

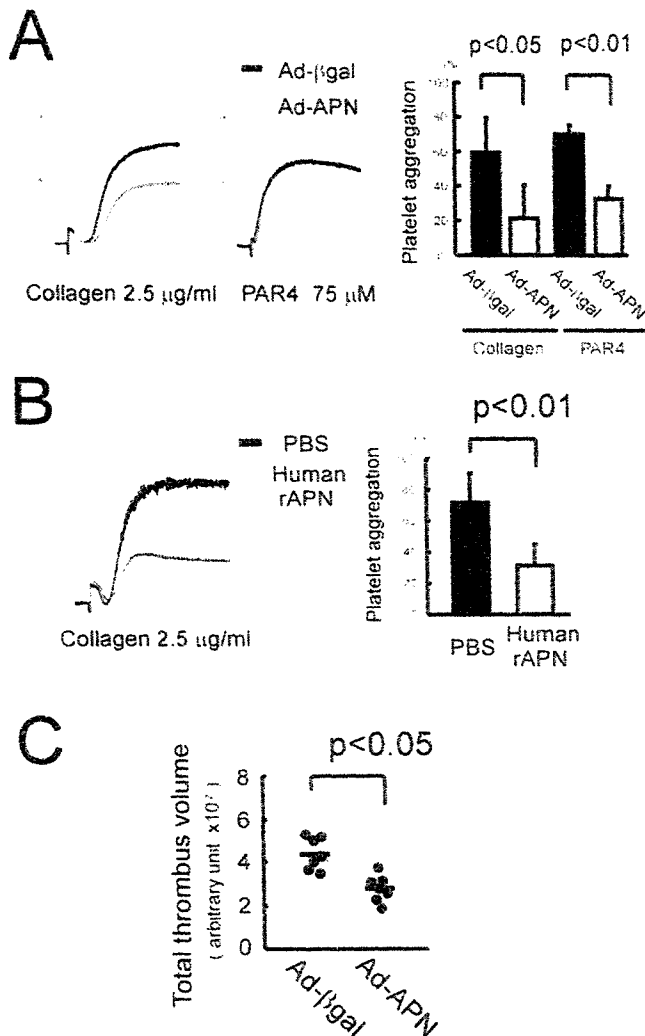


Figure 6. Overexpression of adiponectin additionally attenuates thrombus formation in WT mice. (A) Platelet aggregation in PRP obtained from WT mice injected with either Ad-βgal or Ad-APN. PRP (300×10³/μL) obtained from WT mice injected with either Ad-βgal (black line) or Ad-APN (gray line) was stimulated with collagen or PAR4-TRAP (n=4). Administration of Ad-APN significantly attenuated platelet aggregation in WT mice. (B) Human recombinant adiponectin (40 μg/mL, gray line) or PBS (black line) was added to PRP (300×10³/μL) from control subjects. Platelets were stimulated with collagen (n=7). (C) He-Ne laser-induced thrombus formation in WT mice injected with either Ad-βgal or Ad-APN. Administration of Ad-APN in WT mice additionally reduced the total thrombus volume in the carotid artery thrombus model (n=7, *P*<0.05).

effect of adiponectin on vascular cells, we examined in vitro thrombus formation on a type I collagen-coated surface under flow conditions, as well as platelet aggregation in APN-KO mice. Thus, the enhanced platelet function in APN-KO mice was still evident even in the absence of vascular cells. Moreover, human and mouse recombinant adiponectin attenuated the aggregation response obtained from control human subjects and from APN-KO mice, respectively. Thus, adiponectin inhibits platelet function. However, the mechanism by which adiponectin attenuates platelet aggregation and arterial thrombus formation in vivo remains unclear. During thrombogenesis, platelets adhere to altered vascular surfaces or exposed subendothelial matrices, such as collagen, and

then become activated and aggregate to each other.¹⁶ The thrombus formed in APN-KO mice appeared to be stable and more resistant to the increased shear stress, without affecting the initiation time for thrombus formation in carotid artery injury experiments, as well as in flow chamber perfusion experiments. In addition, preincubation of collagen with recombinant adiponectin did not inhibit platelet adhesion on collagen under static conditions. Thus, it is unlikely that the inhibitory effect of adiponectin is mediated by the inhibition of platelet binding to collagen. These characteristics are quite distinct from C1q-TNF-related protein-1, which belongs to the same family as adiponectin and inhibits thrombus formation by interfering with platelet–collagen interaction.²⁷ We confirmed that transcripts for AdipoR1 and AdipoR2 were present in mouse and human platelets and CMK cells. Although the platelet–platelet interaction appeared to be enhanced in APN-KO mice, we did not detect any difference in agonist-induced $\alpha_{IIb}\beta_3$ activation or P-selectin expression between APN-KO and WT mice by flow cytometry. Based on these results, it is possible that adiponectin may inhibit $\alpha_{IIb}\beta_3$ -mediated intracellular postligand binding events. Alternatively, previous studies have shown that adiponectin is physically associated with many proteins, including α_2 -macroglobulin, thrombospondin-1 (TSP-1), and several growth factors.^{5,23,28} Interestingly, TSP-1, after secretion from platelet α granules, may participate in platelet aggregation by reinforcing interplatelet interactions through direct fibrinogen-TSP-fibrinogen and TSP-TSP crossbridges.^{29,30} In this context, it is also possible that it may interfere with interplatelet interactions in platelet aggregation. Additional studies to clarify the mechanism of adiponectin are currently under way.

