

アルブミン製剤使用量削減に伴う心臓血管外科開胸手術の 臨床的アウトカムへの影響

関 修¹⁾ 成田香魚子¹⁾ 伊藤 智啓¹⁾ 細川 真梨¹⁾ 郷野 辰幸¹⁾
 岩木 啓太¹⁾ 石岡 夏子¹⁾ 阿部真知子¹⁾ 佐藤 裕子¹⁾ 秋山 正年²⁾
 藤原実名美¹⁾ 張替 秀郎¹⁾

キーワード：アルブミン製剤，使用適正化，臨床的アウトカム，心臓血管外科，クリオプレシピテート

はじめに

アルブミン製剤の投与に関しては「血液製剤の使用指針」¹⁾および「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」²⁾等において適応が定められ、適正使用の推進が求められている。全国大学病院輸血部会議資料より2012年に各大学病院で使用されたアルブミン製剤の年間総使用量を見ると、90校のうち当院は第7位、152,574gであったが、2013年の使用量は91校のうち第5位、168,338gと増加しており、厚生労働省から通知されている「輸血療法の実施に関する指針」³⁾に基づき当院のアルブミン製剤使用を見直す必要があると考えられた。そこで当院では2015年5月より輸血療法委員会の下部組織として、アルブミン製剤使用量の多い心臓血管外科、総合外科、救急科、呼吸器外科、消化器内科、および麻酔科、薬剤部、輸血・細胞治療部、事務部のメンバーからなるアルブミン使用適正化ワーキンググループ(WG)を立ち上げ、アルブミン製剤の適正使用と使用量削減を行ってきた。アルブミン製剤は幅広い診療科で用いられているが、当院では心臓血管外科での使用量が最も多い。WG活動により全体の使用量減少がみられたが、特に心臓血管外科では有意な減少がみられた。アルブミン製剤使用適正化活動は、貴重な血液資源の有効活用をもたらすのみならず、医療経済上、DPC症例においては経費節減となり、また査定の減少にもつながる。しかし、WGでの症例検討時に、現場医師からアルブミン製剤使用削減による患者状態の悪化、患者予後の悪化に対する懸念が表明され、今後もアルブミン製剤使用適正化による使用量削減を推進する上で、何らかのエビデンスを示す必要があると考えられた。そこで、アルブミン製剤使用量の

減少の前後で、同程度の侵襲を伴う手術に関して、主たる臨床的な評価項目で有意な差を認めなければ、アルブミン製剤使用量削減により患者の予後が悪化するとはいえないことが間接的に示されると考え、当院心臓血管外科において人工心肺を用いた開胸手術を行った症例について、術後感染や術後出血などの術後合併症頻度、輸血量、手術時間、術後在院日数、在院死亡数等を比較し、アルブミン製剤使用量削減時の臨床的アウトカム悪化の有無を検討したので報告する。

本研究を実施することの可否について倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から倫理委員会による審査を受け、研究機関の長による承認を得て実施した。

対象と方法

WGでは、2015年5月より各診療科のWG委員医師が150g/月以上アルブミン製剤を使用した自科患者の経過やアルブミン値、使用理由を他の委員に説明する事例検証を行い、2016年1月からは、術中や救急初療を除き患者にアルブミン製剤100gが投与される毎に、担当医が「アルブミン使用調査票」に、病態、使用目的、アルブミン値、投与継続か否かをチェックボックス形式で記入し、月1回WGでチェックした。

本研究の対象となる母集団は、当院心臓血管外科で人工心肺併用の初回開胸手術を受けた患者で、WG活動前の2013年および活動後の2016年に手術を受けた患者を登録した。後方視的に患者背景、体外循環時間及び手術時間、術中出血量、アルブミン製剤及び血液製剤の使用量、術後合併症、集中治療室(ICU)入室日数、術後在院日数、在院死亡数を診療録および輸血部門システムから抽出し解析した。平均値は平均値±標準偏

1) 東北大学病院輸血・細胞治療部

2) 東北大学病院心臓血管外科

〔受付日：2020年2月19日，受理日：2020年10月6日〕

差で示し、患者1人あたりの各種製剤使用量、術後在院日数の比較には Wilcoxon 検定、術後合併症および在院死亡数の比較には χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ をもって統計学的有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景

