含む17例に、5uPC68回、10uPC55回おこなった。輸血前の血小板数は各々2.3万/ μ L、2.9万/ μ Lと高めであった。2万/ μ L未満のみの場合（43%）での比較（5u26回、10u16回）では、平均血小板増加数、平均CCIと平均輸血間隔、輸血1日後の出血症状のいずれにも有為差はなかった。したがって、現行の計画的な週2～3回の輸血では、トリガー値を2万/ μ L未満とし、1回輸血量を5uとすることは可能と考えられた。この方針は、PCの大幅な節減となり、高単位PCを5uに小分けすれば、血液センターのPC供給余力が大幅に改善され、輸血本来のトリガー値輸血が可能になると考える。

3) 術中輸血：症例数は、Hb値が8.0～8.5g/dLに低下した中等度貧血群23例、8.0g/dL未満に低下した高度貧血群25例、輸血群は各々16、21例であった。輸血群の術後Hb値は術前値よりも有意に高く、過剰輸血と考えられた。また、血清乳酸値は、中等度貧血群と高度貧血群の術前・術中ともに正常範囲内であった。前者では輸血群と非輸血群とで術後に差がなく、血圧等が良好にであれば嫌気性代謝は生じ難く、中等度貧血での輸血トリガー値の見直しが必要であると考えられた。外科医には、使用指針の主旨は周知されている状況が窺えたが、血液事業への関心は低く、それを高めることは適正使用の推進に繋がると考えられる。

【結論】

IVIG投与の適格性を客観的に判断する際の7項目の利用頻度は個々には高率であったが、複数の組合せや使用基準値の設定は困難であった。今後は、前方視的に対照群との比較検討が必須と考える。

予防的血小板輸血では、トリガー値が2万/ μ L未満での一回5uPCの投与は安全かつ効果的と考える。

術中の輸血前後のHb値の比較や血清乳酸値の変動から、術中輸血は過剰傾向にあり、輸血トリガー値の再検討が必要と考える。また、外科医にはFFPの使用指針の主旨は周知されていることが窺われた。

はじめに

血液製剤の適正な使用には、未だ多くの検討課題が残されている。本研究では、

これらの課題の中で各製剤の最も使用量あるいは使用頻度の多い疾患や病態について検討した。このように最大使用量の

疾患等での適正使用が推進されると、輸血に伴う副作用や合併症の低減あるいは血液製剤の使用量削減などの観点から、最も効率的であると期待されるからである。本年度の課題としては、静注用免疫グロブリンについては、その70%が使用されている重症感染症への適応を、血小板濃厚液については、その70~80%が使用されている主に血液疾患に対する予防的血小板輸血を、さらに赤血球濃厚液の過半数が使用されている術中輸血とを取上げて、検討することにした。なお、本研究は使用指針の改定に資することを目指して行われているが、本年度に行われた使用指針と実施指針の改定(2005年9月)には本研究班の成果の一部を反映しえた。

A. 研究目的

本年度は、

- 1) 未だ使用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、最も使用量の多い重症感染症への適応の在り方を客観的に評価する方策について検討すること、
- 2) 血小板輸血では最も血小板濃厚液(PC)の使用量の多い予防的血小板輸血での一回投与量について症例を追加して検討すること、さらに
- 3) 赤血球輸血では最も使用量の多い術中輸血開始時のトリガーとなりうる検査指標の検討、及び周術期の新鮮凍結血漿(FFP)の投与について外科医の意識調査

を行うこと、等により、今後の使用指針の改定に資する。

B. 研究方法

1) IVIGの適応：平成15年度のアンケート調査により使用実績のある139施設を対象に、平成16年度の検討でIVIG投与開始時の判断項目として抽出された7項目(発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養結果、抗生物質の投与期間と反応性)の活用頻度と各項目の基準値との関係を調査し、相関性を検討する。

2) 予防的血小板輸血：5日以上血小板減少の見込まれる血液疾患症例について、トリガー値を2万/ μ L未満として前方視的に10単位(u)と5uPCを投与し、安全性と有効性を比較検討する。

3) 術中輸血：Hb値と血清乳酸値を手術開始時、Hb最低時、手術終了時に測定し、手術患者を出血によりHb値が8.0~8.5g/dLに低下した中等度貧血群と8.0g/dL未満の高度貧血群に2分し、各々を輸血群と非輸血群に分けて、Hb値と血清乳酸値の変動を後方視的に比較検討する。また、外科医のFFP輸血に対する意識をアンケート調査により行う。

