



2013年6月12日放送

「免疫グロブリン製剤と重症感染症」

防衛医科大学校防衛医学研究センター 外傷研究部門准教授
小野 聡

はじめに

本日は、「重症感染症における免疫グロブリン製剤投与の意義」についてお話しします。まず最初に重症感染症の定義について、次に免疫グロブリン製剤の有効性発現機序について、また免疫グロブリン製剤の投与量、投与タイミングについて、そして最後に重症感染症に対する免疫グロブリン製剤投与のエビデンスについて、お話ししたいと思います。

重症感染症とは

重症感染症という言葉に明確な定義は存在しません。しかし一般的には広域抗菌薬を3日間投与しても臨床症状の十分な改善が認められない感染症で、その原因としては呼吸器感染症、尿路系感染症、腹膜炎・胆道系感染症や術後の二次感染などが挙げられます。また重症感染症は、敗血症や敗血症性ショックなど、より重篤な病態に移行することが多いため、適切な抗菌薬の投与に加えて免疫グロブリン製剤を投与することの重要性が指摘されています。後で詳しくお話ししますが、欧米での免疫グロブリン製剤の意義に関しては、敗血症や重症敗血症、つまり臓器機能障害や敗血症性ショックに陥ったより重症な症例を対象に検討が行われています。

免疫グロブリン製剤の有効性発現機序

免疫グロブリン製剤は、免疫グロブリン、つまり immunoglobulin の低下した免疫不全症や重症感染症に対する補充療法として臨床応用されています。一般的に重症敗血症では血中のガンマグロブリン濃度は産生抑制や消耗、漏出等により低下していることが報告されています。実際に敗血症患者において血中ガンマグロブリン濃度が 650mg 未満の低値群では、ARDS 発症率や死亡率が有意に高いこと(図1)、加えて初期に適切な抗

菌薬が投与された症例では、免疫グロブリンの投与によって死亡率が改善することが報告されています。しかし、最初の抗菌薬が不適切な場合には免疫グロブリン投与だけでは予後は改善しないとされています。

免疫グロブリン製剤の重症感染症に対する有効性の発現機序に関しては、免疫グロブリン製剤には種々の細菌や毒素、ウイルスに対する特異抗体が含まれているため、結合して中和作用を発揮することや、細菌の抗原と結合し、好中球やマクロファージを呼び寄せ細菌を貪食させるオプソニン作用などが挙げられます。さらに最近では、炎症性サイトカインの抑制作用、抗体依存性の細胞障害作用や病原微生物の細胞壁に直接作用して抗菌薬の感受性を増加させる作用などが報告され、重症感染症の補助療法として期待されています(図2)。

図1:敗血症ショックにおける血清IgG濃度と重症度・転帰との関連性

背景因子	正常IgG(n=9) (≥ 650mg/dL)	低IgG(n=12) (< 650mg/dL)	P値
APACHE II スコア (入室時)	17 ± 8	19 ± 6	ns
SOFAスコア (入室時)	8 ± 4	9 ± 3	ns
死亡	0	6(50%)	p= 0.01
ALI/ARDS	3(33%)	10(83%)	p= 0.02
昇圧剤未使用日数	26 [26.0 - 27.0]	22 [0 - 26.0]	p= 0.03
血清総タンパク g/dL	5.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8	p= 0.01
血清アルブミン g/dL	3.5 ± 1.1	2.0 ± 0.6	p= 0.01

重症感染症において低IgG血症では、ALI/ARDSの合併および死亡率が高く、IVIG製剤投与が効果的である

SHOCK 2009, 32(4): 379.

図2 免疫グロブリン製剤の重症感染症に対する有効性発現機序

- 細胞内毒素・外毒素の中和作用
 - 好中球やマクロファージの貪食促進作用(オプソニン作用)、など
- 一方最近では、
- 抗炎症性サイトカイン作用
 - 抗菌薬の感受性亢進作用
 - 貪食細胞のFcレセプターとの相互作用

