

# 開会の挨拶

群馬大学医学部附属病院 輸血部 横濱 章彦（代表世話人）

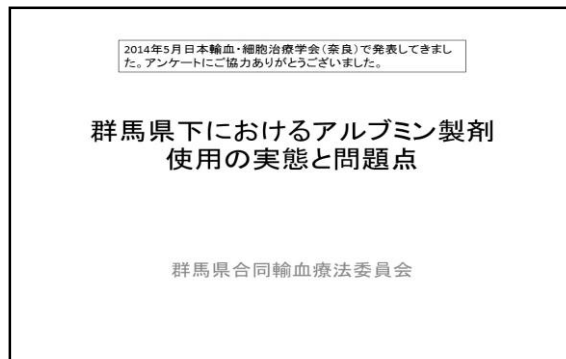
こんばんは。群馬大学附属病院輸血部の横濱と申します。今日はお忙しい中、  
天気が悪く足元の悪い中、これだけたくさんの方にお集まりいただきまして本  
当にありがとうございます。

これから平成26年度の群馬県合同輸血療法委員会講演会を始めたいと思いま  
す。今日は、東京医大八王子医療センターからアルブミンのエキスパート、田中  
先生をお迎えしてお話を伺います。有意義な役に立つお話を伺えるものと思  
いますので、最後までぜひご参加いただければと思います。以上です。

# 群馬県下におけるアルブミン製剤

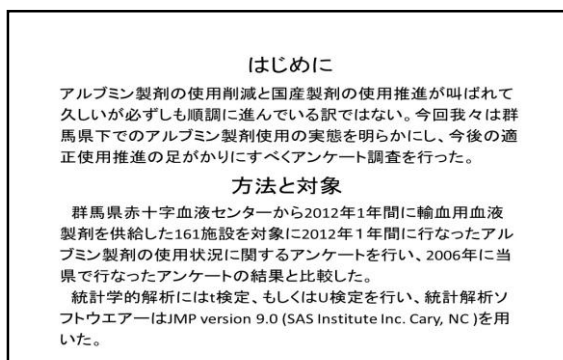
群馬大学医学部附属病院 輸血部 横濱 章彦

## 【スライド1】



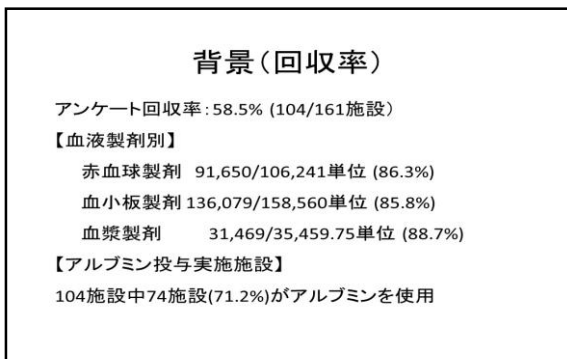
では引き続きまして、横濱のほうから最初お話しさせていただきます。群馬県合同輸血療法委員会では、ここ数年アンケート調査を実施しています。去年はアルブミン製剤に焦点を当てまして、アンケートに答えていただきました。アンケートにお答えいただいた施設の先生方、あるいは担当者の方、大変ありがとうございました。一部抜粋しまして日本輸血細胞治療学会で発表してまいりましたので、それを更にダイジェストにしたものを発表させていただきますと思います。

## 【スライド2】



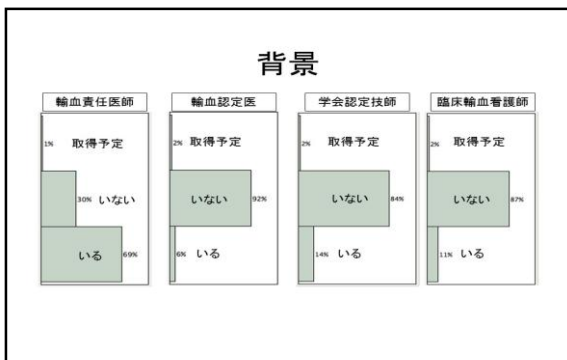
アルブミン製剤の問題点というのは、使用量の削減と国産製剤の使用推進が叫ばれていますが、なかなかうまくいっていないというのが現状です。今日も、おそらく田中先生からお話があると思いますが、とりわけ群馬県下ではどのような実態になっているのかということでアンケート調査をさせていただきました。

【スライド 3】



血液センターから血液製剤を供給している161施設にアンケートを採ったところ、104施設から回答を得ました。回収率は58%です。その104回答施設は県内の血液使用状況を見ると86%ぐらいの血液を占めています。その104施設のうちに、74施設(71.2%)でアルブミンが使用されていました。

【スライド 4】



背景はいろいろありますが抜粋して疑問に感じたところを挙げました。輸血責任医師というのは、普通は血液製剤を使う施設は決めてくださいということになっていますが、「いる」が7割位の施設です。

輸血療法委員会も、一応、国のほうは、やりなさいということになっていますが、群馬県はそれが大体9割弱で、何かここにいつも15~20%位の開きがあります。また、委員会があるのにその委員長は責任医師ではない、ちょっと変わった現象です。あとは認定医がいるといいだろうとか、輸血学会の認定技師さんがいると削減が進むだろうとか、最近は臨床輸血看護師という制度がございまして、そういう方がいるところはやはりいいのではないかとということで見られるのですが、形が3つとも似ているので、たぶん同じ施設が同じような答えをしていると思います。この傾向は数年変わっていないので考え方が固定してしまったのかと、ちょっと危惧しているところです。

【スライド 5】

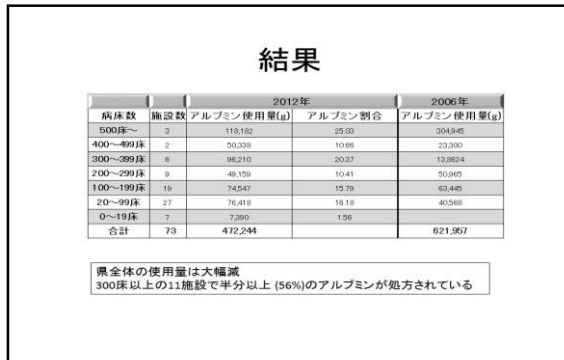
**背景**

病床数	全体	アルブミンあり(病床数ごとの割合%)	アルブミンなし
500床~	3	3 (100)	0
400~499床	2	2 (100)	0
300~399床	6	6 (100)	0
200~299床	9	9 (100)	0
100~199床	21	19 (90.5)	2
20~99床	34	27 (79.4)	7
0~19床	29	7 (25.0)	20
平均病床数	118.7	156.4*	28
病床数中央値	80	100*	19

\*p<0.0001

アルブミン製剤を使用している施設と、使用していない施設と、病床別に分けるとこの様な施設数になります。当然アルブミンを使っている施設は、有意差を持って病床数は多いということです。

【スライド 6】



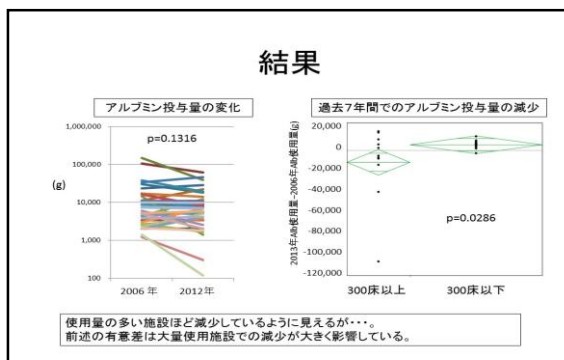
結果です。左が 2012 年、右が 2006 年の前回の調査です。この時の調査対象の病院は、圧倒的に 2012 年のほうが多いです。2006 年は 40 病院ぐらいだと思います。これに比べても全体の使用量は大幅に減っているのです、群馬県全体では大幅にアルブミンの使用量は減っているというのが実態かと思えます。ちょっと面白いというか、当たり前なのかもしれませんが、300 床以上の病院で大体半分が使われているというのが現状です。たった 11 の病院で、群馬県の半分位のアルブミンが使われています。群馬県では年間アルブミンを 472kg 使っています。ものすごい量です。

【スライド 7】



更に、病床数の多い施設が減っているのかと思って病床数で分けてみました。例えばアルブミンの使用量の変化は 2006 年から 2012 年を引いたり、あるいは病床数当たり直して、病床数が多い施設、少ない施設、この 2 つの群で差があるのかを見ると、あまり差がないのです。赤血球比だけを取ってみると、結構大きい病院は減っているような印象があつて、ぎりぎり有意差が出るというように、実は病床数で統計学的な差は少なくとも出ないということが分かりました。これはなぜか。

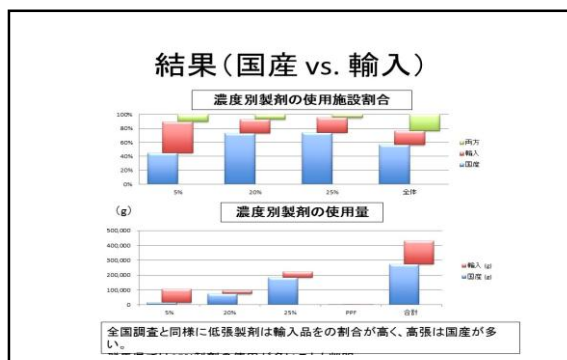
【スライド 8】



こうやって 2 つの年限で病院をマッチさせてみると、確かに非常に多いところが何となく減っているようにも見えますが、それを今度は散布図にすると右図のようになります。300 床以上の病院は、0 というのは 2 つの年限でプラスマイナス 0 ということなので、減っているところは確かに多いです。

300床以下ですと、0よりは上のところが多く、増えているところが多いかなという気がします。ただこれも何か有意差が出るわけではございません。要は、群馬県がぐっと減ったのはどこかというところ、使用量の大きい施設の、減少の大きいこの数字がどうも影響したのだらうということです。言わずもがなで、これだけ使用量が多いとどこの病院であるか分かってしまいます。

【スライド9】

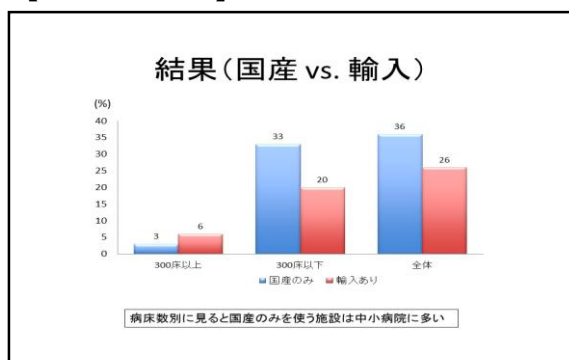


今度は使用量ではなく、国産あるいは輸入ものということで見ます。低張製剤というのは、銘柄といいますか、製品の問題もあるのかもしれませんが、どうしても輸入製剤を使っている施設が多いです。高張製剤に関しては、国産を比較的使用している施設が多いということ、