C. 研究結果と考察

1) IVIGの適応：139施設1,512例を対象とした。疾患別には敗血症30%、肺炎28%、汎発性腹膜炎10%、中枢神経感染症(小児でのみでは13%)と肝胆膵の感染症が

各4%であり、原因病原体は85%以上が細菌であると推定された。IVIG投与開始の判断基準としての7項目の活用頻度は、血液培養61%、抗生物質への反応性51%であり、その他の5項目ではいずれも90%以上と高率であった。しかし、この5項目（発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質の投与期間）の組合せに共通して該当した例は85%と高率であったが、その他の5～7項目の組合せに該当する例は30%～55%に過ぎなかった。さらに、各項目別に投与を判断するための投与基準値への適合率は低く、基準値を担当医の意識よりも緩和しても、6～7項目に該当する例は3.5%、5項目でも15%に過ぎなかった。つまり、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質の投与期間等の項目は、臨床的に有用ではあるが、基準値の設定についてはさらに検討を要する結果であった。その理由としては、これら報告された重症感染症の中には、軽重のある様々の疾患や病態が含まれていることによると考えられた。今後は、IVIGの併用が重傷感染症に対して有効であるか否かの評価をするためには、これら指標の投与基準値をスコア化するなどして、前方視的な無作為比較試験を行なうべきであろう。

なお、IVIGを重症感染症に抗生物質と併用して用いることを健康保険の適応として、広く一般的に使用しているのは、わが国に特有なことである。10年近く前

に行われたIVIGの再評価時の大規模な検討では、有意に有効との結果が得られたと報告¹⁾されているが、その検討対象例の殆どは強力な化学療法を施行されて、極端な白血球減少をみた例であり、現在一般に使われているような白血球数はむしろ正常ないし高値を示す例は少数しか含まれていない。この報告書の症例を顆粒球数別に検討すると、IVIG投与前後で顆粒球数が $0\sim 100/\mu\text{L}$ と増加を見ない群でのみ対照群よりも有意に効果的であり、また好中球減少のある敗血症でも有意に効果的であるが、外科的感染症では有意な結果は得られていない。従って、顆粒球減少症例を除外した場合にも、IVIGの併用が有効であるか否かを検討する必要があるであろう。

2) 予防的血小板輸血：前方視的に登録された造血幹細胞移植5例を含む化学療法を受けた17例の血液疾患を対象とした。5uPC（実単位数は6.14u）は68回、10uPC（同12.17u）は55回行なわれたが、輸血前の血小板数は各々 $2.34\text{万}/\mu\text{L}$ 、 $2.95\text{万}/\mu\text{L}$ と、目安とされている $2\text{万}/\mu\text{L}$ よりもやや高値であった。そこで輸血前の血小板数が $2\text{万}/\mu\text{L}$ 未満のみの場合（5uPC26回、10uPC16回）について比較すると、平均血小板増加数、平均CCIと平均輸血間隔（日数）には差はなく、輸血1日後の出血症状にも差はなかった。したがって、わが国で現在一般的に行われている計画的な週2～3回

の輸血方法では、トリガー値を2万/ μ L未満とし、1回輸血量を5uとすることは安全かつ有効に実施できるものと考えられた。

1990年代に行われた血小板輸血のトリガー値の検討によると、2万/ μ L未満と1万/ μ L未満との比較では、出血症状に有意な差のないことが幾つか報告されており、国際的には1万/ μ L未満とすることが定着しつつある。また、欧米では一回投与量についても従来の半量でも有効ではないかとの検討が進行中である。欧米の通常投与量はわが国の15uに相当し、その半量とはわが国の7.5uに相当するが、今回の本研究班でのPCの実単位数5uPCと大差はないと考えられる。

本研究を推進する上での最大の難関は、臨床医の最大の懸念が必要な時に即PCの供給を血液センターから得られるかということにあり、もう一つは血液センター側の業務体制上5uPCを常時供給出来ないことであった。しかしながら、上述したような本研究班の成果である血小板輸血が普及すれば、PCの大幅な節減となり、さらに高単位PCを5uに小分けすることにより、血液センターからのPCの供給余力が大幅に改善され、血小板輸血においても本来のトリガー値による輸血が実施可能となり、血小板輸血の適正化がさらに推進されることが期待される。

