



2021年9月13日放送

「感染症診療における免疫グロブリン療法」

名古屋大学大学院 救急・集中治療医学分野教授 松田 直之

感染症と免疫グロブリン療法

感染症診療におきまして、病原体の繁殖性と私たちの免疫力はとても重要な関係があります。例えば、1999年4月1日に発令された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」、感染症法における医師の届け出として1類感染症のエボラ出血熱、クリミアコンゴ出血熱、痘そう、南米出血熱、ペスト、マールブルグ病、ラッサ熱に対して、私たち日本人は免疫力がありません。また、2類感染症として2020年より私たちに対応してきた新型コロナウイルス SARS-CoV-2 におきましても、私たちは免疫を持たないため、ワクチンによる集団免疫の獲得や、罹患した患者さんの血漿を用いた血漿療法などが期待されています。

今回、お話をさせていただく免疫グロブリン療法ですが、本邦では2000年に正岡先生たちが日本化学療法学会誌に発表した「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¹⁾」、この432例の臨床研究結果に基づいて、「重症感染症における抗菌薬との併用」が本邦で保険収載となっています。

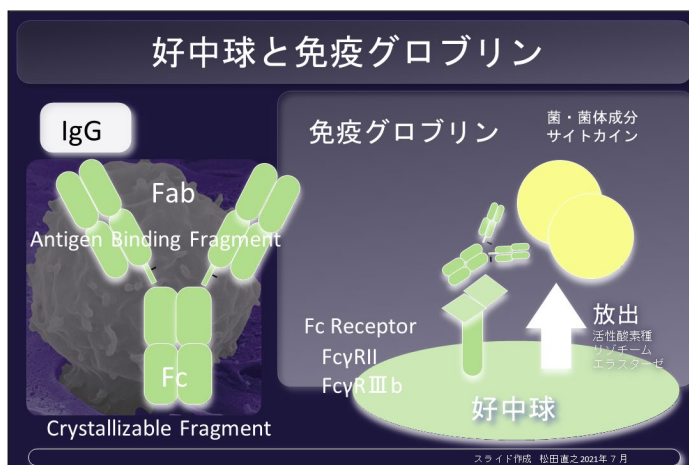
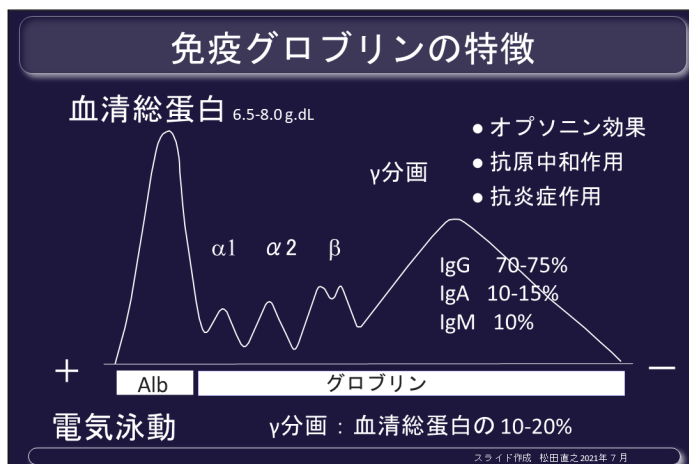
重症感染症の結果として生じる敗血症の日本における registry として、日本集中治療医学会は、2007年に日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会を立ち上げました。この第1回目の前向き観察研究、敗血症 Registry 調査²⁾を私も担当させて頂きました。2007年10月1日より12月31日までの調査期間に、47施設からのエントリーを得て、敗血症266例を解析しました。この内、131例(48.8%)に免疫グロブリン静注療法が選択されていました。

また、2010年から2011年にかけて日本救急医学会が実施した前向き観察研究³⁾では、重症敗血症624例のうち34.6%、敗血症性ショック282例のうち44.0%に免疫グロブリン静注療法が選択されていました。

免疫グロブリンの特徴

静注用免疫グロブリン製剤には、さまざまな病原微生物や毒素に対する特異的抗体が含まれています。微生物や毒素に結合するとオプソニン効果や補体の活性化、また毒素や微生物への中和作用、炎症性サイトカインの産生抑制作用などを確認できます。好中球やマクロファージなどの貪食細胞には免疫グロブリンと結合するFc γ 受容体が発現しています。細菌は、抗体や補体が結合することで、好中球やマクロファージなどの貪食細胞に異物として取り込まれやすくなります。これをオプソニン効果と呼んでいます。また、活性酸素種などの放出による攻撃を受けやすくなります。

