

びに反応性) について、IVIG 使用全例の平均値または中央値から見る限り、発熱を除いた 6 項目が基準値を満たしていた。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 2 例 (28.6%)、6 項目以上で 2 例 (28.6%)、5 項目以上で 3 例 (42.8%) 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。

一方、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、この使用開始基準の有用性を検討する必要がある。そのため、この基準と Septic score を用いた重症度指標との比較検討を行った結果、一部の症例では相関が認められたものの、重症度指標と適合しない症例も認められた。このことから、全ての基準項目に適合させることは困難と判断され、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。

【結論】全身麻酔下手術症例の内、感染症を併発した患者は 15.5% であり、さらに、IVIG を使用した感染症患者は 0.8% 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 43% と IVIG 非使用群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 19 年には 95% までに達している<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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 20 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 889 症例の内、手術後感染症患者 138 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、Septic score を用いて感染症の重症度を検討した。

さらに、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 889 例で、年齢の中央値が 50 歳であり、男女比は 1 : 1.2 とほぼ同頻度であった。また、基礎疾患は悪性腫瘍 124 例、産婦人科疾患 126 例、整形外科疾患 117 例と 3 疾患が多く、次いで外傷 77 例、消化器系疾患 74 例、心血管系疾患 64 例などの順で、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 138 例 (15.5%) と全体の約 1 割強であった。基礎疾患別の術後感染症の発症率に関しては中枢神経系疾患が 40% と最も高く、悪性腫瘍、心血管系疾患、消化器系疾患などが 20-30% であり、産婦人科疾患およびその他の疾患は 10% 未満であった (表 1)。

術後に IVIG を使用した症例は、7 例であり、全身麻酔下手術症例中の 0.8%、術後感染症例中の 5.1% であった (表 1)。年齢の中央値は 68 歳、男女比は 1 : 1.3 と女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 2 例、心血管系疾患 1 例、消化器系疾患 3 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 3 例 (43%) と最も多く、次に、肺炎 2 例 (29%)、創部感染症 1 例 (14%)、中枢神経系感染症 1 例 (14%) の順であった。一方、IVIG 非使用群に関しては、創部感染症が 89 例

(68%)と最も多く、次に、腹膜炎 15 例 (11%)、肺炎 13 例 (10%) などの順であり、敗血症は 5 例 (4%) のみであった (図 1)。また、病原体に関しては、IVIG 使用群で細菌が 6 例 (85.7%) と殆どを占め、不明が 1 例のみであった。一方、IVIG 非使用群では細菌が 44 例 (33.6%) で、不明が 87 例 (66.4%) と半数以上を占めていた。

### 2) IVIG の投与方法 (表 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、手術後 1 日間以内の投与が 4 例 (57%) と過半数を占めた。

### 3) IVIG 投与開始時の身体所見、検査値および基準項目適合性 (表 2、3、4、5)

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 37.9°C、発熱期間が 5 日間、CRP 値が 14.0 mg/dl、白血球数が 14700 / $\mu$ l、抗生物質の投与日数が 5 日間であり、細菌培養陽性が 3 例 (42.9%)、抗生物質の反応性で無効例が 4 例 (57.1%) であった (表 2)。一方、IVIG 非使用群と比較すると、発熱期間、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。

次に、これまで我々が提示した使用開始基準に関しては、7 項目全てに適合した症例は 2 例 (28.6%)、6 項目以上で 2 例 (28.6%)、5 項目以上で 3 例 (42.8%) と非使用群より高率であるものの、半数例未

満であった (表 3、5)。この原因を検索する目的で、各症例を詳細に検討した結果、発熱、発熱期間、CRP 値、白血球数、抗生物質の投与日数の各項目が基準値を満たしていない症例が認められた (表 3)。

さらに、IVIG 使用群を Septic score にて重症度を評価した結果、IVIG 使用群は平均 14.6 点と IVIG 非使用群の平均値 6.2 点に比して有意に高く、重症傾向と考えられた。ただし、重症 (20 点以上) が 2 例 (28.6%) のみで、中等症 (15-19 点) を含めても 3 例 (42.8%) であり、一部の症例は重症化の予防として IVIG が使用されたと考えられた (表 4)。また、我々の使用開始基準において 7 項目および 6 項目に適合した症例の Septic score 平均値は 21.0 点と重症を示し、5 項目に適合した症例でも平均 18.3 点と重症傾向を示していた (表 5)。