3) 術中輸血：対象例は48例で、中等度貧血群の非輸血群7例、輸血群16例と高度貧

血群の非輸血群4例、輸血群21例であった。両群の輸血群での術後のHb値は、術前値と非輸血群に比していずれも有意に高値であったことから、過剰輸血の可能性が考えられた。さらに、血清乳酸値はいずれの群でも術前・術中は正常範囲内であったことから、血圧等が良好に保たれていれば嫌気性代謝は生じ難いと考えられ、またその術後値は、中等度貧血群では輸血群と非輸血群共に術前より有意に上昇してはいたが、両群間に差を認めなかったことから、中等度貧血群への輸血の開始は早過ぎるのではないかと考えられた。高度貧血群の輸血群での術後血清乳酸値は、十分な輸血が行なわれていたにも拘わらず、術前に比して、また非輸血群に比して有意に高値を示したが、このような逆説的な変動は、保存赤血球の投与により嫌気性代謝が亢進する可能性が考えられ、さらに検討を必要とする課題であろう。

また、外科医（消化器外科、心臓外科）へのアンケート調査結果では、FFPの目的は凝固因子の補充にある（70%）、術後投与では凝固検査を行う（80%）、アルブミン補充目的でFFPを使用することはない（81%）等、使用指針の主旨は比較的高率に理解されていた。しかし、現実との間にはかなりのギャップがあるといえることから、その溝を埋める努力が必要とされるであろう。

D. 結論

IVIIGの抗生物質との併用の適格性を客観的に判断する際の7項目の利用頻度は個々には高率であったが、複数を組合わせたり或いは判断となる基準値を設定することは困難であった。今後はこれらの項目をスコア化する等の検討が必要であるが、併用の有効性の評価には顆粒球数が1,000以上の症例を対象にして、無作為比較試験が必要であると考えられた。

予防的血小板輸血ではトリガー値を2万/ μ L未満で一回投与量を5uとすることは、安全かつ有効であると考えられた。

術前・術後のHb値の比較や血清乳酸値の変動から、術中輸血は過剰傾向にあることから、そのトリガー値の再検討が必要であると考えられた。また、外科医にはFFPの使用指針の主旨は周知されているが、実際の臨床の場での行動に必ずしも結びついているとは思われなかった。

文献

- 1) 正岡徹ほか：重症感染症におけ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. 日化療会誌 48:199-217, 2000

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・細胞治療科）

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）

倉田義之（大阪大学医学部附属病院 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IVIGについて適正使用を推進するため、使用実態の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。昨年度の医師に対する意識調査より感染症について、IVIG投与開始の判断基準項目として発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養、抗生物質の投与期間、抗生物質への反応性の7項目が重要と回答された。本年度は感染症に対して、7項目の活用度を含めたIVIGの使用実態を把握することを目的とし、アンケート調査を行い、昨年度の意識調査結果と比較検討を行う。

【方法】

平成15年度の調査により、使用実績（小児：5症例以上、成人：10症例以上）を持つ139施設を対象として、平成17年4月～6月間の感染症に対するIVIG使用実態についてアンケート調査を行った。調査内容は年齢、性別などの患者基本情報、使用感染症疾患、使用対象の病原体、使用時の基準項目及び基準値などである。

【結果と考察】

有効回答率は約45%、解析可能症例総数は1,512例であった。使用した疾患は小児、成人例ともに敗血症が約30%を占めていた。同時に肺炎、腹膜炎、中枢神経系感染症など敗血症以外の重症の感染症が比較的高い割合を占めた。使用対象とした病原体については、細菌が小児例で49%、成人例で61.5%と半数前後を占めた。ただし、病原体不明例が両群とも3割前後認められたが、病原体不明例の多くが細菌である

可能性が高いことより、病原体不明例を細菌に含めると両群共に85%以上と算定された。一方、ウイルスに関しては意識調査と異なり、両群ともに10%未満の低頻度であった。

また、IVIG投与開始の判断基準となる項目を検討した結果、昨年度の意識調査では発熱、CRP値などの7項目が活用度の高い項目として挙げられた。しかし、本年度の実態調査では全7項目を活用している症例は2~3割程度と非常に低率であったため、項目数を削減した結果、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目が小児、成人例の70%以上の症例に使用されており、判断基準として臨床的に有用と考えられた。つぎに、各項目における基準値の設定を試みた。当初、意識調査結果より基準値を設定したが、実態調査では適合する割合が5項目でも両群ともに2%未満と極めて低頻度であった。さらに、実態調査結果を基に基準値を緩和したが、適合率は両群ともに10%強と依然として低頻度であった。すなわち、5項目について適正基準値を設定したとしても、本調査症例の大半は不適正使用と判定される可能性が高く、今後、基準項目の選択性あるいは点数化などさらに検討を加える必要があると考えられた。

