

報 告

静注用免疫グロブリン使用の現状

—全国調査結果より—

加藤 栄史¹⁾ 高本 滋¹⁾ 宇留間元昭¹⁾ 安藤 高宣¹⁾
丹羽 玲子¹⁾ 池田 久實²⁾ 比留間 潔³⁾ 浅井 隆善⁴⁾
星 順隆⁵⁾ 倉田 義之⁶⁾ 清水 勝⁷⁾

¹⁾愛知医科大学病院輸血部

²⁾北海道赤十字血液センター

³⁾東京都立駒込病院輸血・細胞治療科

⁴⁾静岡県赤十字血液センター

⁵⁾東京慈恵会医科大学輸血部

⁶⁾大阪大学医学部附属病院輸血部

⁷⁾杏林大学医学部臨床検査医学

(平成 17 年 9 月 8 日受付)

(平成 17 年 11 月 2 日受理)

【背景】静注用免疫グロブリン (IVIG) に関しては未だ明確な使用基準がなく、適正使用を推進するには使用指針の作成が急務である。我々は指針作成を最終的な目標とし、先ず IVIG について全国の中・大規模病院における疾患別の使用実態を調査、検討した。

【方法】全国の 400 床以上の 732 病院を対象に、平成 15 年 7 月から 9 月までの 3 カ月間における IVIG 使用状況をアンケート形式で調査した。調査内容は疾患別の使用患者数および使用量である。

【成績】本調査の有効回答率は 36.6% (268/732 病院) であった。総使用患者数 (8,570 例) 中の小児群は 1,955 例で自己免疫疾患が 38%, 術後感染症を含めた感染症が 33% であり, 成人群は 6,615 例で自己免疫疾患が 10%, 感染症が 73% と両群間に有意差が認められた。総使用量 (171,018g) では, 小児群 (28,684g), 成人群 (142,334g) での自己免疫疾患の占める割合は各々 60%, 35% であり, 感染症は各々 15%, 45% であった。感染症以外の患者数をみると, 小児群では川崎病が 44.5% と高頻度であり, 成人群では特定の疾患に多く使用される傾向は認められなかった。感染症に関しては両群とも細菌感染症に多く使用されていた。また, 重症感染症の指標として設定した CRP 値の境界値 (小児群: 10mg/dl, 成人群: 15mg/dl) 以上での使用例は小児群では 28% と低率であり, 成人群でも 51% と約半数に過ぎなかった。

【結論】本調査から自己免疫疾患ならびに感染症が今後の IVIG 需要量を規定する主な疾患であると判断された。特に, 感染症のうち, 重症と考え難く, 不適正と考えられる症例にもかなり使用されている実態が明らかになった。

キーワード: 静注用免疫グロブリン, アンケート調査, 自己免疫疾患, 感染症, CRP

はじめに

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。IVIG に関しては, 最近では徐々に自給率も改善され, 平成

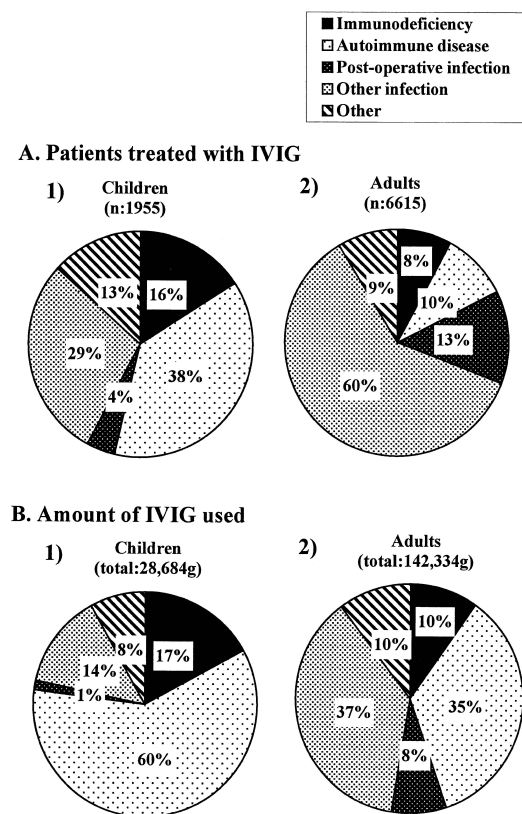


Fig. 1 Number of patients treated with IVIG (A) and amount of IVIG used (B) by disease and age (children and adults).

