

神奈川県における肝疾患患者の高張アルブミン製剤使用状況

～神奈川県合同輸血療法委員会アンケート調査報告～

野崎 昭人¹⁾⁷⁾ 吉場 史朗²⁾⁷⁾ 上條 亜紀³⁾⁷⁾ 大谷 慎一⁴⁾⁷⁾ 金森 平和⁵⁾⁷⁾
稲葉 頌一⁶⁾⁷⁾

キーワード：高張アルブミン（ALB）製剤，Child-Pugh Score（CPS），Glasgow Prognostic Score（GPS）

イントロダクション

神奈川県では平成17年より神奈川県合同輸血療法委員会として活動を行っており，毎年独自のアンケート調査を行っている。平成24年度は，慢性低アルブミン（ALB）血症に対して高張アルブミン（ALB）製剤が多用される肝疾患について，高張ALB製剤の使用状況を調査することとなった。特に，肝機能別あるいは重症度別に評価できるアンケートを作成することとした。

材料と方法

平成24年6月1日より6月30日までの30日間に神奈川県内の医療施設において高張ALB製剤（20%または25%）を使用した肝疾患症例につきアンケート調査を実施した。

大別して2つの質問形式を取り，前半部では高張ALB製剤として20%製剤と25%製剤のどちらを採用しているか，またそれぞれ国産か国外産かあるいは原産国を患者に説明しているかを問うアンケートとした。

後半部は期間中に高張ALB製剤を使用した症例調査とした。まず肝機能別に使用状況把握ができるように肝機能の指標を選別し，Child-Pugh Score（CPS）を選択した。CPSは血清ALB値（g/dl），総ビリルビン値（mg/dl），プロトロンビン時間（%），腹水の有無，肝性脳症の有無の5項目を数値化し合計点で軽症のGrade A（5～6点），中等症のGrade B（7～9点），重症のGrade C（10～15点）の3段階に分類するものである。しかし，

5項目の回答が揃わないことも予想されたため，より簡便な指標であるGlasgow Prognostic Score（GPS）にも着目した。この指標は英国Glasgow大学外科マクミラン教授が提唱したもので，血清ALB値3.5g/dlと血清CRP値1.0mg/dlを境にして3群に分けるものである。ALB 3.5g/dl未満で1点加算，CRP 1.0mg/dl以上で1点加算し，軽症0点（GPS 0），中等症1点（GPS 1），重症2点（GPS 2）とするもので，悪性肝疾患など，様々な疾患の予後予測因子として広く用いられている。2010年には藤原らのグループが肝細胞癌に対して肝切除を行った患者において，GPSが高い患者群が術後輸血を要することが多いと報告している¹⁾。そこでCPS及びGPSによる評価で重症の肝疾患患者ほど使用する高張ALB製剤の使用量が多くなると仮定し，これらの項目を加え図1のようなアンケート用紙を作成した。血清アルブミン値については，BCG法とBCP改良法の測定法の違いにより測定値に差が出るのが広く知られており，日本臨床検査医学会の会告²⁾に基づき，BCP改良法で測定された値は，一律0.3g/dlを加えた値を補正值として用いた。統計解析及び図の作成には，IBM SPSS Statistics 20を用いた。

結 果

神奈川県内152施設にアンケートを送付し71施設（46.7%）から回答があり，血液製剤全供給数に占める占有率は68.5%であった。

1) 横浜市立大学附属市民総合医療センター輸血部

2) 東海大学医学部附属病院・輸血室

3) 横浜市立大学附属病院輸血・細胞治療部

4) 北里大学医学部輸血・細胞移植学

5) 神奈川県立がんセンター輸血医療科

6) 関東甲信越ブロック血液センター

7) 神奈川県合同輸血療法委員会

〔受付日：2014年2月6日，受理日：2014年6月26日〕

Q1. 使用している高張アルブミン(ALB)製剤についてお答えください。										回答		4. 併用の場合 国産の比率は？	
①20%アルブミン		1. 使用していない 2. 国産 3. 海外 4. 併用(国産の比率は？)										%	
②25%アルブミン		1. 使用していない 2. 国産 3. 海外 4. 併用(国産の比率は？)										%	
③アルブミン製剤の原産国を患者に説明していますか？		1. はい 2. いいえ											

Q2. 期間中にアルブミン製剤を使用した症例についてお答えください。																		
症例 No.	ID No. <small>任意・施設での 識別用にお使い ください</small>	性別 M/F	年齢	使用 前								ALB使用量		使用期間		使用 後		
				肝臓 がん	肝硬変	脳症	腹水	HBV HCV アルコール の関連	血清 アルブミ ン値	血清ビリ ルビン値 (T-Bil)	プロトロ ン値	CRP 濃度	20% 50ml	25% 50ml	開始 月日	終了 月日	血清 アルブミ ン値	CRP 濃度
				有・無	有・無	有・無	有・無		g/dL	mg/dL	%	mg/dL	本	本			g/dL	mg/dL
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		

