

値を満たしていた。しかしながら、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 IVIG の使用開始基準値を満たしていなかった。さらに、上記 7 項目に対する適合症例を検討した結果、7 項目全てに適合する症例は 1 例 (6.7%)、6 項目で 1 例 (6.7%)、5 項目で 2 例 (13.3%) と低い適合率であった。このことから、IVIG を使用する根拠 (使用開始基準) が不明確であり、主治医の主観的な判断の下に IVIG が使用されたものと判断された。今後、IVIG の使用開始基準に関しては、7 つの項目すべてを適合させて使用するのではなく、基準項目の選択性また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る。

尚、我々が提示している IVIG 使用開始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、手術後の特異性を考慮に入れた使用開始基準も必要と考えられる。そのため、IVIG 非使用症例について、術後感染症患者の予後に影響を及ぼす項目を検索した結果、発熱期間、脈拍数、細菌培養の 3 項目が術後感染症の予後に影響する因子であった。この結果を基に 4 項目からなる新基準の設定を試みたが、IVIG 非使用群のうち、予後不良症例においても 5 割強が新基準に不適合であり、その有用性は評価されなかった。

【結論】全身麻酔下手術症例の内、感染症を併発した患者は 9.9%であり、さらに、IVIG を使用した感染症患者は 1.7%と低頻度に留まった。IVIG を使用した対象感染症は敗血症が 30%と IVIG 非使用より高頻度であったが、同時に創部感染症、腹膜炎、肺炎も多く、重症感染症のみならず、重症化を予防するために IVIG が使用されたものと考えられた。さらに、IVIG 使用開始の判断基準となる項目ならびに基準値について検討した結果から、IVIG を使用する根拠 (使用開始基準) が不明確であり、主治医の主観的な判断の下に IVIG が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使用基準を設定することは重要であり、我々が提示した使用開始基準 7 項目の選択性または点数化などの活用方法が必要と考えられる。

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、最近急速に自給率が改善され、平成 18 年には 91%までに達している¹⁾。ただし、米国では皮膚筋炎や重症筋無力症などの自己免疫疾患にも IVIG の適応が拡大されている²⁾。今後、我国においても米国に準じて適応疾患が拡大

されることが予想され、この適応拡大による需要量の増加から再度、自給率が低下する懸念がある。

また、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、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、適正使用を推進して行く事を目的とする。

本年度は、昨年度と同様に愛知医科大学病院での手術後重症感染症患者における IVIG 使用実態を把握するとともに、IVIG 非使用患者との比較検討を行い、IVIG 使用開始の基準項目、基準値の検討を行った。

B. 研究方法

愛知医科大学病院で平成 19 年 4 月から 6 月までの 3 ヶ月間に全身麻酔下手術を施行された患者 907 症例の内、手術後感染症患者 90 症例を対象に調査を行った。感染症については主治医の診断に従った。調査内容は年齢、性別、基礎疾患、感染症の種類などの患者背景、IVIG の使用の有無、使用方法、発熱や発熱期間などのバイタルサイン、CRP 値や白血球数などの検査値、効果

(IVIG 投与開始後ないし感染症発症後 2 週間以内) および転帰 (IVIG 投与開始後ないし感染症発症後 1 ヶ月時) などである。調査日については、感染症が発症していない症例 (非感染症群) では手術後 1 日目、感染症群のうち、IVIG 非使用例 (IVIG 非使用群) では感染症発症日、使用例 (IVIG 使用群) では IVIG 使用開始日でのバイタルサインや検査値を記載した。また、我々はこれまでの研究より、臨床現場の医師が適

切と想定した 7 つの IVIG 使用開始基準項目ならびにその基準値を提示しているが、今回の調査ではその適合性についても検討した。

C. 研究結果

今回、調査対象とした全身麻酔下手術症例は 907 例で、年齢の中央値が 52 歳であり、男女比は 1 : 1.1 とほぼ同頻度であった。また、基礎疾患は悪性腫瘍が 181 例と最も多く、次いで産婦人科疾患 109 例、整形外科疾患 83 例、外傷 78 例、心血管系疾患 77 例などの順であり、多種の疾患が調査対象であった。これらの手術症例の内、術後感染症を発症した症例は 90 例 (9.9%) と全体の約 1 割であり、基礎疾患に関しては悪性腫瘍 22 例、消化器系疾患 18 例、中枢神経系疾患 7 例などであった (表 1)。

術後に IVIG を使用した症例は、15 例であり、全身麻酔下手術症例中の 1.7%、術後感染症例中の 16.7%であった (表 1)。年齢の中央値は 62 歳、男女比は 1 : 0.7 と男性がやや多い傾向であった。基礎疾患は悪性腫瘍 1 例、中枢神経系疾患 4 例、心血管系疾患 1 例、消化器系疾患 3 例、その他 5 例であった。

1) 対象感染症・病原体 (図 1)

IVIG 使用群での対象感染症は敗血症が 5 例 (33%) と最も多く、次に、創部感染症 4 例 (27%)、腹膜炎 2 例 (13%)、肺炎 2 例 (13%)、中枢神経系感染症 1 例 (7%)、その他 1 例 (7%) の順であった。一方、IVIG 非使用群に関しては、創部感染症が 38 例 (50%) と最も多く、次に、腹膜炎 14 例 (19%)、肺炎 10 例 (13%) などの順であ

り、敗血症は3例(4%)のみであった(図1)。また、病原体に関しては、IVIG使用群および非使用群ともに大きな相違がなく、細菌が各々8例(53.3%)、32例(42.7%)と半数前後を占め、さらに、病原体不明が各々5例(33.3%)、42例(56.0%)と残りの大半を占めた。なお、両群ともに真菌が各々2例、1例に認められた。

2) IVIGの投与方法(表2、図2)

IVIGの投与方法は昨年度の調査結果と同様に、投与日数の中央値が3日間、1日の投与量が5gであり、全例が抗生物質と併用されていた(表2)。手術後からIVIG投与までの期間は中央値で1日間であり、手術当日からの投与が6例(40%)と半数近くを占めた。一方、8日目以降に使用した症例が6例(40%)に認められた(図2)。