## 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<sup>3)</sup>。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<sup>4-6)</sup>。本調査においても昨年度の調査結果と同様に、術後感染症を発症した症例は 138 例と約 1 割強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<sup>7)</sup>、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<sup>8,9)</sup>。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 43% 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、手術後 1 日間以内に投与を開始した症例が過半数に認められた。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。

さらに、本調査における IVIG の適正使用を判断する目的で、我々が提示した使用開始基準<sup>10)</sup>を用いて検討した。その結果、7 項目の使用開始基準の内、発熱期間、CRP 値、白血球数、抗生物質の投与日数が 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

期間が 3 日間未満の症例が 3 例 (42.8%)、抗生物質の投与日数が 3 日間未満の症例が 3 例 (42.8%) に認められた。また、使用開始基準の内、7 項目、6 項目、5 項目以上を満たす症例は各々 2 例 (28.6%)、2 例 (28.6%)、3 例 (42.8%) と半数未満であった。一方、一般的に感染症の重症度を判断する指標として、APACHE II<sup>11)</sup> や Septic score<sup>12)</sup>などが用いられている。今回の IVIG 使用群に関して、Septic score を用いて重症度を検討した結果、重症と考えられる 20 点以上の症例は 2 例 (28.6%) のみであり、中等症を含めても 3 例 (42.8%) と IVIG 非使用群に比較して有意に高率であるものの、過半数を占めることが無かった。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、IVIG 使用群に重症例が含まれてはいるが、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。

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。故に、術後感染症に対するこの基準の有用性を検討する必要がある。このことから、この使用開始基準と Septic score を用いた重症度指標との比較検討を行った。その結果、Septic score の平均値から見る限り、IVIG 使用群で使用開始基準の 7 項目および 6 項目全てに適合した症例は 21 点と重症を示し、5 項目全てに適合した症例においても 18.3 点と中等症以上の重症度を示していた。ただ

し、各症例を詳細に検討した結果、7項目および6項目の適合症例2例中、1例のみが20点以上(重症)で、5項目適合症例3例中、1例は13点(中等症未満)と比較的低い点数であった。逆に、Septic scoreで重症と判断された2症例中、1例が使用開始基準に不適合と判断された。さらに、IVIIG非使用群についても、Septic scoreで重症と判断された全例(3例)が使用開始基準に不適合と判断された。この様に、この使用開始基準は一部の症例では重症度指標との相関が認められたが、重症度指標と適合しない症例も認められた。このことから、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を考慮する必要があると考察された。

## 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15.5%であり、さらに、IVIIGを使用した感染症患者は0.8%と低頻度に留まった。IVIIGを使用した対象感染症は敗血症が43%とIVIIG非使用群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IVIIGが使用されたものと考えられた。さらに、IVIIG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、IVIIG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IVIIG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IVIIG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、2008：46-48。
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, Eefinck 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. Dominioni 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. 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.
  11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al.: APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
  12. Elebute EA and Stoner HB: The grading of sepsis. *Br J surg* 1983; 70: 29-31.
- 1) 加藤栄史、宇留間元昭、安藤高宣、丹羽玲子、片井明子、林恵美、大久保井久子、浅井真理子、高本滋、清水勝：手術後感染症に対する静注用免疫グロブリン (IVIG) の使用状況。第 56 回日本輸血・細胞治療学会総会、福岡、2008

**G. 知的財産権の出願・登録状況**  
特になし

**F. 研究発表**

1. 学会発表

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	7例 (5.1% <sup>**</sup> )	131例 (94.9% <sup>**</sup> )	138例 (15.5% <sup>*</sup> )	889例
年齢 (中央値、範囲)	68歳 (28~92)	63歳 (1~87)	64歳 (1~92)	50歳 (0~97)
男女比	1 : 1.3	1 : 0.8	1 : 0.8	1 : 1.2
基礎疾患				
悪性腫瘍	1	29	30 (24.2% <sup>#</sup> )	124
中枢神経系	2	8	10 (40.0%)	25
心血管系	1	12	13 (20.3%)	64
呼吸器系	0	2	2 (22.2%)	9
消化器系	3	19	22 (29.7%)	74
産婦人科	0	10	10 (7.9%)	126
整形外科	0	26	26 (22.2%)	117
外傷	0	14	14 (18.2%)	77
その他	0	11	11 (4.0%)	273