2013年と2016年に当院心臓血管外科において、人工心肺併用初回開胸手術を行った179例及び178例の患者背景を表1に示す。患者の年齢、性別、疾患に統計学的に有意な偏りは認めなかった。

2. 病院全体および心臓血管外科でのアルブミン製剤使用量の推移

今回比較対象とした2013年(WG開始前)と2016年(WG開始後)の年間アルブミン製剤総使用量は、約16.8万g及び約11.5万gで、31.5%減少していた(図1)。対象症例のアルブミン製剤年間使用量についても、2013年と2016年では、約2.7万gから約1.8万gと34.3%減少し(図2A)、患者あたりのアルブミン製剤使用量についても有意に減少した($p < 0.001$) (図2B)。また、等張アルブミン製剤と高張アルブミン製剤に分けて、使用量を比較したところ、等張アルブミン製剤使用量

は31.5%減少、高張アルブミン製剤使用量は約37.2%減少していた(図2C、2E)。

さらに、手術当日と手術翌日以後に分けた使用量の比較では、等張アルブミン製剤の手術当日の使用量は7,362.5gから5,400gと26.7%減少、手術翌日以後も4,937.5gから3,025gと約38.7%減少した。患者あたりでは、等張アルブミン製剤の手術当日の使用量は 41.1 ± 48.9 gから 30.6 ± 43.8 gと有意に減少($p = 0.006$)したが、手術翌日以後では有意差を認めなかった(図2C、2D)。また、高張アルブミン製剤の手術当日の使用量は4,512.5gから3,223.5gと約28.6%減少、手術翌日以後は10,101gから5,955.5gと約41.0%減少した。患者あたりでは、高張アルブミン製剤の手術当日の使用量は 25.2 ± 15.8 gから 18.0 ± 14.6 gと有意に減少($p < 0.001$)、手術翌日以後も 56.4 ± 191.2 gから 33.3 ± 110.2 gと有意に減少した($p = 0.003$) (図2E、2F)。

3. 血液製剤使用量の比較

対象症例の赤血球製剤(RBC)、新鮮凍結血漿(FFP)、濃厚血小板(PC)の患者あたりの使用量を比較した。200ml 献血由来を1単位とした患者あたりのRBC使用量の平均値は 24.7 ± 30.9 単位から 19.8 ± 27.2 単位へ有意に減少した($p = 0.006$)。FFP使用量は 23.4 ± 20.4 単位から 16.8 ± 17.3 単位に、PC使用量は 31.8 ± 49.1 単位から 20.0 ± 25.7 単位に有意に減少した(いずれも $p < 0.001$) (図3A、3B、3C)。2013年および2016年の対象症例におけるFFP/RBC比は0.95および0.85、同様にALB/RBC比については6.09および5.00となり、いずれも若干の改善がみられた。

4. 体外循環時間と手術時間および術中出血量の比較

対象症例の体外循環時間と手術時間および術中出血量を比較した。体外循環時間は、 5.3 ± 2.4 時間から 4.3 ± 2.2 時間に有意に短縮し、手術時間も 10.6 ± 4.8 時間から 8.5 ± 3.8 時間に有意に短縮した(いずれも $p < 0.001$)

表1 患者背景

	2013年 (n=179)	2016年 (n=178)
男性：女性	109：70	113：65
年齢中央値(範囲)	61(0～85)	61(0～87)
疾患別症例数		
先天性心疾患	18	21
弁膜症	62	77
心筋・心内膜疾患	22	19
大動脈瘤・大動脈解離	58	39
虚血性心疾患	12	11
その他	7	11

