

当院におけるアルブミン測定法と高張アルブミン製剤濃度の変更による 高張アルブミン製剤の使用状況への影響と適正使用推進方策の検討

高田 裕子¹⁾²⁾ 遠藤 彩子¹⁾²⁾ 小倉 勉²⁾ 浅香 祐幸¹⁾²⁾ 佐藤 芳雄²⁾
常深あきさ¹⁾ 清水 勝¹⁾

アルブミン (Alb) 測定法の Bromocresol purple modified 法 (BCPm) は Bromocresol green 法 (BCG) により, 高張アルブミン製剤 (hHSA) 投与例を含む 592 検体の Alb 値を測定した. A/G 比を含む重回帰分析では $r=0.98$ であり, BCG 値は A/G 比が低いほどばらつきが大きく, BCPm より平均 0.3g/dl 高かった. 両期の投与前 Alb 値の平均は, BCG 値を BCPm 値に換算すると 2.0g/dl と差はなく, BCPm 期の hHSA 投与量は増加しなかった. 25% と 20% hHSA 投与期 (各々 102 例, 113 例) の投与前 Alb 値 (BCPm) の平均は 2.0g/dl と差はなく, 使用量は 20% 投与期で有意に少なかった ($p<0.01$). 投与前値 (mg/dl) 別 (I 群: $1.2\sim 1.6$ [82 例], II 群: $1.7\sim 2.1$, III 群 [178 例]: $2.2\sim 2.7$ [118 例]) の比較では, 初回連続投与日数の平均値, 中央値, IQR は ≤ 3 日と差はなく, 平均投与量は投与前値の低い群では有意に多かった (<0.05). 1 カ月内の全死亡率は, 投与前値の低い方が有意に高いが ($p=0.03$), 投与量は死亡群と生存群間に差はなかった. 適正使用については, 全検討期間 (2008 年 4 月~2011 年 3 月) で, HSA/RCC 比は <2 , hHSA 投与前平均値は 2.0g/dl , $<2.2\text{g/dl}$ 例数は $>60\%$ であった. 1 例当たりの hHSA 使用量は当初の 67.2g より 37.9g へと減少したが, 2010 年度は 56.4g に急増し, 現行の投与前 Alb 値が $\geq 2.5\text{g/dl}$ 例での主治医への注意喚起には限界があるといえる. 今後, 投与前値は $<2.2\text{g/dl}$, 投与 2 日間後の評価, 20% hHSA の使用継続, 投与目的と効果の診療録への記載の徹底し, 適正使用の推進を図る方針である.

キーワード: 高張アルブミン製剤, アルブミン測定法, 適正使用, アルブミン投与前値, 死亡率

はじめに

近年, わが国のアルブミン製剤 (HSA) の使用量は, 適正使用指針の制定 (1986 年), その後の改訂 (1999, 2005 年)¹⁾により減少し, さらに献血による原料血漿確保量の増加により, 自給率は漸増して, 2007 年度には 62.8% と最高になったが²⁾, その後は原料血漿量換算ではほぼ 150 万 l 前後で推移し, 最近自給率は逆に低下傾向にある²⁾³⁾. このような低迷は, 「安全な血液の安定供給の確保等に関する法律 (血液法)」(平成 14 年法律 96 号改正) の基本理念である, 総ての血液製剤は, 国内の献血により自給するとの主旨に反する.

当院では, 血清アルブミン (Alb) 測定法を従来の bromocresol green 法 (BCG) から bromocresol purple 改良法 (BCPm)⁴⁾⁵⁾に変更し, HSA の院内供給を薬剤科から輸血科に移管し, さらに高張 HSA を 25% から順次 20% 製剤へと切替えた. 今回これらの変更が高張 HSA の適応, 特に使用量に及ぼした影響を調査し, 今後の適正使用推進上の問題点と方策について検討したので報告

する.

対象と方法

当院は都心にある総合病院で, 三次救命救急と伊豆・小笠原諸島の急患を受入れている東京都災害基幹病院の一つである. 当院での高張 HSA 投与患者を対象に, 以下の検討を行った. なお, 高張 HSA が長期大量に投与されることの多い熱傷例を対象外 (例数と使用量は記載) としたが, 検討期間内に血漿交換療法施行例はなかった.

1) Alb 測定法変更と高張 HSA 使用状況

① BCG と BCPm の測定値の相関

高張 HSA 投与例 492 検体と一般検査用の 100 検体について, Alb を両法により測定し, さらに総蛋白 (TP) を測定して A/G 比を算出した. 両法の測定値について単回帰分析と A/G 比を加味した重回帰分析を行い, 相関を求めた.

②測定法変更と高張 HSA 使用状況

1) 東京都立広尾病院輸血科

2) 東京都立広尾病院検査科

[受付日: 2013 年 5 月 20 日, 受理日: 2013 年 12 月 12 日]

25% HSA 使用時期での BCG 測定期間 (2008 年 4 月～11 月, BCG 期) と BCPm に変更 (2008 年 12 月) 後の期間 (2009 年 1 月～8 月, BCPm 期) について, HSA 投与開始時の Alb 値 (投与前 Alb 値) と一定期間の投与量 (g) と本数を比較検討した. 一定期間とは, 初回の一連投与期間 (初回投与日より連日あるいは隔日に継続投与した日数), 1, 3, 6 カ月間である.