投与した場合を便宜上術後感染症 (Post-operative infection) と定め、それ以外を一般感染症 (Other infection) と区別した。さらに、一般感染症に関しては病原体により細菌性、ウイルス性、不明の三種類に分類した。また、感染症の重症度を判別する目的で IVIG 投与開始時の CRP 値の境界値を、小児群では 10mg/dl、成人群では 15mg/dl とし、対象例を境界値以上、未満、陰性および不明 (未検) の四群に分類した。さらに、平成 15 年の 4~7 月に包括医療が導入された特定機能病院 (大学附属病院と国立がんセンター、国立循環器病センター) とそれ以外の病院の二群に分け、各群別に、疾患別の使用患者数、使用量を調査した。また、小児群と成人群との差異および疾患間の差異に関しては X^2 検定を用いて有意差を検定し、p 値が

0.05 未満の場合を統計的に有意差ありとした。

研究結果

本研究が対象とした中・大規模病院 732 施設中 319 病院 (43.6%) から返答が送られた。うち、不回答、不使用を含めた 51 施設を除く 268 病院 (36.6%) について解析、検討を行った。小児群では 199 病院 (国立: 43 病院, 公立: 72 病院, 私立: 84 病院) であり、その内、特定機能病院が 44 病院であった。成人群では 262 病院 (国立: 63 病院, 公立: 88 病院, 私立: 111 病院) であり、その内、特定機能病院が 46 病院であった。IVIG 使用患者数は小児群で 1,955 人、成人群で 6,615 人、計 8,570 人であった。また、総使用量は小児群で 28,684g、成人群で 142,334g、計 171,018g であった。

1. 疾患別の使用頻度

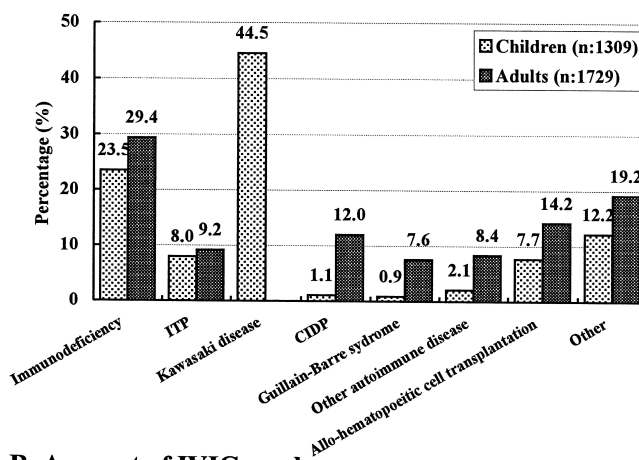
疾患別の患者数の割合を Fig. 1A に示した。まず小児群においては、低・無免疫グロブリン血症が 16%、自己免疫疾患が 38%、術後感染症を含めた感染症が 33% を占めていた。一方、成人群では小児群と異なり、低・無免疫グロブリン血症が 8%、自己免疫疾患は 10% であり、術後感染症を含めた感染症が 73% と大部分を占めていた。

次に使用量をみると、Fig. 1B に示す如く、小児群では低・無免疫グロブリン血症が患者数とほぼ同じ割合 (17%) を占め、自己免疫疾患が 60% を占めていたのに対して、感染症は 15% であった。一方、成人群では低・無免疫グロブリン血症が 10%、自己免疫疾患が 35% であるのに対して、感染症が 45% と患者数の割合に比べてやや低値を示した。