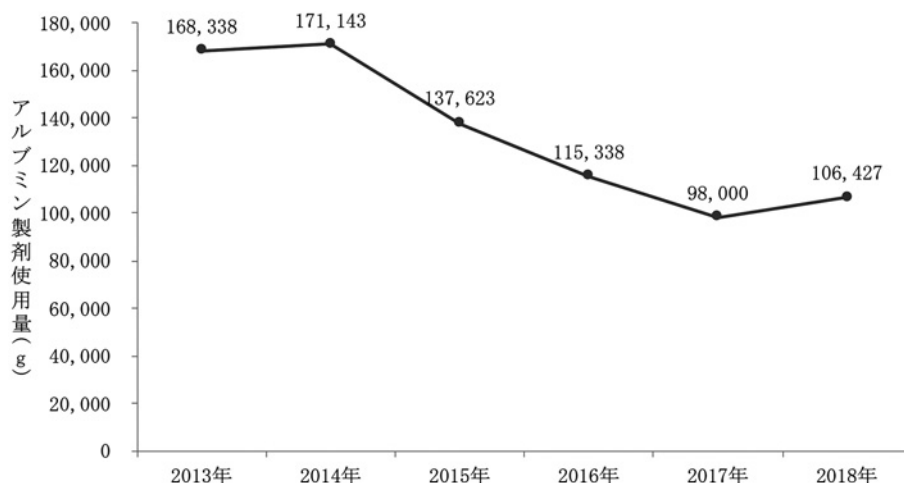


図1 当院の年間アルブミン製剤総使用量の年次推移

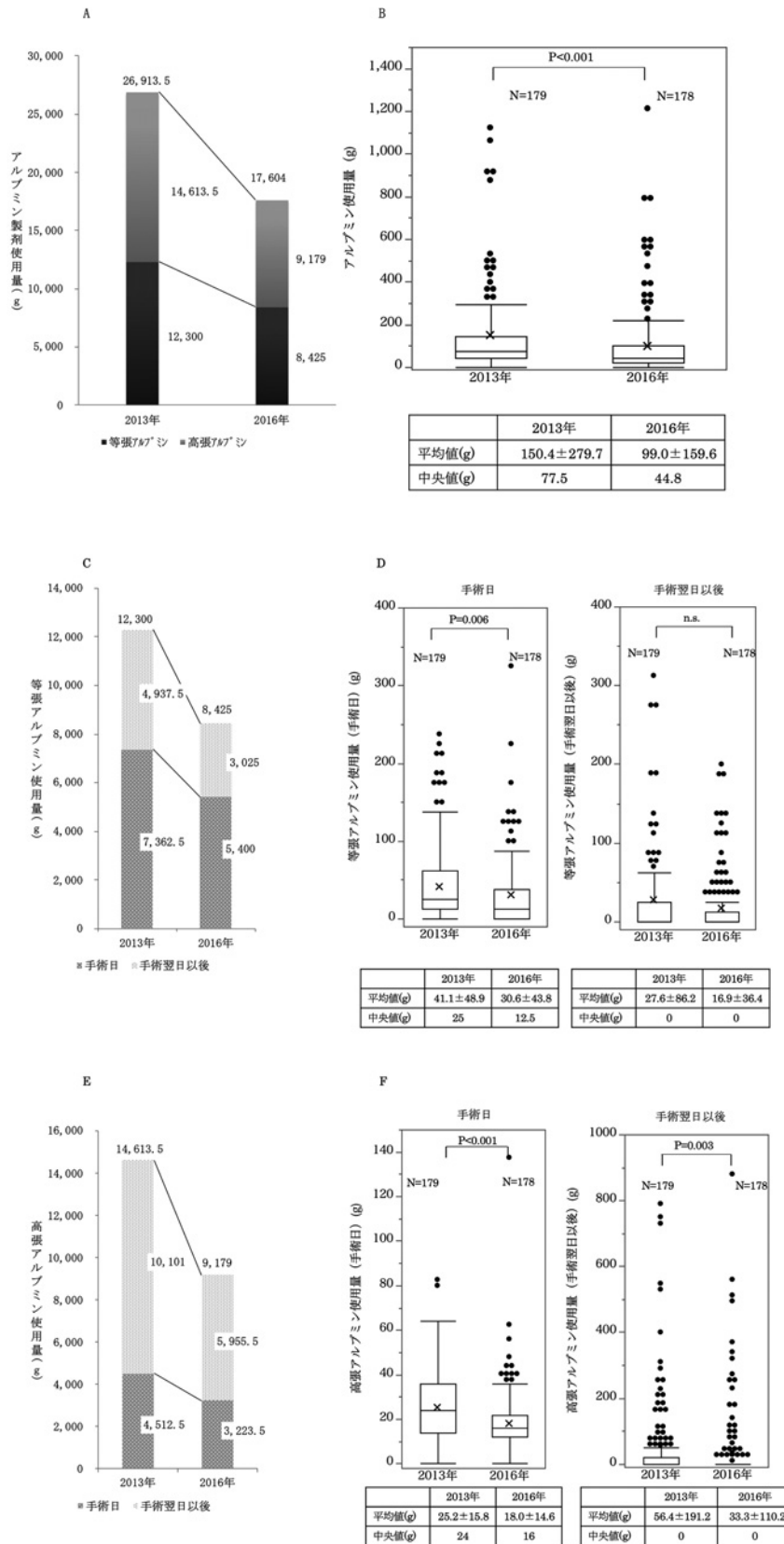


図2 心臓血管外科での等張及び高張アルブミン製剤使用量の変化 (A: 2013年及び2016年のアルブミン製剤使用量 B: 2013年及び2016年の患者1人あたりのアルブミン製剤使用量 C: 