

表3 メタアナリシスを行った試験一覧

著者	デザイン	患者数	IVIg用量 (g/kg×days)	CAA発現例数(発現率)	
				30日(%)	60日(%)
*Hwang, et al	P	7	0.2×5	3(42.9)	2(28.6)
		49	0.4×5	24(49.0)	9(18.4)
Furusho, et al	P	40	0.4×5	6(15.0)	3(7.5)
		92	0.2×5	18(19.6)	3(9.8)
		53	0.4×5	11(20.8)	6(11.3)
		49	0.2×5	9(18.4)	5(10.2)
		53	0.1×5	10(18.9)	4(7.8)
Harada, et al	P	139	0.1×5	31(22.3)	24(14.5)
		171	0.1×5	17(9.9)	15(8.8)
		117	0.1×5	14(11.7)	12(10.1)
		114	0.4×5	7(6.1)	4(3.4)
*Engle	P	32	1×1	0(0.0)	0(0.0)
Villian	P	12	2×1	0(0.0)	0(0.0)
Kryzer, et al	R	41	0.4×4	5(12.2)	-
Nagashima, et al	P	69	0.4×3	9(13.0)	-
Barron	P	22	1×1	2(9.1)	2(9.1)
Akagi, et al	R	171	0.4×4	23(13.4)	-
*Beitzke & Zobel	P	31	0.4×4	10(32.0)	-
Newburger, et al	P	74	0.4×4	5(6.7)	2(2.6)
Newburger, et al	P	252	0.4×4	14(5.5)	10(3.9)
		254	2×1	6(2.3)	6(2.3)
Colloridi, et al	P	18	0.4×5	2(10.5)	2(10.5)
Ogino, et al	P	62	0.4×4	11(17.7)	-
Schaad, et al	P	9	0.4×4	0(0.0)	-

P: 前方視的試験, R: 後方視的試験
*均質性テストにより除外した試験

Pediatr 1995; 96: 1057-1061より改変

表4 各群のCAA発現率(p)と95%信頼区間(CI)

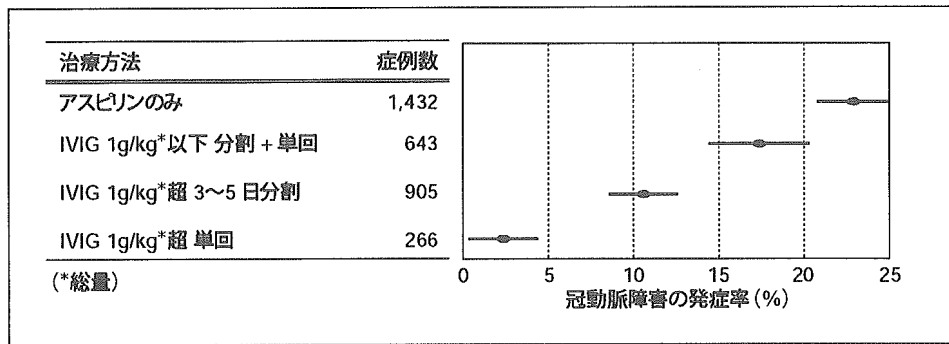
治療群	30日			60日		
	患者数	CAA(p)	95%CI	患者数	CAA(p)	95%CI
低IVIg	643	0.173	0.143 < p < 0.202	638	0.111	0.087 < p < 0.136
高IVIg	905	0.103	0.083 < p < 0.123	616	0.044	0.028 < p < 0.060
単IVIg	266	0.023	0.005 < p < 0.042	251	0.024	0.005 < p < 0.042

Pediatr 1995; 96: 1057-1061より改変

表5 2群間の有意差の検証

治療群比較 p ₁ vs p ₂	30日		60日	
	p ₁ -p ₂ at 95%CI	p	p ₁ -p ₂ at 95%CI	p
低IVIg vs 高IVIg	0.035 < p ₁ -p ₂ < 0.105	< 0.0001	0.038 < p ₁ -p ₂ < 0.096	< 0.0001
高IVIg vs 単IVIg	0.053 < p ₁ -p ₂ < 0.107	< 0.0001	-0.003 < p ₁ -p ₂ < 0.045	= 0.092

Pediatr 1995; 96: 1057-1061より改変



Lancet 1996; 347: 1128より改変

図1 川崎病のIVIg療法—メタアナリシス—各群のCAA発現率(30日目)

表5では、CAA発現率の群間比較を示す。低IVIg群 vs 高IVIg群では30日および60日のCAA発現率に統計学的な有意差を認めた。高IVIg群 vs 単IVIg群では30日で差を認めたが、60日では有意差がなかった。
(注：表には、IVIg用法・用量の比較に関する試験およびデータを元文献から抽出して記載した。)

結論

30日目のCAA発現率は、高IVIg群(高用量分割投与群)が低IVIg群(低用量分割投与群)より有意に低く、単IVIg群(単回投与群)は高IVIg群より有意に低かった(図1)。

また、60日目のCAA発現率は、高IVIg群が低IVIg群より有意に低かったが、単IVIg群と高IVIg群には有意差が認められなかった。

川崎病急性期治療のガイドライン 参考資料 2

ガンマグロブリン製剤一覧

商品名	献血ベニロン-I	献血グロベニン-I-ニチャク	献血ヴェノグロブリン-H30シトミ ヴェノグロブリン-H	ポリグロピンN
一般名	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	pH4処理酸性人免疫グロブリン
会社名(製造・販売)	化血研 帝人ファーマ	日本製薬 武田	ベネシス 三菱ウェルファーマ	バイエル
剤形	凍結乾燥注射剤	凍結乾燥注射剤	液状注射剤	液状注射剤
組成(2.5G製剤)	スルホ化人免疫グロブリンG グリシン 人血清アルブミン D-マンニトール 塩化ナトリウム	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリンG ブドウ糖 塩化ナトリウム	人免疫グロブリンG D-ソルビトール 水酸化ナトリウム 塩酸	人免疫グロブリンG マルトース
	2,500mg 1,125mg 125mg 500mg 450mg	2,500mg 1,250mg 450mg	2,500mg 2,500mg 適量 適量	2.5g 5g
低または無ガンマグロブリン血症 重症感染症 特異性血小板減少性紫斑病(ITP) 川崎病の急性期 慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP) ギラン・バレー症候群(GBS)	○ ○ ○ ○ -	○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ -	○ ○ ○ ○ -
効能・効果				
効能・効果に關連する使用上の注意	(1)重症感染症において抗生物質との併用に用いる場合は、適切な抗菌化学療法によっても十分な効果の得られない重症感染症を対象とすること。 (2)川崎病に用いる場合は、発病後7日以内に投与を開始することが望ましい。			
低または無ガンマグロブリン血症、重症感染症	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回50~150mg(1~3ml)/kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回100~150mg(2~3ml)/kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回100~150mg(2~3ml)/kg体重 適宜増減	成人 1回2,500~5,000mg(50~100ml) 小児 1回50~150mg(1~3ml)/kg体重 適宜増減
ITP	1日200~400mg(4~8ml)/kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日200~400mg(4~8ml)/kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日200~400mg(4~8ml)/kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。 適宜増減	1日400mg(8ml)/kg体重 5日間投与しても症状の改善が認められない場合は、以降の投与を中止すること。 適宜増減
川崎病の急性期	1日200mg(4ml)/kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)/kg体重を1回投与(適宜減量)	1日200mg(4ml)/kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)/kg体重を1回投与(適宜減量)	1日400mg(8ml)/kg体重を5日間(適宜減量) 2,000mg(40ml)/kg体重を1回投与(適宜減量)	1日200mg(4ml)/kg体重を5日間(適宜増減) 2,000mg(40ml)/kg体重を1回投与(適宜減量)
CIDP	-	1日400mg(8ml)/kg体重を5日間連日 適宜減量	-	-
GBS	1日400mg(8ml)/kg体重を5日間	-	-	-
用法・用量				