これはいい傾向かなと思います。

使用量を見ますと、アルブミン製剤はどの使用量が一番多いかというところ、群馬県では25%の国産製剤の使用量が一番多いのです。国産、輸入ものという話は置いておいて、使用量に関しては25%よりも20%を使ったほうが当然絶対数は減ります。1バイアル当たり2.5g減ります。こういうところは、もし減らしたいと考えていらっしゃる病院があるのであれば、やはり20%に落とすというのは1つの方法かなと思いました。

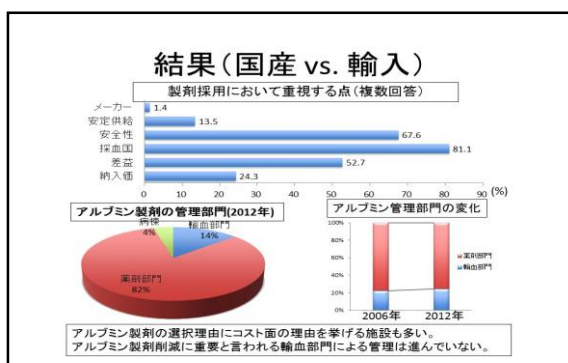
【スライド10】



病床別に見ますと、例えば300床以下の病院ですと、国産のみというところが33%、輸入ものと国産の両方あるか、あるいは輸入ものしかないかでは20%で、実は300床以下の小さい病院のほうが国産を使う比率は高いのです。国産のほうが当然価格は高いわけで、ここら辺のことを考えると比較的

小さい施設で国産の使用率が高いのは、なぜなのかと思いました。

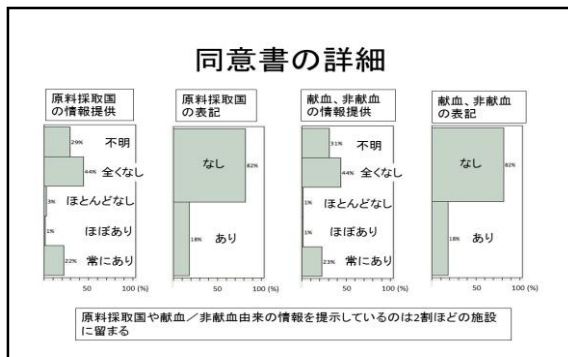
【スライド 11】



国産と輸入ものは、どのような基準で選んでいるかという点、いろいろ理由があるとは思いますが、採血国で選んでいるところもありますが、差益と納入価で選んでいるものも足すと採血国に迫るぐらいの勢いで、やはり利益というものは考えているのかと思います。

あとは、アルブミン製剤の管理です。日本は、何となく伝統的に薬剤部がやっているところが多くて、群馬県もほとんど薬剤部です。これが2006年と2012年でどう変わったかという点、実はほとんど変わっていません。たった1施設だけが輸血部門で管理するようになりました。群馬大学もあまり人のことは言えませんが、やっとこの夏から輸血部門でアルブミン製剤を管理しようかなと思っていますが、アルブミン製剤が減らない理由の1つはこういうところにあるのかもしれない。

【スライド 12】



同意書です。同意書は必ず取っていただくことになっています。そこに例えば、原産国の情報が書いてあるかという点、「常にあり」は2割位あります。大体は「全くなし」「ほとんどなし」。また、実際に表記してあるかという点、「なし」が8割です。

献血、非献血についても情報を提供しているか、要するに同意書のとおりになっているかという点、これはほとんど言っていないです。それを表記してあるかという点、8割が「なし」ということで、こういうところも国産を推進するという意味では改善したほうがいいのではないかと考えます。

## 【スライド 13】

### まとめ

- ✓ 群馬県内のアルブミン使用量は2006年に比較して2012年では大幅に減少していた。
- ✓ 主に300床以上の大規模施設での減少量が多いが、一部の施設による影響が考えられた。
- ✓ 25%製剤の使用が最も多く、改善の余地が見られた。
- ✓ 国産の比率は製剤ベースで67.7%であり、むしろ小規模施設で多く国産が使われる傾向にあった。
- ✓ 同意説明文書には採取国、献血／非献血の情報が多くの場合盛り込まれておらず、改善点であると思われた。

以上まとめますと、群馬県内のアルブミンの使用量は大幅に減少していましたが、主に300床以上の大規模な病院での減少が多かった。25%製剤を使っているところも多く認められまして、減らすということを考えるのであれば、そういうところも改善の余地がある。

あとは、国産製剤はなぜか小規模病院のほうが多く使われている傾向にあります。国産を増やすという意味では、同意書の中に採血国であるとか、献血/非献血の情報とは盛り込むべきではないかと思いました。

以上、今年の5月輸血学会発表からの報告でした。失礼いたしました。

## アルブミン製剤の適正使用と国内

東京医科大学八王子医療センター 臨床検査医学科 准教授 田中 朝志

**座長・横濱** 引き続き私が座長を務めさせていただきます。恒例ですので、田中先生のご略歴を紹介したいと思います。

田中先生は、現在東京医科大学の八王子医療センター、臨床検査医学科の准教授でいらっしゃいます。輸血部長をなさっておられます。先生は、昭和 61 年に東京医科大学をご卒業されまして、臨床病理学教室にご入職されました。平成 5 年からアメリカの赤十字社の研究所へご留学をされて、平成 7 年にお帰りになっています。平成 9 年から現在の東京医科大学八王子医療センターに講師として赴任されまして、平成 20 年に准教授に昇進されております。

所属学会は、日本輸血・細胞治療学会の評議員、日本血栓止血学会評議員など、様々な学会で評議員や会員としてご活躍しております。そのほか、今日も少しお話が出るかと思いますが、例えばアルブミン製剤の使用基準、決定に係わる委員や、厚生労働省薬事・食品衛生審査会専門委員、あるいはこの合同輸血療法委員会の東京版である東京都輸血療法研究会の座長をなさったり、輸血関係で非常に幅広くご活躍です。

ご趣味はというと、実はこのスマートな体に似合わずお相撲でして、学生の頃、相撲部に所属していらっしゃったということで、大変日本的な方です。

私は輸血の世界に身を投じるといいますか、入りましてまだ 3 年半、4 年ぐらいのときに、田中先生は、アルブミンの日本のリーダーとして、誰にも知られた大変著名な先生でした。今日は、ここに書いてあるように、「アルブミン製剤の適正使用と国内自給」というお話をいただいております。先生、よろしくお願ひします。



## 【スライド 1】

**アルブミン製剤の  
適正使用と国内自給**

東京医科大学八王子医療センター  
輸血部  
田中朝志

2014年 6月11日

横濱先生、丁寧な紹介ありがとうございました。私はアルブミンのエキスパートとご紹介いただきましたけれども、そんな大層なものではないのですが、かつて私の病院でもアルブミンの使用が非常に多くて、何とかしなければと思って改善を重ねてきたという経験があり、適正使用と国内自給に

ついては、かなり踏み込んでやってまいりました。

学生時代、相撲部というお話をいただきましたけれども、相撲には結構粘りが必要で、適正使用を進めるにも粘りが肝要だと思いますので、今までの私の経験を含めてお話しさせていただけたらと思います。

## 【スライド 2】

**本日の内容**

1. 国内自給・適正使用はなぜ必要か
2. 日本の輸血体制の実状
3. アルブミン製剤の適正使用のエビデンス
4. アルブミン製剤国内自給への要点
5. まとめ

今日の内容は4点です。「国内自給・適正使用はなぜ必要か」、釈迦に説法になるかもしれませんが、まずお付き合いいただき、次に「日本の輸血体制の実状」、これは先程横濱先生から群馬県の実状をお話しいただきましたが、日本全体の状況をお示しします。そして、「適正使用のエビデンス」、ガイドラインについては改訂作業中なので正式なものはお示しできませんが、私が考えた私案を少々お示ししたいと思います。最後に「国内自給への要点」をお示ししたいと思います。

今日の内容は4点です。「国内自給・適正使用はなぜ必要か」、釈迦に説法になるかもしれませんが、まずお付き合いいただき、次に「日本の輸血体制の実状」、これは先程横濱先生から群馬県の実状をお話しいただきましたが、日本全体の状況をお示しします。そして、「適正使用のエビデンス」、ガイドラインについては改訂作業中なので正式なものはお示しできませんが、私が考えた私案を少々お示ししたいと思います。最後に「国内自給への要点」をお示ししたいと思います。

## 【スライド 3】

**輸血はなぜ適正使用が必要か**

- 副作用が不可避  
リスク回避のための適正使用
- 国内献血による自給自足が原則  
血液法に則った適正使用
- 善意の献血者から得られる有限な資源  
倫理的な観点からの適正輸血
- 少子高齢化社会  
需給バランスからみた適正輸血

**\* アルブミン製剤ではコスト削減も可能！**

まず、適正使用がなぜ必要かという点を4点挙げました。アルブミン製剤も含めて原料は人の中の血液にありますから、通常の薬剤と比べて副作用はいろいろあります。ですから、使用しなければリスクは回避できるということで、なるべく少なくするのがよろしいかと思えます。

また、後で触れますけれども、血液新法の理念として、全ての血液製剤、アルブミン製剤とか血漿分画製剤も含めて国内献血による自給自足が原則となります。ですから、血液法に則って国内自給を進めるための適正使用も必要ですし、また元の血液というのは善意の献血者からいただける有限な資源になりますから、倫理的にも必要ということにもなります。また、これからは少子高齢化社会で、最近、若者の献血離れが進んでいますが、逆に血液製剤の使用量は増えておりますので、このままの状態が続くと足りなくなる、需給バランスが崩れるということもありまして、そういった面からも推進は必要と思います。

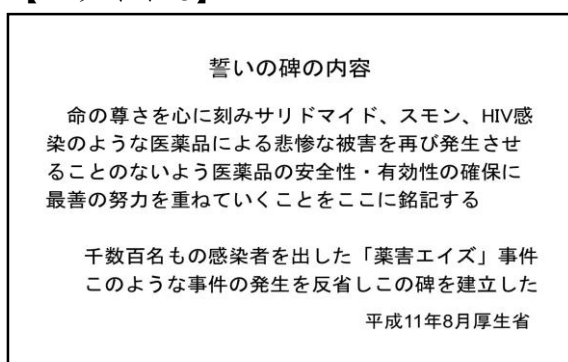
もう 1 つ、アルブミン製剤のコストは包括化されています。病棟での使用はまるめで、いくら使っても代金はいただけないということになっておりますので、病棟でのアルブミン使用を削減するということは、すなわち病棟の支出を減らす、コスト削減にもつながるということでもあります。