図1 実際のアンケート用紙

1) ALB 原料の由来について

前半部の結果として回答のあった全65施設のうち国内外(海外産は売血が多い)製剤を使用している医療機関の割合を見てみると、国産25%製剤のみを使用している施設が38施設(58.5%)と最も多く、国産20%製剤のみ17施設(26.2%)、国外産25%製剤のみ9施設(13.8%)、国外産20%製剤のみ5施設(7.7%)、国内外25%製剤併用5施設(7.7%)、国内外20%製剤併用1施設(1.5%)と続いた。そのうち患者に原産国の説明をしているのは13施設(20%)にとどまっていた。

2) 高張 ALB 使用症例

後半部の症例調査については、全71施設のうち52施設(73.2%)の392症例で高張ALB製剤が使用されていた。内訳は平均年齢68.3歳(1歳~97歳)、男性234例、女性158例で、20%製剤354本、25%製剤1,204本、計1,558本、18,590gが使用されていた。1例あたりの使用量は、平均 47.2 ± 29.0 gであった。全392例中162例の血清ALB値がBCP改良法で測定されており、 $+0.3$ g/dlの補正を行った。その結果、使用前血清ALB値は平均 2.5 ± 0.6 g/dl(0.9 g/dl~ 4.2 g/dl)であった(図2)。

全392例のうち225例が肝硬変あり、151例が肝臓がんあり、74例が脳症あり、235例が腹水ありであった。肝疾患の原因はHCVが127例、HBVが23例、アルコールが55例、その他が38例であった。

3) CPS 分類

肝機能別の解析では、全392例のうち228例でCPSの算出が可能であり、平均年齢67.7歳、男性146人、女性82人であった。228例のうち137例で肝硬変との回答があり、85例で肝臓がんを合併していた(未回答あり)。重症度別では、CPS Aが9例、CPS Bが100例、CPS

Cが119例と、肝機能不良群が多い結果となった。1例あたりに使用した高張ALB製剤の平均使用量は、CPS Aでは33.6g、CPS Bで48.2g、CPS Cで49.1gであり、肝機能が増悪するほど使用量が多い傾向が認められたが、2群間に有意差は認められなかった(図3)。

4) GPS 分類

GPS別の解析については、全392例のうち351例でGPSの算出が可能であり、平均年齢68.3歳、男性210人、女性141人であった。351例のうち192例で肝硬変との回答があり、122例で肝臓がんを合併していた(未回答あり)。使用前の血清ALB値は、平均 2.5 ± 0.6 g/dlであった。GPS 0が20例、GPS 1が100症例、GPS 2が231例となり、スコア高値重症例が多い結果となった。GPS別に検討すると、1例あたりで使用したALB製剤の平均使用量は、GPS 0で28.6g、GPS 1で44.7g、GPS 2で50.7gとなり、スコア高値重症群で、より多く使用されていることが明らかとなった。特に、GPS 0とGPS 1($p=0.014$)、GPS 0とGPS 2($p=0.001$)ではWilcoxon検定にて2群間に有意差が認められた(図4)。

考 察

今回のアンケート調査では、前半部の原産国調査の結果、全65施設中55施設(84.6%)で国内製剤のみを使用していた。全使用量の自給率の算出は不可能であったが、2009年10月に実施された日本輸血・細胞治療学会のALB製剤に関する緊急アンケート調査をまとめた田中らの報告³⁾の約80%の国内製剤使用割合と同等であったが、高張アルブミン製剤は国内製品の供給量が十分であり、更なる改善が求められる。また、原産国を患者に説明している施設は13施設(20%)にとどまっており同様に改善が望まれる。

