

自己アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有効性

槍澤 大樹¹⁾ 小林 良輔²⁾ 磯合 綾子²⁾ 小野寺博和²⁾ 松野 義弘²⁾

加藤 道夫³⁾ 菅野 仁¹⁾

難治性腹水に対して、自己腹水中のアルブミンを回収し、経静脈性に投与する方法は、腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy : CART) として既に 30 年近くの臨床実績があるが、今回我々は CART を施行した 147 例について前方視的に調査を行った。特に腹水中のアルブミンに着目して、アルブミン製剤としての濾過濃縮腹水の有用性と問題点について考察した。回収されたアルブミン量は滲出性腹水で 66.5g、漏出性腹水で 31.1g であり、濾過濃縮された腹水製剤の投与により、漏出性では血清総蛋白 0.5g/dl、アルブミン 0.3g/dl、滲出性では血清総蛋白 1.1g/dl、アルブミン 0.7g/dl と有意な上昇を示した。肝硬変による難治性腹水 (胸水) 症に伴う低アルブミン血症に対して、高張アルブミン製剤の投与が推奨されているが、我が国のアルブミンの国内自給率は 50% 前後と低く、自己腹水中アルブミンの有効な利用法として、CART はアルブミン製剤の使用量削減に貢献すると考えられた。

キーワード：腹水、胸水、腹水濾過濃縮再静注法、アルブミン

イントロダクション

肝硬変や悪性腫瘍などによる難治性腹水に対してはループ利尿剤や抗アルドステロン剤などが使用されるが、利尿剤抵抗性の腹水では治療に難渋することも多い¹⁾。大量に貯留した腹水を廃液することにより、アルブミンをはじめとした多くのタンパク質が失われ、さらなる腹水貯留を招くことから、厚生労働省による「血液製剤の使用指針 (改訂版)」では高張アルブミン製剤の使用が考慮されている²⁾。1l の腹水あたり 8~10g のアルブミン投与が大量 (4l 以上) の腹水廃液に伴う腎障害、低ナトリウム血症、循環不全等の予防に有効であり、予後の改善にも繋がること示された³⁾。

腹水濾過濃縮再静注法 (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy : CART) は、腹水症 (又は胸水症) 患者の腹水 (又は胸水) を採取し、濾過濃縮後に再静注する治療法であり、1977 年に旭化成メディカル社で開発され、1981 年の保険収載以来 30 年以上広く実施されている。今日では「肝硬変診療ガイドライン (日本消化器病学会編)」、 「慢性肝炎の治療ガイド (日本肝臓学会編)」、 厚生労働省の「重篤副作用疾患別対応マニュアル：卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)」などに CART が推奨されるに至っている。

従来、CART による治療効果は腹水中のアルブミンによる血中膠質浸透圧の維持によるものと考えられてきたが⁴⁾、現在では濾過濃縮腹水中のアルブミンが血管壁の内腔側の血管内皮糖衣 (Endothelial glycocalyx) の層と血管内皮細胞表面 (endothelial surface layer) を形成することで血管外に水が漏出することを防ぐ効果があることがわかってきている⁵⁾。

我々の施設では濾過濃縮腹水を「自己腹水アルブミン製剤」として捉え、輸血部門による一括管理体制を構築し、電子カルテによるオーダーシステム、バーコードシステムによる製剤管理と取り違え防止、エンドトキシンや遊離ヘモグロビンの供給前検査などを行ない、安全性と品質管理の徹底を図っている⁶⁾。

CART の安全性と有効性については肝硬変症に伴う難治性腹水に対して評価・報告が行われてきた。最近我々は、近年適応症例が著明な増加を示しているがん性腹水患者を多数含む CART 症例の安全性と有効性を評価するための市販後調査を実施した。22 施設による 147 例、356 回の CART について検討し、その結果を報告した⁷⁾。採取された腹水の平均量は 3.7l であり、平均濃縮比は 9.2 であった。再静注されたタンパク質の平均量は 67.8g (回収率 72.0%) であった。CART 後の米国

1) 東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科

2) 旭化成メディカル株式会社血液浄化事業部

3) 加藤道夫肝臓内科クリニック

〔受付日：2018 年 1 月 29 日、受理日：2018 年 5 月 13 日〕

東部癌治療共同研究グループ (ECOG) のパフォーマンスステータス, 食事摂取量, 尿量, 体重および腹囲は有意に改善した。

今回我々は市販後調査で得られたデータのうち, 未発表のアルブミンに関連した項目に着目し, 濾過濃縮腹水を自己アルブミン製剤として捉え, その投与による治療効果に関する詳細な検討を行い, 濾過濃縮腹水の有用性を明らかにしたので報告する。

材料と方法

1) 研究デザイン

今回実施した製造販売業者による市販後調査は, 厚生労働省の製造販売後調査試験実施基準 (GPSP) 法令に基づいて実施した。GPSP は, 臨床の現場で使用される認可された薬剤と医療機器の製造販売後調査のための基準である。本調査は, CART を実施とした全ての患者を対象とする連続調査方式とし, 前向き観察研究としてデザインした⁷⁾。

2) 対象施設・患者

患者は, 2014年1月から2015年1月の間に日本の22の医療施設で登録された。選択バイアスを除外するために連続登録方法を採用し, 各施設でCARTによる治療を受けた全ての患者が本研究に登録した。調査期間内に同一患者でCARTを複数回施行した場合は, 重複登録を可能とした。各患者のCARTを含む治療方針は主治医が決定した。観察期間は, CARTにおける腹水採取から, 濾過濃縮腹水の再静注終了1日後までとした。観察期間の終了後, 調査に参加した医師が調査票 (case report form: CRF) に情報を記入した。

