

奈良県における静注用免疫グロブリン製剤 (IVIG) の使用動向

久保 政之¹⁾ 櫻井 嘉彦¹⁾²⁾ 長谷川真弓¹⁾ 中村 文彦³⁾⁵⁾ 中森 正晃⁴⁾⁵⁾
高橋 幸博²⁾⁵⁾ 松本 雅則¹⁾⁵⁾

キーワード：質問票，静注用免疫グロブリン製剤，脳神経内科，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎，
合同輸血療法委員会

はじめに

わが国の血漿分画製剤の使用状況の実態調査によれば，近年，アルブミン製剤の使用量が減少傾向にある一方で，静注用免疫グロブリン製剤 (intravenous immunoglobulin : IVIG) の使用量が2010年以降年々増加している¹⁾。一病床あたりの使用量も増加しており，特に大規模施設においてその傾向が顕著である²⁾。世界的にも同様の傾向がみられ，続発性免疫不全症および神経系疾患に対する使用量の増大に加えて，発展途上国における原発性免疫不全症の診断の進歩があいまって，需給逼迫をもたらすとされている³⁾。

免疫グロブリン療法は1952年に原発性免疫不全症に対して行われたことに始まり⁴⁾，その後，重症感染症や自己免疫疾患などにも用いられるようになったが，近年の新たな適応疾患の拡大に伴って，使用量が増加した可能性が指摘されている⁵⁾。日本輸血・細胞治療学会は，輸血用血液製剤が供給された全国の医療施設を対象に，2008年から血漿分画製剤を含む血液製剤使用実態調査を実施しており，IVIG使用量増大の一端が明らかとなってきてはいるが，回答率が輸血実績のある施設の50%前後にとどまっている²⁾⁶⁾。そこで，奈良県合同輸血療法委員会では，全国レベルでの使用動向に照らし，奈良県でのIVIG使用実態を明らかにするために，県内の医療施設に対して，過去3年間の施設別のIVIG総使用量および診療科別，疾患別の使用量を調査した。

対象及び方法

2019年9月に，奈良県病院名簿に登録された全医療

機関77施設に対して，2016年度から2018年度までのIVIGの使用状況について質問票による調査を実施した (図1)。

医療機関は，一般病床数により施設規模を3群 (大：400床以上，中：200床以上400床未満，小：200床未満) に分類し，解析した。なお，本調査では特に言及しない限り，病床は，療養病床と精神病床を除き，感染病床および結核病床を含む一般病床のこととした。

診療科での解析は，主としてIVIGを使用する診療科を中心に分類した。内科は，「血液内科」，「脳神経内科」，「脳神経内科と血液内科を除いた「その他内科」の3つに分類した。内科以外の診療科として，「外科 (消化器外科，脳神経外科，胸部心臓血管外科)」，「小児科」，および「その他」とした。

疾患別の調査は，2018年時点でIVIGの適応を有するすべての疾患を対象とした (図1)。また，多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis : PM/DM)，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP)，全身型重症筋無力症，ギラン・バレー症候群，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症をまとめて神経・筋疾患として解析した。天疱瘡，水疱性類天疱瘡，ステイブンス・ジョンソン症候群は，まとめて皮膚疾患とした。

結 果

1. 回答結果

回答は全77施設中62施設から得られた (80.5%)。病床数で見ると，当県内の全病床16,224床のうち，回

1) 奈良県立医科大学輸血部

2) 奈良県赤十字血液センター

3) 奈良県総合医療センター臨床検査部

4) 奈良県福祉医療部医療政策局薬務課

5) 奈良県合同輸血療法委員会

[受付日：2021年12月28日，受理日：2022年2月25日]

令和元年9月
奈良県同輸血療法委員会

静注人免疫グロブリン製剤に関するアンケート調査

以下、アンケートへのご協力を宜しく申し上げます。なお、調査項目1～5すべてにご回答いただきたく存じますが、項目5につきましては施設により調査困難な場合には無記載でも結構です。

施設名 _____ 病床数(_____ 床)

静注人免疫グロブリン製剤管理部門名 _____

アンケート回答者所属・氏名 _____

連絡先: TEL _____

Eメールアドレス _____

1. 過去3年間の静注人免疫グロブリン製剤の診療科別使用量(単位: g)

