

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なった。

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²⁾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⁷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⁸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た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（ _____ ）

表2. 感染症の内訳

疾患名	小児例	成人例	合計
敗血症	53 (26.4%)	403 (30.7%)	456 (30.2%)
肺炎	34 (16.9%)	396 (30.2%)	430 (28.4%)
汎発性腹膜炎	14 (7.0%)	142 (10.8%)	156 (10.3%)
中枢神経感染症	26 (12.9%)	38 (2.9%)	64 (4.2%)
肝臓感染症	3 (1.5%)	57 (4.3%)	60 (4.0%)
腎炎・尿路感染症	6 (3.0%)	36 (2.8%)	42 (2.8%)
ウイルス感染症	10 (5.0%)	31 (2.4%)	41 (2.7%)
創面感染症	1 (0.5%)	28 (2.2%)	29 (1.9%)
眼瞼炎・瞼炎	3 (1.5%)	19 (1.5%)	22 (1.5%)
上気道感染症	6 (3.0%)	15 (1.1%)	21 (1.4%)
心筋炎・心内膜炎	2 (1.0%)	15 (1.1%)	17 (1.1%)
その他	18 (8.9%)	66 (5.0%)	84 (5.6%)
不明	25 (12.4%)	65 (5.0%)	90 (5.9%)
合計	201	1311	1512

図1. IVIG使用時の対象病原体 (重複例を含む)

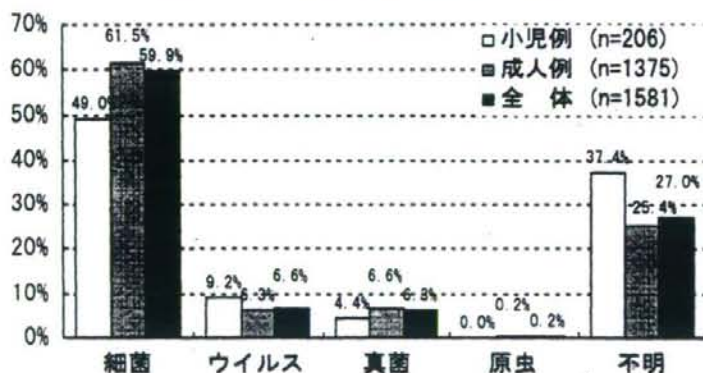


表3. IVIGの投与方法

		小児例	成人例	全体
投与日数 (日)	中央値	3.00	3.00	3.00
	平均値	2.69	3.06	3.01
	範囲	1~8	1~31	1~31
投与量 (g/日)	中央値	1.50	5.00	5.00
	平均値	2.00	4.74	4.37
	範囲	0.1~12.5	0.5~25	0.1~25
抗生物質 との併用	有	177 (88.0%)	1250 (95.3%)	1427 (94.4%)
	無	12 (6.0%)	46 (3.5%)	58 (3.8%)
	不明	12 (6.0%)	15 (1.2%)	27 (1.8%)