3) CARTの手順

腹水の濾過濃縮には, 腹水ろ過器 AHF-MO 及び腹水濃縮器 AHF-UP (いずれも旭化成メディカル (株) 製) を使用した。

4) 調査項目

調査項目は, 患者背景, 腹水及び胸水 (以下, 腹水と記載) 採取状況, 血液検査値, 濾過濃縮施行状況とした。血液検査値は, 白血球数, 赤血球数, 血小板数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット, 総蛋白, アルブミン, 尿素窒素, クレアチニン値を測定した。アルブミンの測定については, おのおの参加医療施設で採用している測定法で行った。

治療後の血液検査値は, 循環血液量増加に伴う濃度変化を考慮し, ヘマトクリット (Ht) 値による補正を行った値とした。補正式は式1に示す。

Ht 補正後蛋白濃度 (g/dl) = 治療後蛋白濃度 (g/dl) × 治療前 Ht 値 (%) / 治療後 Ht 値 (%) …式1

5) 腹水性状の分類

腹水の性状については, 血清と腹水のアルブミン濃

度差 (Serum-Ascites Albumin Gradient: SAAG) を算出し, 1.1g/dl 以上であれば漏出性 (Transudative), 1.1g/dl 未満であれば滲出性 (Exudative) と定義した⁸⁾。一方, 胸水には血清と胸水のアルブミン濃度差 (Serum-Effusion Albumin Gradient: SEAG) を算出し, 1.2g/dl 以上であれば漏出性, 1.2g/dl 未満であれば滲出性と定義した⁹⁾。

6) 再静注アルブミン量

濾過濃縮後のアルブミン量と腹水量から, 再静注アルブミン量を算出した。

7) 血清アルブミンの期待上昇度

アルブミンの期待上昇度, 及び循環血漿量は, 血液製剤の使用指針 (改訂版) に記載された下記式2より求めた²⁾。

※期待上昇度 (g/dl) = {投与アルブミン量 (g) / 循環血漿量*1 (dl)} × 0.4*2 …式2

*1 循環血漿量 (dl) = 治療後の体重 (kg) × 0.4 (dl/kg)

*2 0.4: 投与アルブミンの血管内回収率は40%とする。

8) 推定循環血漿変化量

血液製剤の使用指針 (改訂版) より, 循環血液量は70ml/kg とされている為, 下記式3により推定循環血漿変化量を算出した³⁾。

推定循環血漿変化量 (ml) = (治療前 Ht 値 - 治療後 Ht 値) / 100 × 70 (ml/kg) × 体重 (kg) …式3

9) 統計解析

全てのデータは, 平均 ± 標準偏差 (SD) 又は割合 (%) で示した。パラメトリックデータには Paired-t 検定又は Student's t 検定, ノンパラメトリックデータには Mann-Whitney's U 検定又は Wilcoxon 符号和順位検定を用いた。欠測データはいずれの分析からも除外した。パラメトリックデータの相関分析には, Pearson's 積率相関係数を用い, 無相関検定を行った。全ての統計解析において, p < 0.05 (両側検定) を有意差ありと定義した。

結 果

患者背景と CART 施行状況

全体で147例356回の調査票が回収され, 患者背景以外のデータが欠落した1例1回, 施行を中止した3例3回, 及びCART施行同日に手術が行われた2例2回の合計5例6回を除外した142例350回を層別解析の対象とした。

本調査を行った147例の原疾患は癌が85.9%と最も多く, 次いで肝硬変が11.4%, その他疾患が2.7%であった。また, 調査期間におけるCARTの施行回数は1例あたり2.4 ± 2.7回, CARTを複数回施行した症例における施行間隔は16.6 ± 25.4日であった (表1)。

表1 患者背景とCARTの詳細

| | | | |
|------------|------------|-----------------------|-------------|
| 年齢 (歳) | | 65.7 ± 12.2 [23 ~ 90] | |
| 性別 | 男性 | 61 (41.5%) | |
| | 女性 | 86 (58.5%) | |
| 原疾患 | 原発部位 | 悪性腫瘍 | 128 (85.9%) |
| | | 肝臓・胆管 | 28 (18.8%) |
| | | 膵臓 | 22 (14.8%) |
| | | 胃 | 13 (8.7%) |
| | | 大腸・直腸 | 9 (6.0%) |
| | | 食道 | 2 (1.3%) |
| | | 卵巣 | 38 (25.5%) |
| | | 子宮 | 5 (3.4%) |
| | | その他 | 11 (7.4%) |
| | | | 肝硬変 |
| | その他の疾患 | 4 (2.7%) | |
| 合併症 (重複あり) | あり | 19 (12.9%) | |
| | 心不全 | 0 | |
| | 腎不全 | 15 (10.2%) | |
| | 肝性脳症 | 4 (2.7%) | |
| | 食道静脈瘤 | 7 (4.8%) | |
| | 細菌性腹膜炎 | 0 | |
| CARTの回数・間隔 | 1人当たりの施行回数 | 2.4 ± 2.7 [1 ~ 21] | |
| | 施行間隔 (日) | 16.6 ± 25.4 [1 ~ 246] | |