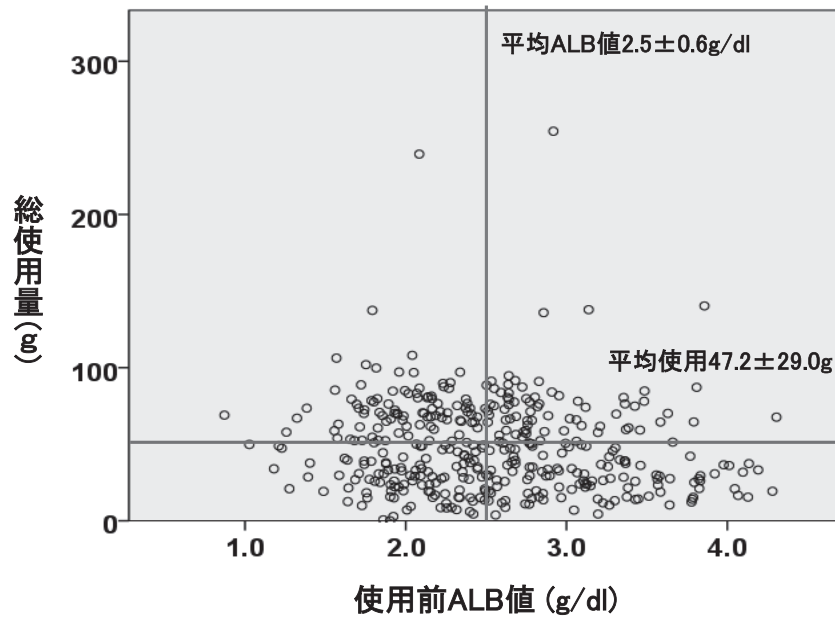


図2 全392例の使用前ALB値と総使用量

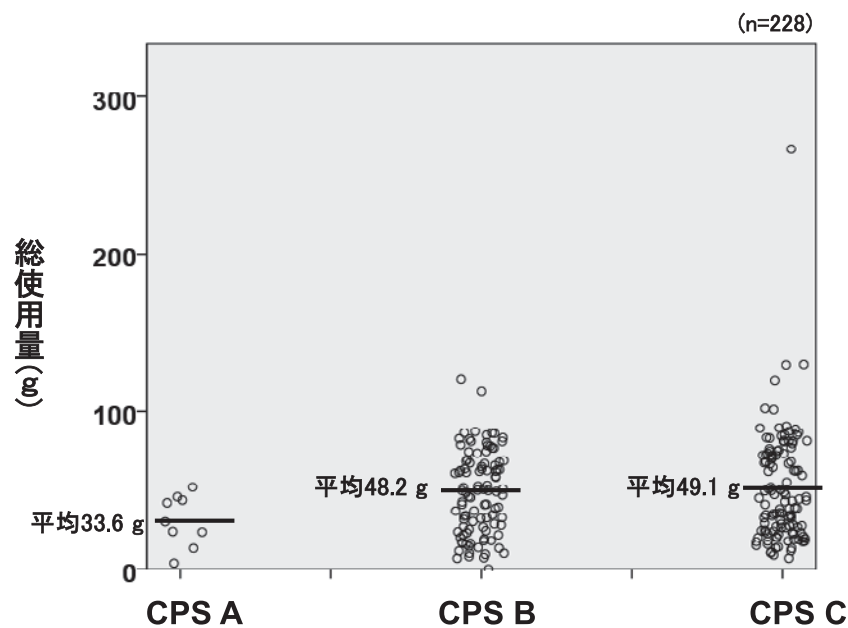


図3 CPSとALB総使用量の相関

後半部の肝機能別のALB使用症例調査について、図2に示したように全392例での平均使用前血清ALB値は $2.5 \pm 0.6 \text{ g/dl}$ で、1例あたりの平均使用量は47.2gとなったことについて、厚生労働省の血液製剤使用指針⁴⁾の慢性低ALB血症での使用基準 2.5 g/dl 未満と保険で査定されない基準の6本までの使用の範囲で抑えられている症例が大半であるが、過剰投与の可能性もあり、更なる削減が望まれる。また、一部の施設では、使用前血清ALB値と症例あたりの使用量が平均を大きく上回っており、神奈川県合同輸血療法委員会を通じ

て個別に改善を促すような対応が今後必要と思われる。比留間らの報告⁵⁾では、肝疾患患者のような慢性的な低ALB血症の患者に対しては、血清ALB値 2.5 g/dl 未満の患者に限ってALBを使用することで使用量を削減できること、さらに、これらの疾患では、ALB投与によっても予後が改善できない可能性を示唆しており、厳密にこの基準を遵守することで更なるALB使用量削減が期待される。今回のアンケートではさらに踏み込んでCPSとGPSの二つの指標を用いたが、当初の予想通り、解析可能となった症例数については、5項目の記載が必

