

厚生労働省科学研究費補助金  
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  
総合研究報告書

「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」

研究分担者：稲田英一 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授

研究要旨

手術中には大出血を起こす可能性がある。どのような診療科や手術術式で出血量が多くなる可能性があるのか、また大出血が起きた場合の輸液・輸血療法、昇圧薬など補助的療法による対応、患者予後などについて、順天堂大学附属病院で検討した。2005年1月から2007年6月においては48,0289例の手術症例が対象となった。術中出血量が5,000ml以上の症例は0.08%、4,000-5,000mlの症例は0.08%、3,000-4,000mlの症例は0.17%、2,000-3,000mlの症例は0.50%であった。緊急手術で5,000ml以上の出血が起きた頻度は0.25%、産科手術で5,000ml以上の出血が起きた頻度は0.52%と、緊急手術や産科手術は大量出血が起こる高リスクであることが示唆された。2008年6月から9月の調査では、術中出血量が3,000ml以上の手術を対象として前向き調査を行った。6,620症例が対象となった。3,000ml以上の術中出血が起きた頻度は0.29%であった。帝王切開、膀胱全摘術、脊椎手術、心臓血管手術などが高リスク手術であった。術中の危機的出血が予想される手術では自己血貯血を含む十分な輸血準備を行うと共に、禁忌がない場合には術中回収血輸血を行なうことにより同種血輸血を減少させることが示唆された。赤血球輸血のトリガーは出血量、ヘモグロビン濃度と血圧変動であった。出血速度が一般に50ml/minを超えると生命に危険を与えるような危機的出血ととらえられていた。血小板輸血は血小板数に基づいて行われることが多いが、新鮮凍結血漿は出血量に応じて投与されることが多い。循環血液量以上の出血があった場合には、術中だけでなく、術後も新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与を必要とすることが多い。術後も血算、凝固検査や血小板数のフォローが必要である。厚生労働省の輸血指針の周知度は58%、危機的出血への対応ガイドラインの周知度は74%であり、今後のさらなる広報が必要と考えられた。

## A. 研究目的

大学附属病院における手術において、危機的出血出血が起こる頻度、出血前の対応、出血が起きた場合の対応（特に輸血療法）、術後経過および輸血ガイドラインの周知度を調査することを目的とした。

## B. 研究方法

Part 1 では順天堂大学附属病院で2005年1月から2007年6月までの1年6か月間に2,000ml以上の出血が起きた症例について、診療科、術式、輸血量などについて調査を行った。Part2では、2008年6月から2008年9月に順天堂大学医学部の4附属病院で行われた手術を対象とし、3,000ml以上の出血が起きた場合について前向きに調査を行った。術前からの出血予測、輸血準備量、出血が起きた場合の輸血トリガー、輸液量、輸血量、昇圧薬や出血量を減少させる補助的薬物の使用、術後管理、患者予後について前向きに調査を行った。

（倫理面への配慮）本調査のために、特別な介入は行わなかった。また、患者調査にあたっては患者名などを同定できるような個人情報を含まなかった。また、いずれの患者が大出血をするかは不明であるため、本調査のための承諾書取得は困難であった。そのようことを踏まえ、承諾書の取得は行わなかった。

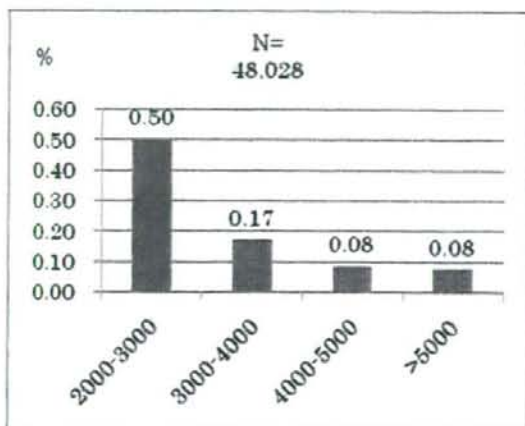
## C. 研究結果

### 1. 術中大量出血が起こる頻度

Part1においては、48,028症例が対処となった。そのうち定時手術は42,909例、緊急手術は5,119例であった。産科手術2,228例が含まれていた。

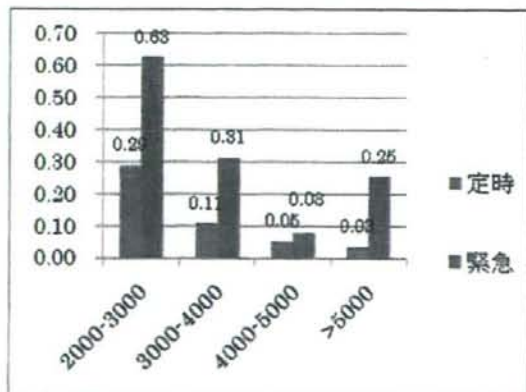
5,000ml以上、および4,000-5,000mlの出血する確率は0.08%であった。出血量別の確率を図1に示す。