2. 感染症を除いた使用状況

使用疾患の内訳を詳細に分析するため、感染症とそれ以外に二分して検討した。まず感染症を除いた群の患者数は、Fig. 2A に示す如く、小児群では川崎病 (44.5%) が最も多く、次いで低・無免疫グロブリン血症 (23.5%) であった。一方、成人群では低・無免疫グロブリン血症 (29.4%) で多く使用されている傾向があり、その他は ITP が 9.2%、慢性脱髄性多発性根神経炎 (CIDP) が 12.0%、ギラン・バレー症候群が 7.6% と、疾患間で有意差は認められなかった。両群の使用量に関しても患

A. Patients treated with IVIG



B. Amount of IVIG used

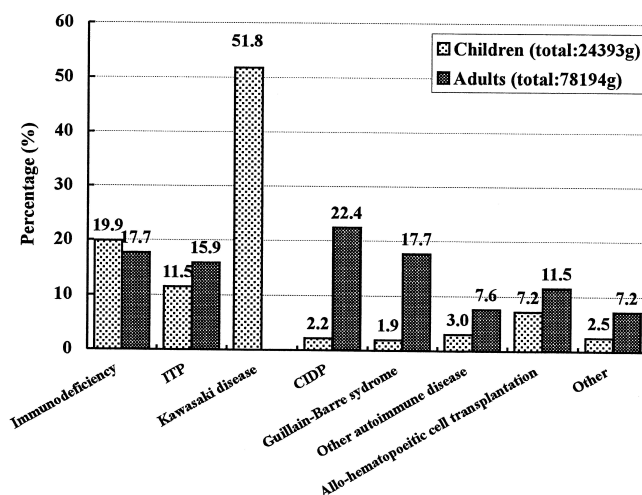


Fig. 2 Number of patients treated with IVIG (A) and amount of IVIG used (B) by disease and age, excluding post-operative infection and other infection.

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura, CIDP : chronic idiopathic demyelinating polyneuropathy

者数と同様の傾向を示した (Fig. 2B).

3. 感染症に対する使用状況

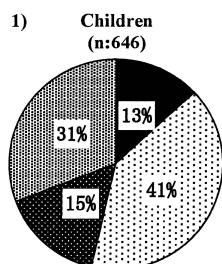
感染症を術後感染症と一般感染症とに分け、さらに後者を病原体ごとに細菌、ウイルス、不明の3種類に分類した結果、小児群、成人群ともに同様の傾向が認められた。すなわち、患者数の割合では、Fig. 3A-1 に示す様に、両群ともに術後感染症が20%未満 (小児群 : 13%, 成人群 : 18%) であり、大半が一般感染症であった。病原体別では、

両群ともに細菌 (各々 41%, 47%) が半数近くを占め、次いで、原因不明の感染症 (各々 31%, 27%) であったが、ウイルス感染 (各々 15%, 8%) の占める割合は少なかった。両群の使用量に関しても患者数と同様な結果であった (Fig. 3A-2)。なお、術後感染症は通常細菌によるものであることを考慮すると、細菌感染は小児群で54%, 成人群で65%と過半数を占めることになる。

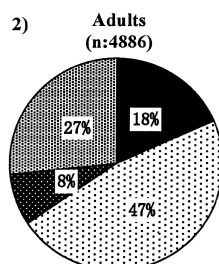
さらに、感染症の重症度を考慮に入れるため、

A. Pathogens

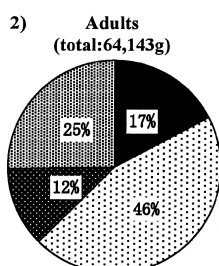
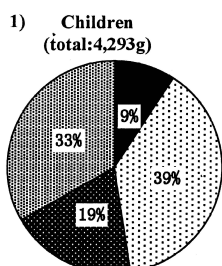
1. Patients treated with IVIG