2) 高張 HSA 濃度変更と使用状況

BCPm 期での 25% HSA 投与期 (2009 年 1 月～10 月, 25% 期) と 20% HSA 投与期 (2009 年 11 月～2010 年 6 月, 20% 期) の投与前 Alb 値と HSA 投与量を比較検討した.

3) 投与前 Alb 値別の高張 HSA 使用状況

BCPm 期の高張 HSA 使用例 (2009 年 1 月～2011 年 3 月) を投与前 Alb 値 (g/dl) 別に 3 群 (I 群 1.2～1.6, II 群 1.7～2.1, III 群 2.2～2.7) に層別化し, 各群別に HSA の初回一連投与期での投与日数と平均総投与量を検討した. なお, 投与前 Alb 値 (g/dl) が 1.2 未満および 2.7 を超えた例数は, 各々 6, 10 例と少ないことから対象外とした.

4) HSA の使用量と適正使用量

HSA の院内供給を薬剤科から輸血科への移管前後別, 検査法と高張 HSA 濃度の各変更前後期別に, I から V 期に区分し, 各期の HSA の総使用量, 高張 HSA の総使用量, 熱傷例と熱傷例を除く例 (非熱傷例) 数と使用量, 各期間の月数が異なることから月別の平均使用量を検討した. さらに, 適正使用の指標として, 各群別に HSA/RCC 比, 高張 HSA の 1 症例当たりの使用量, 初回投与前 Alb の平均値, 投与前値が 2.5g/dl 以上例の投与前 Alb の平均値と例数 (頻度), および 2.2g/dl 未満の例数 (頻度) を検討した.

5) 高張 HSA 投与後の予後と使用量

上記 3 群の 1, 3, 6 カ月時点における生存率と 1 カ月以内の死亡例と生存例について HSA 使用量を比較検討した.

6) 統計的検討

各群間の差の検定は, 2 群間では Wilcoxon 法, 3 群間では Kruskal Wallis 法, 生存曲線は Kaplan-Meier 推定法により行い, 検定は log-rank 検定を行った. $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

1) BCG と BCPm の測定値

①両法の相関

両法により 592 検体の Alb を測定した. 両測定値の単回帰分析の相関係数 (r) は 0.96 (Fig. 1-1a), A/G 比を加味した重回帰分析では $r = 0.98$ であった (Fig. 1-1b). BCG の実測値と BCPm 値からの換算 BCG 値を

比較すると (Fig. 1-1c), 残差の標準偏差値は重回帰分析が単回帰分析の 8 割弱であった. 両法の Alb 値 (g/dl) の差と A/G 比の関係は $r = 0.50$ で (Fig. 1-1d), この差の平均は 0.3 (範囲: 0～0.8) であり, 低アルブミン (Alb) 血症例では A/G 比が低いほど差は 0.5～0.6 と大きく, 比が 2.0 以上ではほとんど差を認めなかった.

②測定法変更と高張 HSA 使用状況 (Table 1)

投与前 Alb 値 (g/dl) は, BCG 期 2.3 ± 0.8 ($n = 73$), BCPm 期 1.9 ± 0.8 ($n = 108$) であったが, BCG 期の Alb 値を BCPm に換算すると 1.9 ± 1.0 g/dl となり, 両期の Alb 値に差はなかった. さらに, 両期での高張 HSA (主に 25%) の平均総使用量 (g) は, 初回一連投与期, 1, 3, 6 カ月間とも差を認めず, 中央値にも差がなかったが, これを四分位範囲 (inter-quartile range, IQR) でみると, 初回一連投与期間の BCG 期 50.0, BCPm 期 35.6 と, BCG 期では分散が有意に大きく ($p < 0.001$), 範囲の上限も BCG 期では 140 と BCPm 期の 115 より大量使用例が含まれていた.

2) 高張 HSA 濃度変更と使用状況 (Table 2)

25% と 20% HSA 投与例 (各々 $n = 102$, $n = 113$) の投与前 Alb 値 (g/dl) の平均は各々, 1.9, 2.0 と差はなかった ($p = 0.056$). 平均総使用量 (g) は, 20% 期の方が投与 6 カ月間を除く各期間で有意に少なく ($p < 0.01$), 中央値と IQR でも同様であった ($p < 0.01$). しかし, 各期間の投与本数の平均値と中央値に差はなかった.

3) 投与前 Alb 値別の高張 HSA 使用状況 (Table 3)

投与前例 378 例 (25% 109 例, 20% 269 例) の投与前値 (g/dl) 別の例数は, I 群 82 例, II 群 178 例, III 群 118 例であった.