2013年及び2016年の等張アルブミン製剤使用量 D: 2013年及び2016年の患者1人あたりの等張アルブミン製剤使用量 E: 2013年及び2016年の高張アルブミン製剤使用量 F: 2013年及び2016年の患者1人あたりの高張アルブミン製剤使用量)

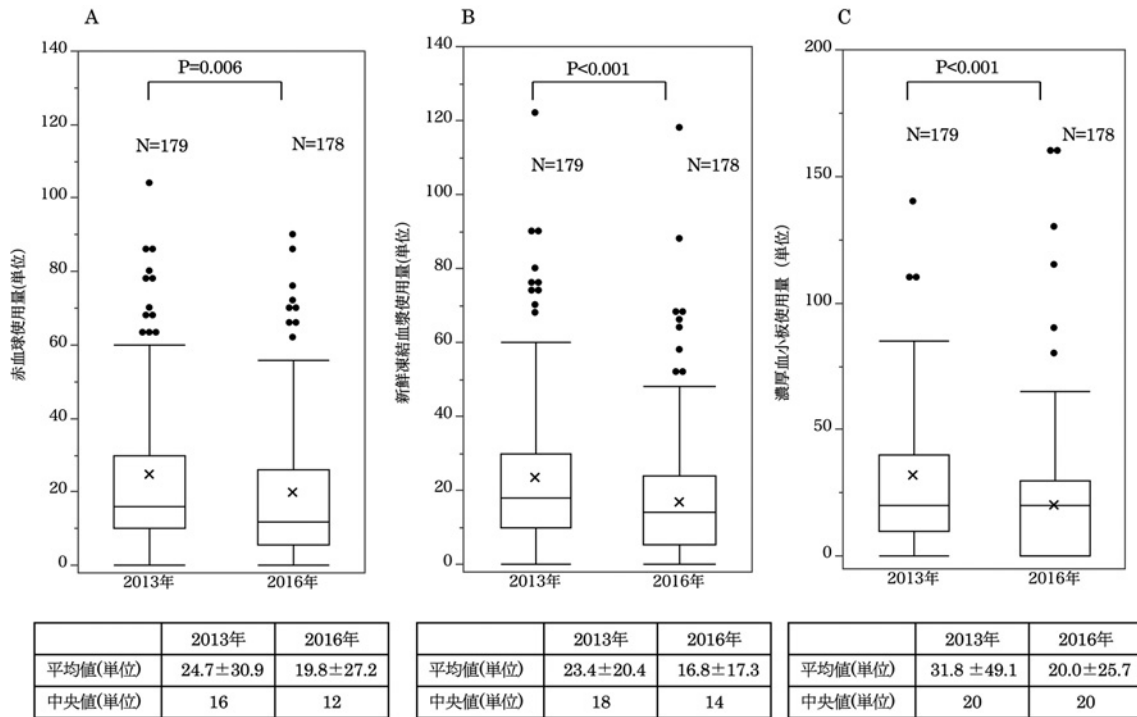


図3 術中使用された血液製剤使用量の比較 (A: 赤血球製剤 B: 新鮮凍結血漿 C: 濃厚血小板)