#### 【スライド 4】



これは「誓いの碑」です。実際にご覧になった方は少ないと思いますが、厚労省の中庭にぽつんと建っております。

#### 【スライド 5】



非常に大事なことが書いてあります。過去の薬害の反省を基に、「医薬品（血液製剤も含めて）の安全性・有効性の確保に最善の努力を重ねていくことをここに銘記する」。主に、薬害エイズ事件を反省して建てられたものです。

「千数百名もの感染者を出した」、非常に大変な事件である薬害エイズが 1980 年代前半に起こりまして、この事をわれわれ輸血医療の関係者は心に刻まないといけないということであえてお出ししました。

海外から輸入した血液凝固因子製剤で薬害エイズ事件は起こっていますから、

その反省を基にして血液新法の中にも国内自給という理念が生まれたと考えていただいて差し支えないと思います。

### 【スライド 6】

#### 薬害エイズの教訓

- 血液製剤の安全確保は安全な血液提供から始まる
- 責任の所在を明確にし、それぞれの立場で責務を果たす
- インフォームド・コンセントの重要性を認識し、実行する（患者視点で見て万が一有害事象がおこっても納得できる状況であること）

薬害エイズの教訓として3つ載せました。元はといえば、危険なウイルスが混入している血液から製剤を作ったということですから、安全な血液製剤を作るには、安全な血液提供者から血液をいただくということから始まります。

当時は、血液に関する法律は曖昧なものしかありませんでしたので、責任の所在を明確にして、それぞれの立場で責務を果たすということも大事です。血液製剤に対して責任を負っている者として、主に国とメーカーとわれわれ医療従事者とあるわけですが、それぞれの立場で血液新法に記載されている責務をしっかりと果たすということです。

そしてもう1つ、インフォームド・コンセントの話も先程横濱先生の話の中に出てまいりましたが、その重要性を認識して、実行するというのも大切です。

実際に医療現場にいますと、インフォームド・コンセントを本当の意味で確実に実行するという事は大変難しいことです。なぜかという、やはり医療従事者、特に医師は忙しいからです。輸血の同意書は今かなり細かいことまで説明することが要求されていて、A4版の1ページには収まらないです。少なくとも2ページ分位、あるいは病院によっては4~5ページということもあるでしょうけれども、そういったものを全部満遍なく説明するという事は難しい。でも重要性をきちんと認識して、なるだけ理想に近い形でやっていくという姿勢を求められるということでもあります。

### 【スライド 7】

#### 輸入/非献血の血液凝固因子製剤により 発生した医源性HIV感染症 (2011年全国調査)

血液凝固異常症患者(生存者)	6365人
HIV感染者	1432人
うち死亡者 (死亡率46.9%)	672人

具体的な数字もお示しします。全国調査のデータによりますと、HIVに感染した人は1,432人になっています。今ではHIV感染症は、いい薬が出たので、めったに死ななくなりましたけれども、当時は薬がなかったので、もうすでに半分近くの方が亡くなっているということでもあります。こういっ

た事実があったということは、ぜひ皆さんも知っておいていただきたいということでお出し致しました。

### 【スライド 8】

**ICの必須事項**

- 血液製剤の必要性と有効性
- 使用予定の血液製剤の種類と量
- 血液製剤を使用しなかった場合の危険性
- 緊急時の血液製剤の選択
- 血液製剤の副作用
- 血液製剤の代替療法
- 輸血の安全性確保のための検査
- 血液製剤の使用記録の保管
- 生物由来製品感染等被害救済制度について
- 血漿分画製剤の原料血漿の採血国、献血・非献血について

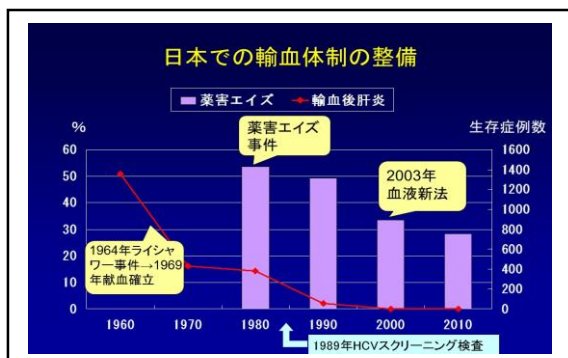
インフォームド・コンセントの必須事項は、たくさんあります。「血液製剤の必要性と有効性」から始まって、「使用予定の血液製剤の種類と量」、あるいは「血液製剤を使用しなかった場合の危険性」とか「代替療法」もそうです。

この下線を引いてある所は、以前の古いインフォームド・コンセントをお使いの所では、わりと入っていないことが多い項目としてお示ししてあります。「緊急時の血液製剤の選択」は、今では緊急時、赤血球輸血なら O 型がいいといわれていますけれども、それも当然インフォームド・コンセントの中に載せるべきであります。

また、検査技師で参加されている方が多いと思いますが、「輸血の安全性確保のための検査」はどういうものをやるのか。例えば輸血前に遡及調査に対応するための検体採取をして保存しておくことが多いと思いますが、それもやはりインフォームド・コンセンに明記すべきであると思います。

それから最後には「血漿分画製剤の原料血漿の採血国、献血・非献血について」というのも、やはり書くべきだろうと思います。もし皆さんの施設でこういったことが欠けていれば、ぜひ改訂をお考えいただいたらいいのかなということがあります。

### 【スライド 9】



これは日本での輸血体制の整備状況です。断片的にお示ししますが、わりと日本は事が起こらないと体制の整備が進まない国であります。古くは日本でも売血制度があった時代があります。1960年代、その時にはライシャワー事件、親日の大使の方が刺されて輸血したら肝炎になってしまったという事件がありました。その事件を契機として、5年後に献血制度が確立された

ということがありますし、先程の薬害エイズ事件、これが1980年代前半に起こりまして、ようやく20年後に血液新法が制定されたということがあります。ですから、日本の輸血体制は事件が起こるたびに整備されていったという歴史があるわけであります。

### 【スライド 10】

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律  
**血液新法** 2003年7月施行

- 第一条 目的  
血液製剤の安全性向上、安定供給、適正使用の推進のために必要な措置を講じる。
- 第三条 基本理念
  1. 血液製剤の安全性の向上
  2. 献血による**国内自給の達成**
  3. 血液製剤の安定供給の確保
  4. 血液製剤の**適正使用**
  5. 施策の策定と実施には公正の確保と透明性の向上

これが血液新法の中身です。基本理念の中で特にわれわれが意識しなければいけないのが、2番目「献血による国内自給の達成」ということと「血液製剤の適正使用」、これも理念に入っているのだということは、ぜひ知っておいていただきたいです。

### 【スライド 11】

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律  
**血液新法** 2003年7月施行

- 第八条 医療関係者の責務  
医師その他の医療関係者は基本理念に則り血液製剤の**適正な使用に努めると共に、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。**

第八条には「医療関係者の責務」が明記されていますけれども、適正な使用に努めるということと、安全性に関する情報の収集に努める、これは義務であるのご認識いただければと思います。

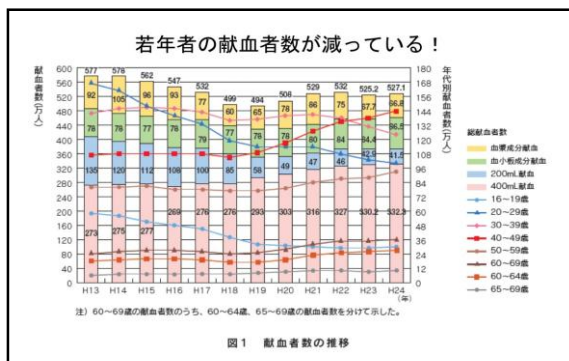
### 【スライド 12】

1. 国内自給・適正使用はなぜ必要か
2. **日本の輸血体制の実状**
3. アルブミン製剤の適正使用のエビデンス
4. アルブミン製剤国内自給への要点
5. まとめ

次に、日本の輸血体制の実状について少しだけお示しします。私は輸血学会のアンケート調査を担当しまして、皆さんの施設にも毎年分厚い依頼が来るとは思いますけれども、それを基にしていろいろデータをまとめています。この場を借りまして、ご協力いただいた皆さんには深謝したいと思います。

ます。

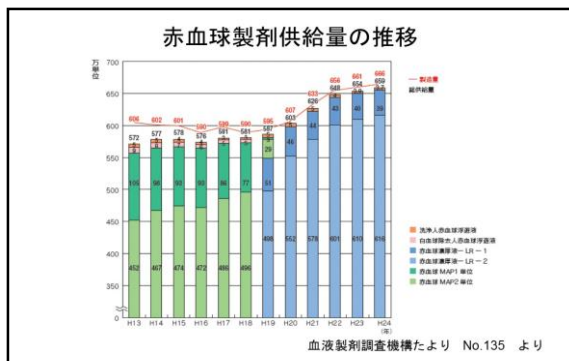
【スライド 13】



これは若者の献血者が減っている状況を示しています。特に 20 代は減っています。10 年ぐらい前まで、年代別で一番多い年代だったのですが、最近でも減り続けています。10 代に関しては、もともと 16 歳以上の人でないと献血はできませんから、そんなに多い人数ではないのですがやはり減っています。

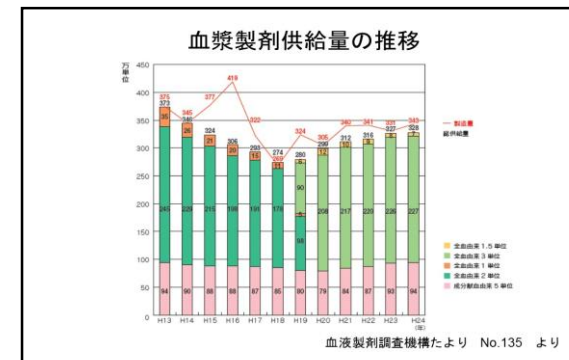
最近横ばいなので、もしかしたら日赤のキャンペーンが功を奏して、これから増えてくるのかもしれませんが、でも増えているとは言えない状況なので、もう少し献血に興味を持っていただいて、これから先の日本の輸血医療を支えていただく、そういう対策も必要ということでもあります。