表2 腹水及び胸水の採取量, 蛋白濃度 (354回)

| 項目 | 平均 ± SD | 最小 ~ 最大 | 回数 | % |
|----------------|---------------|--------------|-----|------|
| 採取量 (g) | | | | |
| 腹水 | 3,796 ± 1,695 | 800 ~ 13,030 | 338 | 95.5 |
| 胸水 | 1,686 ± 891 | 700 ~ 3,950 | 14 | 4.0 |
| 腹水及び胸水 | 1,800 | - | 1 | 0.3 |
| 不明 | 4,100 | - | 1 | 0.3 |
| 平均 | 3,708 ± 1,718 | 700 ~ 13,030 | 354 | 100 |
| 腹水中蛋白濃度 (g/dl) | | | | |
| 総蛋白濃度 | 2.6 ± 1.5 | 0.14 ~ 8.8 | 301 | - |
| アルブミン濃度 | 1.4 ± 0.8 | 0.1 ~ 3.7 | 295 | - |

表3 腹(胸)水の性状と含有蛋白量

| 腹水性状 (回数/%) | | 採取腹水 (原腹水) (g) | | | 腹水製剤 (濾過濃縮腹水) (g) | |
|---------------------|-----|----------------|-------|--------|-------------------|--------|
| | | 腹水量 | 総蛋白量 | アルブミン量 | 総蛋白量 | アルブミン量 |
| 漏出性腹水 (143/52.2) | 平均量 | 4,316 | 60.5 | 31.1 | 49.3 | 25.8 |
| | SD | 2,033 | 38.9 | 21.0 | 31.0 | 17.9 |
| 滲出性腹水 (131/47.8) | 平均量 | 3,409 | 124.8 | 66.5 | 84.0 | 47.7 |
| | SD | 1,238 | 57.2 | 29.9 | 42.6 | 25.7 |

腹水及び胸水採取状況として、腹水・胸水の種別、採取量、蛋白濃度を表2に示した。腹水採取量は、3,796 ± 1,695g、胸水は、1,686 ± 891gであり、腹水中の総蛋白濃度は2.6 ± 1.5g/dl、アルブミン濃度は1.4 ± 0.8g/dlであった。

腹水性状は、漏出性腹水が52.2% (143回)、滲出性腹水が47.8% (131回)であった(表3)。採取腹水量と

採取腹水中アルブミン量の関係を図1に示した。滲出性腹水は、漏出性腹水よりもアルブミン量が多く(滲出性腹水: 66.5 ± 29.9g, 漏出性腹水: 31.1 ± 21.0g)、採取腹水量との関係は、正の相関を示した(漏出性腹水: r=0.367, P<0.001, 滲出性腹水: r=0.752, P<0.001)。

治療前後での血清アルブミン濃度の変化

再静注された総蛋白およびアルブミン量は漏出性腹

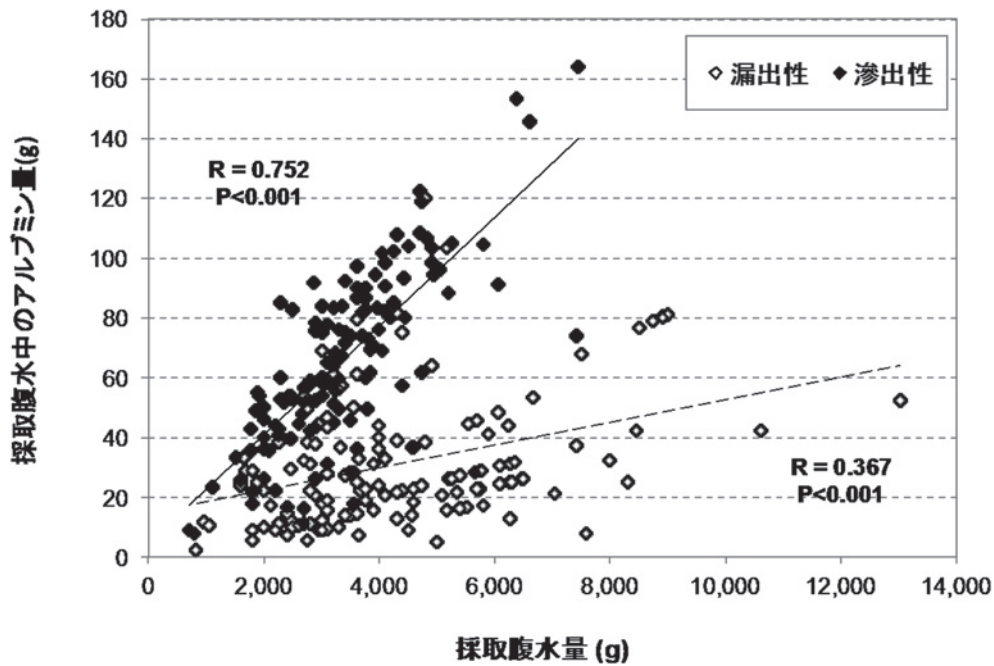


図1 採取腹水量と採取腹水中のアルブミン量

滲出性腹水は、漏出性腹水よりもアルブミン量が多く（滲出性腹水：66.5±29.9g，漏出性腹水：31.1±21.0g），採取腹水量との関係は、正の相関を示した（漏出性腹水： $r=0.367$ ， $P<0.001$ ，滲出性腹水： $r=0.752$ ， $P<0.001$ ）。

