

当院における免疫グロブリン製剤の使用状況：同種造血幹細胞移植の治療成績の影響

黒澤 修兵¹⁾ 原口 京子¹⁾ 庄子 美咲¹⁾ 鈴木 里菜¹⁾ 石和田萌笑¹⁾
 本間柚乃香¹⁾ 河合美由子¹⁾ 渡邊 玲¹⁾ 飯村 稜子¹⁾ 石橋小百合¹⁾
 佐久間香枝¹⁾ 成島 清美¹⁾ 西村美佐子¹⁾ 西澤 綾²⁾ 太田 哲人³⁾
 下山 達⁴⁾ 瀬戸口京吾⁵⁾ 三浦 義治⁶⁾ 土岐 典子⁷⁾ 奥山 美樹¹⁾

本研究では当院で最近10年間に使用された免疫グロブリン製剤の使用量を調査した。年間使用量は2014年度5,330gから2020年度11,645gまで上昇し、2023年度7,972gであった。診療科は全年度で血液内科が最多を占めた。病名は低ガンマグロブリン血症または重症感染症(53,437g)、Guillain-Barre症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎(16,970g)の順が多かった。同種造血幹細胞移植の症例に対する使用は2018年度5,935gと最も多かったが、2023年度2,430gまで減少した。同種移植症例のうち急性移植片対宿主病(GVHD)、慢性GVHDを合併した症例は、2014年度47%（うち免疫グロブリン製剤を使用した症例39%）、35%（26%）であったが、2022年度36%（19%）、7%（3%）まで減少した。GVHDの治療進歩による二次性低ガンマグロブリン血症の減少が、当院の使用量減少に影響したと推測された。免疫グロブリン製剤の適応疾患は多岐に及ぶが、関連する治療法の変化を把握することも適正使用推進に重要と考えられる。

キーワード：免疫グロブリン、低ガンマグロブリン血症、造血幹細胞移植、CAR-T細胞療法、Guillain-Barre症候群

緒 言

免疫グロブリンはヒトの分離血漿から精製され、医薬品として幅広く利用されている。全国の免疫グロブリン製剤の供給量は年々増加しており、令和6年度血液事業報告によると2005年度には年間3,497kgであったが、2023年度には7,074kgまで上昇した¹⁾。一方で、国内自給率は2007年度以降は95%台を維持してきたものの、供給量の急激な増加に国内製造が追いつかず、2019年度以降は慢性炎症性脱髄性多発神経炎の適応拡大もあり減少傾向となり、2023年度には75.3%まで低下した。安全な血液製剤の安定供給を確保することを目的とした「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）」では、血液製剤の国内自給及び安

定供給が基本理念として掲げられているため、自給率低下は注視すべき課題である。また他の血液製剤やアルブミン製剤に関しては日本輸血・細胞治療学会から使用指針が公表されているが、免疫グロブリン製剤に関しては適応疾患ごとにガイドラインは作成されているものの、免疫グロブリン製剤だけの使用指針は未だに公表されていない。

当院は2013年より造血幹細胞移植推進拠点病院に認定され、2020年よりChimeric antigen receptor (CAR)-T細胞療法も実施しており、移植後の低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤を多く使用している。免疫グロブリン製剤の適正使用の推進には、その使用実態の把握が不可欠であり、特に血液疾患領域

1) がん・感染症センター都立駒込病院輸血・細胞治療科

2) がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科

3) がん・感染症センター都立駒込病院腎臓内科

4) がん・感染症センター都立駒込病院腫瘍内科

5) がん・感染症センター都立駒込病院膠原病科

6) がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

7) がん・感染症センター都立駒込病院血液内科

連絡責任者：黒澤 修兵, E-mail : shuhei_kurosawa@tmhp.jp

〔受付日：2025年3月24日、受理日：2025年6月3日〕

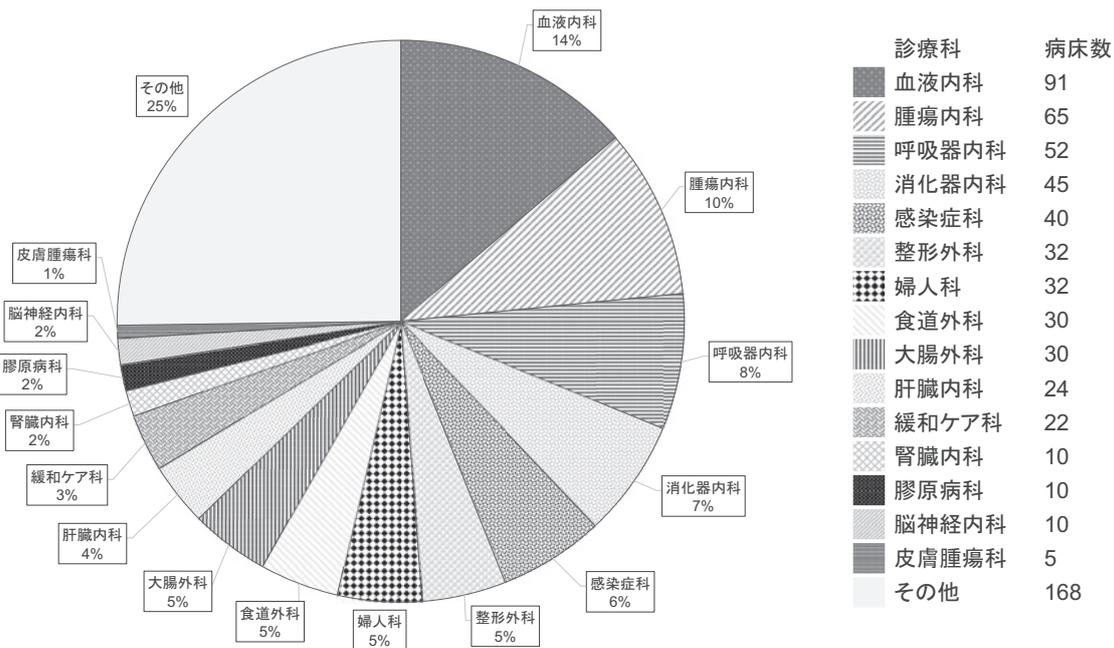


図1 当院の各診療科の病床数と内訳

における適応や投与動向を明確にすることは、今後の医療資源の適正配分や治療戦略の最適化に寄与すると考えられる。本研究では当院における最近10年間の免疫グロブリン製剤の使用状況を調査した。