図2. 投与開始日（術後日数）別のIVIG使用頻度

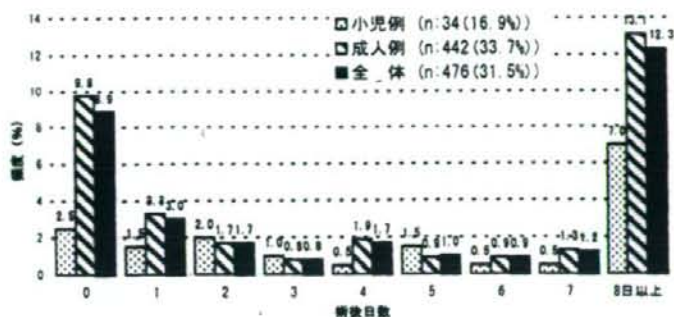


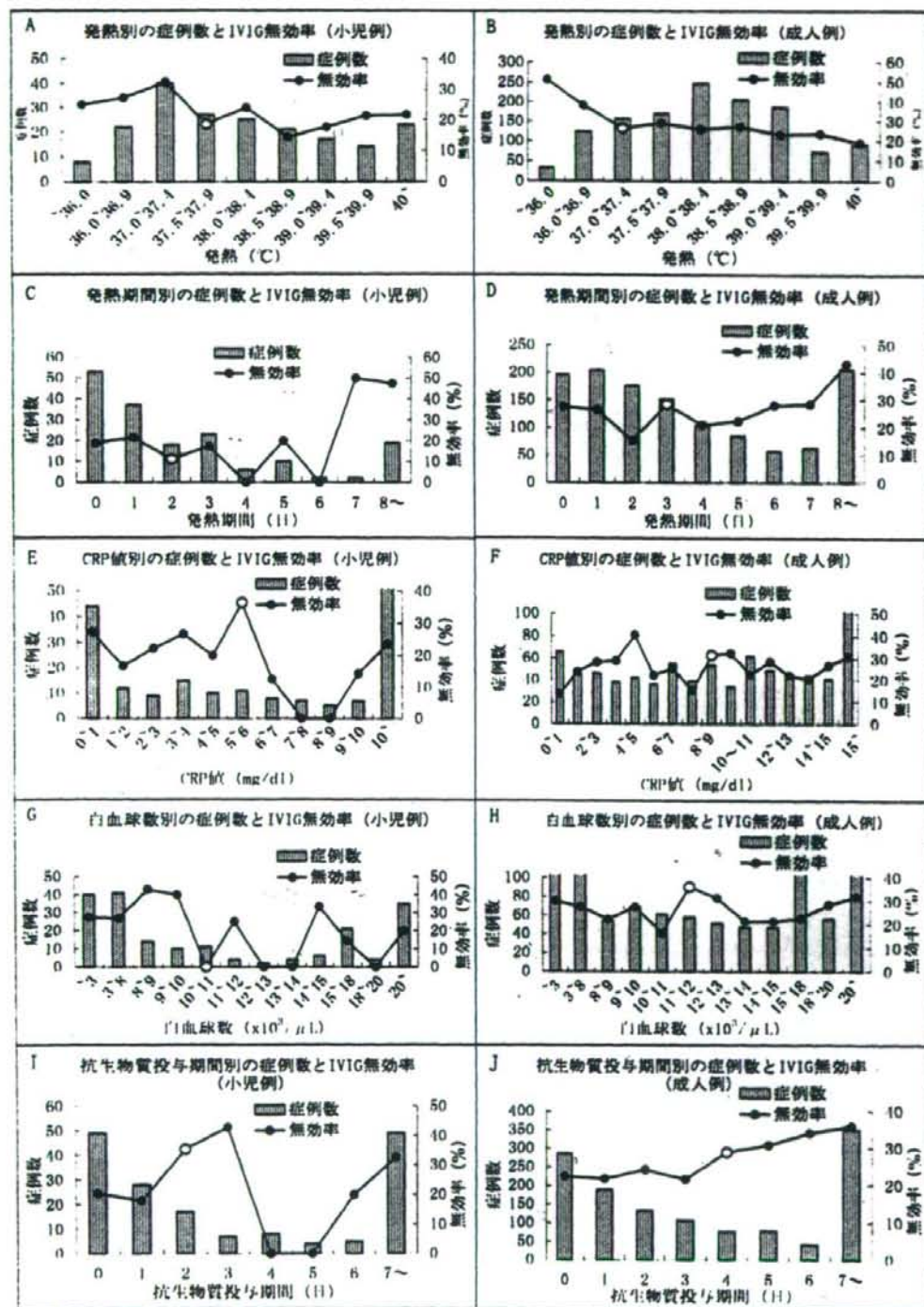
表4. IVIG開始基準項目の使用頻度と値

項目	小児 (n=201)				成人 (n=1311)			
	頻度	Median	Average	Range	頻度	Median	Average	Range
発熱	197 (98.0%)	38	38.1	34.6-42	1281 (97.7%)	38.2	38.2	33.6-42
発熱期間	169 (84.1%)	1	3.2	0-30	1243 (94.8%)	3	5	0-180
収縮期血圧	163 (81.1%)	94	89.3	33-140	1215 (92.7%)	116	117.4	44-230
脈拍数	182 (90.5%)	131	132.8	30-200	1178 (89.9%)	96	97.7	42-180
呼吸数	132 (65.7%)	35	37.5	16-102	459 (35.0%)	20	22.2	8-68
CRP値	187 (93.0%)	5.15	7.6	0-49	1236 (94.3%)	13.1	14.8	0.02-60
白血球数	192 (95.5%)	9045	12743.3	0-174200	1291 (98.5%)	10000	11836	0-379900
顆粒球比率	132 (65.7%)	61	56.8	0-97.7	853 (65.1%)	84	72.5	0-100
血液培養	110 (54.7%)	[陽性: 33 (30%), 陰性: 77 (70%)]			807 (61.6%)	[陽性: 268 (33%), 陰性: 539 (67%)]		
血清IgG	55 (27.4%)	563	704	45-2340	171 (13.0%)	724	979	4-7773
抗生物質投与期間	167 (83.1%)	2	7	0-134	1256 (98.8%)	3	5.8	0-150
抗生物質の反応性	85 (42.3%)	[無効: 62 (73%), 有効: 23 (27%)]			689 (52.6%)	[無効: 530 (77%), 有効: 159 (23%)]		
その他	23 (11.4%)				211 (16.1%)			

表5. IGIV投与開始時における必須項目の使用頻度

使用項目		小児例(n=201)	成人(n=1311)	全体(n=1512)
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 抗生物質の反応性	43 21.4%	450 34.3%	493 32.6%
	発熱 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	47 23.4%	459 35.0%	506 33.5%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	44 21.9%	473 36.1%	517 34.2%
	発熱 発熱期間 CRP値 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	43 21.4%	451 34.4%	494 32.7%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	78 38.8%	639 48.7%	717 47.4%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質の反応性	43 21.4%	450 34.3%	493 32.6%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間	84 41.8%	720 54.9%	804 53.2%