(内科に関しては施設により分類困難な場合には「その他 内科」にまとめてご記載ください)

診療科		平成30年度	平成29年度	平成28年度
内科	脳神経内科			
	血液内科			
	その他 内科			
外科(消化器外科、脳神経外科、胸部・心臓血管外科)				
小児科				
その他(皮膚科など)				
総使用量(施設全体)				

2. 平成30年度に使用量が多い上位の診療科を具体的に記載してください。(例: 脳神経内科)

1位: _____ 2位: _____ 3位: _____

3. 貴施設の静注人免疫グロブリン製剤の使用量について、今後の動向とその理由を記載してください。

(①～③を選択いただき、①、③の場合は率についても該当するものに○をつけてください。)

① 増加する (増加率: 10%未満 ・ 10～19% ・ 20%以上)

② 横ばい

③ 減少する (減少率: 10%未満 ・ 10～19% ・ 20%以上)

理由: _____

4. 3で回答いただきました使用動向に特に影響を及ぼす疾患名を記載してください。(複数回答可) 疾患名: _____

5. 過去3年間の静注人免疫グロブリン製剤の疾患別使用量(単位: g)

疾患	平成30年度	平成29年度	平成28年度
① 低並びに無ガンマグロブリン血症			
② 血清IgG2値の低下を伴う、肺炎球菌又はインフルエンザ菌を起炎菌とする急性中耳炎、急性気管支炎又は肺炎の発症抑制			
③ 重症感染症における抗生剤との併用			
④ 特発性血小板減少性紫斑病			
⑤ 川崎病の急性期			
⑥ 多発筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善			
⑦ 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善、運動機能低下の進行抑制			
⑧ 全身型重症筋無力症			
⑨ ギラン・バレー症候群			
⑩ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における神経障害の改善			
⑪ 天疱瘡			
⑫ 水疱性類天疱瘡			
⑬ ステアープンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症			

(ご意見等)

ご協力ありがとうございました。

図1 アンケート調査票

答が得られた施設が占める割合は80.9% (13,124床)、一般病床に限れば94.1% (10,462床中9,841床)であった。規模別では、小規模: 48/63施設(76.2%)、中規模: 10/10施設(100%)、大規模: 4/4施設(100%)から回答が得られた。

2. IVIG使用量

2.1 使用量の年度別推移

質問票回答62施設より得られた結果から、奈良県内のIVIG総使用量は、2016年度49,729.25g、2017年度51,685g、2018年度56,444.5gと年々増加し、3年間で1.14倍、量にして6,715.25gの増加であった。施設規模群別にみると、200床未満の小規模施設群では使用量が減少していたが、400床以上の大規模施設群においては7,961gの増加を認めた(図2A)。

また、一病床あたりのIVIG使用量も同様に2016年度4.73g、2017年度4.91g、2018年度5.37gと増加傾向であった。施設規模別にみると、使用量と同様に一病床あたりの使用量も小規模施設では減少しているのに対して、大規模施設において顕著な増加を認めた(図

2B)。

2.2 診療科別IVIG使用量

診療科別の使用量についても同じく62施設から回答が得られた。2018年単年度の診療科別使用量の総使用量に占める割合は、脳神経内科、次いで、血液内科、小児科となっており、3科で全体の71.4%を占めた(図3)。年次推移では、脳神経内科の使用量は、2016年度の18,747.5gから2018年度には23,935gと3年間で1.28倍、5,187.5gの増加を認めた。これは上述した3年間の全科総増加量6,715.25gの77.2%を占めるが、脳神経内科に次いで使用量の多い血液内科および小児科では3年間ほぼ横ばいであった(図4)。

2.3 疾患別IVIG使用量

疾患別使用量については、全77施設中51施設(66.2%)から回答を得た。2018年単年度の疾患別IVIG使用量の総使用量に占める割合は、神経・筋疾患が全体の48.5%を占め、次いで重症感染症、低・無ガンマグロブリン血症、川崎病、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)、皮膚疾患の順であっ