方法

本研究の実施にあたっては、がん・感染症センター都立駒込病院の倫理委員会の承認を得た（受付番号：3359）。当院で2014年4月から2024年3月に使用された免疫グロブリン製剤の総使用量（g）、製剤種類、診療科、適応疾患を電子カルテの情報を基に、年度ごとに集計した。当院の病床数は2024年12月時点で血液内科が91床と最も多く、次いで腫瘍内科が65床となっている（図1）。血液疾患に関しては、主に血液内科が白血病と骨髄腫を、腫瘍内科が悪性リンパ腫を診療している。2014年度から2023年度までの造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法の実施件数を図2に示す。当院の診療体制を加味して、造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法を実施された症例に対する使用状況も調査した。年度ごとに免疫グロブリン製剤の使用量を算出し、低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤を使用した症例数と造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法の実施件数に対する使用率を算出した。造血幹細胞移植は同種移植と自家移植に分けて解析した。

当院では同種移植後の低ガンマグロブリン血症に対して、血清IgG濃度400~500mg/dlを維持することを目標に免疫グロブリン製剤の補充療法を行った²⁾。同種移植後の合併症が免疫グロブリン製剤の使用に与える

影響を検証するため、移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）とサイトメガロウイルス（cytomegalovirus, CMV）感染症を合併した症例における免疫グロブリン製剤の使用率を算出した。急性GVHDと慢性GVHDの診断は既報に従った³⁾⁴⁾。CMV再活性化はC7-HRP法による抗原血症で診断し、CMV感染症は侵襲部位あるいは臓器に由来する症候に加えて、侵襲部位あるいは臓器のCMV感染によって診断した⁵⁾⁶⁾。

結果

図3に2014年度から2023年度までの10年間における当院の免疫グロブリン製剤の使用量を示す。大部分が静注製剤であり、皮下注製剤の使用は2019年度の100g（1.0%）と2023年度の24g（0.3%）のみであった。総使用量は2014年度5,330gから2020年度11,645gまで増加したが、2023年には7,972gまで減少した（図3A）。製剤種類は累計で献血ポリグロビンN（52,320g）、献血ヴェノグロブリンIH（24,043g）、献血グロベニンI（10,143g）、献血ベニロン-I（2,760g）の順に多かった（図3B）。2014年度から2022年度までは献血ポリグロビンNが最多であったが、2023年度は献血ヴェノグロブリンIH（5,090g）が献血ポリグロビンN（2,105g）を上回った。

診療科は累計で血液内科（49,848g）、脳神経内科（21,908g）、膠原病科（9,480g）、腫瘍内科（3,986g）、腎臓内科（1,710g）、皮膚腫瘍科（1,063g）の順に多かった（図3C）。各年度においても血液内科の使用が最も多く、2014年度は全体の83.1%（4,428g）を占めていたが、2023