図1：出血量別の確率



緊急手術では定時手術に比較し、いずれの出血量でも、その発生率が高かった。5,000ml以上の出血が起こる確率は0.25%であった（図2）。

図2：出血量別の定時手術と緊急手術の比較（棒グラフ右側が緊急手術）

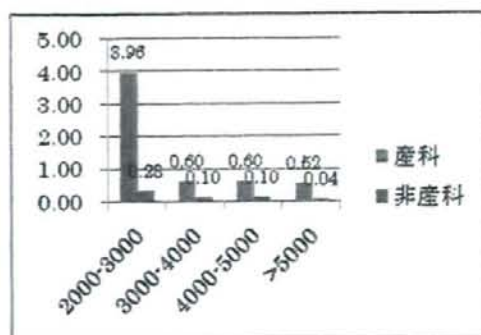


また、帝王切開術は非産科手術に比べ、大量出血を起こす確率が高かった（図3）。

図3：産科手術と非産科手術の出血量



別の比較（棒グラフ左側が産科手術）



帝王切開でも特に、前置胎盤、癒着胎盤、子宮筋腫切除後の症例が高リスクであった。帝王切開において循環血液量以上の大量出血が起きた4症例のうち3症例では止血のために子宮全摘術が必要であった。

Part2：対象となった手術総数は6,620件であった。そのうち3,000ml以上の術中出血が起きた症例は19症例であった(0.29%)。3,000-4,000mlの出血例は9例(0.13%)、4,000-5,000mlの出血例は6例(0.09%)、5,000ml以上の出血例は4例(0.06%)であった。診療科および術式により出血の高リスクがある術式が認められた(表1)。3,000ml以上の出血を起こしたのは産婦人科では6例のうち4例が帝王切開であり、泌尿器科では膀胱全摘術、整形外科では脊椎手術であった。3,000ml以上の出血の頻度は帝王切開では1.2%(4例/331例)、脊椎手術では4.7%(4例/85例)、膀胱全摘術では33.3%(2例/6例)であった。

## 2. 術前の出血の予測と対応

19例のうち、大量出血が予想されたのは6例(32%)であった。モニタリングとして術前から動脈カテーテルを挿入し

た症例は16例、中心静脈カテーテルを挿入した症例は7例であった。出血量減少目的で脊椎外科手術では低血圧麻酔が行われていた。心臓外科手術ではトラネキサム酸が投与されていた。

表1：診療科別の症例数および頻度

診療科	手術総数	3,000ml以上の術中出血例数	頻度(%)
産婦人科	1211	6	0.50
整形外科	987	4	0.41
泌尿器科	582	2	0.34
心臓外科	279	4	1.4
一般外科	1025	3	0.29
その他	2526	0	0
合計	6620	19	0.29

## 3. 危機的出血の認識

3,000ml以上の出血例のうち、麻酔科医が危機的出血と感じたのは8例であった。1例はHb濃度が2.0g/dlまで達した術前からの出血性ショック患者であった。5例は出血速度であった。

表2：危機的出血と感じさせる出血速度

	術中の出血速度	出血速度(/min)
産科	500ml/5min	100ml/min
心臓外科	500ml/min	100ml/min
整形外科	900ml/45min	20ml/min
腹部外科	100ml/2min	50ml/min
腹部外科	600ml/10min	60ml/min

そのほか、昇圧薬にカテコラミンが必

要になった場合や、一時的な血管遮断が必要になった場合に危機的出血と感じた症例もあった。

#### 4. 赤血球輸血

赤血球輸血の目標は Hb 濃度および収縮期血圧であった。収縮期血圧 80mmHg (2例)、100mmHg としたものの 1 例であった。目標とした Hb 濃度は 8g/dl から 10g/dl であったが、メジアンは 10g/dl であった。

危機的出血が起きた全例で交差適合試験および放射線照射を行った輸血用血液を使用していた。

3,000ml 以上の出血があったが、赤血球輸血の同種血輸血をされていない症例が 4 例あった。うち 2 例は帝王切開症例であり、出血量は 3200ml、3960ml であったが、羊水を含んだ出血量であることや、循環血液量 (妊婦では増加) から計算すると、循環血液量の半分以下の出血量であった。血管手術などで術中血液回収を行ったもの 2 例では赤血球輸血は行われなかった。自己血貯血は 4 例 (400~1000g) 行われていた。そのような症例では出血量に比べ同種血輸血の使用量は少なかった。