In conclusion, our present study revealed that adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. Although it is possible that the in vivo antithrombotic effect of adiponectin may be partly mediated by its action on vascular cells, our present data clearly indicate that adiponectin affects platelet function in the absence of vascular cells. In addition, the overexpression of adiponectin in WT mice attenuates in vivo thrombus formation, as well as the in vitro platelet aggregation response. Our data provide a new insight into the pathophysiology of ACS in nonobese, as well as obese, subjects, and adiponectin (and its derivatives) may be a new candidate for an antithrombotic drug.

Acknowledgments

This study was supported in part by Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology in Japan; from the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan, Astellas Foundation for Research on Metabolic Disorder, Tokyo, Japan; and Mitsubishi Pharma Research Foundation, Osaka, Japan.

References

1. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001;104:531–543.
2. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000;404:632–634.
3. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87–91.

4. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409:307–312.
5. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:29–33.
6. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595–1599.
7. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:134–141.
8. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85–89.
9. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rhimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730–1737.
10. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8:731–737.
11. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723–1732.
12. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. *J Biol Chem*. 2002;277:37487–37491.
13. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, Ohashi K, Sakai N, Shimomura I, Kobayashi H, Terasaka N, Inaba T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106:2767–2770.
14. Kato H, Honda S, Yoshida H, Kashiwagi H, Shiraga M, Honma N, Kurata Y, Tomiyama Y. SHPS-1 negatively regulates integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ function through CD47 without disturbing FAK phosphorylation. *J Thromb Haemost*. 2005;3:763–774.
15. Sano T, Oda E, Yamashita T, Shiramasa H, Ijiri Y, Yamashita T, Yamamoto J. Antithrombotic and anti-atherogenic effects of partially defatted flaxseed meal using a laser-induced thrombosis test in apolipoprotein E and low-density lipoprotein receptor deficient mice. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:707–712.
16. Tsuji S, Sugimoto M, Miyata S, Kuwahara M, Kinoshita S, Yoshioka A. Real-time analysis of mural thrombus formation in various platelet aggregation disorders: distinct shear-dependent roles of platelet receptors and adhesive proteins under flow. *Blood*. 1999;94:968–975.
17. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279:1304–1309.
18. Tomiyama Y, Kashiwagi H, Kosugi S, Shiraga M, Kanayama Y, Kurata Y, Matsuzawa Y. Abnormal processing of the glycoprotein IIb transcript due to a nonsense mutation in exon 17 associated with Glanzmann's thrombasthenia. *Thromb Haemost*. 1995;73:756–762.
19. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomiza T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762–769.
20. Bluher M, Fasshauer M, Kralisch S, Schon MR, Krohn K, Paschke R. Regulation of adiponectin receptor R1 and R2 gene expression in adipocytes of C57BL/6 mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329:1127–1132.
21. Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y, Mizutani H, Take H, Honda Y, Kosugi S, Kanayama Y, Kurata Y, Matsuzawa Y. A novel polymorphism in glycoprotein IV (replacement of proline-90 by serine) predominates in subjects with platelet GPIV deficiency. *Thromb Haemost*. 1993;69:481–484.
22. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:151–158.
23. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res*. 2000;32:47–50.
24. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:242–250.
25. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, Okamoto Y, Ohashi K, Nagaretani H, Kishida K, Nishizawa H, Maeda N, Kobayashi H, Hiraoka H, Matsuzawa Y. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107:671–674.
26. Chen H, Montagnant M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2003;278:45021–45026.
27. Meehan WP, Knitter GH, Lasser GW, Lewis K, Ulla MM, Bishop PD, Hanson SR, Fruebis J. C1q-TNF related protein-1 (CTRP1) prevents thrombus formation in non-human primates and atherosclerotic rabbits without causing bleeding. *Blood*. 2002;100:23a.
28. Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem*. 2005;280:18341–18347.
29. Leung LL. Role of thrombospondin in platelet aggregation. *J Clin Invest*. 1984;74:1764–1772.
30. Bonnefoy A, Hantgan R, Legrand C, Frojmovic MM. A model of platelet aggregation involving multiple interactions of thrombospondin-1, fibrinogen, and GPIIb/IIIa receptor. *J Biol Chem*. 2001;276:5605–5612.