【スライド 14】



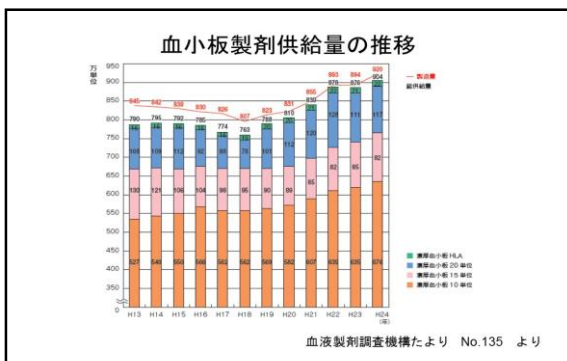
使う方は、ほとんどの血液製剤は増えています。赤血球についても、2007 年ぐらいから増え続けています。

【スライド 15】



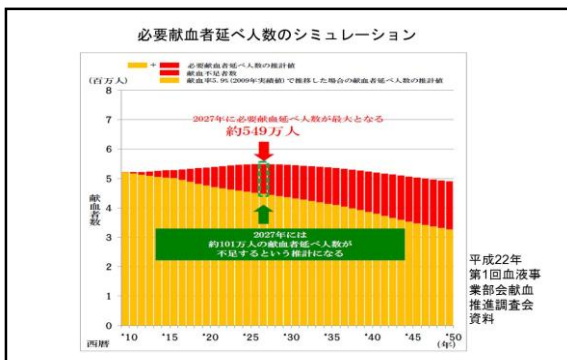
血漿は、以前は山程使っていたのが、おそらく適正使用で減ったと思いますが、これも 2007 年、2008 年ぐらいから増加傾向に転じております。

【スライド 16】



血小板も同じです。やはり 2007 年ぐらいから増加傾向に転じているという状況であります。

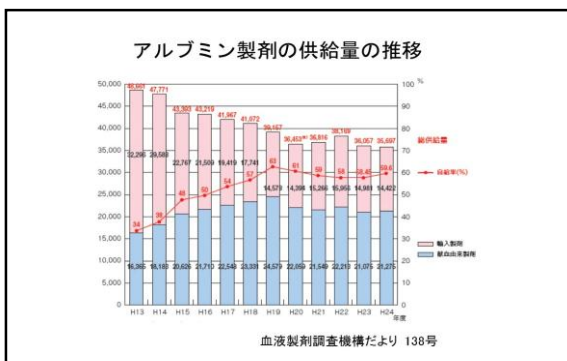
【スライド 17】



これは、もう 4 年前ですけれども、赤十字社の方がシミュレーションで出した数字です。このとおりに行くか分かりませんが、このシミュレーションによれば 2027 年、今から 13 年後には約 100 万人の献血が不足することです。ですから、こうならないようにするためには、国あるいは地方自

体も日赤も挙げて献血をしっかりと確保するということが大事ですし、われわれ医療従事者としてはやはり適正使用をしっかりと進めて、足りなくなるという時代は防ぐということが大事であります。

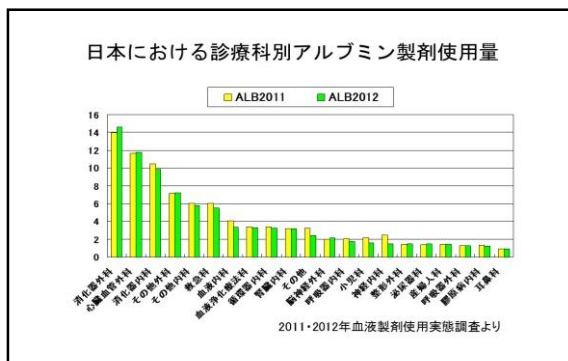
【スライド 18】



アルブミン製剤の供給量については、実はあまり増えていないのです。この棒グラフが全体の使用量で、上の部分が輸入製剤、下の部分が献血由来製剤です。総量として見ると、ここ 5 年ぐらいは横ばいなのです。以前は減り続けていたのが横ばいなので、これはどういう状態かは、なかなか解釈は

難しいところでありますけれども、ただ、ほかの血液製剤が全て増加傾向であるのに比べてアルブミン製剤は増えていないということは、皆様方各施設の適正使用のご努力も多少は実っているのかなと思います。

【スライド 19】

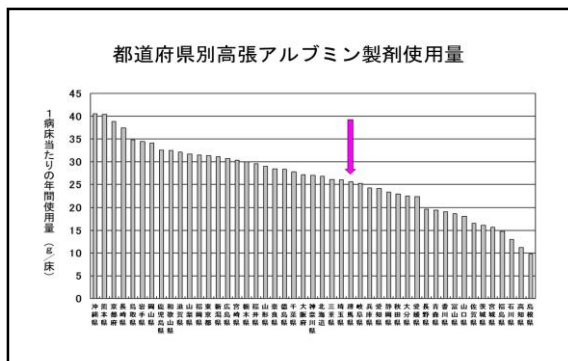


これは、日本における診療科別アルブミン製剤使用量を 2011 年と 2012 年と両方示しています。これは 1 ベッド当たりのアルブミンの使用量のグラフです。g/bed という単位になります。

診療科別に見ると、使用量が多いトップ 3 は、消化器外科、心臓血管外科、消化器内科と、消化器系と心臓外科というところになっております。この 2 年の推移を見ると、消化器内科は少し減っていますが、消化器外科、心臓血管外科は少し増えています。やはり外科系でかなり使用が多いということが、このグラフから見て取れるかと思えます。

診療科別に見ると、使用量が多いトップ 3 は、消化器外科、心臓血管外科、

【スライド 20】

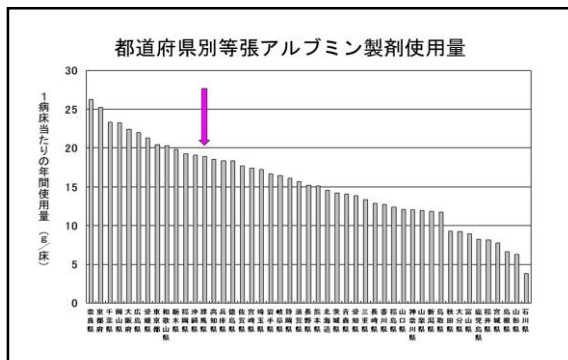


群馬県へ参りましたので、これは都道府県別のアルブミン製剤の使用量の比較です。この矢印の所が群馬県です。高張製剤で見ると、いいほうから数えて 20 番目ぐらいなので、皆さんの適正使用の努力も表れているものではないかと思えます。

毎年やっている輸血学会のアンケート調査に答えていただいた施設に限っての状況です。もしかしたら大病院が多くて、中小病院のデータが含まれていないかもしれません。先程横濱先生が調べられたデータとは、ちょっと違うという可能性もあります。

ただ注意が必要なのは、あくまで毎年

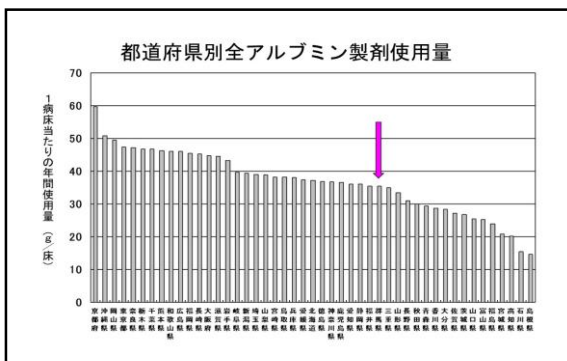
【スライド 21】



等張製剤については少し多いほうに入っています。これが先程の横濱先生のデータとずれるところではあります。



【スライド 22】



いうことであります。

トータルで等張製剤と高張製剤、両方足して全アルブミン製剤で見ると、いいほうから数えて 17 番目ぐらいです。これはおそらく皆様の適正使用の取り組みが、ある程度出ているグラフではないかなと思います。ですから、ぜひこれからも適正使用の推進については注意を払っていただければと

【スライド 23】

**輸血管理料**  
2006年新規保険収載、2010年4月一部改正、2012年4月一部改訂

	保険点数	管理料		施設基準 適正使用加算
		管理料 I 220点+120点	管理料 II 110点+60点	
医師配置		専任	○	}
検査技師配置		専従	○	
一元管理	輸血用血液製剤	○	○	
	アルブミン	○	×	
輸血検査24h体制		当直	○	
輸血療法委員会	年6回以上	○	○	
輸血副作用監視体制		○	○	
指針への遵守		○	○	
適正使用基準	FFP**/RBC	<0.54	<0.27	
	Alb***/RBC	<2.0	<2.0	

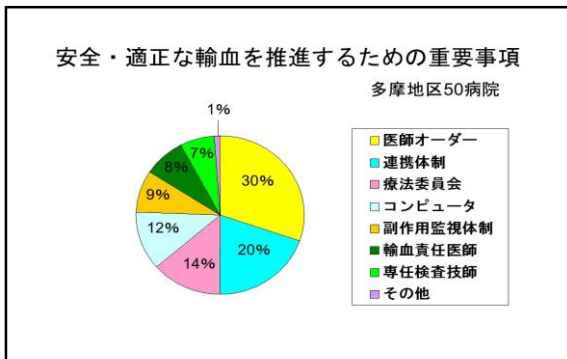
\* : 「輸血療法の実施に関する指針」「血液製剤の使用指針」  
\*\* : FFP=(全FFP使用量→血漿交換によるFFP使用量/2)  
\*\*\* : 単位:mg/L

準のほうは取れている所が多いと思います。

適正使用加算については、アルブミンや FFP が、基準を満たしていない所はあるかと思いますが、加算点 120 点と高いので、ぜひこれをモチベーションにして頑張っていただきたいと思います。

これは輸血管理料です。少し条件が緩和されて、2 年前からは施設基準だけで管理料が取れるようになりましたし、適正使用のこの基準に対して言えば、適正使用加算もいただけるということになっているわけです。2 年前からこの基準が緩和されてからは、おそらく大病院では、少なくとも施設基準

【スライド 24】



これはまた別のデータですが、私が勤めている八王子医療センターの周り、多摩地区といいます、そこで毎年1回勉強会をしております。地域のデータを検査技師の方から独自に集めていますが、「安全かつ適正な輸血を推進するための重要事項」は何ですかと聞いたところ、トップ3が、医師オーダーがおかしい、何とかしなければいけないというのが1位で、連携体制は、医師・看護師・薬剤師と輸血医療に関わる方の連携がもっと必要だというこ