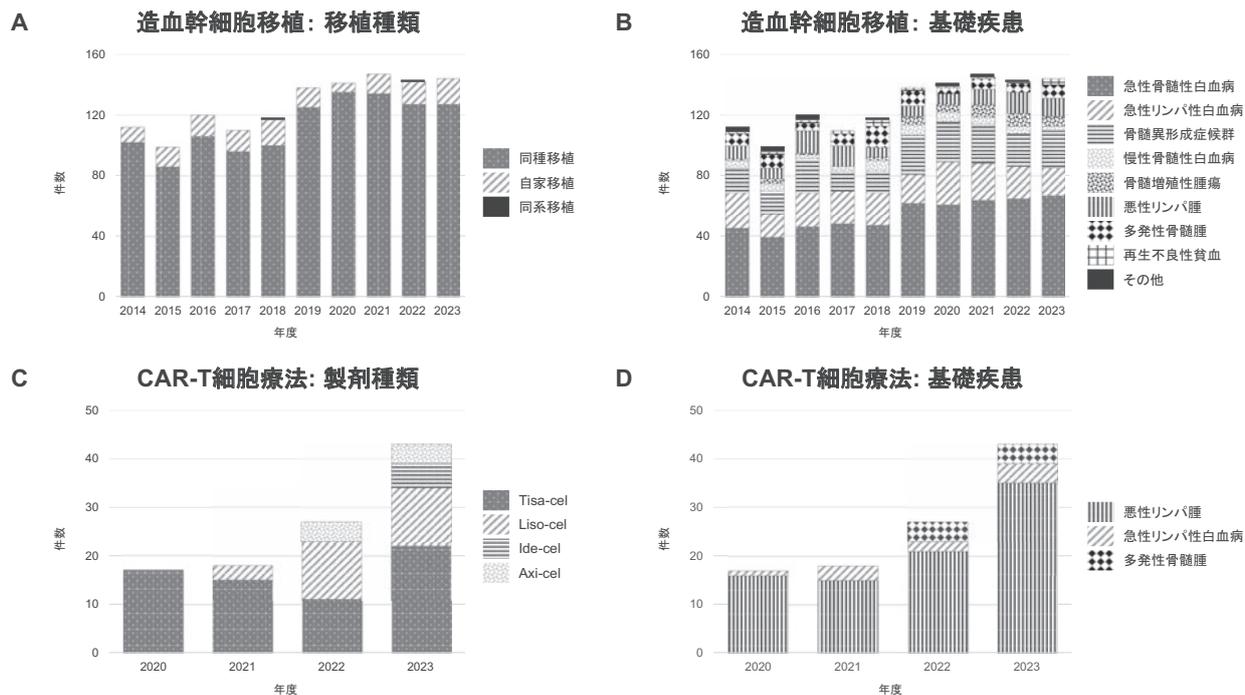


図2 当院の造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法の実施件数

A 造血幹細胞移植の種類, B 造血幹細胞移植の基礎疾患, C CAR-T細胞療法の製剤種類, D CAR-T細胞療法の基礎疾患. 造血幹細胞移植の種類は, 同種移植が最も多く, 2023年度は127件であった(A). 基礎疾患は急性骨髄性白血病が最多を占めた(B). CAR-T細胞療法は2020年度に開始され, tisagenlecleucel (キムリア®), lisocabtagene maraleucel (プレランジ®), idecabtagene vicleucel (アベクマ®), axicabtagene ciloleucel (イエスカルタ®)が使用されている(C). 基礎疾患は悪性リンパ腫が最多を占めた(D). CAR, chimeric antigen receptor; Tisa-cel, tisagenlecleucel; Liso-cel, lisocabtagene maraleucel; Ide-cel, idecabtagene vicleucel; Axi-cel, axicabtagene ciloleucel.

年度は42.3% (3,368g)まで減少していた. 2016年度から2022年度までは脳神経内科が2番目に多かったが, 2023年度は全体の15.4% (1,230g)まで減少していた. 一方, 腫瘍内科の使用量が増加傾向であり, 2023年度は全体の24.5% (1,951g)を占め, 血液内科に次いで多かった.

適応疾患は累計で低ガンマグロブリン血症または重症感染症 (53,437g), Guillain-Barre症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (16,970g), 重症筋無力症 (6,320g), 特発性血小板減少性紫斑病 (5,735g)の順に多かった(図3D). 各年度においても低ガンマグロブリン血症または重症感染症に対する使用が最も多かった. その他に2014年度はGuillain-Barre症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎, 特発性血小板減少性紫斑病にのみ使用されていたが, 適応疾患拡大に伴い, 2023年度は重症筋無力症, 好酸球多発血管炎性肉芽腫症, 多発性筋炎/皮膚筋炎, 水疱性類天疱瘡またはStevens-Johnson症候群にも使用されていた.

図4Aに造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法を実施された症例における免疫グロブリン製剤の使用量を示す. 同種移植を実施された症例に対する使用量は, 2018年度5,935gをピークに2023年度は2,430gまで減少し

ていた. 適応疾患の内訳は累計で低ガンマグロブリン血症または重症感染症が最も多く, 全体の91.3%を占めていた. CAR-T細胞療法を実施された症例に対する免疫グロブリン製剤の使用量は2020年度170gであったが, 2023年度1,909gまで増加した. 適応疾患の内訳は累計で低ガンマグロブリン血症または重症感染症が最も多く, 全体の97.8%を占めていた. 図4Bに造血幹細胞移植とCAR-T細胞療法後の低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤を使用した症例数と2014年度から2022年度の実施件数に対する使用率を示す. 同種移植を実施された症例における免疫グロブリン製剤の使用率は2014年度は71% (72例)であったが, 2022年度は31% (40例)まで減少していた.

同種移植後の急性GVHD, 慢性GVHD, CMV再活性化, CMV感染症, それぞれの発症有無と免疫グロブリン製剤の使用有無で4群に層別化して, 実施年度ごとに内訳(%)を算出した(図5). Grade II to IV急性GVHDを合併した症例は2014年度は47% (免疫グロブリン製剤使用39%, 未使用8%)であったが, 2022年度は36% (使用19%, 未使用17%)まで減少していた(図5A). Extensive慢性GVHDの症例は2014年度35% (使用26%, 未使用9%)から2022年度は7% (使用3%,