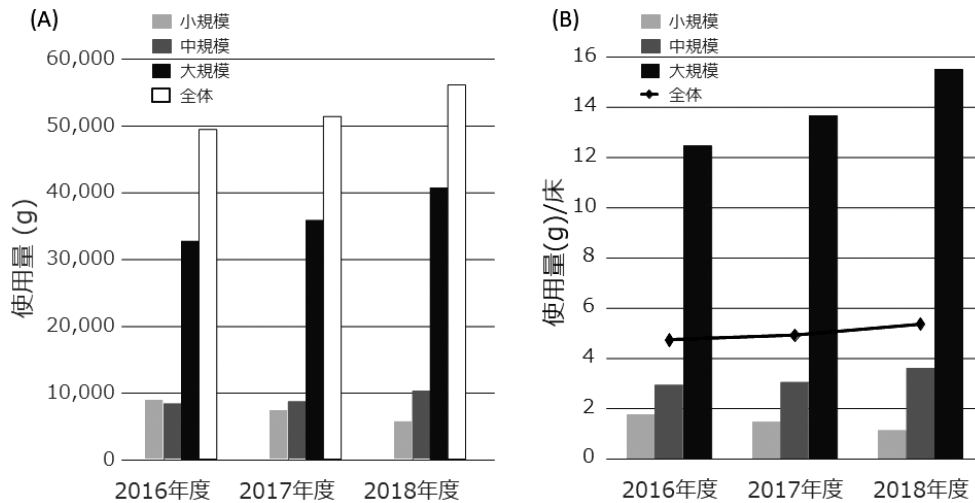


図2 (A) 施設規模群別 IVIG 使用量の推移 小規模施設：一般病床 200 床未満 中規模施設：200 床以上 400 床未満 大規模施設：400 床以上
(B) 一病床（一般病床）あたりの IVIG 使用量の推移 小規模施設：一般病床 200 床未満 中規模施設：200 床以上 400 床未満 大規模施設：400 床以上

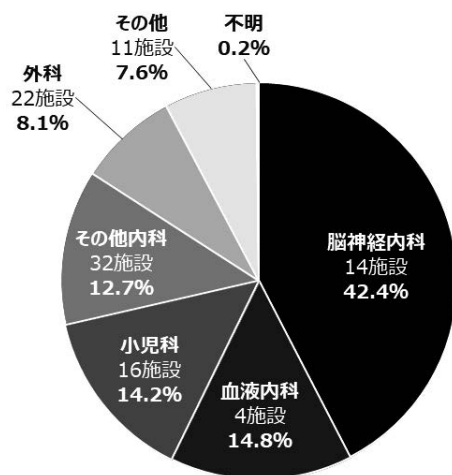


図3 診療科別 IVIG 使用量 (2018 年度)

た (図5). 年次推移では、使用量は重症感染症、ITP については低下しており、低・無ガンマグロブリン血症、川崎病、皮膚疾患は緩徐な増加にとどまった。一方、神経・筋疾患では、2016 年の 14,777.5g から 2018 年には 24,809g と 3 年間で 1.68 倍、量にして 10,031.5g の増加を認めた (図6)。

2.4 神経・筋疾患における IVIG 使用量

神経・筋疾患に対する IVIG は、それぞれの疾患ごとに 3~6 施設と限られた施設でのみ用いられていた。疾患別では、各年度とも CIDP に対する使用が最も多く、2016 年の 7,467.5g から 2018 年には 12,012.5g へ 1.61 倍に増加した (図7)。神経・筋疾患全体でみた 3 年間の IVIG 使用量増加のうち 45.3% が CIDP によるものであった。

一方で、PM/DM は 2018 年度でも 3,545g と CIDP

の 30% 弱の IVIG 使用量であったが、2016 年度の 852.5g から 3 年間で 4.16 倍、量にして 2,692.5g の増加を示し、神経・筋疾患全体の IVIG 使用量増加のうち 26.8% に寄与していた。

2.5 皮膚疾患における使用量

各疾患 1~5 施設と限られた施設でのみ用いられていた。類天疱瘡での使用が最も多く、2016 年度から 2017 年度にかけては増加していたが、2017 年度と 2018 年度の使用量は横ばいであった。

考 察

今回実施した調査の結果、全国調査の傾向²⁾と同様に、奈良県においても IVIG の使用量は、全体としても、一病床あたりとしても増加しており、特に 400 床以上の大規模施設での使用量増加が顕著であった。

