

## 東京女子医科大学病院における静注用免疫グロブリン (IVIG) 製剤の使用状況について

中林 恭子\* 松田 和樹\* 小林 博人 小野 慎吾 岩崎 拓也  
 久保田友晶 守屋 友美 緒方 康貴 及川 美幸 木下 明美  
 青木 貴子 千野 峰子 岡田 真一 高源 ゆみ 青木 正弘  
 岡本 好雄 今野マユミ 槍澤 大樹 小倉 浩美 菅野 仁

血液製剤やアルブミン製剤はガイドラインで適正使用基準が明確に示されているが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設定されていない。国内血漿由来の IVIG の総供給量は 2010 年度から 2015 年度の 6 年間で 3,800kg から 4,600kg と著明な増加が認められた。一方当院における IVIG 総使用量は 2010 年から 2015 年の 6 年間の平均で 24.1kg であった。IVIG 使用量の多い上位 4 診療科は神経内科, 泌尿器科, 消化器科, 血液内科でそれぞれ全使用量の約 38%, 約 12%, 約 8%, 約 7%, 4 診療科で全体の約 65% であった。使用目的疾患別では重症感染症, 低・無ガンマグロブリン血症より, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 重症筋無力症, ギラン・バレー症候群等の自己免疫疾患に対する使用が多かった。また 2 番目に使用量の多い泌尿器科では, 約 22% が腎移植における脱感作療法目的であることが分かった。今後も適応疾患患者数の増加や IVIG の簡便性等から益々需要が高くなると予想され, 移植医療での IVIG の有用性が示されれば, 更に使用量の増加が見込まれる。将来需給バランスを適正に保つ為にも, 関連学会と協調して適正使用基準を検討することが, 貴重な献血由来原料血漿の有効利用に重要な課題と考えられた。

キーワード：静注用免疫グロブリン (IVIG), 免疫不全, 自己免疫疾患, 腎移植, 脱感作療法

### はじめに

静注用免疫グロブリン (Intravenous Immunoglobulins : IVIG) の使用目的は重症感染症, 低・無ガンマグロブリン血症など液性免疫不全治療に対する使用と, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP), 重症筋無力症 (MG), ギラン・バレー症候群 (GBS), 多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM) などの自己免疫疾患の免疫調整療法の使用がある。

わが国の国内血漿由来の IVIG 製剤の総供給量は 2009 年度までの数年間は 3,300kg 前後であったが, 2010 年度は 3,800kg と増加し, その後も増加傾向が明らかで, 2014 年度は 4,380kg, 2015 年度は 4,600kg に達した。一方, 国内自給率も年々上昇傾向にあり, 2010 年度までは 95% で推移し, 2014 年度は 95.8%, 2015 年度は 95.6% に達している<sup>1)~3)</sup>。

当院における IVIG 製剤総使用量が 2010 年から 2015 年の 6 年間で平均 24,000g であり, わが国の総供給量の 0.6% ほどを占めている<sup>2)3)</sup>。当院の様に単一施設の大学

病院での IVIG 製剤の使用実態が, 今後のわが国における IVIG 製剤の使用展望をみる上での一つの指標となり得ると考えられる。

今回我々は当院における IVIG 製剤の使用量を診療科別, 使用疾患別に集計し, その使用実態を調査し, 文献的考察を加え検討したので報告する。

### 対象と方法

2010 年から 2015 年の 6 年間にわたる当院の IVIG 製剤総使用量および使用目的別使用量を各診療科からの電子カルテによる製剤オーダーを元に部門システムを用いて集計・調査した。

次に過去 6 年間の IVIG 製剤総使用量の多い上位 10 診療科を抽出し, 年間総使用量および使用目的別に, 免疫調整療法に対する使用量と液性免疫不全治療に対する使用量の割合を検討した。更に使用量の最も多かった神経内科については, 疾患別に IVIG 製剤の使用量を算出し, 年次推移を検討した。