現在、この静注用免疫グロブリン製剤は、いくつかの種類が販売されていますが、どの静注用免疫グロブリン製剤も、無または低ガンマグロブリン血症、そして重症感染症に適用があります。その上で一部の製剤は、特発性血小板減少性紫斑病、川崎病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、天疱瘡、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発性筋炎・皮膚筋炎、重症筋無力症に効能・効果が認められています。



- ### 免疫グロブリンの効能・効果
1. 低並びに無ガンマグロブリン血症
 2. 重症感染症における抗生物質との併用
 3. 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）
 4. 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）
 5. 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）
 6. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発性運動ニューロパチーを含む）の筋力低下の改善
 7. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多発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）
 8. 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）
 9. 天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
 10. 血清IgG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（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）
 11. 水疱性類天疱瘡（ステロイド剤の効果不十分な場合）
 12. キラン・ハレー症候群（急性増悪期で歩行困難な重症例）
 13. 抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
- 日本標準商品分類番号 876343
2021年 1月改訂（第6版）D9
- 賦血フェノグロブリン®10%静注* インタビューフォームより引用

日本版敗血症診療ガイドライン 2020

さて、感染症は微生物と宿主との生体反応の過程で、臓器障害を進展させる危険性が

あります。従来、重症感染症と呼ばれていた病態は、微生物と私たちの免疫力との力配分が微生物側で高い状態であり、結果として全身状態が損なわれていく状態です。現在は、臓器障害の進展として「敗血症」というテクニカルタームを用いて定義される病態とも考えられます。

敗血症は、2016年2月に Sepsis-3⁴⁾ という名称として国際的に定義の改編が行われました。敗血症は現在、「感染症が疑われる、あるいは感染症において、臓器障害が進行する状態」と定義されています。日本集中治療医学会と日本救急医学会は、日本版敗血症診療ガイドラインとして4年毎にガイドラインを更新し、現在、日本版敗血症診療ガイドライン2020年版⁵⁾ を日本集中治療医学会のホームページで公表しています。成人だけではなく、小児の項目も含めて、合計22領域、実際の診療に役立つクリニカルクエスチョン118題を定めて、Answerとして答える形式のガイドラインとなっています。

この中でも、敗血症における免疫グロブリン療法は、5番目の領域として大きく2つ、細かくは3つのクリニカルクエスチョンに答えるものとして記載しています。敗血症では、管理過程で血清IgGが低値となることも多く経験されます。抗菌薬の早期投与と共に、免疫グロブリン療法が期待されます。

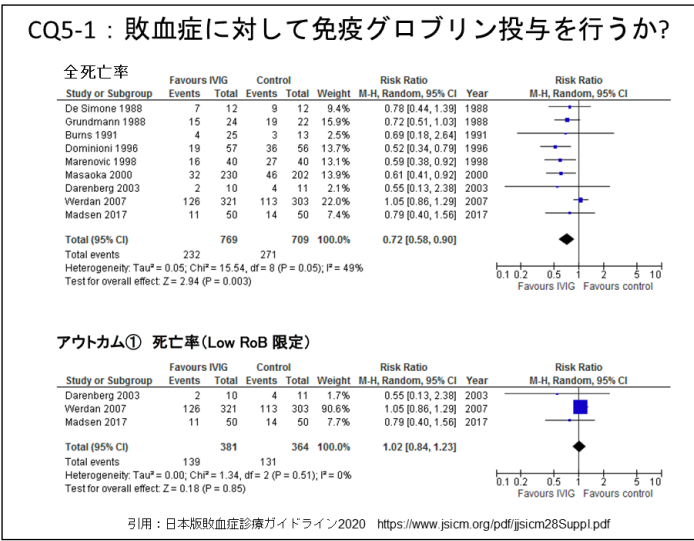
敗血症に対して免疫グロブリン投与を行うか?