初回一連投与期間の平均投与日数は, 全体は 2.3 日 (中央値 2.0 日, IQR 2.0 日 [範囲 1～8 日]) であり, I 群 2.6 日 (中央値 3.0 日), II 群 2.3 日 (同 2.0 日), III 群 2.2 日 (同 2.0 日) と, 投与前値が低いほど長い傾向にあったが, 群間に有意差はなかった ($p = 0.065$). また, 各群の初回一連投与期間の平均総投与量 (g) は, I 群 40.3 と他の II, III 群より有意に多かったが ($p = 0.024$), I と II 群, II と III 群間には有意差はなく, その他の期間でも群間に差はなかった.

4) HSA の使用量と適正使用量 (Table 4)

HSA の月平均使用量は, I 期から V 期へと漸増傾向を示したが, HSA/RCC 比は全期間を通じて 1.48～1.92 と輸血管理料取得基準の 2 未満であった (Table 4-1). 高張 HSA の月平均使用量 (g) と例数も漸増傾向を示したが, 1 患者当たりの使用量は I 期の 69.6 から IV 期の 51.1 へと 26.6% 減少し, V 期 (2010 年度) では 72.1 へと急増した (Table 4-2). 熱傷例の高張 HSA 使用量は III, IV, V 期に急増し, 各々総使用量の 18.2～28.3% であった (Table 4-3).

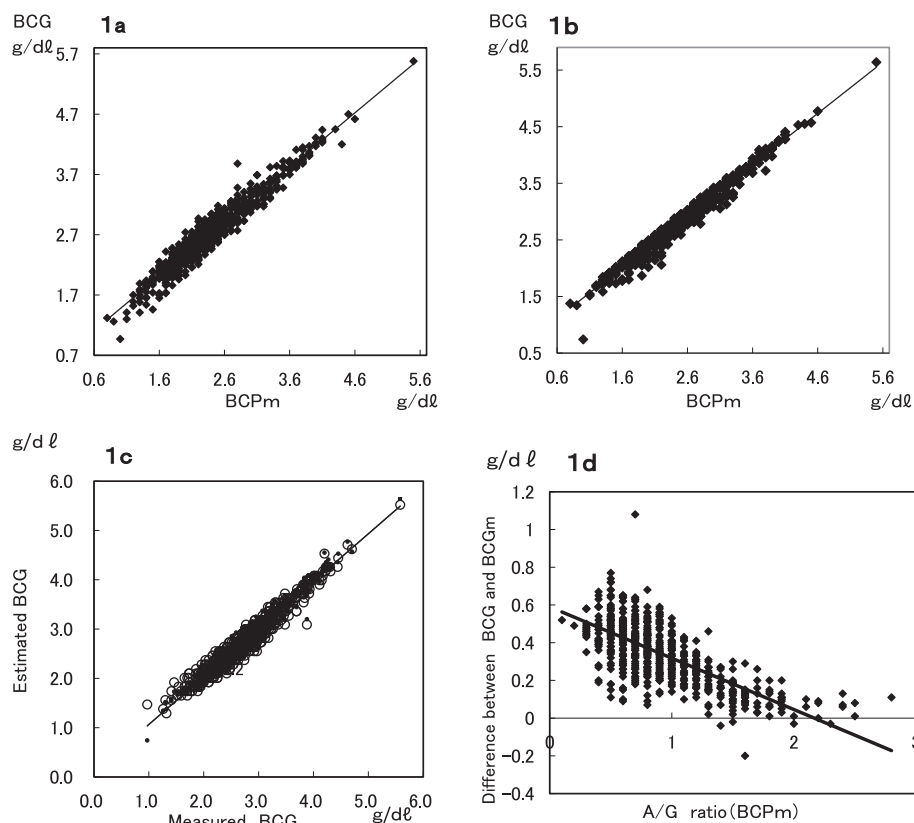


Fig. 1 Correlation between serum albumin values with Bromcresol green method (BCG) and those with Bromcresol purple modified method (BCPm) (n = 592).

1a. Simple linear regression analysis: $BCG = 0.90 \times BCPm + 0.57$ ($r = 0.96$)

1b. Multiple linear regression analysis: $BCG = 0.99 \times BCPm - 0.26 \times A/G + 0.61$ ($r = 0.98$).

1c. Correlation between serum albumin values with BCG and those with BCG estimated using $BCG = 0.99 \times BCPm - 0.26 \times A/G + 0.61$.

1d. Correlation between A/G ratios with BCPm and the differences of the serum albumin values with both methods: $y = -0.2723 \times A/G + 0.5903$ ($r = 0.50$).

The solid lines on 1a, 1b, 1c and 1d indicate statistical trend lines.

Table 1 Effects on albumin levels at administration and amounts of hypertonic human serum albumin products used due to change of albumin testing methods from Bromcresol green method (BCG) to Bromcresol purple modified method (BCPm).

Period	No. of patients	Average albumin level at administration (g/dl)	Average total amount of hypertonic HSA used (g)			
			Days*1	1M*2	3M	6M
BCG#1	73	2.3 ± 0.8 (1.9 ± 1.0)#3	42.7	56.9	58.8	60.6
(median)	—	—	(37.5)	(50.0)	(50.0)	(50.0)
(IQR)	—	—	(50.0)	(50.0)	(46.3)	(46.3)
BCPm#2	108	1.9 ± 0.8	42.6	54.2	59.9	60.7
(median)	—	—	(37.5)	(50.0)	(50.0)	(50.0)
(IQR)	—	—	(35.6)	(46.3)	(46.3)	(46.3)

HSA: human serum albumin.

*1means initial successive days (daily or every other day) using hypertonic HSA, and *2indicates month. #1BCG period from April 2008 to November 2009, and #2 BCPm period from January 2009 to August 2009. #3BCPm values are revised by subtracting 0.3g/dl from the BCG values.

熱傷例を除外した非熱傷例での高張 HSA の月平均例数と使用量は増加傾向にあったが、1 患者当たりの使用量 (g) は I 期の 67.2 から IV 期の 37.9 へと 43.6% 減少

した。しかし、V 期には 56.4 へと 47.8% 増加した (Table 4-4)。初回投与前 Alb の平均値 (g/dl) は、BCG 期の 2.3 を BCPm 換算値の 2.0 とすると、全期間を通じ

Table 2 Effects on albumin levels at administration and amounts of hypertonic human serum albumin products used due to change from 25% to 20% products.

Hypertonic albumin products	No. of patients	Average albumin level at administration (g/dl)	Average total amount of hypertonic HSA used (g)			
			Days* ¹	1M* ²	3M	6M
25% HSA # ¹	102	1.9 ± 0.8	42.7	54.8	60.4	61.3
(median)	—	(1.8)	(37.5)	(50.0)	(50.0)	(50.0)
(IQR)	—	(0.6)	(35.6)	(37.5)	(37.5)	(37.5)
(vials/median)	—	—	(3.4/3)	(4.4/4)	(4.8/4)	(4.9/4)
20% HSA # ²	113	2.0 ± 0.8	32.6	41.9	46.4	47.6
(median)	—	(2.0)	(30.0)	(40.0)	(40.0)	(40.0)
(IQR)	—	(0.3)	(20.0)	(40.0)	(40.0)	(40.0)
(vials/median)	—	—	(3.3/3)	(4.2/4)	(4.6/4)	(4.8/4)

HSA: human serum albumin. IQR: interquartile range. *¹means initial successive days (daily or every other day) using hypertonic HSA, and *²indicates month. #¹25% HSA was used from January to October 2009, and #²20% HSA from November 2009 to June 2010.

Table 3 Comparison of initial successive days on average using hypertonic human serum albumin products, and amounts of hypertonic human serum albumin products used among 3 groups stratified by the serum albumin levels (from January 2009 to March 2011).

Group & range* (g/dl)	No. of patients	Average days of albumin administration (days)	Average total amount of hypertonic HSA used (g)			
			Days* ¹	1M* ²	3M	6M
I: 1.2 ~ 1.6	82	2.6	40.3	50.7	59.5	59.5
(median)	—	(3.0)	(37.5)	(40.0)	(50.0)	(50.0)
(IQR)	—	(2.0)	(35.0)	(40.0)	(45.0)	(45.0)
II: 1.7 ~ 2.1	178	2.3	34.2	47.3	51.3	51.7
(median)	—	(2.0)	(30.0)	(40.0)	(40.0)	(40.0)
(IQR)	—	(2.0)	(20.0)	(35.0)	(35.0)	(35.0)
III: 2.2 ~ 2.7	118	2.2	33.3	42.7	50.5	51.9
(median)	—	(2.0)	(30.0)	(40.0)	(40.0)	(40.0)
(IQR)	—	(2.0)	(20.0)	(40.0)	(40.0)	(40.0)

HSA: human serum albumin. IQR: interquartile range. *The values in 3 groups are demonstrated by Bromocresol purple modified method (BCPm). *¹means initial successive days (daily or every other day) using hypertonic HSA, and *²indicates month.

て2.0であり、使用指針の投与後目標値2.2(BCPm)より低かった (Table 4-5)。投与前 Alb 値 (g/dl) が2.5以上 (BCG \geq 2.8) の例数は、全投与例中の10~15%であり、投与前の平均値はBCG期の2.9をBCPm換算値の2.6とすれば、全期間を通じて不変であった。使用指針の投与後目標値(g/dl)の2.2未満の適正使用例数は、I期の65.4%からII期には80%に上昇し、その後は減少したが、IV、V期でも各々62.3、64.6%と、全期間を通じて62%以上であった。

5) 高張 HSA 投与後の予後と使用量

I、II、III群の死亡率(%)は各々、1カ月目は33.3、29.5、18.8であった (Fig. 2)。全体の死亡率は投与前 Alb 値の低い方が有意に高く (p=0.032)、群間の比較では検定の多重性に注意が必要であるが、I対III群とI+II対III群間に有意差 (各々 p=0.010, p=0.017) が認められたが、I対II群、II対III群間には差がなかった。また、HSA使用量は1カ月以内死亡例と生存例間に差

は認められず (p=0.62)、さらに3群間にも差はなかった (Table 5)。

考 察

現行使用指針のAlb値はBCGによっている。Alb測定法のBCPm⁴⁾⁵⁾は、グロブリン成分の混入が少なく、より高純度にAlbを測定できることから多くの施設が採用(3,036施設中49.3%；平成24年度日臨技制度管理調査「総括統計」)しているが、BCGとBCPmの相関についての詳細な報告は見当たらず、またBCPmに基づくAlb値によるHSA適正使用の検討は、丹生らと星野らの報告⁶⁾⁷⁾以外にはないようである。

本研究では、まず基礎的な検討として、高張HSA使用例を含む検体のAlb値を両法により測定した。両法の相関はr=0.98と極めて良好であり、両法の差の平均値は0.3g/dlと既に報告されている結果⁸⁾⁹⁾と同様であった。しかし、低アルブミン血症ではA/G比が低いと、

Table 4 Comparison of consumption of human serum albumin products according to periods of measures for the appropriate use.

Department of HSA supply:	Pharmacy		Transfusion Medicine		
Albumin testing method:	BCG* ¹	BCPm* ²	BCPm	BCPm	
Hypertonic HSA:	25%	25%	25%	20%	
(Period):	(08.4-11)	(09.1-3)	(09.4-10)	(09.11-10.3)	(10.4-11.3)
Stage(months)	I (8)	II (3)	III (7)	IV (5)	V (12)
1) Amounts of HSA used:					
① Total amount (g)	10,850	4,735	11,860	7,648	21,738
② Amount/month (g)	1,356	1,578	1,694	1,530	1,811
③ RCC# ¹ units used	2,443	1,002	2,060	1,722	3,886
④ HSA/RCC ratio	1.48	1.58	1.92	1.48	1.86
2) Amount of hypertonic HSA used:					
① Total amount (g)	5,850	2,423	7,398	4,598	15,213
② Amount/month (g)	731	808	1,057	920	1,268
③ No. of patients	84	40	114	90	211
④ Patients/month	10.5	13.3	16.3	18.0	17.6
⑤ Amount/patient (g)	69.6	60.6	64.9	51.1	72.1
3) Amount of hypertonic HSA used:					
① Total amount (g)	410	0	1,350	1,300	3,870
② No. of patients	3	0	5	3	10
③ Amount/patient (g)	7.0	0.0	18.2	28.3	25.4
4) Amount of hypertonic HSA used by patients without burns:					
① Total amount (g)	5,440	2,423	6,048	3,298	11,343
② Amount/month (g)	680	808	864	660	945
③ No. of patients	81	40	109	87	201
④ Patients/month	10.1	13.3	15.6	17.4	16.8
⑤ Amount/patients (g)	67.2	60.6	55.5	37.9	56.4
5) Average albumin values before the first hypertonic HSA administration and No. of patients with albumin levels of 2.5 or more and less than 2.2g/dl (without burns):					
① No. of patients	81	40	101	69	198
② Patients/month	10.1	13.3	14.4	13.8	16.5
③ Average albumin values (\pm SD, g/dl):	2.3 \pm 0.4 ^{#2}	2.0 \pm 0.5	1.9 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4	2.0 \pm 0.4
④ Average albumin values of patients with albumin levels of 2.5g/dl or more (\pm SD):	2.9 \pm 0.3 ^{#3}	3.0 \pm 0.6	2.6 \pm 0.1	2.6 \pm 0.2	2.6 \pm 0.2
⑤ No. and frequency (%) of patients with albumin levels of 2.5g/dl or more:	12 (14.8)	4 (10.0)	12 (11.9)	8 (11.6)	29 (14.6)
⑥ No. and frequency (%) of patients with albumin levels of less than 2.2g/dl:	53 ^{#4} (65.4)	32 (80.0)	71 (70.3)	43 (62.3)	128 (64.6)

HSA: human serum albumin. *¹BCG: Bromcresol green method. *²BCPm: Bromcresol purple modified method. #¹RCC: red cell concentrates. #²BCG value. #³BCG \geq 2.8g/dl. #⁴BCG <2.5g/dl.

BCGの差のばらつきが0.5~0.6g/dlと大きくなるが、A/G比が2以上では殆ど差を認めなかった。このようにBCPmでは、低Alb血症の病態をより良く示すことから、使用指針のAlb値はBCPm表示に変更ないし、少なくとも測定法により目標値が異なることを付記することが望まれる。

当院での測定法変更による高張HSA投与前Alb値への影響をみると、BCG期の平均値(g/dl)2.3 \pm 0.8をBCPmに換算すると1.9 \pm 0.9となり、差がなかった。投与量は、BCPmでは投与前値が低くなることから、増加することが予測された。しかし、実際には高張HSA(主に25%)の月平均使用量は、I期680gからII期808gへと増加したが、1例当たりの使用量は67.2gから60.6gへと10%減少した(Table 4-4)。その理由は、当院