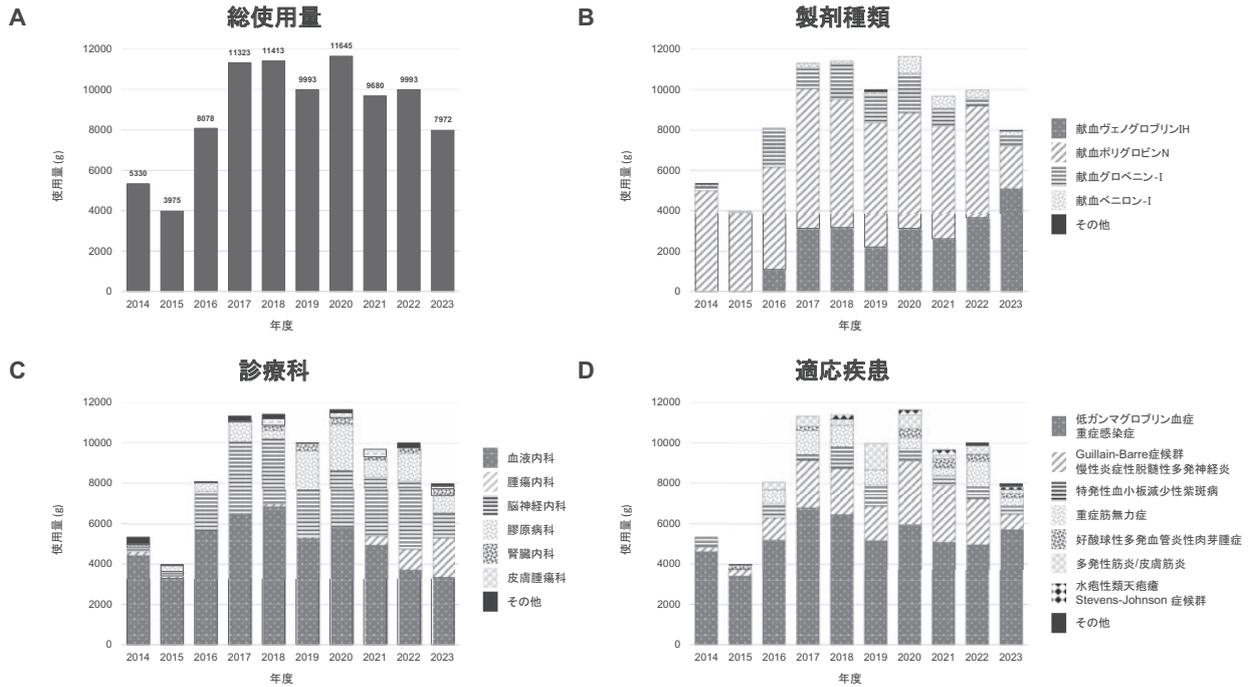


図3 当院の免疫グロブリン製剤の使用量

A 総使用量. B 製剤種類別. C 診療科別. D. 適応疾患別. 製剤種類は献血ヴェノグロブリンIH, 献血グロベニン-I, 献血ポリグロビンN, 献血ベニコロン-I, その他の5種類に分類した. 製剤種類は2025年4月時点の販売名で表記した. 献血ポリグロビンNは2023年に販売中止となった⁷⁾. 診療科は血液内科, 脳神経内科, 膠原病科, 腫瘍内科, 腎臓内科, 皮膚腫瘍科, その他の7種類に分類した. 適応疾患は低ガンマグロブリン血症または重症感染症, Guillain-Barre 症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎, 特発性血小板減少性紫斑病, 重症筋無力症, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症, 多発性筋炎/皮膚筋炎, 水疱性類天疱瘡または Stevens-Johnson 症候群, その他の8種類に分類した.

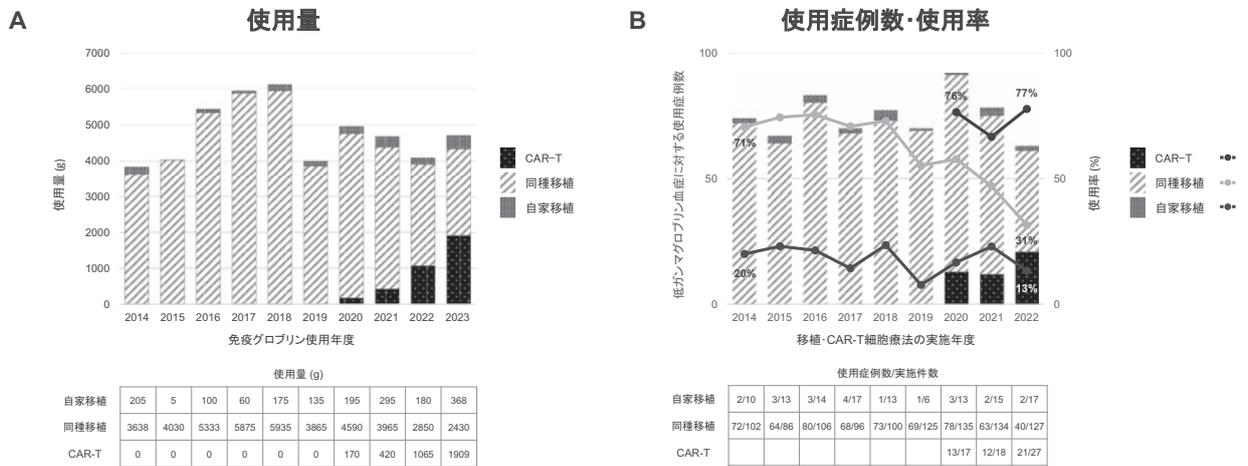


図4 造血幹細胞移植と CAR-T 細胞療法を実施された症例における免疫グロブリン製剤の使用量

A 年度ごとの免疫グロブリン製剤の使用量. B 造血幹細胞移植と CAR-T 細胞療法後に発症した低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤を使用した症例数 (棒グラフ) と各年度の実施件数に対する使用率 (%、折れ線グラフ). 今回の集計期間で2013年以前に造血幹細胞移植を実施された症例における使用は86例であった. 2022年度に同種移植を実施された症例における免疫グロブリン製剤の使用率は31% (40例), 自家移植を実施された症例における使用率は13% (2例), CAR-T 細胞療法を実施された症例における使用率は77% (21例)であった. 同系移植を実施した症例で免疫グロブリン製剤を使用した症例はいなかった. CAR, chimeric antigen receptor.

未使用4%)まで(図5B), CMV 再活性化の症例は2014年度59%(使用46%, 未使用13%)から2022年度は37%(使用15%, 未使用22%)まで(図5C), CMV 感染症

の症例は2014年度9%(使用8%, 未使用1%)から2022年度は3%(使用2%, 未使用1%)まで減少していた(図5D).