外科周術期輸血トリガー値に関する考察

——心臓血管外科周術期を中心に

Perioperative transfusion threshold, adopted mainly in cardiovascular surgery



宮田 茂樹

Shigeki Miyata

国立循環器病センター輸血管理室

◎血液製剤の安全性が向上し、無輸血手術が最重要課題であった時代から、安全性が高い確率で担保できる血液製剤をいかに効果的に利用できるかが外科周術期輸血の重要課題となりつつある。この流れのなかで、外科周術期輸血トリガー値を探索する臨床試験、とくにランダム化比較試験の報告が増加している。製剤ごとにこれら報告について、心臓血管外科手術周術期を中心に詳細に検討してみた。各施設で、主観ではなく客観的な根拠に基づいた血液製剤の適正使用を検討する参考となれば幸いである。



輸血トリガー値、心臓血管外科周術期、エビデンス、臨床試験、使用指針

近年、同種血液製剤の感染症スクリーニングにNAT(核酸増幅法)が導入され、安全性が飛躍的に向上した。B型肝炎伝播は30~40万本に1回起こるリスクとなり、C型肝炎、HIV感染症については無視できるレベルまで低下している。また、保存前白血球除去の導入によりさらに安全性の向上が見込まれる。よって、輸血による感染症伝播が問題視され、無輸血手術が最重要課題であった時代から、安全性が高い確率で担保できる血液製剤をいかに効果的に利用するかが重要となる時代にシフトしつつある。この流れのなかで、外科手術などにおける輸血トリガー値を探索する臨床試験、とくにランダム化比較試験が倫理上許されることとなり、近年多くの報告がなされるようになった。今後、患者予後をエンドポイントとした臨床試験を積み重ね、適正な輸血トリガー値を設定する試みが重要となる。

平成15年(2003)7月に血液法『安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律』が施行され、その第8条に、医療関係者の責務として「血液製剤の適正な使用に努めなければならない」と規定されている。適正輸血を推進するためには外科手術周術期輸血療法に関して科学的根拠に基づい

た、患者に対して最少のリスクとなるような血液製剤の使用基準の確立が望まれる。平成17年(2005)9月に厚生労働省医薬安全局血液対策課により改訂された『血液製剤の使用指針』のなかで、血液製剤の外科的適応に関して各科術式に対して巻末に記載がなされ、文献が掲載されている。

本稿では心臓血管外科周術期を中心に、改訂された『血液製剤の使用指針』を考慮に入れながら、最近報告されたエビデンスをもとにして、詳細に血液製剤の使用基準について検討してみたい。

赤血球製剤

心臓血管外科疾患に対する貧血許容限界はいまだ確立されていない。冠動脈バイパス手術、弁置換術、大血管外科手術、小児手術など、疾患や患者や状況により異なると考えられる。改訂された『血液製剤の使用指針』のなかでは術前の輸血について、「術前の貧血は必ずしも投与の対象とはならない。慣習的に行われてきた術前投与のいわゆる10/30ルール[ヘモグロビン(Hb)値10g/dl、ヘマトクリット(Ht)値30%以上にする]は近年では根拠のないものとされている」と記載されている。また、「人工心肺使用時には血液希釈が起こる。

人工心肺中の Hb 値についての上限及び下限は明らかではない。人工心肺離脱後は Hb 値が 7~8 g/dl 以上(<10 g/dl)になるようにすることが多い」と記述されている。また、循環器疾患への配慮として以下のような記述がある。「通常は Hb 値が 7~8 g/dl 程度であれば十分な酸素の供給が可能であるが、冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、Hb 値を 10 g/dl 程度に維持することが推奨される」。

1. 成人心臓外科

心臓手術患者が除外されているものの重症患者における輸血トリガー値について画期的な報告がなされた。集中治療が必要な高リスク患者に対して“血管内容量が正常範囲内であればどこまで低い Hb を許容できるか”に関して、カナダで実施された多施設共同ランダム化比較対照試験 (TRICC trial¹⁾)である。16 歳以上の 838 名の intensive care unit (ICU) 患者を対象として、Hb 7 g/dl を開始基準とし、Hb を 10 g/dl 未満に管理する群 (restrictive strategy 群) と Hb 10 g/dl を開始基準として 10~12 g/dl に維持する群 (liberal strategy 群) とが比較検討されている。その結果、主要評価項目である 30 日間死亡率には差がなかったが、restrictive strategy 群が liberal strategy 群より院内死亡率が低く、患者の予後を改善する可能性があることが示された。また、55 歳未満や APACHE II score が 20 以下に限ると 30 日間死亡率も著明に低いことが報告されている。したがって、高リスク群であっても Hb を 10 g/dl 以上に維持する必要がない可能性が示唆されている。