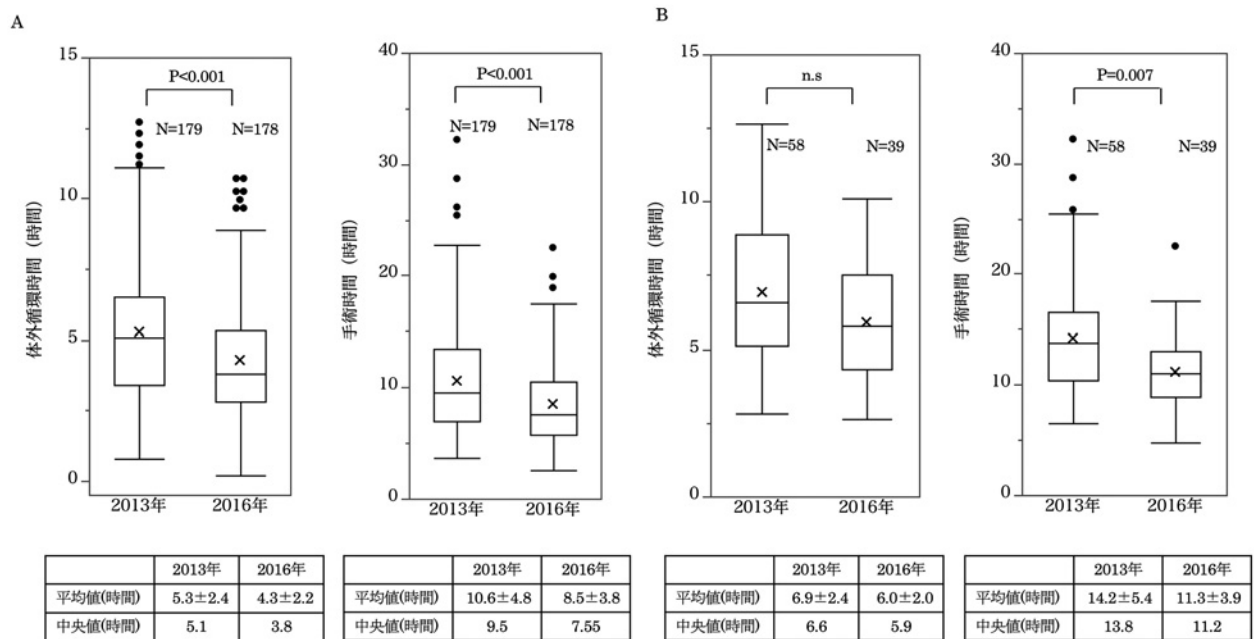


図4 体外循環時間及び手術時間の比較 (A: 対象症例全体 B: 大動脈瘤及び大動脈解離症例)

(図4A). 出血量についても、 $2,531.7 \pm 2,945.1\text{ml}$ から $1,834.1 \pm 2,110.1\text{ml}$ に有意に減少した ($p=0.006$) (図5 A). 術式や主たる術者の変更はない中、これらの改善がみられたことから、より均一な条件で比較を行う目的で、手術侵襲度が高く手術時間の長い大動脈瘤及び大動脈解離手術に限定して解析を行ったところ、体外

循環時間は 6.9 ± 2.4 時間と 6.0 ± 2.0 時間で有意差を認めなかったが、手術時間は 14.2 ± 5.4 時間から 11.3 ± 3.9 時間へと有意に短縮していた ($p=0.007$) (図4B). 出血量については、 $3,588.2 \pm 3,435.8\text{ml}$ から $2,691.6 \pm 2,377.3\text{ml}$ で、ばらつきが大きく有意差は認めなかったが、中央値では $2,626.5\text{ml}$ と $1,780\text{ml}$ で、約 800ml の差があっ