商品名	献血ベニロン-I	献血グロベニン-I-ニチャク	献血ヴェノグロブリン-Hヨシトミ ヴェノグロブリン-H	ポリグロブリン
用法・用量に関連する使用上の注意	急速に注射すると血圧降下を起す可能性がある(特に低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度: 1) 初日の投与開始から30分間は0.01~0.02ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)/kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安として12時間以上かけて点滴静注すること。	急速に注射すると血圧降下を起す可能性がある(無または低ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度: 1) 初日の投与開始から1時間間は0.01ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03ml/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)/kgを1回投与する場合は、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。 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-を含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わないこと。	急速に注射すると血圧降下を起す可能性がある(低・無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度: 1) 初日の投与開始から1時間間は0.01ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03ml/kg/分を超えないこと。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与する。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)/kgを1回投与する場合は、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、急激な循環血液量の増大に注意し、20時間以上かけて点滴静注すること。	急速に注射すると血圧降下を起す可能性がある(低または無ガンマグロブリン血症の患者には注意すること)。 投与速度: 1) 初日の投与開始から30分間は0.01~0.02ml/kg/分で投与し、副作用等の異常所見が認められなければ、0.03~0.06ml/kg/分まで徐々に投与速度を上げてよい。2日目以降は、前日に耐容した速度で投与することができる。 2) 川崎病に対し2,000mg(40ml)/kgを1回投与する場合には、基本的には1)の投与速度を遵守することとするが、目安として12時間以上かけて点滴静注すること。
総症例	1.10%(146/13,398)	7.7%(66/852)	10.12%(244/2,411)	5.11%(269/5,260)
低または無ガンマグロブリン血症	4.55%(12/264)	17.9%(7/39)	-	2.60%(2/77)
重症感染症	0.33%(36/10,881)	1.3%(5/398)	-	3.85%(135/3,510)
ITP	7.48%(53/709)	13.5%(21/156)	-	10.86%(29/267)
川崎病の急性期	1.08%(15/1,389)	5.6%(9/160)	-	8.30%(95/1,144)
CIDP	-	24.2%(24/99)	-	-
GBS	46.2%(30/65) そのうち臨床検査値異常の副作用36.9%(24/65)	-	-	-
川崎病の使用成績調査における副作用発現率と再審査期間中の自発報告における重篤な副作用の発現例数	川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は1.14%(12例/1,053例)で、そのうちショック0%(0例/1,053例)で、そのうちショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.28%(3例/4例)であり、重篤な副作用の発現率は0%(0例/4例)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は2.8例/1,000kg(7例/24例)で、そのうちショック1.6例/1,000kg(4例/4例)であり、ショックまたはショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)1.6例/1,000kg(4例/4例)であった。	川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は6.62%(48例/725例)で、そのうちショック0.14%(1例/725例)で、そのうちショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.07%(15例/725例)であり、重篤な副作用の発現率は1.93%(14例/725例)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は92例/1,000kg(129例/202例)で、そのうちショック51例/1,000kg(72例/129例)、ショックまたはショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)59例/1,000kg(83例/129例)であった。	川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は10.96%(224例/2,044例)で、そのうちショック0.78%(16例/18例)で、そのうちショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)2.74%(56例/18例)であり、重篤な副作用の発現率は2.89%(59例/18例)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は53例/1,000kg(222例/268例)で、そのうちショック11例/1,000kg(72例/222例)、ショックまたはショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)26例/1,000kg(111例/268例)であった。	川崎病の急性期を対象とした使用成績調査における副作用の発現率は8.97%(78例/870例)で、そのうちショック0%(0例/870例)で、そのうちショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)0.23%(2例/9例)であり、重篤な副作用の発現率は1.15%(10例/870例)であった。また、川崎病の急性期の再審査期間中に報告された自発報告において、出荷量あたりの重篤な副作用の発現例数は4.9例/1,000kg(7例/8例)で、そのうちショック0.7例/1,000kg(1例/7例)、ショックまたはショックが疑われる症状(チアノーゼ、血圧低下等)1.4例/1,000kg(2例/7例)であった。

商品名	献血ベニロニー-I	献血グロベニロニー-I-ニチヤク	献血ヴェノグロブリン-IHヨシトミ ヴェノグロブリン-IH	ポリグロビンN
重大な副作用	ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	ショック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	ショック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害(0.1~5%未満)、黄疸(頻度不明) 無菌性髄膜炎(0.1~5%未満) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明) 肺水腫(頻度不明)	ショック、アナフィラキシー様症状(0.1~5%未満) 肝機能障害、黄疸(0.1~5%未満) 無菌性髄膜炎(頻度不明) 急性腎不全(頻度不明) 血小板減少(頻度不明)
過敏症	発赤、腫脹、水疱、汗疱(頻度不明)、発疹(0.1~5%未満)、熱感、蕁麻疹、そう痒感、局所性浮腫等(0.1%未満)	発疹、蕁麻疹、そう痒感、水疱、汗疱(0.1~5%未満)、顔面潮紅、局所性浮腫、全身発赤、紫斑性皮膚疹等(0.1%未満)	そう痒感、全身発疹等(頻度不明)、発疹、蕁麻疹(0.1~5%未満)、顔面潮紅、局所性浮腫(0.1%未満)	発熱、発疹(0.1~5%未満)、そう痒等(0.1%未満)
精神神経系		意識障害(頻度不明)、痙攣、振戦(0.1~5%未満)	意識障害、不穏(頻度不明)、振戦、痙攣(0.1~5%未満)、傾眠(0.1%未満)	
循環器		血圧上昇(頻度不明)、顔色不良、四肢冷感(0.1~5%未満)	顔色不良、四肢冷感(0.1~5%未満)、血圧上昇(0.1%未満)	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇(0.1~5%未満)	AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-Pの上昇等(0.1~5%未満)		
呼吸器		喘息様症状、咳嗽(頻度不明)	喘息様症状(頻度不明)、咳嗽(0.1%未満)	
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛(0.1%未満)	腹痛(頻度不明)、悪心、嘔吐(0.1~5%未満)、下痢(0.1%未満)	悪心、嘔吐、下痢(0.1~5%未満)、腹痛(0.1%未満)	
血液	好中球減少、溶血性貧血(頻度不明)	好中球増多(0.1~5%未満)、好中球減少、溶血性貧血(0.1%未満)	好中球増多、溶血性貧血(頻度不明)、好中球減少(0.1%未満)	好中球減少、好中球増多(0.1~5%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)
その他	頭痛、発熱、悪寒、腰痛(0.1~5%未満)、倦怠感(0.1%未満)	関節痛、筋肉痛、背部痛、CPK上昇、ほてり、不機嫌(頻度不明)、頭痛、発熱、悪寒、腰痛、血管痛(0.1~5%未満)、倦怠感(0.1%未満)	倦怠感、関節痛、背部痛、CK(CPK)上昇、ほてり、不機嫌(頻度不明)、頭痛、発熱、悪寒、体温低下、腰痛(0.1~5%未満)、四肢痛(0.1%未満)	頭痛、嘔気(0.1~5%未満)
適用上の注意	溶解時に不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるため再使用しないこと(本剤は細菌の繁殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していません)。他の製剤との混注は避けること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるため使用しないこと(本剤は細菌の繁殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していません)。他の製剤との混注は避けること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるため使用しないこと(本剤は細菌の繁殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していません)。他の製剤との混注は避けること。	不溶物の認められるものは使用しないこと。 一度溶解したものは1時間以内に使用を開始すること。 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるため使用しないこと(本剤は細菌の繁殖に好適な蛋白であり、しかも保存剤を含有していません)。他の製剤との混注は避けること。
貯法	30℃以下に凍結を避けて保存	10℃以下に凍結を避けて保存	凍結を避け10℃以下に保存	10℃以下に凍結を避けて保存
参照添付文書	献血ベニロニー-I 2003年10月改訂(11版)	献血グロベニロニー-I 2003年7月改訂(13版)	献血ヴェノグロブリン-IH 2003年8月改訂(11版) ヴェノグロブリン-IH 2003年8月改訂(11版)	ポリグロビンN 2003年7月改訂(9版)

TRANSFUSION COMPLICATIONS

Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG

André Rizk, Kenneth C. Gorson, Laurence Kenney, and Robert Weinstein

BACKGROUND: Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is a well-characterized, serious complication of blood component therapy in hospitalized patients. The signs and symptoms are often attributed to other clinical aspects of a patient's condition, and therefore TRALI may go unrecognized. IVIG is a pooled plasma derivative commonly used in the outpatient setting. Respiratory complications of IVIG infusion have typically been attributed to volume overload or allergic and vasomotor reactions. TRALI has never been documented to occur after IVIG infusion.