\* : 全麻手術症例中 (889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 非使用群)

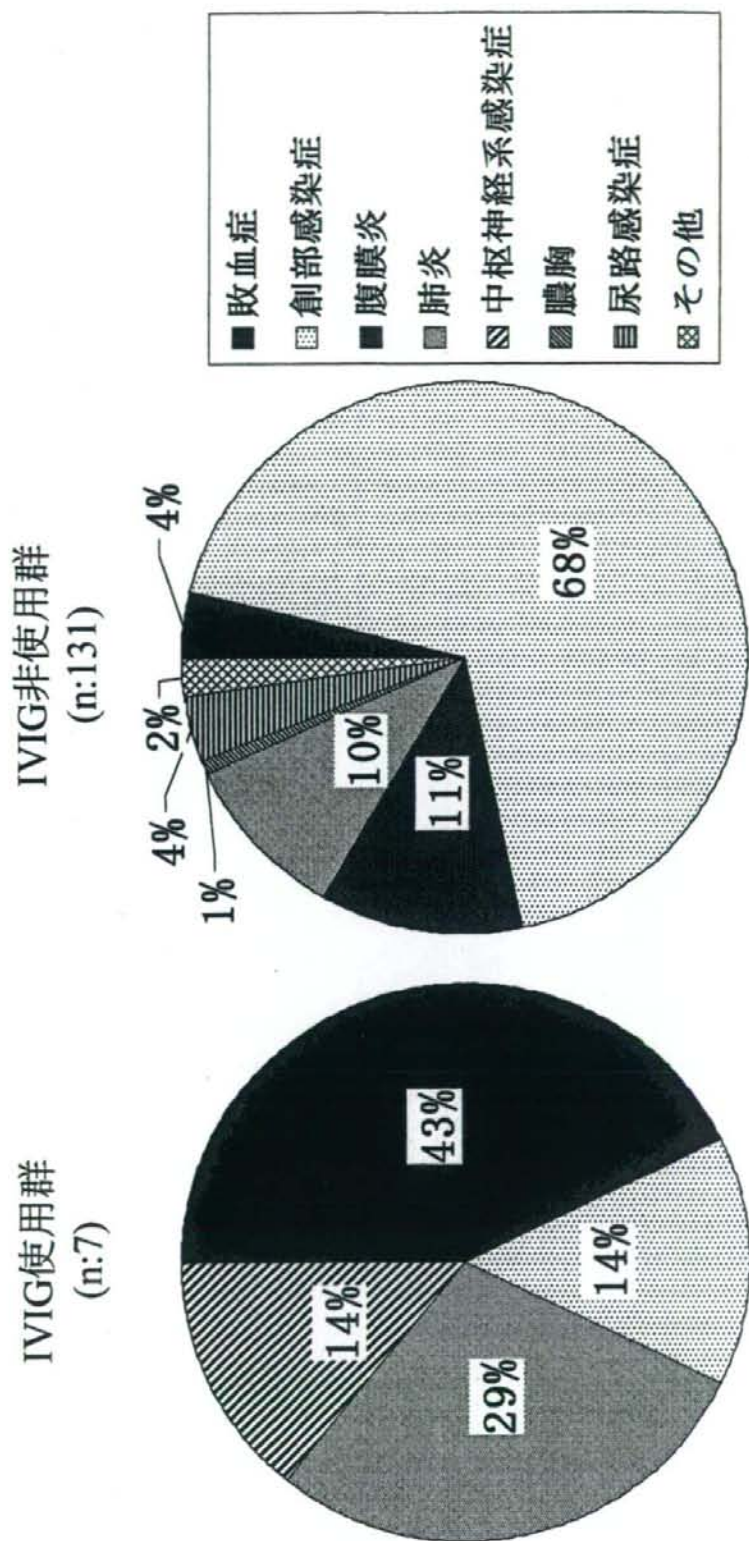




表2. IVIG使用群と非使用群における患者状態の比較

	感染症群 (n=138)						非感染症群 (n=751)	
	IVIG使用群 (n=7)			IVIG非使用群 (n=131)			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使用日数 (日)	3	(2~4)						
術後日数 (日)	1	(0~9)	1	(0~11)				
発熱 (°C)	37.9	(35.2~40.0)	38.1	(36.4~39.8)	37.0	(35.5~38.3)		
発熱期間 (日)	5	(0~15)	3	(0~34)	0	(0~2)		
収縮期血圧 (mmHg)	97.3	(65~143)	118.4	(77~194)	121.4	(82~182)		
脈拍数 (/分)	94.6	(30~138)	93.1	(56~170)	78.9	(50~138)		
呼吸数 (/分)	20.4	(11~33)	21.3	(12~40)	18.2	(15~23)		
CRP値 (mg/dL)	14.0	(2.48~32.84)	9.0	(0.55~33.92)	2.5	(0.1~28.31)		
白血球数(/ $\mu$ L)	14700.0	(2000~23500)	11128.2	(1200~30800)	6728.7	(2600~17800)		
培養	陽性：3例 (42.8%) 陰性：4例 (57.2%)	*	陽性：37例 (28.2%) 陰性：21例 (16.0%) 不明：73例 (55.8%)					
抗生物質の 投与日数 (日)	5	(0~15)	6	(1~35)				
抗生物質に反応性	無効：4例、不明：3例							

\* : IVIG非使用群に比較して有意差がある ( $p < 0.01$ )

表3.IVIG使用群における基準項目の適合

IVIG使用開始基準										Septic score
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	36℃以下 38℃以上	3日間以上	10 mg/dl以上	3000/ $\mu$ l以下 10000/ $\mu$ 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	15	11.47	23500	15	+	無効			27*