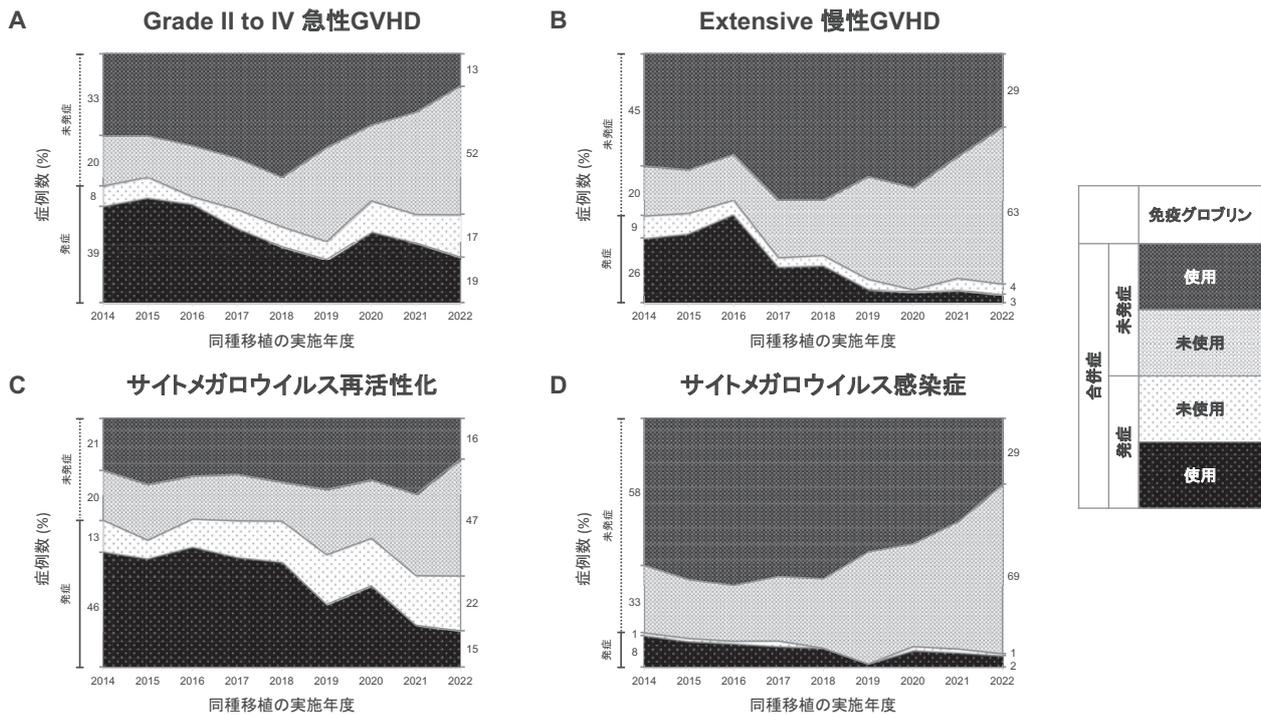


図5 同種細胞後にGVHDまたはサイトメガロウイルス感染症を合併した症例における免疫グロブリン製剤の使用率
同種造血幹細胞移植の実施年度ごとの各合併症の発症有無、免疫グロブリン製剤の使用有無の内訳。A Grade II to IV 急性GVHD. B Extensive 慢性GVHD. C サイトメガロウイルス再活性化. D サイトメガロウイルス感染症. 生着不全の症例は全ての解析から除外された。C7-HRP法を未実施の症例はサイトメガロウイルス再活性化の解析から除外された。GVHD, graft-versus-host disease.

考 察

当院で使用された免疫グロブリン製剤の種類は献血ポリグロビンNが最も多かったが、近年は献血ヴェノグロブリンIHの使用が増加していた。日本血液製剤機構は献血ヴェノグロブリンIHと献血ポリグロビンNの2種類の免疫グロブリン製剤を販売していたが、生産効率の向上を目的とし、需要の高い献血ヴェノグロブリンIHの10%製剤へ集約を進めてきた。2023年に献血ポリグロビンNを販売中止し、需要の低い献血ヴェノグロブリンIHの5%製剤は、5g/100mlの規格を除いて販売中止とした⁷⁾。同様にKMバイオロジクスが製造し、帝人ファーマが販売している献血ベニロン-Iは、2022年に1,000mgの規格が販売中止となった⁸⁾。2023年からは国内製造販売業者は免疫グロブリン製剤の限定出荷を実施している⁹⁾。このように近年の需要増加に伴う国内供給不足に対応すべく、免疫グロブリン製剤の市場は過渡期にある。

当院の免疫グロブリン製剤の使用量は2015年度から2018年度にかけて増加傾向であり、同時期はGuillain-Barre症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症が増加傾向であった。表1に示すように、免疫グロブリン製剤の適応疾患は年々拡大しており、最近10年間では2014年にStevens-Johnson症候群及び中毒性表皮壊死症、2015年に水疱性類天疱瘡、IgG2低下

に伴う肺炎球菌などを起炎菌とする急性中耳炎や肺炎等の発症抑制、2019年に視神経炎、抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作、2024年に臓器移植(腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓、小腸)の抗体関連型拒絶反応に対して保険承認された¹⁰⁾。当院も近年は多様な疾患に対して使用されていたが、小児科病棟を有しておらず川崎病に対する使用はなかった。また固形臓器移植は実施しておらず、抗ドナー抗体陽性例や抗体関連型拒絶反応に対する使用はなかった。東京女子医科大学の2010年から2015年における調査では、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症、Guillain-Barre症候群に対する使用が多く、腎移植における脱感作療法でも使用されていた¹¹⁾。このように施設の診療体制によっても適応疾患の内訳や使用量は大きく異なると考えられた。