6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	43 21.4%	451 34.4%	494 32.7%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養	92 45.8%	736 56.1%	828 54.8%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数	147 73.1%	1131 86.3%	1278 84.5%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 抗生物質投与期間	78 38.8%	637 48.6%	715 47.3%
	発熱 発熱期間 CRP値 血液培養 抗生物質投与期間	84 41.8%	721 55.0%	805 53.2%
	発熱 発熱期間 CRP値 血液培養 抗生物質の反応性	43 21.4%	451 34.4%	494 32.7%
	発熱 発熱期間 CRP値 血液培養 抗生物質の反応性	78 38.8%	639 48.7%	717 47.4%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間	85 42.3%	752 57.4%	837 55.4%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質の反応性	44 21.9%	473 36.1%	517 34.2%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間	80 39.8%	668 51.0%	748 49.5%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質の反応性	44 21.9%	475 36.2%	519 34.3%
	発熱 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間	89 44.3%	742 56.6%	831 55.0%
	発熱 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質の反応性	47 23.4%	459 35.0%	506 33.5%
	発熱 CRP値 白血球数 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	82 40.8%	649 49.5%	731 48.3%
5項目	発熱 CRP値 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	47 23.4%	460 35.1%	507 33.5%
	発熱 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	48 23.9%	482 36.8%	530 35.1%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間	84 41.8%	726 55.4%	810 53.6%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質の反応性	43 21.4%	451 34.4%	494 32.7%
	発熱 発熱期間 CRP値 白血球数 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	78 38.8%	640 48.8%	718 47.5%
	発熱 発熱期間 CRP値 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	43 21.4%	452 34.5%	495 32.1%
	発熱 発熱期間 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	44 21.9%	474 36.2%	518 34.3%
	CRP値 白血球数 血液培養 抗生物質投与期間 抗生物質の反応性	48 23.9%	461 35.2%	509 33.7%