2	40.0	8	10.51	20800	9	+	無効			15
3	38.9	5	17.97	13400	5	-	無効			13
4	38.8	7	2.48	5600	7	-	無効			7
5	35.2	0	18.71	2000	0	-	不明			20
6	37.5	0	3.9	14300	1	+	不明			7
7	36.6	0	32.84	24300	1	-	不明			13

・塗りつぶしは適合項目  
\* : 値はSeptic scoreの点数

表4. 各群におけるSeptic Score別の症例数

Septic score (点数)	感染症群		非感染症群 (n=751)	死亡例 (感染症死)
	IVIG使用群 (n=7)	IVIG非使用群 (n=131)		
0~4	0 (0.0%)*	58 (44.2%)	741 (98.7%)	0
5~9	2 (28.6%)	50 (38.2%)	10 (1.3%)	2 (0)**
10~14	2 (28.6%)	12 (9.2%)	0 (0.0%)	1 (1)
15~19	1 (14.2%)	8 (6.1%)	0 (0.0%)	3 (2)
20以上	2 (28.6%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (2)

\* : 値は症例数、カッコ内は頻度

\*\* : 値は症例数、カッコ内は感染症が原因死亡例

表5. 各群での基準値適合率とSeptic score

項目*	IVIG使用群 (n=7)		IVIG非使用群 (n=131)	
	症例数	Septic score	症例数	Septic score
7項目	2 (28.6%)**	21.0†	1 (0.8%)	18.0
6項目	2 (28.6%)	21.0	5 (3.8%)	13.8
5項目	3 (42.8%)	18.3	11 (8.4%)	9.9

\* : 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

\*\* : 値は症例数、カッコ内は頻度

† : 適合症例におけるSeptic Scoreの平均値

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

心臓大血管手術における人工心肺中の血小板および凝固因子の変動の検討

研究分担者：西脇 公俊 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科教授

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。しかしそのための適切な血液製剤の使用指針は確立されていない。