【結論】

本調査結果より、我国では敗血症に限らず、いわゆる重症の感染症に対してもIVIGが頻用されていた。重症の感染症としては肺炎の他、小児群では中枢神経系感染症が、成人群では腹膜炎や肝胆膵感染症などの消化器系感染症が比較的多かった。対象病原体については細菌が過半数を占めており、3割前後の不明例を加えると85%以上と算定された。一方、ウイルスは実際には10%未満と低頻度であった。IVIG投与開始の判断基準は、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目が臨床的に有用と考えられた。ただし、各項目における基準値を含めた活用度は極めて低頻度であり、これらの項目の基準値、活用方法については今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。我国では重症感染症がすでに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ことが予想される。しかしながら、本調査でもIVIGの適応とは考え難い症例が多く含まれており、IVIGの適正使用を推進してゆくため、また我が国におけるIVIGの自給体制を達成してゆくためにも、前方視的な無作為比較臨床試験を遂行することが必須の条件であり、今後、さらに臨床研究を進めてゆく必要があると考える。

A. 研究目的

我が国では、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、最近徐々に自給率が改善され、平成15年度には88%に達したが、未だ残り10%強は輸入に依存している現状である¹⁾。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、各学会毎に作成されたガイドラインに基づき使用されているが、我国全体としてはIVIGに関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のが現状である。適正使用を推進するためには可及的速やかな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ことにより、適正使用ならびに国内自給を推進して行くことを目的とする。

昨年度（平成16年度）の調査²⁾では感染症に対して、各医師の意識が敗血症に限

らず重症の感染症に対してもIVIGを使用するといった我国の現状を反映する結果であった。また、IVIG投与の判断基準項目としては、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養、抗生物質投与日数および抗生物質への反応性の7項目を活用度が高いと考えていることが明らかとなった。本年度（平成17年度）は感染症に焦点を絞り、昨年度の調査で明らかとなった投与判断基準の7項目に関する活用度を中心とし、IVIGの使用実態を把握することを目的とし、アンケート調査を行い、昨年度の意識調査結果と比較検討を行った。

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）があり、昨年度の意識調査と同じ139施設を対象に、平成17年4月から6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後方視的に調査した。アンケート用紙（表1）を平成17年9月に各施設に郵送し、平成17年10月末を締切日とした。調査内容は年齢、性別、感染症名などの使用患者の基本情報、使用方法、使用開始時のバイタルサインや検査値、効果（開始後2週間以内）および転帰（投与開始後1ヶ月時）などである。

C. 研究結果

本調査の有効回答率は63/139施設

(45.3%)、回収症例数は全体で1,656例であり、内、予防投与例などを除いた解析可能症例数は1,512例であった。小児例(15歳未満)が201例(13.3%)、成人例(15歳以上)が1,311例(86.7%)であり、年齢の中央値は小児例で1歳、成人例で67歳であった。また、男女比は小児例1:0.7、成人例1:0.6と男性が多い傾向であった。基礎疾患に関しては小児例で血液疾患31例(15.4%)、悪性腫瘍・免疫不全疾患15例(7.5%)、炎症性疾患42例(20.9%)、その他の良性疾患113例(56.2%)であった。成人例では血液疾患253例(19.3%)、悪性腫瘍・免疫不全疾患301例(23.0%)、炎症性疾患215例(16.4%)、その他の良性疾患542例(41.3%)であった。さらに、診療科別の内訳は小児科が173例(11.4%)、内科系が684例(45.2%) (循環器; 76例、呼吸器; 85例、消化器; 100例、血液; 248例、神経; 39例、その他; 136例)、外科系が605例(40.0%) (心血管; 80例、呼吸器; 21例、消化器; 246例、脳神経; 57例、整形外科; 30例、産婦人科; 26例、耳鼻咽喉科; 21例、泌尿器科; 72例、その他; 52例)、救命・集中治療部が50例(3.3%)であった。

1) 対象感染症 (表2)

対象感染症に関しては表2に示す如く、約30%が敗血症に使用され、その他、肺炎(28.4%)、腹膜炎(10.3%)、中枢神経感染症(4.2%)などの限局した臓器感染症にも使用されていた。さらに、小児例