3) IVIG投与開始時の身体所見と検査値(表2、3、図3、4)

IVIG投与開始日の身体所見および検査値に関しては、IVIG使用群の平均値ないし中央値で見ると、発熱が38.2℃、発熱期間が3日間、CRP値が17.6 mg/dl、白血球数が20046.7/ μ l、抗生物質の投与期間が4日間であり、細菌培養陽性が10例(66.7%)、抗生物質の反応性で無効例が13例(86.7%)と我々が提示した7項目全てにおいて使用開始基準値(発熱:38℃以上、発熱期間:3日間以上、CRP値:10 mg/dl以上、白血球数:3000/ μ l以下ないし10000/ μ l以上、細菌培養:陽性、抗生物質の投与期間:3日間以上、抗生物質の反応性:無効)を満たしていた(表2)。一方、IVIG非使用群と比較すると、CRP値、白血球数、細菌培養の3項目が高値ないし高頻

度であったが、有意差が認められたのは細菌培養のみであった。ただし、各項目を詳細に検討すると、発熱期間が2日間以内にIVIGが使用された症例が6例(40%) (図3)、抗生物質の投与期間が2日間以内も6例(40%)に認められた(図4)。また、7つの使用開始基準に対する適合症例を検討した結果、表3に示す如く、7項目全てに適合した症例は1例(6.7%)、6項目で1例(6.7%)、5項目で2例(13.3%)と低い適合率であった。

4) 術後感染症症例の予後(図5、6)

次に術後感染症90症例の予後について検討した。IVIG非使用群における抗生物質の効果は、不変や悪化の無効例(予後不良群)が17%と低率であり、治癒や軽快などの有効例(予後良好群)は83%と高率であった(図5)。一方、IVIG使用群におけるその効果については、不変や悪化の無効例が40%を占め、治癒や軽快などの有効例は60%であった。また、転帰に関して、IVIG使用群では生存例が80%、死亡例が20%とIVIG非使用群の死亡例5%に比し高率であった(図6)。

5) IVIG非使用群における予後不良群と予後良好群との比較(表4、5)

これまでの解析から、今回の対象症例については、IVIGの投与開始基準7項目に対する適合性が低いことが明確である。しかしながら、手術後の特異性を考慮に入れた基準も必要と考え、IVIG非使用群を対象とし、不変や悪化した症例を予後不良群(13例)、効果が治癒や軽快した症例を予後良好群(62例)の2群に分類し、身体所見や検査値などの項目について比較検討した。そ

の結果、発熱期間、脈拍数、細菌培養の3項目では有意な差が認められた(表4)。これらの結果から、術後感染症におけるIVIG投与開始の基準値として、従来の7項目とは別に、発熱が38℃以上、発熱期間が3日間以上、脈拍数が100/分以上および細菌培養が陽性との4つの新基準の設定を試みた。さらに、この新基準の適合率をIVIG非使用群で検討した結果、不良群が6例(46.2%)と良好群の3例(4.8%)に比して有意に高率であった(表5)。ただし、IVIG使用群では3例(20%)と低率であった。

D. 考察

手術後感染症は術後の予後に影響する重要な問題である。事実、心臓手術において術後感染症を併発した症例は入院期間が3.5倍に延長し、死亡率も増加するとの報告がある³⁾。従来、術後感染症の発症予防のため、術者の清潔操作、術野の消毒、抗生物質の予防投与など多種の方策が取られてきた。しかしながら、術前からの患者感染など諸種の理由から術後感染症を完全に予防することは出来ていない。開腹または心臓手術において、術後感染症が8.1%から33.4%の頻度で発症するとの報告がある⁴⁻⁶⁾。本調査においても術後感染症を発症した症例は90例と約1割の頻度で認められた。手術患者の予後を改善するには、術後感染症を如何に治療し、克服するかが重要な課題であり、一つの選択肢として、抗生物質とIVIGの併用療法も実際に行われている。

しかしながら、IVIGに関しては、一般的な感染症に対する有効性について明確な見解は得られていない。ただし、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⁷⁾、さらに、手術後や外傷後の敗血症にもIVIGが有効であるとの報告がある^{8,9)}。この様に、敗血症などの重症の術後感染症に対しては抗生物質とIVIGの併用療法が有効な治療法の一つと考えられ、術後の敗血症はIVIGの適応と思われる。事実、術後感染症に絞った本調査においても、敗血症が33%とIVIG非使用群における4%に比較して高い頻度を占め、重症化した場合にIVIGを使用したものと考えられる。一方で、昨年度の調査結果と同様に、IVIGは創部感染症、肺炎、腹膜炎などの敗血症以外の感染症にも高い割合で使用されていた。特に、手術当日に投与を開始した症例が半数近くに認められた。これらの結果から、臨床現場でのIVIG使用に関しては、重症例のみならず、感染症の重症化を予防するために投与されたと推察される。

次に、重症あるいは重症化と判断する根拠、すなわち、IVIGの使用を開始する根拠が問題である。欧米では、IVIGの適応感染症を限定するとともに、APACHE II¹⁰⁾やSeptic score¹¹⁾などの重症度指標を用いて、IVIG使用基準を設定し、適応症例を規定している。今回のIVIG使用群に関して、我々が提示した7つの使用開始基準項目¹²⁾のうち、発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質の投与日数について、IVIG使用群の平均値または中央値から見る限り、各項目の基準値(発熱:38℃以上、発熱期間:3日間以上、CRP値:10mg/dl以上、白血球数:10000/ μ l以上、抗生物質の投与日数:3日間以上)を満たしていた。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(46.7%)、発熱期間については3日間未満にIVIGを使用した症例が6例(40%)、抗生物質の投与日数が3日間未満の症例が6例(40%)に認められた。また、7つの使用開始基準項目のうち、7項目、6項目あるいは5項目すべてを満たす症例は各々1例(6.7%)、1例(6.7%)、2例(13.3%)のみであった。このことから、本調査の対象となった術後感染症症例においてはIVIGを使用する根拠(使用開始基準)が明確ではなく、主治医の主観的な判断の下に使用されたものと判断される。特に、使用開始基準となる項目から見ると、7項目全てを満たす症例は1例しかなく、5項目に下げても2例に留まった。このことは実際の使用に際しては、7項目の全てを根拠にしているわけではなく、一部の項目を根拠として使用し始めていると推察される。今後、7項目を活用して行くためには各項目の選択性または点数化などの活用方法が必要と考えられる。