次いで使用量の多かった泌尿器科については、IVIG 製剤の使用量の年次推移と、使用目的として多かった腎移植における脱感作療法での使用量の年次推移を検討した。

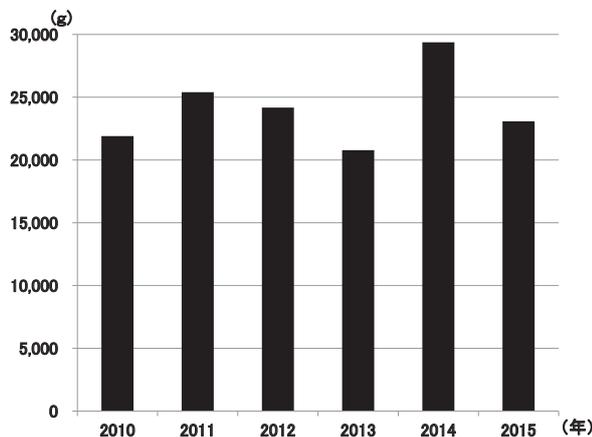


図1 2010年から2015年の全診療科のIVIG製剤の総使用量の年次推移

全診療科の総使用量は、2010年21,907g、2011年25,401g、2012年24,177g、2013年20,784g、2014年29,373g、2015年23,084gであった。年度毎に変動は認められたが、毎年20,000g以上であった。

## 結 果

2010年から2015年の6年間における当院の全診療科の総使用量の年次推移を示した(図1)。全診療科の総使用量は、2010年21,907g、2011年25,401g、2012年24,177g、2013年20,784g、2014年29,373g、2015年23,084gであり、年度毎に変動は認められたが、毎年20,000g以上であった。それぞれ本邦における年間総供給量の0.57%、0.64%、0.59%、0.50%、0.67%、0.50%を占めていた。

次に使用目的別に液性免疫不全治療(重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症)および免疫調整療法(自己免疫疾患)に分けて、IVIG製剤の総使用量の年次推移を示した(図2)。液性免疫不全治療のうち、重症感染症治療には年平均約5,200gが使用されており、年次推移では若干増加傾向は認められたが、低・無ガンマグロブリン血症治療では明らかな使用量の減少を認め、2015年では2011年の17.6%であった。一方、自己免疫疾患に対する免疫調整療法の使用量は、明らかに増加しており、2014年では2011年と比較して、約1.42倍であった。2012年以降は自己免疫疾患に対する総使用量が他の疾患による総使用量を上回って推移している。

当院における2010年から2015年の診療科別IVIG製剤投与患者総実数と総使用量を上位10診療科の順に表1に示した。神経内科、泌尿器科、消化器科、血液

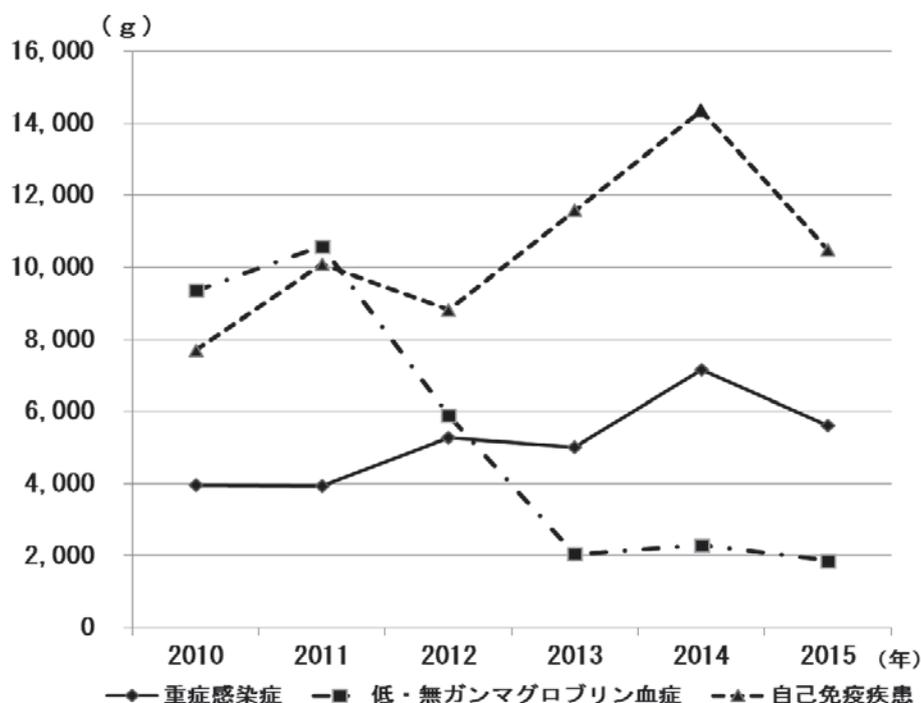


図2 使用目的別に液性免疫不全治療(重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症)、および免疫調整療法(自己免疫疾患)のIVIG製剤の総使用量の年次推移