と成人例で使用された感染症に相違が認められ、小児例では敗血症(26.4%)、肺炎(16.9%)、中枢神経感染症(12.9%)の順で、一方、成人例では敗血症(30.7%)、肺炎(30.2%)、腹膜炎(10.8%)の順で多く使用されていた。

2) 対象病原体 (図1)

使用対象とした病原体については細菌が小児例で49%、成人例で61.5%と意識調査と同様に多くの症例を占めていた。ただし、ウイルスに関しては意識調査と異なり、小児例でも9.2%、成人例で6.3%と10%未満の低頻度であった。また、病原体が不明である症例が小児例で37.4%、成人例で27%も認められた。その他、重複感染が一部の症例に(68例)認められた。

3) IVIGの投与方法 (表3、図2)

IVIGの投与日数の中央値は小児例、成人例共に3日間であったが、1日の投与量に関しては小児例が1.5gに対し、成人例が5gと多い量であった(表3)。この相違は小児例では体重換算を行なっているためと推察される。また、抗生物質との併用については小児例88%、成人例95.3%と殆どの症例で認められた。次に、術後に関しては、小児例の16.9%、成人例の33.7%の症例にIVIGが使用されていた(図2)。ただし、術後期間を術後7日以内とする場合が多いことから、術後8日目以降の使用を除くと、術後使用は小児例9.9%、成人例20.6%であった。術後の使用日を見ると、小児例では術当日使用例がやや高頻度で

あったものの、術後日数での大きな偏りは認められなかった（図2）。一方、成人例では術当日の使用が高頻度で、以降、日数とともに使用頻度の低くなる傾向が認められた（図2）。

4) 投与開始を判断するための基準項目（表4、5）

昨年度（平成16年度）の医師の意識調査結果を基に、IVIG開始時における基準項目の活用度について検討した。その結果、表4の頻度の項に示す様に、小児例、成人例ともに、発熱、発熱期間、収縮期血圧、脈拍数、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の項目は80%以上の症例に使用されていた。一方、小児例において、血清IgG値（27.4%）、抗生物質への反応性（42.3%）、その他の所見（11.4%）は低頻度の使用であった。また、成人例においても、呼吸数（35.0%）、血清IgG値（13.0%）、その他の所見（16.1%）は低頻度の使用であった。昨年度の意識調査から導きだされた7項目（発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養、抗生物質投与期間、抗生物質への反応性）の活用に関しては、項目ごとでは発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目が80%以上の使用頻度であったが、血液培養と抗生物質への反応性の2項目は約40%～60%の使用頻度に留まっていた。さらに、7項目を全て使用した症例は、小児例で21.4%、成人例で34.3%と非常に低い頻度であった（表5）。この結果

を踏まえて、項目数を減らし、活用度の高い組み合わせを検索した結果、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目の組み合わせが小児例、成人例ともに最も高い頻度（小児例：73.1%、成人例：86.3%）であった（表5）。すなわち、この5項目がIVIG投与開始の判断基準項目として臨床的に有用と考えられた。

5) 投与開始判断するための基準値（表6、7）

次に、IVIG投与開始の各項目における基準値について検討した。昨年度の意識調査結果を基に設定したこれら基準値について、実態調査で適合する症例を検索してみると、小児例では7項目および6項目の全ての基準に適合する症例は全くなく、前述の5項目に下げて始めて適合する症例が3例（1.5%）認められた（表6）。同様に、成人例でも7項目の基準値に適合する症例は6例（0.5%）、6項目で10例（0.8%）、5項目で25例（1.9%）と極少数の症例に限定されていた（表6）。

この結果から、より臨床現場に則した投与基準値への改訂を試みた。設定方法としては項目毎に使用実態調査結果から中央値を基に検討し、基準値とした。その結果は、表7に示す様に、小児例では、発熱の最高値が38.0℃以上、発熱期間が1日間以上、CRP値が5 mg/dL以上、白血球数の最高値が10000/ μ L以上、抗生物質投与期間が2日間以上へと基準値が緩和された。一方、成人例では発熱の最高値が

38℃以上、CRP値が10 mg/dL以上、白血球数の最高値が10000/ μ L以上、抗生物質の投与期間が3日以上へと変わった。この改訂した投与基準値による適合率を改めて検討した結果、小児例では7項目で4例(2.0%)、6項目で8例(4.0%)、5項目で31例(15.4%)と意識調査からの基準値に比べ増加したものの、5項目でも15.4%と低い適合率であった(表6)。また、成人例でも7項目で19例(3.7%)、6項目で66例(5.0%)、5項目で185例(14.1%)と小児例と同様の低い適合率であった(表6)。