一方、我々が提示したIVIG使用開始基準は一般感染症に対する基準である。従って、術後感染症の特異性を考慮に入れたIVIG使用開始基準も必要と考えられる。このことより、IVIG非使用群を対象に、予後に影響する項目を検討するため、IVIG非使用群を予後不良群と予後良好群との2群に分類し、身体所見や検査値などの項目について比較検討した。その結果、発熱期間、脈拍数、細菌培養の3項目に有意な差が認められた。さらに、従来の7項目とは別に、これらの項目を含めた4項目からなるIVIG使用開始新基準(発熱:38℃以上、発熱期

間:3日間以上、脈拍数:100/分以上、細菌培養:陽性)の設定を試みた。IVIG非使用群を対象に、この新基準の適合症例を見た場合、予後不良群は6例(46.2%)と、予後良好群の3例(4.8%)に比較して、有意に高率であった。しかしながら、この新基準の適合率も予後不良群の5割弱に留まったことから、術後感染症に対するIVIGの使用基準についても、全ての基準項目に適合させることは困難と判断され、各項目の選択性または点数化などの活用方法が必要と考えられる。

E. 結論

全身麻酔下手術症例の内、感染症を併発した患者は9.9%であり、さらに、IVIGを使用した感染症患者は1.7%と低頻度に留まった。IVIGを使用した対象感染症は敗血症が30%とIVIG非使用より高頻度であったが、同時に創部感染症、腹膜炎、肺炎も多く、重症感染症のみならず、重症化を予防するためにIVIGが使用されたものと考えられた。さらに、IVIG使用開始の判断基準となる項目ならびに基準値について検討した結果から、IVIGを使用する根拠(使用開始基準)が不明確であり、主治医の主観的な判断の下にIVIGが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使用基準を設定することは重要であり、我々が提示した使用開始基準7項目の選択性または点数化などの活用方法が必要と考えられる。

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、2007：60-61.
2. Wallington T: New uses for IVIgG immunoglobulin therapies. Vox Sang 2004; 87: s155-57.
3. Gardlund B: Postoperative surgical site infections in cardiac surgery –an overview of preventive measures. APMIS 2007;115:989-95.
4. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, Mortensen J, Moller-Nielsen C, Hanberg-Sorensen F, Hokland M: Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. Br J Surg 1992; 79: 513-16.
5. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, Pahlplatz P, Eeftinck Schattenkerk M, Wobbes T, de Vries JE: Randomized controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. Lancet 1994; 344: 573-78.
6. Wilson APR: Postoperative surveillance, registration and classification of wound infection in cardiac surgery-experiences from Great Britain. APMIS 2007; 115: 996-1000.
7. Dominiononi L, Bianchi V, Imperatori A, Minoia G, Dionigi R: High-dose intravenous IgG for treatment of sever surgical infections. Dig Surg 1996; 13: 430-34.
8. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the primary immunodeficiency committee of the American academy of allergy, asthma and immunology. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: S525-53.
9. Zanetti G, Glauser MP, Baumgartner JD: Use of immunoglobulins in prevention and treatment of infection in critically ill patients: review and critique. Rev Infect Dis 1991; 13: 985-92.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al.: APACHE II : a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
11. Elebute EA and Stoner HB: The grading of sepsis. Br J surg 1983; 70: 29-31.
12. 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17年度報告書 2006：7-20.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 加藤栄史、高本滋：感染症における免疫グロブリンの使用。第55回日本輸血・

細胞治療学会総会、名古屋、2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1. 手術後感染症例における患者背景

	IVIG使用群	IVIG非使用群	手術後感染症例	全麻手術症例
症例数	15例 (16.7%**)	75例 (83.3%**)	90例 (9.9%*)	907例
年齢 (中央値、範囲)	62歳 (24~83)	63歳 (0~91)	62歳 (0~91)	52歳 (0~93)
男女比	1 : 0.7	1 : 0.7	1 : 0.7	1 : 1.1
基礎疾患				
悪性腫瘍	1	21	22 (12.2%#)	181
中枢神経系	4	3	7 (12.7%)	55
心血管系	1	6	7 (9.1%)	77
呼吸器系	0	2	2 (14.3%)	14
消化器系	3	15	18 (29.0%)	62
産婦人科	1	3	4 (3.7%)	109
整形外科	0	6	6 (7.2%)	83
外傷	0	7	7 (9.0%)	78
その他	5	12	17 (6.9%)	248

* : 全麻手術症例中 (907例) の頻度

** : 手術後感染症例中の頻度

: 各疾患中の感染症例の頻度

図1.感染症の種類 (IVIG使用群 vs IVIG 非使用群)

