

## ABO 血液型不適合腎移植におけるアルブミン製剤の必要性

守屋 友美 岡本 好雄 小林 博人 松田 和樹 久保田友晶  
 緒方 康貴 及川 美幸 李 舞香 木下 明美 青木 貴子  
 千野 峰子 岡田 真一 高源 ゆみ 青木 正弘 中林 恭子  
 今野マユミ 檜澤 大樹 小倉 浩美 菅野 仁

当院では輸血療法委員会や医師・看護師教育活動を通してアルブミン製剤適正使用を推進しているが、適正使用基準に到達しない状況が続いている。今回、アルブミン製剤の使用実態を使用場所別、使用目的別に検討した結果、年間使用量の約 12% は腎移植症例における血漿交換目的の使用であった。ABO 不適合移植では術前に 2 から 4 回程度の血漿交換により抗 A、抗 B 抗体価を低下させることが必要であり、また ABO 適合・不適合に拘わらず術後抗体関連拒絶反応を来たした場合には抗ドナー抗体の除去目的でアルブミンを用いた血漿交換は必須である。今回の検討でアルブミン製剤の平均使用量は ABO 血液型不適合腎移植で有意に多いことが明らかとなった。慢性腎不全患者の根治療法となりうる腎移植におけるドナー不足は深刻であり、ABO 血液型不適合腎移植の長期生着率は適合腎移植とほぼ同等の成績を得ていることから、今後も症例数の増加が見込まれる。この状況下で腎移植実施施設での輸血医療を適正に評価するために腎移植前後の血漿交換時におけるアルブミン製剤の使用は輸血管理料の算定基準の中で配慮することが望まれる。今後多施設共同で腎移植におけるアルブミン使用の実態調査を実施し、適正使用基準を新たに設定すべきと考えられた。

キーワード：血漿分画製剤、適正使用、血漿交換、慢性腎不全、臓器移植

### はじめに

我が国のアルブミン製剤供給量においては適正使用の推進などにより 2008 年度まで減少を続けていたが、2009、2010 年度は増加している。自給率は 2008 年度より低下し、2011 年度は 60% 未満に低迷している<sup>1)2)</sup>。アルブミン製剤の 40% 以上を輸入製剤に頼ることは、感染症のリスクや製造技術力の低下などの面から、日本の国民及び産業を守るためにも改善していかなければならない課題と思われる。また、少子高齢化に伴う献血者数が減少する一方で輸血を必要とする患者は増加し、輸血用血液製剤・血漿分画製剤の不足はより深刻な問題となる可能性がある。

輸血管理料は輸血管理体制を整備し適正使用の推進や安全な輸血の実施を目的とし、さらには輸血用血液製剤削減へつながり輸血医療を維持していくために重要である<sup>3)</sup>。平成 24 年度診療報酬改定において、輸血管理料は輸血管理体制の整備に対する施設基準と適正使用加算となり、適正使用基準の FFP/RBC 比は 0.5 から 0.54、ALB/RBC 比は 2 未満となった。

当院は心臓血管外科手術や ABO 血液型不適合腎移植

などの症例数が多いことを反映してアルブミン製剤の使用量が多く、2011 年での総使用量が 181kg に達している。同年の ALB/RBC 比は 2.53 であり、適正使用基準に至らない状況が続いていることから、今回当院におけるアルブミン製剤使用量が多くなっている要因を高張・等張製剤別、診療科別に分析し、更なる適正使用を図ることを目的として使用実態について調査検討したので報告する。

### 対象と方法

2007 年から 2011 年の赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、アルブミン製剤の年間使用量を集計し、FFP/RBC 比、ALB/RBC 比の推移を検討した。2011 年に関しては使用されたアルブミン製剤を使用場所別に集計し、使用量の多い診療科については病棟・ICU 使用を等張・高張製剤別に比較した。高張製剤使用症例については使用前アルブミン値 3.0g/dl 以上で使用した症例、使用前アルブミン値 2.5g/dl 以上 3.0g/dl 未満で使用した症例から慢性低アルブミン血症における使用数を算出し、さらに詳しく適正使用状況を検討した。血液浄