6) IVIGの効果と転帰(図4、5)

IVIGの効果と転帰について検討した。小児例では治癒や軽快などの有効例が全体の70.6%と高率であり、不変や悪化などの無効例は23.4%と低率であった(図4A)。成人でも有効例が全体の67.8%であり、無効例は27.6%と小児例とほぼ同様の結果であった(図4B)。

一方、使用1月後の転帰に関しては、生存が小児例で87.1%(図5A)、成人例でも72.4%(図5B)と大半が生存していた。また、死亡率については小児例の12.4%に対し、成人例では26.4%と2倍強であった。死亡原因としては感染症が小児例で60%、成人例で57.4%、と過半数を占めていた(図5A、5B)。

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³⁾。実際、昨年度の医師に対する意識調査結果と同様、本調査でもIVIG投与の対象疾患として敗血症が約30%と多くの症例を占めていた。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比較的高い割合で使用されていた。特に、肺炎が占める割合が予想外に高く、小児例で約17%、成人例で約30%であり、敗血症に匹敵する割合であった。また、小児例では髄膜炎や脳炎などの中枢神経系感染症が多くを占めたが、意識調査と異なり、ウイルス感染症は5%に留まった。一方、成人例では汎発性腹膜炎などの消化器系感染症が多くに認められた。

IVIGの使用対象となる病原体に関しては、これまでの感染症に対するIVIGの作用機序の報告⁴⁾から、細菌およびウイルスに限られると考えられる。事実、本実態調査でも小児例、成人例ともに細菌が最も多く全体として6割の頻度であった。また、病原体不明の症例も3割前後と多く認められたが、これまでの経験から、病原体不明の症例の多くは細菌である可能性が高いと推察され、もし病原体不明を細菌の分類に含めると全体で85%を超える

高率になる。一方、ウイルスに関しては、意識調査における高頻度と異なり、実際には小児例でも9.2%、成人例では6.3%、全体として7%弱と極めて低頻度であった。以上、臨床現場では対象病原体として大部分が細菌であると判断された。これまで、細菌感染症に対するIVIGの有効性を示した報告⁵⁾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対してのみである。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期待される。ただし、本調査結果では、血液疾患を含めた免疫不全症例は小児群で22.9%、成人群で42.3%のみであり、半数以上の症例が免疫不全状態とは考えられない一般的な感染症である(結果非表示)。さらに、Werdanの報告⁶⁾の如く、一般的な感染症に対しIVIGの有効性を明確に示した報告はない。すなわち、IVIGの適正使用を推進するには、まず細菌感染症を中心とした感染症に対するIVIGの有効性を再評価する必要がある、特に適応感染症を限定してゆく必要がある。本研究結果からは、敗血症、肺炎、中枢神経系感染症、消化器系感染症などに絞ることも一案と考えられる。

また感染症の種類だけでなく、重症感染症という言葉に表されるように、感染症の重症度を判定する基準が必要である。現在、判定基準として、systemic inflam-

matory response syndrome (SIRS) の診断基準⁷⁾、septic score⁸⁾、肺炎の重症度判定⁹⁾などがある。しかしながら、これらの基準は特定の感染症に限定され、さらに、利用率もSIRSの診断基準が15.5%、septic scoreが26.2%と一部の医師に限定されている状況であった(結果非表示)。この様に、現状では一般的な感染症に対し重症度を判定する適切な基準が見当たらず、今後重症感染症などを調査対象としてゆくには重症度判定基準を作成する必要がある。

本研究ではIVIG投与開始の判断基準となる項目を、まず主治医の意識調査より検討した。その結果、項目別では発熱、発熱期間、白血球数、CRP、抗生物質投与日数および抗生物質への反応性の7項目が他の項目に比べ優位に高率であった。しかしながら、実際の臨床現場ではこれら7項目を合わせた活用度は低く、小児例で21.4%、成人例で34.3%と低率であった。このため、現場に則した適正な項目を選択する目的で、活用度の高い6項目あるいは5項目の組合せを検討した。その結果、血液培養と抗生物質への反応性を除いた5項目(発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間)の組合せが小児例(73.1%)、成人例(86.3%)ともに活用頻度が高く、その臨床的有用性が期待された。