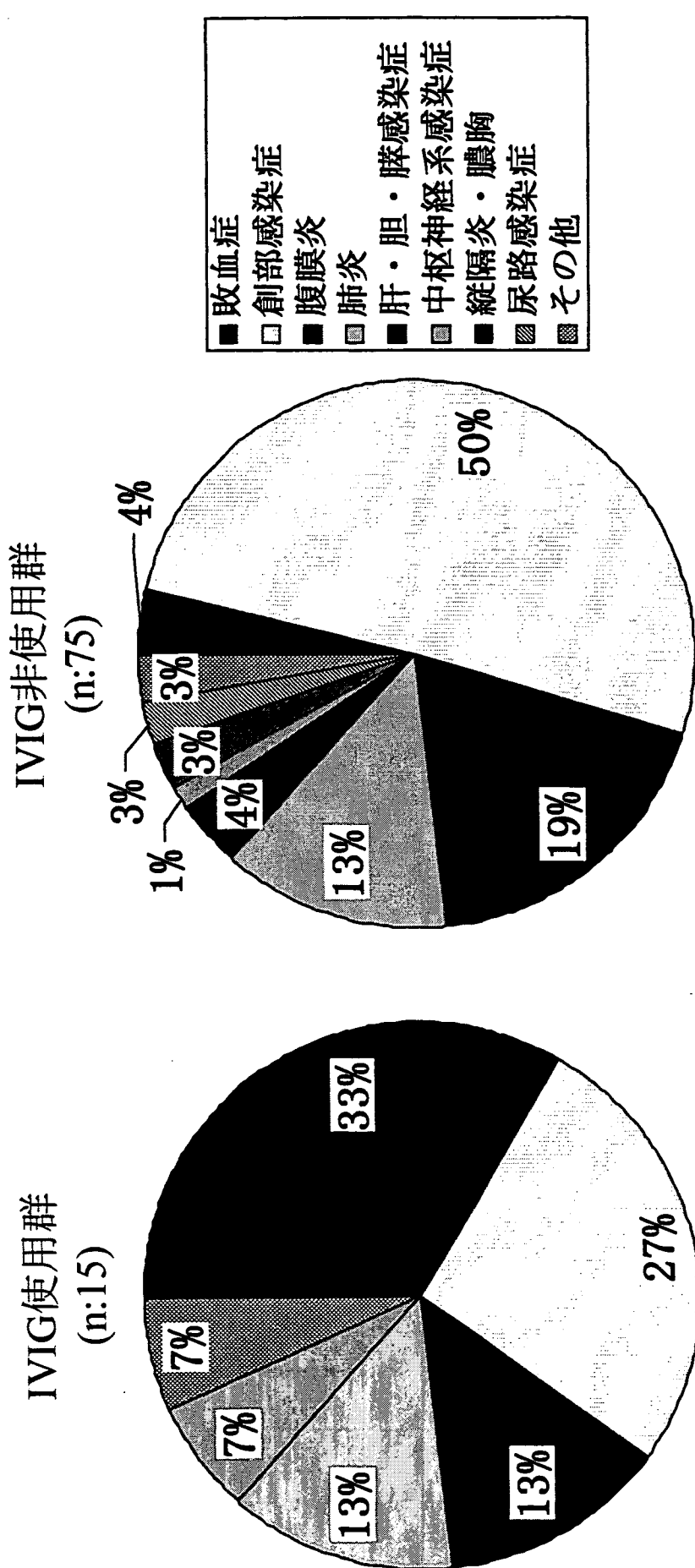


表2. IVIG使用群と非使用群における患者状態の比較

	感染症群(n:90)				非感染症群(n:817)	
	IVIG使用群(n:15)		IVIG非使用群(n:75)		平均値 (中央値)	範囲
	平均値 (中央値)	範囲	平均値 (中央値)	範囲		
IVIG使用量 (g/日)	5					
IVIG使用日 (日)	3	(3~5)				
術後日数 (日)	1	(0~42)	1	(0~24)		
発熱 (°C)	38.3	(36.2~40.6)	38.2	(36.6~40.1)	37.5	(35.8~39.2)
発熱期間 (日)	3	(0~14)	3	(0~20)	0	(0~4)
収縮期血圧 (mmHg)	126.5	(71~170)	121.4	(60~186)	123.2	(84~190)
脈拍数 (/分)	96.7	(70~140)	96.2	(56~147)	80.6	(44~150)
呼吸数 (/分)	18.8	(14~29)	22.4	(12~40)	18.7	(11~37)
CRP値 (mg/dL)	17.6	(1.06~42.59)	13.9	(0.76~32.25)	3.9	(0.1~21.27)
白血球数(/ μ L)	20046.7	(300~65800)	10323.2	(2800~23000)	9390.5	(1400~23100)
培養	陽性：10例 (66.7%) * 陰性：4例 (26.7%) 不明：1例 (6.6%)		陽性：29例 (28.7%) 陰性：19例 (25.3%) 不明：27例 (36.0%)			
抗生物質の 投与日数 (日)	4	(0~40)	5	(3~20)		
抗生物質に反応性	無効：13例、不明：2例					

* : IVIG非使用群に比較して有意差がある ($p < 0.01$)