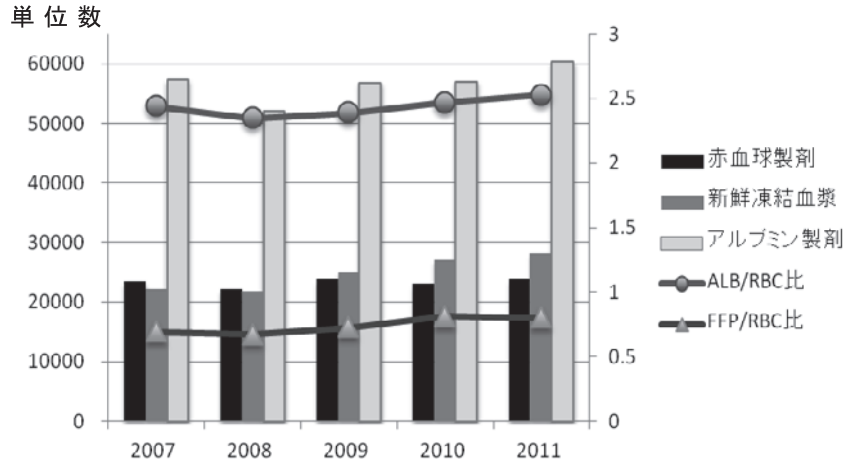


図1 2007年から2011年までのFFP/RBC比, ALB/RBC比の推移  
 過去5年間の赤血球製剤, 新鮮凍結血漿, アルブミン製剤使用量, FFP/RBC比, ALB/RBC比を示す. 棒グラフは赤血球製剤, 新鮮凍結血漿, アルブミン製剤使用量, 折れ線グラフはFFP/RBC比, ALB/RBC比を示している. 血漿交換に用いたFFPが5,074単位であり, 結果としてFFP/RBC比は0.80となった. 一方, ALB/RBC比は2.53となり, FFP/RBC比, ALB/RBC比共に, 輸血管理料Iの適正輸血基準を満たさなかった.

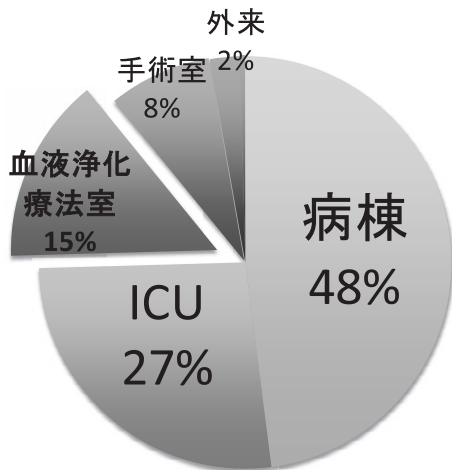


図2 2011年使用場所別アルブミン製剤年間使用量比率  
 2011年のアルブミン製剤使用量を使用場所別に分類した. 全体の半数近くを病室にて使用し, 次いでICU, 透析室, 手術室, 外来となった.

化療法 (透析) 室にて使用されているアルブミン製剤についてはその使用目的と使用量を検討した. 腎移植症例については2007年から2011年のABO血液型適合・不適合腎移植症例数および2011年のABO血液型適合・不適合腎移植の腎移植前後におけるアルブミン製剤平均使用量を算出し比較した. 統計はStudent t-testを使用した.

**結 果**

当院における2007年から2011年の5年間の赤血球

製剤, 新鮮凍結血漿, 血小板製剤, アルブミン製剤使用量 (g数を単位数に換算) およびFFP/RBC比, ALB/RBC比の推移を比較した結果を図1に示す. 赤血球製剤の使用量は大きな変化はなく, 新鮮凍結血漿及びアルブミン製剤は増加傾向である. ALB/RBC比率は2009年より増加に転じており, 現状では輸血管理料Iの適正輸血基準のALB/RBC比2未満には達していない.

2011年のアルブミン製剤使用量を使用場所別に比較した結果を図2に示す. 総使用量の50%近くが病室にて使用されており, 次いでICU, 血液浄化療法室, 手術室, 外来の順であり, 病棟およびICUでの使用が全体の75%ほどを占めていた. 使用量の多い診療科4科の病棟・ICU使用量 (g) を等張・高張製剤別に比較すると, 消化器科と外科は病棟・ICUともに高張製剤の使用が多く, 心臓血管外科は病棟では等張・高張製剤に大きな差はなかったが, ICUでは等張製剤が多かった. 腎・泌尿器科は病棟では高張製剤が多く, ICUでは大きな差はなかった (図3).