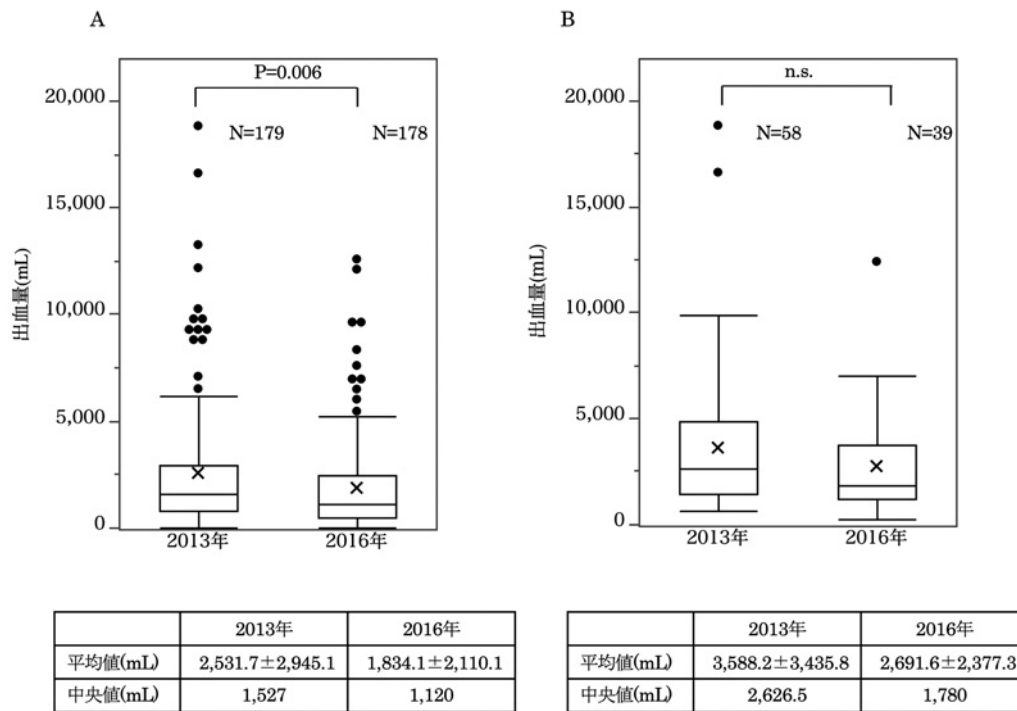


図5 出血量の比較 (A：対象症例全体 B：大動脈瘤及び大動脈解離症例)

表2 術後合併症発症数

	2013年 (n=179)	2016年 (n=178)
縦隔炎	2	5
敗血症	16	21
心嚢液貯留に対する心嚢ドレナージ	4	5
再開胸止血術	4	4

た (図5B).

5. 術後合併症の比較

術後合併症の種類と発症数を示す (表2). 縦隔炎の発症数, 起因菌の同定された敗血症例数, 心嚢液貯留による心嚢ドレナージ施行数, 再開胸止血術施行数に関して, いずれも有意差は認めなかった.

6. 術後在院日数と在院死亡数の比較

ICU入室日数, 術後在院日数, 在院死亡数を比較した. ICU入室日数の平均値は同等であったが, 中央値は6日から5日となった (図6A). 術後在院日数平均値は, 45.0±38.5日から43.1±41.4日に短縮した (p=0.014) (図6B). また在院死亡数 (死亡率) は, 2013年13例 (7.3%), 2016年11例 (6.2%) で, 有意差を認めなかった.

考 察

一般的に等張アルブミン製剤は出血時等の血圧維持の目的, 高張アルブミン製剤は難治性浮腫あるいは胸腹水のコントロール目的で投与されるため, 心臓血管

外科では, 手術当日に等張アルブミン製剤の使用が, 手術翌日以後には患者病態改善のための高張アルブミン製剤の使用が多いと考えられる. 手術当日の等張アルブミン製剤使用量の減少の要因としては, 出血量の減少のほか, 2013年10月より市販された第三世代 HES (ボルベン®) の導入による影響が考えられる. 第三世代 HES は, 第二世代 HES に比べ腎機能に与える影響や凝固系へ与える影響が少ないとされ⁴⁾, 第二世代 HES の投与量上限が 20ml/kg であるのに対し, 第三世代 HES では 50ml/kg とより多くの量が投与可能となった. 今回の対象症例における術中のボルベン®使用例を確認したところ, 2013年は3例 (1.7%) であるのに対し2016年は129例 (72.5%) と増加しており, 等張アルブミン製剤の使用量減少の一大要因と考えられた. 一方, 手術翌日の高張アルブミン製剤使用量の大幅な減少は, WG 活動により, 医師が患者の状態を元に必要最低限のアルブミン製剤投与を行う意識の向上によるものが考えられた.