次に、各項目における投与基準値を検討した。意識調査では、各基準値は比較

的厳しく設定されており、小児群と成人群では発熱期間とCRP値に多少の差が認められたが、その他はほぼ同等の値であった。この基準値を基に、実態調査における適合率を検索した結果、前述の活用度の高い5項目で見ても、小児例1.5%、成人例1.9%と極めて低率であり、各項目の基準値を合わせて使用開始の判断としている場合は殆どないと判断された。さらに適合率の向上を期待して、基準値の緩和を試みた。すなわち、意識調査ではなく、使用実態調査を基に比較的緩やかに設定した新基準値を基に、前述の5項目について適合率を検索した結果、それでも小児例で13.9%、成人例で11.8%と依然として低率であった。このことは、実際の臨床現場ではIVIGの使用開始の判断に必要な項目として検索はしてあるものの、例えば5項目の基準値を全て合わせ考えて開始基準としているわけではなく、1～2の項目の基準値を基に開始基準としている可能性が強く示唆された。すなわち、5項目について各々基準値を設定したとしても、本調査におけるIVIG使用症例の大半は使用基準には適合せず、不適正使用と判定される可能性が高いと考えられる。また、今回選択した項目あるいは基準値が感染症の重症度を必ずしも反映していなかった可能性は否定しきれないが、この点については今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。さらに、SIRSの診断基準やseptic scoreなどでは基準項目の選択

性ないし点数化などにより重症度を判断していることから、今後作成してゆく基準についても、各項目の選択性または点数化などを活用してゆくことも必要と考えられる。

最後に、IVIGの効果と転帰を検討した結果、小児、成人例ともに有効率が約70%と高率であり、生存率に関してもともに70～80%と高率であった。しかしながら、この結果から直ちに、感染症に対してIVIGが有効であると判断することは困難であり、今後、IVIGの有効性を適正に評価するには、IVIG非使用群を対照とした前方視的な無作為比較臨床試験が必要と考えられる。

E. 結論

本調査結果より、我が国では敗血症に限らず、いわゆる重症の感染症に対してIVIGが頻用されていた。重症の感染症としては肺炎の他、小児例では中枢神経系感染症が、成人例では腹膜炎や肝胆膵感染症などの消化器系感染症が比較的多かった。対象病原体については細菌が過半数を占めており、3割前後の不明例を加えると85%以上と算定された。一方、ウイルスは実際には10%未満と低頻度であった。IVIG投与開始の判断基準となる項目については、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目の組合せが高頻度であった。ただし、各項目における基準値を含めた活用度は極めて

低頻度であり、これらの項目の基準値、さらには活用方法については今後さらに詳細な検討が必要と考えられる。我国では重症感染症がすでに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ことが予想される。しかしながら、本調査でもIVIGの適応とは考え難い症例が多く含まれており、IVIGの適正使用を推進してゆくため、また我が国におけるIVIGの自給体制を達成してゆくためにも、前方視的な無作為比較臨床試験を遂行することが必須の条件であり、今後、さらに臨床研究を進めてゆく必要があると考える。

参考文献

1. 厚生労働省医薬食品局血液対策課：血漿分画製剤の供給状況. 血液事業報告, 2004：33-35.
2. 高本滋、加藤栄史、池田久實、比留間潔、浅井隆善、星順隆、倉田義之：静注用免疫グロブリンの使用状況調査. 厚生労働省科学研究費補助金「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年度報告書, 2005：8-28.
3. Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, Minoia G, Dionigi R: High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg*, 1996;13: 430-434.
4. Werdan K: Supplemental immune globulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37: 341-349.
5. 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, 2000；48：199-217.
6. Werdan K: Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher*, 2001; 5: 115-122.
7. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20: 864-874.
8. Elebute EA and Stoner HB: The grading of sepsis. *Br J Surg*, 1983; 70: 29-31.
9. 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会：成人市中肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 2000