病棟・ICU使用総件数7,480件中84.6%が膠質浸透圧是正目的の使用であり, 使用前アルブミン値3.0g/dl以上での使用は24.7%に達していた. 診療科別では, 消化器科311例(38.8%), 心臓血管外科120例(15%), 外科115例(14.3%), 腎・泌尿器科99例(12.3%)となり, 消化器科では慢性肝障害を基礎疾患とした難治性腹水, 浮腫の改善を目的とした高張アルブミン製剤が特に多かった. アルブミン値3.0g/dl以下の低アルブミン血症に対する使用は75.3%であり, アルブミン値2.5以上3.0未満で複数回の使用があった症例465例中,

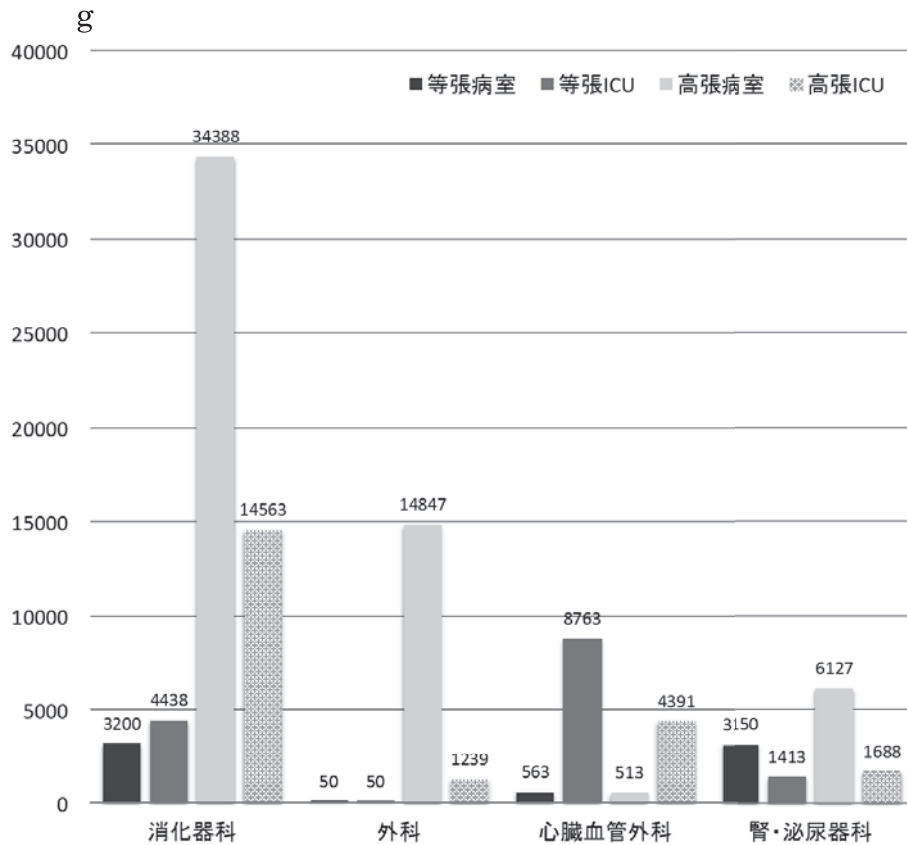


図3 アルブミン使用量の多い診療科の等張・高張製剤別使用量  
消化器科、外科は病棟・ICUともに高張製剤の使用が多かった。心臓血管外科は病棟では等張・高張製剤に大きな差はなかったが、ICUでは等張製剤が多かった。腎・泌尿器科は病棟では高張製剤が多く、ICUでは大きな差はなかった。

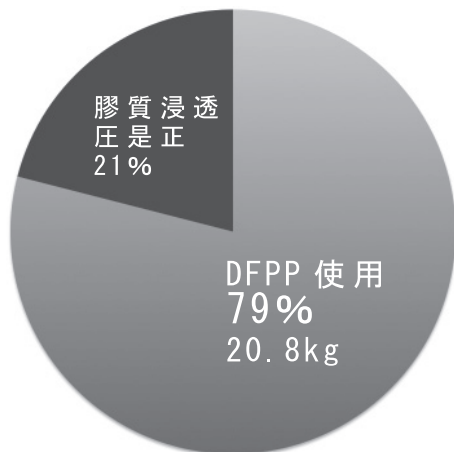


図4 血液浄化療法室におけるアルブミン製剤の使用目的別割合  
血液浄化療法室にて使用されているアルブミン製剤の使用目的別割合を示す。二重濾過血漿交換療法目的のアルブミン製剤使用量は全体の79%を占めていた。