の臨床医は高張HSAの投与を単にAlb値のみで行っているのではないことを窺わせる。同様に増加しなかったことは、星野ら⁷⁾も報告している。

高張HSA(主に25%)の使用量について、BCPm期のII期(薬剤科管理)とIII期(輸血科管理)とを比較すると、月平均使用量が808gから867gへと増加し、HSA/RCC比も1.92に上昇したが、投与前Alb値は2.0g/dlと変わらず、1症例当たりの使用量は60.6gから55.5gへと逆に8%減少した(Table 4-2)。この減少は輸血科管理になったIII期から、投与前Alb値が2.5g/dl以上の場合に、主治医に電話により注意を喚起した効果と考えられ、さらにその平均値は2.6g/dlと変わらなかったが、そのSD値はIII期では0.1とII期の0.6よりも分布が狭くなったこと、さらに、投与前Alb

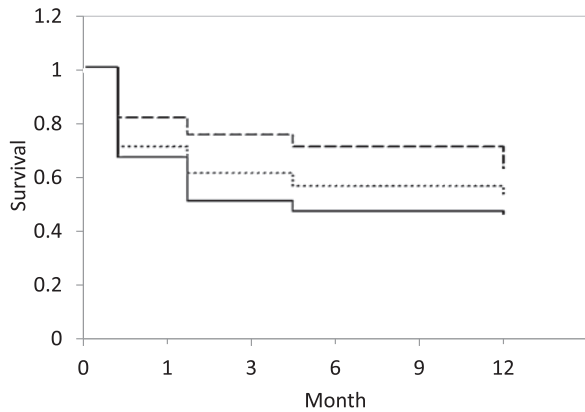


Fig. 2 Survival of patients stratified into 3 groups according to the serum albumin levels with Bromocresol purple modified method (BCPm) during 12 months (Kaplan-Meier method).

The solid line shows group I (n=82), the thin dotted line group II (n=178), and the thick dotted line group III (n=118). There are significant differences in the whole (p=0.032) and between group I and III (p=0.010) as well as between group I + II and III (p=0.017).

値からは、2.5g/dl 以上の例数がIV期までは10~12%と増加傾向を見なかったことも電話による効果と考えられる。近年、HSAの管理を輸血科に移管することや、輸血療法委員会より直接臨床医に適応について注意を喚起することにより、HSA使用量を削減できたとの報告^{6)10)~12)}もあり、投与前値を臨床医に意識づけることは適正使用上効果的と思われる。

高張HSAを20%に切替えた効果を、総投与量で見ると初回一連投与期から6カ月間の各期間において20%期の方が有意に少なかったが(Table 2)、使用本数には差がなかった。さらに、切替え前後のIII期とIV期とを比較すると、月平均例数は増加しているが、使用量は減少し、特に1例当たりの使用量は55.5gから37.9gへと32%も急減した(Table 4-4)。このことは、臨床医にはAlb量の差(5%)よりは、投与本数が問題であることを窺わせるが、使用指針に則り1日1~2本を3日間投与としていることの影響も考えられる。なお、当院では、20%への切替えによる臨床上の問題は指摘されていない。この点については、増田¹³⁾らは20%HSAへの変更により、使用量を減少しえたと報告し、さらに小川¹⁴⁾は使用量も使用本数も減少しえたが、患者の予後に影響はなかったと報告している。このように20%HSAへの切替えは、適正使用による使用量削減になると期待される。

しかし、V期になるとIV期に比して、HSAの月平均使用量は1,811g、HSA/RCC比は1.86に増加し(Table 4-1)、高張HSAの月間使用量は945g(43%増)、1例当たりの使用量も56.4g(48%増)へと急増した

Table 5 Comparison of amounts of hypertonic human serum albumin products used between dead and surviving patients among 3 groups stratified by serum albumin levels at 1 month after the first administration.

Group & range (g/dl)	Average amount of hypertonic HSA during 1 month after the first administration (g)		
	Dead	Survival	p
I: 1.2 ~ 1.6	49.6	51.2	ns
II: 1.7 ~ 2.1	52.5	45.1	ns
III: 2.2 ~ 2.7	39.3	43.5	ns
Total	48.9	45.8	ns

HSA: human serum albumin.

(Table 4-4)。一方、V期でも投与前Albの平均値(g/dl)は2.0であり、2.5以上例の平均Alb値も2.6と変化はなかったが、投与前値が2.2未満の例数は64.6%と減少せず逆に4%増加した(Table 4-5)。このV期での使用量の急増は、使用例数と長期投与例数の増加によると考えられるが、一方これまでのHSAの輸血科への移管、20%HSAへの変更や電話による注意喚起の効果(III期からV期)などの使用量抑制対策では、不十分であることを示している。今後は、投与前Alb値が2.2g/dl以上例への電話による注意喚起、投与前の目的と投与後の効果との診療録への記載の徹底、さらに輸血専門医による投与前の適応と適用への直接的な介入¹⁵⁾¹⁶⁾が可能であれば、最も効果的であろう。

投与前Alb値別に3群に分けて、HSAの初回一連投与期間の投与日数をみると、Alb値が低いほど長い傾向にあったが、各群の平均値と中央値は3日未満、IQRは2.0日であり、群間に有意差は認められず(Table 3)。使用指針が3日間投与後に評価としている日数よりも短かった。丹生⁹⁾は2日投与後のAlb値が88%の例で投与前値を超えていたことから、BCPmの投与前値を2.2g/dlとし、投与日数を2日間とする自主基準を設けたところ、高張製剤の適正使用率が39%から60%に向上したという。また比留間¹⁶⁾は、自施設の平均投与日数は1.4日、他施設では2.2日であったが、予後に差のないことを報告している。これらの報告をも勘案すると、投与後効果の評価をまず2日後に行うことに問題はないと思われ、使用指針の改訂が望まれる。

3群別の初回一連投与期間の平均投与量については、投与前Alb値の低いI群がII、III群に比して有意に多い(p=0.024)との結果は、当然の帰結とも考えられる。しかし、II群とIII群間に差のなかったことは、両群の投与前Alb値を区別する必要はないとも考えられる。3群別の死亡率は、投与前Alb値の低い群では有意に高く(p=0.032)、群間ではI群対III群とI+II群対III

群の間に有意差(各々 $p=0.010$, $P=0.017$)を認めたことは、高張 HSA の投与前値を 2.2g/dl 未満とすることは妥当であろうと考えられる。しかし、II 群対 III 群間には差がなかったことは、両群の投与前 Alb 値を区分しなくてもよいことを示唆していると考えられる。さらに、1 カ月時点での死亡群と生存群別の投与量には差を認めなかった。比留間ら¹⁵⁾は、他施設と比較すると、投与前 Alb 値(測定法は不明)の低いほど死亡率は高い傾向にあるが、HSA の投与前日数(平均 1.4 日対 2.2 日)と投与量(平均 23.5g 対 44.7g)に有意な施設間格差はあるものの、1 カ月目の死亡率に有意差はなかったと報告している。これらのことは、死亡率は HSA 投与量の多寡ではなく、低栄養の指標としての Alb の低値によることを示唆している。使用指針の投与後の目標値については、今後ともさらに検討を重ねていくことが望まれる。

なお、急性期の重篤な患者への HSA(主に等張製剤)投与による予後への影響について、“死亡率を増加させる”¹⁷⁾、“増加させない”¹⁸⁾あるいは“有害ではないが有益でもない”¹⁹⁾との報告、さらに Alb 値(BCG とおもわれる)が 2.5g/dl 未満と以上(BCPm では 2.2g/dl 未満と以上)では死亡率に差がなかったとの報告²⁰⁾を勘案すると、急性期の現行の投与後の Alb 目標値(3.0g/dl [BCPm: 2.7g/dl])についても、今後の再検討が望まれる。

まとめ

高張 HSA の使用量への影響は、Alb 測定法を BCPm に変更しても認められなかった。しかし、HSA を 25% から 20% に変更することによって、1 症例当たりの使用量は 55.5g から 37.9g へと減少した。HSA 管理の輸血科への移管に伴って、投与前 Alb 値が 2.5g/dl 以上の症例では主治医への電話による注意喚起を始めたが、全期間を通じて HSA/RCC 比は 2 未満であり、1 例当たりの投与量は漸減傾向を示したことは、使用量の抑制効果があったと考える。しかし、投与前 Alb 値の平均は 2.0g/dl 、前値が 2.5g/dl 以上の症例数は 10~12%、その投与前 Alb 値の平均は 2.6g/dl と、いずれも各期とも差がなかったことは、現行の投与抑制対策は不十分と思われる。

投与前 Alb 値別の 3 群の初回一連投与前日数に群間の有意差はなく、投与量は投与前値が低い群では有意に多かった。1 カ月時点における死亡率は投与前値の低い群ほど高いが、死亡群と生存群での投与量には差がなかった。

これらの結果を踏まえて、今後の高張 HSA 投与基準を、投与前 Alb 値(BCPm)を 2.2g/dl 未満とし、電話による医師への注意喚起を 2.2g/dl 以上の場合に行い、

20% HSA の使用継続、投与前期間は投与前 Alb 値に関係なくまずは 2 日間とすることにより、高張 HSA の適正使用の推進が可能と考える。

本研究は東京都立病院臨床研究一般研究費(平成 23, 24 年度)により行われた。

著者の COI 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 厚生労働省編: 血液製剤の使用にあたって. 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針, 第 3 版, じほう, 東京, 2005, 24—62.
- 2) 厚生労働省医薬品局血液対策課: 血液事業報告平成 23 年版, 50.
- 3) 田中朝志, 牧野茂義, 大戸 齊, 他: アルブミン製剤に関する緊急調査報告. 日本輸血細胞治療学会誌, 67: 278—282, 2011.
- 4) 村本良三, 松下 誠, 入野 勤: 正確度を改善したプロムクレゾール法による血清アルブミン測定法の開発. 臨床化学, 26: 38—43, 1997.
- 5) 村本良三, 佐々木真弓, 青木洋一, 他: 血清アルブミン測定法における新プロムクレゾールパープル法の日常検査法としての有用性. 医学検査, 46: 823—828, 1997.
- 6) 丹生恵子, 野間口由利子, 久保田邦典, 他: 大学病院におけるアルブミン製剤の適正使用推進の効果と問題点. 日本輸血細胞治療学会誌, 54: 378—385, 2008.
- 7) 星野真理, 藤田 浩, 西村滋子, 他: アルブミン測定法変更前後のアルブミン製剤使用状況. 日本輸血細胞治療学会誌, 57 (2): 328, 2011.
- 8) 村本良三: 血清アルブミンの日常検査法. Med Technol, 32: 731—737, 2004.
- 9) 刈米和子, 藤田淑子, 汐谷陽子: C 反応性蛋白の血清アルブミン測定への関与と栄養状態識別値への影響. 生物試料分析, 33: 383—390, 2010.
- 10) 守口淑秀, 羽藤高明, 末丸克矢, 他: アルブミン製剤適正使用への取組み. 薬剤部からの働きかけ. 日本輸血細胞治療学会誌, 54: 23—30, 2008.
- 11) 伊勢雄也, 田近賢二, 久志木茂樹, 他: アルブミン適正使用評価委員会設置によるアルブミン製剤の適正使用に向けた積極的な介入がアルブミン製剤の使用量ならびに患者のアウトカムに及ぼす影響. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 33—41, 2012.
- 12) 小川公代, 柴田朋子, 坂下可奈子, 他: アルブミン製剤使用適正化対策とその効果. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 25—33, 2011.
- 13) 増田有美子, 志磨美緒, 小松美保, 他: 輸血管理料算定とその維持に有効なアルブミン製剤の管理体制. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 310, 2012.

- 14) 小川公代, 木村和美, 坂下可奈子, 他: アルブミン製剤適正使用対策とその効果(第2報) —特に高張製剤の濃度変更の影響について—. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 311, 2012.
- 15) 島田信勝: 血液製剤の需要と供給(座談会). 日本医師会雑誌, 91(10): 2133—2165, 1984.
- 16) 比留間潔, 山本恭子, 佐久間香枝, 他: 当院におけるアルブミン製剤の使用状況. 日本輸血細胞治療学会誌, 55: 596—603, 2009.
- 17) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, 317: 235—240, 1998.
- 18) Wilkes MW, Navickis RJ: Patient Survival after Human Albumin Administration. *Ann Intern Med*, 135: 149—164, 2001.
- 19) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*, 350: 2247—2256, 2004.
- 20) Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al: Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*, 333: 1044—1046, 2006.

AN INVESTIGATION INTO THE USAGE OF HYPERTONIC ALBUMIN PRODUCTS DUE TO CHANGES IN THE ALBUMIN TESTING METHOD AND THE CONCENTRATION OF HYPERTONIC ALBUMIN PRODUCTS, AND MEASURES FOR PROMOTING THEIR PROPER USE AT OUR INSTITUTE

Yuko Takada¹⁾²⁾, Ayako Endo¹⁾²⁾, Tutomu Ogura²⁾, Hiroyuki Asaka¹⁾²⁾, Yosio Sato²⁾, Akisa Tunemi¹⁾ and Masaru Shimizu¹⁾

¹⁾Blood Transfusion Section, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

²⁾Department of Central Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

Abstract:

The Bromcresol purple modified (BCPm) method for testing albumin (Alb) is superior to the Bromcresol green (BPG) method. The Alb in 592 specimens including cases administered hypertonic albumin products (hHSA) was measured using both methods. A multiple regression analysis including the A/G ratio showed $r = 0.98$, and the BCG value varied more as the A/G ratio decreased, with a higher average value of 0.3 g/dl than that of BCPm. There was no difference in the average Alb value for both groups prior to administration with a BCG value of 2.0 g/dl converted to a BCPm value, and the hHSA dosage did not increase during the BCPm period. The average Alb value (BCPm) prior to administration during the 25% and 20% hHSA dosage period (102 cases and 113 cases, respectively) was 2.0 g/dl, with no substantial difference between the two, and the amount used was significantly less during the 20% stage ($p < 0.01$). Comparing the groups based on the value (g/dl) prior to administration (group I: 1.2 to 1.6 [82 cases], group II: 1.7 to 2.1 [178 cases], and group III: 2.2 to 2.7 [118 cases]), there were no differences in the average value, median value, or IQR of the average number of days of initial successive administration within three days, with the average dosage showing significantly less in lower Alb values (< 0.05). Although the overall mortality rate within one month was significantly higher in the cases with a lower Alb value prior to administration ($p = 0.03$), there was no difference in the dosage between the death and survival group. During the investigation (April 2008 to March 2011), the HSA/RCC ratio was less than 2, the average Alb value prior to administration was 2.0 g/dl, with more than 60% of all cases having a value of less than 2.2 g/dl. The amount of hHSA used for each case decreased from the initial dose of 67.2 to 37.9 g, but increased to 56.4 g in 2010, suggesting difficulty in warning clinicians when the Alb value prior to administration is 2.5 g/dl or more. The amount used may therefore be suppressed by setting the value to less than 2.2 g/dl prior to administration, continuing to use 20% hHSA, and evaluating all cases two days following administration, as well as by regularly recording the administration objective and effect in the medical records.

Keywords:

hypertonic albumin product, albumin testing method, appropriate use, albumin value prior to administration, mortality rate