表1. 調査票

感染症患者における IVIG 使用実態調査

御施設名：_____ 御診療科名：_____

御氏名：_____

1：IVIG 使用患者について下記の項目を御記入下さい。

症例番号：_____ 年齢：_____ 歳 性別：男・女

基礎疾患名：_____

感染症名（敗血症、肺炎、腹膜炎、髄膜炎など）：_____

病原体（あてはまる病原体に○を付けて下さい）：細菌・ウイルス・真菌・不明

2：IVIG 使用方法について下記の項目を御記入下さい。

IVIG 使用日数：_____ 日間 使用量：_____ g/日

抗生物質との併用：有・無

手術後 IVIG 開始日：なし・0・1・2・3・4・5・6・7・8 日以上

3：IVIG 開始時における下記の項目を御記入下さい。

（未検査および未所見の場合は不明に○を付けて下さい。）

A；体温：_____ °C B；発熱期間（IVIG 開始までの発熱日数）：_____ 日間

C；収縮期血圧：_____ mmHg・不明 D；脈拍数：_____ /分・不明

E；呼吸数：_____ /分・不明 F；CRP 値：_____ mg/dL・不明

G；白血球数：_____ / μ L 顆粒球：_____ %・不明

H；血液培養：陽性・陰性・不明 I；血清 IgG 値 _____ mg/dL・不明

J；抗生物質の投与期間（IVIG 開始までの投与日数）：_____ 日間

K；抗生物質の反応性（IVIG 開始までの反応性）：有効・無効・不明

L；IVIG 使用を考慮したその他の所見（具体的に）：_____

4：IVIG の効果について下記の項目を御記入下さい。（○を付けて下さい。）

効果（IVIG 開始後 2 週間以内）：治癒・軽快・不変・悪化

転帰（IVIG 開始後 1 ヶ月時）：生存・死亡 死因：感染症・その他（_____）

表2. 感染症の内訳

疾患名	小児例	成人例	合計
敗血症	53 (26.4%)	403 (30.7%)	456 (30.2%)
肺炎	34 (16.9%)	396 (30.2%)	430 (28.4%)
汎発性腹膜炎	14 (7.0%)	142 (10.8%)	156 (10.3%)
中枢神経感染症	26 (12.9%)	38 (2.9%)	64 (4.2%)
肝胆膵感染症	3 (1.5%)	57 (4.3%)	60 (4.0%)
腎炎・尿路感染症	6 (3.0%)	36 (2.8%)	42 (2.8%)
ウイルス感染症	10 (5.0%)	31 (2.4%)	41 (2.7%)
創部感染症	1 (0.5%)	28 (2.2%)	29 (1.9%)
縦隔炎・膿胸	3 (1.5%)	19 (1.5%)	22 (1.5%)
上気道感染症	6 (3.0%)	15 (1.1%)	21 (1.4%)
心筋炎・心内膜炎	2 (1.0%)	15 (1.1%)	17 (1.1%)
その他	18 (8.9%)	66 (5.0%)	84 (5.6%)
不明	25 (12.4%)	65 (5.0%)	90 (5.9%)
合計	201	1311	1512

図1. IVIG使用時の対象病原体（重複例を含む）

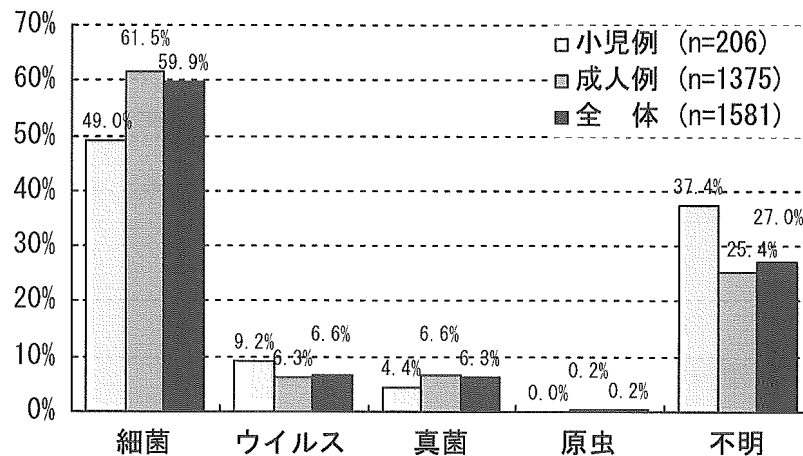


表3. IVIGの投与方法

		小児例	成人例	全体
投与日数 (日)	中央値	3.00	3.00	3.00
	平均値	2.69	3.06	3.01
	範囲	1~8	1~31	1~31
投与量 (g/日)	中央値	1.50	5.00	5.00
	平均値	2.00	4.74	4.37
	範囲	0.1~12.5	0.5~25	0.1~25
抗生物質 との併用	有	177 (88.0%)	1250 (95.3%)	1427 (94.4%)
	無	12 (6.0%)	46 (3.5%)	58 (3.8%)
	不明	12 (6.0%)	15 (1.2%)	27 (1.8%)