血液浄化療法室にて使用されているアルブミン製剤の使用目的を分類したところ、血漿交換（二重濾過血漿交換療法；DFPP）目的のアルブミン製剤使用量が全体の79%を占めており、この目的でのアルブミンの使用総量は20.8kg（全使用量の11.5%）となっていた（図4）。

ABO血液型不適合腎移植症例に関しては手術当日までに抗A、抗B抗体価16倍以下を目標として2から4回の血漿交換を実施していた。一方、ABO血液型適合・不適合に拘わらず腎移植前には抗ドナーHLA型抗体価の低下を目的とした血漿交換が必要となるケースがあり、適合腎移植例の約15%に血漿交換を必要とした。

2011年のDFPPにおけるアルブミン使用量が適正か否かを判断するために67例を対象にして、患者体重およびDFPP前のアルブミン値から算出されるIgG除去率70%を達成するのに必要な補充液量と補充液中アルブミン濃度を算出し、必要アルブミン量を求めた<sup>4)</sup>。実際に使用されたアルブミン量(U)と必要アルブミン量(R)との比較では、67例中21例(31.3%)がU：Rが120%を超えていた。

2011年の腎移植症例における移植前後を含めたアル

アルブミン値の追跡から急性低アルブミン血症とは認められない症例が154例(33.1%)存在し、これらの症例を不適正とすると、適正使用率は72.6%になった。

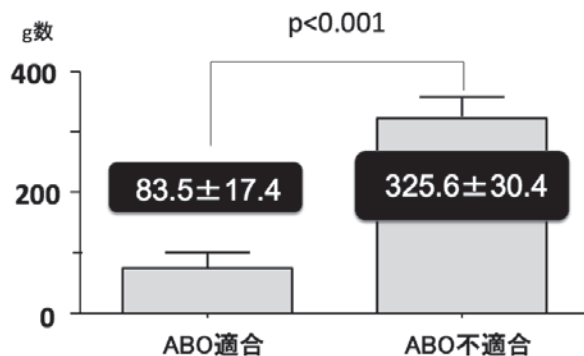


図5 腎移植症例のアルブミン平均使用量  
 2011年の腎移植症例における移植前後を含めたアルブミン製剤の平均使用量を示す。ABO血液型適合腎移植では83.5 ± 17.4g、不適合腎移植では325.6 ± 30.4gと不適合移植術で有意に多く使用していた。

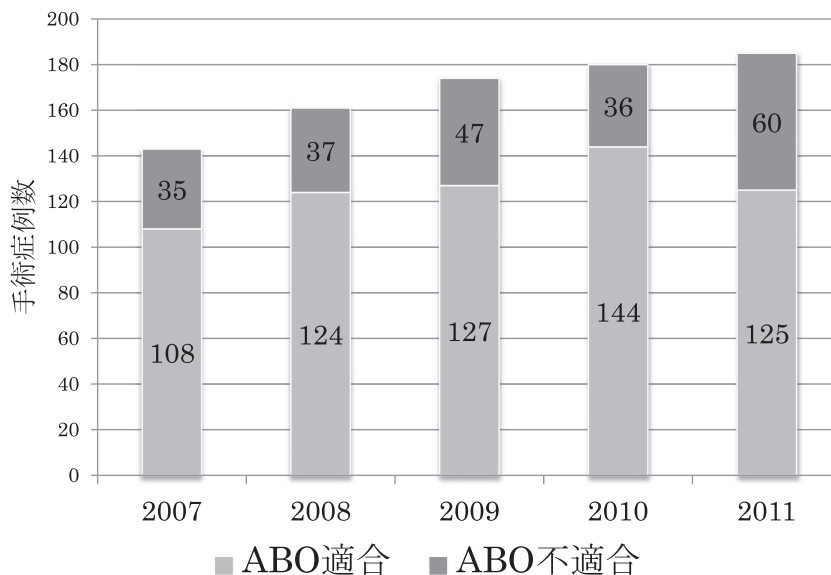


図6 東京女子医大病院における腎移植症例数  
 当院の過去5年間の腎移植症例数をABO血液型適合腎移植術、ABO血液型不適合腎移植術別に示す。腎移植症例数は143件から185件と増加傾向にあり、2011年では約1/3がABO血液型不適合腎移植であった。

ブミン製剤の平均使用量は、ABO血液型適合腎移植では83.5 ± 17.4g、不適合腎移植では325.6 ± 30.4gと不適合移植術で有意に多く使用していた(図5)。当院における過去5年間の腎移植症例数は143件から185件と増加傾向にあり、ABO血液型不適合腎移植術の全体数に対する割合も増加し、2011年では約1/3が不適合腎移植であった(図6)。