しばしば止血に難渋し、大量出血となる人工心肺を使用する心臓大血管手術を対象に、血小板・フィブリノーゲンがどのように変動するか検討した。冠動脈バイパス術や弁置換術では、人工心肺が始まった直後に回路内容量による希釈に相当する血小板・フィブリノーゲンの低下が見られたが、その後はほぼ一定の値を保った。しかし、大血管手術症例では、血小板・フィブリノーゲンが人工心肺開始時に希釈による低下を見たあと、ほぼ一定の値を保つ場合と、経時的に低下する場合が見られた。人工心肺離脱時に使用する血液製剤の準備のためには、冠動脈バイパス術や弁置換術では、人工心肺中に一度血小板・フィブリノーゲンを測定し、それを目安に準備すればよいが、大血管手術の場合は人工心肺中に経時的に低下する可能性があるため、人工心肺離脱直前に測定し、それを元に準備する必要があると考えられた。

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 $5 \text{ 万/mm}^3$ 以上を、フィブリノーゲンは $100 \text{ mg/dl}$ 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。人工心肺中はヘパリンの十分量投与による抗凝固作用により、血栓形成は抑制されるため、血小板・凝固因子は温存されることが考えられている。しかし、実際に人工心肺中に血小板・凝固因子がどのように変動するかを調

べた報告はない。そこで、人工心肺を使用する心臓大血管手術において、血小板・フィブリノーゲンがどのように変動するか検討した。

## B. 研究方法

人工心肺を使用する心臓大血管手術において、血小板・フィブリノーゲンがどのように変動するか検討した。血小板数・フィブリノーゲン、PT、APTTを麻酔導入後、ヘパリン化後、人工心肺開始10分後、以後1時間ごとに人工心肺終了まで、人工心肺終了後でプロタミン投与時に測定した。あわせて人工心肺回路内容量、輸血量を測定した。大血管手術の一部ではD-ダイマー、FDPも測定した。

(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

人工心肺を使用する心臓大血管手術30例において測定した。術式としては冠動脈バイパス術、弁置換術、大血管置換術各10例に分けられた。

すべての症例において、血小板・フィブリノーゲン値は、ヘパリン投与後の人工心肺直前値に比べて、人工心肺術開始直後には、循環血液量が人工心肺回路内容量により希釈されたのに相当する低下を示した。その後の経時的変化としては、冠動脈バイパス術や弁置換術では、人工心肺時間が長くなったとしても血小板数・フィブリノーゲンはほぼ保たれていた。一方大血管置換術においては血小板数・フィブリノーゲンが保たれる症例と、経時的に減少していく

症例が見られた。D-ダイマー、FDPを測ることのできた4症例において、いずれもD-ダイマー、FDPは経時的に増加したが、それとフィブリノーゲンの減少との関係は見いだせなかった。

## D. 考察

冠動脈バイパス術、弁置換術では、血小板数・フィブリノーゲン値がほぼ維持されたが、大血管置換術ではそれが維持されたい症例がみられた。その理由は、大血管手術では術野が広範囲にわたり、組織を切り開いてできた術野にたくさんの血液が漏出し、それを人工心肺回路に回収して送血しているため、いくらヘパリンを投与していても、そこで凝固系が活性化されてしまい、フィブリノーゲン・血小板が消費されてしまう可能性が考えられた。

## E. 結論

冠動脈バイパス術や弁置換術では、人工心肺が始まった直後に回路内容量による希釈に相当する血小板・フィブリノーゲンの低下が見られたが、その後はほぼ一定の値を保った。しかし、大血管手術症例では、血小板・フィブリノーゲンが人工心肺開始時に希釈による低下を見たあと、ほぼ一定の値を保つ場合と、経時的に低下する場合が見られた。

人工心肺離脱時に使用する血液製剤の準備のためには、冠動脈バイパス術や弁置換術では、人工心肺中に一度血小板・フィブリノーゲンを測定し、それを目安に準備すればよいが、大血管手術の場合は人工心肺中に経時的に低下する場合があるので、人工心肺離脱直前に測定し、それを元に準備する必要があることがわかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 花井慶子、山本晃士、菊地良介、成田友美、加藤千秋、柴山修司、梶田博史、西脇公俊、碓氷章彦、上田裕一、高松純樹、胸部大動脈瘤手術における自己血小板輸血の止血効果、日本輸血細胞治療学会誌、2008;54:5:592-597