#### 5. 新鮮凍結血漿投与

新鮮凍結血漿投与は 11 例 (メジアン 5 単位、範囲 4~21 単位) で行われた。新鮮凍結血漿投与のトリガーは出血量 (メジアン 2,000ml、範囲 1,000~4,500ml)、プロトロンビン時間 (PT) や部分トロンボプラスチン時間延長 (APTT)、PT-INR 上昇も参考にしたものが 3 例であった。

#### 6. 血小板濃厚液投与

血小板濃厚液は 4 例で行われた。20 単

位投与されたものが 3 例、40 単位投与されたものが 1 例であった。血小板輸血のトリガーとなったのは、血小板数であり、2.5 万、4 万、5.3 万、6 万であった。

#### 7. 輸液療法

3,000ml 以上の出血例における出血量は  $4,800 \pm 2,236$  ml であった。それに対し、晶質液投与量は  $3,920 \pm 2,477$  ml、人工膠質液は 16 例で投与され投与量は  $767 \pm 435$  ml (100~1500 ml) であった。アルブミン製剤が投与されたのは 9 例 (5% 溶液 8 例、25% 溶液 2 例) であった。5% アルブミン溶液に換算した投与量は  $931 \pm 540$  ml であった。

#### 8. 昇圧薬の使用

全例で昇圧薬が用いられていた。第一選択として最も多かったのはエフェドリン (10 例) であり、そのあとにフェニレフリン (5 例)、ドパミン (2 例)、ノルアドレナリン (2 例) であった。第二選択薬としてはフェニレフリン (7 例)、ドパミン (4 例)、ノルアドレナリン (1 例) が用いられていた。3 種類以上の昇圧薬が用いられた症例は 6 例であった。ノルアドレナリンを用いた症例が 2 例、ドパミンを用いていた症例が 5 例、アドレナリンを用いていた症例が 1 例あった。全体を通して使用されたカテコラミンをみると、ノルアドレナリンを用いた症例が 5 例、ドパミンを用いた症例が 8 例、アドレナリンを用いた症例が 1 例であった。

3,000ml 以上の術中出血があった症例でも輸血が行われなかった症例は、循環血液量に対する比率が 0.6 程度であったことや、昇圧薬の使用も一剤であり、そ



の投与量も多くなかったことから、出血量が多かったが血行動態が安定していたことが示唆される。

#### 9. 術後管理及び予後

13 症例が術後集中治療室に入室した。滞在期間は 1~3 日のものが大部分であった。術後人工呼吸を必要としたのは 8 例であり、4 症例は 1 日で人工呼吸器から離脱した。

術後 24 時間に輸血を受けた症例は 8 例であった。5 例で新鮮凍結血漿、2 例で血小板濃厚液が投与された。いずれも術中の出血量が循環血液量以上の症例であった。

16 例は後遺症なく回復したが、2 例は死亡した。1 例は第 1 病日に死亡、1 例は第 78 病日に死亡した。1 例は再手術が必要であった。

#### 10. 輸血に関するガイドラインの周知度について

日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会による「危機的出血へのガイドライン」が発表されたのは 2007 年 4 月のことである。Part1 の調査は主としてそのガイドライン発表前に行われたものであり、Part2 はその発表後 1 年半ほど経って行われたものである。

術中大量出血の治療に関与した麻酔科医における「危機的出血への対応ガイドライン」の周知度は 74%であった。これは、厚生労働省が策定した輸血指針の周知度の 58%よりも高かった。また、院内における輸血シミュレーションは 21%が経験していた。

#### D. 考察

術中出血量が 3000ml 以上、循環血液量相当以上の出血が起こる症例の頻度は、2005 年の Part1 の調査では 0.33%、Part2 では 0.29%であった。しかし、帝王切開や脊椎手術、膀胱全摘術、心臓血管手術は大出血を起こす高リスク手術と考えられる。Part I では帝王切開のうちでも、前置胎盤や癒着胎盤、子宮筋腫手術後も高リスク手術であることが示唆された。

これらの手術では術前の輸血準備を行うとともに、時間的余裕と全身状態が許すようであれば自己血貯血を行うことや、禁忌が存在しない場合に術中回収血輸血を行うことは同種血輸血量の回避や輸血量減少に有用と考えられる。また、このような処置により、大量出血が起きた場合でも、交差適合試験や放射線照射を行う時間的余裕ができると考えられる。

大量出血時の輸血のトリガーは、血算や血圧、血圧維持のための昇圧薬使用などの臨床的パラメータのことが多かった。出血速度が 50ml/min を超えるような場合は、生命に危機を及ぼす危機的出血ととらえられていた。出血量が 20ml/min 程度であっても、それが 1 時間近くも継続するような場合はやはり危機的出血と判断されていた。