重症感染症治療での使用量の年次推移は、若干増加傾向が認められたが、低・無ガンマグロブリン血症治療では、明らかな使用量の減少が認められた。また自己免疫疾患での使用量は明らかに増加している。

内科が使用量に関して上位4診療科であり、それぞれ総使用量の37.8%、11.9%、7.8%、7.3%で、これら4診療科で全体の65%ほどを占めていた。

次にIVIIG製剤使用量上位10診療科について、免疫不全（重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症）に対する使用量と免疫調整（自己免疫疾患）に対する使用量の割合を検討したところ（図3）、神経内科、小児科における自己免疫疾患に対する使用が多いことが明らかになった。

表1 2010年から2015年の診療科別IVIIG製剤投与患者総実数と総使用量（上位10診療科）

診療科	患者総実数	総使用量 (g)	%
神経内科	274	54,725	37.8
泌尿器科	392	17,248	11.9
消化器科	555	11,345	7.8
血液内科	307	10,560	7.3
腎臓外科	339	8,215	5.7
救命救急科	397	7,184	5.0
心臓血管外科	381	6,923	4.8
リウマチ内科	134	5,605	3.9
腎臓内科	219	4,890	3.4
小児科	125	3,609	2.5

当院における過去6年間の診療科別IVIIG製剤投与患者総実数と総使用量の上位10診療科を順に示す。神経内科、泌尿器科、消化器科、血液内科が上位4診療科であり、それぞれ総使用量の37.8%、11.9%、7.8%、7.3%で、4診療科で全体の65%ほどを占めた。

また使用量の最も多い神経内科での疾患別使用量の年次推移を示した（図4）。CIDPでの使用が最も多かった。またMGでの使用が2012年から増加が認められた。

次いで使用量の多かった泌尿器科でのIVIIG製剤の使用量の年次推移と、腎移植における脱感作療法に対する使用量の年次推移を図5に示した。

泌尿器科では年間使用量の11.9%を占めているが、そのうち約22.6%は、腎移植における脱感作療法に対する使用であることがわかった。泌尿器科の全使用量は若干減少傾向にあるが、腎移植における脱感作療法に対する使用の割合が増加しており、年間使用量は2012年以降毎年1,000g前後で推移していた。

考 察

1975年にIVIIG製剤が保険適応となって40年余りが経過した。当初は重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症の液性免疫不全の治療が主な使用目的であったが、その後適応疾患が拡大され、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が1985年、CIDPが1999年、GBSが2000年、川崎病が2003年、近年ではPM/DMが2010年、MGが2011年に保険適応疾患となった。

日本輸血細胞治療学会が厚生労働省から委託を受けて実施している血液製剤使用状況実態調査によると、使用状況を施設規模別に解析した結果、2008年を基準にすると、2012年度では赤血球製剤、血小板製剤、新

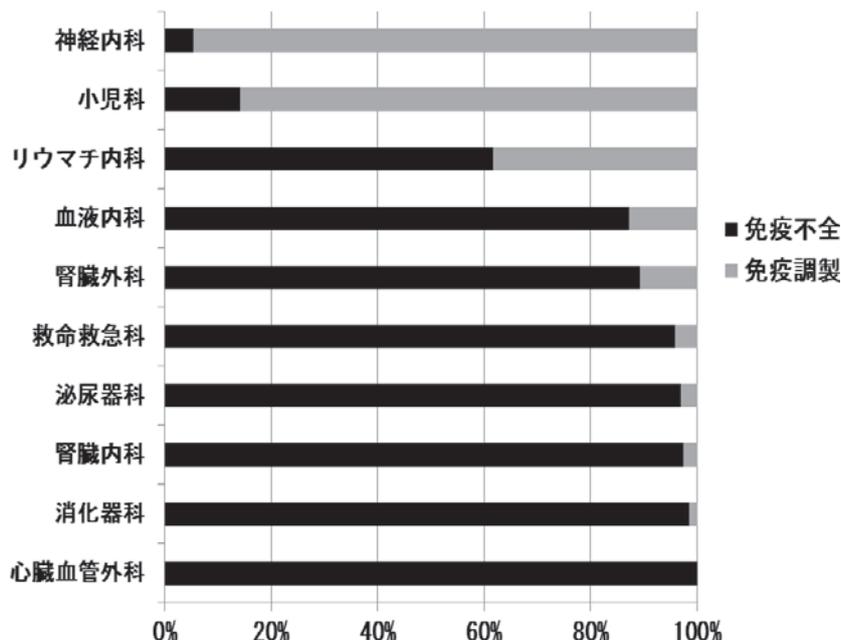


図3 IVIG製剤の使用量上位10診療科について、免疫不全（重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症）に対する使用量と免疫調整（自己免疫疾患）に対する使用量の割合

