

【原著・臨床試験】

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^{1(a)(c)}・長谷川廣文^{2(e)}・高久 史磨^{3(b)}・溝口 秀昭^{4(d)}・浅野 茂隆^{5(d)}・池田 康夫^{6(d)}
 浦部 晶夫^{7(d)(e)}・柴田 昭^{8(d)}・齊藤 英彦^{9(d)}・大熊 稔^{10(d)}・堀内 篤^{11(d)}・斎藤 洋一^{12(d)}
 小澤 敬也^{13(e)}・宇佐美 眞^{14(e)}・大橋 靖雄^{15(f)}

¹大阪府立成人病センター*, ²近畿大学医学部第三内科, ³自治医科大学,

⁴東京女子医科大学血液内科, ⁵東京大学医科学研究所内科, ⁶慶應義塾大学医学部内科,

⁷NTT 関東病院血液内科, ⁸立川総合病院, ⁹名古屋大学医学部第一内科,

¹⁰京都大学医学部第一内科 (現: 公立高島総合病院), ¹¹近畿大学医学部堺病院,

¹²大阪府済生会中津病院, ¹³自治医科大学血液科, ¹⁴神戸大学医学部保健学科,

¹⁵東京大学大学院医学系研究科

^a論文執筆者, ^bIVIG 研究会会長, ^c治験総括医師, ^d世話人, ^e判定委員, ^fコントローラー

(平成 11 年 10 月 5 日受付・平成 12 年 1 月 11 日受理)

厚生省から再評価指定を受け、重症感染症に対する静注用ヒト免疫グロブリン (以下 IVIG) 製剤の抗生物質との併用効果を検証するため、抗生物質単独投与を対照とした多施設共同非盲検ランダム化試験を実施した。広範囲抗生物質の 3 日間の投与において感染症の主要症状の改善が認められない無効例を IVIG 群または対照群に無作為に割り付けた。割り付け日 (第 1 日目) より、いずれの群も抗生物質を imipenem/cilastatin (IPM/CS) + amikacin (AMK) に変更し、7 日間投与した。IVIG 群のみに IVIG を第 1 日目より 1 日 5 g、3 日間連日併用投与した。効果は解熱に要した日数ならびに臨床症状の消失に要した日数を中心に判定した。有効性評価からの除外率は 26.1% (178/682) であった。背景因子 (性、年齢、病態の区分、コロニー刺激因子 (以下 CSF) 製剤投与の有無、投与前アルブミン濃度、投与前 IgG 濃度および好中球数の推移) に関してはすべての項目で両群間に偏りは認められなかった。Kaplan-Meier 法にて推定した第 7 日目までの解熱率は IVIG 群 54.8%、対照群 37.2% で、IVIG 群が有意に早く解熱した (一般化 Wilcoxon 検定: $p=0.002$)。同様に第 7 日目までの臨床症状の消失率は IVIG 群 57.3%、対照群 39.4% で、IVIG 群が有意に早く消失した (一般化 Wilcoxon 検定: $p=0.002$)。客観的な判定基準にもとづく「有効」以上の有効率は IVIG 群 61.5% (163/265)、対照群 47.3% (113/239) で IVIG 群が有意に優れていた (χ^2 検定: $p<0.001$)。IVIG 製剤は重症感染症に対し、抗生物質との併用において有効であると考えられた。

Key words: immunoglobulins, infectious disease, immunocompromised host, bacteremia, septicemia

近年、各種の優れた抗生物質の開発により、感染症の治療は急速な進歩を遂げている。しかし、悪性腫瘍などの基礎疾患を有する患者、術後患者あるいは高齢者などの compromised host においては、宿主免疫能の低下により感染症はしばしば重症化し、これらの優れた抗生物質の使用をもってしても感染症は依然として主要な死因となっている¹⁻⁶。このような重症感染症に対する治療効果を高める療法として、IVIG 製剤が抗生物質と併用されてきた⁹⁻¹⁵。

国内ではこれまでに 14 種類の IVIG 製剤が開発され、「重症感染症における抗生物質との併用」の効能・効果で汎用され、その有効性に関する報告も数多くなされてきた。

しかしながら、これまでの報告においては重症感染症に対する IVIG 製剤の有効性が厳密な前向き群間比較試験により

明確に検証されていなかったこと、また、IVIG 製剤の適正使用の観点から、国内で市販されている全 IVIG 製剤のうち、乾燥ペブシン処理、プラスミン処理、スルホ化の製剤が平成元年 10 月 16 日に、残りの製剤が平成 4 年 8 月 3 日に厚生省よりその効能・効果について再評価指定を受けた。

そこで、国内における IVIG 製剤の製造・輸入メーカー全 10 社 (現、8 社) の依頼による IVIG 研究会 (以下本研究会) が組織され、再評価追加資料の提出を目的として、代表製剤を用いた比較臨床試験により IVIG 製剤の有効性を検証することとなった。これまでの臨床試験における問題点をふまえ、以下の条件を考慮して臨床試験実施計画書を作成した。ここでは、その試験方法ならびに成績を報告する。

① 対象の選択基準すなわち重症感染症の定義を明確にす

る。

② IVIG 製剤の上乗せ効果の検証に、比較対照として抗生物質単独投与群を設ける。

③ 対象患者の割り付けに中央登録方式を採用する。また、治療効果に影響をおよぼす要因を割り付け因子とする最小化法を用いる。

④ 患者への倫理的配慮から、割り付け前の先行治療時に用いる抗生物質を、割り付け後は群間比較時に用いる別の抗生物質に変更する。

⑤ 免疫能の低下が考えられる患者の病態を、想定される好中球数の推移の形態にもとづき区分化する。

⑥ 客観的なデータにもとづく評価手法を採用する。

なお、その成績については、データの精度を高めるために本研究会として再調査を実施し、その結果をもとに再集計したものである。

I. 対象および方法

1. 対象

平成5年7月から平成8年3月の間に本研究会参加141施設 (Table 1) に入院し、主に造血器疾患患者で以下の基準を満たす患者を対象とした。

1) 選択基準

対象は広範囲抗生物質を3日間 (72時間) 以上投与しても主要症状の十分な改善が認められない以下の感染症の入院患者で、年齢は16歳以上70歳以下、性別は問わないこととした。

①敗血症、②敗血症疑い (Table 2 に示す基準を満たすもの¹⁷⁻²⁴⁾)、③肺炎などの呼吸器感染症、④尿路感染症、⑤外傷・熱傷・術後の二次感染 (縫合不全による二次感染を含む)、⑥腹膜炎、胆道感染症 (これらは十分なドレナージをしても解熱しないもの)

2) 除外基準

ヒト免疫グロブリン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者、試験開始1か月以内にヒト免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者、IgA 欠損症の患者、重篤な臓器障害のある患者、妊婦および妊娠している可能性のある患者、非感染熱および真菌症、ウイルス性疾患が明らかな患者、その他で試験担当医師が対象として不適当と判断した患者は対象としないこととした。

2. 患者の同意

本試験の実施にあたっては、患者または法定代理人に本試験の目的および方法、予想される効果および副作用、当該疾患に対する他の治療法の内容、本試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、本試験への参加に同意した場合でもいつでもこれを撤回できること、その他で被験者の人権の保護に関しての必要な事項について十分説明し、自由意志による同意を文書または口頭にて得た。

3. 試験方法

1) 試験デザイン

試験デザインの概略を Fig. 1 に示した。広範囲抗生物質の3日間投与において感染主要症状の十分な改善が認められない重症感染症の患者を対象とし、IVIG と抗生物質の併用投与群 (IVIG 群) と抗生物質単独投与群 (対照群) との非盲検ランダム化試験とした。

2) 患者の割り付け

患者の割り付けには、電話または FAX を用いた中央登録による割り付け法を採用した。登録された対象患者はその状態と感染症の種類により Table 3 に示す病態の区分 (A~H) に分類した。IVIG 群または対照群への割り付けは、区分 B* とそれ以外の区分に前層別し、区分 B については施設、年齢、CSF 製剤投与の有無 (試験登録前 72 時間) を要因とする最小化法、それ以外の区分については施設、年齢、状態、感染症、CSF 製剤投与の有無 (試験登録前 72 時間) を要因とする最小化法にて行った。

*: 今回の試験対象のうち、造血器腫瘍に合併した敗血症およびその疑いの症例がこの区分に該当し、全症例の約 80% を占めると予想された。症例数設定の根拠となった区分である。