図2. IVIG開始時の術後日数

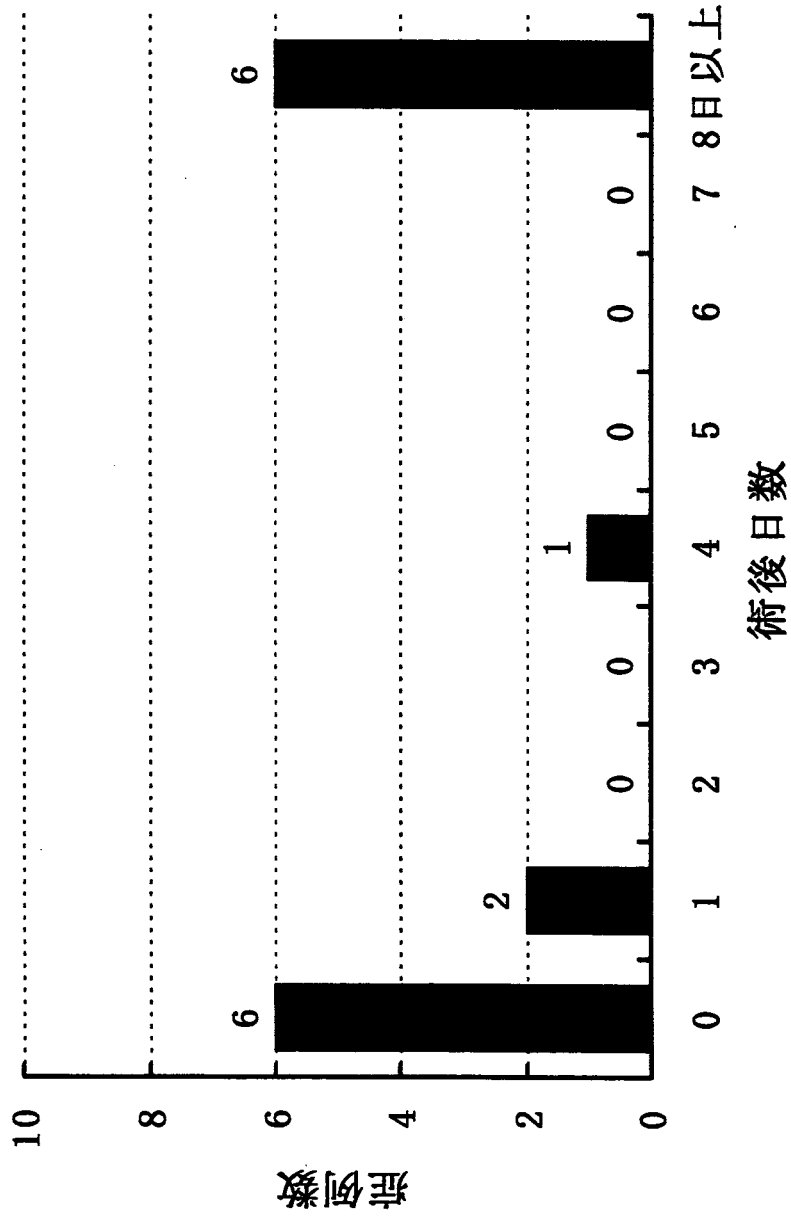


図3. 発熱期間 (IVIG使用群)

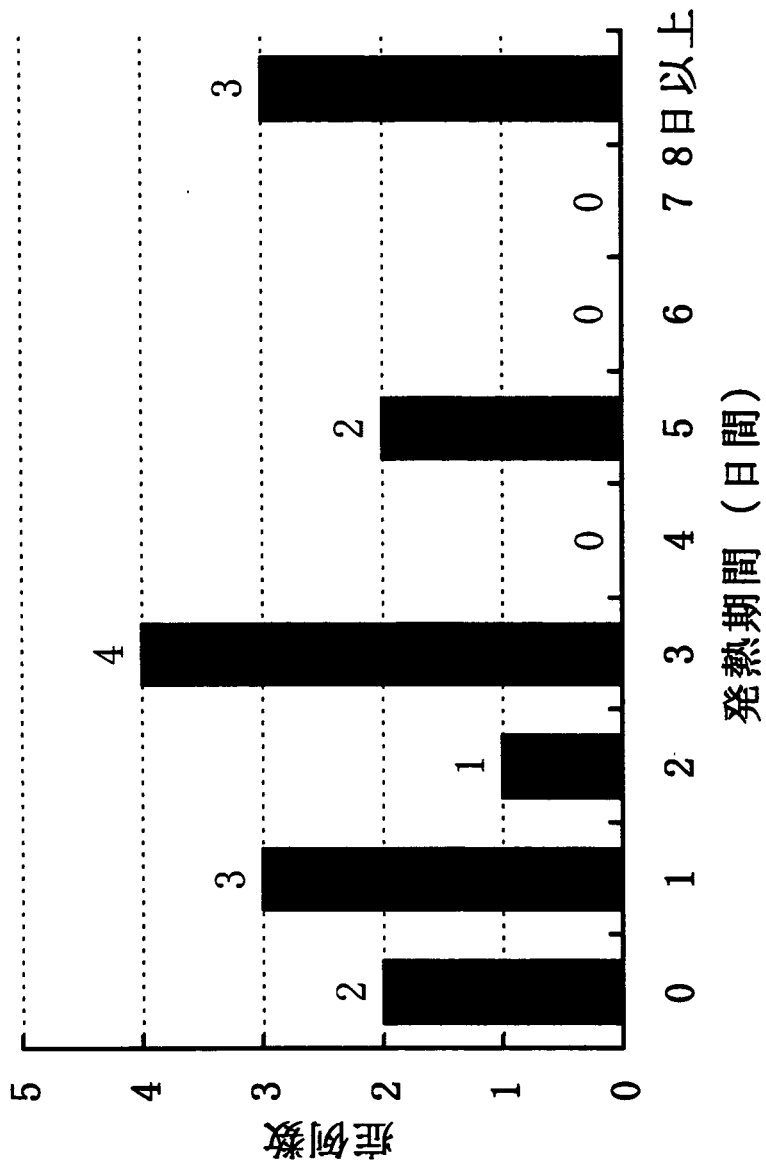


図4. 抗生物質の投与日数 (IVIG使用群)

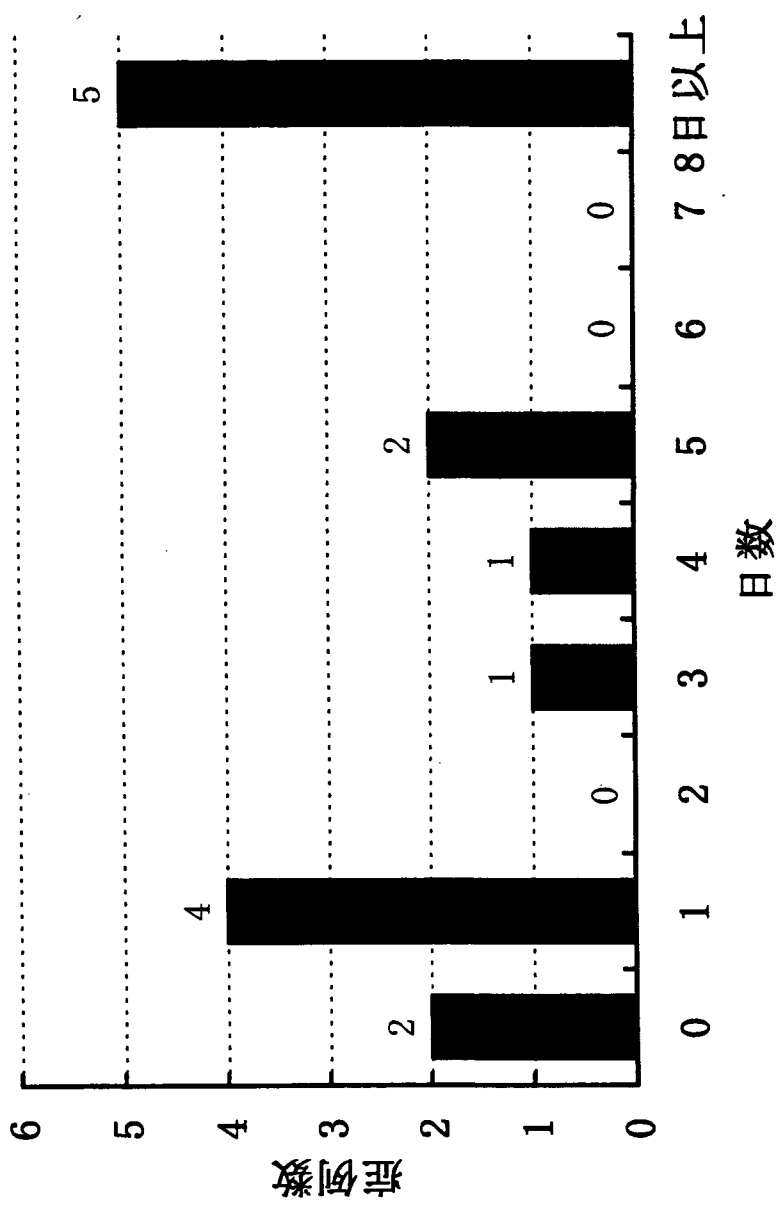
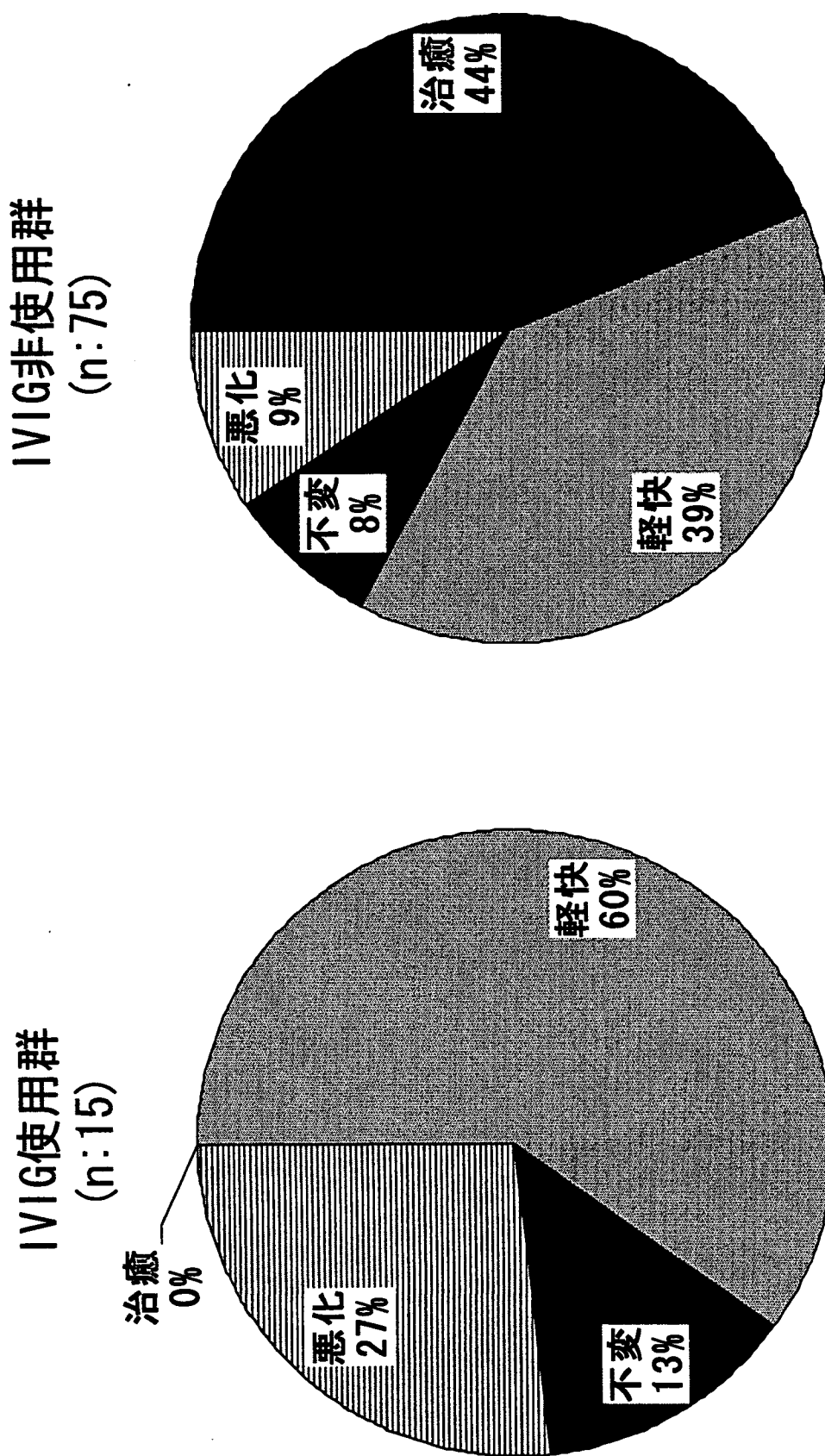


表3.IVIG使用群における基準項目の適合

項目	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	抗生物質の投与期間	細菌培養	抗生物質の反応性
基準値	38℃以上	3日間以上	10 mg/dl以上	3000/ μ l以下 10000/ μ l以上	3日間以上	+	無効
必須項目							
7項目							
6項目							
5項目							
1	38.6	12	17.83	21700	12	+	無効
2	39.2	5	11.61	10500	5	-	無効
3	39.0	3	18.87	21300	0	+	不明
4	40.6	3	17.91	37900	1	-	無効
5	38.2	14	14.1	6700	20	+	無効
6	39.0	1	10.82	10900	0	-	不明
7	37.1	5	19.82	16200	5	+	無効
8	37.9	1	18.23	21700	1	+	無効
9	37.5	0	42.59	11600	4	-	無効
10	37.9	1	34.27	2200	1	+	無効
11	36.2	0	19.88	300	30	+	無効
12	37.5	3	8.45	48400	40	+	無効
13	37.8	3	16.52	15500	3	+	無効
14	38.4	8	1.06	10000	10	不明	無効
15	40.3	2	11.8	65800	1	+	無効

・塗りつぶしは適合項目

図5. 臨床効果



- ・良好群は治癒、軽快症例とする。
- ・不良群は不変、悪化症例とする。

図6. 術後感染症患者の転帰

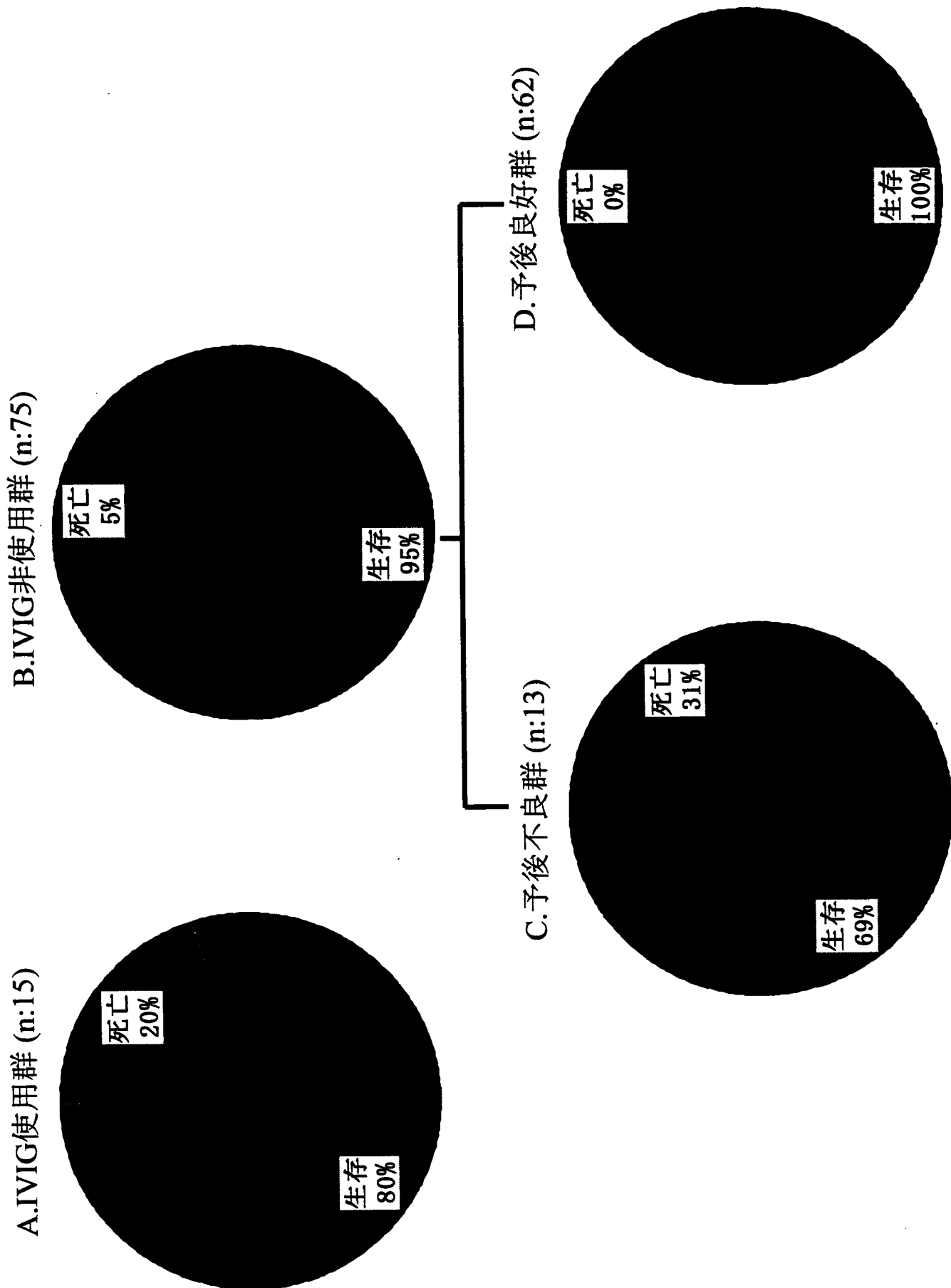


表4. IVIG非使用群における予後不良群と予後良好群との患者状態の比較

	予後不良群 (n:13)	予後良好群 (n:62)
発熱 (°C)	38.5	38.2
発熱期間 (日)	5*	3
収縮期血圧 (mmHg)	118.2	121.4
脈数 (/分)	108.7*	92.9
呼吸数 (/分)	22.6	21.8
CRP値 (mg/dl)	13.4	14.9
白血球数 (/μl)	9581.8	10742.0
培養	陽性 : 7 (53.8%)* 陰性 : 1 (7.7%) 不明 : 5 (38.5%)	陽性 : 22 (35.5%) 陰性 : 18 (29.0%) 不明 : 22 (35.5%)
抗生物質の投与期間 (日)	7	5
抗生物質の反応性	無効 : 13	有効 : 62

* : 良好群に比較して有意に高値 ($p < 0.05$)

表5. 各群での基準値適合率

項目*	IVIG使用群 (n: 15)	IVIG非使用群		非感染症群 (n:817)
		予後不良群 (n: 13)	予後良好群 (n:62)	
7項目	1 (6.7%)**	3 (23.1%)	0	
6項目	1 (6.7%)	3 (23.1%)	7 (11.3%)	
5項目	2 (13.3%)	4 (30.8%)	16 (25.8%)	
4項目	4 (26.7%)	4 (30.8%)	16 (25.8%)	3 (0.4%)
新4項目	3 (20.0%)	6 (46.2%)#	3 (4.8%)	3 (0.4%)