診療科別では脳神経内科、血液内科、小児科の順に使用量が多く、3 科で全体の約 70% を占めていた。年次推移では、血液内科、小児科ではほぼ不変であったが、脳神経内科での使用量の増加が明らかとなった。また、疾患別では、神経・筋疾患が全体の約半分を占め、年次推移でも神経・筋疾患の使用量の増加が顕著であった。神経・筋疾患をさらに個々の疾患レベルで検討すると、CIDP に対する使用量が最多であり、かつ年々増加していることが判明した。また、PM/DM の使用量は CIDP の 30% 程度と少ないものの、その増加は著しいものがあつた。これらの結果は、脳神経内科における神経・筋疾患に対する使用が、近年の IVIG 使用量の増加を招いていることを示すものである。

さらに、IVIG 使用量の増加の要因として、患者数の増加によってもたらされる可能性が指摘されている⁷⁾。

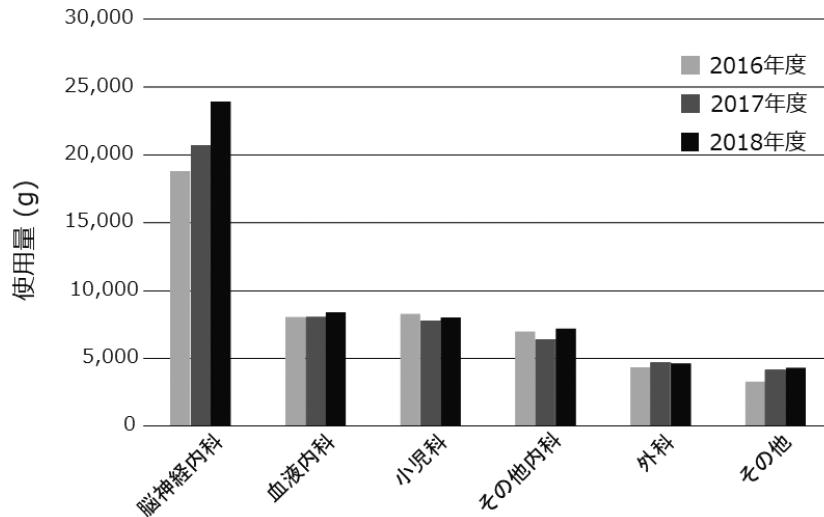


図4 診療科別 IVIG 使用量の推移

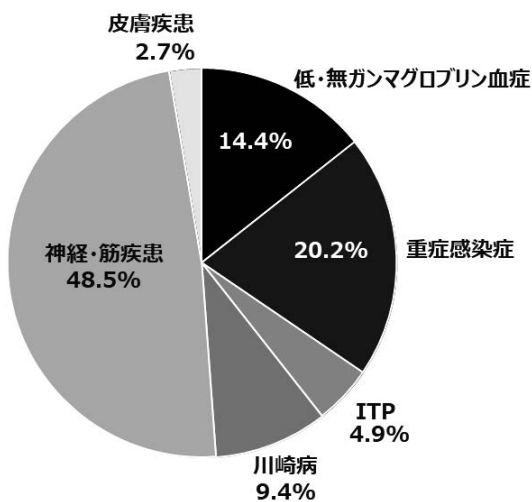


図5 疾患別 IVIG 使用量 (2018年度) 神経・筋疾患および皮膚疾患についてはそれぞれまとめて1群とした。
ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

しかしながら、特定疾患医療受給者証所持者数によると⁸⁾、当県の特定疾患医療受給者証所持者数は、PM/DMは2016年度末の310名から2018年度末には326名と微増であり、また、CIDPでは69名から53名に減少していた。特定疾患医療受給者証所持者数が患者数を完全に反映するものではないとしても、調査期間中に著明な増加があったとは考えにくく、よって、CIDPにおけるIVIG使用量の増加は、本調査期間中に生じた治療法の変化によりもたらされた可能性が高い。IVIGは、1999年にCIDP活動期の導入療法として保険適用となっていたが、2016年末に、寛解後の運動機能低下の進行抑制を目的として3週ごとに投与する維持療法が適用となった。当初は一社の製剤だけであったが、2018年2月には他社の製剤も適用となった。さらに同年6月には濃厚10%製剤が上市され、投与時間の短縮