まず、1番目のクリニカルクエスチョンは、「敗血症に対して免疫グロブリン投与を行うか?」でした。システマティックレビューとして、ランダム化比較試験9件が解析されました。9つの選択された臨床研究のすべてを解析すると、免疫グロブリン投与を行うことで敗血症による死亡率が約72%に減少できるという結果でした。その上で、Werdenらの研究を含む2003年移行の3つのバイアスの低い研究結果では、敗血症における死亡を改善させていませんでした。結果として、Answerは、「敗血症に対して免疫グロブリン投与を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2B:エビデンスの確実性 = 「中」)」としています。

日本版敗血症診療ガイドライン2020
 CQ5: 免疫グロブリン療法 <https://www.jscim.org/pdf/jscim28Suppl.pdf>

CQ5-1: 敗血症に対して免疫グロブリン(IVIG) 投与を行うか?

Answer: 敗血症に対して、免疫グロブリン(IVIG) 投与を行わないことを弱く推奨する(GRADE 2B:エビデンスの確実性 = 「中」)。



劇症型溶血性レンサ球菌感染症に対して免疫グロブリン投与を行うか?

2番目のクリニカルクエスチョンは、「劇症型溶血性レンサ球菌感染症に対して免疫グロブリン投与を行うか?」です。A群レンサ球菌やG群レンサ球菌などの溶血性レンサ球菌感染症では、産生された外毒素の中和や、サイトカイン産生を抑制する作用が免疫グロブリンに期待されます。ランダム化比較試験1件と観察研究4件が解析されました。結果としてAnswerは、「劇症型溶血性レンサ球菌感染症に対して、免疫グロブリン療法を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D:エビデンスの確実性 = 「非常に低」)」という内容としています。

日本版敗血症診療ガイドライン2020

CQ5 : 免疫グロブリン療法

<https://www.jscm.org/pdf/jscm28Suppl.pdf>

CQ5-2-1 : 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) に対して免疫グロブリン (IVIG) 投与を行うか?

Answer : 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS) に対して、免疫グロブリン (IVIG) 投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D:エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

毒素性ショック症候群に対して免疫グロブリン投与を行うか?

そして、敗血症における免疫グロブリンに関する3番目の最後のクリニカルクエスチョンですが、「毒素性ショック症候群に対して免疫グロブリン投与を行うか?」でした。黄色ブドウ球菌などの毒素性ショック症候群 (toxic shock syndrome) において、産生する外毒素の中和作用や、サイトカイン産生抑制の作用が免疫グロブリン療法に期待されます。しかし、これまでに toxic shock syndrome における免疫グロブリン療法のランダム化比較試験や、観察研究はありません。結果として、Answerは「毒素性ショック症候群 (toxic shock syndrome) に対して、免疫グロブリン投与を行わないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス:エビデンス不十分)」となりました。

日本版敗血症診療ガイドライン2020

CQ5 : 免疫グロブリン療法

<https://www.jscm.org/pdf/jscm28Suppl.pdf>

CQ5-2-2 : 毒素性ショック症候群 (TSS) に対して免疫グロブリン (IVIG) 投与を行うか?

Answer : 毒素性ショック症候群 (TSS) に対して、免疫グロブリン (IVIG) 投与を行わないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス:エビデンス不十分)。

留意すべき事項

以上が、日本版敗血症診療ガイドライン2020における免疫グロブリン療法の推奨となります。その上で、留意しておくべき事項があります。日本版敗血症診療ガイドライン2020で解析された臨床研究は海外の研究であり、免疫グロブリンの投与量は2 g/kgレベルの高用量となっています。これは、本邦の重症感染症における免疫グロブリン療法の用量「5 g/日を3日間」を遥かに上回るものです。

本邦においては本邦の用法・用量に準拠する一方で、今後は、本邦における重症感染

症、特に敗血症における免疫グロブリン療法の「用量」について、適切な見直しが期待されます。敗血症における免疫グロブリン療法においては、本邦独自のランダム化比較試験や前向き観察研究としての症例登録が期待されます。

本日は、感染症診療における免疫グロブリン療法を解説させていただきました。重症感染症の治療として、免疫グロブリン療法を併用する際のご参考として頂ければ幸いです。

引用文献

1. 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. 2000;48:199-217.
2. 松田直之, 織田成人, 相引眞幸, 他. 日本集中治療医学会第1回 Sepsis Registry 調査—2007年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告—. 日集中医誌 2013;20:329-334 .
3. 小谷穰治, 齋藤大蔵, 丸藤哲, 他: 日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会報告 Severe Sepsis 治療データ解析結果. 日救急医会誌. 2013; 24: 291-296.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801-810.
5. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 掲載 ; 日本集中治療医学会ホームページ (2021年9月13日) . <https://www.jsicm.org/pdf/jjsicm28Suppl.pdf>