免疫グロブリン製剤の国内供給量は増加傾向であるが、当院の総使用量は2020年度をピークに減少傾向であった。当院で最も使用量の多い血液内科からの処方減少したためと考えられた。特に同種移植を実施された症例に対する使用量、および実施件数あたりの使用率も減少傾向であった。同種移植後は、移植片対宿主病(GVHD)に対する免疫抑制療法のため低ガンマグロブリン血症を合併しやすい¹²⁾。加えて、GVHDを主な危険因子として合併するCMV再活性化および感染症は、直接的な感染臓器の障害だけでなく、間接的に他の細

表1 免疫グロブリン製剤の適応と適応取得年

作用機序	疾患又は病態	静注				皮下注				筋注
		ヴェノグロブリン	グロベニン	ベニロン	ガンマガード	ピリヴィジェン	ハイゼントラ	キュービトル	グロブリン JB	
受動免疫	低並びに無ガンマグロブリン血症 ¹	1976年 ⁵	1991年	1979年 ⁶	2019年	2020年	2024年	1970年	1986年	
	重症感染症における抗生物質との併用 ¹	1976年 ⁵	1991年	1979年 ⁶	2019年					
免疫調節	麻疹、A型肝炎及びポリオの予防及び症状の軽減 ²		2020年						1986年	
	血清IgG2値の低下を伴う肺炎球菌又はインフルエンザウイルス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（ワクチン接種による予防及び他の適切な治療を行っても十分な効果が得られず発症を繰り返す場合に限る）									
	特発性血小板減少性紫斑病（他剤が無効で著明な出血傾向があり外科的処置又は出産等一時的止血管理を必要とする場合） ¹	1985年 ⁵	1991年	1985年 ⁶						
	川崎病の急性期（重症であり冠動脈障害の発生の危険がある場合） ¹	1996年	1993年	1990年 ⁶						
	Guillain-Barre 症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例） ¹	2017年	2016年	2000年						
	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 ³			2010年						
	多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る） ¹	2010年	2021年	2019年						
	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る） ¹	2011年	2022年							
	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多果性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善 ¹	2011年	1999年	2019年		2019年 ⁷				
	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多果性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合） ¹	2018年	2016年			2019年 ⁷				
視神経炎の急性期 ³			2019年							
天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ¹	2013年	2008年								
水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合） ¹	2017年	2015年								
Stevens-Johnson 症候群及び中毒性表皮壊死症（ステロイド剤の効果不十分な場合） ⁴		2014年								
抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作 ¹	2019年									
下記の臓器移植における抗体関連型拒絶反応の治療 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、腸移植、小腸移植 ¹	2024年 ⁸									

2025年4月時点の各添付文書より作成

- ¹ 献血ヴェノグロブリン IH 静注の添付文書の記述を採用した。
- ² グロブリン筋注「JB」の添付文書の記述を採用した。
- ³ 献血ベニロン I 静注用の添付文書の記述を採用した。
- ⁴ 献血グロベニン I 静注用の添付文書の記述を採用した。
- ⁵ 献血ヴェノグロブリン IH 静注の前の製剤であるヴェノグロブリンの発売時より適応があった。
- ⁶ 献血ベニロン I 静注の前の製剤であるベニロンの発売時より適応があった。
- ⁷ 多果性運動ニューロパチーに関して適応外である。
- ⁸ 献血ヴェノグロブリン IH10% 静注にのみ保険承認取得された。

ヴェノグロブリン、献血ヴェノグロブリン IH5% もしくは 10% 静注；グロベニン、献血グロベニン I 静注用；ガンマガード、ガンマガード静注用；ピリヴィジェン、ピリヴィジェン 10% 静注；ベニロン、献血ベニロン I 静注用；ハイゼントラ、ハイゼントラ 20% 皮下注；キュービトル、キュービトル 20% 皮下注；グロブリン JB、グロブリン筋注「JB」；グロブリンタケダ、ガンマグロブリン筋注「タケダ」

菌・真菌感染症やGVHDの危険因子になることも報告されている^{13)~16)}。しかし同種移植に対する支持療法は進歩しており、当院はGVHD予防として抗胸腺細胞グロブリンや移植後シクロフォスファミドを近年活用するようになった¹⁶⁾¹⁷⁾。加えて治療抵抗性GVHDに対して、2016年に骨髄由来間葉系幹細胞(テムセル[®])、2021年にブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤のIbrutinib(イムブルピカ[®])、2023年にJAKキナーゼ阻害剤のRuxolitinib(ジャカビ[®])が保険承認された^{18)~20)}。CMV感染症に対しても抗ウイルス薬のLetermovir(プレバイミス[®])が2018年に承認され、当院でも予防投与されるようになった²¹⁾。これらの新規薬剤の活用によってGVHDやCMV感染症を合併する症例は減少しており、低ガンマグロブリン血症に対して免疫グロブリン製剤を使用する症例も減少していた。