アルブミン製剤の使用適正化と投与量削減に伴う臨床的アウトカムへの影響に関して, 比留間らは自施設と他施設のアルブミン製剤の使用量を比較し, 死亡率に有意差がなかったことを報告した⁵⁾. また伊勢らは救命救急センターに入院を要する重症患者を対象に研究を行い, 1カ月1患者にアルブミン製剤 150g (その後100g) 以上投与した時に「アルブミン適正使用評価シート」の記載を義務付けることで年間使用量が減少し, かつ予後には影響しなかったと報告している⁶⁾. 食道癌

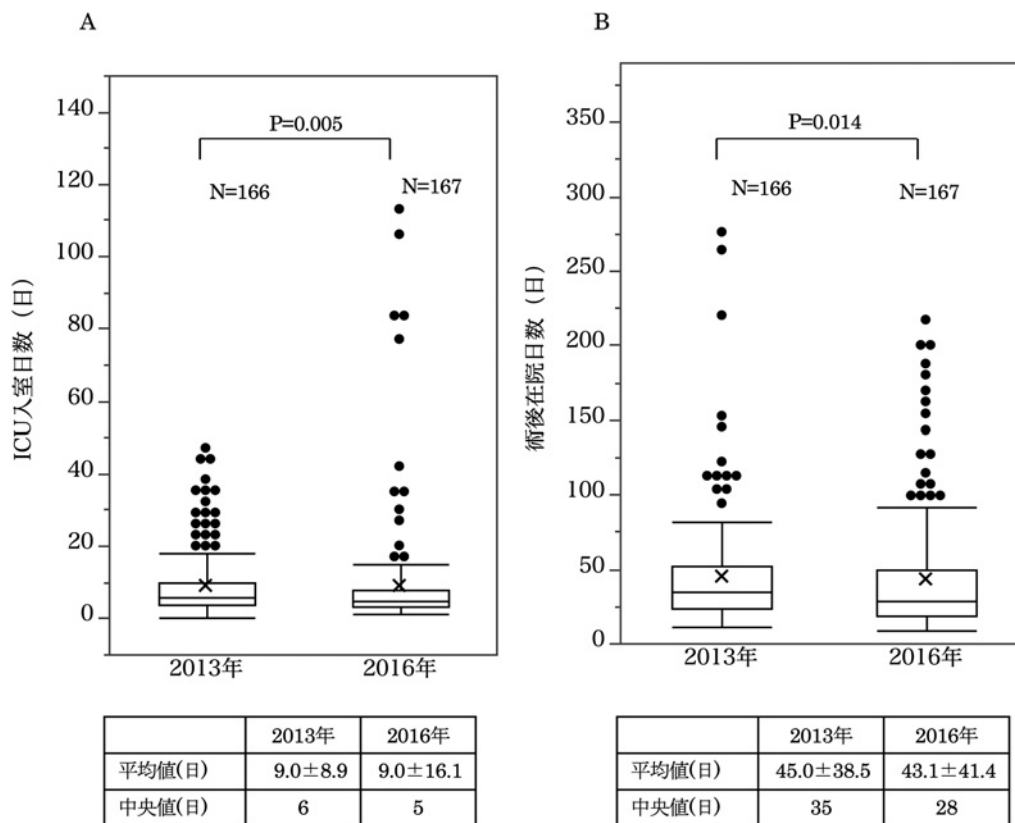


図6 A: ICU入室日数の比較 B: 術後在院日数の比較

術後患者に対するアルブミン製剤の使用量に関する報告でも、使用量が減少しても、ICU入室日数、人工呼吸時間、病院死亡率に有意差を認めなかった⁷⁾。心臓血管外科領域は特にアルブミン製剤の使用が多い診療科であるが、これまでアルブミン製剤使用適正化活動による投与量削減と臨床の予後に関する報告はなかった。今回解析した心臓血管外科の開胸手術患者において、術後合併症、ICU入室日数や術後在院日数、在院死亡数を比較した結果、心臓血管外科領域においてもアルブミン製剤の使用量減少に伴う負の影響は認められなかった。

血液製剤の使用量減少および出血量減少の要因としては、2013年と2016年では術式や主たる術者の変更等はなく、2014年8月にFFP-LR480製剤より院内調製したクリオの供給を開始した以外、止血効果を有する薬剤の導入もなかったことから、クリオ導入の影響が考えられた。クリオの投与基準は、フィブリノゲン値が150mg/dl以下、または出血の状況から間もなく150mg/dl以下になると予想される場合で、投与前の緊急凝固検査実施を必須とし、患者とABO同型を3袋ずつ投与して、効果不十分であれば追加可能としている⁸⁾。また、クリオを投与した症例は全例輸血療法委員会でも適正使用であったかを確認している。2016年の対象症例178例のうち、37例(20.8%)でクリオ計144本が使

用されていた。心臓血管外科の手術では人工心肺離脱後のタイミングでクリオを使用するが、大動脈瘤及び大動脈解離手術において、体外循環時間に有意差がなく手術時間のみに有意に短縮していたことは、人工心肺離脱から手術終了までの時間短縮を意味する。すなわちクリオ投与により止血が早期に得られたことで手術時間が有意に短縮し、RBC、FFP、PC使用量が全て減少したと考えられる。山本らは、術中出血に対するクリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果を検討した論文で、4,000mlの術中出血を認めたか、赤血球製剤20単位以上の大量輸血を行なった胸部大動脈瘤手術例を取り上げ、2007年～2008年の25例(うち21例でクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン製剤投与あり)と、それらの投与がなかった2005年～2006年の24例を比較している⁹⁾。術中出血量は、前者の平均出血量は3,764mlで、後者の平均出血量5,647mlと比較し約33%減少し、術中輸血量も23%減少したと報告しており、今回の報告でも同程度の輸血量の減少が認められた。2020年4月の診療報酬改定により、クリオの院内調製が認められたのは本邦の輸血医療において大きな前進であり、必要な症例にはさらに広く使用できるよう、市販製剤としての認可、もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の適応拡大が望まれるところである。

結 語

心臓血管外科領域においても、アルブミン製剤の使用量減少によって、術後合併症頻度、輸血量、手術時間、術後在院日数、在院死亡数等の臨床的アウトカムに負の影響は認めなかった。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容は第67回日本輸血・細胞治療学会(2019年、熊本市)において報告した。

文 献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針(改定版) 薬生発 0325 第1号. 平成31年3月.
- 2) 安村 敏, 松本雅則, 牧野茂義, 他：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(第2版). 日本輸血細胞治療学会誌, 64(6)：700—717, 2018.
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局：輸血療法の実施に関する指針(改訂版) 薬生発 0331 第31号. 令和2年3月.
- 4) 宮尾秀樹：「術前, 術中, 術後におけるアルブミン製剤適正使用をめぐる諸問題」周術期輸液としての第3世代HES. 外科と代謝・栄養, 52(5)：219—226, 2018.
- 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(5)：596—603, 2009.
- 6) 伊勢雄也, 田近賢二, 久志本成樹, 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使用量ならびに患者アウトカムに及ぼす影響. 日本輸血細胞治療学会誌, 58(1)：33—41, 2012.
- 7) 大橋祥文, 後藤幸子, 高橋りょうこ, 他：食道癌術後患者におけるアルブミン製剤適正使用厳守による影響の検討. 日本集中治療医学会雑誌, 16(4)：465—469, 2009.
- 8) 細川真梨, 岩木啓太, 伊藤智啓, 他：「クリオプレシピテート院内作製プロトコール」に準じて調製した同種クリオプレシピテートの品質検討結果. 日本輸血細胞治療学会誌, 65(1)：93—97, 2019.
- 9) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他：術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 56(1)：36—42, 2010.

EFFECT OF REDUCTION OF ALBUMIN ADMINISTRATION ON CLINICAL OUTCOMES OF CARDIOVASCULAR SURGERY

Osamu Seki¹, Ayuko Narita¹, Tomohiro Itoh¹, Mari Hosokawa¹, Tatsuyuki Gohno¹, Keita Iwaki¹, Natsuko Ishioka¹, Machiko Abe¹, Yuko Sato¹, Masatoshi Akiyama², Minami Yamada-Fujiwara¹ and Hideo Harigae¹

¹Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Tohoku University Hospital

²Division of Cardiovascular Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Keywords:

albumin products, appropriate usage, clinical outcome, cardiovascular surgery, cryoprecipitate