### 2. 学会発表

- 1) 中村匡男、西脇公俊、人工心肺装置を使用した心臓大血管手術における凝固系因子の変動の検討、第56回日本麻酔科学会学術集会、神戸、2009

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表



研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
稲田英一	現在の輸血療法： 適正な輸血療法の実施に向けて	稲葉頌一	周術期輸血の現状と問題点	真興交易医書出版部	東京	2008	254-264
稲田英一	わかりやすい周産期・新生児の輸血治療-研修医から専門医まで必修の輸血療法と安全対策-	大戸斉、大久保光夫	危機的出血と周産期医療	メジカルビュー社	東京	2009	16-27

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, <u>Takamatsu J</u>	Effect of ribavirin, combination with interferon in patients with hepatitis C, on the bleeding risk associated with selective serotonin reuptake inhibitors	Journal of Clinical Psychiatrics	69	679-680	2008
Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, <u>Takamatsu J</u> , Yamamoto K, Naoe T, Kojima T	L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers -An analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease	Haemophilia	14	556-563	2008
Koike K, Kikuchi Y, Kato M, <u>Takamatsu J</u> , Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H	Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV.	Hepatology Research	38	310-314	2008

Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, <u>Mishiro S, Takamatsu J</u>	Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia.	Intervirolgy	51	21-25	2008
<u>高松純樹</u>	周術期における輸血療法：総論. 周術期輸血療法 UP DATE	週刊医学のあゆみ	224	183-189	2008
<u>高松純樹</u>	輸血部門における安全管理	臨床検査	52	145-150	2008
花井慶子、山本晃士、菊地良介、成田友美、加藤千秋、柴山修司、梶田博史、西脇公俊、碓氷章彦、上田裕一、 <u>高松純樹</u>	胸部大動脈瘤手術における自己血小板輸血の止血効果	日本輸血細胞治療学会誌	54 (5)	592-597	2008
山本晃士、菊地良介、花井慶子、成田友美、加藤千秋、柴山修司、中村太郎、藤本康弘、木内哲也、 <u>高松純樹</u>	肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療	日本輸血・細胞治療学会誌	54	619-624	2008
Banno K, Chauhan AK, Kokame K, Yang J, <u>Miyata S</u> , Wagner DD, Miyata T	The distal carboxy-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation	Blood		In press	
<u>宮田茂樹</u> 、 <u>阪田敏幸</u>	特殊な輸血 凝固因子欠乏症. 現在の輸血療法 適正な輸血療法の実施に向けて	医学出版部		104-116	2008
市川眞紀子、 <u>宮田茂樹</u>	輸血にまつわるテクニック「輸血をめぐるノウハウ」	臨床研修プラクティス	6	48-57	2009

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

The prevalence of the metabolic syndrome in patients with bipolar disorder is alarmingly high, and the use of the new diagnostic criteria identified a picture that is even more worrisome than we previously reported. In addition to being correlated to a severe cardiovascular and metabolic risk, the metabolic syndrome in general, and obesity in particular, are also correlated with a worse psychiatric outcome. The development and testing of specific interventions to prevent and treat the metabolic syndrome and obesity in patients with bipolar disorder are urgently needed.

*Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00211263*

*Dr. Fagiolini is on the speaker bureau of Bristol-Myers Squibb and Pfizer and is a consultant for Bristol-Myers Squibb, Novartis, and Pfizer. Dr. Frank is a consultant for Pfizer Italia and Servier Amerique and has received grant/research support from Forest. Dr. Turkin is on the speaker bureau of GlaxoSmithKline and has received grant/research support from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, and Novartis. Dr. Soreca is a consultant for Novartis. Dr. Kupfer has been a consultant for Servier Amerique. Ms. Houck has no personal affiliations or financial relationships with any commercial interests to disclose relative to this letter.*

#### REFERENCES

1. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord* 2005;7(5):424-430
2. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752
3. Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997;73(3):159-171
4. Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. In: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994:32