これはまた別のデータですが、私が勤めている八王子医療センターの周り、多摩地区といいます、そこで毎年1回勉強会をしております。地域のデータを検査技師の方から独自に集めていますが、「安全かつ適正な輸血を推進するための重要事項」は何ですかと聞いたところ、トップ3が、医師

とと、3番目に輸血療法委員会の議論が低調で輸血部から発信する情報が広がらないというところがあるので、その辺が問題になってきます。でも何しろ問題なのは医師オーダーだ、これを何とかしなければ適正な輸血は進まないというのが共通認識だろうと思います。

### 【スライド 25】

1. 国内自給・適正使用はなぜ必要か
2. 日本の輸血体制の実状
3. アルブミン製剤の適正使用のエビデンス
4. アルブミン製剤国内自給への要点
5. まとめ

さて、これからが本題です。アルブミン製剤の適正使用のエビデンス、最近、特に10年ぐらいはいろいろなstudyがあります。日本ではあまりstudyがないのが残念ですが、海外でいろいろな大規模studyがあつてエビデンスが積み重ねられてきましたので、少しお示ししたいと思います。

す。

### 【スライド 26】

#### アルブミンの生理作用

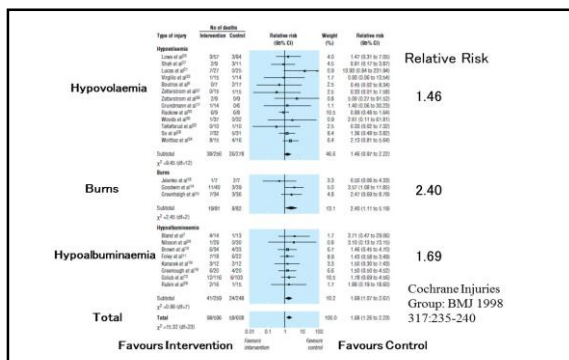
- 血漿膠質浸透圧の維持
- 生理活性物質や薬剤との結合・運搬
- 抗酸化作用、フリーラジカルの消去
- 血管の機能・構造に関連する効果  
capillary integrity  
vascular resistance

まず、アルブミンの生理作用です。皆さんご存じのとおり、「血漿膠質浸透圧の維持」というのは昔からいわれているもので、これは今でも当然必要なわけですが、それ以外に「生理活性物質や薬剤との結合・運搬」であつたり、「抗酸化作用、フリーラジカルの消去」、こういった機能も最近注

目されていて、アルブミンを投与することで、こういった毒物の結合・運搬とか、あるいは毒性作用のあるものを取り除いたりということで、臨床的な効果を発揮できるのではないかという分析もされています。

もう1つ、最近のトピックスが一番下に書いてあります「血管の機能・構造に関連する効果」です。英語の文献を見ると、capillary integrity とか、vascular resistance と書いてありますが、これは血管の統合性あるいは整合性と訳すものですが、毛細血管の機能であつたり、血管のresistance、つまり血管の緊張度をコントロールすることがアルブミンの機能として想定されているということです。後で詳しいことはまたお示し致します。

【スライド 27】



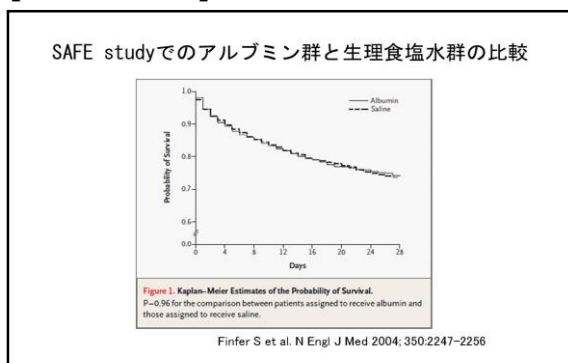
これは有名な study で、Cochrane のグループが 1998 年に出した、30 ぐらいの study の meta-analysis です。これで世界の人々が驚いたのは、例えば Hypovolaemia(循環血液量減少)、Burns(熱傷)、Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)、こういった従来アルブミン製剤の適応と考えられた病態

の study を総合して見ると、逆に死亡率の相対的なリスクが Hypovolaemia(循環血液量減少)は 1.4 倍に増える、Burns では 2.4 倍に増える、Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)でも 1.6 倍に増えると、こういう恐るべきデータが出たのです。

これを見た世界の方は大変びっくりして、全世界でこの文献が出た時にアルブミン製剤の使用量は非常に減りました。ただ日本では、輸血医療関係者は当然注目して、使用量を減らすべきだと思ったわけですが、日本全体としてはあまり減りませんでした。ですから、輸血に関するすごいエビデンスが出ても、それが一般の臨床医に伝わらない、教育しにくいということがあろうかと思うので、そういった最新の情報を一般の医療従事者に届けるという役目を皆さんぜひ担っていただきたいと思います。

ただ、この study には賛否両論があって、本当に正しいのかという批判があり、この後 meta-analysis が次々されたのですが、ある analysis ではアルブミンの投与によって死亡率は変わらないというデータも出ましたし、むしろアルブミン投与のほうが臓器不全合併率を改善するとのデータも出されました。三者三様で何が本当なのか分からない状態になりました。

【スライド 28】

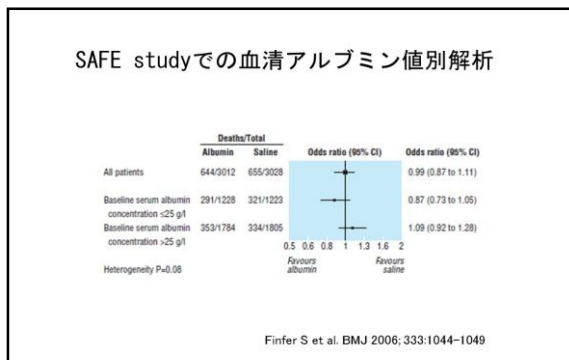


そこで決着をつけるために SAFE study という大規模の比較対照試験が実施されました。これはニュージーランドでされた 2004 年のデータですが、Hypovolaemia、循環血漿量が減少している方にアルブミンを投与する群と生食だけを投与する群とに分けて生存率と罹病率等の変化を

見えています。両群の生存率曲線は非常に近似しており、まったく変わらないとい

うことで、アルブミンと生食群では差がないということが示されました。患者数がほぼ 7,000 例と今まで前例がないような症例数で、しかもプロスペクティブにされていますので、これはかなり確からしいということが分かったわけです。

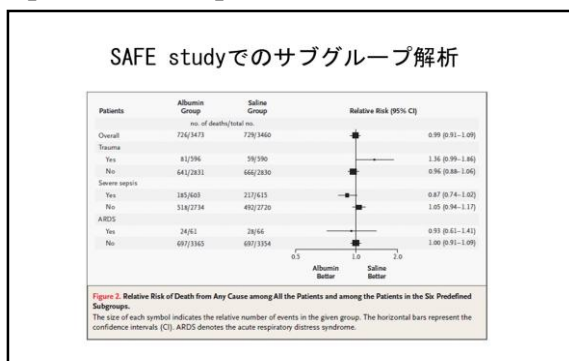
【スライド 29】



その中で、血清アルブミン値別にも解析がされていまして、2.5g/dL で区切っています。2.5 g/dL 以下と 2.5 g/dL 以上で比べても差がない。この図だけ見ると、ちょっと差があるように見えますけれども、信頼区間が 1 をまたいでいますから、有意差がないということで、アルブミンが 2.5 g/dL 以下

であっても 2.5 g/dL 以上であっても生食群との差はないということが示されております。

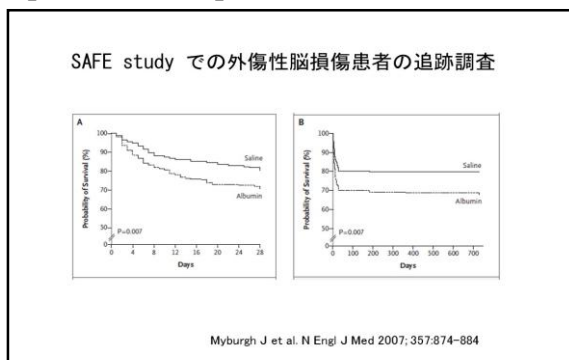
【スライド 30】



更に、病態のサブグループ解析をしております。ここで分かったのは、外傷 (trauma) の中では少しアルブミンのほうが良くない傾向を示しているグループがあり、逆に severe sepsis (敗血症) といわれるグループで見ると、アルブミンのほうが若干いいというデータも出ました。ただ有意差がな

かったので、外傷や敗血症の中のサブグループに本当に有意差を示すものがあるかについては、この後 follow-up study がされております。

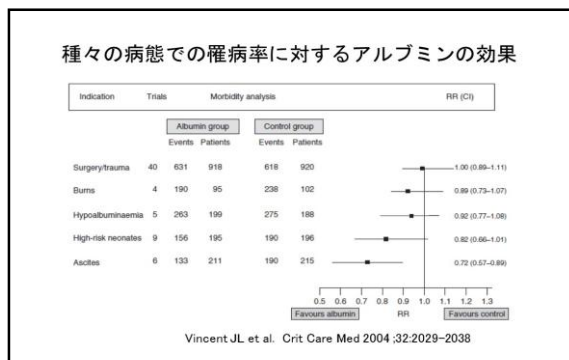
【スライド 31】



これがそのデータの 1 つですけれども SAFE study で、その後 2 年間、follow-up study をされて、特に外傷性脳損傷患者で追跡調査をしたところでは、生食群よりもアルブミンのほうが生存率が悪いということがはっきり分かりました。ですから、今度のガ

イドライン、新しく 2 年後を目指して作られるガイドラインでは、少なくとも外傷性脳損傷患者ではやらないほうが良いという文言が加わるはずですが。

【スライド 32】

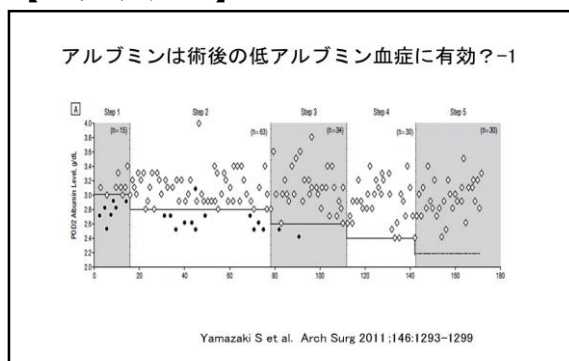


今まではほとんど生存率です。死亡率をエンドポイントして見たデータなので、死亡率に差がないのだったら、いろいろな合併症の改善具合はどうかということを見た study がされています。これは meta-analysis ですが、いろいろな病態で見ると、Surgery (外科手術)、外科的な疾患と