この TRICC trial のサブグループ解析として、心臓血管疾患合併患者 357 名および虚血性心疾患合併患者 257 名を対象とした報告がある²⁾。30 日間死亡率、60 日間死亡率、院内死亡率および ICU 死亡率に restrictive strategy 群と liberal strategy 群で有意差がなかったと報告されている。ただし、虚血性心疾患患者に関する統計学的検出力は 17.0% のため、急性心筋梗塞や不安定狭心症では解釈に注意が必要であると思われる。同じ TRICC trial のサブグループ解析で、人工呼吸器離脱に関する検討が行われた³⁾。人工呼吸管理を受けた 713 名について人工呼吸器離脱に関して検討さ

れ、restrictive strategy 群と liberal strategy 群で有意差がなく、人工呼吸管理を要する時間は Hb にはよらないが、輸血により延長すると報告された。

ランダム化比較試験ではなく観察研究として、人工心肺中の貧血許容限界について冠動脈バイパス術患者を対象とした報告がある⁴⁾。冠動脈バイパス術患者の人工心肺中の最低 Ht は院内死亡率に対する独立危険因子であり、最低 Ht が 14% 以下になると死亡率が増加する。さらに、高リスク患者 (ショック、腎不全、心室性不整脈、心臓手術の既往、ニトログリセリン持続静注、うっ血性心不全、腸骨動脈の狭窄性疾患、高齢者) では、最低 Ht が 17% 以下になると死亡率が増加すると報告されており、人工心肺中であっても、とくに高リスク群では、ある程度 Hb を維持する必要があることが示唆されている。

同様の報告が 2001 年にもなされている⁵⁾。冠動脈バイパス術人工心肺中の最低 Ht は、院内死亡率、術中術後の大動脈内バルーンポンピング (IABP) 使用および再ポンプに有意に関係していた。術中術後の脳血管障害および再開胸止血には関係していなかった。Ht 23% から危険性は高まり、Ht 19% 未満では Ht 25% 以上と比較して約 2.4 倍危険性が高くなると報告されている。

人工心肺中の Hb について、さらに 1,760 症例の人工心肺使用患者での後ろ向き観察研究が行われ、人工心肺中の 24% 未満の Ht 最低値は腎障害リスクの増加と関連しており、とくに人工心肺の使用時間が長期的になり (90 分以上)、輸血が行われるとリスクが増加すると報告されている⁶⁾。

手術後、ICU 入室時における貧血許容限界に対する検討もなされている⁷⁾。冠動脈バイパス術後では従来考えられていたのとは逆に、Q 波心筋梗塞および IABP を要する重症左心機能不全は Ht が高いほど増加すること、さらに不安定狭心症、緊急手術あるいは心臓手術の既往をもつ高リスク患者に限ると、Ht 34% 以上の場合に死亡率がもっとも高く、Ht が 25~33% の場合がもっとも低かったと報告されている。また、術後 24 時間以内の最低 Hb が死亡率や合併症発症率に与える影響を検討したコホート研究⁸⁾によると、Hb は死亡率や心筋梗塞を含めた循環動態に関する合併症および中

中枢神経系合併症には影響しなかった。しかし、最低 Hb が低いほど腹部臓器合併症、腎合併症および入院日数が増加していた(腎合併症は 65 歳以上の高齢者では影響はなかった)。

これらおもに冠動脈バイパス術を対象になされた報告を考慮すると、Hb 10 g/dl を超える過剰な輸血や、無輸血にこだわるあまり極端に Hb を低下させることは、患者予後を悪くする可能性が示唆される。したがって、通常 Hb が 8 g/dl になれば輸血するタイミングを考慮し、Hb 10 g/dl を超えて輸血する必要はないと考えられる。

2. 小児心臓外科

小児心臓外科については、①症例によるバリエーションが大きい、②コントロールされた臨床研究を実施しにくい、③施設間の比較検討が行いにくい、④採血による貧血が問題となり、臨床研究の実施に困難を伴う、⑤臨床研究のインフォームドコンセントが得られにくい、などの理由から小児心臓外科の輸血療法に関するエビデンスが少なく、ガイドラインの作成が困難であると思われる。しかし最近、小児心臓外科に関してもいくつか興味深い報告がなされている。とくに、小児の場合は余命が長いので長期予後が問題となり、これらに焦点をあてた報告がなされている。

先天性心疾患の術後患者 243 名において、5 歳時点での神経学的発達に及ぼす影響に対する前向き観察研究がある⁹⁾。同意取得率は 36%とやはり小児での臨床試験の困難さがうかがえる。結果は以下のとおりである。人工心肺を用いた症例が 82%で、人工心肺時間は full-scale IQ には影響しなかったが、performance IQ を悪化させる独立危険因子であった。人工心肺中最低 Ht は、家庭環境スコアを調整すると、両心室疾患では危険因子とならなかったと報告されているが、人工心肺中最低 Ht に関しては単心室疾患も含めた解析が行われていない。人工心肺中最低中枢温は危険因子とならなかったが、超低体温下循環停止時間は full-scale IQ を悪化させる傾向がみられた。

別の前向き観察研究¹⁰⁾では 18 名の 3~17 歳の認知機能が正常な心房中隔欠損症(ASD)患者を対象とし、手術前および術後 6 カ月で評価が行われた。人工心肺中は、最低 Ht $26.6 \pm 4.6\%$ 、最低中

枢温 $31.4 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$ 、最低ポンプ流量 $2,207 \pm 210 \text{ ml/min/m}^2$ で、認知機能の低下は認められなかったと報告されている。しかし、結果のグラフでは明らかな低下がみられる患者が存在しているので、結果の解釈には注意が必要であると思われ、対象患者数が少ないため、明確な低下は認められなくてもわずかな低下の存在は否定できず、長期観察によりはじめて明らかとなる可能性があると考えられる。

後ろ向き観察研究の報告もあり¹¹⁾、ASD 患者に対しての治療として手術群 26 名とカテーテル治療群 19 名での精神運動発達テストに関する比較検討が行われた。年齢および両親の IQ を調整すると full-scale IQ をはじめとする複数のテストで手術群のほうが悪い結果となった。人工心肺中最低 Ht が full-scale IQ ともっとも強い相関を示し、Ht が高いほど IQ が高くなる傾向にあったと報告されている。

さらに最近、驚嘆すべきランダム化比較試験が行われた¹²⁾。9 カ月未満の乳児で、出生時体重 2.3 kg 以上の先天性心疾患患者 147 名が対象となっている。人工心肺中最低 Ht を $21.1\% \pm 2.4\%$ と低く抑えた群 74 名と $27.7\% \pm 3.2\%$ と高くした群 73 名でのランダム化比較試験である。術後 1 歳時点での神経学的発達を調べたスコアは、Ht を低く抑えた群で有意に低く、健常人の 2 SD 以下の低いスコアの患者が明らかに多かったと報告されている。

また著者らは、チアノーゼ性心疾患の代表である Fallot 四徴症心内修復術症例で 7 歳未満の患者 236 名を対象とした後ろ向きコホート研究を実施した。人工心肺中最低 Hb は術後 30 日での死亡ならびに合併症発症に対する独立危険因子であり、人工心肺中最低 Hb 6 g/dl 以上 10 g/dl 以下の患者と比較すると、6 g/dl 未満の患者で 2.6 倍、10 g/dl を超える患者で 3.8 倍も危険であるとのデータを得ている¹³⁾。

したがって、先天性心疾患患者において術中赤血球輸血のトリガー値をあまり低くしすぎると、合併症の増加ならびに精神発達という長期予後に影響を与える可能性がある。

3. 輸血の長期予後に与える影響

輸血が長期予後に与える影響についての報告もなされている。1施設における後ろ向き観察研究で、初回冠動脈バイパス術単独患者 1,915 名を対象として解析した結果、術中、術後に輸血を受けた患者は術後 5 年での死亡率が 2 倍高かったと報告されている¹⁴⁾。現在、心臓血管外科手術の手法などが飛躍的に向上し、冠動脈バイパス術の術後 1 年生存率は 90%を超える時代となっている¹⁵⁾。今後、長期予後も見据えた輸血療法の適応を検討する必要があると思われる。

● アルブミン製剤

改訂された『血液製剤の使用指針』では、「出血量が循環血液量の 50% 以上になり、人工膠質液や赤血球輸血を行っても血圧が維持しがたく、血清アルブミン値が 3.0 g/dl 未満の場合、等張アルブミン製剤の適応とされる」、また、「通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、主として細胞外液補充液が使用される。なお、人工心肺実施中の血液希釈で起こった低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではなく一時的なものであり、利尿により術後数時間で回復するため、アルブミン製剤を投与して補正する必要はない。人工心肺を用いる場合で術前に血清アルブミン値が低い症例や体重 10 kg 未満の小児の場合は等張アルブミン製剤で人工心肺を充填することがある」と、アルブミン製剤の適応について記述されている。

1998 年、Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers¹⁶⁾によって循環血液量低下、熱傷、低アルブミン血症についてすでに公表された 30 のランダム化試験についてのメタ解析がなされた。その結果、どの病態においてもアルブミンの投与により生存率を高めることはなく、むしろ全体ではアルブミン投与群で死亡率が高いと報告され、アルブミンの有効性、安全性に疑問を投げかけた衝撃的な報告がなされた。

一方、2001 年にはさらにアルブミンの適応例（手術、腹水など）を増やし、55 のランダム化試験をメタアナリシスで検討した結果では Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers の結果と異なり、アルブミンが死亡率を増加させるという結果

は認められないと報告された¹⁷⁾。

人工心肺使用心臓手術における術後出血量についてヒドロキシエチルスターチ (HES) 投与とアルブミン投与が与える影響について、16 試験 ($n=653$) を対象としたメタ解析によって比較検討した報告がある¹⁸⁾。患者の術後出血量は HES を投与されるよりアルブミン投与で有意に少なかったことが示された。1,000 ml 以上の術後 24 時間の出血は、アルブミン群で 19%、HES 群で 33% に認められたと報告されている。

“Solucient Clinical Pathways Database”を利用して、冠動脈バイパス術を実施した患者 19,578 例の退院データを分析した報告がある¹⁹⁾。このうち 8,084 例 (41.3%) がアルブミン投与を受けていた。アルブミン投与を受けた患者の死亡率は 2.47% であり、非蛋白コロイドを受けた患者の死亡率は 3.03% であった ($p=0.02$)。多変量ロジスティック回帰分析によって死亡率のオッズはアルブミン群のほうが 25% 低いと報告された (オッズ比 0.80, 95% 信頼区間 0.67~0.96)。

低アルブミン血症が急性疾患の予後に関する独立した危険因子であるかどうかを検討した報告もある²⁰⁾。291,433 例の患者 (心臓手術、非心臓手術、腎障害などの急性重症患者) を対象に、予後予測因子として低アルブミン血症を評価している 90 のコホート研究のメタ解析が行われた。別に、535 例を対象に低アルブミン血症の治療に関する 9 つの比較対象試験に対するメタ解析が行われた。低アルブミン血症は不良転帰に関する用量依存性の独立危険因子であり、アルブミンが 1 g/dl 低下すると、死亡率が 137%、罹病率 89%、ICU 滞在期間 28%、入院期間 71% と有意なオッズ比の上昇が認められた。比較対象試験における用量依存性の分析から、アルブミン投与により血清アルブミンが 3 g/dl を超えると合併症発生率が低下することが示唆された。

2004 年には画期的なアルブミンに対するエビデンスが報告された。ICU 管理患者を対象 (心臓手術後、肝移植後、熱傷患者は除外) とした生食群とアルブミン使用群を比較する多施設共同二重盲験ランダム化比較試験が実施された²¹⁾。6,997 患者がエントリー (生食群 3,500、アルブミン 3,497) され、

28 日死亡率, 単臓器, 多臓器不全の発生率, ICU 滞在, 病院滞在日数, 人工呼吸を必要とした日数のいずれにも両群間で有意差はなかった。また患者を, 外傷の有無, 重症敗血症の有無, ARDS の有無に分けた解析においても, 両群の死亡率には有意差が認められなかったと報告された。

しかしその後, The Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study のサブ解析²²⁾として, 3,147 名を対象とした観察研究においてコックスの比例ハザードモデルを用いて解析した結果, アルブミンは 30 日生存率を有意に下げていた。さらに, propensity score に基づきマッチされた 339 ペアの解析でも, ICU (34.8% vs. 20.9%) ならびに院内死亡率 (41.3% vs. 27.7%) はアルブミン使用患者でいずれも高かったとの報告がなされた。

アルブミンは有害であるとの 1998 年の Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers の衝撃的な報告がなされて以来, アルブミンの有効性についてさまざまな検討がなされているが, いまだ, アルブミンの有効性に関しては明確ではない。しかし, Cochrane Injuries Group の報告ほどアルブミンは有害ではなく, 症例によってはとくに心臓血管外科周術期ではアルブミン製剤の投与は患者予後を改善させる可能性が高いと現時点では考えられる。

新鮮凍結血漿 (FFP)

改訂された『血液製剤の使用指針』では, FFP の適応は「PT および/または APTT が延長している場合 (①PT は (i) INR2.0 以上, (ii) 30% 以下, ②APTT は (i) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上, (ii) 25% 以下とする)」とされる。また, 大量輸血時では「消費性凝固障害が併存しているかを検討し, 凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り, 新鮮凍結血漿の適応がある」と記述されている。

しかし, aPTT, PT (PT-INR) に関して, 出血を予測できる cutoff 値がどのレベルであるかについていまだ明確なエビデンスはない²³⁾。

FFP に関するランダム化比較試験を集めたシステマティックレビューの報告が最近なされている。肝疾患, 心臓血管外科, ワーファリン治療,

DIC, 大量出血患者などを対象とした FFP の効果に対する 57 のランダム化比較試験について検討したものである²⁴⁾。人工心肺離脱後の FFP の投与に関する 10 試験を検討した結果では, FFP 投与が術後出血ならびに輸血量を明らかに減じたという結果は得られなかったと報告されている。しかし, 投与された FFP は 6~15 ml/kg で予防的になされたものであり, 登録された患者数は FFP 群で 12~60 と少ないため, この解析が意味をもつかどうか不明であるとされている。また, 心臓手術周術期での凝固異常や出血を抑制するための FFP の予防的投与に関するランダム化比較試験を集めたメタ解析²⁵⁾でも, 上記と同様の結果が報告されている。

FFP には正常レベルの凝固因子しか含まれておらず (しかも抗凝固剤で少し希釈されている), FFP を用いて凝固系を改善させるためにはかなりの量の FFP を輸血する必要がある。しかし, 大量の FFP を輸血するとその循環動態に与える影響は無視できなくなる。したがって, 心臓血管外科手術における大量出血, 凝固異常の補正には, 欧米で使用されているクリオプレチピテートが FFP より有効である可能性が高い。今後, 研究デザインが困難ではあるものの, 予防目的ではなく治療目的とした FFP やクリオプレチピテートの有効性に関する, よく組織された, 十分なパワーをもったランダム化比較試験などによって, FFP の使用指針の妥当性が検討される必要がある。

濃厚血小板製剤

改訂された『血液製剤の使用指針』の人工心肺使用手術時の周術期管理では, 「術中・術後を通して血小板数が 3 万/ μ l 未満に低下している場合には, 血小板輸血の適応である。ただし, 人工心肺離脱後の硫酸プロタミン投与後に血算及び凝固能を適宜検査, 判断しながら, 必要に応じて 5 万/ μ l 程度を目処に血小板輸血開始を考慮する。なお, 複雑な心大血管手術で長時間 (3 時間以上) の人工心肺使用例, 再手術などで広範な癒着剥離を要する例, 及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例のなかには, 人工心肺使用後に血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な

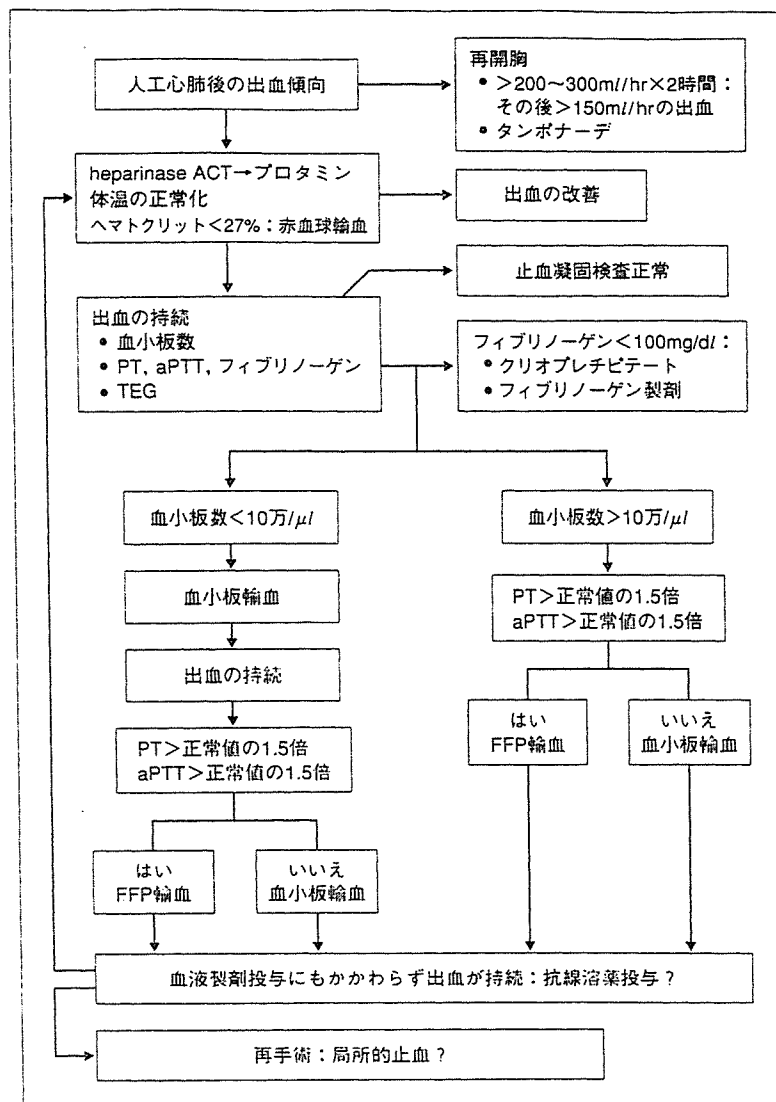


図 1 人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者における輸血アルゴリズム(文献²⁸⁾より一部改変)

人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者における濃厚赤血球、新鮮凍結血漿 (FFP)、濃厚血小板、クリオプレチベート投与による止血を行うための提案されている輸血アルゴリズムの 1 例。ACT: activated coagulation time, PT: prothrombin time, aPTT: activated partial thromboplastin time, TEG: thromboelastogram.

出血(oozing など)をみることがある。凝固因子の欠乏を伴わず、このような病態を呈する場合には、血小板数が 5 万/μl~10 万/μl になるように血小板輸血を行う」とされている。

血液疾患(造血器腫瘍治療)では血小板輸血のトリガー値に対するランダム化比較試験が積み重ねられ、エビデンスに基づいたガイドラインの策定

が進んでいるが、心臓外科における血小板輸血のトリガー値に関する明確なエビデンスはいまだ存在しない。この標準化のために人工心肺離脱後に出血傾向を伴う患者において、検査所見に基づいた輸血アルゴリズムを用いて血小板輸血などの適応を決定する試みがなされ、経験的な方法に比べ輸血量や出血量の減少に対して効果があったとい

う報告がなされている^{26,27)}。

現在提唱されている人工心肺離脱後の出血傾向に対する輸血アルゴリズムの一例²⁸⁾を示す(図1)。今後このようなアルゴリズムの妥当性について、ランダム化比較試験などによって患者予後改善をエンドポイントとして検討され、その結果としてのエビデンスに基づいたガイドラインの作成が待ち望まれる。

おわりに

近年、上述したように心臓血管外科領域においても輸血トリガー値に関してのさまざまな臨床試験の報告がなされるようになった。今後は安全性が高い確率で担保できるようになった血液製剤をいかに効果的に使用するのが重要なテーマとなる。そのためには輸血トリガー値に関して、よく組織された、十分なパワーをもったランダム化比較試験などによる、患者予後改善をエンドポイントとしての検討がますます重要となる。

謝辞：この論文の成果の一部は厚生労働省循環器病研究委託費 17 公-7 による。

文献

- 1) The transfusion requirements on critical care investigators for the Canadian Critical Trials Group (TRICC trials): A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N. Engl. J. Med.*, **340**: 409-417, 1999.
- 2) Hebert, P. C. et al.: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit. Care Med.*, **29**: 227-233, 2001.
- 3) Hebert, P. C. et al.: Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? *Chest*, **119**: 1850-1857, 2001.
- 4) Fang, W. C. et al.: Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation*, **96**(Suppl. II): 194-199, 1997.
- 5) DeFoe, G. R. et al.: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, **71**: 769-776, 2001.
- 6) Habib, R. H. et al.: Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit. Care Med.*, **33**: 1749-1756, 2005.
- 7) Spiess, B. D. et al.: Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **116**: 460-467, 1998.
- 8) Hardy, J. F. et al.: Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.*, **81**(Suppl. 1): 38-45, 1998.
- 9) Forbess, J. M. et al.: Neurodevelopmental outcome after congenital heart surgery: results from an institutional registry. *Circulation*, **106**(12 Suppl. 1): I 95- I 102, 2002.
- 10) Stavinoha, P. L. et al.: Cardiopulmonary bypass to repair an atrial septal defect does not affect cognitive function in children. *Circulation*, **107**: 2722-2725, 2003.
- 11) Visconti, K. J. et al.: Developmental outcome after surgical versus interventional closure of secundum atrial septal defect in children. *Circulation*, **100**(19 Suppl.): II 145-150, 1999.
- 12) Jonas, R. A. et al.: The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **126**: 1765-1774, 2003.
- 13) Imabayashi, T. et al.: Impact of minimum hemoglobin level during cardiopulmonary bypass on adverse outcomes after repair of tetralogy of Fallot. *Transfusion*, **45**: 6 A (abstract S14-030D), 2005.
- 14) Engoren, M. C. et al.: Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, **74**: 1180-1186, 2002.
- 15) 多田英生・他：我が国における冠動脈バイパス術の遠隔成績。日本臨床, **61**(Suppl. 4): 583-587, 2003.
- 16) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients—systematic review of randomized controlled trials. *Br. Med. J.*, **317**: 235-240, 1998.
- 17) Wilkes, M. M. and Navickis, R. J.: Patient survival after albumin administration—A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.*, **135**: 149-164, 2001.
- 18) Wilkes, M. M. et al.: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery—A meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann. Thorac. Surg.*, **72**: 527-34, 2001.
- 19) Sedrakyan, A. et al.: Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary surgery. *Chest*, **123**: 1853-1857, 2003.
- 20) Vincent, J. L. et al.: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann. Surg.*, **237**: 319-334, 2003.
- 21) The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, **350**: 2247-2256, 2004.
- 22) Vincent, J. L. et al.: Is albumin administration in the acutely associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit. Care*, **9**: R745-R754, 2005.
- 23) Segal, J. B. et al.: Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleed-

- ing in the setting of invasive procedures : an evidence-based review. *Transfusion*, **45** : 1413-1425, 2005.
- 24) Stanworth, S. J. et al. : Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Haematol.*, **126** : 139-152, 2004.
 - 25) Casbard, A. C. et al. : The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia*, **59** : 550-558, 2004.
 - 26) Nuttall, G. A. et al. : Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, **94** : 773-781, 2001.
 - 27) Despotis, G. J. et al. : The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion*, **34** : 290-296, 1994.
 - 28) Hardy, J. F. : Endpoints in clinical trials on transfusion requirements : the need for a structured approach. *Transfusion*, **45** : 9S-13S, 2005.

* * *

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脾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¹⁾。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⁶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臓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（_____）