3) 試験製剤

GB-0661: 1 バイアル中にヒト免疫グロブリン G として 2.5 g 含有する静注用ヒト免疫グロブリン製剤。

日本で製造・輸入されている IVIG 製剤のうち、代表製剤として GB-0661 が選ばれ、これを試験製剤とした。

4) 用法・用量

登録前の抗生物質 3 日間 (72 時間) の投与 (cephem 系抗生物質 1 剤と aminoglycoside 系抗生物質 1 剤) において、感染主要症状の十分な改善が認められない症例を本試験に登録し、割り付けした。登録日を第 1 日目とし、第 1 日目より前治療の抗生物質を imipenem/cilastatin (IPM/CS) と amikacin (AMK) に変更し、IVIG 群には GB-0661 を 1 日 1 回 2 バイアル (5 g)、3 日間上乗せ投与した。対照群には GB-0661 の投与は行わなかった。いずれの投与群も、承認された用法・用量の範囲内にて IPM/CS ならびに AMK の投与と観察を行い、投与は終了日の第 7 日目まで継続することとした。ただし、疾患により aminoglycoside 系抗生物質の投与が不適当と考えられる場合は、他の抗生物質の使用を認めることとした。

5) 併用薬

本試験中は他のヒト免疫グロブリン製剤の使用を禁止した。副腎皮質ステロイド製剤、抗癌剤、放射線療法、解熱剤、抗真菌剤は、症例登録 3 日 (72 時間) 以上前から継続されており症例登録後も継続が必要であると判断される場合は、療法や用法・用量の内容を変えることなく継続してもよいこととした。CSF 製剤は、試験登録前から継続されており症例登録後も継続が必要である

Table 1-1. Intravenous immunoglobulin study group

Institute
The Third Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine
The Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University
The First Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
The Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
The Second Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Yamagata City Hospital Saiseikan
The First Department of Surgery, Fukushima Medical University
The First Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine
Department of Hematology, Jichi Medical School
Department of Internal Hematology, Dokkyo University School of Medicine
The Third Department of Internal Medicine, Gunma University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Saiseikai Maebashi Hospital
Division of Hematology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
The First Department of Internal Medicine, Saitama Medical School
The Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College
Department of Surgery II, National Defense Medical College
The Second Department of Internal Medicine, Chiba University, School of Medicine
Department of Hematology, Kameda General Hospital
Department of Hematology, Tokyo Women's Medical College
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
The Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School
The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University
The Third Department of Internal Medicine, University of Tokyo Faculty of Medicine
The Fourth Department of Internal Medicine, University of Tokyo Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine, University of Tokyo, Institute of Medical Science
The First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
Department of Hematology, International Medical Center of Japan
The Second Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Medical Center
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
Department of Surgery, Keio University, School of Medicine
Department of Hematology, Showa University School of Medicine
Department of Blood Transfusion, Tokyo Metropolitan Bokutou General Hospital
Division of Hematology, Kanto Teishin Hospital
Department of Hematology and Chemotherapy, Kanagawa Cancer Center
Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine
Department of Hematology, Hamamatsu Medical Center
The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
The First Department of Internal Medicine, Aichi Shokuin Hospital
Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, Mie University Faculty of Medicine
The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
The Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University, Faculty of Medicine
Division of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University
First Department of Internal Medicine, Fukui Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science
Department of Hematology /Oncology, Shiga Medical Center
The First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Department of Internal Medicine, The Kyoto Second Red Cross Hospital
Department of Hematology and Oncology Graduate School of Medicine Kyoto University
The Fifth Department of Internal Medicine, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases
The Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine
Department of Surgery II, Kinki University School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
The First Department of Internal Medicine, Osaka Medical College
The Second Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School
The Third Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School
Department of Hematology and Oncology, Osaka University Medical School
Department of Clinical Hematology, Osaka City University Medical School

Table 1-2. Intravenous immunoglobulin study group

Institute
The Third Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
Second Department of Surgery, Wakayama Medical School
The Second Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
The Third Department of Internal Medicine, Kobe University, School of Medicine
The First Department of Surgery, Kobe University, School of Medicine
Department of Hematology and Clinical Immunology, Kobe City General Hospital
Department of Internal Medicine II, Okayama University Medical School
Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
The First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tottori University
Department of Surgery II, Hiroshima University Medical Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Yamaguchi University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, National Shikoku Cancer Center Hospital
Department of Internal Medicine, Kochi Municipal Central Hospital
Department of Internal Medicine, Kokura Memorial Hospital
Department of Hematology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, School of Medicine
The First Department of Internal Medicine, Kyushu University, Faculty of Medicine
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
The First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
The First Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Saga Medical School
Department of Hematology, Oita Prefectural Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
Department of Internal Medicine II, Miyazaki Medical College
Department of Medicine, Miyazaki Prefectural Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine
The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagoshima University
Department of Hematology, Almeida Memorial Hospital of Oita City Medical Association
Department of Internal Medicine, Oita National Hospital
Department of Hematology and Immunology, NTT Kyushu Hospital
Division of Clinical Hematology and Immunology, Kumamoto City Hospital
Department of Internal Medicine, Kumamoto National Hospital
Department of Internal Medicine, Senboku Kumiai Hospital
Department of Internal Medicine, Koseiren Tsurumi Hospital
Department of Internal Medicine, Toyonaka Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Ikeda Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Suita Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital
Division of Hematology and Rheumatology, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine
Department of Hematology, St. Mary's Hospital
Department of Internal Medicine, Hara Sanshin General Hospital
Department of Internal Medicine, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations Shinkokura Hospital
Department of Internal Medicine, Nikko Memorial Hospital
Department of Internal Medicine, Rumoi Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Suzuka Kaisei General Hospital
Department of Internal Medicine, Matsusaka Chuo General Hospital
Department of Internal Medicine, Yamada Red Cross Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
Department of Hematology, Ohtake National Hospital
Department of Internal Medicine, Ehime Prefectural Central Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital
Department of Hematology, Kure National Hospital, Chugoku District Cancer Center
Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center
Department of Internal Medicine, Health Insurance Isahaya General Hospital
Department of Internal Medicine, Niigata Minami Hospital
Department of Central Clinical Laboratory Medicine, Osaka City General Hospital
Department of Internal Medicine, Aichi Saiseikai Hospital
Department of Internal Medicine, Sapporo Hokuyu Hospital
Department of Internal Medicine, Fukui Red Cross Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Osaka Medical College
Department of Surgery, Akita University, School of Medicine

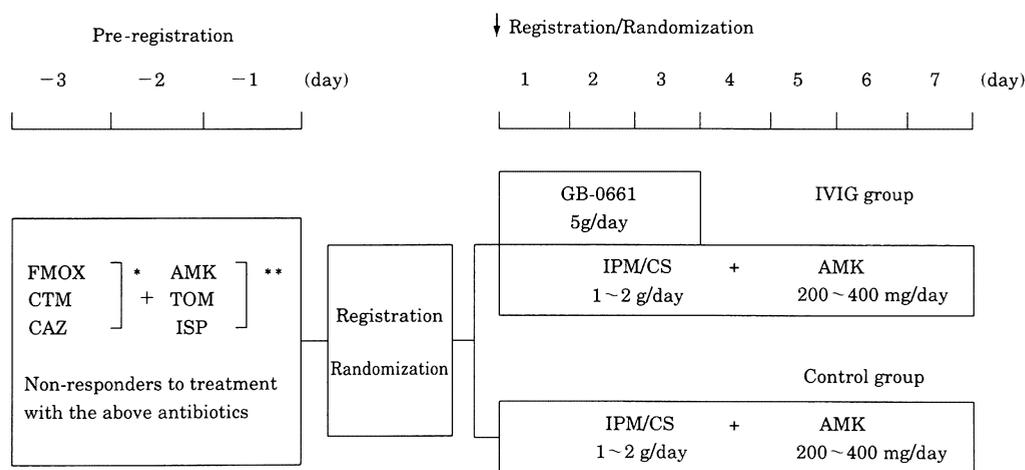
Table 1-3. Intravenous immunoglobulin study group

Institute
The Second Department of Surgery, Akita University, School of Medicine
Department of Surgery, Aichi JA Kamo Hospital
Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital
Department of Surgery I, Oita Medical University
Department of Surgery, The Tokai University, School of Medicine
Department of Surgery, Kagoshima Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital
Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University
Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Women's Medical College
The First Department of Surgery, Faculty of Medicine University of the Ryukyus
The Second Department of Surgery, University of Ryukyus, Faculty of Medicine
Department of Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
The Second Department of Surgery, Mito Red Cross Hospital
Department of Surgery, Second Tokyo National Hospital
Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital
Department of Surgery, Saiseikai Kanagawaken Hospital
Department of Hematology, Kurume University Medical Center
Department of Hematology, Sasebo City General Hospital
The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Table 2. Criteria for suspected sepsis

Patients with tachycardia (>90/min) or tachypnea (>20/min) in addition to positive CRP and sustained fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) throughout the 3-day administration of broad-spectrum antibiotics before registration who fulfilled all of the following criteria:

- (1) Specific infection (e. g. respiratory infection, digestive organ infection, urinary tract infection, etc.) not definitely diagnosed.
- (2) No tumor-induced fever, fever associated with blood transfusions, drug-induced fever or fever due to indwelling catheter.
- (3) Blood culture negative.



*, ** one in each group used
 FMOX: flomoxef, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, AMK: amikacin,
 TOB: tobramycin, ISP: isepamicin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 1. Patients in whom sufficient improvement in clinical symptoms specific for their infections was not achieved in response to broad-spectrum antibiotic therapy for consecutive three days were randomly allocated to the IVIG group or the control group. The antibiotics were discontinued in both groups, and imipenem/cilastatin (IPM/CS) and amikacin (AMK) were then administered consecutively for seven days starting on the day of the allocation (day 1). In the IVIG group, IVIG 5 g/day was concomitantly given for three days starting on day 1.

と判断される場合は、用法・用量を変えることなく好中球数の回復まで継続してもよいこととした。症例登録後は、好中球数が1,000/ μ L未満に低下している場合のみ新たに投与可能とした。

6) 観察・検査項目

体温と症例登録時に登録した熱以外の主要臨床症状を観察項目として毎日の観察を行った。検査項目は、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、細菌学的検査で、症例登録3日前、試験第1日目、第4日目、第7日目に実施した (Table 4)。

4. 評価項目および評価基準

1) 有効性評価

有効性評価は、判定に必要なデータを数値化・コード化し、コンピューター処理 (検証可能なアルゴリズム) により自動判定する方法で行った。そのため、実施計画書の評価基準に以下の (1)~(4) のとおり判定のための規則を補完した。

また、症例登録後、解熱しないままあるいは主要臨床症状が改善しないまま試験第4日目を以降第7日目までに禁止している薬剤を併用した場合、抗生物質 (IPM/

CS+AMK) を変更した場合、新たに CSF 製剤を使用した場合には、その時点で打ち切り例として取り扱い、打ち切り時点までのデータをもとに評価することとした。

(1) 解熱に要した日数 (解熱を event とした time-to-event)

試験第7日目を最終日とし、最高体温について 37.0℃以下が3日間以上持続した場合を「解熱」、これに該当しないものの 37.5℃以下が2日間以上持続した場合を「解熱傾向」、この2つの基準に該当しない場合を「解熱せず」と判定した。

なお、最高体温が 37.0℃以下に挟まれた日の最高体温が 37.1℃の場合は「解熱」と取り扱った。

解熱例については、解熱日 (第1日目から 37.0℃以下に到達した最初の日) を求めた。

ただし、いったん「解熱」を示した後に再燃した場合でも、解熱初日を解熱日と取り扱った。

(2) 臨床症状の消失に要した日数 (消失を event とした time-to-event)

試験第7日目を最終日とし、症例登録時に登録した感染症に伴う主要臨床症状の消失が3日間以上持続し

Table 3. Disease category

Condition of the patient	Infection classified	
	sepsis or suspect of sepsis	other severe infection
After surgery or trauma (normal neutrophil counts)	A	E
Severe bone marrow suppression after chemotherapy for leukemia, lymphoma, other hemopoietic disorders, or solid tumor (transient decrease in neutrophils)	B	F
Aplastic anemia, some myelodysplastic syndromes (continuous neutropenia)	C	G
No apparent underlying diseases	D	H

Table 4. Clinical study items and schedule

Items	3 days before registration	Day 1	Day 4	Day 7
Body temperature	←	Recorded daily		→
Clinical symptoms associated with infection	←	Recorded daily		→
Hematology				
RBC, hemoglobin, hematocrit,				
WBC and its differential,	●	●*	●	●
platelets, CRP				
Blood chemistry				
total protein, albumin, A/G, total				
cholesterol, GOT, GPT, ALP, γ -GTP,	●	●*	●	●
amylase, BUN, creatinine, uric acid, total				
bilirubin, glucose, IgG, IgA, IgM, CH 50				
Urinalysis				
protein, glucose, sedimentation	●	●*	●	●
Bacteriological test				
	●	●*	●	●

*Carried out before changing the antibiotics administered in the pre-registration-period.

た場合を「改善」、これに該当しないものの1段階以上の改善が2日間以上持続した場合を「改善傾向」、変化なしを「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と判定した。

臨床症状の推移が「 $- \rightarrow \pm \rightarrow -$ 」および「 $- \rightarrow$ 欠測 $\rightarrow -$ 」の場合には「 $- \rightarrow - \rightarrow -$ 」と取り扱い、欠測が2日以上ある場合は、判定委員会にて個々に検討した。

また、投与開始前日に症状のない場合には、臨床症状を判定不能とし評価から除いた。

改善例については、臨床症状の消失日（第1日目から主要臨床症状が消失した最初の日）を求めた。

ただし、いったん「改善」を示した後に悪化した場合でも、改善初日を消失日と取り扱った。

(3) 検査所見（細菌学的効果とCRPの推移）

試験第7日目を最終日とし、細菌学的効果については起炎菌の消長により以下の4段階（陰性化、減少または一部消失、菌交代、不変）と判定不能にて区分し、陰性化を「改善」と判定した。CRPの推移についてはTable 5にしたがって定量値をカテゴリー値に換算し、

Table 5. Conversion of quantitative CRP values into categorical values

Categorical CRP values	Range of quantitative CRP values (mg/dL)	
0	$0 \leq$	≤ 0.6
1+	$0.6 <$	≤ 1.7
2+	$1.7 <$	≤ 3.4
3+	$3.4 <$	≤ 5.2
4+	$5.2 <$	≤ 6.9
5+	$6.9 <$	≤ 8.7
6+	$8.7 <$	≤ 10.4
7+	$10.4 <$	

3段階改善または陰性化を「改善」、2段階改善を「改善傾向」、1段階改善または変化なしを「不変」、1段階以上悪化した場合を「悪化」と判定した。

(4) 有効度

解熱効果と臨床症状の改善効果または検査所見の推移から、高久ら²⁵⁾の判定基準を参考にして作成した判定基準 (Table 6) にしたがって、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階と「判定不能」で判定した。ただし、投与後の最高体温が38.0℃未満に低下しない場合、感染症悪化による第7日目までの早期死亡の場合およびseptic shockによる治療変更または追加の場合は「無効」と取り扱った。

2) 安全性評価

IVIG群について症例登録後に発現したGB-0661との因果関係を否定しえない自覚的・他覚的異常所見や臨床検査値異常変動を副作用とし、種類、発現時期、程度、因果関係、処置、転帰などを調査した。

なお、再評価指定の主旨がIVIG製剤の有効性を検証することにあつたため、安全性評価に関して本研究会では副作用のみを調査した。

5. 集計解析

1) 比較可能性

背景因子（性、年齢、病態の区分、CSF製剤投与の有無、投与前アルブミン濃度、投与前IgG濃度および好中球数の推移）について両群間の偏りを χ^2 検定により検討した。なお、判定の目安とする有意水準は両側15%とした。

2) 評価項目

下記評価項目について解析を行った。

なお、検定の有意水準は両側5%とした。

Table 6. Criteria for efficacy score

Efficacy score	Body temperature after treatment				Symptoms or clinical laboratory findings*			
	afebrile	afebrile trend (early**)	afebrile trend (late***)	febrile	alleviated	alleviating trend	no change	aggravated
Excellent	●	●			●			
Good			●		●	●		
Fair			●	●	●		●	●
Poor				●		●	●	●
Unevaluable	others							

Subjects with an early afebrile trend whose clinical symptoms or laboratory findings were not improved were assessed as "fair".

*Clinical laboratory findings consist of bacteriological tests and changes in CRP values.

**Assessment as afebrile trend (early) when afebrile trend is achieved by day 4.

***Assessment as afebrile trend (late) when afebrile trend is achieved between day 5 and day 7.

(1) 解熱率および臨床症状の消失率

解熱に要した日数については、37.0℃以下が3日間以上持続した最初の日を解熱日とし解熱を event とした time-to-event の解析を、臨床症状の消失に要した日数については、主要臨床症状が3日間以上持続して消失した最初の日を消失日とし消失を event とした time-to-event の解析を Kaplan-Meier 法にて行い、両群の差については一般化 Wilcoxon 検定により検討した。

なお、打ち切り例のうち、感染症悪化による早期死亡例と septic shock による無効例については、第7日目までに解熱あるいは臨床症状が消失しなかった症例（8日打ち切り例として扱う）と区別し、9日打ち切りとして扱った。

(2) 検査所見（細菌学的効果および CRP の推移）

細菌学的効果では起炎菌の陰性化率について χ^2 検定を実施した。CRP の推移については定量値の投与前からの変化率を求めるとともに、両群間について ridit スコアを用いた順位検定（Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 型の検定）を実施した。また、評価基準に用いたカテゴリー値の前後差について ridit スコアを用いた

順位検定を実施した。

(3) 有効度および有効率

有効度は評価を点数化（著効=1、有効=2、やや有効=3、無効=4）し、群間の平均スコアの差について Mantel 検定（CMH 型の検定）を実施した。また、「有効」以上の有効率について χ^2 検定を実施した。

6. 必要症例数の設定

解析可能な症例数として、IVIG 群 300 例、対照群 300 例、合計 600 例と設定した。うち、敗血症およびその疑いの症例で合計 500 例を目標とした。

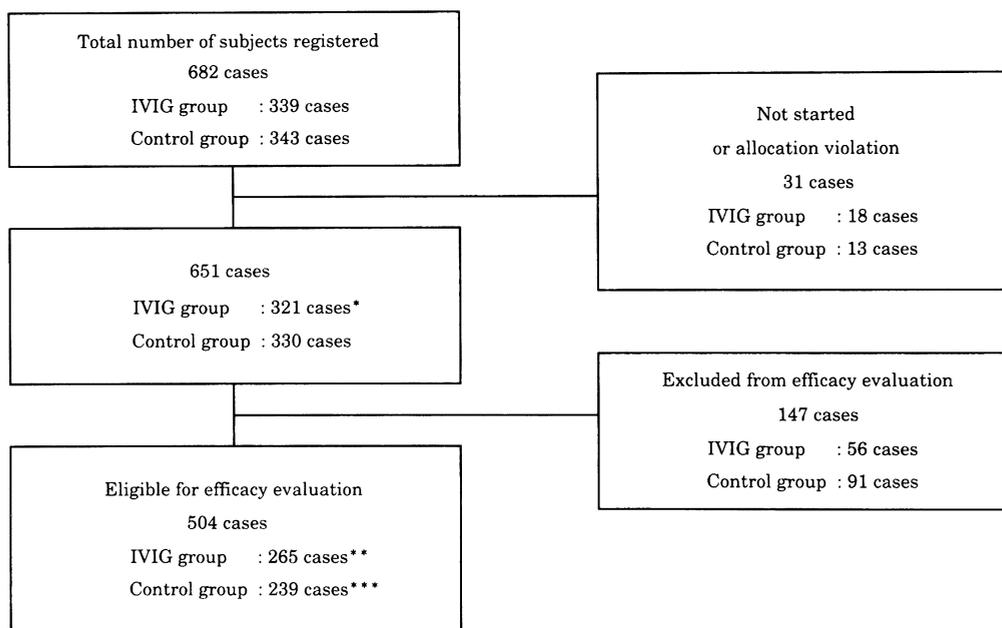
（症例数の設定の根拠）

これまでに実施されてきた敗血症およびその疑いに対する免疫グロブリン療法の報告から、抗生物質単独治療と GB-0661 の上乗せ療法の有効率は、それぞれ約 50%、65% と推定された^{15,16)}。そこで、両群間に有意の差を認める必要症例数を算出すると ($\alpha = 0.05$ (両側), $\beta = 0.1$), 1 群あたり 240 例となった。

したがって、敗血症およびその疑いの症例で 1 群 250 例と必要症例数を設定した。

7. 症例検討

症例の適格性の検討および有効性評価の確認は、判定



* Population for safety evaluation in IVIG group.

** Including 28 censored cases.

*** Including 43 censored cases.

Fig. 2. After 3 days treatment with cephem and aminoglycoside antibiotics, 682 non-responders were registered in this study (registered cases), and they were subsequently randomly allocated to the IVIG group (339 cases) or to the control group (343 cases). Eighteen of the cases in the IVIG group and 13 in the control group were excluded from the study, because registration was inadequate, leaving 321 cases in the IVIG group and 330 cases in the control group. Another 56 cases in the IVIG group and 91 cases in the control group were excluded from the efficacy evaluation, as shown in Table 7, leaving a total of 265 cases and 239 cases, respectively (504 cases in total).

委員会にて症例の属する群をマスクした状態で行った。
また、有効性評価は4. 1) に示した評価基準にしたがい、コンピューター判定にて実施した。

II. 結 果

1. 症例の内訳

症例の内訳を Fig. 2 に示した。前治療の抗生物質の3日間投与にて無効と判定された682例が本試験に登録され、これらの症例はIVIG群339例、対照群343例に割り付けられた。このうち、IVIG群18例と対照群13例は、試験開始せずまたは市販薬投与・対照群での試験

Table 7. Reasons for exclusion from efficacy evaluation

Reasons	IVIG group	Control group
Death by day 7 due to underlying diseases	2	5
Tumor-induced fever, mycosis, or viral infection	1	2
Change or additional treatment by day 3 of the treatment-period	22	47
Ineligible for inclusion criteria	10	17
Antibiotics not changed after starting the treatment-period	1	0
Not validated	14	15
Receiving IVIG within one month before the start of the treatment-period	6	5
Total	56	91

Table 8. Reasons for censoring

Reasons	IVIG group	Control group
Change or additional treatment between day 4 and day 7 of the treatment-period	27	35
Change or additional medication because of septic shock	0	3
Death by day 7 due to infection	1	5
Total	28	43

Table 9. Characteristics of patients eligible for efficacy evaluation

Variable	Category	No. of subjects*			χ^2 -test
		total	IVIG group	control group	
Gender	male	319	163	156	$\chi^2 = 0.8$ p = 0.38
	female	185	102	83	
Age	< 65 years	405	213	192	$\chi^2 < 0.001$ p = 0.99
	≥ 65 years	99	52	47	
Disease category	A + E	45	24	21	$\chi^2 = 2.3$ p = 0.52
	B	392	211	181	
	C + D + G + H	25	10	15	
	F	42	20	22	
CSF** usage	no	281	140	141	$\chi^2 = 1.9$ p = 0.16
	yes	223	125	98	
Baseline albumin level	< 3.0 g/dL	135	68	67	$\chi^2 = 0.3$ p = 0.59
	≥ 3.0 g/dL	341	181	160	
Baseline IgG level	< 1,600 mg/dL	256	137	119	$\chi^2 = 0.6$ p = 0.45
	$\geq 1,600$ mg/dL	86	42	44	
Neutrophil category***	(0-100, 0-100)	101	50	51	$\chi^2 = 3.7$ p = 0.71
	(0-100, 101-500)	45	21	24	
	(0-100, 501-)	91	51	40	
	(101-500, 0-500)	27	13	14	
	(101-500, 501-)	38	24	14	
	(501-, 0-500)	16	9	7	
	(501-, 501-)	132	66	66	

*The number of subjects does not include the cases lacking laboratory test data.

**Colony-stimulating factor

*** (before administration (/μL), after administration (/μL))

薬投与などの割り付け違反の理由で完全除外扱いとし、また、IVIG群56例と対照群91例はTable 7に示した理由で有効性評価解析対象から除外とした。したがって、有効性評価症例はIVIG群265例、対照群239例となり、登録症例に対する有効性評価の除外率は26.1% (178/682)であった。有効性評価症例のうち、IVIG群28例、対照群43例はTable 8に示した理由で打ち切り例として評価した。IVIG群での安全性評価症例は完全除外扱いの18例を除く321例とした。

2. 比較可能性

有効性評価症例の背景因子の比較可能性をTable 9に示した。その結果、すべての項目でIVIG群と対照群に偏りは認められなかった(有意水準 $p < 0.15$)。

3. 有効性

1) 解熱

Kaplan-Meier法による有効性評価症例の解熱率は、IVIG群54.8%、対照群37.2%で、IVIG群が対照群に比べて有意に早く解熱した(一般化Wilcoxon検定: $p = 0.002$) (Fig. 3)。

2) 臨床症状の消失

Kaplan-Meier法による有効性評価症例の臨床症状の消失率は、IVIG群57.3%、対照群39.4%で、IVIG群が対照群に比べて有意に早く消失した(一般化Wilcoxon検定: $p = 0.002$) (Fig. 4)。

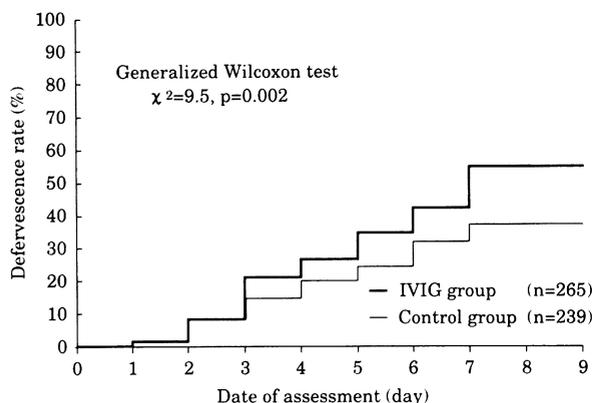


Fig. 3. The proportion of patients in whom defervescence was achieved by day 7 estimated by the Kaplan-Meier method was 54.8% in the IVIG group and 37.2% in the control group (generalized Wilcoxon test: $p = 0.002$).

3) 細菌学的効果

細菌学的効果をTable 10に示した。起炎菌を評価できた症例はIVIG群28例、対照群16例であり、陰性化率はそれぞれ67.9% (19/28)、50.0% (8/16)で両群間に有意な差は認められなかった。その起炎菌の一覧をTable 11に示した。特に、高い頻度で検出された起炎菌はなかったが、MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* がやや高く検出される傾向にあった。

4) CRPの推移

CRPの推移をTables 12, 13に示した。CRP定量値の投与前からの変化率を求めると共に両群間についてriditスコアを用いた順位検定を実施した結果、有意差は認められなかった。しかし、CRP定量値の読み替えにもとづいて設定したCRPカテゴリー値の前後の差については、riditスコアを用いた順位検定を実施した結果、両群間に有意差が認められた ($p = 0.017$)。

5) 有効度および有効率

全体の有効度および有効率をTable 14に示した。有効度はIVIG群が有意に高かった(Mantel検定: $p < 0.001$)。また、「有効」以上の有効率はIVIG群61.5% (163/265)、対照群47.3% (113/239)で、IVIG群が有意に高かった (χ^2 検定: $p < 0.001$)。

6) 有効度および有効率に対する層で調整した解析比較可能性を検討した背景要因の有効度および有効率

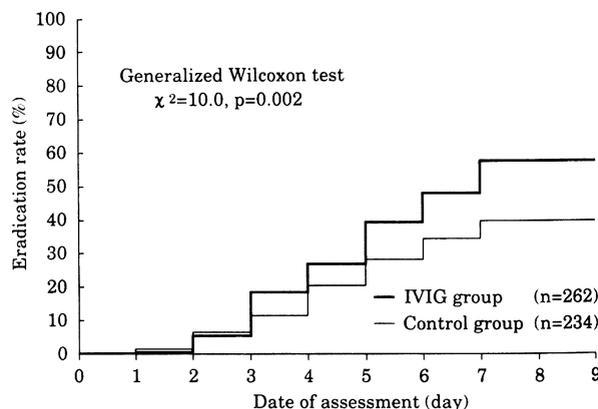


Fig. 4. The proportion of patients in whom the clinical symptoms were eradicate by day 7 was 57.3% in the IVIG group and 39.4% in the control group (generalized Wilcoxon test: $p = 0.002$). Eight patients that had no clinical symptoms before treatment were excluded, and a total of 496 cases remained.

Table 10. Bacteriological efficacy

Group	No. of subjects				Eradication rate	χ^2 -test
	eradicated	decreased	replaced	persisted		
IVIG group	19	1	0	8	67.9% (19/28)	$\chi^2 = 1.4$ $p = 0.24$
Control group	8	2	2	4	50.0% (8/16)	

Table 11. Bacteriological efficacy according to causative organisms isolated

	Causative organism	Group	Bacteriological effect				Response rate		
			eradicated	decreased	replaced	persisted			
			no. of subjects					eradication rate	
Mono-microbial isolation	gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	IVIG control	2				2/2	0/2
		<i>S. epidermidis</i>	IVIG control	2 1		1		2/3 1/1	2/3 1/1
		CNS	IVIG control	1 1				1/1 1/1	1/1 1/1
		MRSA	IVIG control			2 4		0/2 0/4	1/2 0/4
		α -streptococci	IVIG control	1				1/1	1/1
		γ -streptococcus	IVIG control			1		0/1	0/1
		<i>S. pneumoniae</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>S. haemolyticus</i>	IVIG control	1		1		1/1 0/1	1/1 0/1
		<i>S. salivarius</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>Enterococcus</i> sp. (spp.)	IVIG control	1			1	1/2	1/2
	<i>E. faecium</i>	IVIG control	1				1/1	1/1	
	gram-negative rod	<i>C. freundii</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>K. pneumoniae</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>E. cloacae</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>S. fonticola</i>	IVIG control	1				1/1	0/1
		<i>P. aeruginosa</i>	IVIG control	1 1			2	1/3 1/3	1/3 1/3
		<i>P. cepacia</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>B. cepacia</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>A. baumannii</i>	IVIG control	1				1/1	1/1
		<i>C. jejuni</i>	IVIG control	1				1/1	0/1
Poly-microbial isolation		MRSA + <i>Enterococcus</i>	IVIG control				1	0/1	1/1
	<i>S. sanguis</i> + <i>S. salivarius</i>	IVIG control	1				1/1	0/1	
	<i>S. epidermidis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	IVIG control		1			0/1	0/1	
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. aerogenes</i>	IVIG control				1	0/1	1/1	
	<i>E. cloacae</i> + <i>E. agglomaerans</i>	IVIG control	1				1/1	1/1	
	α -streptococcus + <i>C. perfringens</i> ** + <i>K. pneumoniae</i>	IVIG control	1				1/1	1/1	
Anaerobe	<i>P. oris</i>	IVIG control	1				1/1	1/1	

*Response rate consists of "excellent" and "good" assessed according to the criteria in Table 6.

**Anaerobe

Table 12. Rate of change of quantitative CRP values

Group	No. of subjects	Rate of change (%)*		CMH-test**
		mean ± S. D.	median (range)	
IVIG group	234	-27.78 ± 98.13	-58.65 (-98~971)	$\chi^2=2.6$ p=0.11
Control group	217	-15.47 ± 123.94	-47.73 (-100~1,053)	

* (after - before) × 100 / before

**Cochran-Mantel-Haenszel type test (rank test using ridit score)

Table 13. Difference in categorical CRP values

Group	No. of subjects	Difference [*] mean ± S. D.	CMH-test**
IVIG group	234	-2.14 ± 2.63	$\chi^2=5.7$
Control group	217	-1.54 ± 2.61	p=0.017

Quantitative CRP values have been converted into categorical values according to Table 5.

* (after - before)

**Cochran-Mantel-Haenszel type test (rank test using ridit score)

への影響、そしてこれらと群との交互作用を解析した。まず、異質性* (交互作用) を検討し、異質性がみられない場合は、各層ごとの有効度および有効率の違いを考慮・調整した群間の違いについて検討した。

*: 背景要因の各層 (サブグループ) ごとに有効度および有効率の群間差の大きさが極端に違ったり (量的な異質性)、層 (サブグループ) 間で逆転している (質的な異質性) 場合に、異質性が有意となる。

有効度に対しては分散分析の交互作用の検定 (Table 15, ANOVA), 有効率に対しては, Breslow-Day 検定を用いて, この異質性を検討した。

異質性検定の p 値は, 有効度で性が p=0.065, 区分別が p=0.12, また, 有効率では性が p=0.13, 区分別が p=0.077 であった (Table 15, ANOVA, Breslow-Day test)。サブグループごとにみると, 性では女性において強い効果が現れていた [Table 16, IVIG 群; 70.6% (72/102), 対照群; 48.2% (40/83)]。区分別では, 「C+D+G+H」で効果の逆転が起こったが [IVIG 群; 40.0% (4/10), 対照群; 46.7% (7/15)], 強い質的な差を示すものとは考えられなかった。

層で調整した解析では, 投与前 IgG 濃度による場合を除き, 有効度および有効率共に IVIG 群が対照群と比較して有意に優れていた (Table 15, Extended Mantel-Haenszel test, Mantel-Haenszel test)。投与前 IgG 濃度については 1,600 mg/dL 未満における有効率の差が小さかったこともあるが [Table 16, IVIG 群; 60.6%

Table 14. Overall efficacy score and response rate

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

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

Table 15. Efficacy score and response rate adjusted by background factors

Variables	Efficacy score			Response rate		
	Extended Mantel-Haenszel test	Interaction (ANOVA)		Mantel-Haenszel test	Interaction (Breslow-Day test)	
Gender	$\chi^2=10.4$	p=0.001	p=0.065	$\chi^2=9.8$	p=0.002	p=0.13
Age	$\chi^2=10.9$	p<0.001	p=0.71	$\chi^2=10.2$	p=0.001	p=0.96
Disease category	$\chi^2=10.3$	p=0.001	p=0.12	$\chi^2=9.6$	p=0.002	p=0.077
CSF* usage	$\chi^2=10.7$	p=0.001	p=0.90	$\chi^2=9.9$	p=0.002	p=0.76
Albumin level	$\chi^2=10.9$	p<0.001	p=0.21	$\chi^2=10.6$	p=0.001	p=0.25
IgG level	$\chi^2=3.6$	p=0.059	p=0.72	$\chi^2=2.9$	p=0.090	p=0.32
Neutrophil category	$\chi^2=8.4$	p=0.004	p=0.70	$\chi^2=8.3$	p=0.004	p=0.33

*Colony-stimulating factor

Table 16. Subgroup analysis of response rate according to variable

Variable	Category	Response rate*		χ^2 -test	
		IVIG group	control group		
Gender	male	55.8% (91/163)	46.8% (73/156)	$\chi^2=2.6$	p=0.11
	female	70.6% (72/102)	48.2% (40/ 83)	$\chi^2=9.6$	p=0.002
Age	< 65 years	61.0% (130/213)	46.9% (90/192)	$\chi^2=8.2$	p=0.004
	\geq 65 years	63.5% (33/ 52)	48.9% (23/ 47)	$\chi^2=2.1$	p=0.15
Disease category	A + E	62.5% (15/ 24)	38.1% (8/ 21)	$\chi^2=2.7$	p=0.10
	B	61.6% (130/211)	51.4% (93/181)	$\chi^2=4.2$	p=0.041
	C + D + G + H	40.0% (4/ 10)	46.7% (7/ 15)	$\chi^2=0.1$	p=0.74
	F	70.0% (14/ 20)	22.7% (5/ 22)	$\chi^2=9.5$	p=0.002
CSF** usage	no	60.7% (85/140)	45.4% (64/141)	$\chi^2=6.6$	p=0.010
	yes	62.4% (78/125)	50.0% (49/ 98)	$\chi^2=3.4$	p=0.063
Baseline albumin level	< 3.0 g/dL	54.4% (37/ 68)	31.3% (21/ 67)	$\chi^2=7.3$	p=0.007
	\geq 3.0 g/dL	65.2% (118/181)	53.8% (86/160)	$\chi^2=4.6$	p=0.031
Baseline IgG level	< 1,600 mg/dL	60.6% (83/137)	54.6% (65/119)	$\chi^2=0.9$	p=0.34
	\geq 1,600 mg/dL	57.1% (24/ 42)	38.6% (17/ 44)	$\chi^2=3.0$	p=0.086
Neutrophil category***	(0-100, 0-100)	44.0% (22/ 50)	19.6% (10/ 51)	$\chi^2=6.9$	p=0.008
	(0-100, 101-500)	57.1% (12/ 21)	54.2% (13/ 24)	$\chi^2=0.04$	p=0.84
	(0-100, 501-)	82.4% (42/ 51)	72.5% (29/ 40)	$\chi^2=1.3$	p=0.26
	(101-500, 0-500)	46.2% (6/ 13)	64.3% (9/ 14)	$\chi^2=0.9$	p=0.34
	(101-500, 501-)	70.8% (17/ 24)	71.4% (10/ 14)	$\chi^2=0.002$	p=0.97
	(501- , 0-500)	66.7% (6/ 9)	28.6% (2/ 7)	$\chi^2=2.3$	p=0.13
	(501- , 501-)	62.1% (41/ 66)	45.5% (30/ 66)	$\chi^2=3.7$	p=0.055

*Response rate does not include the cases lacking laboratory test data.

**Colony-stimulating factor

*** (before administration (/μL), after administration (/μL))

Table 17. Subgroup analysis of neutrophil category

Neutrophil category*		IVIG group	Control group	χ^2 -test	
(0-100, 0-100)	defervescence rate	24.0% (12/50)	13.7% (7/51)	$\chi^2=1.7$	p=0.19
	eradication rate	44.0% (22/50)	24.0% (12/50)	$\chi^2=4.5$	p=0.035
	response rate	44.0% (22/50)	19.6% (10/51)	$\chi^2=6.9$	p=0.008
(501-, 501-)	defervescence rate	48.5% (32/66)	31.8% (21/66)	$\chi^2=3.8$	p=0.051
	eradication rate	47.7% (31/65)	31.3% (20/64)	$\chi^2=3.6$	p=0.056
	response rate	62.1% (41/66)	45.5% (30/66)	$\chi^2=3.7$	p=0.055

* (before administration (/μL), after administration (/μL))

(83/137), 対照群; 54.6% (65/119)], 欠損のため解析対象例が減少したこと (504 例中 162 例欠損) がこの結果を生んだものと考えられた。ただし, 有効率はどちらのサブグループでも IVIG 群の方が高かった。

7) 好中球数の推移について (「前値: 0-100/μL, 後値: 0-100/μL」と「前値: 501-/μL, 後値: 501-/μL」の層でのサブグループ解析)

臨床上重要な, 好中球数が低値のまま推移した層と十分な値を維持した層における IVIG 群と対照群の結果を比較し, Table 17 に示した。どちらのサブグループにおいても, 解熱率, 臨床症状消失率, 有効率それぞれで IVIG の上乘せ効果が認められたが, その効果は「前値: 0-100/μL, 後値: 0-100/μL」のグループで「前値: 501-/μL, 後値: 501-/μL」グループに比べてより著明で

あると考えられた。

4. 安全性

IVIG 群における試験薬剤 GB-0661 との因果関係を否定し得ない副作用を Table 18 に示した。副作用は評価対象 321 例のうち 14 例 (4.4%), 計 21 件認められた。その内訳は自・他覚所見では悪寒が 4 件, 嘔気 (嘔吐) が 3 件, 皮疹 (発疹), 瘙痒感, 発熱, が各 2 件, 呼吸困難, 心室性頻脈, 戦慄が各 1 件, 臨床検査値では総ビリルビン上昇が 2 件, 血糖上昇, BUN 上昇, γ -GTP 上昇が各 1 件であった。程度は, 軽度 12 件, 中等度 7 件, 重度 2 件であった。重度の呼吸困難と心室性頻脈を認めた 1 例は, 利尿剤, 強心剤, キシロカインの投与や電解質補正, 酸素吸入の処置を必要としたものの, その後はいずれの症状・所見も軽快した。なお, 本

Table 18. Adverse drug reactions

Total no. subjects evaluated		321								
No. subjects with adverse drug reactions		14								
Incidence of adverse reactions		4.4%								
No. of total events		21								
Adverse drug reactions	severity	mild			moderate			severe		
	relation to test drug	definite	probable	unknown	definite	probable	unknown	definite	probable	unknown
	rigors				2	2				
	nausea/vomiting	1	1	1						
	rash						2			
	itching		1	1						
	fever				2					
	dyspnea								1	
	ventricular tachycardia									1
	shivers							1		
	Sub-total	1	3	8	4	3	0	0	1	1
Total		12			7			2		

症例は試験参加前より心不全、呼吸困難の既往を有していた症例であった。中等度の副作用であった悪寒、発熱、戦慄の4例、7件は処置を必要とした症例もあったが、いずれの症状も当日中に消失した。

また、第7日目までに IVIG 群において原疾患の悪化による死亡が4例、感染症悪化による死亡が2例、原疾患に伴う脳内出血による死亡が1例認められた。対応する死亡例は、対照群において原疾患の悪化によるものが2例、感染症悪化によるものが2例、肺炎によるものが2例、腹膜炎悪化によるものが1例、原疾患に伴う脳内出血によるものが3例、原疾患に伴う心不全・腎不全によるものが1例であった。

5. 取り扱い変更症例の背景およびその影響の解析

今回の再調査結果にもとづく検討により取り扱いが変更された症例について、変更を引き起こすに至ったプロトコル不遵守の背景（原因）、および解析結果の変化について検討した。

その結果、取り扱いが変更された症例の理由の主なもの、試験第3日目以前に他治療への変更または追加であり、これらが特に対照群で多く認められた。これは、対照群に試験開始後において症状が改善されていない症例が多く、やむを得ず他治療への変更または追加が実施されたものと考えられる（Table 19）。

また、今回の再調査結果で新たに効果判定除外となった症例（86例）について、もとの評価の状態とその有効率を比較した結果、特に大きな特徴は認められなかった。除外された症例のなかで有効率が特に低いという結果ではなかった（Table 20）。

次に、今回の再調査結果で評価が変更となった症例（33例）について、変更内容を投与群ごとにまとめると、Table 21 のようになった。再調査による併用薬などの追加情報にもとづき、新たな打ち切り例、打ち切り日などの変更がなされ、その結果、解熱の評価、臨床症状消失の評価が変更された。この33例に効果判定除外症例86例を含めると評価変更症例は119例であり、変更率は20.2%（119/590）であった。

III. 考 察

全 IVIG 製剤の「重症感染症における抗生物質との併用」の効能・効果について再評価指定を受けたが、その指理由は次の①、②であった。

① 重症感染症に対する本剤の効果が科学的に明確になっていない。

② 免疫不全を伴う感染症に対しては効果があると考えられるが、実際は本剤投与が不必要と考えられる症例にも使用されている。

これらの指摘に対してその効能・効果における有効性を検証するため、本研究会は、IVIG 製剤の製造・輸入メーカー全10社（現、8社）からの依頼を受け、再評価追加資料の提出を目的とした多施設共同臨床試験を代表製剤を用いて実施した。

臨床試験の実施計画書立案に際しては、IVIG 製剤の重症感染症に対する有効性を適正に評価するために、既存のガイドラインおよびこれまでの臨床試験の問題点をふまえて検討を行い、最終的に次のようなデザインとした。対象は、広範囲抗生物質（cephem系1剤+aminoglycoside系1剤に規定）を3日間以上投与しても感染

Table 19. Characteristics of patients excluded from efficacy evaluation after reassessment

Variable	Category		D 1	D 2	D 3	D 4	Total
Gender	male	IVIG	4	1	9	4	18
		control	11	9	10	1	31
	female	IVIG	4	4	5	2	15
		control	10	3	5	4	22
Age	< 65 years	IVIG	6	5	10	4	25
		control	20	8	12	1	41
	≥ 65 years	IVIG	2		4	2	8
		control	1	4	3	4	12
Disease category	B	IVIG	7	4	13	3	27
		control	19	7	14	4	44
	C + D + G + H	IVIG	1		1	2	4
		control		1	1	1	3
	A + E	IVIG					
		control	1	3			4
	F	IVIG		1		1	2
		control	1	1			2
CSF* usage	no	IVIG	6	2	6	2	16
		control	13	7	8	2	30
	yes	IVIG	2	3	8	4	17
		control	8	5	7	3	23
Baseline IgG level	not determined	IVIG	1	1		1	3
		control	8	4	1	2	15
	< 1,600 mg/dL	IVIG	5	2	9	1	17
		control	13	6	9	3	31
	≥ 1,600 mg/dL	IVIG	2	2	5	4	13
		control		2	5		7
Baseline Neutrophil counts	not determined	IVIG	2		4		6
		control	3	1	1	1	6
	≤ 100/μL	IVIG	3	3	4	3	13
		control	12	1	10	3	26
	≤ 500/μL	IVIG		1	3		4
		control	3	2	1		6
	> 500/μL	IVIG	3	1	3	3	10
		control	3	8	3	1	15

D 1: Change or additional treatment by day 3 of the treatment-period

D 2: Ineligible for inclusion criteria

D 3: Not validated

D 4: Receiving IVIG within one month before the start of the treatment-period

*Colony-stimulating factor

主要症状の十分な改善が認められない患者とし、敗血症疑いの診断基準を規定することも含め、IVIG 製剤の投与が必要な重症感染症の選択基準を明確にした。免疫グロブリン製剤の抗生物質との併用効果を評価することが目的であるため、比較対照には抗生物質単独投与群 (IPM/CS+AMK に規定) を置いた。

また、両群間での治療効果の差を評価するに際し、偏りを最小限にするために、投薬群の割り付けには基礎疾患 (想定される好中球数の推移の形態別) と感染症の組み合わせによる患者の病態、CSF 製剤の投与の有無な

ど感染症の治療効果に影響をおよぼすと考えられる因子を要因とする最小化法を用いた。試験薬剤の識別性の問題から非盲検ランダム化試験としたが、評価の客観性を高めるために、評価項目としては「解熱に要した日数」「臨床症状の消失に要した日数」など、数値評価を主体とすると共に、有効度を含めて、判定に必要なデータを数値化あるいはコード化し、あらかじめ規定した判定基準にしたがい、コンピューター処理による検証可能な自動判定にてすべての判定を実施した。その結果、以下の成績を得た。

Table 20. Response rate of patients excluded from efficacy evaluation after reassessment

Variable	Category	Response rate*	
		IVIG group	control group
Total		54.5% (18/33)	52.8% (28/53)
Gender	male	50.0% (9/18)	54.8% (17/31)
	female	60.0% (9/15)	50.0% (11/22)
Age	<65 years	56.0% (14/25)	53.7% (22/41)
	≥65 years	50.0% (4/ 8)	50.0% (6/12)
Disease category	A + E	(0/ 0)	75.0% (3/ 4)
	B	63.0% (17/27)	52.3% (23/44)
	C + D + G + H	0.0% (0/ 4)	33.3% (1/ 3)
	F	50.0% (1/ 2)	50.0% (1/ 2)
CSF** usage	no	50.0% (8/16)	56.7% (17/30)
	yes	58.8% (10/17)	47.8% (11/23)
Baseline albumin level	<3.0 g/dL	35.7% (5/14)	37.5% (6/16)
	≥3.0 g/dL	68.4% (13/19)	55.9% (19/34)
Baseline IgG level	<1,600 mg/dL	64.7% (11/17)	51.6% (16/31)
	≥1,600 mg/dL	30.8% (4/13)	57.1% (4/ 7)
Neutrophil category***	(0-100, 0-100)	25.0% (1/ 4)	25.0% (2/ 8)
	(0-100, 101-500)	33.3% (1/ 3)	25.0% (1/ 4)
	(0-100, 501-)	83.3% (5/ 6)	57.1% (8/14)
	(101-500, 0-500)	100.0% (1/ 1)	50.0% (2/ 4)
	(101-500, 501-)	100.0% (3/ 3)	50.0% (1/ 2)
	(501-, 0-500)	(0/ 0)	50.0% (1/ 2)
	(501-, 501-)	40.0% (4/10)	84.6% (11/13)

*Response rate does not include the cases lacking the data of laboratory tests.

**Colony-stimulating factor

*** (before administration (μL), after administration (μL))

登録症例は、その大部分が基礎疾患として造血器疾患あるいは固形癌を有し癌化学療法が施されて、一時的に免疫能が低下し、敗血症およびその疑いを併発した患者であった。これらは投薬群の割り付けにおける病態区分として「区分B」に該当し、また、本試験の症例数設定の根拠となった区分であり、期待通りの症例比率となった。その他には、術後患者、再生不良性貧血あるいは基礎疾患のない患者が含まれた。

有効性評価解析対象の患者背景では、感染症の治療効果に影響をおよぼす可能性があると考えられる因子、すなわち年齢、感染症の種類（区分）、CSF製剤投与の有無を含め、両群間に偏りは認められず、比較可能性に問題はなかった。評価項目においては、解熱に要した日数（解熱を event とした time-to-event 解析）および臨床症状の消失に要した日数（消失を event とした time-to-event 解析）のいずれにおいても IVIG 群が対照群に比べて有意に短いことが明らかになった。また、解熱に要した日数、臨床症状の消失に要した日数、細菌学的効果、CRP の推移を総合した有効度評価においても、有効度および有効率ともに、IVIG 群が対照群に比べて有意に優れる成績であった。

有効度のサブグループ解析では、CSF 製剤投与の有

無にかかわらず IVIG 群の強い効果を認めた。また、有効率のサブグループ解析では、好中球数の推移で「前値: 0-100/μL, 後値: 0-100/μL」のグループにおいて IVIG 群の強い効果を認めた。近年、造血器疾患などの化学療法後の好中球減少状態の改善に CSF 製剤が投与される機会が多く、感染症の治療成績が向上しているが²⁶⁾、好中球数の回復に要する時間は、感染症の治療効果に大きな影響をおよぼす要因と考えられる²⁷⁻²⁹⁾。今回の試験成績から、重症感染症の治療において IVIG 製剤は抗生物質との併用にて CSF 製剤投与の有無とは関係なく有効であり、特に、好中球数の回復がみられず低値を推移する症例、すなわち感染症治療の遅延が予想される患者に対しても効果的であることが示唆された。

さらに、一般的にアルブミン濃度が 3.0 g/dL 未満になると全身状態が悪化するものであるが、有効率のサブグループ解析で投与前アルブミン濃度が「3.0 g/dL 未満」のグループにおいて IVIG 群の強い効果を認めたことは、IVIG 製剤と抗生物質の併用が、特に全身状態の悪化した重症感染症の患者に対しても効果的であることを意味する。

安全性について、評価対象例 321 例のうち、副作用は 14 例 (4.4%)、計 21 件認められた。内訳は、悪寒、

Table 21. Change in efficacy score after reassessment

Total		After reassessment				Total
		excellent	good	fair	poor	
Before reassessment	excellent		8	3	3	14
	good	2		2	1	5
	fair	3	1		3	7
	poor			7		7
	total	5	9	12	7	33

IVIG		After reassessment				Total
		excellent	good	fair	poor	
Before reassessment	excellent		7	3	1	11
	good	2		2	1	5
	fair				2	2
	poor			3		3
	total	2	7	8	4	21

Control		After reassessment				Total
		excellent	good	fair	poor	
Before reassessment	excellent		1		2	3
	good					0
	fair	3	1		1	5
	poor			4		4
	total	3	2	4	3	12

戦慄、発熱のいずれかが認められた症例が4例、嘔気（嘔吐）3例、皮膚症状3例、呼吸困難および心室性頻脈1例、臨床検査値異常3例であった。

今回の臨床試験データに対する再調査の結果、有効性評価解析対象から新たに除外することになった症例86例（IVIG群33例、対照群53例）および有効性評価解析対象ではあるが評価が変更となった症例33例（IVIG群21例、対照群12例）について、変更を引き起こすに至った実施計画書不遵守の背景（原因）および再調査前と後の解析結果の変化について検討した。その結果、取り扱いが変更された症例の主な理由は、再調査による併用薬などの追加情報にもとづく試験第3日目以前の他治療への変更または追加であったが、いずれの項目についても2つの解析結果間の強い質的な違いは認められず、解析にもとづいた主要な結果の解釈について再調査前と後の間に本質的な差は認められなかった。