当院が近年実施した後方視的研究では、初回同種移植の成績を2006年から2013年(Group 1)、2014年から2018年(Group 2)、2019年から2023年(Group 3)の3群に層別化して比較した²²⁾。移植後2年のGrade II to IVの急性GVHD発症率はGroup 1の38.4%(95%信頼区間:33.9~42.9%)からGroup 3の33.1%(95%信頼区間:28.7~37.5%)まで、全Gradeの慢性GVHD発症率はGroup 1の22.5%(95%信頼区間:18.8~26.5%)からGroup 3の8.7%(95%信頼区間:6.3~11.5%)まで減少していた。移植後100日のCMV再活性化はGroup 1の45.9%(95%信頼区間:41.3~50.4%)からGroup 3の25.4%(95%信頼区間:21.4~29.6%)まで、CMV感染症の発症率はGroup 1の3.8%(95%信頼区間:2.3~5.8%)からGroup 3の1.4%(95%信頼区間:0.6~2.8%)まで減少していた。他の解析でも非再発死亡率、移植後の入院期間、退院後の再入院率といった様々なアウトカムが改善していた。これらの成績改善によって免疫グロブリン製剤の補充療法を要する低ガンマグロブリン血症の症例が減少したと推測された。低ガンマグロブリン血症は原発性と二次性に分類され、二次性には血液悪性腫瘍、薬剤関連、移植、蛋白喪失など様々な病態によって引き起こされる²³⁾。本研究の結果のように、低ガンマグロブリン血症の原因病態に対する治療法の変化によっても、免疫グロブリン製剤の供給量は変動することが示唆された。

当院では近年、腫瘍内科の使用が増加傾向であった。腫瘍内科が診療する悪性リンパ腫に対して近年CAR-T細胞療法の有効性が報告され、治療抵抗例に対して多く実施されるようになった²⁴⁾。一方でCAR-T細胞療法における副作用の一つとして、低ガンマグロブリン血症が報告されている²⁵⁾。CAR-T細胞療法後の免疫抑制状態やB細胞の枯渇に伴い、低ガンマグロブリン血症が生じやすくなると考えられている。今後CAR-T

細胞療法は実施件数が増加することが想定され、免疫グロブリン製剤の使用量への影響も注目される。

脳神経内科は累計で2番目に免疫グロブリン製剤の使用が多かったが、2023年度の使用量は1,230gとなっており、適応疾患別でもGuillain-Barre症候群または慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症ともに使用量が減少していた。重症筋無力症において免疫グロブリンは早期速効性治療戦略(early fast-acting treatment strategy)、非経口速効性治療(fast-acting treatment)に含まれる重要な治療選択肢であるが、近年は分子標的薬が普及して転換期を迎えつつある²⁶⁾。2017年の抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤のEculizumab(ソリリス[®])承認を皮切りに、2022年に同モノクローナル抗体製剤でPK/PDプロファイルが改良されたRavulizumab(ユルトリミス[®])、抗FcRn抗体フラグメント製剤のEfgartigimod(ウィフガード[®])、2023年に補体(C5)阻害剤のZilucoplan(ジルビスク[®])、抗FcRnモノクローナル抗体製剤であるRozanolixizumab(リステイーゴ[®])、2024年にEfgartigimodにVorhyaluronidaseを配合した皮下投与用注射製剤(ヒフデュラ[®])が本邦で承認された。同様に慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対して2024年にEfgartigimod/Vorhyaluronidase(ヒフデュラ[®])が、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対して2019年にEculizumab(ソリリス[®])と2023年にRavulizumab(ユルトリミス[®])が承認された^{27)~29)}。当院においてもこれらの普及が免疫グロブリン製剤の使用量減少に影響したと考えられた。神経疾患に対する分子標的薬の普及によっても今後免疫グロブリン製剤の使用量が変動すると想定される。

本研究は後方視的研究の性質上、いくつかの限界点がある。第一に、本研究は単施設の解析であるため、本研究の結果が他の医療機関や患者集団に外挿できるかは慎重に解釈する必要がある。第二に、全国的には神経内科が最も免疫グロブリン製剤を使用していると報告されているが³¹⁾³⁰⁾、神経疾患に対して近年承認された分子標的薬の使用量や治療成績は解析できなかった。神経疾患に対する治療成績の影響も今後の検討課題である。

結 語

本研究では、当院における最近10年間の免疫グロブリン製剤の使用動向を調査し、2020年度をピークに減少していることを明らかにした。一方で、全国的な供給量は増加しており、国内自給率の低下が課題となっている。当院の使用量減少の主因は、同種移植後の低ガンマグロブリン血症に対する使用が減少したことであり、GVHD予防や治療の進歩による低ガンマグロブリン血症の減少が推測された。一方、CAR-T細胞療法

後の低ガンマグロブリン血症に対する使用は増加しており、新規治療法の導入が使用動向に影響を及ぼしていた。また、神経疾患領域では分子標的治療薬の普及により免疫グロブリン製剤の使用が減少していた。適正使用の推進には、単に使用量の監視に留まらず、各疾患領域における治療戦略の変化や、新規治療薬の導入がどのように免疫グロブリン製剤の使用に影響を及ぼすかを継続的に評価することが重要である。今後、全国的な供給動向と臨床現場での使用実態を照らし合わせながら、適正使用を推進させ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連して特に申告なし