■ Post-operative infection
□ Other infection
■ Bacteria
■ Virus
■ Unknown

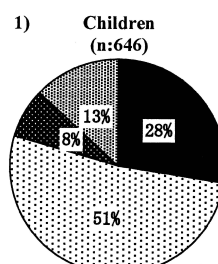


2. Amount of IVIG used

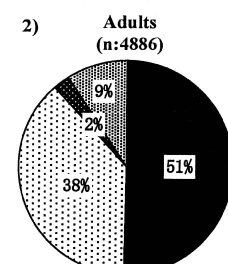


B. CRP

1. Patients treated with IVIG



Children Adults
■ CRP: ≥ 10 mg/dL, ≥ 15 mg/dL
□ CRP: < 10 mg/dL, < 15 mg/dL
■ CRP: Negative
■ CRP: Unknown



2. Amount of IVIG used

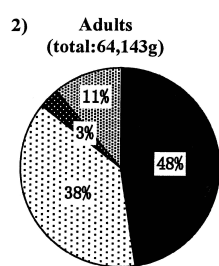
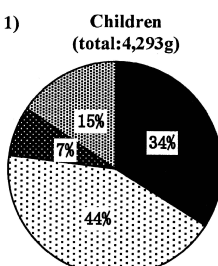


Fig. 3 Number of patients treated by IVIG (1) and amount of IVIG used (2) in patients with post-operative infection and other infection by pathogens (A) and, by CRP value (B) and age.

CRP 値による患者数の頻度を検討した結果 (Fig. 3B-1), 小児群では境界値未満の患者が約半数であり, 境界値以上の患者は 28% であったが, 成人群では境界値未満の患者は 38% で, 境界値以上の患者が約半数に認められた. 使用量に関しても患者数と同様な結果であった (Fig. 3B-2).

4. 特定機能病院での使用状況

特定機能病院群とそれ以外の病院群における使用状況の相違を検討した. 患者数については (Fig. 4A), 小児群では自己免疫疾患の占める割合が特定機能病院群の 20% に対して, それ以外の病院群では 48% と 2 倍以上の高頻度であった. 使用量については (Fig. 4B), 特定機能病院群の 33% に対して, それ以外の病院群では 77% と総使用量の 8 割近くを占めた. その内訳を見ると, それ以外の病院群では川崎病の患者数と使用量が全体の各々 41%, 60% を占めていた.

一方, 成人群では, 両病院群間での患者数の頻度には著明な差は認められなかったが, 自己免疫疾患での使用量は特定機能病院群の 25% に比し, それ以外の病院群では 43% と小児群と同様に高頻度であった.

考 察

全国の中・大規模病院における IVIG 使用状況を調査, 検討した結果, 患者数からみると, 低・無免疫グロブリン血症と自己免疫疾患を合わせた割合が小児群では 54% と過半数であったが, 成人群では 18% に過ぎず, 術後感染症を含めた感染症の割合が 73% であった (Fig. 1A). しかし, 使用量では, 低・無免疫グロブリン血症と自己免疫疾患は小児群の 77% を占め, 成人群でも 45% と患者数に比して両疾患の占める割合が高かった (Fig. 1B). これは 1 症例当たりの使用量が自己免疫疾患では感染症に比べ相対的に多量となるため

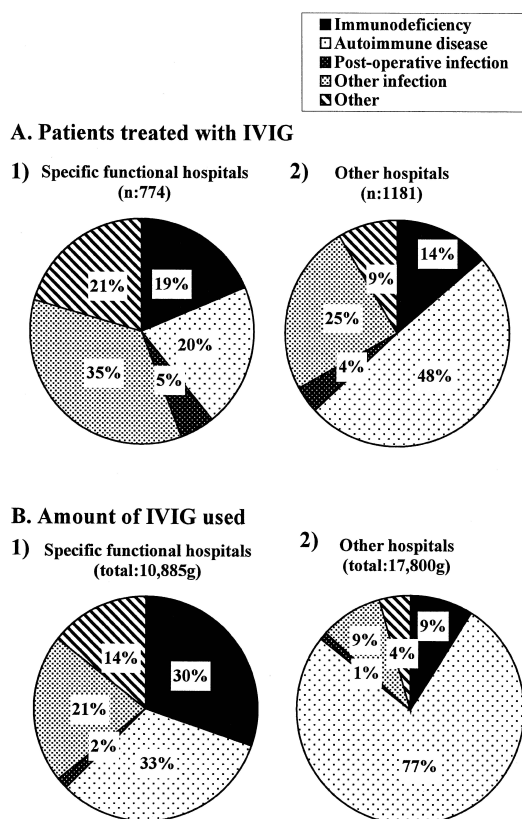


Fig. 4 Number of patients treated with IVIG (A) and amount of IVIG used (B) in specific functional hospitals compared to those in the other hospitals.