**Andrea Fagiolini, M.D.**

**Ellen Frank, Ph.D.**

University of Pittsburgh  
Western Psychiatric Institute and Clinic  
Pittsburgh, Pennsylvania

**Scott Turkin, M.D.**

DuBois Regional Medical Center  
DuBois, Pennsylvania

**Patricia R. Houck, M.S.H.**

**Isabella Soreca, M.D.**

**David J. Kupfer, M.D.**

University of Pittsburgh  
Western Psychiatric Institute and Clinic  
Pittsburgh, Pennsylvania

#### Effect of Ribavirin, in Combination With Interferon in Patients With Hepatitis C, on the Bleeding Risk Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Sir: We read with great interest the recent article by Martin et al.<sup>1</sup> reporting that the bleeding risk associated with use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during antiviral therapy for chronic hepatitis C (CHC) is lower than that previously reported.<sup>2</sup> Several reports had revealed the increasing risk of bleeding, including retinal hemorrhages or gastrointestinal

bleeding, by administering SSRIs to patients receiving interferon- $\alpha$  therapy.<sup>3-6</sup>

Ribavirin was used in combination with interferon in the treatment of patients with CHC in the study by Martin et al.<sup>1</sup> We have reported that ribavirin in combination with interferon, and possibly alone, may reduce the need for clotting factors in hemophilic patients with CHC.<sup>7</sup> In our hospital, we observed a marked reduction in the use of clotting factors in 5 of the 8 hemophilic patients who were being treated for CHC with ribavirin plus interferon. In contrast, no reduction in the use of clotting factors was observed in 47 hemophilic patients previously treated for CHC with interferon alone in our hospital. These findings strongly suggested that the reduced use of clotting factors resulted from the addition of ribavirin.

In the same group of patients, we found that the procoagulant activity of factor VII was elevated in all patients after receiving ribavirin in comparison with activity of factor VII before ribavirin administration.<sup>8</sup> In patients with CHC, the international normalized ratio (INR; prothrombin time) decreased continuously during therapy with peginterferon plus ribavirin in patients both with and without coagulation disorder; INR increased to the pretreatment value after therapy (data not shown). It is possible that ribavirin enhanced coagulation factor activity in both types of patients, reducing the risk of bleeding during therapy. These findings suggest that addition of ribavirin to interferon may be the reason why the risk of bleeding was lower than during antiviral therapy for patients with CHC in the report by Martin and colleagues.<sup>1</sup>

Weinrieb et al.<sup>2</sup> reported that critical upper gastrointestinal bleeding occurred in a patient with CHC being treated with interferon plus ribavirin and an SSRI. However, this patient was suffering end-stage liver disease and was also being given aspirin. We believe that this patient was at risk for bleeding even without an SSRI administration.

Interferon plus ribavirin is now standard therapy for patients with CHC because the efficacy of this combination is higher than that of interferon monotherapy.<sup>9</sup> Morasco et al.<sup>10</sup> reported that use of prophylactic SSRIs to prevent interferon- $\alpha$ -induced depression in patients with CHC was not beneficial. Once a patient develops depressive symptoms, however, SSRIs can be successfully used to treat depression in patients with CHC who are receiving interferon- $\alpha$  therapy and ribavirin treatment. From Martin and colleagues' results<sup>1</sup> and ours, the risk of bleeding due to SSRIs looks likely to be relatively low when ribavirin is administered in addition to interferon for patients with CHC. When treating patients with CHC, physicians have to carefully observe whether bleeding episodes will increase after the reduction or stop of ribavirin due to ribavirin-induced anemia. In addition, when we treat other diseases, including chronic hepatitis B, leukemia, and renal cell carcinoma, with interferon alone, we may have to watch for bleeding during SSRI administration. Further randomized controlled studies of bleeding risk in patients given or not given SSRIs during therapy with interferon plus ribavirin are warranted.

*Dr. Martin was shown this letter and declined to comment.*

*The authors report no financial affiliation or other relationship relevant to the subject of this letter.*

#### REFERENCES

1. Martin KA, Krahn LE, Balan V, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in the context of hepatitis C infection: reexamining the risks of bleeding. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1024-1026
2. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, et al. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients.