

Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial

Martin B. Madsen¹, Peter B. Hjortrup¹, Marco B. Hansen², Theis Lange^{3,4}, Anna Norrby-Teglund⁵,
Ole Hyldegaard² and Anders Perner^{1*}

INSTINCT study

(Intensive Care Med. 2017 Apr 18)
(PMID: 28421246)

聖マリアンナ医科大学
横浜市西部病院

PGY 5

長野 光

NSTIとは

- **SSTI** (Skin and Soft Tissue Infection) において壊死性感染症をきたすものを**NSTI** (Necrotizing Soft-Tissue Infection) という
- NSTIは**稀**な疾患であるが、**重症で急速進行性**の経過をたどる**致死性**な疾患である
- Type1とType2があり、Type 1は**嫌気性菌**を代表とした混合感染であり、Type 2は***Group A streptococci (GAS)*** や ***Staphylococcus aureus***の単一菌種の感染である
- 身体所見や画像はあくまで補助的であり、唯一の確定診断方法は、**外科的な試験切開** (壊死組織、dishwater fluidなど) である

NSTIの治療

- 治療の基本は
 - ① 迅速な外科的デブリドマン
 - ② 広域抗菌薬投与：
 - ▶ **VCM** (or **LZD**) + **MEPM** or **PIPC/TAZ** など
 - ▶ GASを疑う場合は**CLDM+PC系**
 - ③ 敗血症や多臓器不全に対する**全身管理**
- 補助療法として**IVIG (intravenous immunoglobulin G)** の投与、**高圧酸素療法 (HBT : hyperbaric oxygenation therapy)** が行われることがある
 - ▶ IDSA GL2014ではIVIGやHBTの**推奨はなし**

**Clinical suspicion of NSTI
Management according to the
2014 IDSA guidelines**

**Immediate antibiotic
treatment**

- **Broad spectrum** (strong recommendation/low level of evidence)
- **Penicillin + clindamycin if GAS suspected** (strong recommendation/low level of evidence)



Adjuvant measures

- **IVIG ?**
 - Theoretical benefit for GAS and *S. aureus* NSTIs
 - No IDSA recommendation
 - Room for trials
- **HOT ?**
Not recommended by IDSA (strong recommendation/low level of evidence)

**Urgent surgical debridement*
(strong recommendation/low
level of evidence)**

**ICU admission and
management of organ
failures**

- Supportive care
- Analgesia
- Nutritional support
- Check tetanus vaccination status**



**Post-operative
management**

- Daily wound care
- « Second look » surgery*
- Reassess antibiotic spectrum

IVIGとは

- 95%以上の**高濃度**の**多価IgG**を含む静注用免疫グロブリン製剤
- 抗体による受動免疫、オプソニン化、抗炎症作用、免疫反応抑制、サイトカインの抑制、毒素の中和などの効果がある
- 日本での適応疾患としては、原発性免疫不全、特発性血小板減少性紫斑病、ギラン・バレー症候群、川崎病、**重症感染症に対する抗生物質との併用**など
- 投与量は各疾患により異なるが、日本での「**重症感染症に対する抗生物質との併用**」における標準用量は**5g/日を3日間**
- 費用は**1バイアル（5g）5万円**程度（＝3日間で**15万円**！）
- 主な副作用：**発熱、急性腎障害、血栓症、溶血**

IVIGの価格

成分名・処理方法	製品名	製薬会社	成分量	薬価（円）
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン	献血静注グロブリン「化血研」	化血研-アルフレッサ	2.5g	17,916
乾燥スルホ化人免疫グロブリン	献血ベニロン-I	化血研-帝人ファーマ	5g	53,483
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリン-IH	ベネシス-田辺三菱	5g	54,437
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	献血グロベニン-I	日本製薬-武田	5g	53,907
乾燥pH4処理人免疫グロブリン	サングロポール	CSLベーリング	2.5g	19,788
pH4処理酸性人免疫グロブリン	日赤ポリグロビンN	日赤	5g	44,880
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	ガンマガード	バクスター	2.5g	14,855

日本でのIVIGのstudy

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)e)}・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,

⁷⁾NTT 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, ^{b)}IVIG 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)

(Jpn J Chemother 2000;48:199-217)

日本でのIVIGのstudy

- 日本でのIVIGのRCTもあるが、2000年のMasaokaらの日本語文献で**血液内科の疾患**という限定された疾患群における**解熱剤としての有用性**が示されただけ
- 141施設の**多施設non-blind RCT**、**N=682**、ITT解析ではない
- IVIG群（第1日目より**1日5gを3日間**連日併用投与）と対照群（抗菌薬単独群）で、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
- 第7日目までの解熱率はIVIG群54.8% vs. 対照群37.2%で、**IVIG群が有意に早く解熱**した（ $p=0.002$ ）。同様に第7日目までの臨床症状の消失率はIVIG群57.3% vs. 対照群39.4%で、**IVIG群が有意に早く臨床症状が消失**した（ $p=0.002$ ）。
- 2002年に発表されたコクランレビューの著者による**聞き取り調査**で、28日死亡率*が**IVIG群 13.8% vs. 対照群 22.8%（RR 0.61）**と発表

*ただし、原著においては死亡率への言及なし

この研究を根拠に、日本で**重症感染症に対する補助療法**としてIVIGの使用が**保険適応**となった

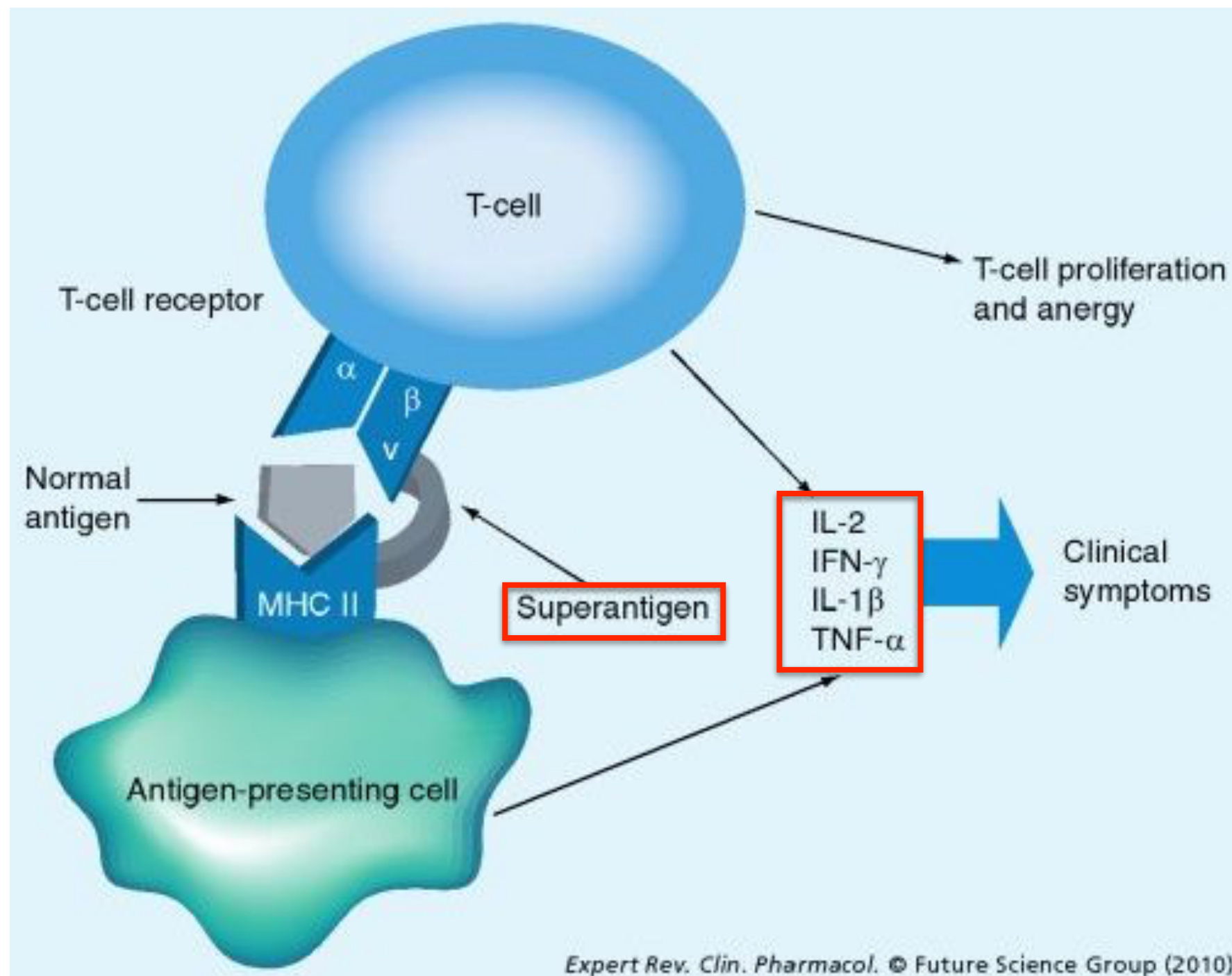
TSSに対するIVIG

- GAS や *Staphylococcus aureus* による NSTI においては、**Super-antigens (SAgs)** (table.2参照) という毒素により **TSS** (Toxic shock syndrome) / **STSS** (Streptococcal TSS) をきたす

Table 2. Staphylococcal and streptococcal superantigens

Staphylococcal	Streptococcal
Toxic shock syndrome toxin-1 ^a (TSST-1)	Streptococcal pyrogenic exotoxins A, ^a B, C, F (SpeA, SpeB, SpeC, SpeF)
Staphylococcal enterotoxin types A B, ^a C1, ^a C2, C3, D, E (SEA, SEB, SEC1-3, SED, SEE)	Streptococcal superantigen (ssa)

- SAgsはT細胞とantigen-presenting cell (APCs) のMHC class II complexを非特異的に結合させることで、**T細胞を活性化**させ、**IL-1、IL-6、TNF-α**の分泌を促進させTSS/STSSを発症



通常の免疫応答ではT細胞全体の0.01%程度が活性化するだけだが、SAgsにかかると20-30%が活性化してしまい、炎症反応が著明に増強

TSSに対するIVIG

- IVIGはT細胞の活性化を抑制し、**IL-1、IL-6、TNF- α** などのサイトカインの産生を抑制する作用がある
(Crit Care Clin 2013;29:651-675)
(Clin Infect Dis 1999;28:800-7)
(J Immunol 1996;156:3057-64)
- IVIGの中には**SAgs**に対する中和抗体が含まれているという報告がある
(J Clin Infect 1993;91:602-7)
(Infect Immune 1996;64:3595)

Mechanism of antiinflammatory effect of IVIG

- Decreases in the production of proinflammatory cytokines
 - Tumor necrosis factor α
 - IL-1 α and IL-6
- Downregulation of adhesion molecule and chemokine and chemokine-receptor expression
- Neutralization of SAgs

A survey of physician's attitudes regarding management of severe group A streptococcal infections

Table II. Infectious diseases specialists recommended management for severe group A streptococcal infections^a.

	Participants (190) ^b
<u>Streptococcal toxic shock</u> +/- necrotizing fasciitis	
Intravenous penicillin	189 (99.5)
Intravenous clindamycin	182 (95.8)
<u>Intravenous immunoglobulins (IVIG)</u>	<u>172 (90.5)</u>
Activated Protein C	45 (23.4)
Other	18 (9.5)
<u>Necrotizing fasciitis without toxic shock</u>	
Intravenous penicillin	186 (97.9)
Intravenous clindamycin	185 (97.4)
<u>Intravenous immunoglobulins (IVIG)</u>	<u>67 (35.3)</u>
Activated Protein C	3 (1.6)
Other	19 (10.0)
<u>Bacteraemia + hypotension^c</u>	
Intravenous penicillin	188 (98.9)
Intravenous clindamycin	163 (85.8)
<u>Intravenous immunoglobulins (IVIG)</u>	<u>93 (48.9)</u>
Activated Protein C	4 (2.1)
Other	15 (7.9)

感染症専門医190名

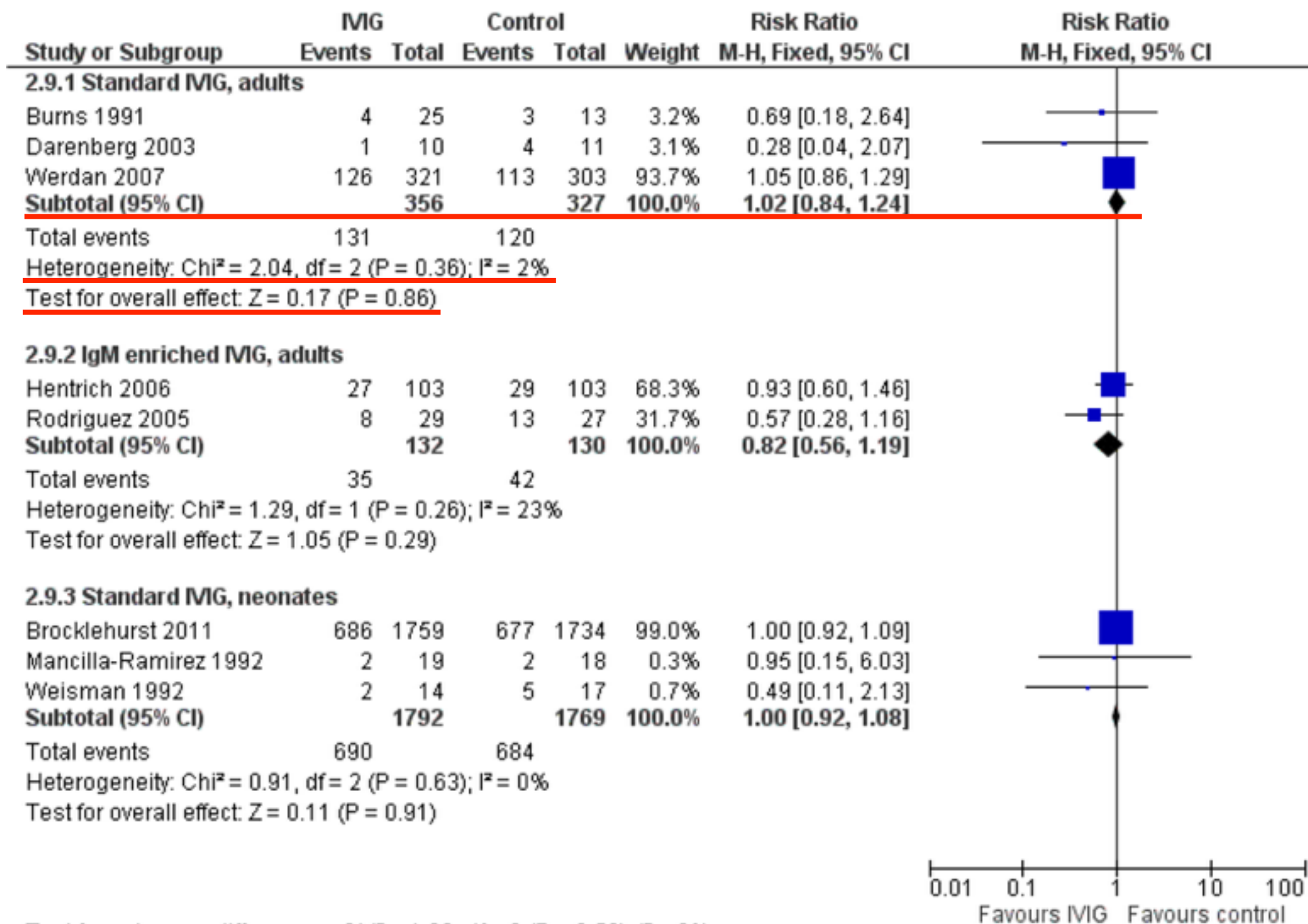
▶ IVIGの使用頻度

- STSS→90.5%
- NF→35.3%
- GAS菌血症→48.9%

敗血症に対するIVIG

- 大規模多施設共同DB-RCTである**SBITS study** (N=624) では、重症敗血症に対するIVIGはプラセボと比較して28日**死亡率に有意差なかった**
(Crit Care Med 2007; 35: 2693-701)
- 成人の重症敗血症もしくは敗血症性ショックに 対するIVIG投与の有効性を検討したメタ解析 (14 RCT) では、**質の高い研究に限定すると死亡率に有意差はなかった**
(Crit Care Med 2007;35:2686-92)
- SSCG 2016では**推奨なし** (weak recommendation, low quality of evidence)
 - ▶ 2013年の**Cochrane systematic review**では、IVIG投与により死亡率が改善するが、**質の高い研究に限定すると有意差はない**と報告
(Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD001090)
- 日本版敗血症診療GL2016 (J-SSCG 2016) では**明確な推奨を提示できない**
(EC/C)

Figure 4. Polyclonal IVIG versus placebo or no intervention, outcome: all-cause mortality by type of polyclonal IVIG, sensitivity analysis, low risk of bias trials.



(Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD001090)

肺炎とIVIIG

Intravenous Immunoglobulin and Mortality in Pneumonia Patients With Septic Shock: An Observational Nationwide Study

Takashi Tagami,^{1,2} Hiroki Matsui,¹ Kiyohide Fushimi,³ and Hideo Yasunaga¹

¹Department of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, ²Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School, and ³Department of Health Informatics and Policy, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medicine, Japan

(Clin Infect Dis. 2016 ; 62: 60–66)

- 日本全国のDPCデータ 8264名を後ろ向きに解析
- 人工呼吸器＋肺炎＋septic shock
- **IVIIG投与と28日死亡率**の関係を傾向スコアマッチングを用いて評価

Table 2. Comparisons of Outcomes Between Groups

Group	Intravenous Immunoglobulin	Control	Risk Difference (95% Confidence Interval)
Unmatched groups			
28-day mortality	37.8% (501/1324)	35.3% (2453/6940)	2.5% (−.3 to 5.3)
In-hospital mortality	48.8% (646/ 1324)	47.1% (3269/ 6940)	1.7% (−1.3 to 4.6)
Catecholamine-free days (SD)	11.3 (11.3)	12.1 (11.5)	−0.78 (−1.5 to −.10)
Ventilator-free days (SD)	8.3 (9.6)	9.4 (10.3)	−1.1 (−1.7 to −.53)
Propensity-matched groups			
28-day mortality	36.7% (383/1045)	36.0% (376/1045)	0.7% (−3.5 to 4.8)
In-hospital mortality	47.9% (501/ 1045)	46.7% (488/ 1045)	1.2% (−3.0 to 5.5)
Catecholamine-free days (SD)	11.5 (11.3)	12.3 (11.5)	−0.82 (−1.8 to .15)
Ventilator-free days (SD)	8.7 (9.8)	9.1 (9.9)	−0.47 (−1.3 to .38)

28日死亡率に有意差を認めなかった

今までの
STSSに対するIVIGのstudy

症例対照研究（観察研究）

Intravenous Immunoglobulin Therapy for Streptococcal Toxic Shock Syndrome—A Comparative Observational Study

Rupert Kaul, Allison McGeer, Anna Norrby-Teglund, Malak Kotb, Benjamin Schwartz, Keith O'Rourke, James Talbot, Donald E. Low, and The Canadian Streptococcal Study Group*

From the Department of Microbiology, Mount Sinai and Princess Margaret Hospitals, and the Clinical Epidemiology Unit, The Toronto Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, and the National Reference Centre for Streptococcus, Edmonton, Alberta, Canada; and the Department of Microbiology and Immunology, University of Tennessee and Veterans Affairs Medical Center, Memphis, Tennessee, and the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

(Clin Infect Dis 1999;28:800-7)

症例対照研究（観察研究）

- 53名のSTSS患者に対して、21名がIVIG、32名がnon-IVIGで治療を受けた
- IVIGは平均**2g/kg/日**（0.2~3.6g/kg/日）、2~5日間投与
- **30日目の死亡率はIVIG群で有意に低かった**
（ $p=0.02$ 、OR 7.7 [1.5-14.3] ）
- 多変量解析でも同様の結果であった

Table 2. Study end points for 53 patients with streptococcal toxic shock syndrome who were treated with or without intravenous immunoglobulin.

End point	Cases (<i>n</i> = 21)	Controls (<i>n</i> = 32)	<i>P</i> value*	OR (95% CI) [†]
No. (%) who survived for				
7 d	19 (90)	16 (50)	<.01	16.0 (2.0–129)
30 d	14 (67)	11 (34)	.02	7.7 (1.5–14.3)
Median no. of d intubated (range) [‡]	7 (2–55)	8 (0–25)	.78	NA
Mean no. of d hospitalized (range) [‡]	29 (13–92)	39 (7–143)	.87	NA

Table 1. Clinical characteristics of 53 patients with streptococcal toxic shock syndrome who were treated with or without intravenous immunoglobulin.

Characteristic	Cases (<i>n</i> = 21)	Controls (<i>n</i> = 32)	<i>P</i> value	OR (95% CI)*
Mean age in y (SD)	52 (23)	60 (19)	.18	NA
No. (%) of males	11 (52)	18 (56)	.78	0.86 (0.25–3.0)
Mean APACHE II score (SD)	26 (8.7)	25 (8.6)	.99	NA
Median time in h (range) [†] to Admission	40.5 (4–240)	64.5 (3–240)	.31	NA
Antibiotic therapy [‡]	43 (5–241)	69 (3–246)	.26	NA
No. (%) who received				
Clindamycin	20 (95)	17 (55) [§]	<.01	15.7 (2.0–730)
Surgery	14 (67)	12 (38)	.04	3.2 (0.9–12.6)
No. (%) with site of infection				
Soft tissue	14 (67)	19 (59)	.10	2.5 (0.7–9.1)
Lung	4 (19)	5 (16)	.75	1.1 (0.2–6.7)
Other	3 (14)	8 (25)	.35	0.5 (0.1–2.5)
No. (%) infected with M serotype				
M1	10 (48)	2 (6)	<.01	12.5 (2.3–100)
M3	4 (19)	9 (28)	.46	0.6 (0.1–2.6)
Other	7 (33)	21 (66)	.02	0.3 (0.1–1.0)
No. (%) with toxin gene				
<i>speA</i>	12 (57)	12 (38)	.16	2.2 (0.6–7.9)
<i>speC</i>	6 (29)	17 (53)	.08	0.4 (0.1–1.3)

しかし、**CLDMの使用率**や**手術**を受けた割合は**non-IVIG**で有意に低い

IVIGに対する最初のRCT

Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

**Jessica Darenberg,¹ Nahla Ihendyane,¹ Jan Sjölin,³ Ewa Aufwerber,² Sven Haidl,⁴ Per Follin,⁵ Jan Andersson,¹
Anna Norrby-Teglund,¹ and the Streptlg Study Group^a**

¹Center for Infectious Medicine, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Huddinge University Hospital, ²Division of Medicine, Department of Infectious Diseases, Karolinska Hospital, Stockholm, ³Department of Medical Sciences, Uppsala University Hospital, Uppsala, ⁴Department of Infectious Diseases, Malmö University Hospital, Malmö, and ⁵Department of Infectious Diseases, Linköping University Hospital, Linköping, Sweden

(Clin Infect Dis 2003; 37: 333-40)

IVIGに対する最初のRCT

- **STSS**に対するIVIGを評価した小規模の**多施設DB-RCT**
- IVIG (**1g/kg at Day 1、0.5g/kg at Day 2-3**) vs 1%Alb製剤
- 両者で使用した抗生剤はβ-ラクタム系 + CLDM 600mg q8h
- 患者の集まりが悪く、**N=21の時点でstudyは終了**
 - ▶ IVIG群 10例 vs. プラセボ群 11例
- 中断時点でもIVIG群で28日目の死亡率が少ない傾向だが**有意差なし**
 - ▶ IVIG群 10% vs. プラセボ群 36% (p=0.30)
- secondary outcome (ショックが改善するまで時間、180日目の死亡率) にも**有意差なし**
- IVIG群で2日目と3日目の**SOFA scoreの有意な低下**が認められた (p=0.02)

Table 3. Primary and secondary end points of a study assessing the efficacy of administration of high-dose intravenous polyspecific IgG.

End point	All included patients		Patients with GAS only	
	IVIg group (<i>n</i> = 10)	Placebo group (<i>n</i> = 11)	IVIg group (<i>n</i> = 8)	Placebo group (<i>n</i> = 10)
Primary: mortality day 28, no. (%) of patients	1 (10)	4 (36)	1 (12.5)	3 (30)
Secondary				
Time to resolution of shock, ^a h				
Mean	88	122	100	122
Median (range)	96 (2–159)	108 (47–294)	108 (2–159)	108 (47–294)
Time to no further progression of NF/cellulitis, h				
Mean	68 ^b	36 ^c	69 ^c	36 ^c
Median (range)	20 (2–168) ^b	24 (19–72) ^c	20 (2–168) ^c	24 (19–72) ^c
Mortality day 180, no. (%) of patients	2 (20)	4 (36)	1 (12.5)	3 (30)

症例対照研究（観察研究）

Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study

Anna Linnér,¹ Jessica Darenberg,² Jan Sjölin,³ Birgitta Henriques-Normark,^{2,4,5} and Anna Norrby-Teglund¹

¹Department of Medicine Huddinge, Center for Infectious Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, ²Public Health Agency of Sweden, Solna,

³Department of Infectious Diseases, Uppsala University, ⁴Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, and

⁵Karolinska University Hospital, Solna, Sweden

(Clin Infect Dis. 2014;59:851-7)

症例対照研究（観察研究）

- スウェーデンのサーベイランス研究
- **STSS**の67人の**前向き観察研究**
- **IVIG（23人、0.5g/kgを1~6日間） vs non-IVIG（44人）**
- 28日生存率に関して、p値の高かった外科手術をのぞき、残りの3つで多変量解析を行うと、CLDM（OR 8.6、 $p=0.007$ ）、**IVIG（OR 5.6、 $p=0.03$ ）**は**有意な予後予測因子**であった
- **IVIG群の方がNFの割合が56.5% vs. 13.6%**と明らかに多く、同様に**手術を受けている人も多かった**。またCLDMを投与されている人もIVIG使用者に多かった（有意差はなし）。

Table 2. Predictors Expected to Influence Survival in Streptococcal Toxic Shock Syndrome Patients: Crude and Adjusted Results

Variable	Simple Logistic Regression (Crude Results)		Multiple Logistic Regression (Adjusted Results) ^a	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
SAPS	1.05 (1.0–1.1)	.007	1.1 (1.0–1.1)	.007
Clindamycin	7.5 (2.0–27.3)	.002	8.6 (1.8–40.4)	.007
IVIG	6.7 (1.7–25.7)	.006	5.6 (1.2–26.9)	.030
Surgery	4.4 (1.4–13.9)	.012	. . .	. . .

No. (%) with toxin gene

<i>speA</i>	6 (26.1)	7 (15.9)	NS
<i>speC</i>	12 (52.7)	21 (47.7)	NS
<i>speA</i> plus <i>speC</i>	2 (8.7)	3 (6.8)	NS
Clindamycin treatment, No. (%)	21 (91.3)	31 (70.5)	NS
Surgery, No. (%)	16 (69.6)	11 (25.0)	<.001
Hospital stay ^d , d, median (range)	28 (9–102)	24 (6–155)	NS

多施設観察研究 (Propensity Score-Matched Analysis)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score–Matched Analysis From 130 US Hospitals

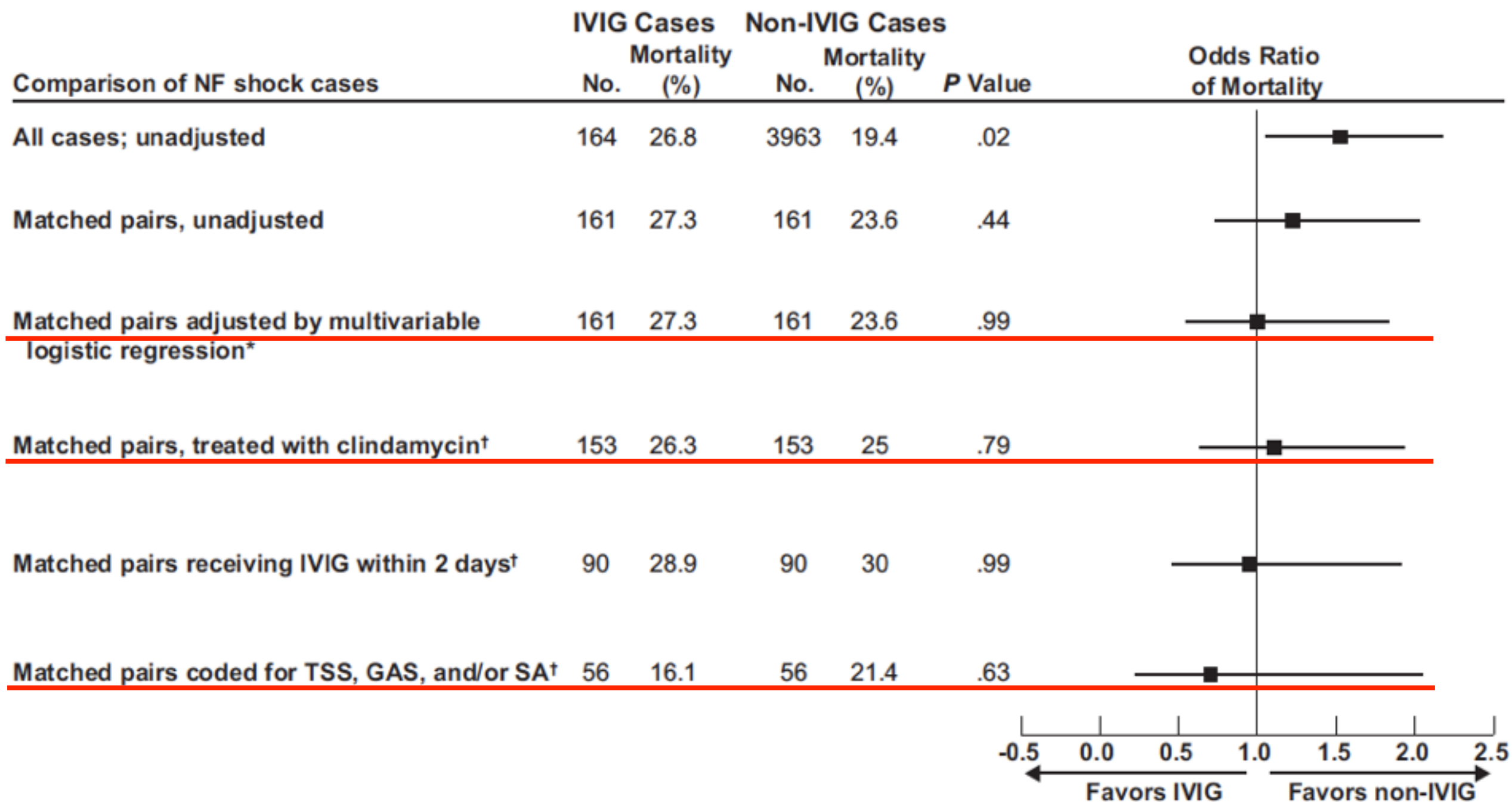
Sameer S. Kadri,^{1,2} Bruce J. Swihart,³ Stephanie L. Bonne,⁴ Samuel F. Hohmann,^{5,6} Laura V. Hennessey,⁷ Peter Louras,⁷ Heather L. Evans,⁷ Chanu Rhee,⁸ Anthony F. Suffredini,¹ David C. Hooper,² Dean A. Follmann,³ Eileen M. Bulger,⁷ and Robert L. Danner¹

¹Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland; ²Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston; ³Biostatistics Research Branch, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland; ⁴Department of General Surgery, Barnes Jewish Hospital, St Louis, Missouri; ⁵Vizient, and ⁶Department of Health Systems Management, Rush University, Chicago, Illinois; ⁷Department of Surgery, Harborview Medical Center, Seattle, Washington; and ⁸Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts

(Clin Infect Dis 2017; 64: 877-85)

多施設観察研究 (Propensity Score-Matched Analysis)

- 米国の病院（130施設）で外科的デブリを施行された
ショックの壊死性筋膜炎、4127人の成人を対象
- 多施設後ろ向き観察研究
- **propensity score-matched analysis**
- IVIG（164人[**4%**]、**平均1g/kgを1日投与**） vs. non-IVIG
- Primary outcome :
院内死亡率は27.3% vs 23.6%と**有意差なし**（ $p=0.99$ ）
- Secondary outcome :
平均LOSは26日 vs. 26日と有意差なし（ $p=0.84$ ）



サブグループ解析（CLDM、TSS、GAS/S.aureus）でも有意差はなし

今回の論文



Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial

Martin B. Madsen¹, Peter B. Hjortrup¹, Marco B. Hansen², Theis Lange^{3,4}, Anna Norrby-Teglund⁵,
Ole Hyldegaard² and Anders Perner^{1*}

INSTINCT study

(Intensive Care Med. 2017 Apr 18)
(PMID: 28421246)

P	ICU入室となった外科的に診断されたNSTI
I	IVIG（25g/日を3日間）
C	0.9%生食
O	180日後のPCSスコア (Physical Component Summary : 身体的健康)

- 単施設、Double Blind-RCT
- デンマークのコペンハーゲン大学病院のRigshospitalet

Patient

- 18歳以上のNSTI疑いの患者がスクリーニング対象
- **ICU入室**もしくはICU入室が検討され、**外科的に** NSTIと診断された患者のみを登録
- 外科医が手術により以下を指標にNSTIと診断：
→壊死組織、dishwater fluidなど

Exclusion

- StudyのRandom化前にIVIGを**2回以上**投与された患者
- NSTIと診断して48時間以上経過した患者
- IVIGに過敏性（アレルギー）がある
- 高プロリン血症
 - * IVIG製剤の中に添加剤としてプロリンが含まれるため禁忌
- 妊婦・授乳婦

Random化の方法

- 頭部・頸部・四肢にNSTIがあるかないかで層別化
 - ▶ STSSでは頭部・頸部・四肢のNSTIが多いという報告がある
(J Clin Microbial 1995;33:2382-2387)
(Injury 2007;38:S19-26)
- 封筒法
- コンピューターによるブロック法 (2,4,6ブロック) で割付

Blindの方法



- IVIGと生食は不透明なバッグが多い、オレンジ色の点滴として点滴内容は判別できないようにした
- 患者、ケアスタッフ、解析者など**全ての人はblind**されている

Intervention

▶ IVIG投与群：

- ・ 第1世代プロリン安定化IVIG製剤「Privigen®」
- ・ Polyclonal IVIG製剤
- ・ IVIG **25g/日を3日間**連日投与
- ・ 初回はICU入室してから直ちに投与 or 手術室で投与
- ・ 2回目以降は深刻な有害事象やICU退室がなければ継続

▶ C：0.9%生食

* その他の治療に関しては病院のプロトコールに基づき治療者の裁量にもとづいて行われた
→繰り返す外科的切除、抗菌薬の点滴(MEPM + CLDM + CPMX)、高圧酸素療法

Primary Outcome

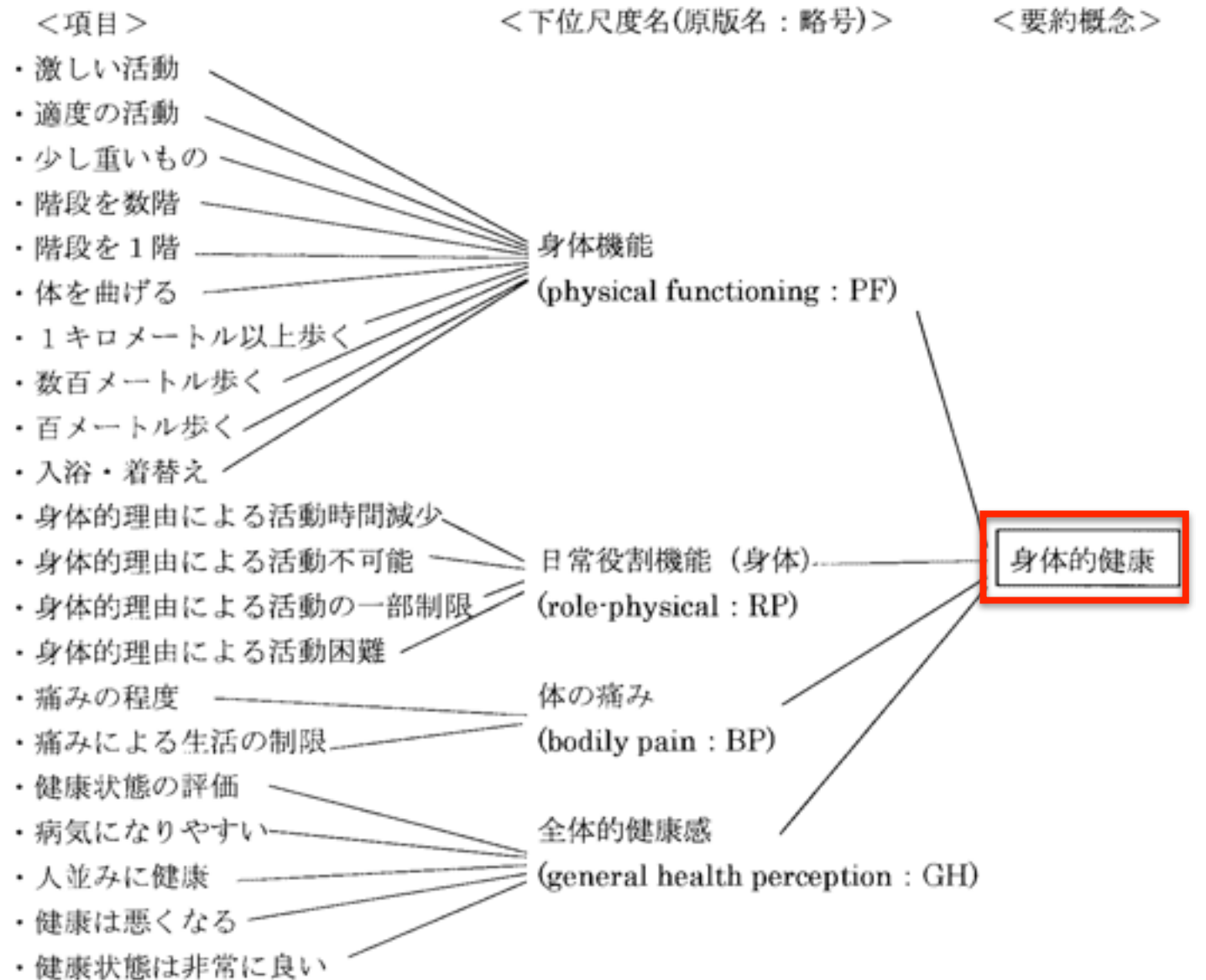
- 180日後に、SF-36v2で算出された身体的側面のQOLサマリースコア（Physical component summary: PCS）で評価
 - ▶電話でインタビュー
 - ▶PCSスコアはScoring Software4.0で計算され、0～100で表記

SF-36

(日本腰痛会誌 2002;8:38-43)
(<https://www.sf-36.jp/qol/sf36.html>)

問3 以下の質問は、日常よく行われている活動です。あなたは健康上の理由で、こうした活動をするのがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。
(ア～コまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

	とても むずかしい	少し むずかしい	ぜんぜん むずかしく ない
ア) 激しい活動、例えば、一生けんめい走る、 重い物を持ち上げる、激しいスポーツをするなど	☐	☐	☐
イ) 適度の活動、例えば、家や庭のそうじをする、 1～2時間散歩するなど	☐	☐	☐
ウ) 少し重い物を持ち上げたり、運んだりする (例えば買い物袋など)	☐	☐	☐
エ) 階段を数階上までのぼる	☐	☐	☐
オ) 階段を1階上までのぼる	☐	☐	☐
カ) 体を前に曲げる、ひざまずく、かがむ	☐	☐	☐
キ) 1キロメートル以上歩く	☐	☐	☐
ク) 数百メートルくらい歩く	☐	☐	☐
ケ) 百メートルくらい歩く	☐	☐	☐
コ) 自分でお風呂に入ったり、着がえたりする	☐	☐	☐



Secondary Outcome

- **死亡率：28日目、90日目、180日目**
- ショックからの離脱するまでの期間：昇圧薬を使用せずに24時間 SBP90mmHg以上を維持
- ICU入室24時間以内の重篤な出血（臨床的な出血で3単位以上のRCC輸血を施行）
- ICU入室後の全ての出血
- ICUで使用した血液製剤の合計
- 入室後1－7日のGCS以外のSOFAスコア
- ICUでのRRT、人工呼吸器、昇圧薬の使用
- **ICUでの深刻や有害事象（SARs : Serious Adverse Reactions）**
- 90日目でのlife supportなしの生存期間
- 180日目での生存期間と院外生存期間
- 180日以内の全て部位の四肢切断

Statistical Analysis

- 180日目のPCSスコアが7ポイントの増加（約15%増加）し、プラセボ群の平均PCSが42点（SD11）となると期待し、 $\alpha=0.05$ 、80%の検出力、1年死亡率20%と仮定すると**計100人（各々50人ずつ）** 必要
- 180日以内に**死亡した患者はスコア0**として評価する
- 一次解析は**ITT解析**で、NSTIの部位で調節した回帰解析を施行
- 二次解析では、年齢とSOFAスコアで調節した解析、per protocol解析、頭部・頸部・四肢のNSTIの有無でサブグループ解析を施行
- post hoc解析ではNSTIの部位、年齢、SOFAスコア、無作為化前のIVIGの使用で調節
- 統計ソフト：R（ver. 3.2.1）とSAS（ver. 9.4）を使用

Result

2014年4/7~2016年3/1
129人がスクリーニング
→100人登録
→50人ずつ無作為化

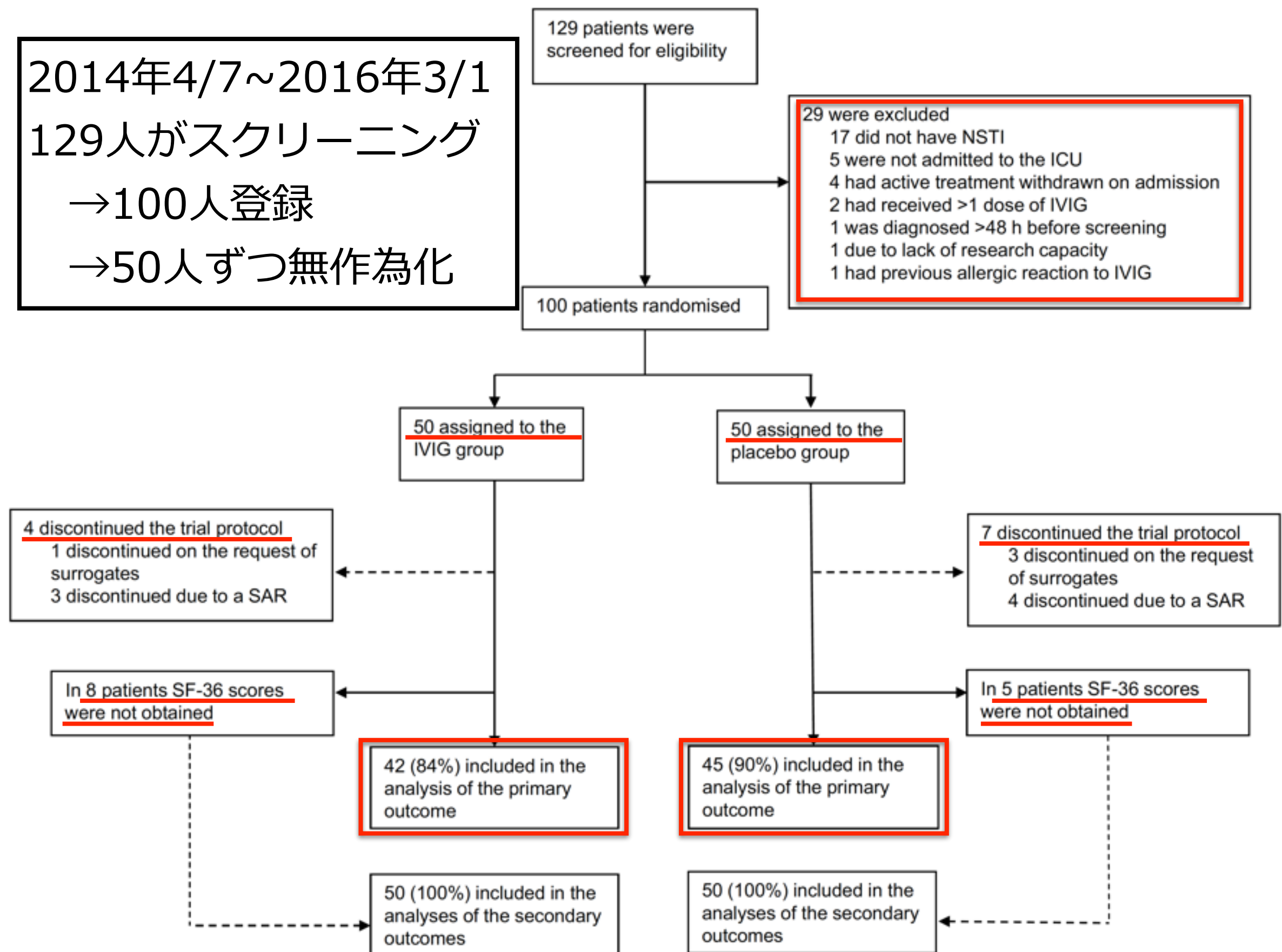


Fig. 1 Flow of trial participants in the INSTINCT trial including screening of patients suspected for NSTI, those not eligible, and those excluded, randomised and followed up. Two patients fulfilled two exclusion criteria. *ICU* intensive care unit, *IVIG* intravenous immunoglobulin G, *NSTI* necrotising soft tissue infection, *SAR* serious adverse reaction

Table 1 Baseline characteristics and microbiological findings

	IVIG group (n = 50)	Placebo group (n = 50)
Age, years	59 (50–69)	61 (50–71)
Male gender	30 (60%)	32 (64%)
BMI, kg/m ²	26.1 (23.6–33.6)	27.7 (24.7–31.3)
Comorbidities^a		
Diabetes (type I or II)	13 (27%)	14 (28%)
Chronic liver disease	0	4 (8%)
Chronic kidney disease	2 (4%)	2 (4%)
Haematological malignancy	2 (4%)	3 (6%)
Other active malignancy	2 (4%)	2 (4%)
Where was the patient primarily admitted from		
Home	47 (94%)	46 (92%)
Nursing home	1 (2%)	2 (4%)
Rehabilitation facility	2 (4%)	1 (2%)
Unknown	0	1 (2%)
Site of NSTI		
Extremities/head/neck	26 (52%)	26 (52%)
Other anatomical site	24 (48%)	24 (48%)
SAPS II ^b	43 (34–54)	42 (33–54)
SOFA score ^c	8 (5–10)	7 (4–9)
Septic shock ^d	20 (41%)	18 (40%)
Mechanical ventilation ^e	48 (96%)	47 (94%)
Acute kidney injury ^f	5 (10%)	1 (2%)
Time from admission to primary operation, hours ^g	18 (6–40)	25 (6–50)
Time from primary operation to randomisation, hours	7 (5–10)	7 (6–10)
IVIG before randomisation ^h	8 (16%)	20 (40%)
Microbiological findings		
Polymicrobial infection ⁱ	31/47 (66%)	31/44 (70%)
Group A streptococcus	4/31 (13%)	1/31 (3%)
<i>S. aureus</i>	5/31 (16%)	3/31 (10%)
Other aerobic bacteria ^j	29/31 (94%)	31/31 (100%)
Anaerobic bacteria ^k	18/31 (58%)	20/31 (65%)
Fungi	4/31 (13%)	3/31 (10%)
Monomicrobial infection ⁱ	16/47 (34%)	13/44 (30%)
Group A streptococcus	9/16 (56%)	4/13 (31%)

Table 1 continued

	IVIG group (n = 50)	Placebo group (n = 50)
<i>S. aureus</i>	0	3/13 (23%)
Other aerobic bacteria ^j	6/16 (38%)	4/13 (31%)
Anaerobic bacteria ^k	1/16 (6%)	2/13 (15%)
Fungi	0	0

Data are median (IQR), n (%) or number of patients/total number in the group (%). The values for the SAPS II, SOFA score, septic shock, acute kidney injury and mechanical ventilation pertain to the 24 h before randomisation. Microbiological results were obtained from tissue samples or blood cultures

年齢：60歳前後
重症度：SOFA約8点、SAPS II 約43点
敗血症性ショック：約40%
人工呼吸管理：約96%
単一感染はGASがN=13/91、*S. aureus*がN=3/91

AKIと無作為化前のIVIGの使用以外
はベースラインは同じ

ⁱ For IVIG group, n = 3 without positive microbiology. For placebo group, n = 6 without positive microbiology

^j Other aerobic bacteria include streptococci other than group A streptococcus, staphylococci other than *S. aureus*, enterococci, gram positive cocci other than streptococci, staphylococci or enterococci, enterobacteriaceae, gram negative cocci, and vibrio species

^k Anaerobic bacteria include clostridium species, bacteroides species, fusobacterium, mycobacterium or any other bacteria classified as anaerobic

介入以外の治療に関して

両群で同じような治療がされているか？

Table S9 Co-interventions given after randomisation

	IVIG group n=50	Placebo group n=50
<u>HBO treatment</u>	47 (94%)	47 (94%)
Number of HBO sessions ^a	3 (3-3)	3 (3-3)
Length of ICU stay, days ^b	5 (2-10)	5 (3-9)
Length of mechanical ventilation, days	5 (2-9)	5 (3-8)
Number of surgical procedures ^c	5 (4-7)	5 (4-7)
Skin defect, % of body surface area ^d	4 (2-7)	5 (2-10)
Antibiotics used in the ICU		
Penicillin	3 (6%)	4 (8%)
Dicloxacillin	1 (2%)	0
Piperacillin/tazobactam	4 (8%)	0
Meropenem	49 (98%)	50 (100%)
Cefuroxim	1 (2%)	1 (2%)
Ceftriaxon	1 (2%)	2 (4%)
Ciprofloxacin	50 (100%)	48 (96%)
Gentamycin	2 (4%)	1 (2%)
<u>Clindamycin</u>	49 (98%)	50 (100%)
<u>Vancomycin</u>	4 (8%)	6 (12%)
Linezolid	4 (8%)	0
Colimycin	0	0
Rifampicin	1 (2%)	0
Metronidazol	12 (24%)	3 (6%)
Fluconazol	4 (8%)	3 (6%)
Anidulafungin	1 (2%)	0
Amphotericin B	1 (2%)	0