考 察

腎移植は慢性腎不全患者にとって腎機能の回復を目指すための安全で確実な根治的治療法であるが、登録日から移植日までの平均待機期間は約14年であり、ドナーの確保が我が国の腎移植にとって最大の問題点と

なっている<sup>5)</sup>。ABO血液型不適合腎移植は、ドナー血管内皮細胞に発現されているABO血液型抗原に対してレシピエント血液内に存在する抗A、抗B抗体が反応することで惹起される拒絶反応を血漿交換によって克服することで可能になった<sup>6)</sup>。その後、免疫抑制剤、摘脾術および移植前の血漿交換の併用によりAlexandreらは26例のABO血液型不適合生体腎移植で1年間の生着率88%という好成績を発表した<sup>7)</sup>。東京女子医科大学の東間らはDFPPを利用することで8%アルブミンを含む置換液量を減少することに成功し、さらに抗A、抗B抗体価を16倍以下に低減することにより、長期の移植腎生着が達成できることを示した<sup>8)9)</sup>。一方で近年の研究では移植前抗A、抗B抗体価は移植腎の拒

絶率に相関しないという結果も出ており、後述する抗ドナー抗体の力価と併せて血漿交換の回数を総合的に判断しているのが現状である<sup>10)</sup>。この ABO 血液型不適合腎移植は、腎移植ドナー不足を解消する方策として普及してきている。現在ではわが国の生体腎移植の約 20~25% が ABO 血液型不適合腎移植となっており<sup>5)</sup>、血液型適合と不適合の移植成績はほとんど差がなく長期の移植成績が良好であることも ABO 血液型不適合腎移植の増加の要因となっている<sup>11)</sup>。

一方、抗体関連拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) は抗 A、抗 B 抗体だけでなく、ドナーの HLA クラス I、II 抗原に対する抗体で生じる<sup>12)</sup>。このドナー抗体には、MHC-クラス I 関連 A 鎖 (MICA)、B 鎖 (MICB) などに対して産生される場合もある。抗ドナー抗体は移植後の抗原感作により産生されることから、AMR は ABO 血液型適合腎移植でも生じうるため、移植後に血漿交換が必要となる場合がある。

当院では 2011 年のアルブミン製剤年間使用量は 181 kg (181,438g) を超え、日本国内全体使用量約 36,057 kg の 0.5% を使用している。また、ALB/RBC 比は 2009 年より増加傾向にある (図 1) ことからアルブミン製剤の使用量削減は急務と考えられた。年間手術件数は 1 万件を超え、循環血漿量維持目的の使用が多い心臓血管外科手術が多いため、手術室での使用量が多いと予想したが、今回の集計では手術室 8% と比べて血液浄化療法室の使用量が 15% と多いことが判明した (図 2)。病棟・ICU 使用例の約 1/4 がアルブミン値 3.0g/dl を超えている状況での使用であることが明らかになり、このうちの約 40% が消化器科であった。慢性肝障害における難治性腹水等の適応があるものの、より一層の適正使用の推進が必要と考えられる。2.5g/dl 以上 3.0g/dl 未満の使用例 465 例中の 154 例 (33.1%) は急性のアルブミン値の変動が認められない病態でアルブミンが連続投与されており、今後慢性低アルブミン血症における適正使用に関して診療科に対する再度の周知徹底が必要と考えられた。

血液浄化療法室でのアルブミン製剤使用の内 79% が単純血漿交換療法と比べアルブミンの損失を抑制することが可能とされている DFPP 目的に使用されている<sup>9)</sup>。実際には ABO 血液型不適合腎移植における DFPP は前述のように抗 A、抗 B 抗体価を目安として 2 から 4 回程度実施することが必要であり、ABO 血液型適合腎移植の一部における血漿交換の頻度より明らかに多い。その結果、腎移植症例における移植前後を含めたアルブミン製剤の平均使用量は ABO 血液型適合腎移植に比べ不適合腎移植で有意に多くなっていた (図 5)。2011 年に DFPP を実施した 67 例の解析において、必要アルブミン量の 120% 以上のアルブミンを使用していた例

が全体の 30% 以上になっていたことについては個々の症例における病態の詳細な分析が今後必要と考えられた。

我が国には約 29 万人 (国民 440 人に 1 人) の慢性腎不全患者が人工腎臓透析を受けており、腎移植症例数は増加傾向にあるものの、未だドナー不足が解決されていないことから、今後も ABO 血液型不適合腎移植および DFPP 目的でのアルブミン製剤使用が増加することが示唆される。