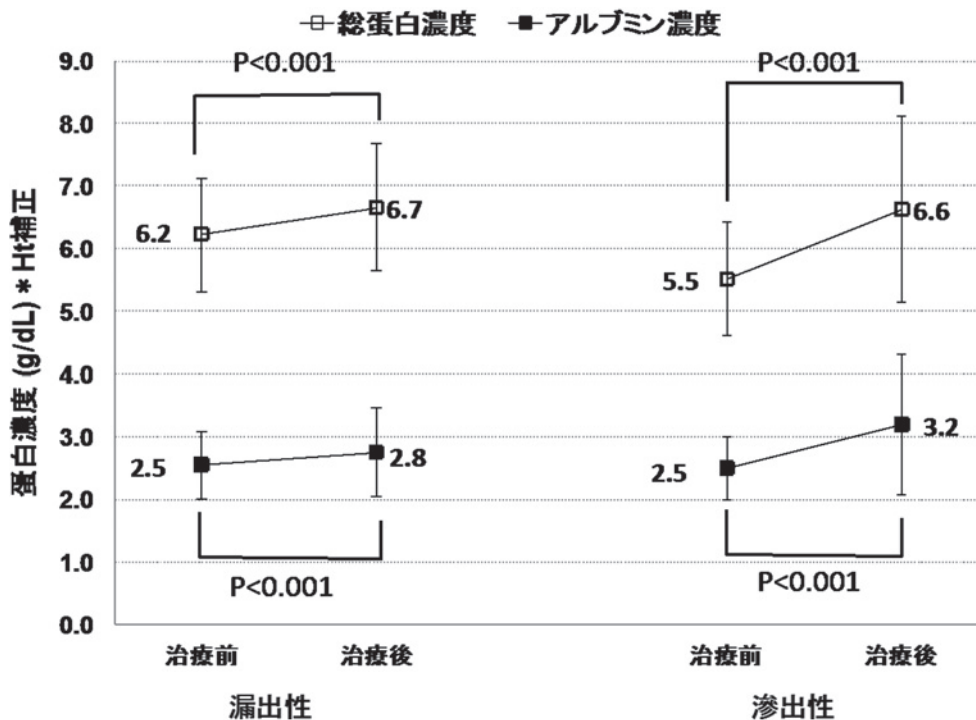


図2 治療前後での血清総蛋白濃度と血清アルブミン濃度変化

腹水性状に依らず，治療後に血清アルブミン濃度が有意に上昇した（漏出性腹水： $P<0.001$ ，滲出性腹水： $P<0.001$ ）ことから，CARTによるアルブミンの補充効果が示唆された。

水で $49.3 \pm 31.0\text{g}$ および $25.8 \pm 17.9\text{g}$ ，滲出性腹水で $84.0 \pm 42.6\text{g}$ および $47.7 \pm 25.7\text{g}$ であった（表3）。それぞれ治療前後の血清アルブミン濃度及びヘマトクリット値

の記載があった231回について，治療前後の血清アルブミン濃度の変化を図2に示した。腹水性状に依らず，治療後に血清アルブミン濃度が有意に上昇した（漏出

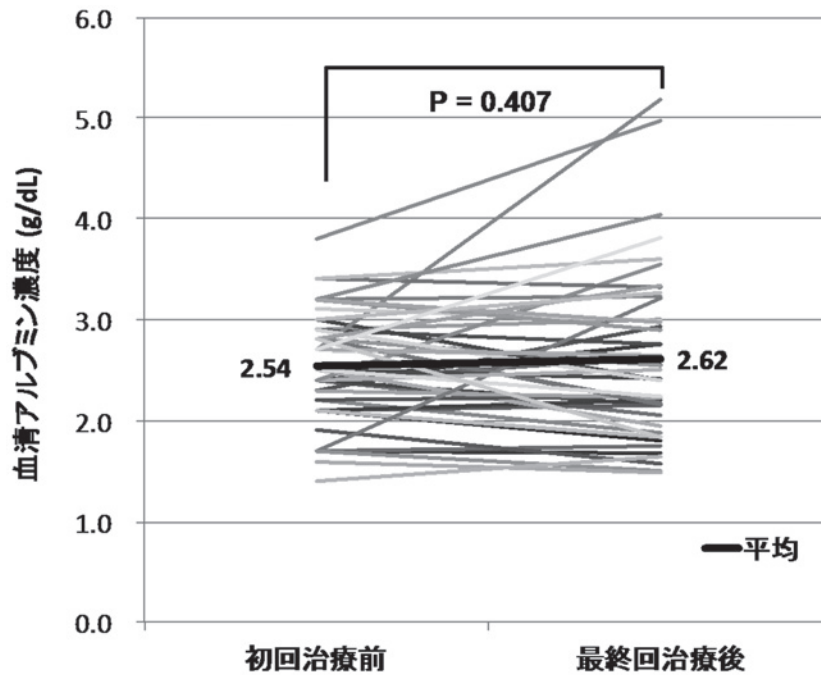


図3 複数回施行症例における血清アルブミン濃度の変化
初回治療前の血清アルブミン濃度は平均 2.5 ± 0.5 g/dl, 最終治療後の血清アルブミン濃度は 2.6 ± 0.8 g/dl であり, 複数回治療後においても血清アルブミン濃度が維持されていることが示された。

性腹水: $P < 0.001$, 滲出性腹水: $P < 0.001$) ことから, CART によるアルブミンの補充効果が示唆された。

2回以上 CART が施行された 68 症例(平均施行回数: 4.1 ± 3.3 回 (2~21 回)) について, 初回治療前の血清アルブミン濃度と最終回治療後の血清アルブミン濃度の関係を図 3 に示した。初回治療前の血清アルブミン濃度は平均 2.5 ± 0.5 g/dl, 最終治療後の血清アルブミン濃度は 2.6 ± 0.8 g/dl であり, 複数回治療後においても血清アルブミン濃度が維持されていることが示された。