CASE REPORT: A 23-year-old man with multifocal motor neuropathy developed noncardiogenic pulmonary edema 6 hours after receiving 90 g of IVIG by a rapid-infusion protocol. He fully recovered in 5 days with nasal oxygen and bed rest. Granulocyte-associated IgG was detected in his blood 14 and 27 weeks after the event. The lots of IVIG that he received were found to contain a low-titer, panreactive, granulocyte antibody, mostly IgG.

CONCLUSION: This is the first documented case of TRALI after IVIG infusion. An autoimmune syndrome, including autoantibody-coated granulocytes, may have been a priming stimulus for granulocyte interaction with pulmonary capillary endothelium. Rapid infusion of a large quantity of granulocyte antibody may have precipitated TRALI. A pooled plasma product or derivative may result in TRALI.

Transfusion-related acute lung injury (TRALI)¹ is a serious, life-threatening complication of blood component therapy.^{2,3} It occurs in upward of 2 in 1000 transfusions of blood components and has a mortality rate of 5 to 20 percent.¹⁻⁴ TRALI typically presents within 1 to 6 hours after transfusion¹⁻⁴ as a clinical syndrome characterized by severe respiratory distress, pulmonary edema, hypoxemia, normal left ventricular function, and fever.^{2,3} The mainstay of therapy is oxygen and, when needed, ventilatory support; most patients recover fully within a few days.¹⁻⁴ All major blood components, including whole blood, packed RBCs, platelets (apheresis and concentrate), granulocytes, FFP, and cryoprecipitate, have been implicated in cases of TRALI.²⁻⁷

IVIG, a human plasma derivative manufactured from the pooled plasma of several thousand donors,⁸ is first-line therapy for immune-mediated neurologic disorders, including multifocal motor neuropathy.⁹⁻¹⁴ Its mechanisms of action in neurologic disease are believed to include restoration of the idiotypic network and neutralization of autoantibodies, suppression of pathogenic cytokines (TNF α , IL-1 β , transforming growth factor β), inhibition of complement, modulation and blockade of Fc receptor, and acceleration of IgG catabolism.^{9,15} Adverse reactions may occur

ABBREVIATIONS: GA = granulocyte agglutination; GIF = granulocyte immunofluorescence; MAIGA = MoAb immobilization of granulocyte antigens; TRALI = transfusion-related acute lung injury.

From the Section of Hematology and Transfusion Medicine, Division of Hematology/Oncology; the Division of Neurology; and the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, St. Elizabeth's Medical Center of Boston, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts.

Address reprint requests to: Robert Weinstein, MD, Chief, Hematology and Transfusion Medicine, St. Elizabeth's Medical Center of Boston, MMR 3 HEM, 736 Cambridge Street, Boston, MA 02135; e-mail: bobbw@massmed.org.

Received for publication April 17, 2000; revision received July 7, 2000, and accepted July 30, 2000.

TRANSFUSION 2001;41:264-268.

in up to 60 percent of patients treated for neurologic disease¹⁵ and may include spurious serologic phenomena (transient positive antiglobulin test), headache (including migraine and aseptic meningitis), skin reactions (urticaria and itching), vasomotor symptoms (wheezing, chest tightness, chills, flushing, nausea), and, rarely, severe reactions (renal failure, congestive heart failure, anaphylaxis, viral hepatitis).^{9,16-18} IVIG has never been documented as a cause of TRALI.

In approximately 50 percent of cases of TRALI, the triggering stimulus is presumed to be donor-derived class I HLA, neutrophil antibodies or other relevant antibodies, or neutrophil-priming lipids in a transfused blood component.^{1-7,19-21} Occasionally, an offending antibody may be isolated from the serum of the recipient.^{6,22} Prevailing hypotheses regarding the mechanism by which TRALI occurs compare it to adult respiratory distress syndrome,^{3,23-26} and they postulate the occurrence of two events that, in sequence, lead to TRALI. First, the underlying clinical condition of the patient (recent surgery, infusion of cytokines or growth factors, systemic infection, massive transfusion, or hemolysis) results in the activation of the pulmonary capillary endothelium and the priming of neutrophils that attach to the activated pulmonary endothelium.^{3,4,22} The second event is the infusion of neutrophil-reactive antibodies or lipids along with stored blood components.^{3,4,26} Considering this hypothesis and the presence of neutrophil antibodies in IVIG preparations,²⁷⁻³⁰ it seems remarkable that IVIG infusion has not previously been reported to have precipitated a case of TRALI. An association of IVIG with TRALI may be important, given the increasing use of IVIG in the treatment of autoimmune neurologic disorders, including multifocal motor neuropathy.¹⁹⁻¹² We report here the first documented case of TRALI as a consequence of IVIG infusion.

CASE REPORT

An athletic, 23-year-old, 91-kg man was referred for IVIG infusion (2 g/kg over 2 days) for treatment of multifocal motor neuropathy with conduction block. His history revealed no prior medical illnesses or allergies. He was taking no medications, and he neither smoked tobacco products nor consumed alcoholic beverages. Physical examination showed right radial and bilateral peroneal motor mononeuropathies. Renal and liver function tests were normal. He received 90 g of IVIG (Gamimune N, Bayer Corp., Elkhart, IN) over 3 hours by IV infusion after medication with hydrocortisone (60 mg), diphenhydramine (25 mg), and famotidine (20 mg), all given intravenously, and acetaminophen (650 mg), given orally. Approximately 1 hour after completion of the infusion (having already returned home), the patient noted dull chest pressure and shortness of breath. Four hours after the infusion, he became increasingly dyspneic and was coughing up pink, frothy sputum. That night, he was unable to sleep supine

because of shortness of breath. However, the next morning, approximately 18 hours after the infusion, his dyspnea had improved and the cough had resolved.

On presentation the next day, his physical examination was significant for bilateral rales, a pulse of 88 beats per minute, and blood pressure of 132/106 mmHg. Arterial blood gas on room air showed pH 7.43, pO₂ of 58 torr, pCO₂ of 40 torr, and O₂ saturation of 93 percent. Chest radiograph (Fig. 1A) revealed a normal cardiac silhouette and bilateral interstitial and airspace infiltrates consistent with pulmonary edema. He was admitted to the hospital. Transthoracic echocardiogram demonstrated normal left ventricular function (ejection fraction, 60%), mild right-sided overload,

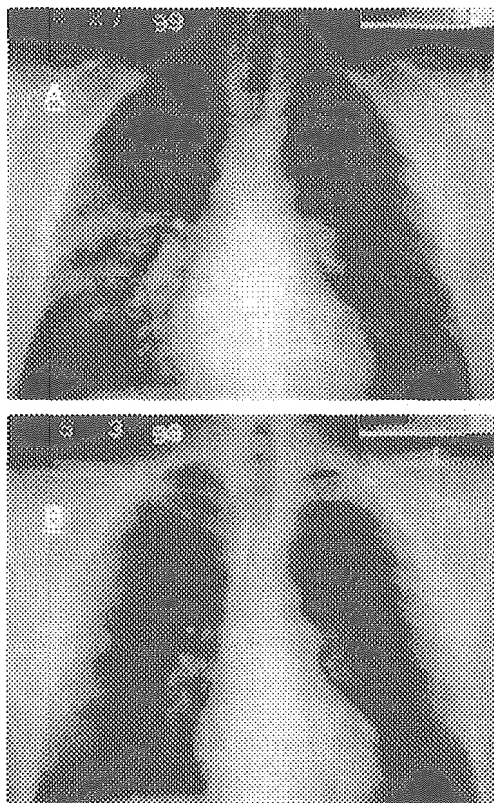


Fig. 1. A) Chest x-ray upon presentation to the outpatient clinic 1 day after the infusion of 90 g of Gamimune N. The heart and mediastinum are normal. The lungs are well expanded, revealing bilateral interstitial and alveolar infiltrates (slightly more severe on the right), consistent with noncardiogenic pulmonary edema or adult respiratory distress syndrome. B) Chest x-ray upon hospital discharge. The lungs are well expanded and clear. Interstitial and alveolar infiltrates have completely resolved.