か、熱傷とか、Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)ではほとんど変わらないということが示されています。

meta-analysis で一番良さそうだったのは Ascites (腹水症) です。腹水を肝硬変の合併症として持っているような方は、どうもアルブミンを使ったほうが効果がありそうということが示されて、その後、肝硬変に対する研究が進められてきました。

【スライド 33】



これは肝硬変ではなくて、手術の患者さんのデータです。日本人がされた研究で、エビデンスレベルが高いものはあまりないのですが、これは珍しいデータです。この先生は、肝臓癌で Child - Pugh の A という、肝臓のダメージが少なく、術中の出血量が 1,000cc 以下と、比較的出血量が少な

い方に対して、術後の低アルブミン血症が起こった場合に、アルブミンの投与が患者さんの合併症に効果があるかというのを見た論文です。

今、厚労省のガイドラインに、急性の病態ではアルブミンが 3.0g/dL 以下、慢性の病態では 2.5g/dL 以下で使用を考慮するとありますけれども、それに則って、これは手術後 2 日目のデータでアルブミンが 3g/dL を切ったら使う、3g/dL を上回ったら使わないという方針でやって、合併症がなく安全性が確認できたら、0.2g/dL ずつ下げていくという study をしたのです。

最初 2.8g/dL に下げた段階で 1 人だけ大量の腹水が発生した方がいて、

2.8g/dL の段階でたくさんの患者さんを検討しましたが、1 例だけだったものですから更に下げて 2.6g/dL。2.6g/dL に下げても 1 人も合併症が出なかったの、更に 2.4g/dL に下げる。結局術後のアルブミン濃度が 2.4g/dL まで下がってもアルブミンは必要ないのだという結論になっています。

【スライド 34】

アルブミンは術後の低アルブミン血症に有効？-2

Complication	No. (%)					P Value
	Step 1 (N=153)	Step 2 (N=162)	Step 3 (N=160)	Step 4 (N=150)	Step 5 (N=135)	
Clavien-Dindo classification						
Grade I	4	16	10	7	10	47
Grade II	0	1	0	0	0	1
Grade III, IV, V	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>4 (2.7)</b>	<b>17 (10.5)</b>	<b>10 (6.3)</b>	<b>7 (4.7)</b>	<b>10 (7.3)</b>	<b>48 (27.8)</b>
Type of complications, No.						
Atelectasis	2	9	5	4	3	24
Wound infection	1	5	5	4	3	22
Pleural effusion	2	4	5	2	5	19
Anuria	0	1	2	1	2	6
Bile leakage	0	1	2	1	2	6
Other	2	1	2	1	2	8
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>13</b>	<b>17</b>	<b>87</b>
Postoperative hospital stay, median (range), d	13 (9-20)	13 (9-20)	12 (8-24)	14 (8-29)	12 (7-46)	13 (7-79)

Yamazaki S et al. Arch Surg 2011;146:1293-1299

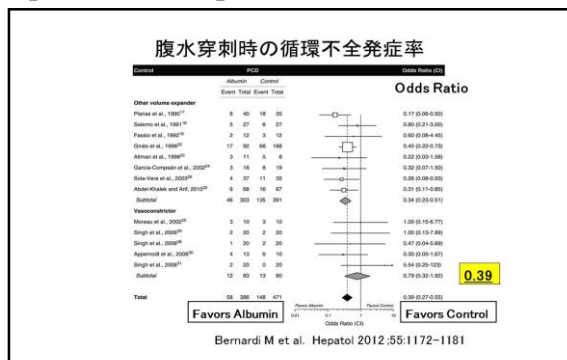
アルブミンは術後の低アルブミン血症に有効かを合併症の面から検討しても前述の各段階で変わらないですし、病院の在院日数はむしろ短くなったと書いてあります。皆さんも手術をされた患者さんのアルブミン濃度を経時的に見たことがあるかもしれませんが、特に大きい手術、侵襲の強い

手術をすると、手術後にアルブミン濃度が下がるのは当たり前なのです。例えば術前にアルブミン濃度が 3.5g/dL だった人は、術後には 2.5g/dL 位、1 ぐらい下がるのは普通です。平均的に下がります。

3g/dL を切り、急性期の病態だからアルブミンを投与するという方針だと、外科疾患の方では多くの方がアルブミンを使うということになってしまいます。この study では、特定の限られた病態でありますけれども、その中では必要がないということが示されています。

これ以外にも、例えば肝移植、あるいは侵襲の大きい、今では直腸癌とか食道癌などでも出血量は少なくなっていますけれども、単純な癌ではなく、癌が進行して、癌の周りも組織とかリンパ節、一塊として取らなければいけないような大きな手術であっても、術後の低アルブミン血症については原則的にアルブミンは必要ないというデータが出ています。ですから、これから外科の手術後の低アルブミン血症についての使用は、かなり絞られてくると思います。

【スライド 35】

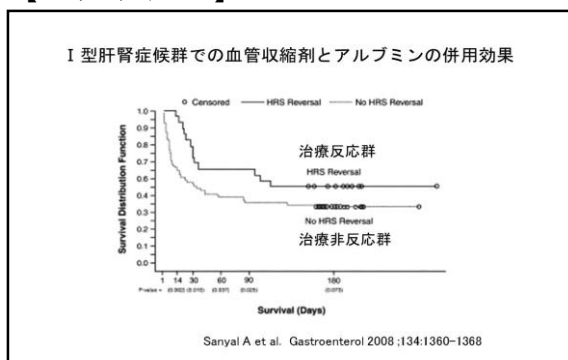


これは、肝硬変の腹水穿刺時の循環不全の発症率を示しております。これもいろいろな study の meta-analysis ですが、これでは relative risk (相対リスク) が 0.39 ですから、アルブミンを使うことでリスクが半分以下に減ることがはっきりと示されています。で

すから、個々の study を見ても、この四角の大きさは study の症例数影響度の大きさを示しておりますけれども、おしなべて、ほぼ全てアルブミンのほうがいいという結果が示されていまして、一致した見解であるということが言えると思います。

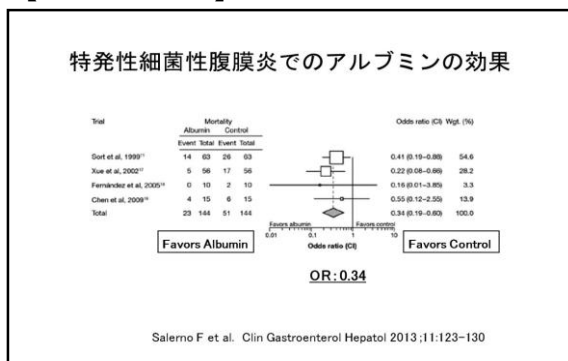
ちなみに、この腹水穿刺時の循環不全については、予防できるということが以前から厚労省のガイドラインに書いてありますけれども、よりエビデンスが積み重ねられて明確になったと思います。

【スライド 36】



I 型肝腎症候群は肝硬変のステージが進んだ方で、急激に腎不全が起きてくるような病態です。ここで血管収縮剤とアルブミンを併用すると、治療に反応する群では生存率が良くなり、これもアルブミンの効果があることが示されております。

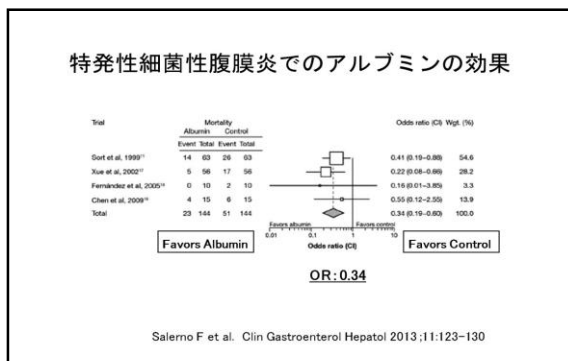
【スライド 37】



もう 1 つ、これも肝硬変合併症で、特発性細菌性腹膜炎という病態がありますけれども、そこにアルブミンを使用して効果があるかということ meta-analysis で調べた文献があります。Odds Ratio が 0.34 ですから、アルブミンを使うことで、特発性細菌性腹膜炎の死亡率に関して 3 分の 1 の

リスクになるということが示されておまして、これもかなりエビデンスの高い論文として記憶にとどめておくべきだろうということでもあります。

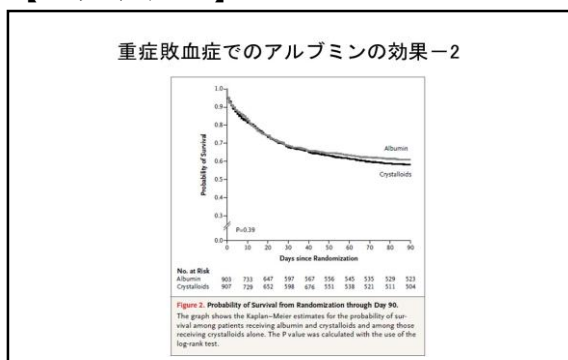
【スライド 38】



これは重症敗血症でのアルブミンの効果というのをお示ししております。今年の 4 月に出たばかりの論文です。これも大規模 study で、1,818 名の重症敗血症の患者さんについて、アルブミンを 3g/dL で維持する群と、特にアルブミンを投与しないで生食等で頑張る群に分けて比較したものです。こ

れはデータの推移を示しておりますけれども、3g/dL を維持ということを目指してやっている群ではほぼ 3 g/dL になっているし、生食等でやる群では、ちょっと下がっていますけれども、平均値として 2.0 g/dL から 2.5 g/dL の間位で推移しているということです。

【スライド 39】



実際にアルブミンの効果を、死亡率として、生存率でどうだったか。day 90 まで調べています。わずかに差があるように見えますが、統計学的な有意差はないことが示されています。先程 SAFE study のサブグループ解析で、もしかしたら敗血症でアルブミンの効果があるかもしれ

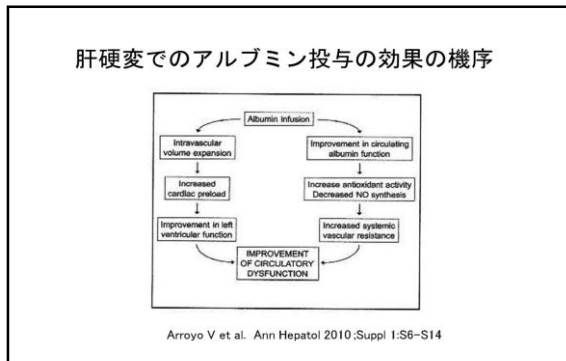
ないということで、重症敗血症という方について Prospective Study をしたのですが、残念ながら差は出なかった、効果ははっきりしませんでした。