図3. 必須7項目における値別のIVIG使用症例数と無効率



: 無効率が著明に変化した値

表6. 必須基準項目における基準値適応率

項目数	小児例 (n=201)		成人例 (n=1311)		全体 (n=1512)	
	意識調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値
7項目	0 (0.0%)	4 (2.0%)	6 (0.5%)	49 (3.7%)	6 (0.4%)	53 (3.5%)
6項目	0 (0.0%)	8 (4.0%)	10 (0.8%)	66 (5.0%)	10 (0.7%)	74 (4.9%)
5項目	3 (1.5%)	31 (15.4%)	25 (1.9%)	185 (14.1%)	28 (1.9%)	216 (14.3%)

表7. IVIG投与開始の基準値

必須項目 7項目 6項目 5項目	項目	細項目	小児		成人	
			前回	今回	前回	今回
○ ○ ○	発熱	最高値	38.0°C ≤	38.0°C ≤	39.0°C ≤	38.0°C ≤
		最低値	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥
○ ○ ○	発熱期間		5日 ≤	1日 ≤	3日 ≤	3日 ≤
		収縮期血圧	80mmHg ≥	90mmHg ≥	90mmHg ≥	90mmHg ≥
○ ○ ○	脈拍数		140/分 ≤	140/分 ≤	100/分 ≤	100/分 ≤
		呼吸数	45/分 ≤	35/分 ≤	20/分 ≤	20/分 ≤
○ ○ ○	CRP値		10mg/dl ≤	5mg/dl ≤	20mg/dl ≤	10mg/dl ≤
		白血球数	最高値 15000/μl ≤	10000/μl ≤	15000/μl ≤	10000/μl ≤
○ ○ ○	白血球数	最低値	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥
		血液培養	陰性	陰性	陰性	陰性
○ ○ ○	抗生物質投与期間		4日 ≤	2日 ≤	3日 ≤	3日 ≤
		抗生物質の反応性	無効	無効	無効	無効
○ ○ ○	臓器障害・その他検査	呼吸器障害		胸部XP所見など	胸部XP所見など	胸部XP所見など
		肝障害	黄疸など		黄疸など	
○ ○ ○	臓器障害・その他検査	腎障害	乏尿など		乏尿など	
		神経障害		髄液検査		
○ ○ ○	臓器障害・その他検査	全身状態			ショック・DIC	
		腹部所見			腹痛・腹膜炎症	
○ ○ ○	臓器障害・その他検査	ウイルス検査		ウイルス検査		状態など

図4. IVIGの効果

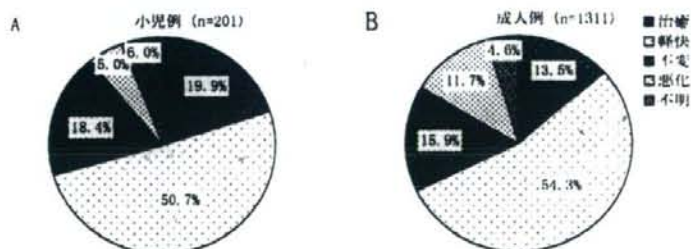
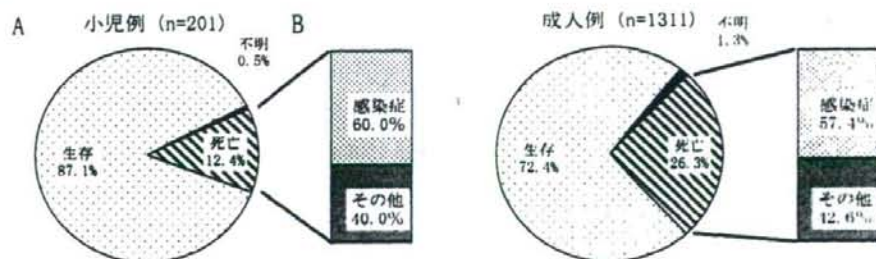