が可能となったため、外来での施行が可能となるなどして維持療法の拡大につながった可能性がある。今回の調査には含まれていないが、皮下注免疫グロブリン製剤 (subcutaneous immunoglobulin : SCIG) が2019年にCIDPに対し保険適用を取得したため、在宅自己注射も普及しつつあるものと思われ、今後の展開が注目される。

一方で、PM/DM治療におけるIVIG使用量増大の原因は不明である。2020年に公表された全国のIVIG使用実態調査において、PM/DMに対しIVIGを使用する施設数が増加していることは指摘されているが¹⁾、その使用量については言及されていない。本調査でも、2016年度は3施設であったのが、2018年度は5施設に増加していたが、IVIG使用量増加分は、ほとんどが既存3施設の増加によるものであった。

わが国でのIVIGの原料血漿は主として国内献血由来となっている。B型肝炎など特定の疾患に対して高力価の抗体をもつ特殊IVIGの原料血漿はなお海外への依存度が高いものの、IVIGとしての国内自給率は2017年度には94.8%に達していた⁹⁾。しかし、本研究の調査終了後の2019年には、IVIG使用量が需要予測を大幅に上回り、緊急輸入を余儀なくされた¹⁰⁾。需要増大の原因と考えられたCIDPについては、IVIG使用量は継続的に増加傾向にはあったものの有意なものではなかったとされており、濃厚10%製剤の上市によって、継続的定期投与を必要とする免疫不全症において使用量が急増したためとされている¹⁰⁾。本研究では、低・無ガンマグロブリン血症によるIVIG使用量の増加はみられなかったが、その後の推移については注目する必要があると思われる。

今回の調査は、当県内のIVIGの使用実態に即したものにすべく、輸血用血液製剤供給実績の有無にかかわ

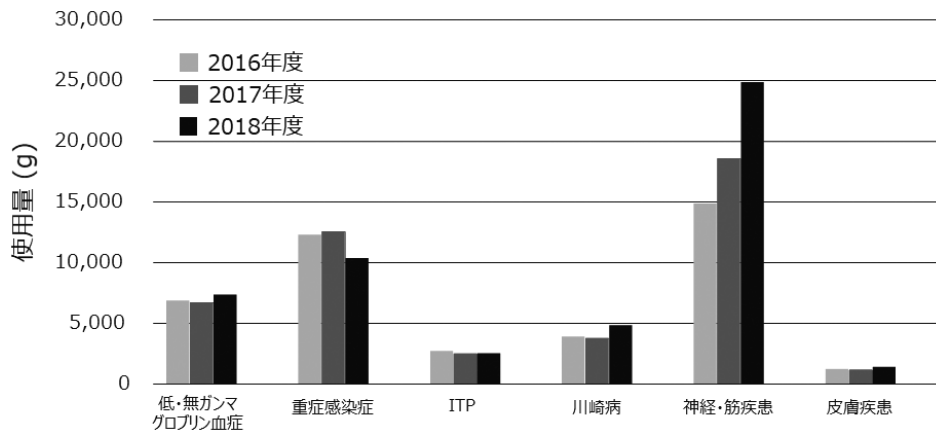


図6 疾患別 IVIG 使用量の推移 ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

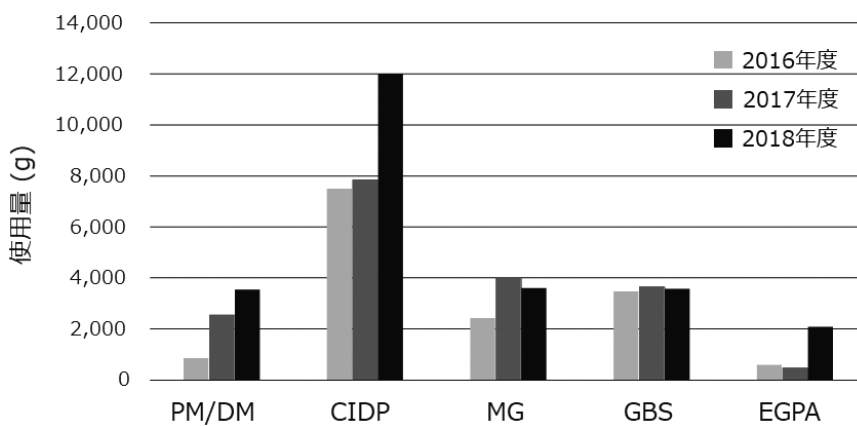


図7 神経・筋疾患群における疾患別 IVIG 使用量の推移 (2018 年度) PM/DM : polymyositis/dermatomyositis, CIDP : chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MG : myasthenia gravis, GBS : Guillain-Barre syndrome, EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