CART による血液検査値への影響

濾過濃縮後の腹水量および腹水アルブミン濃度の記載があった 213 回について, 患者に再静注したアルブミン量に対する血清アルブミン濃度変化量, 及び Ht 変化率を図 4, 及び図 5 に示した。腹水性状に依らず, 再静注アルブミン量と血清アルブミン濃度変化量は正の相関を示し(漏出性腹水 $r = 0.488$, $P < 0.001$, 滲出性腹水 $r = 0.535$, $P < 0.001$), 一方, Ht 変化率は負の相関を示した(漏出性腹水 $r = -0.418$, $P < 0.001$, 滲出性腹水 $r = -0.318$, $P < 0.001$)。Ht が低下した症例で, CART 前後の赤血球恒数を調べたところ, MCV, MCH ともに変化は認められなかった(図 6)。

以上より, 再静注したアルブミンにより血清アルブミン濃度が上昇し, 血管外への水の漏出を改善する結果, 循環血漿量の増加につながることを示唆された。

CART による血清アルブミン濃度の期待上昇度と実際

腹水中アルブミン再静注の有効性を検討する為に, 治療前後の体重及び血清アルブミン濃度の記載があった 156 回について, 治療前後のアルブミン上昇度と期待アルブミン上昇度の関係を図 7 に示した。腹水性状によらず, 期待上昇度に対して正の相関を示し(漏出性腹水 $r = 0.528$, $P < 0.001$, 滲出性腹水 $r = 0.801$, $P < 0.001$), 腹水中のアルブミンが血液製剤のアルブミンと同様に, アルブミン濃度の上昇に寄与していることが示唆された。

考 察

CART は肝硬変の治療ガイドラインから普及し始めた経緯から, 過去の報告では肝硬変患者に対する試行報告例が多かった¹⁰⁾。その後, 認知度が高まるとともに, がん患者に対する緩和ケア医療の普及にも伴い, より適応症例数の多いがん患者に対して CART が行われるようになった。さらに近年, 卵巣がんやがん性腹膜炎に起因するがん性腹水患者に対しても, 濾過濃縮後腹水の投与が多く行われ, 副作用や合併症が少ないという実態が今回の対象症例に反映されたものと考えられた。

また, 「血液製剤の使用指針(改訂版)」によると, 「肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療」には大量(4l 以上)の腹水穿刺時に循環血漿量を維持する目的で高

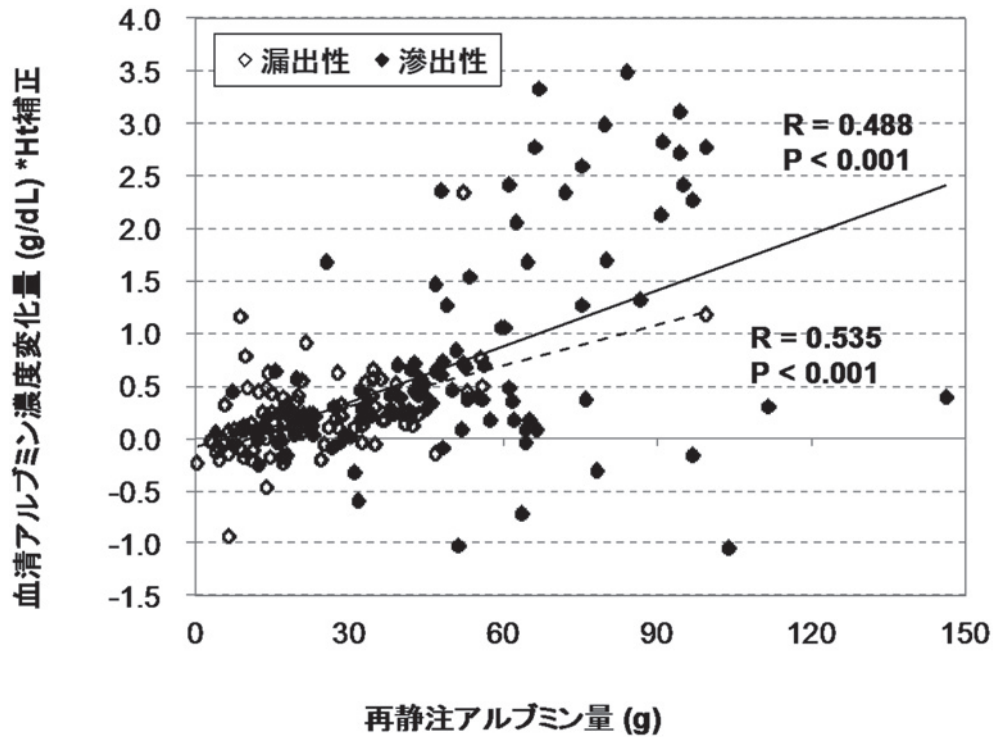


図4 再静注アルブミン量と血清アルブミン濃度変化量

腹水性状に依らず、再静注アルブミン量と血清アルブミン濃度変化量は正の相関を示した（漏出性腹水 $r=0.488$, $P<0.001$, 滲出性腹水 $r=0.535$, $P<0.001$ ）。

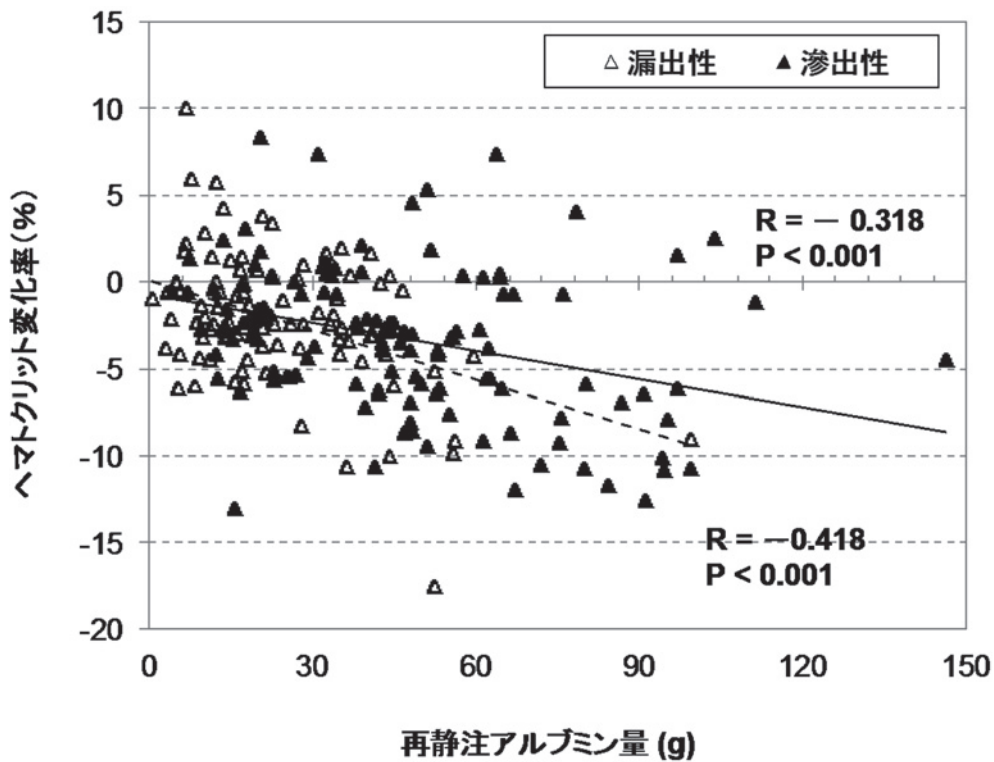


図5 再静注アルブミン量とヘマトクリット変化率

腹水性状に依らず、再静注アルブミン量とHt変化率は負の相関を示した（漏出性腹水 $r=-0.418$, $P<0.001$, 滲出性腹水 $r=-0.318$, $P<0.001$ ）。

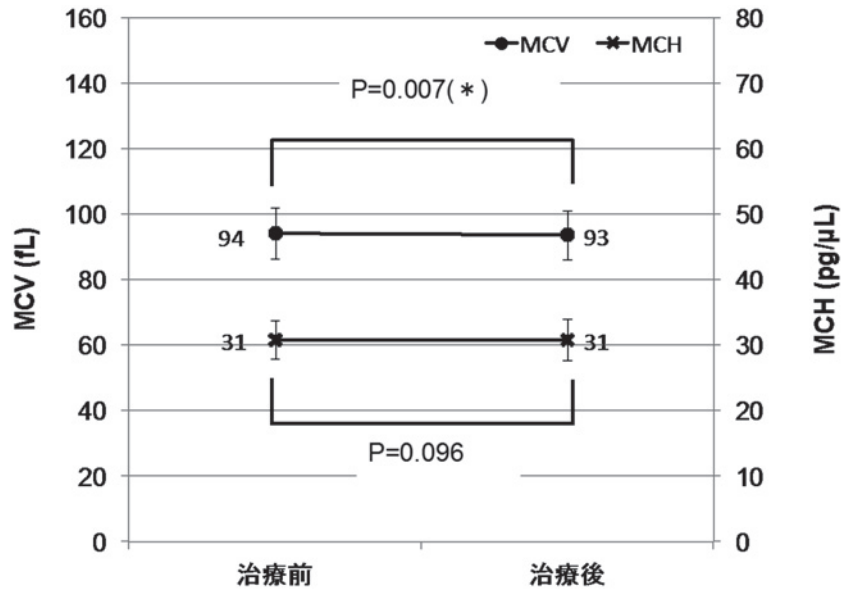


図6 治療後ヘマトクリット減少患者におけるMCV, MCHの変化(n=216)
Htが低下した症例で, CART 前後の赤血球恒数を調べたところ, MCV, MCHともに変化は認められなかった.