以上の成績より、重症感染症におけるIVIG製剤と抗生物質との併用効果が検証された。

謝辞

本試験は、国内のIVIG製剤製造・輸入メーカーである、吉富製薬株式会社、財団法人化学及血清療法研究所、

ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社、日本製薬株式会社、日本赤十字社、バイエル薬品株式会社、バクスター株式会社、富士レビオ株式会社の全8社の依頼による研究として実施された。

また、コンピューター処理による自動判定および解析に際しては、吉富製薬株式会社の協力に感謝する。

文 献

- 1) 正岡 徹: 重症感染症・敗血症。総合臨床 38: 1877~1880, 1989
- 2) 金倉 謙, 手島博文, 平山文也, 他: 急性白血病における発熱原因の検討。日血会誌 48: 1514~1521, 1985
- 3) 堀内 篤, 長谷川廣文, 正岡 徹, 他: 造血器疾患に伴う細菌感染症の実態—10年間の推移—。感染症誌 64: 299~309, 1991
- 4) 石山 賢, 渡邊千之: 術後重症感染症。臨床医 18: 334~338, 1992
- 5) 松井弘稔, 福地義之助: 老年者の細菌感染。Geriatric Medicine 30: 739~743, 1992
- 6) 谷村 弘: 術後感染予防の化学療法—外科領域—総論。化学療法の領域 6: 2529~2534, 1990
- 7) 齋藤英昭, 福島亮治, 稲葉 毅, 他: 術後感染症—予防と治療のためのマニュアル—術後感染症の現況。消化器外科 17: 11~17, 1994
- 8) 稲松孝思: 高齢者の全身感染症の特性と化学療法。抗

- 生物質療法 3: 7~11, 1988
- 9) Werdan K, Pilz G: Supplemental immune globulin in sepsis: a criteria appraisal. *Clin. Exp. Immunol.* 104 (Suppl. 1): 83~90, 1996
 - 10) Just H M, Metzger M, Vogel W, et al.: Einfluss einer adjuvanten Immunglobulintherapie auf Infektionen bei Patienten einer operativen Intensiv-Therapie-Station. *Klin. Wochenschr.* 64: 245~256, 1986
 - 11) Simone C D, Delogu G, Corbetta G: Intravenous immunoglobulins in association with antibiotics: A therapeutic trial in septic intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 16: 23~26, 1988
 - 12) Pilz G, Fateh-Moghadam S, Viell B, et al.: Supplemental immunoglobulin therapy in sepsis and septic shock—comparison of mortality under treatment with polyvalent i.v. immunoglobulin versus placebo. *Theor. Surg.* 8: 61~83, 1993
 - 13) Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al.: Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: A prospective, randomized clinical trial. *Crit. Care Med.* 19: 1104~1113, 1991, Letters to the editor: *Crit. Care Med.* 20: 1364~1365, 1992, Letters to the editor: *Crit. Care Med.* 21: 163~165, 1993
 - 14) Dominioni L, Dionigi R, Zenello M, et al.: Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch. Surg.* 126: 236~240, 1991
 - 15) 正岡 徹, 内野治人, 永井清保, 他: 血液疾患合併感染症に対する免疫グロブリン療法. *Medical Post-graduates* 30: 54~56, 1992
 - 16) 浦部晶夫, 高久史磨, 溝口秀昭, 他: 血液疾患患者の顆粒球減少時に併発する重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium の臨床的検討. *化学療法の領域* 6: 149~158, 1990
 - 17) 月本一郎, 沢 文博, 小原 明, 他: 小児血液腫瘍疾患における高度好中球減少時の発熱に対する empiric therapy—Aztreonam と Cefmetazole または Cefuzonam の効果—。 *Chemotherapy* 39: 30~37, 1991
 - 18) 上田 泰, 谷本普一, 浦部晶夫, 他: Empiric therapy. *診断と治療* 76: 2307~2321, 1988
 - 19) 浦部晶夫: 血液疾患における原因不明の発熱について. *Chemotherapy* 40: 331~335, 1992
 - 20) Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, et al.: Empiric antibiotics and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am. J. Med.* 72: 101~111, 1982
 - 21) Bone R C, Fisher C J, Clemmer T P, et al.: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl. J. Med.* 317: 653~658, 1987
 - 22) Ziegler E J, Fisher C J, Sprung C L, et al.: Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1 A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl. J. Med.* 324: 429~436, 1991
 - 23) Bone R C, Fein A M, Balk R A, et al.: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644~1655, 1992
 - 24) Bone R C: The pathogenesis of sepsis. *Ann. Intern. Med.* 115: 457~469, 1991
 - 25) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 他: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準. *臨床血液* 25: 588~592, 1984
 - 26) 高見秀樹, 対馬健一, 棟方昭博: 血液疾患, 固形腫瘍患者に合併した重症感染症に対する Imipenem/Cilastatin Sodium (IPM/CS) 単独療法と IPM/CS と G-CSF 併用療法との臨床比較試験. *化学療法の領域* 11: 124~131, 1995
 - 27) 杉山治夫, 堀内 篤, 長谷川廣文, 他: 造血器疾患に合併した重症感染症に対する Meropenem の臨床的研究. *Jpn. J. Antibiotics* 45: 687~696, 1992
 - 28) 平山文也, 正岡 徹, 柴田弘俊, 他: 血液疾患に合併した重症感染症に対する Aztreonam の臨床効果と安全性の検討. *Jpn. J. Antibiotics* 38: 2402~2412, 1985
 - 29) 武元良整, 金丸昭久, 正岡 徹, 他: 好中球減少時の発熱に対する抗生剤併用療法の評価. *化学療法の領域* 6: 137~142, 1990

The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections

Tohru Masaoka¹⁾, Hirofumi Hasegawa²⁾, Fumimaro Takaku³⁾, Hideaki Mizoguchi⁴⁾,
Shigetaka Asano⁵⁾, Yasuo Ikeda⁶⁾, Akio Urabe⁷⁾, Akira Shibata⁸⁾,
Hidehiko Saito⁹⁾, Minoru Okuma¹⁰⁾, Atsushi Horiuchi¹¹⁾, Yoichi Saito¹²⁾,
Keiya Ozawa¹³⁾, Makoto Usami¹⁴⁾ and Yasuo Ohashi¹⁵⁾

¹⁾Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases 1–3–3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka, Japan

²⁾The Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

³⁾Jichi Medical School

⁴⁾Department of Hematology, Tokyo Women's Medical College

⁵⁾Department of Internal Medicine, University of Tokyo, Institute of Medical Science

⁶⁾Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

⁷⁾Division of Hematology, NTT Kanto Medical Center

⁸⁾Tachikawa General Hospital

⁹⁾The First Department of Internal Medicine, University of Nagoya

¹⁰⁾The First Department of Internal Medicine, Kyoto University School of Medicine (Present: Takashima General Hospital)

¹¹⁾Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine

¹²⁾Department of Medicine, Saiseikai Nakatsu Hospital and Medical Center based on Social Welfare Organization "Saiseikai" Imperial Gift Foundation Inc.

¹³⁾Department of Hematology, Jichi Medical School

¹⁴⁾Faculty of Health Science, Kobe University

¹⁵⁾Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health Sciences and Nursing, University of Tokyo

A large-scale, multicenter randomized trial was performed to evaluate the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) in combination therapy with antibiotics for severe infections, compared with antibiotics monotherapy, as part of the reevaluation of drugs required by the Ministry of Health and Welfare. Patients whose symptoms specific for infection did not improve sufficiently after receiving broad-spectrum antibiotics for three consecutive days were randomly allocated to the IVIG group or control group. The antibiotics were discontinued in both groups, and imipenem/cilastatin (IPM/CS) and amikacin (AMK) were administered consecutively for seven days from the day of the allocation (day 1). In the IVIG group, IVIG 5 g/day was concomitantly given for three days starting on day 1. Efficacy was assessed mainly on the basis of the number of days required to become afebrile and for symptom eradication as end-points. The proportion of cases excluded from the efficacy evaluation was 26.1% (178/682). There were no significant imbalances between the two groups in regard to gender, age, disease category, colony-stimulating factor (CSF) usage, baseline albumin level, baseline IgG level, or time course of neutrophil counts. The proportion of patients obtaining defervescence by day 7 estimated by the Kaplan–Meier method, was 54.8% in the IVIG group and 37.2% in the control group (the generalized Wilcoxon test: $p = 0.002$), and the proportions of patients whose symptoms were eradicated by day 7 were 57.3% and 39.4%, respectively (the generalized Wilcoxon test: $p = 0.002$). The "response rates", defined as the proportion of patients whose outcomes was assessed as "excellent" or "good" based on computerized objective criteria, were 61.5% (163/265) and 47.3% (113/239), respectively (χ^2 test: $p < 0.001$). Intravenous immunoglobulins are considered to be effective for severe infections when used as combination therapy with antibiotics.