らず、病院名簿に登録されたすべての施設を対象として行った。その結果、一般病床の 94.1% をカバーする調査を実施することができた。また、使用場所として入院・外来の区別をつけていないため、外来での使用実績も反映されているものと思われる。今回の調査期間は、CIDP 治療の変遷期にあたるとともに、濃厚 10% 製剤の登場した時期でもあり、IVIG 使用量の推移はこれらの影響を受けているものと考えられる。変化の傾向は捉えられたと考えているが、SCIG については検討しておらず、濃厚 10% 製剤や SCIG がどの程度用いられているのかは不明である。免疫グロブリン製剤全体の需要が安定するまでは、今後も使用動向を注意深く見守っていく必要がある。

結 語

本調査の結果から、奈良県における IVIG 使用量の増加は、適応となる疾患の拡大に加えて、CIDP 治療における運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法と

いった使用方法の変化を反映しているものと思われる。免疫グロブリン製剤は、従来の IVIG のみならず、濃厚 10% 製剤、さらには SCIG も選択肢となったため、患者の状況に応じた使い分けが可能となっており、さらに使用量が増加する可能性がある。今後もその動向に留意したい。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：本調査にあたり、ご指導いただきました奈良県立医科大学脳神経内科学教授杉江和馬先生ならびに皮膚科学講師宮川史先生に感謝いたします。また、本調査にご協力いただきました奈良県の医療関係者の皆様へ心より感謝の意を表します。研究をまとめるにあたり、ご協力いただきました奈良県赤十字血液センター品質情報課山根敏子氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 牧野茂義, 菅野 仁, 岡本好雄, 他: 改善されてきたわが国の輸血医療, その現状と課題～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～. 日本輸血・細胞治療学会誌, 66: 619—628, 2020.
- 2) 菅野 仁, 岡本好雄, 北澤淳一, 他: 2017年日本における血液製剤使用実態と輸血管理体制の調査報告. 日本輸血・細胞治療学会誌, 64: 752—760, 2018.
- 3) Prevot J, Jolles S: Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 20: 557—564, 2020.
- 4) Bruton OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 9: 722—728, 1952.
- 5) 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: 529—538, 2015.
- 6) 牧野茂義, 田中朝志, 高橋孝喜, 他: 輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書—輸血管理体制と血液使用状況に関する2005年度調査と2008年度調査の比較検討—. 日本輸血・細胞治療学会誌, 56: 515—521, 2010.
- 7) 木村洋一: 国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び, 日米における原料血漿の確保状況と分画事業者の対応について. 平成31年度～令和2年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 総合分担研究報告(6): 94—108.
- 8) 難病情報センター: 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354> (2021年12月15日現在).
- 9) 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課: 平成30年度血液事業報告.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000488652.pdf> (2021年12月15日現在).
- 10) Sugawa M, Sagawa K, Ohyama K, et al: Increased use of immunoglobulin preparations and its factors in Japan. *Jpn J Transf Cell Ther*, 67: 9—20, 2021.

SURVEY ON TRENDS IN THE USAGE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS IN NARA PREFECTURE

Masayuki Kubo¹⁾, Yoshihiko Sakurai¹⁾²⁾, Mayumi Hasegawa¹⁾, Fumihiko Nakamura³⁾⁵⁾, Masaaki Nakamori⁴⁾⁵⁾, Yukihiro Takahashi²⁾⁵⁾ and Masanori Matsumoto¹⁾⁵⁾

¹⁾Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

²⁾Japanese Red Cross Nara Blood Center

³⁾Department of Clinical Laboratory, Nara Prefecture General Medical Center

⁴⁾Medical and Pharmaceutical Division, Nara Prefecture

⁵⁾The Joint Transfusion Committee in Nara Prefecture

Keywords:

questionnaire survey, intravenous immunoglobulin, neurology, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, The Joint Transfusion Committee