血小板輸血においては、血小板数は最も重要なトリガーとなっていた。

新鮮凍結血漿の場合は、凝固検査異常よりも出血量自体がトリガーとなっている場合が多かった。出血量 1,000ml 以上で新鮮凍結血漿が投与されていた症例があったが、多くは 2,000ml 以上の出血量

があった場合に新鮮凍結血漿が投与されていた。検査にかかる時間などがネックになっているものと考えられる。また、急速な出血時には、検査所見は必ずしもその際の患者の凝固状態などを反映しないことも関係していると考えられる。出血傾向の治療のために、術後も新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が必要な症例が約1/4であったが、いずれも術中出血量が循環血液量を超える場合であった。このような症例では術中だけでなく、術後の輸血療法についての考慮が必要である。

大量出血症例において人工膠質液の使用頻度が84%と高く、その投与量も1,500mlに及ぶ場合があった。それによると考えられる出血傾向の増悪や、腎機能低下は報告されなかった。一方、アルブミン溶液の使用頻度は47%にとどまっていた。アルブミン溶液の有用性に疑問をもつ論文の影響が示唆される。

Part2の調査における輸血トリガーや輸血の目標は、おおむね「危機的出血への対応ガイドライン」に沿ったものであった。今後も、ガイドラインの整備および啓蒙が必要と考えられる。

大量出血が起きた場合の予後は、十分に輸液・輸血が行われれば必ずしも不良ではないことが示唆された。

## E. 結論

3,000ml以上の術中出血が起こる確率は0.3%であった。術中の大量出血が予想される手術では自己血貯血を含む十分な輸血準備を行うと共に、禁忌がない場合には術中回収血輸血を行なうことが推

奨される。血小板輸血は血小板数に基づいて行われることが多いが、新鮮凍結血漿は出血量に応じて投与されることが多い。通常、2,000ml以上の出血があった場合に新鮮凍結血漿が投与されることが多かった。大部分の症例では10単位程度の投与が行われていた。術中出血量が循環血液量を超えるような症例では、術後も血算、凝固検査や血小板数のフォローが必要である。

「危機的出血への対応ガイドライン」を含め、輸血指針などの啓蒙が重要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 稲田英一：危機的出血と周産期医療。In 大戸斉、大久保光夫編集、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-メヂカルビュー社、p. 16-p. 27、東京、2009年1月
- 2) 稲田英一：周術期輸血の現状と問題点。In 稲葉頌一編、現在の輸血療法：適正な輸血療法の実施に向けて。P. 254-264 真興交易医書出版部、東京、2008年6月
- 3) 稲田英一：麻酔科領域における輸血：輸血原理と危機的出血への対応。医学のあゆみ 2007；219：45-51
- 4) 稲田英一：血液製剤の適正使用について：2005年ガイドラインを踏まえて。人工血液 2007；15：36-41
- 5) 稲田英一：麻酔科領域における輸血-輸血原理と危機的出血への対応。医学のあゆみ 2006；218：599-655



6) 稲田英一：心臓麻酔におけるリスクマネジメント。胸部外科 2008 ; 61 : 393-397

## 2. 学会発表

1) 稲田英一：危機的出血への対応ガイドライン。第4回東海DIC up to Date、名古屋市、2008年5月16日

2) 稲田英一：「麻酔科領域における輸血-輸血原理と危機的出血への対応-」平成20年度移植検査部門研修会、横浜市、2008年10月11日

3) 稲田英一：危機的出血の実態と対応ガイドライン。浜松医科大学医療安全講習会、2008年11月6日

4) 稲田英一：緊急・大量出血への対応。第21回福島県輸血懇話会、会津若松市、2008年9月6日

5) 稲田英一：危機的出血にどう対応するか。第18回秋田県臨床輸血研究会、秋田市、2007年12月1日

6) 稲田英一：大量出血時における輸血。第51回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会、札幌市、2007年10月27日

7) 稲田英一：血液製剤の国内自給を目指して。第15回赤十字シンポジウム、大阪市、2007年3月10日

8) 稲田英一：人工血液に期待する一医療者の立場から。第14回日本輸血代替物学会年次大会、東京、2007年6月15日

9) 稲田英一：術中輸血の基本的考え方。第122回日本輸血学会関東甲信越支部例会、東京、2006年2月4日

10) 稲田英一：輸血製剤使用指針の基本的考え方-特に外科系輸血-。第21回静

岡県輸血懇話会学術集会、静岡市、2006年3月21日

## G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

## H. 研究協力者

本研究に当たっては順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座の神山洋一郎教授、岡崎敦教授、菊地利浩准教授、熊倉誠一郎助教、青山和由助教、日比野美由紀助教、宮崎生朗助手、東京都立駒込病院麻酔科木村光兵部長の協力を得た。

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  
総合研究報告書

「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検討」

研究分担者：高本 滋 愛知医科大学病院輸血部教授

研究協力者：加藤栄史 愛知医科大学病院輸血部准教授

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。具体的には愛知医科大学病院での手術後感染症に対する IVIG の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、使用開始の基準項目、基準値の検討を行った。

【方法】愛知医科大学病院で平成 18 年から 20 年までの各年任意の 3 ヶ月間（平成 18 年 6 月～8 月、平成 19 年 4 月～6 月、平成 20 年 4 月～6 月）に全身麻酔下手術を施行された患者の内、手術後に主治医が感染症と診断した術後感染症患者について患者の状態、IVIG の使用状況を調査した。ただし、平成 18 年度の調査については、手術後に IVIG が使用された患者のみを対象に調査を行った。調査内容は年齢、性別、基礎疾患、感染症名などの患者の基本情報、IVIG 使用の有無、手術後日数、IVIG 使用開始時または感染症発症時のバイタルサインや検査値、効果（投与開始後または感染症発症後 2 週間以内）および転帰（投与開始後または感染症発症後 1 ヶ月時）などである。また、Septic score を用いて感染症の重症度を検討し、さらに、我々が提示する 7 つの IVIG 使用開始基準項目ならびに基準値についての適合性を検討した。

【結果と考察】2 年間（平成 19・20 年度）の調査について、手術後に感染症を発症した患者は 1796 例中 228 例と約 1 割強の頻度であった。そのうち、IVIG を使用した患者は 3 年間の調査で 38 例、2 年間（平成 19・20 年度）の調査で 22 例であり、全手術症例中、3 年間で 1.3%、2 年間で 1.2% と両調査期間での差が認められなかった。このことから、IVIG 使用症例については 3 年間での調査症例を対象とした。使用例における感染症の種類は敗血症が 34% と高頻度を占め、続いて敗血症以外の感染症である創部感染症、腹膜炎、肺炎などが各々 26%、16%、16% と高い割合を占めた。一方、非使用例における敗血症の割合は



僅か4%であった。さらに、Septic score を用いた重症度指標では、IVIG 使用例の平均が 14.6 点と非使用例の 6.2 点に比して有意に高値であった。即ち、手術後感染症に対する IVIG 使用は敗血症などの重症例に使用される傾向ではあるが、一部の症例では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る。このことから、重症化の予防を含めて、術後感染症に対する IVIG の有効性を再評価する必要があると考えられた。

次に、IVIG 使用開始の基準となる項目ならびに基準値に関して検討した結果、我々が提示した 7 項目（発熱、発熱期間、CRP 値、白血球数、細菌培養、抗生物質の投与日数ならびに反応性）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、各項目の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 4 例（10.5%）、6 項目以上で 4 例（10.5%）、5 項目以上で 7 例（18.4%）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 12.7%であり、さらに、IVIG を使用した感染症患者は 1.3%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 34%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。このため、手術後感染症における重症化の予防を含めた IVIG の有効性を再評価する必要があると考えられる。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。

IVIg は無・低免疫グロブリン血症、川崎病や特発性血小板減少性紫斑病などの自己免疫疾患、さらに感染症など広範な疾患の治療に用いられ、良好な成績が得られている。しかしながら、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。

具体的には愛知医科大学病院での手術後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。さらに、感染症における重症度指標として汎用されている Septic score を用いて、IVIg 使用患者の重症度を把握するとともに、これまで我々が提示しているIVIg 使用開始基準の有用性を検討した。

## B. 研究方法

愛知医科大学病院で平成 18 年から 20 年までの各年任意 3 ヶ月間(平成 18 年 6 月ー 8 月、平成 19 年 4 月ー 6 月、平成 20 年 4 月ー 6 月)に全身麻酔下手術を施行された患者の内、手術後感染症患者を対象に調査を行った。ただし、平成 18 年度の調査については、手術後にIVIg が使用された患者のみ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。IVIg 使用群に関しては 3 年間(平成 18ー20 年度)、IVIg 非使用群および非感染症群は 2 年間(平成 19・20 年度)の調査患者を対象として解析した。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

平成19年度と平成20年度の2年間について、調査対象とした全身麻酔下手術症例は1796例で、年齢の中央値が51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305例が最も多く、次いで産婦人科疾患235例、整形外科疾患200例、外傷155例、心血管系疾患141例、消化器系疾患136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228例(12.7%)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消化器系疾患が29.4%と最も高く、悪性腫瘍、中枢神経系疾患、心血管系疾患などが10~20%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)。