投与量、投与タイミング

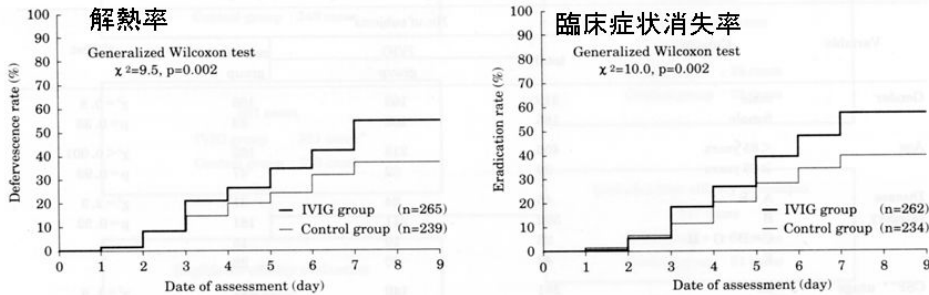
本邦の免疫グロブリン製剤の有効性に関する臨床治験としては、正岡らが、広域抗菌薬3日間投与で無効の重症感染症患者を対象に、非盲検 RCT、つまり randomized control trial を行なっています。その報告では、免疫グロブリンを1日5g、3日間投与により解熱率、臨床症状消失率の有意な改善効果を認めています(図3)。一方欧米では、冒頭にも述べましたように敗血症あるいは敗血症性ショック患者を対象に免疫グロブリン製剤投与の有効性に関する RCT が行われ、2000年以降は RCT の論文が4編、そのうち各群100例以上の大規模 RCT は2編報告されています。詳しい内容につきましては最後に触れたいと思います。

また免疫グロブリン製剤の投与タイミングに関してですが、敗血症患者を対象とした免疫グロブリン製剤の投与開始時期を直接検討した RCT はみられません。しかし、欧米

図3 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

正岡 徹、他。日本化学療法学会雑誌 2000, 48(3): 199.

日本国内での再評価: 多施設共同盲検ランダム化試験



全体の有効度、有効率 Overall efficacy score and response rate

Group	No. of patients	Efficacy score				Efficacy score CMH-test*	Response rate (excellent + good)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		rate (%)	χ ² -test
		no. of subjects						
IVIG	265	136	27	40	62	χ ² = 10.9 p < 0.001	61.5% (163/265)	χ ² = 10.3 p < 0.001
Control	239	89	24	47	79		47.3% (113/239)	

*Cochran-Mantel-Haenszel type test (Mantel test)

での ICU に入室し免疫グロブリン製剤を投与された重症敗血症、敗血症性ショック患者 129 例を対象に、免疫グロブリン投与開始時期と予後を解析した後方視的検討では、生存群は死亡群に比べて明らかに早期に投与されていたことが報告されています。したがって、免疫グロブリン製剤は敗血症発症早期に投与した方が良いと言えます。(日本版敗血症治療ガイドライン：2C)。

次に免疫グロブリンの投与量と投与期間に関してですが、敗血症患者に対する免疫グロブリン製剤の投与量を比較した RCT はみられません。しかし欧米での成人敗血症患者に対する免疫グロブリン投与の有効性に関する RCT 論文を、総投与量と投与期間について再検討したところ、総投与量は体重あたり 0.2~1.75g (平均 0.90g) で、投与期間は 2~5 日間(平均 3.0 日間)でありました。尚、総投与量を体重あたり 1g 以上と 1g 未満で分けた検討では、1g 以上投与群の方が 1g 未満群に比べ、30 日死亡率は有意に低値でありました。また投与期間を 3 日以上群と 2 日以下群に分けて 30 日死亡率を比較したところ、3 日以上群でのみ死亡率の低下を認めました。一方、日本の保険医療制度下での免疫グロブリン療法の適応症は、敗血症ではなく重症感染症、ウイルス感染症、無または低ガンマグロブリン血症であります。投与量は通常、1 日 5g の 3 日間投与で、総投与量は体重あたり約 0.25g となり、欧米に比べかなり少ないことがわかります。しかし、日本集中治療医学会で 2007 年に行ないました本邦の主な施設を対象とした Sepsis Registry 調査では、免疫グロブリンの投与量は体重あたり 0.2g 程度と欧米の報告に比べると少量ではありますが、28 日死亡率、院内死亡率が有意に改善されたと

報告されています。

したがって、免疫グロブリンの総投与量は体重あたり 0.2g 以上、できれば1g 以上で、3 日間以上の投与が推奨されると思います。(日本版敗血症治療ガイドライン：2C)。

次に免疫グロブリン製剤を選択する上での注意点についてお話ししたいと思います。免疫グロブリン製剤が感染制御において果たす重要な役割の一つにオプソニン作用があります。このオプソニン作用は好中球やマクロファージの Fc レセプターと結合することによって発揮されるため、Fc γ R 部分が欠損している不完全分子型免疫グロブリン製剤ではオプソニン効果がないほか、血中半減期が短いという欠点があります。したがって、正常の抗体構造を破壊せず、Fc γ R 部分の機能を維持している完全分子型免疫グロブリン製剤を用いた方がよいと言われています。(日本版敗血症治療ガイドライン：2C)。

また免疫グロブリン製剤での副作用の発生は注入開始後 1 時間以内に起こることが多く、副作用として、皮膚反応での発赤、発疹や掻痒、アナフィラキシーや腎障害、無菌性髄膜炎、血栓塞栓症、ウイルス感染などが報告されていますが、重篤な副作用は極めて稀であり、直接死亡に結び付いた症例はほとんどありません。万が一副作用が起こった場合には、即座に投与の中止はもちろんですが、酸素吸入、エピネフリンや副腎皮質ステロイドの投与を行います。

免疫グロブリン製剤投与のエビデンス

最後に主に欧米でこれまで報告されている敗血症や敗血症性ショックに対する免疫グロブリン製剤投与の有効性に関する RCT 論文やそのメタアナリシス解析を参考に、免疫グロブリン製剤投与の意義、エビデンスについて考察したいと思います。

敗血症や敗血症性ショック患者を対象に免疫グロブリン投与群と非投与群とを比較した 42 の RCT 論文のうち、成人敗血症患者を対象とした 10 論文をメタアナリシス解析した結果では、30 日死亡率が免疫グロブリン製剤投与群で有意に低下したと報告されています(図 4)。しかし、各 RCT 論文で報告された対象症例は、敗血症の定義や重症度スコア、

図4 成人敗血症を対象とした免疫グロブリン製剤の有効性に関するメタアナリシス解析

著者、年	IVIG投与群 (死亡数/総数)	対照群 (死亡数/総数)	重みづけ	95%信頼区間
Burns, 1991	4/25	3/13	1.1%	0.69 (0.18-2.64)
Darenberg, 2003	1/10	4/11	1.1%	0.28 (0.04-2.07)
De Simone, 1988	7/12	9/12	2.5%	0.78 (0.44-1.39)
Dominioni, 1996	21/59	38/58	10.7%	0.54 (0.37-0.80)
Grundmann, 1988	15/24	19/22	5.5%	0.72 (0.51-1.03)
Just, 1986	6/13	9/16	2.3%	0.82 (0.40-1.70)
Lindquist, 1981	1/31	0/28	0.1%	2.72 (0.12-64.14)
Masaoka, 2000	32/230	46/202	13.7%	0.61 (0.41-0.92)
Verdan, 2007	126/321	113/303	32.5%	1.05 (0.86-1.29)
Yakut, 1998	3/21	9/19	2.6%	0.30 (0.10-0.95)
Total	216/746	250/684	72.2%	0.81 (0.70-0.93)

The Cochrane Library, Issue 2, 2010.

さらには抗菌薬の投与時期や循環動態の管理方法などが様々であり、免疫グロブリン製剤以外の治療方法が時代の変遷とともに大きく変わってきています。したがって、RCT

論文のメタアナリシス解析結果といえども、この解析結果にどれだけのエビデンスレベルがあるかというとその評価は難しいと思います。

そこで現在多くの施設で行われている敗血症治療ガイドラインに準拠した標準的治療方法を行った上での免疫グロブリン製剤投与の意義について本邦で検討されました。つまり 2007 年に日本集中治療医学会で行った Sepsis Registry 調査において、敗血症患者 246 例を対象に、免疫グロブリン投与の有無により 2 群に分類し、propensity スコアを用い、年齢や APACHE II スコアなどの背景因子や治療介入因子など計 13 因子をマッチングした各群 60 例で比較検討しました。その結果、免疫グロブリン製剤の投与量は 3 日間で 15g と欧米に比べ少量ですが、28 日死亡率、院内死亡率が免疫グロブリン投与群で有意に改善されたと報告されています。

これらの結果を踏まえますと、免疫グロブリン療法は感染症治療のあくまでも補助療法ではありますが、全身管理や血液培養検査の徹底、適切な抗菌薬の早期投与など感染症治療が徹底されることにより、免疫グロブリン療法がより効果的に働く可能性があります。しかし、これまで行われてきた免疫グロブリン製剤投与の有効性に関する臨床研究は、サンプルサイズが小さいため、今後は大規模な RCT によりその有効性に関して再検討されることが望まれます。

以上、重症感染症に対する免疫グロブリン製剤投与の意義についてお話しました。