

200501125 B

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15～17年度 総合研究報告書

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15～17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

## 総合研究報告書

#### 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)
	半田 誠	(慶応義塾大学医学部 輸血・細胞療法部)
	水田 秀一	(安城更正病院 内科)
	武藤 良知	(虎の門病院 内科)
	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)
	森崎 浩	(慶応義塾大学医学部 麻酔科)
	小板橋俊哉	(東京歯科大学市川病院 麻酔科)
	金田 徹	(静岡赤十字病院 麻酔科)
	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)

# 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）	.....	11
------------------	-------	----

### 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）	.....	43
--------------------------	-------	----

### 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）	.....	61
-------------------	-------	----

III.研究成果の刊行に関する一覧表	.....	78
--------------------	-------	----

**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15～17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】**

少子高齢化時代を迎え、血液の需給に支障を来すことが懸念されていることを踏まえ、将来的に需要増加の見込まれる静注用免疫グロブリン (IVIG)、血小板濃厚液 (PC) 及び赤血球濃厚液 (RCC) について、最も使用量の多い疾患を対象に適正使用の在り方を検討し、今後の使用適正化を推進するために使用指針の改正に資する。

**【方法】**

- 1) IVIGの適応：アンケート調査により、使用の実態を把握し、特に使用量が最も多く、適応上の問題もある重症感染症への適応について、現行の投与基準と効果判定の客観的な指標の在り方を検討する。
- 2) PCの適応：最も使用量が多く、供給上の問題からトリガー値輸血の困難な予防的血小板輸血について、5日以上血小板減少の予測される血液疾患を対象に、輸血トリガー値 (2万/ $\mu$ L未満) と一回投与量[5単位 (u) 対10u]の輸血効果を、前方視的に比較検討する。
- 3) RCCの適応：RCCの過半数が使用されている手術例を対象に、輸血例と非輸血例について、手術前、Hb最低時と術後にHb値と血清乳酸値を測定し、輸血の適正性を評価する。またアンケートにより、麻酔科医の現行の使用指針に対する意見を調査し、さらに外科医の周術期におけるFFP輸血についての意識調査を行なう。

**【結果と考察】**

- 1) IVIGの適応：アンケートより使用実態の調査を行った。投与例数は8,570例、小児30%、成人70%であり、疾患別では自己免疫疾患と感染症が多く、小児では前者が、成人では後者が多かった。自己免疫疾患では適応が拡大される傾向にあった。使用量の最も多い重症感染症 (主に敗血症、肺炎、汎発性腹膜炎、中枢神経性感染症で、殆どが成人) への適応の判断基準項目について調査し、7項目 (発熱、発熱期間、白血球数、CRP、血液培養、抗生物質への反応性と投与期間) が抽出された。各項目

の使用頻度は個々には高かったが、各項目の投与基準値による評価では該当例数が少数となった。これは実際の投与時の判断は少数項目により行なわれ、さらに重症感染症には軽重を含めて多様な病態が対象になっていることによるものと考えられた。重症感染症への適正性の客観的な判断には、これらの点を考慮して、症例毎の判断基準項目の選択や投与基準値の点数化等を導入し、顆粒球減少のない症例を対象にして、前方視的無作為比較試験が必須であると考ええる。

2) PCの適応：血液疾患64症例に5uPC196回、10uPC153回投与し、安全性と有効性について比較検討した。輸血トリガー値は48%が2.0万/ $\mu$ L以上であったが、全体及び2.0万/ $\mu$ L未満と1.0万/ $\mu$ L未満の場合の比較でも、血小板増加数は10u投与の方が有意に高かったが、CCI、輸血間隔、出血傾向に差は認められなかった。現行の週2～3回の予防的輸血ではトリガー値を2.0万～1.0万/ $\mu$ L未満とし、一回投与量を5uとすることが可能である。この方針は、PCの削減に大きく寄与し、高単位PCを5uに小分けすることにより、トリガー値輸血を推進出来ると考える。

3) RCCの適応：術中の輸血の有無と血清乳酸値の関係を検討した。次いで、術前の血清乳酸値が正常の48例を対象に、手術開始時、術中Hb最低時、術後に各々Hb値、血清乳酸値を測定し、出血量、血圧等の記録より一般状態を判断した。術前・術後のHb値の検討より、術中輸血は過剰の傾向にあり、さらに血清乳酸値の変動から術中出血量が1,500g以下の場合でHb値8.5g/dL以下に低下しても、全身状態の安定時には、輸血を開始しなくてもよいとの基準を提案する。これにより無用な術中輸血を避けうる。

また麻酔科（施設）の使用指針への周知度は高く、内容についてはRCCよりも代用血漿の先行使用、FFPの使用基準は実情に合わない、人工心肺使用時のPCの基準は厳し過ぎるなど、約40%が指針に不満を持っていた。また外科医の殆どはFFPの使用指針の主旨を理解していたが、FFPの性状等については理解不足であった。

#### 【結論】

IVIGの重症感染症への適応を判断し評価するための客観的な方策を見出す努力も必要であるが、有効性については前方視的な比較試験が必須である。現行の予防的血小板輸血ではトリガー値1～2万/ $\mu$ L未満、一回投与量5uでも安全かつ有効である。術中輸血は、過剰の傾向があり、出血量1,500g以下、Hb値8.5g/dL以下でも患者状態が安定時には避けうることを、また麻酔科医と外科医への使用指針の周知度は高かった。

## 【はじめに】

少子高齢化社会を迎え、血液の需給面においても、様々な影響の生じることが予測されているが、既にその徴候として若年者における献血者数の減少、高齢者における血液需要の増加がみられ、この傾向は年々顕著になって行くものと推測される。そのための対策として、血液の入るを図ることを目的に、厚生労働省の研究班では、採血年齢を引き上げて、高齢者（65歳以上69歳まで）からの採血を可能にし（1999年）、最近では年齢を引下げて、若年者（16、17歳）における400ml全血採血と成分採血の導入<sup>1)</sup>、さらには赤血球成分採血の実施<sup>2)</sup>についての検討が行われているところである。さらに、適正な輸血療法を推進することによって、不要・不急の輸血を減らし血液の出づるを制するために、1999年には輸血療法の使用指針を改定し、さらに2005年9月には再度改訂が行われた。

しかしながら、未だ明確な指針の得られていない適応疾患等もあり、また血液の供給体制上の問題が適正な使用を妨げている状況もある。今後の適正使用の推進には、このような血液の需給関係や供給体制をも念頭においた対応が望まれる。

このような背景を踏まえて、本研究では血液製剤の需要動向に大きな影響を齎す、使用量の最も多い疾患あるいは病態に対する輸血療法を再検討し、より適正な輸血療法の在り方について検討するこ

とにした。

## A.研究目的

将来的に需要増加が見込まれ、需給関係上問題となり得る血液製剤として、静注用免疫グロブリン（IVIG）、血小板濃厚液（PC）及び赤血球濃厚液（RCC）を取上げ、最も使用量の多い疾患ないし病態を対象に適正使用の在り方を検討し、今後の使用適正化を推進するための使用指針の作成或は改正に資すると共に、血液事業面での対応の改善をも目指すことにする。

## B.研究方法

1) IVIGの適応：アンケート調査により、使用の実態を把握し、特に使用量が最も多く、適応上の問題もある重症感染症への適応について、現在行なわれている投与の判断基準とされている項目とそれらの投与基準値を検討し、今後の客観的な指標について検討する。最終的にはIVIGの使用指針の策定を目指す。

2) PCの適応：最も使用量が多く、血液センターからの供給上の問題もあって、輸血本来のトリガー値輸血の実施が困難な予防的血小板輸血について、5日以上血小板減少の予測される血液疾患を対象に、輸血トリガー値を2万/ $\mu$ L未満とした場合に、一回投与量を5単位（u）とすることについて、輸血の安全性と有効性を10u投与時と前方視的に比較検討する。さらに、

トリガー値輸血実施上の障害を克服する方策をも提言する。

3) RCCの適応：将来的に供給不足が最も懸念されるRCCについて、過半数が使用されている手術例を対象に、輸血例と非輸血例について、手術前、Hb最低時と術後に各々Hb値と血清乳酸値を測定し、輸血の適正性を評価する。またアンケートにより、麻酔科医に現行の使用指針に対する意見を調査し、さらに外科医に周術期におけるFFP輸血についての意識調査を行なう。

## C. 結果と考察

### 1) IVIGの適応

(1) IVIG使用の現状：第一回のアンケート調査（平成15年7～9月実施）では、400床以上の病院を対象に3ヶ月間の使用量を調査した。解析対象は268施設よりの8,570例であり、小児（15歳未満）23%、成人77%であり、総投与量は171kgで、小児17%、成人73%であった（表1）。疾患別では感染症（術後感染を含む）が5,494例（64%）と最も多く、自己免疫疾患1,405例（16.4%）、次いで低・無免疫グロブリン血症842例（9.8%）であり、使用量としては各々40.0%、39.2%、11.2%と、感染症と自己免疫疾患とが略同量であった。しかし、小児のみをみると自己免疫疾患38%（使用量では60%）、感染症33%（同15%）、低・無免疫グロブリン血症16%（同17%）であり、前二者の例数には大差がないも

の、量的には自己免疫疾患に大量に使用されていた。一方、成人のみでは感染症が73%（同45%）と例数が最も多く、次いで自己免疫疾患10%（同35%）、低・無免疫グロブリン血症が8%（同10%）の順であった（表1）。つまり、例数では成人の感染症が圧倒的に多く、使用量では感染症が最も多く、次いで成人と小児の自己免疫疾患であったが、自己免疫疾患では1例当たりの使用量が多いことが示された。

個別疾患としては、感染症を除くと、小児では自己免疫疾患に分類した川崎病が症例数（小児のみの30%）と使用量（同44%）共に多く、次いで低・無免疫グロブリン血症の例数と使用量であった。一方、成人では低・無グロブリン血症の症例数が最も多かったが、使用量では慢性脱随性多発性神経炎（CIDP）、ギランバレー症候群（GBS）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）等の自己免疫疾患が多く、次いで低・無免疫グロブリン血症であった。

感染症への適応では、全感染症中の半数以上（小児の54%、成人の65%）が細菌感染であり、残りはウイルスと原因不明の病原体感染であった。

わが国での自己免疫疾患への適応例数や使用量は、欧米に比すると遥かに少ないが、症例当たりの使用量が多いことが注目され、また感染症への適応が相変わらず多いことが明らかにされた。このことは、わが国の今後のIVIGの需要動向は、

両疾患への適応の在り方によることを示しているが、欧米諸国では感染症への適応は極少数であり、大部分が自己免疫疾患であることから、今後わが国でも自己免疫疾患への適応拡大が問題となることを考慮しておく必要があるであろう。

(2) IVIGの自己免疫疾患への適応：第一回アンケート調査の結果を踏まえて、自己免疫疾患5症例以上の投与実績のある施設を対象に、平成16年の3ヶ月間にIVIGが投与された自己免疫疾患への適応の実態について前方視的に検討した。報告された疾患は116例で、川崎病58例（80回）、CIDP24例（28回）、ITP9例、GBS6例等であった。

小児での適応は主に川崎病とITPで、投与方法は1両日の短期大量療法が主流であり、一部を除き大部分の症例では学会等の設けている指針に準拠していた。成人例では主にCIDPやGBSで、初回治療として数日間の中期分割投与が一般的な傾向であったが、その他の様々の健保適用外の自己免疫疾患にそれぞれ少数例ながらも使用されていた。このような傾向は、今後欧米並に増加することが予測されることから、IVIGの国内自給率上の新たな問題となることが危惧される。

(3) IVIGの重症感染症への適応：第一回アンケート調査の結果に基づき、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に、IVIGの適応例について、原疾患、病原体、投

与の判断の拠り所とする所見（判断基準項目）とその判断時の各所見の値（投与基準値）を調査した（平成15年7～9月実施）。回答医師数は781人で、小児科78人、内科系255人、外科系（救命・集中治療を含む）448人であった。重症感染症への使用状況については、必ず使用するは7%に過ぎず、時々使用するが75%ということから、重症感染症でも状況に応じて使用するとの姿勢が大多数であったが、使用しないが17%もあったことは注目すべきであろう。

この重症感染症（医学用語にはない）の捉え方（認識）は、88%が敗血症（ $\alpha$ を含む）としていた。対象疾患としては、小児では医師の70%が敗血症、44%が中枢神経感染症、24%が肺炎、19%がウイルス感染症を、また成人では医師の88%が敗血症、40%が肺炎、15%が汎発性腹膜炎、11%が中枢神経感染症を挙げていた。病原体としては、小児では83%が細菌、86%がウイルスとし、成人では95%が細菌、48%がウイルスを挙げていたが、両者共に20%強が真菌をも対象としていた。

重症感染症の客観的な判断基準としてある項目について、必須項目、参考項目、不採用項目別の見解を求めると、医師の50%以上が挙げていた必須項目は、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、血液培養、抗生物質への反応性の6項目であったが、必須項目と参考項目の合計が80%以上になったのは、抗生物質の投与日数を加



えた7項目であった。さらに、この7項目の投与基準値については、最も多くの回答が得られた値を投与基準値として設定した(表2)。

次いで、これら7項目についての実際の使用頻度を個別症例毎に検討した(平成17年4~6月実施)。対象は63施設からの1,512例とし、小児13%、成人87%であった。各判断基準項目の利用率は血液培養の61%、抗生物質への反応性の51%を除く5項目ではいずれも90数%の高率であった。しかし、各判断基準項目の5~7項目を組み合わせると、「発熱、発熱期間、CRP値、WBC数、抗生物質の投与期間」の5項目の組合せが85%と、最も高率であったが、その他の組合せは50%台が5組で、残りは30~50%未満であった。この50%台の5組に含まれる判断基準項目をみると、「抗生物質の投与期間」は全組みに、また「発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、血液培養」の5項目中のいずれかの4項目が全組に含まれていたが、「抗生物質への反応性」はどの組みにも含まれていなかった。さらに使用基準値を用いると、該当例数が激減し、5項目でも数%に過ぎず、使用基準値を緩和しても10数%と低頻度であった。

つまり、今回検討した判断基準項目とその使用基準値を適正な投与基準とすると、大半の投与例は不適正と判定されることになった。その諾否は別としても、このような結果になったことは、実際の

投与は少数の判断基準項目によって行われている可能性があり、さらに対象となった重症感染症の病態には軽重を含む多様性があったことによるものと考えられた。したがって、IVIGの重症感染症への投与の適正性を客観的に判断するためには、今回取上げた判断基準項目とその投与基準値を点数化するなどして、最終的には前方視的無作為比較試験を行うことが必須であると考ええる。その際には、再評価時に行われた検討結果での顆粒球数別の解析では<sup>3, 4)</sup>、投与前後で $100/\mu\text{L}$ 未満である群でのみ有意差が認められていることから、対象を顆粒球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上の重症感染症を対象にして行うべきであると考ええる。

2) PCの適応：血小板減少が5日以上見込まれる血液疾患64例(造血幹細胞移植10例を含む)に、5uPC196回、10uPC153回投与した。平均輸血トリガー値は5u投与では $2.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、10u投与では $2.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ と後者で有意に高かったが、全輸血でのトリガー値は $2.0$ 万 $/\mu\text{L}$ 以上が48%と約半数を占めていた。輸血後の平均血小板増加数は、5uで $0.69 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、10uで $1.16 \times 10^4/\mu\text{L}$ と後者で有意に高かったが、平均CCI(各々 $0.97 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、 $0.77 \times 10^4/\mu\text{L}$ )、平均輸血間隔(各々2.7日、2.9日)には有意差を認めず、輸血1日後の出血症状(WHO基準の1°以上)も各々12.7%、10.5%と有意差はなかった。なお、5uの実単位数は平均6.1u(4.9~9.1u)、10uのそれは12.2u

(9.8~14.6u)であった。

さらに、トリガー値を2.0万/ $\mu$ L未満の場合、或いは1.0万/ $\mu$ L未満の場合に5uと10u投与について比較しても、血小板増加数には有意差があるものの、CCI、輸血間隔、出血傾向には差を認めなかった。

本研究は厳密な比較試験ではないが、前方視的に登録して行われた。その結果、現行の週2~3回の予防的輸血では、トリガー値を1万或は2万/ $\mu$ L未満、一回投与量5uでも安全かつ効果的に行えることを明らかにしえたと考える。

つまり、2005年9月に改定された使用指針にもあるように、トリガー値を厳格に2万/ $\mu$ L未満とすることにより、約半数の血小板輸血を延期することが出来、さらに1万/ $\mu$ L未満にしても輸血間隔が短くなることはなく、しかも1回投与量を現在の半量である5uにすることにより、輸血間隔が短縮したり、出血傾向が増強することもないことから、PC使用量の大幅な削減に寄与することになる。また、血液センターでは採血した高単位PCを5uに小分けすることにより、PCの供給余力を持つことになり、常時PCの供給体制を整えることが出来る。その結果として、血液センターではPCの期限切れによる経済的な損失を軽減出来、また医療現場では輸血本来の在り方であるトリガー値輸血が可能となり、より合理的な血小板輸血を推進出来ることになる。このようにして、血小板成分採血基準の年齢上限である54歳

を改正することなく、将来のPC需要の増加にも対処できることになるであろう。

### 3) RCCの適応

(1) 術中輸血の適格性の検討：1時間毎に動脈血を採血し、Hb値と血清乳酸値を検査し、出血量や血圧の変動等との関係を検討した。当初の11例の検討では、輸血を行った1例の血清乳酸値はHb最低時(7.4g/dL)に上昇(2.8mM/L)をみたが、無輸血10例ではHb値は8.0g/dL以上で、平均血圧が60mmHg以下に低下しても血清乳酸値は正常範囲内にあった。さらに2施設23例について検討すると、輸血群10例ではHb最低時には血清乳酸値の上昇をみたが、非輸血群では正常範囲内であった。このような結果から、血清乳酸値が輸血を必要とする指標となることが推測された。

次いで、手術患者48例についての検討では、輸血群の術後Hb値は術前より高値であり、術中輸血は過剰な傾向にあった。また術前の血清乳酸値が正常である例について、術中のHb最低時の値により中等度貧血群(Hb値8.0~8.5g/dL)と高度貧血群(同<8.0g/dL)に分けて比較検討した。中等度貧血群(23例)でのHb最低値は、輸血群(16例)8.3g/dL、非輸血群(7例)8.3g/dLと全く差がなく、術後のHb値は輸血群で術前値よりも有意に高かったが、血清乳酸値については両群の術後値は術前値よりも有意に高かったものの、いずれも正常値内であった。一方、高度貧血

群（25例）でも、Hb最低値は輸血例（21例）7.3g/dL、非輸血例（4例）7.4g/dLと差はなく、術後値は輸血群で有意に高かったが、血清乳酸値については両群ともHb最低時は術前と差がなく、術後値は非輸血群では術前値よりも有意に高いものの、正常範囲内にあり、輸血群では2.3mM/Lと術前及び非輸血群よりも有意に高かった。この輸血群での血清乳酸値の上昇は逆説的であり、今後の検討を要する課題である。

これらの結果を踏まえると、術中出血量1,500g以下の場合、Hb値が8.5g/dL以下になっても、全身状態の安定時には、嫌気性代謝は亢進しないことから、輸血をしないとの基準を設定しうると考えられるが、さらに多施設での検討が望まれる。従来より、術中輸血については、専ら出血量、Hb値の低下と血圧等のバイタルサインとによっていることから、血清乳酸値等の客観的な指標基準を設けることにより、中等度貧血での無用な術中輸血を減らし、血液の削減が可能となることが期待される。

(2) 使用指針についてのアンケート調査：日本麻酔科学会認定施設にアンケートを送付し（平成16年12月実施）、現行指針（1999年版）への見解を求めたところ、546施設から回答を得た。使用指針の周知度は85%と高いことが明らかになったが、指針に対する不満は44%もあった。問題点としては、MAP加血（RCC）の指針を65%が適正としていたが、人工膠質液は

MAP加血よりも先行して使用しているとの回答が90%あった（その結果、今回の改定使用指針（2005年版）では現状に合うように改定された）。なお、全血の必要性については、不要が54%に対して、必要が43%であったが、必要な理由については誤解に基づくものもあった。一方、新鮮凍結血漿の指針については、凝固異常時に使用との回答が63%と大方は主旨を理解していたが、厳しすぎるとの回答が53%あり、さらに凝固検査の結果により使用というのは実情に合わない或は検査が出来ない等の回答が78%あり、適正使用の推進には院内体制の整備も必要であるといえる。PCについては、人工心肺使用時の指針が適正であるは22%、厳し過ぎるが41%であったが、その他の適応については適正との回答が77%であったことから、概ね指針の主旨は理解されているものと考えられた。また、自己血輸血については、貯血式を実施している施設が70%あり、返血については総て返血或は基準が同種血よりも緩やかが89%もあったが、この点については、今回の診療報酬改正で貯血料と輸血料の分離が行われたことから、今後不要な自己血輸血は減少することが期待される。

さらに、日本消化器外科学会と日本心臓外科学会所属施設に、新鮮凍結血漿（FFP）の投与についてのアンケートを送付し（平成17年11月実施）、264施設より回答を得た。FFP投与の目的が凝固因子の

補充にあることを90%が理解しており、投与時に凝固検査をしているとの回答が80%（この内常時実施は67%）もあったことから、指針の主旨はよく理解されているものと考えられたが、投与基準値（平成17年9月の改定版）については妥当が42%に対して厳し過ぎるが45%であった。FFPをアルブミンの補充に使用することはないとの回答が81%であった。しかし、この調査結果と現実との間にはかなりギャップがあると考えられることから、それを埋めるような方策を検討する必要があるといえるであろう。なお、FFPの使用によるウイルス感染は98%が承知していたが、FFP中のアルブミン含有量や将来の血液問題に対する理解は不十分であった。

#### D. 結論

IVIGの使用対象は、主に自己免疫疾患と重症感染症であった。自己免疫疾患では症例当たりの使用量が多く、また今後適応の拡大が見込まれた。また、重症感染症への適応を判断し評価する客観的な指標の在り方についてはさらに検討を要するが、本症の多様性を考えると、有効性の有無の検討には前方視的な比較試験が必須であると考えられる。

現行の予防的血小板輸血では、トリガー値を1~2万/ $\mu$ L未満とし、一回の投与量を5uPCとすることは安全かつ効果的であり、このような基準によりPC使用量の

削減と共に血液センターでは常時供給体制を整備でき、医療機関ではトリガー値輸血が可能になるであろう。

術中輸血では、血清乳酸値の動向を踏まえ、出血量1,500mL以下で、Hb値8.5g/dL以下でも患者の状態が安定時には輸血を避けうることから、このような基準により中等度貧血群では輸血量（RCC）の削減が期待される。また麻酔科医と外科医への使用指針の周知度は高かったが、今後は現実とのギャップについての対応が求められる。

#### 参考文献

1. 竹中道子、神谷忠、杉浦さよ子他：16、17歳（高校生）を対象とする400mL全血採血と成分採血の導入は可能か？—介入試験による高校生、教諭、父母の意識変化の検討.日輸血会誌（投稿中）
2. 山本定光、神谷忠、柴田弘俊他：赤血球成分採血に関する検討.日輸血会誌 52（1）：44-51、2006
3. 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.日化療会誌 48：199-217、2000
4. 正岡徹：6.高齢者血液疾患に伴う感染症.森真由美編：高齢者の血液疾患、医薬ジャーナル社、大阪、東京、2005、p.10-114

表1. IVIGの疾患別投与症例数と投与量

	総数	小児	成人
総症例数(人)	8,570(100%)	1,955[23%] (100%)	6,615[73%] (100%)
総使用量(g)	171,018(100%)	28,684[17%] (100%)	142,334[83%] (100%)
疾患別			
免疫不全症(人)	842(10%)	313(16%)	529(8.0%)
(g)	19,109(11%)	4,876(17%)	14,233(10%)
自己免疫疾患(人)	1,405(16%)	743(38%)	662(10%)
(g)	67,027(39%)	17,210(60%)	49,817(35%)
感染症(人)	5,474(64%)	645(33%)	4,829(73%)
(g)	68,378(40%)	4,303(15%)	64,075(45%)
その他(人)	849(10%)	254(13%)	595(9%)
(g)	16,528(10%)	2,295(8%)	14,233(10%)

表2. IVIG投与開始時の使用基準値

必須項目	項目	小児	成人
◎	発熱(最高/最低:°C)	[ ≥ 39.0 / ≤ 36.0 ]	
◎	発熱期間(日)	≥ 5	≥ 3
◎	WBC数(最高/最低)	[ ≥ 15,000 μL / ≤ 3,000 / μL ]	
◎	CRP(mg/L)	≥ 10	≥ 20
◎	血液培養	[ 陽 性 ]	
◎	抗生物質投与期間(日)	[ ≥ 4 ]	
◎	抗生物質への反応性	[ 無 効 ]	
.....			
	収縮期圧(mmHg)	≤ 80	≤ 90
	脈拍(/分)	≥ 140	≥ 100
	呼吸数(/分)	≥ 45	≥ 20
	臓器障害 腎	[ 乏尿等 ]	
	肝	[ 黄疸等 ]	
	呼吸器	[ 胸部XP等 ]	

# 静注用免疫グロブリンの使用状況調査 平成15～17年度総括報告

分担研究者：高本 滋（愛知医科大学 輸血部）

研究協力者：加藤栄史（愛知医科大学 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 輸血部）

倉田義之（大阪大学医学部 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。

### I. 我が国におけるIVIGの使用実態

#### 【方法】

全国の400床以上の732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使用実態をアンケート形式で調査する。調査内容は疾患別の使用患者数および使用量である。

#### 【結果と考察】

有効回答率は268/732病院（36.6%）であった。IVIG使用患者数は小児群1,955人、成人群6,615人、計6,615人であった。総使用量は小児群28,684g、成人群142,334g、計171,018gであった。

疾患別の使用患者数、使用量の割合は、小児群と成人群とで明らかな相違が認められた。患者数から見ると、小児群では自己免疫疾患、感染症が各38%、33%であったが、成人群では自己免疫疾患10%に対し、感染症が73%の高率を占めた。また自己免疫疾患および感染症の2疾患が今後の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、小児群では川崎病に高頻度に、多量に使用されており、これは大量IVIG療法が第一選択療法であることに起因する

と考えられ、このことが小児群と成人群との使用内訳の相違を来していた。成人群においては、患者数からみると自己免疫疾患は僅か10%であり、我が国では自己免疫疾患への使用は欧米に比して未だ低率であった。

#### 【結論】

小児群と成人群とで使用患者数と使用量の割合に差があり、小児群では自己免疫疾患と感染症とが各々同率であったが、成人群では感染症が効率であった。今後、自己免疫疾患症例の増加に伴い、使用量が飛躍的に増加する可能性が示唆された。また、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、高額医療となるIVIG療法は特定機能病院群から敬遠され、それ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た。

## II. 自己免疫疾患における使用状況

#### 【方法】

自己免疫疾患5例以上の治療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、前方視的にアンケート調査した。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】

有効回答率は小児群、成人群ともに約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、小児群では川崎病、ITPを中心に大部分が適応症例と考えられたが、一部では適応が疑わしい症例も含まれており、適応疾患であっても、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、成人群に関しては、GBS、CIDPの多数例でIVIGが初回治療として使用されており、IVIG療法が第一選択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の内、欧米で有効性の認められている疾患については、我が国でも使用されており、欧米と同様、IVIGの使用対象が今後さらに拡大することを示唆している。

IVIGの投与方法について、川崎病では殆どの症例で短期大量療法（2g/kg/日・1日間、1g/kg/日・2日間など）が行われ、小児の急性ITPに関しても同様に短期大量療法が行われていた。一方、成人群に多い慢性ITP、GBS、CIDPおよびその他の自己免疫疾患では従来の中期分割療法が殆どであった。