当院におけるアルブミン製剤使用状況全般を詳細に検討すると、病棟・ICU での高張製剤適正使用に問題があることは否めなかった。一方、ABO 血液型不適合腎移植例が多い当院のような施設では移植前後の血漿交換におけるアルブミン製剤大量使用は不可避であり、この適応を適正使用とすべきかどうか、多施設共同研究で腎移植前後の血漿交換におけるアルブミン製剤の使用の実態調査を実施し、適正使用基準を新たに設定すべきと考えられた。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし

## 文 献

- 1) 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, 57: 278—282, 2011.
- 2) 公益財団法人血液製剤調査機構: 血液製剤調査機構だより, 131: 8—10, 2012.
- 3) 牧野茂義, 田中朝志, 紀野修一, 他: 2011 年度日本の輸血管理体制および血液製剤使用実態調査報告. 日本輸血細胞治療学会誌, 58: 774—781, 2012.
- 4) 中園和子: アフェレシスデバイス使用マニュアル (簡易版) 2011. 日本アフェレシス学会雑誌, 30: 369—387, 2011.
- 5) 高橋公太: わが国の ABO 血液型不適合腎移植の統計第 11 回アンケート調査報告. 日本 ABO 血液型不適合移植研究会. 今日の移植, 20: 552—564, 2007.
- 6) Slapak M, Naik RB, Lee HA: Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation*, 31: 4—7, 1981.
- 7) Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M, et al: Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc*, 17: 138—143, 1985.
- 8) Toma H, Tanabe K, Tokumoto T: Long-term outcome of ABO-incompatible renal transplantation. *Urol Clin North Am*, 28: 769—780, 2001.

- 9) Ishida H, Koyama I, Sawada T, et al: Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation. *Transplantation*, 70: 681—685, 2000.
- 10) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al: The critical role of plasmapheresis in ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion*, 48: 2453—2460, 2008.
- 11) Takahashi K, Saito K: Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplantation*, 13: 118—122, 2006.
- 12) Puttarajappa C, Shapiro R, Tan HP: Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review. *J Transplant*, 2012: 193724, 2012.

## THE NECESSITY FOR ALBUMIN PRODUCTS IN ABO-INCOMPATIBLE RENAL TRANSPLANTATION

*Tomomi Moriya, Yoshio Okamoto, Hirohito Kobayashi, Kazuki Matsuda, Tomoaki Kubota, Yasutaka Ogata, Miyuki Oikawa, Maiko Lee, Akemi Kinoshita, Takako Aoki, Mineko Chino, Shin-ichi Okada, Yumi Kohgen, Masahiro Aoki, Kyoko Nakabayashi, Mayumi Konno, Taiju Utsugisawa, Hiromi Ogura and Hitoshi Kanno*

Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

### **Abstract:**

The Ministry of Health, Labour and Welfare evaluated the appropriateness of institutional standards for transfusion management systems and the adequate use of blood products in 2012. Our hospital fulfilled standards in a transfusion management system, but did not receive an additional credit for adequate use of blood products due to excess use of albumin as well as fresh frozen plasma in plasma exchange, cardiovascular surgery and organ transplantation. Regarding albumin consumption, total use of albumin products exceeded 180 kg per year, representing over 0.5% of the total use in Japan. In this study, we surveyed albumin consumption in each clinical department, and noted that approximately 12% of albumin was used in plasma exchange accompanying renal transplantation. When compared between ABO-matched and -mismatched renal transplantation, the former consumed  $83.5 \pm 17.4$  g and the latter used  $325.6 \pm 30.4$  g albumin per transplantation. In 2011, the total number of renal transplantations was 185, and about 1/3 were from ABO-mismatched donors. It is absolutely necessary for ABO-mismatched renal transplantation to remove anti-A or B antibody before operation through 2 to 4 rounds of plasma exchange. Over 200,000 patients suffer from chronic renal insufficiency in Japan, and the shortage of donors has become a serious problem. To overcome this, ABO-mismatched renal transplantation must be encouraged. Against this background, we propose that a multi-institutional collaborative study is required to survey the amount of albumin used in plasma exchange in renal transplantation. We also propose that the guidelines for appropriate use of albumin for plasma exchange should be reconsidered.

### **Keywords:**

blood products, adequate use, plasma exchange, chronic renal insufficiency, organ transplantation