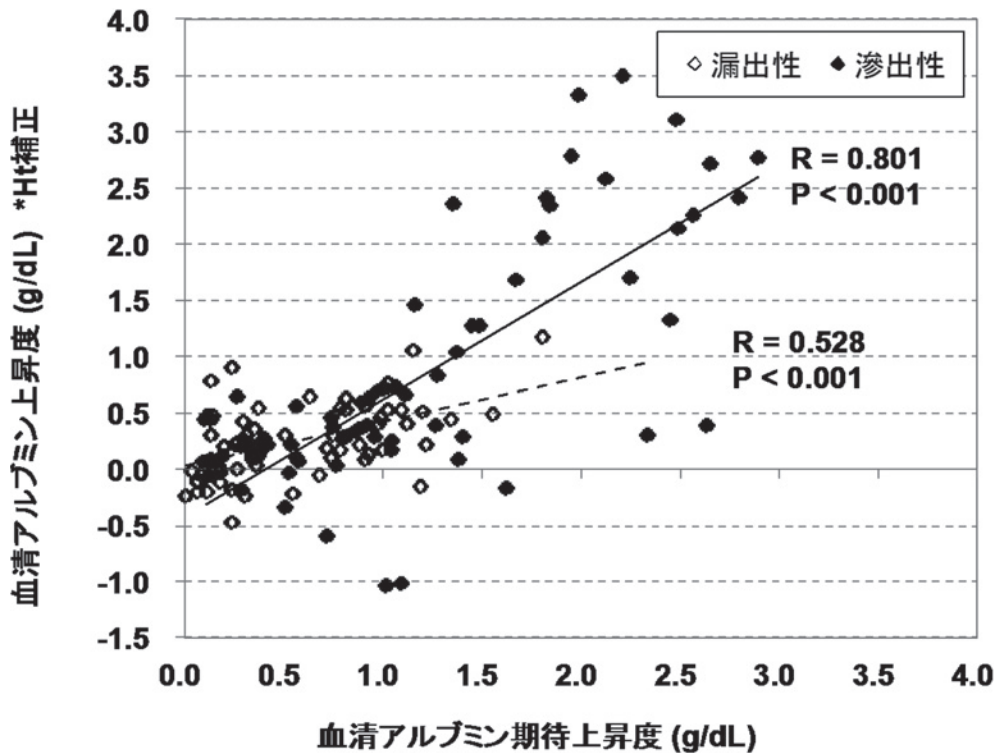


図7 血清アルブミン濃度の期待上昇度と実際の上昇度
腹水性状に依らず, 治療後の血清アルブミン上昇度は期待上昇度に対して正の相関を示し(漏出性腹水 $r=0.528$, $P<0.001$, 滲出性腹水 $r=0.801$, $P<0.001$), 腹水中のアルブミンが血液製剤のアルブミンと同様に, アルブミン濃度の上昇に寄与していることが示唆された.

張アルブミン製剤の投与が認められているが, 患者の意思を尊重しない「末期患者への投与」による延命措置は不適切な使用例として記載されている²⁾. 実際末

期患者では, がん性腹水の穿刺時にCARTを行うことで大量の腹水による腹部膨満感や呼吸困難などの症状が緩和されることから, CARTを単なる延命措置では

なく、積極的な治療として受け入れている症例が多く認められ、アルブミン製剤を使用せずに循環血漿量を維持することを選択するケースが増えている。

市販後調査によると、腹水製剤の再静注に関連する有害事象は患者の22.6% (33/146例) および腹水処理回数の13.2% (47/355回) に発生した。有害事象の大部分は発熱と悪寒であったが、いずれも重度とはみなされず、患者は完全に回復しており、がん患者に対しても安全に施行できると考えられている⁹⁾。

腹水の性状をみると、漏出性：52.2%、滲出性：47.8% とほぼ半数ずつであり、それぞれから濾過濃縮された腹水製剤が含有するアルブミン量は、漏出性：25.8±17.9g、滲出性腹水：47.7±25.7g と、滲出性腹水により多くのアルブミンが含まれていた。これらは20%、50ml アルブミン製剤に換算するとそれぞれ2本以上および4本以上に相当し、推奨される腹水穿刺1lあたり8~10gのアルブミン投与にも十分対応できる量である³⁽¹¹⁾。

濾過濃縮された腹水製剤の投与による効果を投与前後の血清総蛋白と血清アルブミン値の変化でみると、漏出性では総蛋白0.5g/dl、アルブミン0.3g/dlの上昇、滲出性で総蛋白1.1g/dl、アルブミン0.7g/dlと有意な上昇を示した(図2)。これらの値は、アルブミンの期待上昇濃度の計算式から算定されるアルブミン製剤の投与量換算では、体重50kgの場合、それぞれ15gおよび35gに相当するが、各症例において実際に再静注された腹水製剤に含まれるアルブミン量から期待される上昇濃度の約50~70%程度であった(表3)。これらの値は、アルブミン分画製を約40g投与した際に、およそ0.5g/dlの血清アルブミン値の上昇が認められたとする、過去の報告と比べて遜色ないレベルであり、腹水製剤がアルブミン製剤として十分に有効であることを示唆している¹²⁾。

アルブミン投与による循環血漿量や浮腫の改善は、いわゆるスターリングの浸透圧の法則によって、血管外の水を膠質浸透圧の差によって血管内に引き込むため起こると考えられてきたが、現在では改訂スターリングの法則が提唱され、その考えは否定されている¹³⁾。すなわち、血管壁の内腔側に糖タンパク、プロテオグリカン、グリコサミノグリカンなどからなる血管内皮糖衣(endothelial glycocalyx)の層が存在し、これがアルブミンと血管内皮細胞表面(endothelial surface layer)を形成することで血管外に水が漏出することを防いでいると考えられている⁹⁾。あるいはアルブミン自身が持つ抗炎・抗酸化作用が血管透過性の改善に寄与している可能性も示唆されている¹⁴⁾。

アルブミン投与により循環血漿量の増加をもたらす一方で、希釈による血清アルブミン濃度上昇の抑制ももたらす。腹水製剤の再静注前後での循環血漿量の変

化を調べるためにCART前後での赤血球に容積が変化しないことを確認したうえでHt値の変化率を測定した(図5)。再静注アルブミン量に比例してHt変化率は低下しており、腹水製剤に含まれるアルブミンによって循環血漿量の増加をもたらすことが示唆された。また低下したHt値から推定される血管内のアルブミンの希釈を補正した場合、血清アルブミン濃度の期待上昇値に対する実測のアルブミン濃度の相関係数は漏出性および滲出性でそれぞれ0.801、0.528となり、より期待値に近づくことが示された(図7)。再静注された腹水製剤中のアルブミンは、循環血漿量の増加に伴う希釈と血管外への漏出を考慮すれば、腹水穿刺に伴う血清アルブミンの低下の改善と循環血漿量の増加に寄与するものと考えられた。

CARTは保険診療上、2週間に1回未満の頻度で施行が可能で、1回のCARTにつき4,990点の診療報酬を算定できる。今回の解析では、漏出性および滲出性の腹水によるCARTにおいて、平均25.8gおよび47.7gのアルブミンが回収され再投与されている。これらを20%、50mlのアルブミン製剤(1バイアルあたりの薬価は4,257円)によって補うとすると、それぞれ2本以上、および4本以上を必要とするが、医療経済的な視点で考えた場合には、アルブミン製剤を投与する方が安価である。

一方で、我が国におけるアルブミン製剤の国内自給率は50%前後で推移しており、自国内完全自給を原則とするWHOの勧告にも反している。海外(米国)では分画製剤の原料血漿に特化した有償採血事業が存在し、製造コストの負担も日本に比べて小さいが、日本ではアルブミン製剤は献血事業において得られた原料血漿からのみ作製され、グロブリン製剤その他の連産品である。したがって、グロブリン製剤の国内自給率が比較的高い現状ではアルブミン製剤のみを増産することは困難である。これらの状況を考慮すると、アルブミン製剤の適正使用を徹底すると同時に、がん患者に対する緩和ケアなどのニーズにも応えるうえで、CARTによるアルブミンの回収と再静注は有効な治療法であると思われる。

著者のCOI開示：槍澤大樹、加藤道夫は、旭化成メディカルのアドバイザーボードメンバーである。小林良輔、磯合綾子、小野寺博和、松野義弘は、旭化成メディカル株式会社の雇用者である。

市販後調査への参加施設 (22施設)

帯広厚生病院、八戸赤十字病院、岩手県立中部病院、総合南東北病院、越谷市立病院、東京大学医学部附属病院、東京女子医科大学病院、杏雲堂病院、東京山手メディカルセンター、順天堂医院、信州大学医学部附属病院、名古屋大学病院、名古屋市立大学

病院, 三重大学病院, 四日市消化器病センター, 木沢記念病院, 岐阜市民病院, 京都医療センター, 南和歌山医療センター, 岡山協立病院, 福岡大学病院, 日田中央病院

文 献

- 1) Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 23: 164—176, 1996.
- 2) 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 血液製剤の使用指針, (改訂版)(平成26年11月一部改正), 1014, 108—115.
- 3) Runyon BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology*, 49: 2087—2107, 2009.
- 4) Starling EH: On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J. Physiol*, 19: 312—326, 1896.
- 5) Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al: Erratum to: Albumin administration in the acutely ill: What is new and where next? [*Crit Care*, 18: (2014), 231]. *Crit. Care*, 18: 1—10, 2014.
- 6) 岡本好雄, 中橋喜悦, 千野峰子, 他: 腹水濾過濃縮再静注法(CART)の安全性確立に向けて. *日本輸血細胞治療学会誌*, 59: 470—475, 2013.
- 7) Hanafusa N, Isoai A, Ishihara T, et al: Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) in refractory ascites: Post-marketing surveillance results. *PLoS One*, 12: e0177303, 2017.
- 8) Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al: The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med*, 117: 215—220, 1992.
- 9) Light RW: Clinical practice: PLEURAL EFFUSION. *N Engl J Med*, 346: 1971—1977, 2002.
- 10) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, 他: 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法(Cart)の現況特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. *肝・胆・脾*, 46: 663—669, 2003.
- 11) 日本輸血・細胞治療学会: 「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」, 2015.
- 12) 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.
- 13) Levick JR, Michel CC: Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc. Res*, 87: 198—210, 2010.
- 14) Das UN: Albumin infusion for the critically ill—is it beneficial and, if so, why and how? *Crit Care*, 19: 15—17, 2015.

EFFICACY OF CELL-FREE AND CONCENTRATED ASCITES FOR AUTOLOGOUS ALBUMIN PRODUCTS

*Taiju Utsugisawa*¹⁾, *Ryosuke Kobayashi*²⁾, *Ayako Isoai*²⁾, *Hirokazu Onodera*²⁾, *Yoshihiro Matsuno*²⁾,
*Michio Kato*³⁾ and *Hitoshi Kanno*¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

²⁾Asahikasei Medical Co., Ltd. Blood Purification Unit

³⁾Kato Michio Liver Clinic

Abstract:

As a post-marketing survey for Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy (CART), a forward vision survey was conducted on 350 cases among 147 patients. We investigated the dynamics and therapeutic effects of albumin in ascites, and examined the usefulness and problems associated with filtered and concentrated ascites in albumin preparations. The amount of albumin recovered was 66.5 g for exudative ascites and 31.1 g for transudative ascites. Reinfusion of filtered and concentrated ascites significantly increased serum total protein and albumin by 0.5 g/dl and 0.3 g/dl for transudative ascites, and 1.1 g/dl and 0.7 g/dl for exudative ascites. Although administration of hypertonic albumin preparations is recommended for hypoalbuminemia associated with ascites puncture for refractory ascites (pleural effusion) caused by cirrhosis, the domestic self-sufficiency rate of albumin in Japan is as low as around 50%. Further, administration to terminal cancer patients is considered inappropriate. CART is expected to contribute to reducing the amount of albumin preparations used and improving the domestic self-sufficiency rate in Japan.

Keywords:

Ascites, Pleural effusion, Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy, Albumin

©2018 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

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