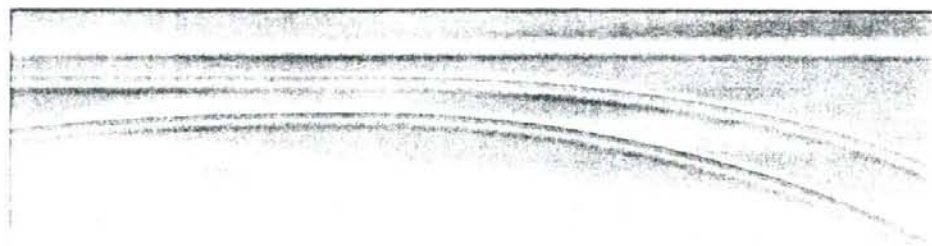
図5. IVIG使用症例の転帰と死亡原因



スタンダード 輸血検査テキスト

第2版

認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会 編集



医歯薬出版株式会社

B-緊急輸血と大量輸血

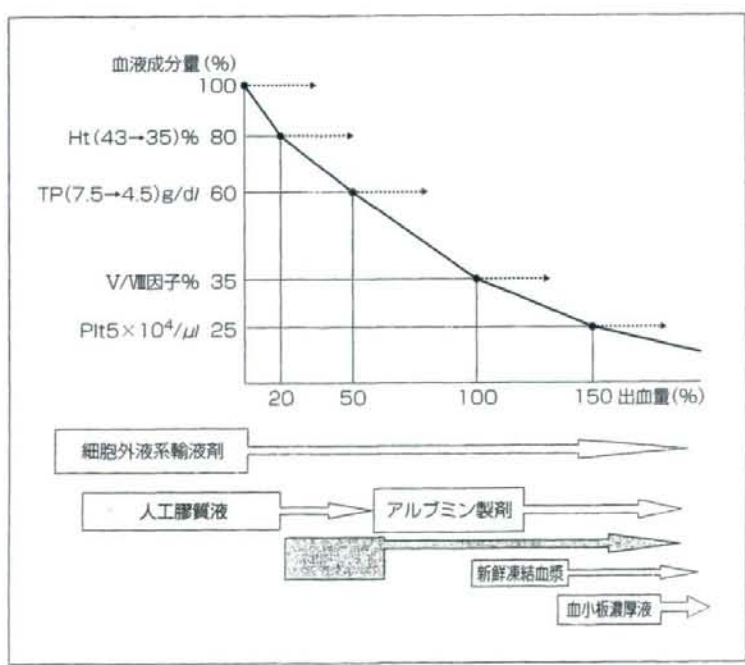
大量輸血は通常、24時間以内に循環血液量を超えるような出血と定義される。急速な出血の定義はないが、100ml/分を超えるような出血がある場合には、処置が遅れば致命的となる可能性があり、ここでは便宜上100ml/分（小児に換算すれば1.5ml/kg/分以上）の出血を急速出血と定義する。

1 緊急輸血，大量輸血時の検査

急速な出血があり、緊急に輸血が必要な場合や大量輸血時の検査は、(1) 血液に関する検査、(2) 循環血液量など血行動態に関する検査、そして (3) 肺を含むその他の臓器の検査に分けて考えることができる。

(1) 血液に関する検査

出血に伴い、血漿およびすべての血球成分が失われる（図VI-B-1）。血算および血液凝固系検査が必要となるが、出血後、ただちにこれらの検査結果が異常になるわけではないことに注意する。血液が失われた後、血管内に細胞外液が流入したり、循環血液量を補うために輸液が行われることにより、血液希釈が起きる。結果が安定するまでは30分程度が必要と考えられている。しかし、急速出血時や活動性出血がある場合には、そのような時間を待たずに検査を行う必要がある。したがって、得られた値はあくまで途中経過を示すものであり、検査結果が得られた頃には状況はさらに進行しているという仮定のもとに輸血の判断を下す必要がある。また、急速な出



(厚生労働省¹⁾: p.40)

図VI-B-1 出血に伴う血液成分の変化と輸液・輸血製剤の基本

血があり、循環血液量を超えるような出血が短時間のうちに起きる可能性が高い場合には、検査結果を待たずに輸血する場合がある。その場合でも、検査のための採血だけは行っておく必要がある。輸血を開始した後に、あるいは処置後に検査結果を評価する。臨床的な出血傾向および検査結果の改善について評価する必要がある。

ヘモグロビン (Hb) 値あるいはヘマトクリット (Hct) 値の測定は必須である。血小板数やプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン濃度は、循環血液量以上の出血があった場合に变化する。しかし、一般的には、出血量が循環血液量の半分を超えるような事態が起きた場合には測定し、状況を把握しておくことが多い。また、血小板数やPT、APTT、フィブリノゲン濃度は臨床的に出血傾向が認められる場合に、その原因を鑑別し、必要な輸血製剤を選択するために必要である。フィブリノゲン濃度の低下は、PTやAPTTに反映されないので注意する。

血小板輸血や新鮮凍結血漿輸注が必要となるのは、通常は循環血液量を超えるような出血が起きた場合であるが、それ以前に重大な出血傾向が出現する可能性もある。出血の原因となる疾患のために、播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation (DIC) が出現し、出血傾向が出現する場合もある。したがって、血小板数や凝固系検査は経時的に測定する必要がある。DICが疑われる場合には、フィブリン分解産物 (FDPやD-ダイマー)、トロンビン-アンチトロンビン複合体、プラスミン-アンチプラスミン複合体の測定などが必要となる。

(2) 血行動態に関する検査

出血が起きた場合には、循環血液量不足を推定するために血圧や心拍数を頻回に測定する必要がある(表VI・B-1)。出血がそれほど急速でない場合には、尿量も循環血液量不足の推定に役立つ。血液の付着したガーゼの重量測定や血液吸引量から出血量の推定が困難な場合、あるいは出血が急速な場合には、動脈カテーテル、中心静脈カテーテル、さらには肺動脈カテーテルなどを挿入して、観血的測定が必要となる。

表VI・B-1 循環血液量減少の程度(%)とバイタルサインの変化

	クラス I	クラス II	クラス III	クラスIV
出血量	< 15%	15 ~ 30%	35 ~ 40%	> 40%
心拍数 (回/分)	< 100	> 100	> 120	> 140
収縮期血圧 (mmHg)	正常	正常	低下	低下
脈圧	正常	減少	減少	減少
呼吸数 (回/分)	14 ~ 20	20 ~ 30	30 ~ 40	> 35
尿量 (ml/時)	> 30	20 ~ 30	5 ~ 15	無尿
精神状態	正常、軽い不安あり	かなり不安感あり	不安、混迷	混迷、無気力

(3) 肺やその他の臓器の検査

大量出血が起こるような事態では、しばしば血液酸素化が悪化する。パルスオキシメータによる経皮的酸素飽和度測定や、動脈血液ガス分析により血液の酸素化を評価する。

血液ガスの測定も必要である。組織酸素化の障害により嫌気性代謝が進み、乳酸が産生され代謝性アシドーシスが進行する。乳酸濃度の上昇は、低灌流や組織低酸素症の1つの指標となる。

大量出血・輸血では後述するように、電解質異常が起こりうる。とくに高カリウム血症は心停止の原因ともなるので厳重な注意が必要である。

大量輸血では、しばしば低体温となるので、体温測定も重要である。

2 緊急輸血，大量輸血時の血液製剤の選択

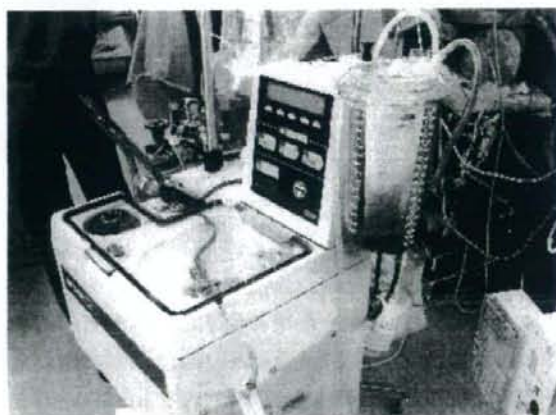
輸血にあたっては，出血量や血算，凝固系検査に従い，赤血球製剤や新鮮凍結血漿，赤血球濃厚液を投与する。また，大血管の破裂や外傷などでは，自己血回収が行われる場合があるので，これは別に述べる。循環血液量の50%以上の出血が起きた場合には，血漿量や膠質浸透圧維持の目的で，アルブミン製剤を投与する場合がある。

(1) 赤血球製剤

大量出血では，すべての血液成分が失われる。しかし，血小板減少症や凝固因子不足による出血傾向は，一般に循環血液量以上の出血が急速に起きないと出現しないため，多くの場合には，Hbを補う目的で赤血球製剤の輸血だけでよい。現在，日赤から供給される赤血球製剤の大部分はMAP加赤血球濃厚液である。Hbを補うためには，MAP加赤血球濃厚液で十分であり，全血をあえて用いる必要はない。

(2) 回収自己血 (図VI・B-2¹⁾)

外傷や大動脈瘤破裂など清潔な部位からの出血の場合には，出血した血液を回収して，洗浄した後，赤血球浮遊液として返血することができる。血液回収装置やそれを操作する人間が必要となる。自己血回収は，悪性腫瘍手術や，腸管穿孔など細菌汚染がある手術では禁忌となる。



図VI・B-2 自己血回収装置
カリウムは照射した場合と照射なしの場合を示す。

(3) 新鮮凍結血漿

本来ならPTやPTT，フィブリノゲン濃度などを測定して，それらの値が新鮮凍結血漿の適応にかなっていれば新鮮凍結血漿を投与すべきであるが，急速出血が起きている場合には，そのような時間的な余裕はない。循環血液量以上の出血があり臨床的に出血傾向が認められる場合には，検査結果を待たず新鮮凍結血漿の投与を行う。

凝固因子の血中活性値が正常の20～30%あれば，止血効果が期待される(表VI・B-2¹⁾)。血中凝固因子活性を20～30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は8～12ml/kgである。アメリカでは，10～15ml/kgの投与が推奨されている。

表VI・B-2 凝固因子の生体内における動態と止血レベル

因子	止血に必要な濃度 ^{*1}	生体内半減期	生体内回収率 (%)	安定性 (4℃保存)
フィブリノゲン	75 ~ 100mg/dl	3 ~ 6日	50	安定
プロトロンビン	40%	2 ~ 5日	40 ~ 80	安定
第V因子	15 ~ 25%	15 ~ 36時間	80	不安定 ^{*2}
第VII因子	5 ~ 10%	2 ~ 7時間	70 ~ 80	安定
第VIII因子	10 ~ 40%	8 ~ 12時間	60 ~ 80	不安定 ^{*3}
第IX因子	10 ~ 40%	18 ~ 24時間	40 ~ 50	安定
第X因子	10 ~ 20%	1.5 ~ 2日	50	安定
第XI因子	15 ~ 30%	3 ~ 4日	90 ~ 100	安定
第XII因子	—	—	—	安定
第XIII因子	1 ~ 5%	6 ~ 10日	5 ~ 100	不安定
フォン・ウィレブランド因子	25 ~ 50%	3 ~ 5時間	—	不安定

*1: 観血的処置時の下限値

*2: 14日保存で活性は50%残存

*3: 24時間保存で活性は25%残存

(厚生労働省¹⁾; p.52)

(4) 血小板濃厚液

活動性出血があり、5万/ μ l未満の血小板減少症が認められる場合には、血小板濃厚液の投与を行う。血小板濃厚液には比較的新鮮な血漿成分が含まれている。したがって、血小板濃厚液投与を行った場合には、凝固因子のある程度の補充もできる。

抗血小板薬の投与を受けている患者で、血小板機能低下が強く疑われる場合には、血小板数が正常であっても血小板濃厚液を投与する必要がある。

(5) アルブミン製剤

循環血液量の50%以上の出血がある場合には、等張アルブミン製剤の投与を考慮する。ただし、重症患者においてアルブミン製剤による予後の改善には疑問がもたれており、必須な血液分画製剤とはいえない²⁾。ヒドロキシエチルデンプン (HES) のような血漿増量剤で代用できる。