と思われる。

また、自己免疫疾患と感染症を合わせた患者数は小児群で71%、成人群で83%であり、さらに、使用量から見ても両疾患は小児群で75%、成人群で80%を占めていた (Fig. 1)。すなわち、自己免疫疾患および感染症が患者数、使用量双方において大半を占めており、今後のIVIGの需要量を規定する主要な疾患であると判断される。

自己免疫疾患が占める患者数については小児群と成人群で著明な相違が認められた。すなわち、患者数では小児群は38%であるのに対し、成人群は僅か10%であった。この相違は自己免疫疾患のうち、小児群に特異的な川崎病の第一選択治療法が大量IVIG療法^{7)~9)}であること、また、CIDPやギラン・バレー症候群はステロイドや血漿交換などの

治療法が一般的であり、大量IVIG療法がまだ第一選択の治療法として認知されていないこと¹⁰⁾¹¹⁾に起因すると考えられる。しかしながら、近年、米国では、本邦でIVIGの適応となっている川崎病、ITP、CIDP、ギラン・バレー症候群以外の自己免疫疾患にも適応が拡大され、IVIG使用量が急増している³⁾¹²⁾。今後、本邦においてもこれらの疾患へのIVIGの適応が拡大されると、成人群における自己免疫疾患の使用患者数の増加が予測される。この為、自己免疫疾患に対するIVIGの適応の拡大については、IVIGの作用機序ならびに有効性の観点から慎重に検討する必要があるであろう。

もう一つの主な使用対象である感染症については、患者数からみると、成人群で約75%、小児群で約33%に使用されていた (Fig. 1A)。本邦では、感染症に対しては明確なIVIGの使用基準はないが、通常、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日以上併用し、解熱傾向の見られない場合に、はじめてIVIGを投与することが行われており、健康保険の適応も認められている。本調査でも、全感染症患者のうち、細菌感染症は小児群、成人群共に40%以上を占めており、さらに術後感染症の多くが細菌感染症であることを考えると、小児群、成人群で各々54%、65%と過半数以上を占めることになる (Fig. 3A)。しかし、細菌やウイルス以外の感染症の患者 (小児群：31%、成人群：27%) にもIVIGが使用されていたことは、補体活性による溶菌、オプソニン効果、中和作用などのIVIGの作用¹³⁾を期待した結果と考えられる。これまでの臨床治験において、エンドトキシンや好中球減少などによる特異的な敗血症に対し、抗生物質とIVIGの併用により死亡率の改善が認められたとの報告がある^{14)~16)}。わが国においても、強力な化学療法の行われた白血病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IVIGが有効であるとの報告がある¹⁷⁾。一方、免疫能が保持されている患者においては特異的な敗血症以外の感染症にはIVIGが無効であるとの報告¹⁸⁾もある。すなわち、これらの報告を勘案すると、IVIGの適正使用の推進には、細菌感染症を中心とした各種感染症、少なくとも好中球の減少を

