

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高松 純樹

平成19（2007）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

高松 純樹 ----- 1

(資料) 術中大量出血 (大量輸血) 症例の調査報告書

II. 分担研究報告

1. 術中大量出血症例での希釈性凝固障害における血小板機能の解析に関する研究

宮田 茂樹 ----- 9

2. 術中大量出血症例における出血量と循環動態の相関関係に関する研究

稲田 英一 ----- 13

3. 手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の適正使用に関する研究

高本 滋 ----- 14

4. 術中大量出血時におけるクリオプレシピテートおよびフィブリノーゲン製剤投与の有効性に関する研究 (新鮮凍結血漿との比較検討)

西脇 公俊 ----- 18

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 20

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 22

I . 総括研究報告

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

高松 純樹

(資料) 術中大量出血 (大量輸血) 症例の調査報告書

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

主任研究者 高松 純樹 名古屋大学医学部附属病院輸血部教授

研究要旨

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因であるが、それを未然に防ぐ“止血のための輸血治療”法はいまだ確立されていない。本研究ではまず、術中に大量出血をきたしやすい患者背景と止血能の状態について明らかにすることを目的として、大量出血をきたすことの多い基礎疾患・術式につきレトロスペクティブな調査研究を行った。各研究施設において平成 17 年 1 月から平成 18 年 12 月までの 2 年間、術中に循環血液量を上回るほどの大量出血をきたした症例、および濃厚赤血球（MAP）20 単位以上の大量輸血を要した症例のカルテ調査を行った。その結果、該当する症例数は、名古屋大学医学部附属病院で約 80 例、国立循環器病センターで約 300 例にのぼった。基礎疾患ならびに術式で多かったものは、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝硬変合併肝臓癌の摘出術、肝硬変および肝臓癌に対する生体肝臓移植術であった。それらの症例では術前から血小板数の低下や血液凝固異常（FDP、D-dimer 上昇、PT 延長、フィブリノーゲン低下など）を認めることが多く、このような止血能の低下が術中に大量出血を招く一因となっている可能性が考えられた。また、術中に血液凝固能が評価されている症例はごく一部に限られており、MAP 大量輸血時に生じていると予想される希釈性凝固障害の病態の把握や、止血を目的とした適切な輸血治療がなされているとは言い難い現状であることがわかった。

分担研究者

宮田茂樹	国立循環器病センター 輸血管理室長
稲田英一	順天堂大学医学部附属病院麻酔科 教授
高本 滋	愛知医科大学医学部附属病院 輸血部 教授
西脇公俊	名古屋大学医学部附属病院麻酔科 助教授

適切な血液製剤の使用が目立っているのが現状である。大量出血時には血小板のみならず血液凝固因子の枯渇をまねくことが多いが、その際に赤血球製剤の輸血が優先されると希釈性凝固障害が起こり、しばしば全身性の出血傾向が持続することとなる。このような病態に対して止血のために有効な輸血治療が行われないと、さらなる出血をまねき生死にかかわるような大量出血をきたしかねない。本研究はまず、術中に大量出血をきたすことの多い基礎疾患・術式についてレトロスペクティブな調査研究を行い、大量出血をきたしやすい患者背景と止血能の状態について明らかにすることを目的とする。さらに術中大量出血時の血小板および血液凝固因子の量的・質的評価を詳細に行って出血量と止血能の相関関係を明らかにし、希

A. 研究目的

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因であるが、それを未然に防ぐ“止血のための輸血治療”法は確立されておらず、実効性のない不

積性凝固障害の本体を解明することを第二の目的とする。その上で、希釈性凝固障害に対するクリオプレシピテート製剤およびフィブリノーゲン製剤投与の有効性を検討し、真に止血能の改善を図ることのできる適切な輸血治療の確立を最終的な目標とする。

B. 研究方法

まず術中の大量出血症例の実態を把握するため、各研究施設において平成 17 年 1 月から平成 18 年 12 月までの 2 年間、術中に循環血液量を上回る量の大量出血をきたした症例、および濃厚赤血球 (MAP) 20 単位以上の大量輸血を要した症例をレトロスペクティブにカルテ調査を行うこととした。調査項目は、年齢・性別、疾患名、術式、術前状態、出血量、輸血量 (血液製剤および血漿分画製剤)、術前・術中の血液凝固検査データ、術中循環動態の異常の有無、ICU 滞在日数、生命予後などである。以上の調査により、大量出血をきたすことの多い基礎疾患および術式について明らかにするとともに、大量出血につながりやすい血液凝固異常の状態について検討を行った。また現状では、大量出血時にどのような輸血が行われているのか、その実態についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