高圧酸素療法もほぼ全例施行

CLDMはほぼ全例投与

VCMの使用は少ない

Table 2 Administration of the SF-36 questionnaire

	IVIg group	Placebo group
Completeness		
Completed questionnaires	31/50 (62%)	31/50 (62%)
Questionnaires not completed	19/50 (38%)	19/50 (38%)
Death	11/50 (22%)	14/50 (28%)
Missing	8/50 (16%)	5/50 (10%)
Time of questionnaire completion, days after randomisation	190 (182–198)	192 (183–200)
Questionnaire administration mode		
Telephone interview	30/31 (97%)	27/31 (87%)
Face-to-face interview	1/31 (3%)	2/31 (6%)
Self-administration	0/31	2/31 (6%)

Data are number of patients/total number in the group (%) or median (IQR)

- アンケートの完遂度は両群で62%
- **missing dataは合計で13%**

Primary Outcome

- 一次解析では87人をITT解析：
 - ▶ IVIG 42人 vs. プラセボ 45人
- 平均PCSスコアは36 vs. 31で**有意差なし** (p=0.81)

Table 3 Primary and secondary outcomes

Primary outcome	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI) ^a	P value
PCS score adjusted for site of infection ^b	36 (0 to 43) [29]	31 (0 to 47) [28]	1 (-7 to 10)	0.81 ^c

二次解析

Table S1 Pre-defined secondary analyses of the primary outcome in the intention-to-treat population

	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI)
PCS score adjusted for site of infection, SOFA score at baseline, and age ^a	[30]	[26]	4 (-4 to 12)
PCS score with missing values imputed, adjusted for site of infection ^b	[31]	[29]	2 (-6 to 10)
<u>PCS score with missing values imputed, adjusted for site of infection, SOFA score at baseline, and age^b</u>	[32]	[28]	3 (-4 to 10)

- ベースラインの年齢やSOFAスコアで調節したPCSスコアも**有意差はなし**
- **missing data**を補完したPCSスコアも**有意差なし**

Table S2 Primary outcome in the pre-defined per-protocol populations

	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI) ^a
PCS score of per-protocol population 1, adjusted for site of infection ^b	36 (0 to 43) [29]	30 (0 to 47) [28]	1 (-8 to 10)
PCS score of per-protocol population 1, adjusted for site of infection, SOFA score at baseline and age ^b	[29]	[27]	3 (-6 to 11)
PCS score of per-protocol population 2, adjusted for site of infection ^c	33 (0 to 42) [26]	37 (28 to 50) [34]	-8 (-18 to 3)
PCS score of per-protocol population 2, adjusted for site of infection, SOFA score at baseline and age ^c	[28]	[32]	-5 (-15 to 6)

per protocol解析でも**有意差なし**

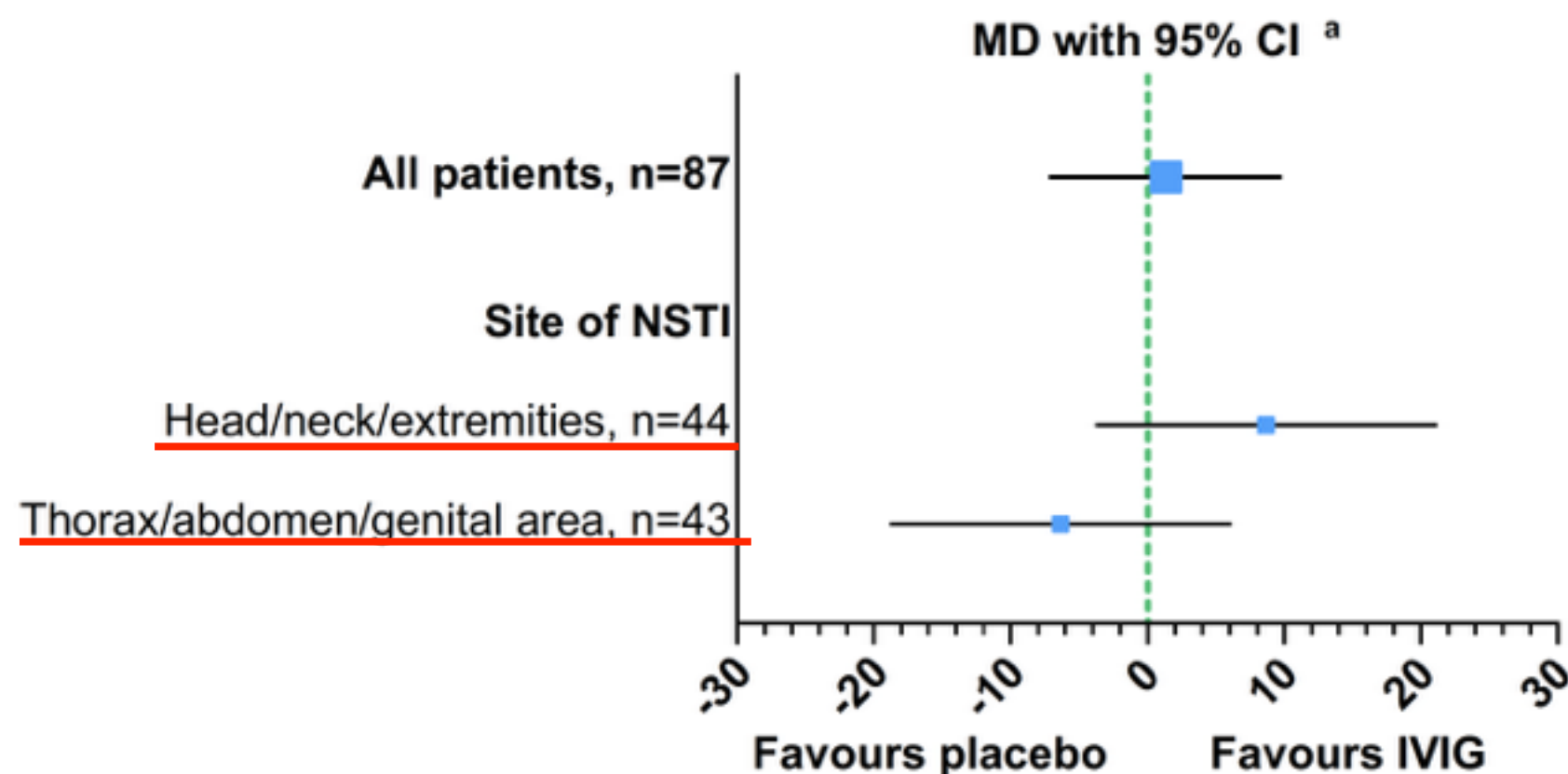
Table S4 Post hoc analyses of the primary outcome in the intention-to-treat population

	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI)
PCS score, adjusted for site of NSTI and <u>IVIG use prior to randomisation</u> ^a	[27]	[27]	0 (-9 to 9)
PCS score, adjusted for site of NSTI, IVIG use prior to randomisation, SOFA score at baseline, and age ^a	[30]	[26]	4 (-5 to 12)

無作為化前のIVIGの使用で調節しても**有意差なし**

Table S3 Primary outcome in the pre-defined subgroups

	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI) ^a	<i>P</i> value ^b
PCS score for patients with presentation of NSTI on <u>extremities, head, or neck</u> ^c	36 (10 to 40) [30]	28 (0 to 37) [21]	9 (-4 to 21)	0.08
PCS score for patients with presentation of NSTI on <u>thorax, abdomen, or genital area</u> ^d	35 (0 to 44) [28]	40 (24 to 51) [35]	-6 (-19 to 6)	