ただ、これには続きがあるようでして、重症敗血症の中でも、severe sepsis(重症敗血症)といわれるものと、septic shock(敗血症性ショック)といわれる病態があるので、その 2 つに分けて、より重症度の高い septic shock(敗血症性ショック)での follow-up study をしていると聞いています。

このちょっとの差が、更に重症な症例に限ってやると、はっきりと出るかもしれないので、それについてはこの論文を待つしかありません。今の時点では、重症敗血症ということでひとくくりにした場合には、アルブミン効果ははっきりしないということでもあります。



【スライド 40】



肝硬変の合併症では、大量腹水の穿刺後、肝腎症候群、特発性細菌性腹膜炎などの病態では、アルブミンの投与ではっきりとした効果が出ているということですが、その理由が気になるので調べてみました。従来考えられていたような、いわゆる膠質浸透圧の維持ということはもちろんありますけれども、

それ以外にアルブミンの機能を重視した仮説も示されております。

それは、循環しているアルブミンの機能を改善させて、抗酸化活性を上げたり、不純物を取り除いて、更に全体の血管の **resistance** も調整して、結局は病態を良くするという仮説です。

実は肝硬変ではアルブミンのいろいろな薬物、あるいは毒物との結合能が落ちているというデータがあります。2割以下位に落ちているのではないかとわれており、新しくアルブミンを投与することで、機能を改善させて、最終的な病態の改善につなげられるのではないかと想定されるということです。

ですから、従来のアルブミンの膠質浸透圧を上げるということだけではなくて、肝硬変でのアルブミン効果については、別のアルブミンの機能も関与しているのではないかと考えられているのです。

【スライド 41】

ガイドラインの推奨グレード（例）

グレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行う方がよい
C2	行わない方がよい
D	行わないよう勧められる

これから少しガイドラインの話をご紹介します。これはあくまでも私の個人的な意見でありますので、参考としてお聞きいただければと思います。

今までは、ガイドラインの推奨グレードとして **A・B・C・D** があります。Aが一番高い「行うよう強く勧められる」、Bが「行うよう勧められる」、Cは「行う方がよい」との推奨グレードで **A・B・C** という順番になっています。

【スライド 42】

エビデンスレベル (例)	
I	システマティックレビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	専門委員会や専門家個人の意見

エビデンスレベルでは「システマティックレビュー/RCTのメタアナリシス」が一番レベルが高く、その下に「1つ以上のランダム化比較試験による」、次が「非ランダム化比較試験による」ということで、I、II、IIIの順にエビデンスレベルが下がります。

この推奨度とエビデンスレベルを付けてガイドラインにするというのが、最近のガイドラインの作り方になっています。Mindsの診療ガイドラインの作り方という本に書いてあり、年ごとに改訂されています。海外のアルブミン製剤についてのガイドラインも、これに基づいてやっているのです。今回はちょっと古いエビデンスレベルや推奨度の付け方ですが、それと一緒に示したいと思います。

この推奨度とエビデンスレベルを

【スライド 43】

ドイツのガイドラインでのエビデンスレベル	
1A	RCT(方法的に欠点がなく、結果が明確)
1C+	RCTはないが、有用性が明らか
1B	RCT(方法的に問題あり、影響が懸念)
1C	比較群のない観察研究だが信頼できる結果
2A	結果の異なる複数のRCTがある
2C+	RCTはないが別の研究結果から推論できる
2B	大きな欠点のあるRCT

例えば、ドイツのガイドラインのエビデンスレベルは1Aから2Bまで、1Aが一番推奨度が高く、だんだん下がってくるということです。

【スライド 44】

CQ	アルブミン投与にトリガー値はあるか
解答私案	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 膠質浸透圧を維持する目的では、明確なトリガー値は規定されていない</li> <li>・ 但し、急性・慢性の病態を問わず、一般的に血清アルブミン値として2.5g/dL以下が臨床的使用の目安となる。</li> </ul>	

「アルブミン投与にトリガー値はあるか」ということですが、赤血球製剤等では今の厚労省のガイドラインには、例えば慢性内科的疾患であれば7g/dLを切ったらとか、いろいろなトリガーレベルが書いてありますけれども、実はアルブミン製剤については、膠質浸透圧を維持する目的では

明確なトリガー値はどこにも示されていません。1つ言えることは、生理学的に正常な状態でアルブミンが膠質浸透圧を維持する、そのクリティカルレベルが

2.0g/dL といわれています。2.0g/dL あれば、膠質浸透圧は問題なく維持されるのですが、病気をもつ方でのトリガー値は明確には規定されていません。これは私の意見ですけれども、急性・慢性の病態を問わず、一般的に血清アルブミン値として 2.5g/dL 以下の場合には一応目安となるのではないかと考えております。

#### 【スライド 45】

アルブミン製剤の目的と適応 (現在の厚生労働省のガイドライン)	
目的:	①循環血漿量の維持 ②治療抵抗性の浮腫の治療
適応:	急性の病態 血中albumin濃度 3.0g/dL以下 慢性の病態 血中albumin濃度 2.5g/dL以下

これは今のガイドラインの抜粋です。目的として循環血漿量の維持をするためには等張アルブミン製剤を使用しますし、治療抵抗性のむくみでしたら高張のアルブミンを使うわけです。急性の病態では 3.0g/dL 以下、慢性では 2.5g/dL 以下ということが示されております。どういう形で変更されるか

分かりませんが、3.0g/dL は削除される可能性が高いと思います。これからは、もう少し低いレベルでいいということになると思います。

#### 【スライド 46】

FFPの不適正な使用	
1.	循環血漿量の補充
2.	循環動態が不安定な重症例
3.	外傷や熱傷の重症例
4.	侵襲の大きい手術
アルブミン製剤の代替として使用される傾向 あるため、使用方法に注目する必要あり	

更にもう 1 つ、FFP の不適正な使用をお示しします。これについては、皆さんの病院でも経験があるかもしれませんが、アルブミンの適正使用を進めようとするとも FFP が増えるのです。それはなぜか。FFP を代用として使っても同じような効果が得られる場合があるからです。ですから、皆さんが

病院でアルブミンの適正使用を進める場合には、FFP を同時に見なければいけないということです。

ここに書いてある「循環血漿量の補充」とか、「循環動態が不安定な重症例」とかは不適正でありますけれども、しばしばアルブミン製剤の代替として使用されるという傾向があります。

ただ、最近のエビデンスでは、大量出血をする外傷の場合は大量出血プロトコルというのが提唱されていて、いわゆる循環血液量以上の出血を 24 時間以内にする場合、つまり 3,000mL、4,000mL という出血がみられる場合には、RCC と FFP、血小板を同じぐらいの比率で投与した方が、生存率が高いというデータがあります。そういった場合は例外ですが、そこまで大量出血を見ない重症例とか

侵襲の大きい手術では、一般的に FFP は不適正であるということです。

実際私の病院でもありました実例をお話ししますと、肝移植を盛んにやっております、有名な大学から来た先生が肝移植をやっています。

アルブミンの使用法を見ていると、輸液と同様のやり方で、肝移植の手術中はアルブミンを 1 時間に 2 本づつとの事前に決めたプロトコール通りに実行してしまうのです。偏った使用法だと指摘してやめてもらったところ、代わりに FFP を使い始めました。

肝移植は結構時間がかかりまして、大体 10~12 時間かかりますけれども、その時間ずっとアルブミンを使用すると、手術中だけで 20 本とか 30 本使うのです。データも一応気にされて、こまめに取ってあるので見ると、術前が 3.0g/dL 前後から、術後に 4.5g/dL と大変増えています。更に、その 30 本位使ったアルブミンのうち 20 本位は保険査定をされているのです。その情報を基に、「これはいけません、ぜひ減らしてください」と言っても FFP に移ってしまっているのが根は深いのです。

外科の先生は、決して不適正とか過剰とは思っていないで、それが患者様の病態に役立つと信念を持ってやっているのです、外科の先生の変えるにはエビデンスを示すことはもちろんですけれども、粘り強く交渉することも大切です。あまりドラスチックに 0 にしてくれとかいうことは、たぶん受け入れていただけないので、例えば 2.8g/dL 位にしてくれませんかとか、少しずつ外科の先生も納得いただけるような方法を示してやっていただくほうがいいのかなと個人的には思っています。

#### 【スライド 47】

次の病態に対するアルブミン投与は推奨されるか  
CQ 出血性ショック等の容量低下によるもの

解答私案

- 原則として推奨されない。
- 晶質液、人工膠質液への反応がない場合にのみ考慮される。(A)
- \* 外傷性脳損傷を伴う際には避けるべき。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
I	—	1A	1A	

次にガイドラインの私案をお示しします。まず出血性ショックの場合の容量低下、hypovolaemic shock(循環血液量減少性ショック)に対してですが、原則としては推奨されない。これは、今の厚労省のガイドラインでも同じことが書いてあります。晶質液や人工膠質液への反応がない場合にのみ考慮

されるというのがグレード A で、先程の SAFE study のサブグループ解析で出てきた外傷性脳損傷を伴う際には避けるべきである。これは海外のガイドラインでも一致した見解になっています。

## 【スライド 48】

### CQ 肝硬変に伴う難治性腹水-利尿剤抵抗性

#### 解答私案

- 通常は推奨されない。
- 循環血液量減少などを伴う不安定な状態下では効果が期待される。(C1)
- 肝硬変診療ガイドラインでは一般的腹水の治療法として、利尿薬服用例において腹水消失率を高めると共に、腹水再発抑制、生存率改善効果もあるとして推奨度A。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	2C	2C	AASLDでは腹水穿刺他推奨

肝硬変の合併症については、先程お示したようにエビデンスはそろっています。ただ、エビデンスが不足している部分もあります。ここに示したのは、難治性の腹水で利尿剤抵抗性の病態ですけれども、通常は推奨されませんが、私どもの病院では使用をされているケースが多いのです。

私案では、循環血液量が減っていたり不安定な状態のときには効果を期待できるのではないかと思いますけれども、エビデンスレベルが低いです。やらないよりはやったほうがいいぐらいの感じです。