過去6年間のIVIIG製剤の使用量の多い上位10診療科について免疫不全に対する使用量と免疫調整に対する使用量の割合を示す。神経内科、小児科における免疫調整での使用が多かった。

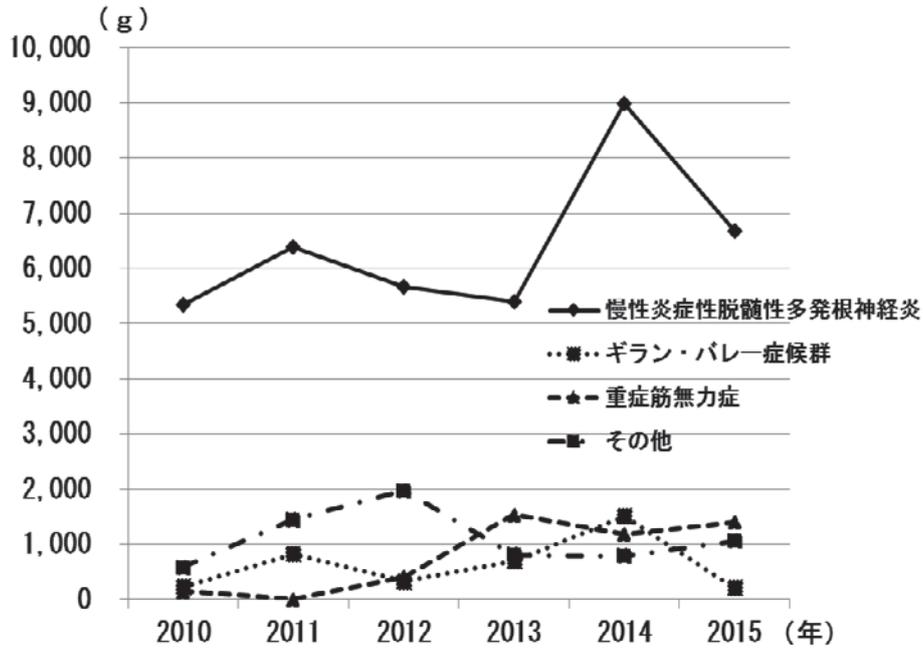


図4 神経内科における疾患別 IVIG 製剤の使用量の年次推移  
 CIDP での使用が最も多かった。また MG での使用が 2012 年から増加が認められた。