and mild pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure, 40 torr) consistent with noncardiogenic pulmonary edema. Pulmonary evaluation, including fiberoptic bronchoscopy and bronchoalveolar lavage, identified no endobronchial lesions and no bacterial, viral, fungal, or mycobacterial infection. He received oxygen by nasal cannula at 2 L per minute and was discharged on hospital Day 7 with a normal chest radiograph (Fig. 1B) and O₂ saturation of 97 percent on room air. The transthoracic echocardiogram and chest radiograph were repeated 8 months later and were normal.

MATERIALS AND METHODS

The patient's serum and specimens of Gamimune N, Lots #648T086 and #648T094, were screened for HLA antibodies by standard lymphocytotoxicity testing³¹ by the HLA laboratory of the American Red Cross Blood Services, New England Region (Dedham, MA). Neutrophil serologic testing was performed by the Neutrophil Laboratory of the American Red Cross North Central Blood Services (St. Paul, MN). The patient's serum and the Gamimune N lots were screened for granulocyte antibodies directed against the patient's own granulocytes and panel granulocytes (obtained fresh from 5 healthy donors) by a granulocyte agglutination (GA) assay³²⁻³⁴ and a MoAb immobilization of granulocyte antigens (MAIGA) assay.³⁵⁻³⁷ In addition, granulocyte antibody in the patient's serum, bound to the patient's granulocytes, or present in Gamimune N Lots #648T086 and #648T094 was assayed by both indirect and direct granulocyte immunofluorescence (GIF) assays.^{38,39}

RESULTS

The patient's serum obtained upon hospitalization and both lots of Gamimune N were negative in the HLA antibody screen. The patient's serum was also negative in the GA, indirect GIF and MAIGA assays (Table 1), which indicated the absence of demonstrable granulocyte-reactive antibodies. Both lots of Gamimune N were nonreactive in the GA assay, but reactive in the more sensitive indirect GIF and MAIGA assays (Table 1). The Gamimune N demonstrated broad MAIGA reactivity to granulocyte antigens, including NA1, NA2, NB1, and CD18. The granulocyte reactivity in the Gamimune N was persistently below 1:4 in all assays, but was detectable in the indirect GIF assay against both the panel granulocytes and the patient's granulocytes.

The patient's granulocytes, obtained 14 weeks after hospitalization, were positive in the direct GIF assay (Table 2), which indicated that IgG was abnormally bound to their surface. The direct GIF assay was positive upon repeat testing of the patient's granulocytes almost 7 months after hospitalization, indicating that this was a persistent autoimmune phenomenon. The surface phenotype of the patient's

granulocytes included NA2, a marker against which both lots of Gamimune N reacted in the MAIGA assay.

DISCUSSION

Our patient developed noncardiogenic pulmonary edema within hours after receiving an infusion of IVIG, a plasma derivative. He recovered spontaneously with only bed rest and nasal oxygen. Serologic studies did not detect granulocyte-specific or HLA-directed antibodies in his serum,^{1-3,5-7} but the direct GIF assay detected surface-bound IgG on his granulocytes.³⁹ Given the close temporal association between the IVIG infusion and the onset of respiratory symptoms, we conclude that this was a case of TRALI.¹⁻⁴

The patient's direct GIF assay remained positive as long as 7 months after the IVIG infusion. Considering that infused IgG has a serum half-life of only about 21 days,⁴⁰ it seems reasonable to conclude that the granulocyte-bound IgG was autoantibody. If it were simply alloantibody infused with the IVIG, the patient's serum would have been positive in the indirect GIF assay,³⁸ and positivity on the direct GIF assay would not have persisted so long. We speculate that the granulocyte-bound IgG may have been a manifestation of the patient's autoimmune syndrome, of which the neuropathy was the predominant clinical manifestation.⁸⁻¹¹ Unfortunately, a pretreatment sample of the patient's blood was not available for assay, and thus it is impossible to know for certain whether the autoantibody was present before the IVIG infusion.

Recent work by Silliman³ and Silliman et al.⁴ suggests that TRALI results from two events. One predisposes the patient to TRALI through endogenous release of cytokines

TABLE 1. Granulocyte antibody screening tests

Assay	Patient serum	Gamimune N	
		Lot #648T086	Lot #648T094
GA	Negative	Negative	Negative
GIF	Negative	Positive (IgG, IgM)	Positive (IgG, IgM)
MAIGA	Negative	Broadly reactive	Broadly reactive

TABLE 2. Patient's granulocytes (14 weeks after TRALI)

Markers and tests	Results
Surface phenotype	
NA1	0
NA2	+
NB1	0
NB2	0
5B	+
9A	0
Mart	+
SL	+
SH	0
Direct GIF assay	
Total immunoglobulin	Moderately positive
IgG	Strongly positive
IgM	Weakly positive

or other substances that may prime granulocytes and cause them to adhere to primed pulmonary capillary endothelium. The other is the infusion of a blood component or derivative containing granulocyte- or HLA-directed antibody,² a biologically active lipid,⁴ or a cytokine,⁴¹⁻⁴³ which activates adherent, primed granulocytes,⁴⁴ resulting in damage to pulmonary capillary endothelium.⁴⁵ Clinical conditions such as recent surgery, cytokine therapy, active infection or inflammation, or massive transfusion are traditionally associated with TRALI as the first event.^{2,4} In the case reported here, we suggest that our patient's underlying, chronic autoimmune syndrome, including granulocyte-associated autoantibody detected by direct GIF assay, may have provided a priming stimulus, and that the *rapid* infusion of a large quantity of granulocyte antibody provided the activation stimulus. As noted above, because of the absence of a preinfusion blood sample, we cannot know for certain whether an alternative priming stimulus was present at the time of the IVIG infusion.

Because TRALI typically occurs in seriously ill, hospitalized patients whose respiratory distress may seem attributable to other factors, it probably is often unrecognized.^{4,16} Similarly, respiratory distress occurring in outpatients receiving IVIG infusion is typically attributed to allergic and vasomotor reactions or volume overload.^{8,16-18} In fact, there is no way to know whether TRALI has previously resulted from IVIG infusion but was unrecognized. Suassuna et al.⁴⁷ described a critically ill patient with thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome who developed pulmonary edema after three doses of IVIG (400 mg/kg/day) and died within 72 hours. The authors attributed the noncardiogenic pulmonary edema to an exacerbation of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome, possibly caused by the IVIG. There were no studies performed to determine whether TRALI had occurred. Cailleux et al.⁴⁸ reported a patient with Sjögren's syndrome and type II cryoglobulinemia who was treated uneventfully with IVIG for severe sensorimotor peripheral polyneuropathy. Seventeen days later, the patient developed respiratory distress 45 minutes after packed RBC transfusion, and a low-titer, nonspecific, leukoagglutinating IgM was found in her serum. Although this may have been a case of TRALI, it would have been consequent to RBC transfusion, not IVIG infusion.

Our patient is the first reported case of TRALI related to IVIG infusion. General awareness of this case may lead to the recognition of others. This case also illustrates that pooled plasma products and derivatives may be associated with TRALI.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors express their sincere appreciation for the efforts of Gail Eiber, MS MT (ASCP); Patricia Antos, MT (ASCP); and Annette Cochrane, MT (ASCP), of the Neutrophil Laboratory, American Red Cross North Central Blood Services.

REFERENCES

1. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. *Am Rev Resp Dis* 1983;128:185-9.
2. Popovsky MA, Chaplin HC Jr, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. *Transfusion* 1992;32:589-92.
3. Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev* 1999;13:177-86.
4. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997;37:719-26.
5. Lindgren L, Yi-Hankala A, Halme L, et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) after fresh frozen plasma in a patient with coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:641-4.
6. Bux J, Becker F, Seeger W, et al. Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol* 1996;93:707-13.
7. Ramanathan RK, Triulzi DJ, Logan TF. Transfusion-related acute lung injury following random donor platelet transfusion: a report of two cases. *Vox Sang* 1997;73:43-5.
8. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998;51:S2-S8.
9. Chaudhry V, Corse AM, Cornblath DR, et al. Multifocal motor neuropathy: response to human immune globulin. *Ann Neurol* 1993;33:237-42.
10. Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-32.
11. Meucci N, Cappellari A, Babieri S, et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:765-9.
12. Dalakas M. Intravenous immune globulin therapy for neurological diseases. *Ann Intern Med* 1997;126:721-30.
13. Van den Berg LH, Franssen H, Wokke JH. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 1998;121:421-8.
14. Kubori T, Mezaki T, Kaji R, et al. The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *No To Shinkei* 1999;51:127-35.
15. Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227-8.
16. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurological disease. *Neurology* 1996;47:674-7.

17. Achiron A. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1997;9:899-900.
18. Bertorini TE, Nance AM, Horner LH, et al. Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996;19:388-91.
19. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985;25:573-7.
20. Van Buren NL, Stroncek DF, Clay ME, et al. Transfusion-related acute lung injury caused by NB2 granulocyte-specific antibody in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 1990;30:42-5.
21. Saigo K, Sugimoto T, Tone K, et al. Transfusion-related acute lung injury in a patient with acute myelogenous leukemia having anti-IgA2m(1) antibody. *J Int Med Res* 1999;27:96-100.
22. Zupanska B, Uhrzynowska M, Konopka L. Transfusion-related acute lung injury due to granulocyte-agglutinating antibody in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 1999;39:944-7.
23. Vercellotti GM, Yin HQ, Gustafson KS, et al. Platelet activating factor primes neutrophil responses to agonists: role in promoting neutrophil-mediated endothelial damage. *Blood* 1988;71:1100-7.
24. Swank DW, Moore SB. Roles of the neutrophil and other mediators in adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1118-32.
25. Rabinovici R, Esser KM, Lysko PG, et al. Priming by platelet-activating factor of endotoxin-induced lung injury and cardiovascular shock. *Circ Res* 1991;69:12-25.
26. Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al. Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 1998;101:1458-67.
27. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:270-1.
28. Lassiter HA, Bibb KW, Bertolone SJ, et al. Neonatal immune neutropenia following the administration of intravenous immune globulin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15:120-3.
29. Tam DA, Morton LD, Stroncek DF, Leshner RT. Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin. *J Neuroimmunol* 1996;64:175-8.
30. Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, et al. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:411-5.
31. Terasaki PI, Park MS. Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Manual of Tissue Typing Techniques. Bethesda, DHEW publication No. (NIH) 77-545, 1976:69-72.
32. Jiang AF, Lalezari P. A micro-technique for detection of leukocyte agglutinins. *J Immunol Methods* 1975;7:103-8.
33. Lalezari P, Jiang AF, Lee S. A microagglutination technique for detection of leukocyte agglutinins. In: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Manual of Tissue Typing Techniques. Bethesda, DHEW publication No. (NIH) 80-545, 1979:20-2.
34. Lalezari P, Pryce SC. Detection of neutrophil and platelet antibodies in immunologically induced neutropenia and thrombocytopenia. In: Rose NR, Friedman H, eds. Manual of clinical immunology. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1980:744-9.
35. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal antibody-specific immobilization of granulocyte antigens (MAIGA). *Transfus Med* 1993;3:157-62.
36. Koene HR, de Haas M, Kleijer M, et al. NA-phenotype-dependent differences in neutrophil FcγRIIIb expression cause differences in plasma levels of soluble FcγRIII. *Br J Haematol* 1996;93:235-41.
37. Bux J. Challenges in the determination of clinically significant granulocyte antibodies and antigens. *Transfus Med Rev* 1996;10:222-32.
38. Verheugt FW, von dem Borne AE, Décarý F, Engelfriet CP. The detection of granulocyte alloantibodies with an indirect immunofluorescence test. *Br J Haematol* 1977;36:533-44.
39. McCullough J, Clay ME, Press C, Kline W. Granulocyte serology. A clinical and laboratory guide. Chicago: American Society of Clinical Pathology, 1988:182-8.
40. Weinstein R. Basic principles of therapeutic blood exchange. In: McLeod BC, Price TH, Drew MJ, eds. Apheresis: principles and practice. Bethesda: AABB Press, 1997:263-86.
41. Kunkel SL, Standiford T, Kasahara K, Strieter RM. Interleukin-8 (IL-8): the major neutrophil chemotactic factor in the lung. *Exp Lung Res* 1991;17:17-23.
42. Stack G, Snyder EL. Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion* 1994;34:20-5.
43. Heddle NM, Klama L, Singer J, et al. The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N Engl J Med* 1994;331:625-8.
44. Bjornsen AJ, Wymann T, Elzi DJ, Silliman CC. An in vitro model of transfusion-mediated neutrophil cytotoxicity: the role of lipid priming agents in PMN activation (abstract). *Transfusion* 1999;39(Suppl):97S.
45. Seeger W, Schneider U, Kreisler B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990;76:1438-44.
46. Popovsky MA. Transfusion related acute lung injury. In: Popovsky MD, ed. Transfusion reactions. Bethesda: AABB Press, 1996:167-83.
47. Suassuna JH, da Costa MA, Faria RA, Melichar AC. Noncardiogenic pulmonary edema triggered by intravenous immunoglobulin in cancer-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1997;77:368-70.
48. Cailleux N, Lévesque H, Bastit D, et al. [A rare cause of intra-alveolar hemorrhage: a transfusion-related incident with leukoagglutination due to anti-granulocyte antibodies. (TRALI syndrome).] *Rev Med Interne* 1998;19:434-7. ☐

「血管炎治療のための人工ポリクローナルグロブリン製剤の開発と安全性向上に関する研究」

【14年度の成果】

主任研究者：鈴木和男（国立感染症研究所）

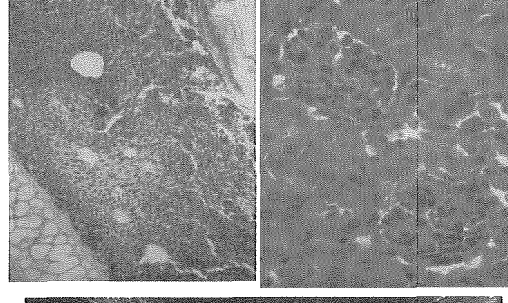
【背景】

IVIGの要望の増加と問題点

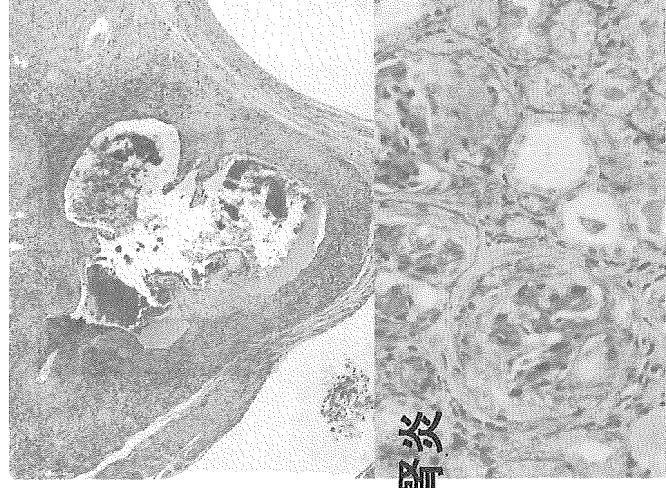
1. 難病などステロイド治療のリスク
2. IVIGの利用拡大
3. IVIG sourceの枯渇と経済性
4. 血液製剤からの感染のリスク新興、未知の感染
5. バイオテクノロジーによるヒト型IgG作製が可能
6. モデルマウスの開発の必要性
7. 国内外からの強い要望



【炎症モデルマウス】



【モデルマウス】



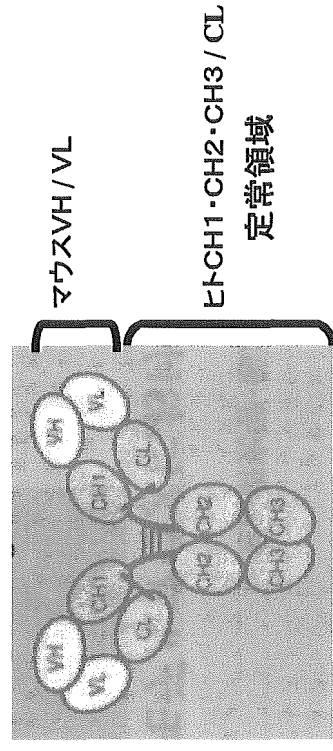
冠状動脈炎

半月体形成性腎炎

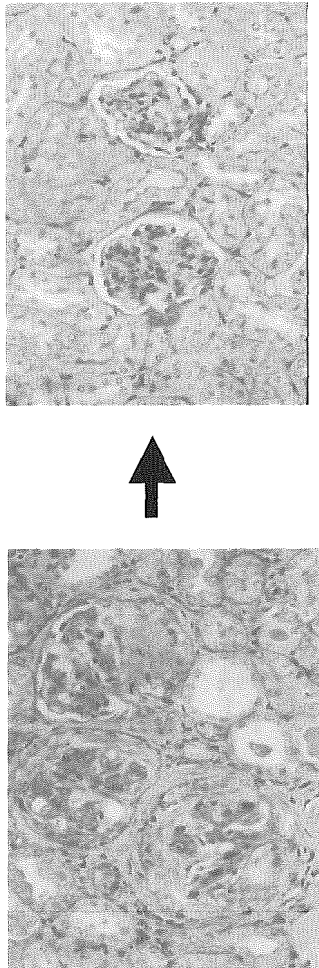
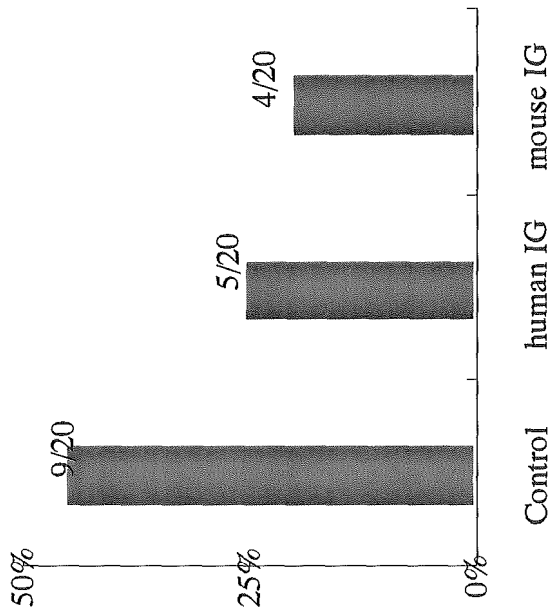
【人工抗体作製】

ヒト・マウスキメラ抗体

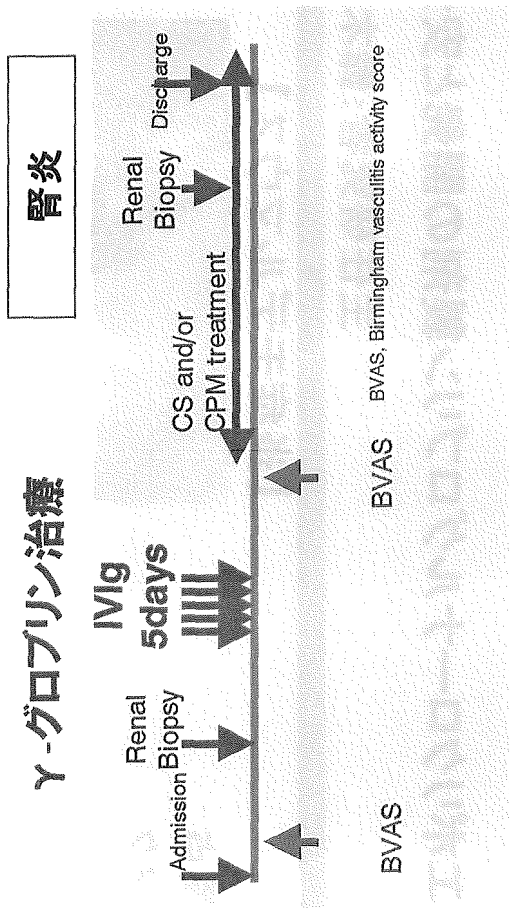
設計



【モデルマウスにおけるIVIg治療】



【血管炎患者におけるIVIg治療】



MPO-ANCA 関連急速進行糸球体腎炎における静脈的ガンマグロブリン療法 (Intravenous immunoglobulin: IVIg) 臨床的効果の検討

分担研究者 武曾恵理 (財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科部長
協力研究者 深津敦司 京都大学大学院医学研究科循環病態学講座
小野孝彦 京都大学大学院医学研究科循環病態学講座
猪原登志子 京都大学大学院医学研究科循環病態学講座
鈴木和男 国立感染症研究所生物活性物質部室長

研究要旨

MPO-ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎は重篤度がたかく、大量ステロイドなどの免疫抑制剤をその治療に用いるが、しばしば致命的な感染症を来し治療困難に陥る。免疫グロブリン治療 (IVIg) はその免疫修飾能で、川崎病などの血管炎に有効に使用されていたが、われわれは本疾患の血管炎にも有効であることを推測し、積極的に治療を展開してきた。本研究では、更に従来からの症例を重ね、15例の症例のまとめを行った。これらの症例はいずれも高齢者で腎障害も重症であったが、IVIg を免疫抑制治療の前に行うことで容易に寛解に持ち込むことが可能となった。IVIg による副作用もなく、感染症の発症は全く認められなかった。6 ヶ月後の予後では当初から透析に入っていた一例のみが腎死を呈しているのみで、全国平均に比し、有意な良好な寛解率を示した。これらの結果は血管炎およびこれに伴う急速進行性腎炎への IVIg 療法の有効性を証明するものであり、この治療の一般化にむけての人エグロブリン開発の有意性を裏付ける有力な根拠と考えられる。

A. 研究目的

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 陽性の急速進行性糸球体腎炎・血管炎症候群は発症後急速に腎機能が低下するとともに血管炎に伴う腎外の全身兆候が発現することにより重篤な経過をたどる疾患であり、治療には初期から大量ステロイド療法を含む強力な免疫抑制療法が必要となる。ANCA の代表的な対応抗原は Proteinase 3 (PR3) と Myeloperoxidase (MPO) であり、それぞれ PR-3-ANCA は Wegener 肉芽腫症(WG)、MPO-ANCA は MPO-ANCA 関連半月体形成性糸球体腎炎・血管炎患者の血清中に認められ、病態との関連が示唆されている。本邦では Wegener 肉芽腫症に比べ、MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎症候群の発症率が高く、より高齢者に発症する。高齢者の MPO-ANCA 関連腎

炎・血管炎患者の治療を行う場合、免疫抑制による重篤な感染症を発症しやすいことが最も大きな問題点となることと、免疫抑制療法を行っていくより多くの既存の全身性合併症を持っている確立が高く、免疫抑制療法施行には慎重な適応が検討される。このため、新たな治療の確立が急務であると考えられる。

経静脈的ガンマグロブリン療法は中動脈の血管炎を病態の主体とする川崎病で広く使われており、川崎病における血管炎への有効性が確立している。また、そのほかにも自己免疫性血小板減少性紫斑病や神経免疫疾患であるギランバレー症候群や慢性脱髄性多発根神経炎などにおいても有効性が確認され広く使用されている。また、多発性筋炎や自己免疫性心筋炎において

もその有用性が報告されている。今回我々は高齢者の MPO-ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎においてもIVIgが有効であるかどうかを検討するために、導入期治療としてIVIg治療を行い、その臨床的効果を判定した。

B. 研究方法

1. 症例

京都大学付属病院と北野病院において、2001年1月から2003年2月までに入院した15人のANCA関連血管炎症例。15例ともMPO-ANCA陽性であった(Table 1)。すべての患者において、本療法の必要性、危険性、評価方法について説明と同意を得た。

2. 方法

組織学的評価

治療前に腎生検を行って、組織学的に半月体形成性腎炎あるいは腎の血管炎の存在を確認した。腎生検所見より活動性半月体形成率を算出した。腎生検で得られた糸球体のうち、管外性病変として半月体を形成していた糸球体の個数を計測。半月体は形態学的に細胞性、細胞線維性、線維性半月体に分類し、全糸球体数に占める細胞性と細胞線維性半月体数の割合をを活動性半月体の割合とした。

血管炎活動性の評価

入院時に Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)⁽¹⁾を用いて全身状態から血管炎の活動性を評価した。また白血球(WBC), C-reactive protein (CRP)で炎症の程度を評価。IVIg治療後、次のステロイド治療開始前に再度BVAS, WBC, CRPを評価した。その後の治療経過について、IVIg治療1ヶ月、3ヶ月、6ヵ月後における生存率、腎死(透析への依存)の有無について検討した。

急速進行性腎障害の評価: Rate of reciprocal creatinine (1/Cre)⁽²⁾

腎機能低下の程度を評価するために、初発症状出現時をTime 0 [T0]とし、近医初診時の血清クレアチニン値を Cre1 at time 1 [T1]、内科入院時

を Cre2 at time 2 [T2]、腎臓内科転科時を Cre3 at time 3 [T3]、IVIg治療開始直前を Cre 4 at time 4 [T4]、IVIg治療後でステロイドを含む免疫抑制剤投与前を Cre 5 at time 5 [T5]とした。時間経過は日(day)の単位を使用した。治療前のrate of 1/Creは $(1/Cre4-1/Cre1)/(T4-T1)$ または $(1/Cre3-1/Cre1)/(T3-T1)$ または $(1/Cre2-1/Cre1)/(T2-T1)$ のうち最も値の大きなものを採用し、治療後は $(1/Cre5-1/Cre4)/(T5-T4)$ で評価し、治療前と治療後のrate of 1/Creを比較した。

治療方法

初期治療として経静脈的免疫グロブリン400mg/kg/dayを用いて5日間のIVIg治療を行った。その後、BVAS, CRP, rate of 1/Creを評価後に後療法としてステロイド治療あるいはその他の免疫抑制療法を施行した。

各種サイトカイン測定

10例における治療前と、IVIg治療後でステロイド投与前までの間に患者血漿を採取しT TNF- α , IL-6, IL-8を測定した。健常人12例の平均 $\pm 2SD$ を正常範囲内と考えた。使用したサイトカインキットは次のとおりである。Biosource international, California, USA; Human tumor necrosis factor-alpha UltraSensitive (hTNF- α US) ELISA kit, human Interleukin-6 UltraSensitive (hIL-6 US) ELISA kit, human Interleukin-8 UltraSensitive (hIL-8 US) ELISA kit.

C. 研究結果

患者背景を(Table 1)に示す。15例の患者の年齢は平均72歳(59-83歳)、男性9名、女性6名であった。15例のうち6例では治療前に潜在性、難治性感染症の合併を認めており、通常のステロイド大量療法は困難と考えられた。

IVIg治療により、BVASは有意に低下(治療前 21 ± 1 対 治療後 17 ± 1 ; $p < 0.0001$)、血清CRP値の有意な低下も認めた(治療前 9.4 ± 1.6 対 治療後 5.8 ± 1.3 mg/dl; $p < 0.001$)。腎機能低下を

評価するための 1/Cre の変化率は治療前-0.039 ± 0.016 dL/mg/day であったのに対し、治療後 0.006 ± 0.005 dL/mg/day と増加し、有意な改善が認められた (p<0.05, Table2)。

治療反応性のまとめとその後の治療経過を Table 3 に示す。4 例の患者でメチルプレドニゾロンのパルス療法を必要としたが、その後に引き続き比較的低容量の経口ステロイド療法と経口サイクロフォスファミドの投与により、比較的良好な 6 ヶ月予後を得ている。IVIg 治療 6 ヶ月後における透析依存例は 1 例、死亡 1 例であり、死亡例における原因は血管炎再発であった。6 ヶ月間における重篤な感染症の発症はなかった。

サイトカイン結果

IVIg 治療後、TNF-αは治療前と比較し、有意に低下した (before IVIg 3.97 ± 2.73 vs after IVIg 2.16 ± 1.68 pg/ml, n=10, p<.005, Table2)。IVIg 治療後 IL-6 は治療前と比較し、低下したが統計学的有意差はなかった (before IVIg 2.54 ± 4.60 vs after IVIg 1.02 ± 1.23 pg/ml, n=10)。治療前に高値を示した患者では IL-8 の劇的な低下が観察された (before IVIg 0.56 ± 1.56 vs after IVIg 0.04 ± 0.02 pg/ml, n=10)。

D. 考察

今回 IVIg を施行した 15 例の ANCA 関連腎炎血管炎症例は高齢者が多く、しかも急速進行性の腎機能低下を示しており、全身状態もきわめて不良であったが、IVIg のみで、発熱を含む全身症状の完全寛解がただちに 15 例中 12 例で得られ、また CRP や尿所見の改善および腎機能低下の進行も阻止もほぼ全例で認められた。これらは血管炎の活動性を評価する BVAS の有意な低下というかたちで示され、患者の QOL の改善が得られた事をあらわしている。この IVIg の短期効果については、以下のような機序が考えられている。1) IVIg が流血中の自己抗体を中和する機序³⁾や、2) FcγR と抗体依存性細胞障害の抑

制や、3) natural killer cell function の調整⁴⁾、4) 抗体産生の抑制⁵⁾や、5) 補体活性の抑制⁶⁾である。今回我々の症例では、血中の炎症性サイトカインを測定し、IVIg 治療前における顕著な上昇と治療による有意な低下を確認した。すなわち、治療前、患者群ではコントロールに比較し高い TNF-α値と IL-6 値を示し、治療後に、有意な TNF-α値の低下と IL-6 の低下傾向が確認された。また、IL-8 が高値であった症例においては著明な低下が認められた。

ANCA 関連血管炎候群の病態には好中球が中心的な役割を示している。感染などの刺激が加わることにより、モノサイトからの TNF-αなどのサイトカイン放出が引き起こされ、好中球をプライミングした状態におく。プライミングされた好中球はその細胞表面上に MPO を発現し、また流血中にも MPO を放出する。これが抗原刺激となり、MPO-ANCA が産生される。MPO と MPO-ANCA の存在下で、二次的な感染刺激などが加わることにより、プライミングされている好中球が活性化され、血管内皮と結合した活性化好中球からさらなる MPO の脱顆粒や活性酸素が産生され、血管内皮障害を起こすことが示されてきている^{7,8)}。TNF-αは ANCA 関連血管炎候群において、好中球のプライミングに重要であることが多数の報告で示されている。

今回 IVIg 治療後の後療法として、主にステロイド治療がなされた。パルス療法も 3 例に行われたが、全体に PSL 量は少量で、特に高齢者で他の感染症を持っている症例には、低容量に限った治療を行った。6 ヶ月後の透析導入症例は 1 例のみで、死亡 1 例であり、腎生存率 93%、生存率 93%であった。6 ヶ月間における重篤な感染症の発症は皆無であった。これらの結果は急速進行性糸球体腎炎における統計結果をまとめた酒井らの報告¹⁰⁾と比べ、良好な 6 ヶ月予後を得た。Jayne らは腎障害のない Wegener's granulomatosis に対して IVIg を施行し、約 1 年間疾患活動性の低下が持続したと報告し¹⁰⁾、

また他の報告でも IVIg を併用することにより免疫抑制療法の総量を減量できたとの報告もある⁽¹¹⁾。近年重症喘息に IVIg を投与することでグルココルチコイドレプターの感受性を上げ、ステロイド量が減量できたという報告もあることから、IVIg の作用機序のひとつに上げられると考えられる。ステロイドや CYC を含む免疫抑制剤を減量できる可能性があるという点で有益な機序と考えられる⁽¹²⁾。

一方、免疫抑制療法中におこる immunocompromized host としての感染に関しては以下のような報告がある。日本における ANCA 関連血管炎症候群全国調査 230 例の検討では死亡 17 例中、感染症の割合が 37% と最も多く（橋本博史 他：厚生省難治性血管炎に関する調査研究, 平成 10 年度研究報告書 1999, 213-229）、死亡例 46 例における感染症リスク因子の解析では、PSL60mg/日以上を長期間投与することが感染症リスクを増大させる可能性を示唆しており、また感染原因の中ではアスペルギルス症が尤も多かったと報告している（吉田雅治 他：厚生省難治性血管炎に関する調査研究, 平成 12 年度総括研究報告 2001, 229-237）。実際には感染症を契機にして再発するというものもしばしば経験され、診断に際し感染症との鑑別が重要であり、感染症の治療なしで免疫抑制剤の使用は致命的になりうる場合も存在するが、IVIg 治療は重症感染症に対しても有効性を発揮することから、感染症合併時の ANCA 関連血管炎症候群の治療の 1 つの選択枝になりうると考えられた。

IVIg 治療の副作用として腎障害の報告があり、この原因は IVIg 製剤を安定化させるために含有される二糖類の sucrose が高浸透圧血症を引き起こすためとされている⁽¹³⁾。今回我々は sucrose を含まない免疫グロブリン製剤を使用し、急速進行性糸球体腎炎の治療に用いた。欧米からの報告では主に腎症のない WG に試されており、今回の報告は IVIg の治療効果が腎障害の存在する急速進行性糸球体腎炎に対しても全

身の炎症反応を低下させるとともに、血管炎の活動性を低下させ、進行性腎機能障害を抑制したという点で有用であったと考えられた。

今後、医療経済上の観点からも、コントロールスタディを行い、その有用性と安全性を確認し、より良い MPO-ANCA 関連腎炎血管炎の予後のための、IVIg の評価と、その後の適切な免疫抑制療法の検討が必要で、さらに、この有用な治療を廉価で安全に施行する事を可能にする、人工グロブリンの早期開発が望まれるところである。

E. 結論

我々は急速進行性糸球体腎炎を呈する ANCA 関連腎炎・血管炎に対し IVIg 療法を施行し良好な経過を得た。

参考文献

- 1 Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994; **87**: 671-8.
- 2 Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 889-95.
- 3 Berchtold P, Dale GL, Tani P, et al. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gammaglobulin. *Blood* 1989; **74**: 2414-7.
- 4 Tenser RB, Hay KA, Aberg JA. Immunoglobulin G immunosuppression of multiple sclerosis. Suppression of all three major lymphocyte subsets. *Arch Neurol* 1993; **50**: 417-20.
- 5 Kondo N, Ozawa T, Mushiake K, et al. Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1991; **11**: 152-8.
- 6 Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in

patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994; **94**: 1729-35.

7 Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; **87**: 4115-9.

8 Charles LA, Caldas ML, Falk RJ, et al. Antibodies against granule proteins activate neutrophils in vitro. *J Leukoc Biol* 1991; **50**: 539-46.

9 Sakai H, Kurokawa K, Koyama A, Arimura Y, Kida H, Shigematsu H, et al. Guidelines for the management of rapidly progressive glomerulonephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* (日本腎臓学会誌) 2002; **44**: 55-82.

10 Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol* 1996; **35**: 1150-3.

11 Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995; **101**: 2-7.

12 Spahn JD, Leung DY, Chan MT, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; **103**: 421-6.

13 Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**: 1788-94.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

「論文発表」

武曾恵理、猪原登志子。MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン療法の展望。医学のあゆみ 206(2): 157-159,

2003.

武曾恵理、猪原登志子。血管炎症候群と免疫グロブリン大量療法。リウマチ科 31(1):67-74, 2004.

胡麻田学、赤松明。重篤な病態に対し経静脈的免疫グロブリン(IVIg)大量療法が奏効した ANCA 関連急速進行性腎炎の 1 症例。日腎会誌 46(2): 79-83, 2004.

「学会発表」

猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理。ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) 治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会学術総会。平成 15 年 5 月 23 日。東京。

胡麻田学、赤松明、武曾恵理、鈴木和男。ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) の大量静注治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会学術総会。平成 15 年 5 月 23 日。東京。

T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 5th International Symposium on IVIg. 25-27, Sep. 2003. Interlaken, Switzerland.

T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 11th International Vasculitis and ANCA workshop. 2-5, Oct. 2003. Prague, Czech Republic.

T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly

progressive glomerulonephritis. American Society
of Nephrology, 2003. 12-17, Nov. 2003. San
Diego, CA, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1. 症例

患者 番号	年齢	性別	IVIg治療前検査所見					MPO-ANCA (EU)	血管炎発症時に存在した 潜在性・難治性感染症
			BVAS	WBC (/ul)	CRP (mg/dl)	Cre (mg/dl)			
1	82	F	19	7000	2.5	3.2	239	HBV carrier	
2	75	M	25	9600	17.8	1.2	435	MAC, <i>K. pneumoniae</i>	
3	77	M	19	9400	3.2	1.2	25	TB, MAC	
4	65	M	28	12000	22.0	2.0	80		
5	61	F	15	8100	4.3	1.4	244		
6	82	M	14	9400	10.4	4.7	159		
7	64	F	21	12100	15.4	8.3	276		
8	83	F	15	9300	7.9	0.7	144		
9	59	M	15	10200	13.9	4.4	140	Aspergillus	
10	83	F	24	4700	0.1	2.9	617		
11	82	F	21	14700	11.3	2.4	306		
12	57	M	21	10700	9.9	4.0	980		
13	62	M	25	10100	10.1	8.3	370		
14	75	M	27	9300	6.0	11.5	82	HBV carrier, MRSA, <i>P. aeruginosa</i>	
15	67	M	19	11900	6.8	4.5	1740	MRSA	
平均値	72±3	M/F=9/6	21±1	9900±606	9.4±1.6	4.1±0.8	389±115		
参考値			0	3500-9100	<0.3	0.4-1.3	<10		

BVAS, Birmingham vasculitis activity score; HBV, hepatitis B virus; MAC, *Mycobacterium avium complex*;
K. pneumoniae, *Klebsiella pneumoniae*; TB, *Mycobacterium tuberculosis*;
 MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Mean±SEM.

Table 2 IVIg療法前後での血管炎の活動性パラメーターと血漿サイトカインの変動

	前	後	p値
BVAS	21±1	17±1	<0.0001
CRP (mg/dl)	9.4 ± 1.6	5.8 ± 1.3	<0.001
Rate of change of 1/Cre (dl/mg/day)	-0.039 ± 0.016	0.006 ± 0.005	<0.05
TNF-α (pg/ml)	3.97±2.73	2.16±1.68	<0.05