3 大量輸血時の凝固異常

大量出血が起きた場合には、凝固因子や血小板の希釈性減少が起き、出血傾向が出現する (図VI・B-1)。低体温となると血小板凝集能が抑制されるために出血傾向が出現する。凝固因子活性は正常値の20 ~ 40%あれば、十分な止血能を期待できる (表VI・B-2¹⁾)。凝固因子活性がそれ以下となった場合には出血傾向が出現する。フィブリノゲン濃度の減少が比較的早く起こることが報告されている³⁾。

また、高度の貧血自体で出血傾向が起こることが報告されている⁴⁾。これは、血球が少なくなると血管中央部を流れやすくなり、血管損傷部に血栓ができにくくなるためと考えられる。

4 大量輸血時の適合血の選択

(1) 赤血球製剤

輸血時の最大の安全性を目指すのであれば、交差適合試験を終えた輸血用血液を選択すべきである。しかし、交差適合試験を行うには少なくとも40分はかかる。急速な出血がある場合には、循環血液量や酸素運搬能を維持するために交差適合試験結果を待つだけの時間的余裕がない場合もある。

表VI・B-3 緊急輸血時の異型適合血

患者 ABO 血液型	異型適合血
O	なし
A	O
B	O
AB	A, B, O
未確定	O

交差適合試験の終了を待つ余裕がない場合には、型適合輸血を行う(表VI・B-3¹⁾)。定時手術において、タイプアンドスクリーン(T&S)が行われていれば、想定外の急速出血や出血量の増加があった場合には、あらかじめT&Sをすませておいた輸血用血液とのコンピュータクロスマッチを行ったり、生理食塩液法で血液型を確認した後に輸血を行う。型適合血さえも入手できない場合には、O型血を含め、異型適合血の輸血を行う。

日本麻酔科学会による麻酔科認定病院を対象とした調査では、術前からの出血性ショックがあった場合、交差適合試験が省略されたのは16.4%、O型血の輸血が行われたのは2.1%、術中大量出血の場合は、それぞれ10.9%、0.6%と報告されている⁵⁾。

不規則抗体が存在する場合があります、遅発性の溶血反応が起こりうる⁶⁾。交差適合試験を省略して輸血した場合でも、交差適合試験は実施し、事後に不適合血であったと判明した場合には、その後の溶血反応を含めた輸血反応に注意する必要がある。

日本人におけるRh陰性の頻度は0.5%程度である。Rh陰性の患者に緊急輸血を行う場合には、Rh陰性の輸血用血液の入手に努めるが、Rh陽性の輸血用血液の輸血も可能である。とくに女児や妊娠可能な女性では、できるだけ早期にRh陰性の輸血用血液に切り替えるようにする。また、術後48時間に不規則抗体検査を実施し、抗D抗体が検出されない場合には、抗D免疫グロブリンの投与を考慮する。

(2) 新鮮凍結血漿

原則としてABO同型製剤を使用する。A型やB型の患者に対しては、AB型の新鮮凍結血漿も使用できる。O型の患者に対しては、すべての血液型の新鮮凍結血漿が使用できる⁷⁾。

(3) 血小板濃厚液

原則としてABO同型製剤を使用する。同型製剤が準備できない場合には、AB型血小板か、洗浄O型血小板を使用すべきである。

5 大量輸血時の合併症

大量出血時には、以下のような合併症が起こりうる。

- ① 低カリウム血症：代謝性アルカローシスなどが起こると、血漿カリウムが細胞内に移行して低カリウム血症となることがある。大量輸血が終わり、しばらくして出現しやすい。
- ② 高カリウム血症：赤血球濃厚液は、保存期間が長くなると上清カリウム濃度が上昇する(表V・B-4)。とくに放射線照射を行った赤血球濃厚液においては、上清カリウム濃度が上昇する。保存後21日では50～60mEqまで上昇する。上清の量は少なく、カリウム量としては、400ml由来のMAP加赤血球濃厚液で6～7mEqと多くないが、大量輸血では高カリウム血症が起こりうる。最近使用されている加圧により急速輸血が可能な加温システム(レベル1⁸⁾)