IVIGを使用した症例は、3年間で38例、2年間(平成19・20年度)で22例であり、全身麻酔下手術症例中、3年間で1.3%、2年間で1.2%と両調査期間での差が認められなかった(表1)。このことから、IVIG使用群は3年間での調査症例を対象として検討した。年齢の中央値は62歳、男女比は1:0.5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5例、中枢神経系疾患10例、心血管系疾患3例、消化器系疾患9例、産婦人科疾患1例、整形外科疾患1例、外傷2例、その他2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

13例(34.2%)と最も多く、次に、創部感染症10例(26.3%)、腹膜炎6例(15.8%)、肺炎6例(15.8%)、中枢神経系感染症2例(5.3%)、尿路感染症1例(2.6%)の順であった。一方、IVIG非使用群に関しては、創部感染症が127例(61.7%)と最も多く、次に、腹膜炎30例(15.5%)、肺炎23例(11.2%)などの順であり、敗血症は8例(3.9%)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28例(73.7%)と殆どを占め、不明が8例(21.1%)であった。一方、IVIG非使用群では細菌が76例(36.9%)であるのに対し、不明が129例(62.6%)と過半数以上を占めていた。尚、両群ともに真菌が各々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、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15例(39.5%)と約4割を占めた(図2)。一方、8日目以降に使用した症例が12例(31.6%)に認められた。

#### 3) IVIG投与開始時の身体所見、検査値および基準項目の適合性(表2、3、4、5、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15.3mg/dl、白血球数が15047.4/ $\mu$ lであり、細菌培養陽性が21例(55.3%)に認められた。また、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CRP値と細菌培養であった(表2)。さらに、抗生物質の投与期間は中央値で3日間、反応性については無効例が29例(76.3%)であり、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:36°C以下ないし38°C以上、発熱期間:3日間以上、CRP値:10 mg/dl以上、白血球数:3000/ $\mu$ l以下ないし10000/ $\mu$ 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。ただし、各項目を詳細に検討すると、発熱が38°C未満の症例が16例(42.1%)、発熱期間が2日間以内にIVIGが使用された症例が18例(47.4%)(図3)、抗生物質の投与期間が2日間以内も17例(44.7%)(図4)と半数近くに認められた。さらに、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4例(10.5%)、6項目以上で4例(10.5%)、5項目以上で7例(18.4%)と低い適合率であった。

次に、平成20年度の調査で、術後感染症患者における重症度をSeptic scoreを用いて検討した。その結果、IVIG使用群はSeptic scoreの平均値が14.6点とIVIG非使用群の6.2点に比して有意に高値であった。ただし、重症と考えられる20点以上の症例が2例(28.6%)のみで、中等症(15-19点)を含めても3例(42.8%)に留まった(表4)。一方、我々が提示した使用開始基準に適合した症例について、Septic scoreを検討した結果、7項目ならびに6項目全てに適合した症例の平均値は21.0点と重症を示

し、5項目全てに適合した症例でも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>。術後感染症の原因として、術前からの患者感染、手術部位からの感染など諸種の原因が考えられ、多種の予防対策が取られてきているが、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>。本研究においても術後感染症を発症した症例は228例と約1割強の頻度で認められ、内科系の患者と異なり、創部感染症が半数以上を占めていた。手術患者の予後を改善するには、敗血症などの重症感染症に対する治療法の改善と同時に、創部感染症、腹膜炎などの限局した感染症を如何に治療し、敗血症などの重症化を予防するかが重要な課題である。臨床現場では、一つの選択肢として、抗生物質とIVIGの併用療法が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、事実、術後感染症に絞った本研究においても、敗血症が34%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、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約4割に認められた。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。確かに、心臓手術、重度の多発外傷、重度の熱傷などの重篤な患者において、IVIGを使用することにより感染症の重症化を予防することが出来るとの報告もある<sup>10)</sup>。しかしながら、この重症化予防に対する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する必要がある。

一方、重症あるいは重症化を判断する根拠、即ち、IVIGの使用を開始する根拠が問題である。欧米では、APACHE II<sup>11)</sup>やSeptic score<sup>12)</sup>などの重症度指標を用いて、IVIG使用基準を設定している。本研究のIVIG使用群に関して、これまで我々が提示した7つの使用開始基準項目<sup>13)</sup>の内、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/ $\mu$ 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16例(42.1%)、発熱期間が3日間未

満の症例が18例(47.4%)、抗生物質の投与日数が3日間未満の症例が17例(44.7%)に認められた。さらに、7つの使用開始基準項目の内、7項目、6項目あるいは5項目以上を満たす症例は各々4例(10.5%)、4例(10.5%)、7例(18.4%)のみであった。さらに、平成20年度の調査で、IVIG使用群に関して、Septic scoreについて、IVIG使用群の平均値は14.6点とIVIG非使用群の6.2点に比して有意に高値であった。ただし、重症と考えられる20点以上の症例が2例(28.6%)のみで、中等症(15-19点)を含めても3例(42.8%)に留まった。この事から、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。

また、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、術後感染症に対するこの基準の有用性を検討する必要がある。この事から、平成20年度の調査で、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項目全てを満たす症例は21点と重症を示し、5項目全てを満たす症例においても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、IVIg 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。この事から、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推察された。

#### 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 12.7%であり、さらに、IVIg を使用した感染症患者は 1.3%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 34%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。この事から、今後、手術後感染症における重症化の予防を含めた IVIg の有効性を再評価する必要があると考えられる。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、2008：46-48。
2. Wallington T: New uses for IVIg 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. Dominion L, Bianchi V, Imperatori A, Minoia G, Dionigi R: High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* 1996; 13: 430-34.
8. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou 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. Werdan K: Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 354-61.
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.
13. 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.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 加藤栄史、高本滋、宇留間元昭、安藤高宣、丹羽玲子、池田久實、比留間潔、浅井隆善、星順隆、倉田義之、清水勝：静注用免疫グロブリン使用の現状—全国調査結果より—。日本輸血学会雑誌、2006；52：422-30.

### 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.
- 2) 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

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	22例 (9.6%**)	206例 (90.4%**)	228例 (12.7%*)	1796例
	38例†			
年齢 (中央値、範囲)	62歳 (20~92)	63歳 (1~91)	63歳 (1~92)	51歳 (0~97)
男女比	1 : 0.5	1 : 0.8	1 : 0.8	1 : 1.2
基礎疾患				
悪性腫瘍	5†	50	52 (17.0%#)	305
中枢神経系	10	11	17 (21.3%)	80
心血管系	3	18	20 (14.2%)	141
呼吸器系	0	4	4 (17.4%)	23
消化器系	9	34	40 (29.4%)	136
産婦人科	1	13	14 (6.0%)	235
整形外科	1	32	32 (16.0%)	200
外傷	2	21	21 (13.5%)	155
その他	2	23	28 (5.4%)	521

\* : 2年間 (平成19年度と20年度) での全麻手術症例中 (1796例) の頻度

\*\* : 手術後感染症例中の頻度

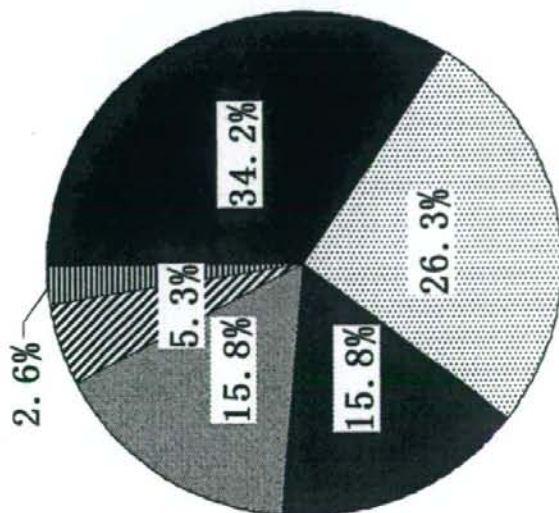
# : 各疾患中の感染症例の頻度

† : 3年間 (平成18年度~20年度) の合計症例



図1.感染症の種類 (IVIIG使用群 vs 非使用群)

IVIIG使用群  
(n=38)



IVIIG非使用群  
(n=206)

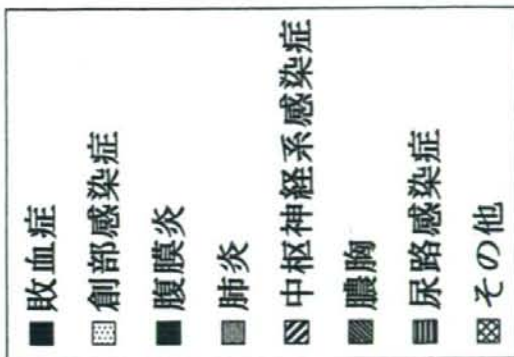
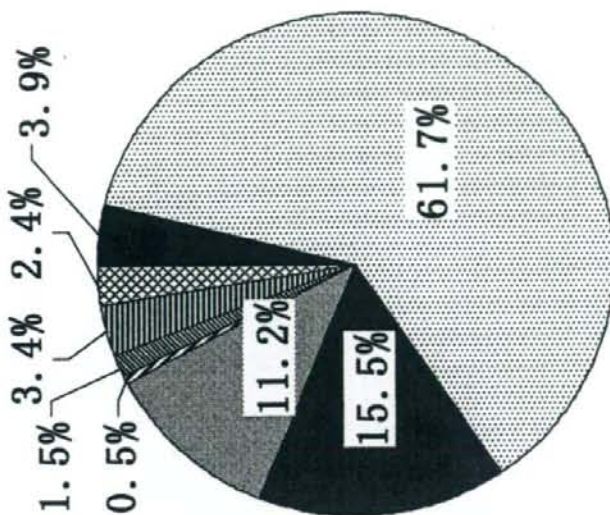


表2. IVIG使用群と非使用群における患者状態の比較

	感染症群					
	IVIG使用群 (n=38)		IVIG非使用群 (n=206)		非感染症群 (n=1568)	
	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	(2~5)				
術後日数 (日)	1	(0~42)	1	(0~24)		
発熱 (°C)	38.2	(35.2~40.6)	38.2	(36.4~40.1)	37.2	(35.5~39.2)
発熱期間 (日)	3	(0~15)	3	(0~34)	0	(0~4)
収縮期血圧 (mmHg)	118.2	(65~170)	119.5	(60~194)	122.3	(82~190)
脈拍数 (/分)	96.5	(30~140)	94.1	(56~170)	79.7	(44~150)
呼吸数 (/分)	20.6	(11~43)	21.7	(12~40)	18.6	(11~37)
CRP値 (mg/dL)	15.3*	(0.56~42.59)	10.7	(0.55~33.92)	3.2	(0.1~28.31)
白血球数(/ $\mu$ L)	15047.4	(300~65800)	10840.4	(1200~30800)	8122.8	(1400~23100)
培養	陽性：21例 (55.3%) * 陰性：13例 (34.2%) 不明：4例 (10.5%)		陽性：66例 (32.0%) 陰性：40例 (19.4%) 不明：100例 (48.6%)			
抗生物質の 投与日数 (日)	3	(0~40)	6	(1~35)		
抗生物質に反応性	無効：29例、不明：9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 (n=38)

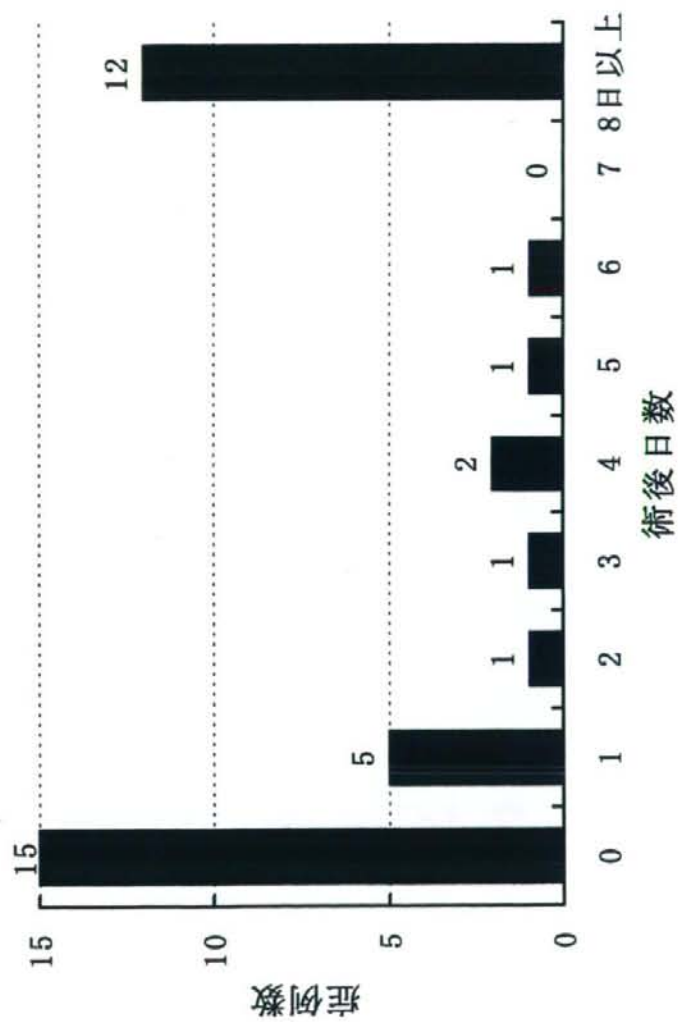


図3. 発熱期間 (IVIIG使用群) (n=38)