術中大量出血および大量輸血症例のレトロスペクティブな調査研究を行うにあたり、各研究施設における倫理委員会にて承認を得ることを前提とした。また、該当症例のカルテ調査による報告書の作成にあたっては、患者個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

たとえば名古屋大学医学部附属病院では、過去 2 年間に 80 例ほどの術中大量出血 (大量輸血) 症例を認めた。術中大量出血および大量輸血症例の基礎疾患ならびに術式のうちで数の

多かったものは、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝硬変合併肝臓癌の摘出術、肝硬変および肝臓癌に対する生体肝臓移植術であった。患者の術前・術中の血液凝固検査値を見ると、胸部大動脈瘤患者では 3 分の 2 ほどの症例に、FDP および D-dimer の軽度～中等度上昇を認めた。また肝硬変 (肝臓癌合併) 患者ではそのほとんどに、血小板数の低下、PT の延長 (60%未満) およびフィブリノーゲン値の低下 (150 mg/dl 以下) を認めた。術中大量出血例では MAP、FFP の大量輸血を必要とした症例が目立ったが、40 単位を超える大量の PC 輸血を必要とした症例は限られていた。術中に血液凝固能の評価が行われていた症例はごく一部に限られていたが、その中で高度なフィブリノーゲン値の低下を認めた症例においては、フィブリノーゲン製剤の投与が行われていた (名古屋大学医学部附属病院)。一方、国立循環器病センターでは術中大量出血 (大量輸血) 例の多くが心臓血管外科の症例であり、過去 2 年間で約 300 例を数えるにいたった。中でも胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術が最多の症例数であった。

D. 考察

術中大量出血および大量輸血症例の患者背景には一定の傾向があり、胸部大動脈瘤、肝硬変合併肝臓癌、生体肝臓移植症例が多くを占めた。その理由として、たとえば胸部大動脈瘤症例では術中に使用する人工心肺装置による血小板の量的・質的な異常に加え、瘤局所における線溶亢進を主体とした DIC の存在が考えられた。また肝硬変症例においては、脾機能亢進による血小板数の低下および蛋白合成障害による凝固因子の低下が、出血傾向をまねいていと推測された。各症例の検査値を見ても、大量出血をきたした症例では術前からの DIC マーカー上昇 (胸部大動脈瘤症例)、PT の延長

およびフィブリノーゲン値の低下（肝硬変症例）を認めることが多く、やはり血液凝固異常の存在が大量出血をまねくひとつの原因になっている可能性が考えられた。一方、術中の大量出血時に血液凝固能の評価が行われている症例は非常に少なく、現状では、MAP 大量輸血時に生じていると予想される希釈性凝固障害の病態把握、およびそれに対する適切な輸血治療が行われている症例はごく一部に限られていると考えられた。

E. 結論

術中大量出血および大量輸血症例の多くは、胸部大動脈瘤、肝硬変合併肝臓癌、および生体肝臓移植症例であった。大量出血をきたした症例では、術前から血液凝固異常を認めることが多かった。しかし、術中の大量出血時に血液凝固能の評価が行われている症例は非常に少ないことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in hemophilia patients: a possible mechanism of decreased events of bleeding in hemophiliacs by ribavirin. J Thromb Haemost 4:469-470, 2006.
- 2) Yamakage N, Ikejiri M, Okumura K, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Naoe T, Yamamoto K, Takamatsu J, Yamazaki T, Hamaguchi M, Kojima T. A case of coagulation factor V deficiency caused by compound heterozygous mutations in the factor V gene. Haemophilia 12:172-178, 2006.

3) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a review. Int J Hematol, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

(資料) 術中大量出血（大量輸血）症例の調査報告書

大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究

多施設共同レトロスペクティブコホート研究

症例報告書

症例番号	
実施医療機関名	
責任医師名	
担当医師名	
研究協力者名	

1. 患者背景

A) 性 別： ☐ 男性 ☐ 女性

B) 年 齢： _____ 歳

C) 手術に関する情報：

基礎疾患： _____

術式： _____

☐ 緊急手術

☐ 待機手術

入院期間（術前管理が始まってから退院・死亡等の転帰までの期間）

_____ 日間

2. 術前状態

ア) NYHA 分類： I II III IV

イ) 意識レベル

ウ) Hb： _____ g/dL

エ) TP： _____ g/dL

オ) Alb： _____ g/dL

カ) 血小板数： _____ / μ l

キ) PT(%)： _____ INR： _____

ク) APTT(秒)： _____

ケ) Fibrinogen: _____ g/dL

コ) FDP: _____

サ) D-dimer _____

シ) TAT _____

ス) PIC _____

セ) α 2-PI _____

ソ) Fibrin monomer _____

タ) 可溶性 fibrin _____

チ) 合併疾患

① ☐ 無

② ☐ 有

(ア) ☐ 肝疾患

(イ) ☐ 腎疾患

(ウ) ☐ 糖尿病

(エ) ☐ 高血圧

(オ) ☐ DIC

- (カ) ☐ 血液疾患 ()
 (キ) ☐ その他 ()

ツ) 抗血栓薬

- (ア) ☐ 非使用
 (イ) ☐ ワーファリン服用
 (ウ) ☐ 抗血小板薬服用
 (エ) ☐ その他 ()

テ) 術前自己血貯血

- ① 無 ☐
 ② 有

- (ア) ☐ 全血 (単位)
 (イ) ☐ 赤血球成分 (単位)
 (ウ) ☐ FFP (単位)

3. 手術補助手段

A) ☐ 人工心肺

- (ア) 人工心肺時間: 分
 (イ) 大動脈遮断時間: 分

B) ☐ 自己血回収装置

C) ☐ 人工心肺・回収装置いずれも非使用

D) ☐ 手術開始直前の自己血採取

- (ア) ☐ 全血 (単位)
 (イ) ☐ 濃厚血小板 (単位)

4. 術中総輸血量

A) 自己血: 単位

B) 同種血: 単位

- (ア) 全血 (単位)
 (イ) 赤血球製剤 (単位)
 (ウ) FFP (単位)
 (エ) 血小板濃厚液 (単位)
 (オ) クリオプレシピテート (単位)
 (カ) フィブリノーゲン製剤 (g)
 (キ) アルブミン製剤 (g)

C) 術中総出血量 _____ ml

D) 術中の検査値

(ア)Hb :	_____	g/dL	(最低値)
(イ)TP :	_____	g/dL	(最低値)
(ウ)Alb :	_____	g/dL	(最低値)
(エ)血小板数 :	_____	/ μ l	(最低値)
(オ)PT(%) :	_____	INR :	_____ (最高値)
(カ)APTT(秒) :	_____		(最高値)
(キ)Fibrinogen:	_____	g/dL	(最低値)
(ク)FDP:	_____		(最高値)
(ケ)D-dimer	_____		(最高値)
(コ)TAT	_____		(最高値)
(サ)PIC	_____		(最高値)
(シ) α 2-PI	_____		(最低値)
(ス)Fibrin monomer	_____		(最高値)
(セ)可溶性 fibrin	_____		(最高値)

5. 術中循環動態の異常

血圧低下などによるカテコラミン等の昇圧剤投与

- ☐ 有
☐ 無

6. 退出直後検査値

ア)	Hb :	_____	g/dL
イ)	TP :	_____	g/dL
ウ)	Alb :	_____	g/dL
エ)	血小板数 :	_____	/ μ l
オ)	PT(%) :	_____	INR : _____
カ)	APTT(秒) :	_____	
キ)	Fibrinogen:	_____	g/dL
ク)	FDP:	_____	
ケ)	D-dimer	_____	
コ)	TAT	_____	
サ)	PIC	_____	
シ)	α 2-PI	_____	

- ス) Fibrin monomer
- セ) 可溶性 fibrin

7. 大量出血の原因

- ☐ 患者基礎疾患による
(基礎疾患名:)
- ☐ 外科的出血
- ☐ 血小板数もしくは機能低下
- ☐ 凝固線溶系異常
- ☐ 輸血もしくは輸液管理の不備
- ☐ その他
(具体的に記載:)

8. 転帰

A) ICU 滞在日数 _____ 日

B) 院内死亡

- ☐ あり
(死因:)
- ☐ なし

C) 術後 30 日以内の死亡

- ☐ あり
(死因:)
- ☐ なし

II. 分担研究報告

術中大量出血症例での希釈性凝固障害における
血小板機能の解析に関する研究

宮田 茂樹

術中大量出血症例における出血量と循環動態の
相関関係に関する研究

稲田 英一

手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の
適正使用に関する研究

高本 滋

術中大量出血時におけるクリオプレシピテート
およびフィブリノーゲン製剤投与の有効性に関する研究
(新鮮凍結血漿との比較検討)

西脇 公俊

厚生労働科学研究費補助金（医療品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

術中大量出血症例での希釈性凝固障害における血小板機能の解析に関する研究

分担研究者 宮田 茂樹 国立循環器病センター輸血管理室医長

研究要旨

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであり、如何にして止血凝固能を改善させて止血をはかるかという点で輸血療法は最も重要な要素の一つである。しかしながら、そのための適正な血液製剤の使用指針はいまだ確立されておらず、実効性のない血液製剤の不適切な使用が目立っているのが現状である。本研究は、術中大量出血の際に起こる希釈性凝固障害の本体の解明と、それに対する有効な輸血・止血（凝固因子補充）療法の確立を最大の目標とし、多施設共同レトロスペクティブコホート研究として、過去2年間ににおける大量出血症例の実態調査と、大量出血時の止血対策としてクリオプレシピテート使用の可能性について検討した。多施設共同レトロスペクティブコホート研究として、倫理委員会の承認を得た上で、2005年1月から2006年12月までの2年間に、濃厚赤血球製剤20単位以上の輸血を行った症例について検索した。その結果、当施設において、302症例が該当することが判明した。予想していたよりも多くの症例にて大量輸血が行われており、心臓大血管外科手術症例を数多く扱っている特殊性が、この結果に反映しているものと考えられる。現在これらの症例のカルテ調査を行い、大量出血患者の術式ごとの発生頻度や、それらの症例の患者背景、凝固止血系検査を含む臨床検査値の推移、輸血量を含む手術情報、術後経過等についてデータ収集を行っており、今後、詳細な解析、検討を加える予定である。

大量出血における止血系改善のために欧米では、クリオプレシピテートが使用されている。クリオプレシピテートは新鮮凍結血漿から作成し、凝固に必要な因子が濃縮されたものであり、少ないボリュームで効率的な凝固因子などの補正が可能となる。今回、新鮮凍結血漿5単位からのクリオプレシピテートの作成方法を検討した。その結果、米国で求められている基準を十分満たすクリオプレシピテートの作成方法を確立できた。今後、クリオプレシピテート製剤の安全性、有効性についてさらに検討していく予定である。

本研究における、術中大量出血に対するクリオプレシピテートを含めた有効な輸血、止血指針を提示するための基礎データの収集、解析は、大量出血時の輸血指針、大量出血の予防方法の構築にとって必要不可欠であり、患者予後改善に大きく貢献できると考えられる。加えて、貴重な血液資源の効率的な使用を促し、医療行政上にも多大な恩恵をもたらすと思われる。

A. 研究目的

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであり、麻酔科学会の麻酔関連偶発症例調査では、2003年1年間の麻酔科管理症例137万例中、危機的な出血例は541例あり、そのうち166人は出血が原因で手術中か、その直後に死亡したと報告されている。術中大量出血に対する治療の鍵は赤血球輸血ではなく、如何にして止血凝固能を改善させて止血をはかるかという点である。しかし、そのための適正な血液製剤の使用指針はいまだ確立されておらず、実効性のない血液製剤の不適切な使用が目立っているのが現状である。本研究は、術中大量出血の際に起こる希釈性凝固障害の本体の解明と、それに対する有効な輸血・止血（凝固因子補充）療法の確立を最大の目標とする。特に、心臓血管外科手術周術期では、術前の抗凝固、抗血小板療法、術中の人工心肺の使用、ヘパリン大量投与、虚血再還流障害等が原因となり、凝固異常、血小板数ならびに血小板機能低下、線溶系亢進など、輸血療法に影響を与える様々な因子に障害が生じるため、凝固止血系を一元的に評価することがより困難となる。本研究では、多施設共同レトロスペクティブコホート研究として、各研究施設での過去2年間における大量出血症例の実態を調査し、術中大量出血症例における止血能の詳細な解析を行い、出血量の推移と血液凝固能との相関について検討する。さらに、大量出血に対する従来の治療（血小板および新鮮凍結血漿輸血）と、クリオプレシピテート製剤およびフィブリノゲン濃縮製剤を使用した治療との間で出血量の差異や止血能の違いを比較検討し、確実な止血のために必要な凝固能維持レベルについて検討するための試験を計画している。

最終的には、クリオプレシピテート製剤の安全性、有効性について検討し、術中大量出血時における血漿製剤の適切な使用指針を提言を行い、術中大量出血による死亡率の改善を目指す。

B. 研究方法

1) 多施設共同レトロスペクティブコホート研究

術中大量出血症例（濃厚赤血球製剤 20 単位以上の輸血症例）の発生頻度ならびにその状況と予後を把握することを目的として実施している。2005年1月1日から2006年12月31日の2年間に、濃厚赤血球製剤 20 単位以上の輸血を行った症例について、心臓血管手術、産婦人科手術、脳外科手術、その他と分類して検索を実施した。その上で、上記基準に合致する症例をカルテベースで拾い上げ、患者背景（性別、年齢、手術の対象となった疾患名、術前の状態）、凝固止血系検査を含む臨床検査値の推移（術前・術中の血液凝固系検査データの推移）、手術情報（術式、術中血行動態、術中出血量、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤、クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の輸血量など）、術後経過（ICU 滞在日数、院内もしくは術後 30 日以内の死亡の有無など）について調査を行っている。

（倫理面への配慮）

本研究は、倫理委員会の承認を受けた上で実施した。

2) クリオプレシピテート作成

米国の輸血ガイドライン、輸血アルゴリズムについて記載されている文献では、心臓血管外科手術の大量出血等で低フィブリノゲン血症を来した場合は、止血のためにクリオプレシピテートの使用が推奨されているが、本邦では一般化されていない。実際、本邦における「血液製剤の使用指針」において、低フィブリノゲン血症の場合の対応として「わが国では安全な濃縮フィブリノゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオプレシピテート製剤が供給されていないことから、以下の病態へのフィブリノゲンの補充には、新鮮凍結血漿を用いる、なお、フ

ィブリノゲン値の低下の程度はPT・APTTに必ずしも反映されないので注意する。」とされ、クリオプレシピテートの必要性を記述しているものの、わが国では供給されていないため新鮮凍結血漿を使用することとされている。クリオプレシピテートは新鮮凍結血漿から作成し、凝固に必要な因子が濃縮されたものであり、少ないボリュームで効率的に凝固因子などを補正することが可能となる。この使用ができないために、本邦では適切な止血が行われず、より輸血量が多くなっている可能性がある。

今回、新鮮凍結血漿5単位からのクリオプレシピテートの作成方法を検討した。

C. 研究結果

1) 多施設共同レトロスペクティブコホート研究

2005年1月1日から2006年12月31日の2年間に、国立循環器病センターにおいて術中に濃厚赤血球製剤20単位以上の輸血を行った症例を検索した結果、302症例が該当することが判明した。予想していたよりも多くの症例にて大量輸血が行われており、当センターの心臓大血管外科手術症例を数多く扱っている特殊性が、この結果に反映しているものと考えられる。現在、これらの症例について詳細なデータ収集を行っている。

1) クリオプレシピテート作成

5単位の新鮮凍結血漿を4℃で30時間静置、融解。できた沈殿物を3000回転(3450g)で、40分遠心分離。分離バックを無菌接合装置を用いて接続した上で、上清を血液分離スタンドを用いて分離バックに移し、残った50mlをクリオプレシピテートとして、シーリング装置を用いて分離した。作成されたクリオプレシピテートは、直ちに-70℃以下にて保管した。

ボランティアドナーから採取した5単位新鮮凍結血漿から上記方法でクリオプレシピテートを作成し、そのfibrinogen含有量を測定したと

ころ0.6g/bagであった。

D. 考察

国立循環器病センターでは、使用する血液製剤の約9割が心臓血管外科周術期に使用される。心臓血管外科領域では、術前の抗凝固、抗血小板療法、術中の人工心肺の使用、ヘパリン大量投与、虚血再還流障害等が原因となり、凝固異常、血小板数ならびに機能低下、線溶系亢進など、輸血療法に影響を与える様々な因子に障害が生じるため、大出血を来しやすい。しかしながら、未だその輸血の開始基準、必要量に関しては十分なエビデンスが無く、確立されたガイドラインも存在しない。本研究によって、大量出血患者の発生頻度や、それらの症例の患者背景、凝固止血系検査を含む臨床検査値の推移、輸血量を含む手術情報、術後経過等について、詳細に検討を行うことは、心臓血管外科手術周術期におけるエビデンスに基づいた輸血ガイドライン作成に必要な基礎データを提供し、血液製剤使用の最適化を目指す試みとして重要であると考え、少子高齢化により、血液製剤の需給バランスの悪化が懸念されている現在、血液製剤の適切な使用につながると共に、患者予後改善にも大きく貢献できるものと考え。

また、クリオプレシピテートは新鮮凍結血漿から作成し、凝固に必要な因子が濃縮されたものであり、少ないボリュームで効率的に凝固因子などを補正することが可能となる。しかしながら本邦では、一般化されていない。このために、本邦では適切な止血が行われず、より輸血量が多くなっている可能性がある。よって、クリオプレシピテートの有効性、安全性が本邦でも確認できれば、心臓血管外科手術周術期の止血ガイドラインをより効果的なものにでき、その結果周術期の出血、輸血量を減じることができ、可能性がある。今回、クリオプレシピテートの作成手順を確立した。米国におけるクリオプレシピテート作成の際のquality controlとし

て、American Association of Blood Banks (AABB) の基準では、450ml 採血（日本の 2 単位製剤に相当する）から作成したクリオプレシピテートはフィブリノゲンを最低 150mg 含むことが要求されているが、今回作成したクリオプレシピテートは、5 単位製剤から作成し 0.6g 含まれていた。したがって、2 単位換算にすると 240mg のフィブリノゲンを含んでいることとなり、十分上記基準を満たしていることとなる。本邦でも上記作成手順で、十分クリオプレシピテートが供給可能であると思われた。

E. 結論

本研究における、術中大量出血に対するクリオプレシピテートを含めた有効な輸血、止血指針を提示するための基礎データの収集、解析は、大量出血時の輸血指針、大量出血の予防方法の構築にとって必要不可欠であり、患者予後改善に大きく貢献できると考えられる。加えて、貴重な血液資源の効率的な使用を促し、医療行政上にも多大な恩恵をもたらすと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 関連する研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 2006; 114: 2679-2684.
- 2) Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata T. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to

cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006; 107:3161-3166.

- 3) Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, Honda S, Miyata S, Ijiri Y, Yamamoto J, Maeda N, Funahashi T, Kurata Y, Shimomura I, Tomiyama Y, Kanakura Y. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:224-230.
- 4) 宮田茂樹: 外科周術期輸血トリガー値に関する考察. 別冊・医学のあゆみ 輸血医療・医学の新展開. 山口一成 編 医歯薬出版株式会社 2006; 218 (6): 585-592.
- 5) 中谷武嗣、宮田茂樹: 人工弁・補助循環における抗血小板療法. 抗血小板療法の新しい使い方. 内山真一郎、堀正二 編. 医薬ジャーナル社 2006; 153-158.

2. 学会発表

- 1) 宮田茂樹: 小児開心術における輸血トリガー値の予後に与える影響についての考察. 第 42 回小児循環器学会総会. 名古屋、2006.
- 2) 亀井政孝、宮田茂樹、畔政和: 人工心肺による血小板機能障害とその対策. 第 11 回日本心臓血管麻酔学会学術大会. 長崎、2006.
- 3) 宮田茂樹、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、半田誠、八木原俊克: 心臓血管外科手術における血小板輸血が必要となる危険因子. 第 50 回日本輸血学会近畿支部会総会. 大阪、2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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）
分担研究報告書

術中大量出血症例における出血量と循環動態の相関関係に関する研究

分担研究者 稲田 英一 順天堂大学医学部附属病院麻酔科教授

研究要旨

平成 18 年に術中に 3000ml 以上の出血があった症例において、手術の種類、輸血・輸液療法などについて検討した。このような循環血液量に匹敵するほどの出血が起きた手術は、全体の 0.1% であった。悪性腫瘍手術が大部分を占めていた。すべての症例で、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与が必要なわけではなかった。

A. 研究目的

術中に 3000ml 以上（推定循環血液量）の出血があった症例の頻度、手術内容、輸血療法、輸液療法などについて調査し、輸液療法の妥当性について検討する。

B. 研究方法

順天堂医院において 2006 年に行なわれた手術において、術中出血量が 3000ml 以上の症例を後ろ向きに抽出した。

麻酔チャートのレビューによる後ろ向き検討であり、倫理的問題はないと判断された。

C. 研究結果

3000ml 以上の出血症例は合計 13 例（5000ml 以上が 3 例、4000ml～5000ml が 4 例、3000ml～3999ml が 6 例）であり、手術数全体に占める割合は 0.1% であった。出血量の循環血液量との比は $193 \pm 98\%$ （96～454%）であった。患者の年齢は 50 ± 22 歳（生後 6 日～84 歳）、男性：女性＝4：9 であった。内訳は悪性腫瘍に対する手術が 10 例、帝王切開が 2 例、生体肝移植が 1 例であった。成人症例で新鮮凍結血漿投与症例は 8 例（投与単位数の中央値は 10 単位、範囲 5～50 単位）、血小板輸血症例は 3 例（投与単位数は 20～40 単位）であった。

D. 考察

循環血液量以上の出血症例は、病院の種類にもよるが、心臓血管手術や、腹部の大手術を多く扱う大病院であっても、全手術症例の 0.1% とまれであった。腹部悪性腫瘍に対する侵襲の大きな手術は重大な危険因子であった。帝王切

開術で胎盤早期剥離を伴うような症例ではやはり大量出血の危険があった。循環血液量以上の出血があっても、すべての症例で新鮮凍結血漿や血小板輸血が必要ではなかった。

E. 結論

循環血液量以上の出血は稀であった。MAP 加赤血球濃厚液と、晶質液、膠質液投与のみで管理できた症例もあった。血小板輸血や新鮮凍結血漿の投与が必要でない症例もあった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録

なし

手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の適正使用に関する研究

分担研究者 高本 滋 愛知医科大学病院輸血部教授

研究要旨

【目的】我国において、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国の血液事業の重要な課題となっている。本研究では IVIG 使用患者の約 70%を占める感染症、特に手術後重症感染症に対する使用実態を把握するとともに、適正使用の在り方などを検討し、最終的には使用指針を作成することを目的とする。本年度は手術後感染症に対する IVIG の使用実態を把握する目的で、愛知医科大学病院について調査、検討を行った。

【方法】愛知医科大学病院で平成 18 年 6 月から 8 月までの 3 ヶ月間に全身麻酔下手術を施行された患者 1156 症例の内、手術後に IVIG が使用された患者について IVIG の使用状況を調査した。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、手術後日数、使用方法、使用開始時のバイタルサインや検査値、効果（投与開始後 2 週間以内）および転帰（投与開始後 1 ヶ月時）などである。

【結果と考察】手術後に IVIG を使用した患者は 1156 例中 16 例（1.4%）と極少数例であった。年齢の中央値は 65 歳であり、男女比は 1 : 0.14 と明らかに男性が多かった。使用した感染症は敗血症が 31.3%を占め、同時に敗血症以外の感染症である腹膜炎や創部感染症が各々 25%と高い割合を占めた。使用対象とした病原体は殆どが細菌であり、ウイルスや真菌は認められなかった。これらの事から、手術後感染症に対する IVIG 投与は、手術部位からの細菌感染が敗血症など重症化した場合に使用されたと考えられた。

また、IVIG 投与開始時の身体所見および検査値を検討した結果、各項目の平均値または中央値で見ると、発熱、CRP 値、白血球数、細菌培養、抗生物質の投与日数ならびに反応性については、我々が提案した投与基準値を満たしていた。ただし、各項目を個々の症例について詳細に検討すると、半数近くの症例が投与基準を満たしていなかった。さらに、手術日当日から IVIG を開始した症例が半数近くに認められた。この事から、一部の症例は IVIG が適応となる重症例ではなく、重症化を予防する目的または慣習的に使用されたと考えられた。尚、この基準は一般的な感染症に対するものであり、手術後感染症に対しては特異的な投与基準を作成する必要も考えられる。

【結論】全身麻酔下手術症例の内、手術後 IVIG を使用した患者は 1.4%と低頻度に留まった。対象疾患は敗血症 31.3%、腹膜炎 25%、創部感染症 25%が中心であった。対象病原体は殆どが細菌であり、手術部位からの細菌感染症に対して IVIG が使用されたものと考えられた。IVIG 投与開始の判断基準となる項目、基準値などについて検討した結果、症例全体として平均値、中央値などからみる限りは基準に準じているものの、個々の症例について詳細に検討すると、一部の症例は重症例と判断しがたく、予防的あるいは慣習的に IVIG を使用されたものと考えられた。今後、手術後感染症に対する IVIG の適正使用を推進するためにも、手術後感染症に適合した投与基準を作成する必要があると考えられる。

A. 研究目的

我国では、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 17 年には 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病学会や神経治療学会など、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、我国で統一されたガイドラインはない。一方、感染症に関して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 使用患者の約 70%を占める感染症、特に手術後重症感染症に対する使用実態の把握とともに、適正使用の在り方などを検討し、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。

本年度は感染症の内、手術後重症感染症に焦点を絞り、IVIG の使用実態を把握する目的で、愛知医科大学病院について調査、分析を行った。

B. 研究方法

愛知医科大学病院で平成 18 年 6 月から 8 月までの 3 ヶ月間に全身麻酔下手術を施行された患者 1156 症例の内、手術後に IVIG が使用された患者について IVIG 使用状況を調査した。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、手術後日数、使用方法、使用開始時のバイタルサインや検査値、効果 (投与開始後 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

手術後に IVIG を使用した患者は、全身麻酔下手術患者 1156 症例の内、16 症例 (1.4%) と極少数例であった。年齢の中央値は 65 歳であり、男女比は 1 : 0.14 と明らかに男性が多かった。基礎疾患に関しては悪性腫瘍 3 例、脳内出血などの中枢神経系出血 5 例、消化器系良性疾患 3 例、泌尿器科疾患 2 例、外傷 2 例、心血管系疾患 1 例であった。

1) 対象感染症・病原体

対象感染症は敗血症が 5 例 (31.3%) と多く、次に、腹膜炎 4 例 (25%)、創部感染症 4 例 (25%)、肺炎 2 例 (12.5%)、尿路感染症 1 例 (6.2%) の順で使用されていた。また、使用対象とした病原体は細菌が 14 例 (87.5%) と殆どの症例を占め、ウイルスや真菌を病原体とした症例は認められなかった。また、病原体が不明である症例が 2 例 (12.5%) のみであった。

2) IVIG の投与方法 (表 1、図 1)

IVIG の投与日数の中央値は 3 日間、1 日の投与量は 5g であり、全例が抗生物質と併用されていた (表 1)。手術後から IVIG 投与までの期間は中央値で 2 日間であったが、手術当日からの投与が 7 例 (43.8%) と半数近くを占めた。一方、8 日目以降に使用した症例が 5 例 (31.3%) 認められた (図 1)。

3) 投与開始時の所見および検査値 (表 1、図 2、3)

IVIG 投与開始時の身体所見および検査値に関しては、表 1 に示す如く、各項目の平均値ないし中央値で見ると、発熱が 38.1℃、発熱期間 2 日間、CRP 値 13.6 mg/dL、白血球数 10512.5/μL であり、細菌培養陽性が 8 例 (50%) に認められた。特に、発熱期間を見ると、発熱当日ないし無熱時に IVIG が使用された症例が 6 例 (37.5%) 認められた (図 2)。また、抗生物質の投与日数は中央値で 3 日間、反応性については無効例が 12 例 (75%) であった。ただし、抗生物質との同時開始症例も 4 例 (25%) 認められた (図 3)。

4) IVIG の効果と転帰 (図 4、5)

IVIG の効果については、治癒や軽快などの有効例が全体の 88%と高率であり、不変や悪化の無効例は 12%と低率であった (図 4)。一方、使用 1 ヶ月後の転帰に関しては、生存が 87%と大半を占めていた (図 5)。また、死亡例 13%は全て感染症が原因であった。

D. 考察

欧米では通常の感染症に対し、IVIG は殆ど使用されず、エンドトキシンや好中球減少時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²⁾。しかし、本邦では重症感染症に対し、2 種または 3 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く、慣習的に使用されている。事実、これまでの研究でも 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たものの、肺炎、腹膜炎、中枢神経系感染症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ことが認められた³⁾。手術後感染症に絞った本調査においても敗血症は 31.3%と比較的高い頻度を占めていたが、敗血症以外の感染症ではこれまでの報告と異なり、腹膜炎や創部感染症が各々 25%と肺炎より多い割合を占めていた。これは対象患者が手術後であり、内科系の患者と異なり、主たる感染部位が手術部位によるものと考えられる。また、病原体に関してはウイルスや真菌が認められず、殆どが細菌であった。すなわち、手術後感染症の殆どは手術部位からの細菌感染であり、敗血症など重症化した場合に IVIG を使用したものと考えられる。確かに、手術後や外傷後の敗血症には IVIG が有効であるとの報告⁴⁾がある一方、細菌感染症に対する IVIG の有効性は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に対してのみとの報告⁵⁾もある。さらに、Werdan の報告⁶⁾の如く、一般的な感染症に対する IVIG の有効性は明確には示されていない。この様に、手術後感染症に対する IVIG の有効性については明確な見解が得ら

れておらず、今後その有効性を再評価し、その上で適応感染症ならびに基準を設定する必要がある。

IVIG の投与方法については大半の症例が 1 日 5g で 3 日間連日投与であり、これまでの投与方法と相違は認められなかった。ただし、手術後から IVIG 投与までの日数に関しては、手術当日に開始した症例が半数近くに認められた。これは重症の感染症に対してというよりは、むしろ感染症の重症化を予防するための投与と推察された。

一方、IVIG 使用開始時の発熱、白血球数、CRP 値、抗生物質の投与日数について、全症例の平均値または中央値は我々³⁾が提案した各項目の基準値 (発熱: 38℃以上、白血球数: 10000/μL 以上、CRP 値: 10mg/dL 以上、抗生物質の投与日数: 3 日以上) を満たしていた。さらに、細菌培養で半数の症例が陽性であり、抗生物質の反応性も大半の症例で無効であった。ただし、発熱期間については中央値で 2 日間と基準値 (3 日間) より短期間であった。このように一部の項目を除き、項目全体に関し、症例全体の平均値、中央値で見ると基準値に準じる結果であった。しかしながら、各項目を詳細に検討した結果、発熱が 38℃未満の症例が 7 例 (43.8%)、発熱期間については無熱ないし発熱当日に IVIG を使用した症例が 6 例 (37.5%)、抗生物質の投与日数が 3 日間未満の症例が 8 例 (50%) に認められた。すなわち、個々の症例で見ると、半数近くの症例が我々の提案した IVIG の投与基準を満たしていなかった。このことから、一部の症例は IVIG が適応となる重症例ではなく、重症化を予防する目的または慣習的に使用されたものと考えられた。ただし、我々の投与基準は一般的な感染症に対するものであり、手術後感染症に限定したものではない。このため手術後感染症に関しては、その特異性も考慮に入れ、感染症の重症度を反映した IVIG の使用基準を早急に作成する必要があると考えられる。

最後に、IVIG の効果と転帰を検討した結果、有効率は約 80%、また生存率に関しても約 90%と高率であった。しかしながら、この結果から直ち