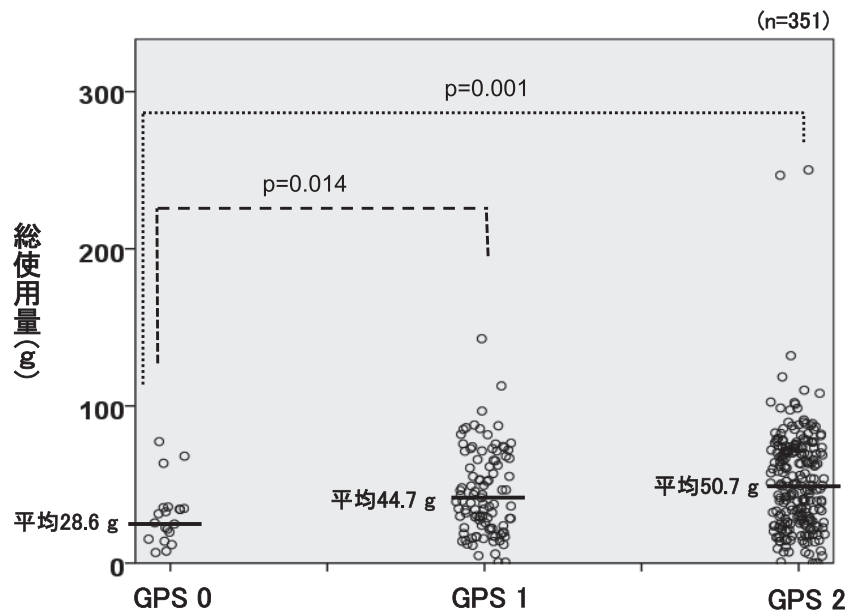


図4 GPS と ALB 総使用量の相関

要な CPS は全 392 例中 228 例に留まったのに対し、2 項目の記載ですむ GPS は同 351 例と良好な回答を得た。CPS は肝機能をより厳密にスコア化する指標であり、今回の図 3 に示した集計結果から見ても、肝機能が悪くなるにつれて高張 ALB 製剤の使用本数が増加していることが確認された。しかし、症例数が GPS 算出可能となった症例より少なく重症例に偏っていたため有意差が出なかったものと推察される。今回の結果からは、スコアが悪い患者では、ALB 製剤を多く使用しても良いようにも解釈されることが懸念されるが、前述の報告⁵⁾にもあるように、予後を改善する可能性は低いために、最小限量の使用に留めるべきであろう。

結 論

神奈川県合同輸血療法委員会が施行したアンケートを集計した結果、神奈川県内の肝疾患患者においては、平均使用前血清 ALB 値が 2.5g/dl 及び 1 例あたりの使用量が 47.2g と過剰投与の可能性があり、更なる適正使用推進が必要である。

また、Glasgow Prognostic Score (GPS) 及び Child-Pugh Score (CPS) は、概ね ALB 使用量と良く相関しており、特に GPS は、有意差を持ってスコア高値重症例で、より多くの高張 ALB 製剤が使用されていることが判明した。

本論文の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容の一部は、第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年、横浜) において発表した。

謝辞：神奈川県合同輸血療法委員会世話人の先生方、アンケートに御回答頂きました神奈川県内の医療機関の皆様へ深謝いたします。

文 献

- 1) Fujiwara Y, Shiba H, Furukawa K, et al: Glasgow prognostic score is related to blood transfusion requirements and post-operative complications in hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Research*, 30: 5129—5136, 2010.
- 2) 日本臨床検査医学会血清アルブミン定量値ワーキンググループ：会告：血清アルブミン測定値についての提言書—BCG 法と BCP 改良法による測定値の差の取り扱い方—。 *臨床病理*, 62: 5—9, 2014.
- 3) 田中朝志, 牧野茂義, 大戸 齊：その他：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.
- 4) 厚生労働省医薬食品局：血液製剤の使用指針 (改訂版) 薬食発第 0906002 号, 2005.
- 5) 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—全国 7 病院との比較—。 *日本輸血細胞治療学会誌*, 55: 596—603, 2009.

QUESTIONNAIRE ON HYPERTONIC ALBUMIN PREPARATION USAGE BY PATIENTS WITH HEPATIC DISEASE CONDUCTED BY THE KANAGAWA PREFECTURAL JOINT COMMITTEE OF BLOOD TRANSFUSION THERAPY

*Akito Nozaki*¹⁾⁷⁾, *Fumiaki Yoshida*²⁾⁷⁾, *Aki Kamijo*³⁾⁷⁾, *Shinichi Otani*⁴⁾⁷⁾,
*Heiwa Kanamori*⁵⁾⁷⁾ and *Shoichi Inaba*⁶⁾⁷⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Yokohama City University Medical Center

²⁾Division of Transfusion Medicine, Tokai University Hospital

³⁾Department of Transfusion and Cell Therapy, Yokohama City University Hospital

⁴⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Transplantation, Kitasato University Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine, Kanagawa Cancer Center

⁶⁾Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center

⁷⁾The Kanagawa Prefectural Joint Committee of Blood Transfusion Therapy

Keywords:

Hypertonic albumin preparation usage, Child-Pugh Score, Glasgow Prognostic Score

©2014 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>