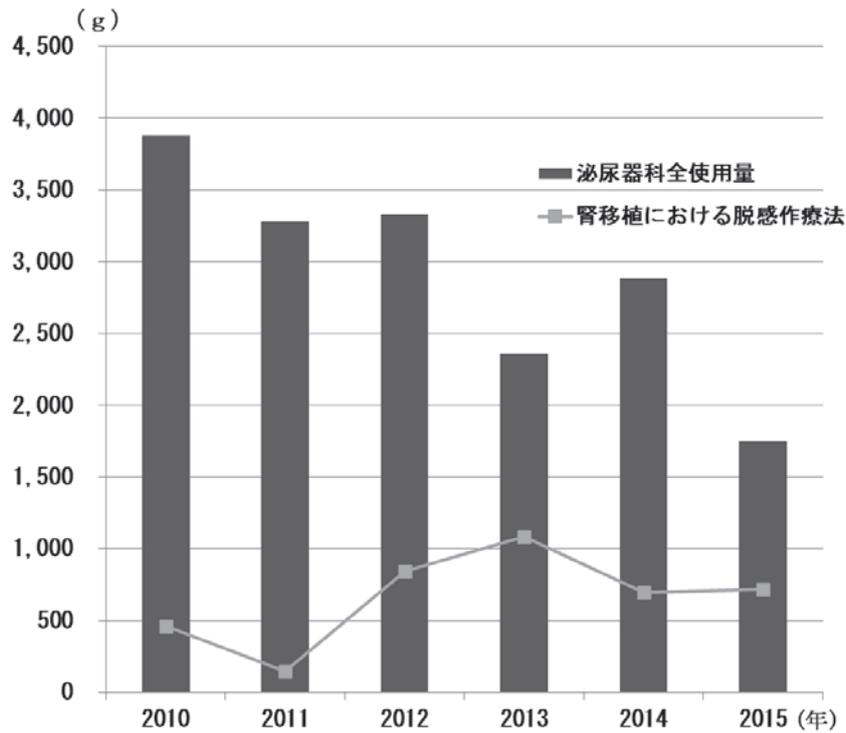


図5 泌尿器科における IVIG 製剤の使用量の年次推移と、腎移植における脱感作療法に対する使用量の年次推移

泌尿器科での IVIG 製剤の使用量の年次推移は腎移植における脱感作療法での使用量の年次推移を示す。

腎移植における脱感作療法に対する年間使用量が 2012 年以降毎年 1,000g 前後で推移している。

鮮凍結血漿, アルブミン製剤, IVIG 製剤は, それぞれ 15.6%, 21.5%, 30.1%, 3.2%, 37.6% の増加率で IVIG 製剤の増加が目立った. 診療科別では神経内科で特に使用が多く, 血液内科, 小児科でも多く使用されていた. 2013 年度では赤血球製剤ではほぼ横ばい, 血小板製剤, 新鮮凍結血漿は微増傾向, アルブミン製剤はほぼ横ばい, IVIG 製剤のみが明らかな増加傾向を示した. 2014 年度では唯一使用量が増加している製剤は IVIG 製剤で, 診療科別でも神経内科で用量が顕著であった. 2015 年度でも使用量の増加傾向は明らかであり, 使用目的は, 病床規模が大きくなると CIDP, GBS, ITP, 川崎病などの免疫機序によって発症する各疾患の治療に用いている医療機関が増加したと報告されている<sup>4)~7)</sup>. 当院でも神経内科での使用量が増加傾向を示し, CIDP での使用が最も多かった. 血液製剤使用状況実態調査と同様に, 当院でも同様の傾向が認められた.

CIDP 治療には①副腎皮質ステロイド薬の投与②IVIG 製剤の投与③血漿交換療法があり, 副腎皮質ステロイド薬, IVIG 療法, 血漿交換療法ともプラセボ対照ランダム化比較対照試験で有効性が示されており, 副腎皮質ステロイド薬と IVIG 療法の間, IVIG 療法と血漿交換療法の間にもそれぞれ有効性に差がないことが示されている. 副腎皮質ステロイド薬は長期にわたり治療に時間がかかり, 糖尿病, 心疾患等では使用上の注意が必要である. また長期使用による副作用も問題とされている. 血漿交換療法は特別な装置や熟練した臨床工学技士の関与が必要となり, 時間や費用もかかる. そのため, 副腎皮質ステロイド薬や血漿交換療法と比較して, 簡便に使用出来る IVIG 製剤が第一選択となる傾向がある. IVIG 製剤による重篤な副作用の頻度は低い, 軽微なものを含めると 2 つの前向きな研究では 30% 以上<sup>8)</sup>, 42.7%<sup>9)</sup>と報告されている. 重篤な副作用として, 先天性 IgA 欠損症患者でのショック, アナフィラキシー様症状, 高齢者, 糖尿病患者, 腎機能障害患者での急性腎不全や IVIG 製剤の大量投与により血液粘稠度が亢進するため, 血栓・塞栓症のリスクが高くなる. 本邦では, 初回標準量である 2,000mg/kg 体重を 5 日間の連続静注 (1 日量 400mg/kg 体重) で投与されるのが一般的である. 有効以上の割合は 65% であり, 無効例には 2 回目の IVIG 療法が考慮される<sup>10)11)</sup>. 全国の CIDP 患者数は, 2010 年 2,328 人, 2014 年 4,633 人と 4 年間で倍増しており<sup>12)</sup>, 今後ますます IVIG 製剤の使用量が増加していくことが予想される.