文 献

- 厚生労働省医薬局血液対策課：令和6年度血液事業報告, 2025.4.25.
- 造血細胞移植ガイドライン. 造血細胞移植後の感染管理 (第4版), 2017年9月.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al: 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*, 15: 825—828, 1995.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21: 389—401 e1, 2015.
- Kaito S, Nakajima Y, Hara K, et al: Heterogeneous impact of cytomegalovirus reactivation on nonrelapse mortality in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv*, 4: 1051—1061, 2020.
- 造血細胞移植ガイドライン. ウイルス感染症の予防と治療サイトメガロウイルス感染症 (第5版補訂版), 2024年9月.
- 一般社団法人日本血液製剤機構ホームページ：JBスクエア医療関係者向け情報.
<https://www.jbpo.or.jp/med/> (2025年4月現在)
- 帝人ファーマ株式会社医療関係者向けサイト：献血ベニロン-Iに関するお知らせ.
https://medical.teijin-pharma.co.jp/news/iyaku/ve_ve_k.html (2025年4月現在)
- 厚生労働省ホームページ：報道発表資料.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/index.html> (2025年4月現在)
- 増田 竣, 亀田 隆, 小川倫洋：静注用人免疫グロブリン製剤の品質特性の比較評価等に基づく、効能・効果の取得に関する考え方について (通知解説). *ファルマシア*, 60: 548—552, 2024.
- 中林恭子, 松田和樹, 小林博人, 他：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. *日本輸血学会雑誌*, 64: 21—27, 2018.
- Ohmoto A, Fuji S, Shultes KC, et al: Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant*, 57: 874—880, 2022.
- Cantoni N, Hirsch HH, Khanna N, et al: Evidence for a bidirectional relationship between cytomegalovirus replication and acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 16: 1309—1314, 2010.
- Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al: High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis*, 185: 273—282, 2002.
- Chuleerarux N, Nematollahi S, Thongkam A, et al: The association of cytomegalovirus infection and cytomegalovirus serostatus with invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 28: 332—344, 2022.
- Kuriyama K, Fuji S, Inamoto Y, et al: Impact of low-dose rabbit anti-thymocyte globulin in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 103: 453—460, 2016.
- Sugita J, Kagaya Y, Miyamoto T, et al: Myeloablative and reduced-intensity conditioning in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation using post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*, 54: 432—441, 2019.
- Murata M, Terakura S, Wake A, et al: Off-the-shelf bone marrow-derived mesenchymal stem cell treatment for acute graft-versus-host disease: real-world evidence. *Bone Marrow Transplant*, 56: 2355—2366, 2021.
- Doki N, Toyosaki M, Shiratori S, et al: An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Ibrutinib in Japanese Patients With Steroid-dependent/Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*, 27: 867 e1—867 e9, 2021.

- 20) Shiratori S, Fukushima K, Onishi Y, et al: Ruxolitinib for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: Japanese subgroup analysis of REACH3 study. *Int J Hematol*, 120: 705—716, 2024.
- 21) Toya T, Mizuno K, Sakurai M, et al: Differential clinical impact of letermovir prophylaxis according to graft sources: a KSGCT multicenter retrospective analysis. *Blood Adv*, 8: 1084—1093, 2024.
- 22) Kurosawa S, Kojo K, Yamakawa R, et al: Improved non-relapse mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A long-standing multidisciplinary pursuit at a single center. *Bone Marrow Transplant*, online ahead of print, 2025.
- 23) Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al: Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 139: S1—S46, 2017.
- 24) 下山 達: 成人悪性リンパ腫に対する CAR-T 細胞療法の現状と未来. *臨床血液*, 64: 1192—1202, 2023.
- 25) Brudno JN, Kochenderfer JN: Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*, 21: 501—521, 2024.
- 26) 鈴木重明: 重症筋無力症治療の進歩. *神経治療学*, 41: 755—758, 2024.
- 27) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム 障害診療ガイドライン」作成委員: 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2023, 86—89.
- 28) 中島一郎: ソリリス・抗補体治療の現状と課題. *神経治療学*, 40: 279—282, 2023.
- 29) 飯島正博: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー: 病態に基づくテラーメイド治療の試み. *神経治療*, 41: 343—348, 2024.
- 30) 一般社団法人日本輸血・細胞治療学会ホームページ: 令和2年度調査血液製剤使用実態調査報告. https://yuketsujstmct.or.jp/medical/medicine_and_medical_information/comprehensive_investigation/ (2025年4月現在)

TRENDS IN THE UTILIZATION OF IMMUNOGLOBULIN PRODUCTS AT OUR INSTITUTION: IMPACT ON ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION OUTCOMES

Shuhei Kurosawa¹, Kyoko Haraguchi¹, Misaki Shoji¹, Rina Suzuki¹, Moemi Ishiwada¹, Yunoka Honma¹, Fuyuko Kawai¹, Rei Watanabe¹, Ryoko Iimura¹, Sayuri Ishibashi¹, Kae Sakuma¹, Kiyomi Narishima¹, Misako Nishimura¹, Aya Nishizawa², Akihito Ohta³, Tatsu Shimoyama⁴, Keigo Setoguchi⁵, Yoshiharu Miura⁶, Noriko Doki⁷ and Yoshiki Okuyama¹

¹Division of Transfusion and Cell Therapy, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

²Department of Dermatology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center, Komagome Hospital

³Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

⁴Department of Medical Oncology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

⁵Division of Rheumatology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

⁶Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

⁷Hematology Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital

Abstract:

We analyzed the use of immunoglobulin products at our institution from April 2014 to March 2024. Annual consumption increased from 5,330g in 2014 to a peak of 11,645g in 2020, then declined to 7,972g in 2023. Throughout the study period, the Hematology Division consistently accounted for the highest usage. By indication, usage was highest for hypogammaglobulinemia or severe infection (53,437g), followed by Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (16,970g). Among patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), immunoglobulin usage peaked in 2018 at 5,935g, then declined to 2,430g in 2023. The proportion of HSCT recipients with acute or chronic graft-versus-host disease (GVHD) was 47% (of whom 39% received immunoglobulin products) and 35% (26%) in 2014, but decreased to 36% (19%) and 7% (3%), respectively, in 2022. These findings suggest that a decrease in the incidence of secondary hypogammaglobulinemia due to improved GVHD management contributed to the reduced immunoglobulin usage. Given the diversity of indications for immunoglobulin therapy, appropriate use requires a clear understanding of changes in related treatment strategies.

Keywords:

Immunoglobulin, Hypogammaglobulinemia, Hematopoietic Stem Cell Transplantation, CAR-T Cell Therapy, Guillain-Barré Syndrome