* : 7項目 ; 発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、細菌培養、抗生物質の投与期間、
 抗生物質の反応性、
 6項目 ; 発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、細菌培養、抗生物質の投与期間
 5項目 ; 発熱、発熱期間、CRP値、白血球数、抗生物質の投与期間
 4項目 ; 発熱、発熱期間、CRP値、白血球数
 新4項目 ; 発熱、発熱期間、脈拍数、細菌培養 (非感染症群は除く)

** : 値は症例数、カッコ内は頻度

: 良好群に比較して有意差がある。(p < 0.01)

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

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

分担研究者：西脇公俊 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科准教授

研究要旨：

手術関連死亡の最大原因は大量出血であるが、その治療の鍵は如何に止血凝固能を改善させて止血を図るかである。その対応については、「危機的出血への対応ガイドライン」が発表されたが、今後の検討が必要と思われる。本研究では術中大量出血を来す可能性のある胸腹部大動脈手術時に、新鮮凍結血漿で凝固因子を補充する群とクリオプレシピテート製剤を補充する群に前向きに分けて検討し、適宜、血液凝固検査を行って止血能を評価し、良好な止血を得るための輸血治療について検討を行った。人工心肺時間が長くなったり、術中に出血量が増加すると、その量に応じて血小板数、フィブリノーゲン値が著明に低下し、希釈性凝固障害に陥って止血が困難となる。それに対しては、従来の治療法である血小板製剤と新鮮凍結血漿の投与だけでは不十分であり、クリオプレシピテート製剤を投与して速やかに低フィブリノーゲン血症を改善させることで良好な止血を達成でき、出血量を減少させうると期待された。あわせて、人工心肺前の自己血小板採取の有効性について検討し、同種血小板のみならず、新鮮凍結血漿や赤血球輸血量も減り、有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

手術関連死亡の最大の原因は大量出血であり、その対応については、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会合同により作成された「危機的出血への対応ガイドライン」が今年度発表された。それによると、血小板は5万/mm³以上を、フィブリノーゲンは100mg/dl以上をキープするとされている。また、出血が外科的に制御可能になるまでは凝固因子の投与は無効とされている。一般の手術に比べてヘパリン化し、人工心肺を使用する胸腹部大動脈瘤患者の手術においては、しばしば止血に難渋する。そこで、このような手術においても、有効

な輸血治療の確立が急務である。本研究はまず、術中大量出血時の止血・凝固能を詳細に評価し、凝固能低下と出血量の相関関係を明らかにして希釈性凝固障害の本態を解明することを目的とする。その上で、新鮮凍結血漿投与に替わる新たな治療として、フィブリノーゲンや接着性凝固蛋白を豊富に含むクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノーゲン製剤の投与による止血改善効果を検討する。合わせて人工心肺前の自己血小板フェレーシスの有用性を検討する。

B. 研究方法

名古屋大学病院において予定された、術

中大量出血となる可能性のある胸腹部大動脈瘤手術症例において、人工心肺中および、人工心肺後一定の時間間隔でヘモグロビン値および血小板数測定と血液凝固検査（PT、APTT、フィブリノーゲン値の測定）を行った。出血量の増加にともなって血小板5万/mm³以下、フィブリノーゲンは150mg/dl以下となった時に血小板、FFPの投与で対応する群と、血小板10万/mm³以下、フィブリノーゲンは150mg/dl以下となった時に血小板、クリオプレシピテート製剤にて対応する2群に分けて前向きに検討した。

あわせて、人工心肺前に自己血小板を採取し、人工心肺後に返すことによる血液製剤の使用量の差についても検討した。

（倫理面への配慮）

研究に対するインフォームド・コンセントを取得して行った。

C. 研究結果

術中に大量出血をきたしやすい基礎疾患である胸部大動脈瘤症例において、人工心肺離脱1時間前から1時間ごとに血小板数の測定および血液凝固検査を行った。人工心肺時間が長くなると、ポンプ離脱時から血小板数は5～10万/mm³に減少し、PTは40%程度に、フィブリノーゲン値は150mg/dl以下に低下した。また、ポンプ離脱時にはそれらの値が十分あっても、離脱後に出血が増えてくると、容易に血小板数は5～10万/mm³に減少し、PTは40%程度に、フィブリノーゲン値は150mg/dl以下に低下した。赤血球製剤と血小板製剤、新鮮凍結血漿の輸血を行った場合、血小板数やPT、

フィブリノーゲン値の改善はわずかしか認めず、良好な止血が得られずに出血量は増加した。そして出血が続けばPTやフィブリノーゲン値はさらに低下し、新鮮凍結血漿の投与を続けても止血は困難を極めた。一方、クリオプレシピテート製剤3パック（新鮮凍結血漿15～30単位分）においては、速やかにフィブリノーゲン値の上昇を見て、それとともに止血が得られ、更なる出血量の増加を防げた。

自己血小板採取症例で使用した新鮮凍結血漿、同種血小板、赤血球輸血量を、自己血小板採取を行っていなかった時期の輸血使用量と比較した所、自己血小板採取症例において同種血小板製剤のみならず、新鮮凍結血漿、赤血球数も有意に減少した。

D. 考察

術中に大量出血をきたした症例では、人工心肺時間が長くなったり、人工心肺後の出血量に応じて血小板数やフィブリノーゲン値が著明に低下し、止血凝固能が低下して良好な止血が得られず、さらなる出血量の増加をまねいていると考えられた。数値的な指標としては、血小板数は5万、フィブリノーゲン値は150mg/dlを下回ってくると止血不良がひどくなると考えられた。このような希釈性凝固障害に対する治療として、従来 of 新鮮凍結血漿投与では止血凝固能の十分な改善が得られない場合が多く、血小板製剤だけでなくクリオプレシピテート製剤を短時間に投与する治療法の有効性が示唆された。あわせて、人工心肺前の自己血小板採取は使用輸血量を減らすのに有用である可能性が示唆された。