## 【結論】

今回の調査では、IVIG療法の適応が着実に拡大されつつあり、GBS、CIDPなど一部の疾患ではIVIG療法が治療法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であった。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、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とから、早期のIVIGの使用指針の作成が望まれる。

## Ⅲ.感染症に対する意識調査および使用実態

### 【方法】

意識調査はIVIGの使用実績のある施設の各診療科長を対象に、平成16年度9月からの3ヶ月間における感染症に対する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、使用判断項目および基準値などである。また、翌年度には上記の意識調査と同じ施設を対象として、感染症に対するIVIGの使用実態をアンケート形式で調査した。調査内容は年齢、性別などの患者基本情報、使用感染症、使用する病原体、使用時の判断基準項目及び使用基準値などである。

### 【結果と考察】

意識調査の有効回答率は約72%、回答医師総数は781人であった。一方、使用実態調査の有効回答率は約45%、解析可能症例総数は1,512例であった。意識調査の結果、使用対象とする感染症について、敗血症には小児、成人群ともに80%以上が使用すると回答した。同時に、重症感染症との認識は、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であった。使用実態調査ではこの結果を反映し、全症例の約30%が敗血症であり、同時に、肺炎、腹膜炎などの敗血症以外の感染症も高い割合であった。使用対象の病原体については、90%以上の医師が細菌と回答し、ウイルスに関しては小児群86%、成人群48%と高率であった。事実、使用実態でも細菌が小児群49%、成人群60%と高率であったが、ウイルスに関しては意識調査と異なり、10%未満と低率であった。なお、症例の3割前後は病原体不明であった。

さらに本研究ではIVIG投与開始の判断基準について検討した。その結果、意識調査において、発熱、発熱期間、白血球数、CRP値、抗生物質投与期間および抗生物質への反応性の7項目が有用と回答された。しかしながら、臨床現場における使用実態調査では、7項目の活用度は2~3割程度と非常に低率であった。その為、活用度の高い6項目ないし5項目の組合せを検討した結果、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質投与期間の5項目は小児、成人群の70%以上に使用されており、IVIG投



与開始の判断基準項目として有用と考えられた。次に、各項目の投与時の基準値としては、小児群では発熱が $39^{\circ}\text{C}$ 以上、 $36^{\circ}\text{C}$ 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値が $10\text{ mg/dL}$ 以上、血液培養が陽性、抗生物質投与期間が4日間以上、抗生物質への反応性が無効という調査結果であった。成人群では殆ど小児群と同様であるが、発熱期間が3日間以上、CRP値が $20\text{ mg/dL}$ 以上という2点が異なっていた。実態調査において、これら意識調査から設定した基準値に適合する比率を検索した結果、上記5項目でも小児例1.5%、成人例1.9%と極めて低率であった。このことから、実態調査を基に緩和した基準値を設定し直し、改めて適合率を検討した結果、意識調査からの基準値に比べ増加したものの、小児群、成人群ともに10%強と低い適合率であった。このことは、上記項目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いるものの、5項目の基準値を全て合わせ考えて開始時の判断基準としているわけではなく、1~2の項目を基に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た。今後作成する基準については、各項目の選択性または点数化などを活用してゆくことが必要と考えられる。

#### 【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敗血症と肺炎の他、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%以上と推定されたが、ウィルスは実際には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、各項目における使用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。

## 【はじめに】

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<sup>1)</sup>。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。IVIGの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。

### A. 研究目的

本研究では、3年間を掛けて、我国における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ならびに自己免疫疾患に対する適応等を検討し、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ことを目的とする。

### I. 我国におけるIVIGの使用実態調査

#### B. 研究方法

厚生労働省に登録された全国の病床数400床以上の中・大規模病院732施設を対象にIVIGの使用状況について、アンケート形式により後方視的な調査を行った。調査期間は平成15年7月から9月までの3ヶ月間である。調査対象としては、小児群（15歳未満）と成人群（15歳以上）の二群に分け、各群別に、疾患別の使用患者数、使用量（g）を調査した（表1、2）。特に、感染症は術後1週間以内に投与した場合を便宜上術後感染症と定め、それ以外を一般感染症と区別した。さらに、平成15年の4～7月に包括医療が導入された特定機能病院（大学附属病院と国立がんセンター、国立循環器病センター）とそれ以外の病院の二群に分け、調査結果を比較検討した。

#### C. 研究結果

調査対象とした中・大規模病院732施設中319病院（43.6%）から返答が回収された。内、不回答、不使用を含めた51施設を除く268病院（36.6%）について解析を行った。小児群では199病院（国立：43病院、公立：72病院、私立：84病院）であり、その内、特定機能病院が44病院であった。成人群では262病院（国立：63病院、

公立：88病院、私立：111病院）であり、その内、特定機能病院が46病院であった。IVIg使用患者数は小児群で1,955人、成人群で6,615人、計8,570人であった。また、総使用量は小児群で28,684 g、成人群で142,334 g、計171,018gであった。

#### 1) 疾患別の使用頻度（図1）

疾患別の患者数の割合を図1Aに示した。まず小児群においては、無・低免疫グロブリン血症が16%、自己免疫疾患が38%、術後感染症を含めた感染症が33%を占めていた。一方、成人群では小児群と異なり、無・低免疫グロブリン血症が8%、自己免疫疾患は10%であり、術後感染症を含めた感染症が73%と大部分を占めていた。

次に使用量を見ると、図1Bに示す如く、小児群では無・低免疫グロブリン血症が患者数とほぼ同じ割合（17%）を占め、自己免疫疾患が60%を占めていたのに対して、感染症は15%であった。一方、成人群では無・低免疫グロブリン血症が10%、自己免疫疾患が35%であるのに対して、感染症が45%と患者数の割合に比べてやや低値を示した。

#### 2) 感染症を除いた使用状況（図2）

感染症を除いた群の患者数は、図2Aに示す如く、小児群では川崎病の44.5%が最も多く、次いで無・低免疫グロブリン血症23.5%であった。一方、成人群では無・低免疫グロブリン血症が29.4%と多く使用されている傾向があり、その他では特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が9.2%、慢

性脱髄性多発性根神経炎（CIDP）が12.0%、ギラン・バレー症候群（GBS）が7.6%であり、疾患間に有意差は認められなかった。使用量に関しても患者数と同様の傾向を示した（図2B）。

#### 3) 特定機能病院での使用状況（図3）

特定機能病院群とそれ以外の病院群における使用状況の相違を検討した。患者数については（図3A）、小児群では自己免疫疾患の占める割合が特定機能病院群の20%対して、それ以外の病院群では48%と2倍以上の高頻度であった。使用量については（図3B）、特定機能病院群の33%に対して、それ以外の病院群では77%と総使用量の8割近くを占めていた。内訳を見ると、それ以外の病院群では川崎病の患者数と使用量が全体の各々41%、60%を占めていた。

一方、成人群では、両病院群間での患者数の頻度には著明な差は認められなかったが、自己免疫疾患での使用量は特定機能病院群の25%に比し、それ以外の病院群では43%と小児群と同様に高頻度であった。

#### D. 考察

全国の中・大規模病院におけるIVIg使用状況を調査した結果、患者数から見ると、無・低免疫グロブリン血症と自己免疫疾患を合わせた割合が小児群では54%と過半数であったが、成人群では18%に過ぎず、術後感染症を含めた感染症の割

合が73%であった(図1A)。しかし、使用量では無・低免疫グロブリン血症と自己免疫疾患は小児群の77%を占め、成人群でも45%と患者数に比して両疾患の占める割合が高かった(図1B)。これは1症例当たりの使用量が自己免疫疾患では感染症に比べ相対的に多くなるためと思われる。

また、自己免疫疾患と感染症を合わせた患者数は小児群で71%、成人群で83%であり、さらに、使用量を見ても両疾患の合計は小児群で75%、成人群で80%を占めていた(図1)。すなわち、自己免疫疾患と感染症を合わせると患者数、使用量双方において大半を占めており、今後のIVIGの需要量を規定する疾患であると判断される。

自己免疫疾患が占める患者数については小児群と成人群で著明な相違が認められた。すなわち、小児群は38%であるのに対し、成人群は僅か10%であった。この相違は自己免疫疾患の内、小児群に特異的な川崎病の第一選択治療法が大量IVIG療法<sup>2-4)</sup>であること、また、CIDPやGBSで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に認知されていないこと<sup>5,6)</sup>に起因すると考えられる。しかしながら、近年、米国では、本邦でIVIGの適応となっている川崎病、ITP、CIDP、GBS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<sup>7,8)</sup>。今後、本邦においてもこれらの疾患へ

のIVIGの適応が拡大されると、成人群における使用患者数の増加が予想される。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。

特定機能病院群では平成15年4~7月に包括医療が導入されたため、高額医療が敬遠されている可能性がある。小児群に関して、特定機能病院群では自己免疫疾患の占める割合が20%であるのに対し、それ以外の病院群では2倍強に当たる48%と高値を示し、使用疾患の約半数を占めていた(図3A)。特に、この傾向は使用量において顕著で、特定機能病院群の33%に対し、それ以外の病院群では77%と大部分を占め(図3B)、しかもその殆どが川崎病に使用されていた。また、成人群に関しても同様の傾向があり、特に使用量を見ると、それ以外の病院群での使用量は特定機能病院群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関しては、特定機能病院以外の市中の病院群に移行、拡大されてゆくものと推察されることから、今後IVIGの使用量調査では、これらの点をも考慮することが必要であると考えられる。

#### 【結論】

全体の使用症例数は感染症が64%と最も高率であったが、使用量では感染症