伴わない症例に対する IVIG の有効性を再評価する必要があると考える。

感染症への IVIG の適応を評価するためには、感染症の重症度を判定する必要がある。しかしながら、感染症の重症度を判定する明確な基準がなく、臨床医の主観による所が大きいのが現状であり、その為に安易に IVIG が使用されている可能性が高いと推察される。本研究では、感染症の重症度の指標になりうる CRP の境界値として小児群 10mg/dl, 成人群 15mg/dl を設定¹⁹⁾し、境界値以上と未満の群に分けて、IVIG の使用実態を調査した。その結果、CRP 境界値以上、すなわちより重症と考えられる群は小児群、成人群で各々 28%、51% と小児群で明らかに低率であった (Fig. 3B)。その反面、CRP 境界値未満、すなわち低・中等症と考えられる群は小児群、成人群で各々 59%、40% に認められた (Fig. 3B)。CRP 値のみを指標として重症感染症を規定した場合には、これらの CRP 境界値未満での IVIG の使用は不適正使用と判断されることになる。しかしながら、ウイルス感染症では一般的に CRP 値と重症度とは必ずしも相関せず、例えば重症であっても CRP 値が高値を示さない可能性もある。実際、本調査においても、ウイルス感染症では CRP 境界値未満の場合でも IVIG が高頻度で使用されていた。また、新生児および乳児の感染症では免疫機構が完全に構築されていないことから重症にもかかわらず CRP 値が低値に留まる場合もある。この様に、CRP 単独では全ての感染症の重症度を推測することは困難である。ただし、本調査では CRP が重症度の指標になりうる細菌感染症が多く占めている中、CRP 境界値未満の症例にもかなり使用されていることが認められた。この結果から、多くの症例で IVIG が不適正に使用されていたと推察される。今後、CRP 値以外に、年齢、白血球数、体温、臓器障害などの各種の指標を含めた感染症の重症度を判定する基準を作成し、IVIG の適正使用を推進する必要があると考える。

特定機能病院群では平成 15 年 4～7 月に包括医療が導入されたため、高額医療が敬遠される可能性がある。小児群に関して、特定機能病院群では

自己免疫疾患の占める割合が 20% であるのに対し、それ以外の病院群では 2 倍強に当たる 48% と高値を示し、使用疾患の約半数を占めていた (Fig. 4A)。特に、この傾向は使用量において顕著で、特定機能病院群の 33% に対し、それ以外の病院群では 77% と大部分を占め (Fig. 4B)、しかもその殆どが川崎病に使用されていた。また、成人群に関しても同様の傾向であり、特に使用量をみると、それ以外の病院群での使用量は特定機能病院群に比べ明らかに多量であった。この様に、包括医療の導入に伴い、高額医療となる IVIG 療法、特に自己免疫疾患に対しては、特定機能病院群ではなく、それ以外の市中の病院群に移行、拡大されてゆくものと推察されることから、今後 IVIG の使用量調査では、これらの点をも考慮することが必要であると考ええる。

本研究は平成 15 年度厚生労働省科学研究の補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業「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」) により行われたものである。

第 53 回総会推薦論文 (本論文の要旨は平成 17 年 5 月 28 日、第 53 回日本輸血学会総会 (浦安) で発表した。)

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) 清水 勝：総括研究報告。血液製剤の使用状況の分析及び需給に関する研究 (主任研究者 清水勝)。平成 12 年度研究報告，2001，1—15。
- 3) Farrugia A and Poulis P：Intravenous immunoglobulin：regulatory perspectives on use and supply. Transfus Med, 11：63—74, 2001。
- 4) 中村好一，屋代真弓，上原里程，他：第 17 回川崎病全国調査成績。小児科診療，67：313—323, 2004。
- 5) 高松純樹：免疫グロブリン製剤。監修者 池田久實。輸血学 理論と展望，北海道大学図書，北海道，2000，81—83。
- 6) 柏崎禎夫，他：ステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎に対するガンマグロブリン大量静注療法の検討。厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班平成 8 年度研究報告書，1996，201—213。
- 7) 日本小児循環器学会学術委員会：川崎病急性期治療のガイドライン。日本小児循環器学会雑誌，20：54—62, 2004。
- 8) Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, et al：Use

- of intravenous γ -globulin for Kawasaki disease : Effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol*, 18 : 19—23, 1997.
- 9) Lang B and Duffy CM : Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16 : 427—442, 2002.
- 10) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force : Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br. J Haematol.*, 120 : 574—596, 2003.
- 11) 日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同神経疾患治療ガイドライン：ギラン・バレー症候群 (GBS) /慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)治療ガイドライン. *神経治療*, 20 : 193—210, 2003.
- 12) Knezevic-Maramica I and Kruskall MS : Intravenous immune globulins : an update for clinicians. *Transfusion*, 43 : 1460—1480, 2003.
- 13) Werdan K : Supplemental immune globulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med*, 37 : 341—349, 1999.
- 14) Schedel I, Dreickhausen U, Nentwig B, et al : Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation. A prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med*, 19 : 1104—1113, 1991.
- 15) Behre G, Ostermann H, Schedel I, et al : Endotoxin concentrations and therapy with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in neutropenic cancer patients with sepsis syndrome : Pilot study and interim analysis of a randomized trial. *Antiinfect Drugs Chemother*, 13 : 129—134, 1995.
- 16) Dominion L, Bianchi V, Imperatori A, et al : High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg*, 13 : 430—434, 1996.
- 17) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨, 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. *日化療会誌*, 48 : 199—217, 2000.
- 18) Werdan K : Pathophysiology of septic shock and multiple organ dysfunction syndrome and various therapeutic approaches with special emphasis on immunoglobulins. *Ther Apher.*, 5 : 115—122, 2001.
- 19) 清水 勝 : 静注用免疫グロブリン. 採血基準の改定と血液製剤の適正使用に関する研究 (主任研究者 清水 勝). 平成 13 年度研究報告, 2002, 65—88.

PRESENT STATUS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) USAGE : SURVEY IN JAPAN

Hidefumi Kato¹⁾, Shigeru Takamoto¹⁾, Motoaki Uruma¹⁾, Takanori Ando¹⁾,
Reiko Niwa¹⁾, Hisami Ikeda²⁾, Kiyoshi Hiruma³⁾, Takayoshi Asai⁴⁾,
Yasutaka Hoshi⁵⁾, Yoshiyuki Kurata⁶⁾ and Masaru Shimizu⁷⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University, ²⁾Hokkaido Red Cross Blood Center,

³⁾Division of Transfusion and Cell Therapy, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital,

⁴⁾Shizuoka Red Cross Blood Center,

⁵⁾Department of Transfusion Medicine, Tokyo Jikei University School of Medicine,

⁶⁾Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital,

⁷⁾Department of Laboratory Medicine, Kyorin University School of Medicine

Background Although intravenous immunoglobulin (IVIG) is widely used in clinical practice, there are no official guidelines for its proper usage in Japan. We have started the preparation of guidelines for appropriate usage of IVIG, firstly by collecting clinical cases treated with IVIG nationwide.

Methods Questionnaires concerning the number of patients treated with IVIG and the amount of IVIG used by disease and age (children and adults) from July to September 2003 were sent to 732 hospitals with more than 400 beds.

Results Replies were obtained from 319 hospitals, of which 268 (36.6%) were suitable for data analysis. The number of patients and the amount of IVIG used were 1,955 cases and 28,684 g for children and 6,615 cases and 142,334 g for adults, respectively. Main diseases in children and adults were infectious diseases (including post-operative infection) in 33% and 73%, autoimmune diseases in 28% and 10%, and immunodeficiency diseases in 16% and 8%, respectively. The differences between them were significant. In particular, Kawasaki disease in children was predominant among autoimmune diseases, representing 44.5% of cases. The amount of IVIG used in children was 60% for autoimmune diseases and 17% for immunodeficiency diseases, while that in adults was 45% for infectious diseases and 35% for autoimmune diseases. Pathogens in these infectious diseases of both children and adults were bacteria in more than half of the cases, and high CRP values as a factor of severe infection were 28% in children (more than 10 mg/dl) and 51% in adults (more than 15 mg/dl).

Conclusions These results indicate that IVIG is mainly used in both autoimmune diseases and infectious diseases, and that IVIG is also used in some non-severe infectious diseases.

Key words : intravenous immunoglobulin, surveillance report, autoimmune disease, infectious disease, CRP