免疫調整療法の対象疾患として 2 番目に多かった GBS の治療には, 血漿浄化療法 [単純血漿交換 (PE), 二重濾過法 (DFPP), 免疫吸着 (IAPP)] と IVIG 療法があり, とともにグレード A で推奨されている. GBS 発症早期であれば, 免疫調整療法は有効であり, 本邦では IVIG

療法は急性増悪期で歩行困難な重症例に保険適応されている. しかし, 近年では治療の簡便性, 利便性から IVIG 療法が第一治療法として選択されることが多くなっている<sup>10)13)14)</sup>. 標準的な治療方法は 400mg/kg 体重を 1 日量として 5 日間, 連続点滴静注を行う. 初回投与後に, 筋力低下の改善が認められたあと, 再燃することがあり, IVIG 製剤の再投与が保険適応されている. 本邦での統計 (1993~1998 年) では, 人口 10 万人に対して, 1.15 人と推定されている. GBS の 30% は初回 IVIG 療法で改善がみられない治療抵抗例であるが, 発症後 4 週間以内に 2 回目の IVIG 製剤の投与で約 70% の症例で改善が見られることが報告されており, IVIG 製剤の簡便性, 利便性と相まって使用量の増加が予測される.

低・無ガンマグロブリン血症の治療は, 1 回あたりの IVIG 製剤として 200~600mg/kg 体重を 3~4 週毎に投与する. 適切な IVIG 製剤投与により, 通常の日常生活を送ることができる<sup>15)</sup>. 生涯にわたり IgG の補充療法が必要であるが, 本邦でも 2014 年皮下注用免疫グロブリン製剤が発売され, 適切な指導を行うことで在宅投与が可能である. 今後安定期の低・無ガンマグロブリン血症の治療は, 市中病院や在宅医療へ移行し, 大学病院での使用割合は減少していくものと思われる.

また診療科別の自己免疫疾患の使用割合においても, 神経内科が多く, 次いで小児科が続いた. 小児科では 2003 年保険適応となった川崎病での使用が多かった. 治療の多くの場合, 冠動脈瘤の発生を抑える IVIG 大量療法 (2,000mg/kg) と血栓や炎症を抑えるアスピリンとの併用が行われる<sup>15)</sup>. 全国の患者数でも 2010 年 12,800 人, 2014 年 16,000 人と増加傾向を示し<sup>16)</sup>, 今後も患者数の増加が考えられ, ますます IVIG 製剤適応疾患での使用量増加が予想される.

当院では神経内科に次いで IVIG 製剤の使用量の多い科は泌尿器科であり, 年間約 2,900g を使用し全使用量の 11.9% を占めていた. 使用目的を調べると, 腎移植における脱感作療法での使用量が 5% ほどを占めていることがわかった. 腎移植で問題となるのが ABO 不適合腎移植での抗 A 抗体, 抗 B 抗体やドナー特異的抗 HLA 抗体などにより, 重篤な抗体関連拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) の発生である. 拒絶反応は早期に移植腎を失う要因として臨床的に極めて重要な問題となり得る. 脱感作療法での IVIG 療法の作用機序は, 未だ不明な点があるが, 形質細胞抑制, 既存抗体の中和, 補体活性の抑制, 抗炎症性サイトカイン作用などの効果が考えられている<sup>17)18)</sup>. 泌尿器科では AMR を抑制するため脱感作療法として, 免疫抑制剤, 血漿交換療法, IVIG 療法, リツキシマブの使用等を実施していることがわかった.

今回当院における IVIG 製剤の使用実態調査から, 免

疫調整療法での使用量増加が認められ、患者数の増加や IVIG 製剤の利便性等からますます需要が高まることが予想できた。また、現時点では臨床研究での使用ではあるが、泌尿器科では腎移植での脱感作目的での使用を認め、有用性が明らかとなれば、臓器移植領域での IVIG 製剤の需要増加が見込まれることがわかった。

国内自給率 95% 以上を保っている現状ではあるが、今後需要の増加は明らかであり、限りある献血由来原料血漿の有効利用が重要であると思われる。今現在、厚生労働省による使用指針で明確な使用基準が示されていないことから、日本輸血・細胞治療学会や関連学会と協調して適正使用基準を検討していくことが望まれる。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし

## 文 献

- 1) 公益財団法人血液製剤調査機構：血液製剤調査機構だより, No124：3—5, 2011.
- 2) 平成 28 年度の血液製剤の安定供給に関する計画（案）平成 27 年度 第 2 回血液事業部会, 2016. 3. 2.
- 3) 平成 29 年度の血液製剤の安定供給に関する計画（案）平成 28 年度 第 3 回血液事業部会, 2017. 3. 1.
- 4) 牧野茂義, 田中朝志, 紀野修一, 他：2012 年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告, 日本輸血細胞治療学会誌, 59 (6)：832—841, 2013.
- 5) 田中朝志, 牧野茂義, 紀野修一, 他：2013 年度日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告, 日本輸血細胞治療学会誌, 60 (6)：600—608, 2014.
- 6) 菅野 仁, 牧野茂義, 北澤淳一, 他：2014 年度日本における輸血管理体制と血液製剤使用実態調査報告, 日本輸血細胞治療学会誌, 61 (6)：529—538, 2015.
- 7) 菅野 仁, 牧野茂義, 北澤淳一, 他：2015 年度日本における輸血管理体制と血液製剤使用実態調査報告, 日本輸血細胞治療学会誌, 62 (6)：718—728, 2016.
- 8) Stangle M, Kiefer R, Pette M, et al: Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders. *J Neurol*, 250: 818—821, 2003.
- 9) Wittstock M, Benecke R, Zettl UK, et al: Therapy with Intravenous Immunoglobulins: Complications and Side-Effects. *Eur Neurol*, 50: 172—175, 2003.
- 10) 日本神経治療学会指針作成委員会：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. *神経治療学*, 20(2)：193—210, 2003.
- 11) 日本神経学会：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013, 66—130.
- 12) 難病情報センター：特定疾患医療受給者証所持者数. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- 13) 日本神経学会：ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013, 81—159.
- 14) 西本弘幸, 結城伸泰：Guillain-Barré 症候群に対する免疫グロブリン大量静注療法：健康保険適応後の治療方針の変化. *臨床神経学*, 44 (9)：633—635, 2004.
- 15) 正岡 徹：静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック, メディカルレビュー社, 大阪, 2015. 3.
- 16) 川崎病全国調査担当グループ：第 23 回川崎病全国調査成績, 日本川崎病研究センター, 2015. 9.
- 17) 乾 政志：抗体陽性例の腎移植. *泌尿器外科*, 26(11)：1657—1660, 2013.
- 18) 角田洋一, 山口誓司, 佐田正晴, 他：腎移植後の抗体関連型拒絶反応に対する経静脈性免疫グロブリン投与および血漿交換併用療法の経験. *移植*, 42 (6)：561—566, 2007.

## **SURVEY OF THE STATUS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN (IVIG) PRODUCTS: TRANSITION IN RECENT YEARS AT TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL**

*Kyoko Nakabayashi* \*, *Kazuki Matsuda* \*, *Hirohito Kobayashi*, *Shingo Ono*, *Takuya Iwasaki*,  
*Tomoaki Kubota*, *Tomomi Moriya*, *Yasutaka Ogata*, *Miyuki Oikawa*, *Akemi Kinoshita*, *Takako Aoki*,  
*Mineko Chino*, *Shin-ichi Okada*, *Yumi Kohgen*, *Masahiro Aoki*, *Yoshio Okamoto*, *Mayumi Konno*,  
*Taiju Utsugisawa*, *Hiromi Ogura* and *Hitoshi Kanno*

Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

### **Abstract:**

The guidelines for proper use of blood products and albumin are widely used in Japan. However, there is currently no standard guideline for intravenous immunoglobulins (IVIGs). Total supply of IVIGs is increasing with each year in Japan. Recently, the average consumption of IVIGs in Tokyo Women's Medical University Hospital was about 24 kg/year. The Departments of Neurology, Urology and Gastroenterology used approximately 38%, 12%, and 8% of the hospital's total IVIG supply, respectively. According to the survey, the recent change in the amount of IVIGs used varied for different diseases: use for humoral immunodeficiency decreased dramatically, while use for autoimmune diseases increased. In addition, IVIGs were used for desensitization therapy for renal transplantation in the Department of Urology. As the number of patients with autoimmune diseases increases, along with the availability and convenience of IVIGs, demands for IVIGs will also rise. Furthermore, demonstrated usefulness of IVIGs in organ transplantation will also increase demand. To maintain the demand-supply balance of IVIGs and to effectively use blood donation-derived plasma in Japan, we propose that the Japanese Association of Blood Transfusion and Cell Therapy and related associations cooperate to ensure the proper use of IVIG products.

### **Keywords:**

Intravenous immunoglobulin, immune deficiency, autoimmune disease, renal transplantation, desensitization therapy

\* Both authors contributed equally to this work.