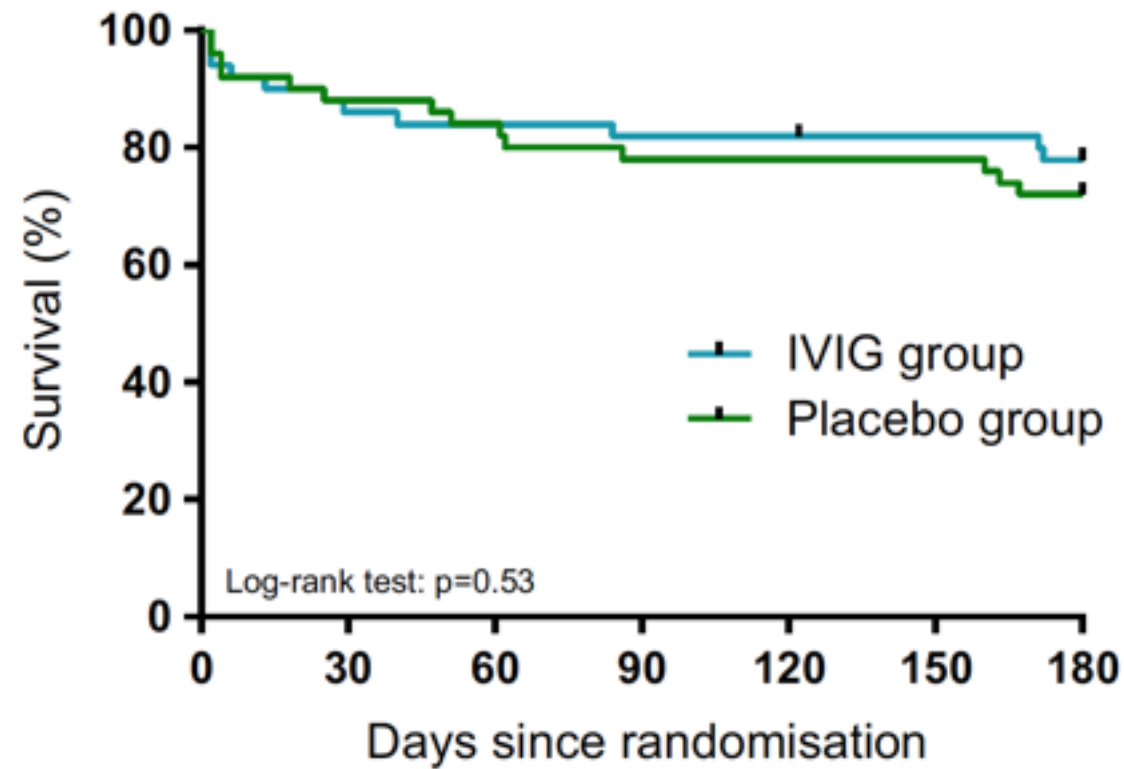


頭部・頸部・四肢のNSTIの有無で調節しても有意差なし

Secondary Outcome

- Secondary Outcomeはどれも有意差なし
- SARs (serious adverse reactions) に関しても有意差なし

Secondary outcomes	IVIG group	Placebo group	Relative risk (95% CI)	P value
Mortality				
Mortality, day 28	6/50 (12%)	6/50 (12%)	1.00 (0.35 to 2.89)	>0.99
Mortality, day 90	9/50 (18%)	11/50 (22%)	0.82 (0.37 to 1.80)	0.80
Mortality, day 180 ^d	11/49 (22%)	14/50 (28%)	0.80 (0.40 to 1.59)	0.65
Serious adverse reactions in the ICU				
All serious adverse reactions ^e	8/50 (16%)	11/50 (22%)	0.72 (0.32 to 1.65)	0.61
Acute kidney injury	6/45 (13%)	8/49 (16%)	0.82 (0.31 to 2.17)	0.78
Thrombi	2/50 (4%)	3/50 (6%)	0.67 (0.12 to 3.82)	>0.99
Use of life-support in the ICU				
Mechanical ventilation	49/50 (98%)	50/50 (100%)	0.98 (0.94 to 1.02)	>0.99
Vasopressor/inotrope	46/50 (92%)	47/50 (94%)	0.98 (0.88 to 1.09)	>0.99
Renal replacement therapy	11/50 (22%)	6/50 (12%)	1.83 (0.73 to 4.57)	0.29
Bleeding and amputation				
Any bleeding in the ICU	5/50 (10%)	5/50 (10%)	1.00 (0.31 to 3.24)	>0.99
Severe bleeding in the ICU	4/50 (8%)	2/50 (4%)	2.00 (0.38 to 10.43)	0.68
Amputation in the 180 days after randomisation	4/50 (8%)	6/50 (12%)	0.67 (0.20 to 2.22)	0.74
Secondary outcomes continued	IVIG group	Placebo group	Mean difference (95% CI)	P value
SOFA score day 1 to 7 ^f	NA	NA	0.15 (-1.70 to 2.00)	0.90 ^g
Blood products given in the ICU, ml	1529 (498 to 2559)	1712 (681 to 2742)	-183 (-1641 to 1275)	0.80
Time to resolution of shock in the 28 days after randomisation, days ^h	8.4 (6.1 to 10.8)	8.7 (6.4 to 11.1)	NA	0.69
Alive and off life-support in the 90 days after randomisation, days	70 (61 to 79)	67 (59 to 76)	NA	0.41
Alive and out of hospital in the 180 days after randomisation, days ⁱ	107 (90 to 124)	99 (82 to 117)	NA	0.50



Numbers at risk

IVIG group:	50	42	38
Placebo group:	50	40	36

Fig. 3 Kaplan–Meier plot for the probability of survival in the intention-to-treat population for the two intervention groups; data were censored at day 180. One patient in the IVIG group was lost to follow-up at day 122. The p value given is of the log-rank test; this test was not predefined. *IVI*G intravenous immunoglobulin G

28日・90日・180日死亡率に有意差はなし

Discussion

- 結果としては2017年の多施設後ろ向き観察研究
(propensity score-matched analysis) と**同じ結果**
- NSTIの患者にとってPCSスコア 7点の差がどれほど
重要かは不明
 - ▶過去のRCTでは敗血症患者において、
PCS 8点以上の差を有意としていることが多い

Discussion

- サブグループ解析において、GASと *Staphylococcus aureus* の分布が**不均等**である

Table S10 Percentage of patients with positive microbiological culture for group A streptococcus or *staphylococcus aureus* by site of infection

	IVIg group n=50	Placebo group n=50
Patients with infection on extremities/head/neck:	26/50 (52%)	26/50 (52%)
<u>GAS</u>	<u>10/26 (38%)</u>	<u>4/26 (15%)</u>
<u><i>S. aureus</i></u>	<u>2/26 (8%)</u>	<u>5/26 (19%)</u>
GAS and <i>S. aureus</i>	0	0
Patients with infection on thorax/abdomen/genitals	24/50 (48%)	24/50 (48%)
<u>GAS</u>	<u>2/24 (8%)</u>	<u>1/24 (4%)</u>
<u><i>S. aureus</i></u>	<u>2/24 (8%)</u>	<u>1/24 (4%)</u>
GAS and <i>S. aureus</i>	1/24 (4%)	0

Discussion

- **IVIGの至適量が不明：**
 - ▶ 今回のStudy（25g/日）では以前のRCT（1g/kg Day1 + 0.5g/kg Day2-3）よりも**用量が少ない**
 - ▶ 過去の3つの観察研究では0.2~2g/kg
- 今回の研究では**CLDMは両群でほぼ全例投与**されている

Limitation

① 検出力が弱かった可能性

- ▶ 13人の**missing data**があり、死亡はスコア0とみなすため
- ▶ 有効性が期待されるGASやS. aureusの単一菌種での感染の割合が**少ない** (**GAS : N=13/91**、**S. aureus : N=3/91**)

② 先行するIVIG投与の影響で有意差が出なかった可能性

- ▶ プラセボ群の**40%**で先行するIVIGの投与あり

③ IVIGの用量が少なかった

- ▶ 今回のstudyでは**25g/日を3日間**使用したが、以前のRCTでは**Day1に1g/kg、Day2-3に0.5g/kg**使用している

Limitation

④ **単施設の研究**である

- ▶ 今回のstudyでは**28日死亡率が約12%**と低く*、
このデンマークの病院でのNSTIのマネージメント自体が
そもそも優れており、IVIGの効果に差が出なかった可能性

* NSTIの死亡率はおよそ**20~40%** (BMJ 2015;330:830-3)

⑤ **COI** : **CLSベ어링のサポート** (助成金) **あり**

- ▶ study design, data collection, 解析には関わっていないが...

今回のStudyの意義

- 完全に**blind**されており、**bias**が少ない
- フォローアップ率が高く、missing dataに関しても多重代入法を利用
- NSTIに対するIVIGの研究で**完遂**した初めてのRCT
- IVIGの**SARs**に対して初めて体系的な集計を行った

まとめ

- 小規模だが完遂したDB-RCTで、NSTIも外科的に診断されており、サンプル数も足りているが、結果としては**outcomeはどれも有意差はなく**、有害事象に関しても明らかな有意差はなし
- 本研究ではSTSSに関するIVIGの有効性に関しては評価は困難である
- **IVIGの投与量**はやはり日本の保険用量よりもかなり多く、このstudyの用量で投与すると**3日間で約75万円**かかることになる
- 以上より、明らかな有害事象などはないかもしれないが、**有効性とコスト面からNSTIに対するIVIGの使用は推奨はできない**と考える

当施設での今後の方針

- 少なくとも**日本**の保険適応量で、**NSTI**に対する**IVIGの投与は行わない**
- **海外**の使用量であっても、現時点で**NSTI**に対する**IVIGの投与は推奨できない**

Fin