日本でも『肝硬変診療ガイドライン』がすでに出ています。これは4年ぐらい前に完成し、インターネットで誰でも見られる状態になっています。そこでは難治性腹水というカテゴリーはないのですが、「一般的腹水の治療法として、利尿薬服用例において腹水消失率を高めると共に、腹水再発抑制、生存率改善効果もあるとして推奨度A」、つまり強く推奨されるということが書いてあります。日本のガイドラインがあれば、当然、肝臓専門の先生はご覧になるでしょうから、専門医の先生あるいは各学会の中で整合性を取って輸血学会のガイドラインを決めていかないと、なかなか浸透しないという点はあるかと思います。

海外のガイドラインでも、利尿剤抵抗性の難治性腹水については2C位のエビデンスレベルで、あまり推奨度は高くありません。このAASLD (American Association for Study of Liver Diseases) というのはアメリカの肝臓病学会ですけれども、ここではあまりアルブミン製剤は推奨されていなくて、腹水穿刺やほかの方法をやったほうがいいということが書いてあります。ですから、お国柄もあるということです。

## 【スライド 49】

### CQ 肝硬変に伴う難治性腹水 —大量の腹水穿刺廃液後

#### 解答私案

- 4-5L以上の大量の腹水穿刺廃液後には、1Lの廃液につき6-8gのアルブミン輸注が推奨される。(A)
- アルブミンの投与は大量の腹水廃液後におこる循環不全の予防に有用である。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
I	A	2A	1C+	AASLD: IIa

難治性腹水の大量腹水穿刺については、エビデンスレベルが高いものが示されています。量は4~5L以上が対象ですが、大量の腹水穿刺後には1Lの廃液について6~8g程度のアルブミン輸注が推奨されるということは間違いないことだと思います。海外でもエビデンスレベルは高いです。

## 【スライド 50】

### CQ 肝硬変に伴う肝腎症候群 (HRS)

#### 解答私案

- 急速に病態が進行する1型HRSでは血管収縮剤と共に高用量のアルブミン使用が推奨される。(B)
- アルブミンの投与量は、1日目に1g/kg、以後は20-40g/日の連日投与。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	B	1B	2B	AASLD:IIa

肝腎症候群 (HRS) も高いエビデンスが示されています。これは1型と2型があります。1型というのは急速に進むタイプで、2型は緩徐に慢性的に進むタイプです。1型の場合には、血管収縮剤と一緒に高用量のアルブミンを使うということが推奨されております。

ただ、このエビデンスの基になるのは海外の文献なので、用量に関しては問題があります。1日目にアルブミンを1g/kgを使用します。ですから60kgの人は60gです。アルブミン製剤は1本で12.5gですから、1日目に4本強使います。更に、以後は1日、20~40gですから、2~3本ずつ使うということで、われわれが今まで使っているやり方よりは相当多い使い方になっております。

## 【スライド 51】

### CQ 肝硬変に伴う特発性細菌性腹膜炎 (SBP)

#### 解答私案

- SBPに対しては抗生剤と共に高用量のアルブミン投与が推奨される。(A)
- 投与量は6時間以内に1.5g/kg、3日目に1g/kgを原則とする。(その半量程度でも有効との報告あり)

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
I	B	2C	1C+	AASLD:IIa

更に、特発性細菌性腹膜炎 (SBP) も効果があるということは確かに明らかです。一応私の推奨グレードとしてはAにしていますが、これも投与量が半端ではありません。こちらの場合、6時間以内に1.5g/kgです。60kgの人で90gと、非常に大量です。体の大きい欧米人はいいのかもしれませんが、

日本人に同じ量をやったら循環負荷になってしまうのではないかと、懸念されるような量です。

ただ、アジア人で検討した文献もあって、この半分位でもいいのではないかという報告もあります。ですから、用量については要検討だと思いますが、アルブミン製剤として特発性細菌性腹膜炎の病態には有効であるということは確かであると思います。

## 【スライド 52】

### CQ 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環

#### 解答私案

- 通常は他の薬物療法や晶質液の補充などで対応する。
- 上記で効果がみられない場合には投与を考慮しても良い。(C1)

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	—	2C	

循環動態が不安定な血液透析等の体外循環については、今までのガイドラインと変わりはありません。他の薬物療法や晶質液の補充で対応するのが原則ですけれども、効果が見られない場合には投与を考慮しても良いということです。

## 【スライド 53】

### CQ 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換

#### 解答私案

- 循環血漿量と等量～1.5倍量の血漿交換時には推奨される。(B)
- 上記よりも少量の血漿交換でも考慮の余地はある。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	2C	2C+	

血漿交換についても、あまり変わりません。等量～1.5倍量の血漿交換、循環血液量以上の血漿交換の場合には推奨されるということになるかと思えます。

## 【スライド 54】

### CQ 敗血症

#### 解答私案

- 敗血症 (severe sepsis, septic shock) では通常推奨されない。  
(一部の患者には有益である可能性あり)

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	—	—	ドイツ: 推奨しない(1A)

敗血症では新しいエビデンスが出ましたけれども、通常推奨されないということが結論として示されています。ただ、septic shock(敗血症性ショック)等、一部の患者さんには有益である可能性も残されてはいます。

こういうお話をすると、敗血症で使ってはいけないのかと誤解される方も

もいるので、一応追加説明します。あくまで、一般的な方には必要性が低いとお考えいただきたいのです。敗血症の中で腎機能障害が強かったり、あるいは敗血症性DICになったり、合併症があって、ほかの血漿増量剤、人工膠質液などが使いづらい方ではもちろん考慮してもいいのです。

ガイドラインは、あくまでこういうエビデンスがあって、一般的にはこれが推奨されますよと一般的な考え方を示すものです。決して臨床医の裁量を縛るものではないので、ガイドラインの考え方を尊重していただくのは必要なのです

が、それを個別化してうまく活用するのが皆さんの役目だと思います。

### 【スライド 55】

CQ 移植手術（肝臓）

解答私案

- 手術後の腹水や末梢性浮腫のコントロールに対して推奨される。(B)
- 合併症を伴わない、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的とした使用は推奨されない。

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	2C	1C	

移植手術についても、手術後の腹水や末梢性浮腫などの合併症のコントロールに対して推奨されます。合併症を伴わない、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的とした使用は推奨されない。海外でもある程度のエビデンスが示されていますから、やはり移植手術といえどもアルブミンの使用は制

限すべきだということでありませ

### 【スライド 56】

CQ 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

解答私案

- 拡大消化管切除などの侵襲度の大きい手術でも手術直後には推奨されない。
- 循環血液量の補正後に血中アルブミン濃度が2.0-2.5g/dL以下の場合に考慮される。(C1)

Evidence Level	日本の Guideline	ドイツ	イタリア	備考
II	—	2C	2C+	

更に、周術期の侵襲度の強い、循環動態の安定した低アルブミン血症についてもエビデンスは積み重ねられてお

りまして、拡大消化管切除などにおいても、単にアルブミンが下がったというだけでは適応にならない。ただ2.0g/dLを切

### 【スライド 57】

適正使用推進のヒント

- 現状の詳細な分析  
アンケート調査、カルテ調査、聞き取り調査
- 医療従事者への教育と協力要請  
医師へ適正使用の概念を浸透  
看護師他へ安全・適正な輸血への積極的な関与を促す
- 評価システムと使用指針の継続的な見直し  
事前・事後評価の適切な指標を検討

今まで私案をお示ししましたけれども、適正使用推進のヒントとしてはいろいろあると思います。皆さんの施設で具体的にどうい

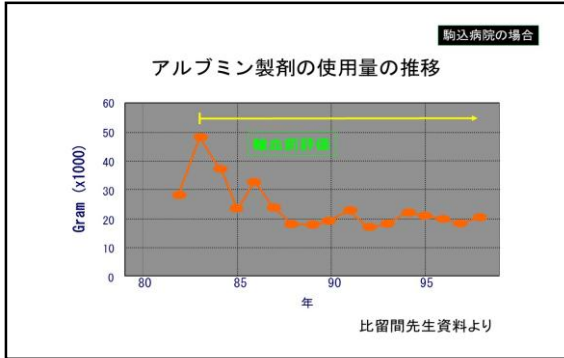
う状況かを医師にアンケート調査したり、具体的にカルテを見てもよろしいですし、また聞き取り調査してもいいのですが、現状を把握するとい

うことが出発点ですし、その後、適正使用の働き掛けをしないと



も、やはり看護師さんにも、安全・適正な輸血への関与をぜひしていただきたいと思います。評価システムを作るというのもいいです。何とか評価をする形を作って、継続的に適正使用を推進する形を作るというのがいいと思います。

### 【スライド 58】



これは日本で一番進んでいると思いますけれども、以前に比留間先生がいらっしゃった駒込病院のアルブミンの適正使用の推進の効果、使用量の推移を示したものです。駒込病院での歴史は古く、1980年代前半から行って、当時は年間の使用量が 50,000g であつたそうですけれども、それが適正

使用を推進することで、1990年代後半には 20,000g と、2分の1以下に減っています。最近のデータはここには載せてありませんけれども、「最近では 10,000g です」と言っていました。ですから、当時と比べれば 5分の1に減っています。これがどこの病院にも当てはまるかどうか分からないですけれども、きちんと適正使用を進めるといって継続的にすれば、やればやるだけ効果は出るということではないかと思ひます。

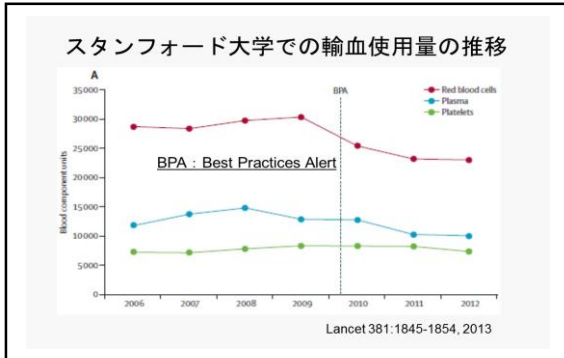
駒込病院がすごいのは、輸血前評価をしているのです。通常の病院では医師がアルブミン製剤をオーダーすれば、それがフリーパスで使われていくわけですが、ここでは輸血部の医師にまずお伺いを立てるのです。「うちの患者さんにアルブミン製剤を何本使いたいのですけれど、いいでしょうか」とお伺いを立てて、輸血部の医師の許可がないと使えないというシステムなのです。非常に厳しくて、なかなかほかの病院ではまねができませんけれども、そこまでの体制を敷けばこれだけ減るということです。

私どもの病院でもここまではできなかったもので、いろいろな対策を取りました。その中で一番効果があつたのはアルブミン製剤の管理の輸血部への移管です。先程、群馬県ではなかなか進まないというお話が横濱先生からありましたけれども、それまで私どもの病院も、年間のアルブミン使用量が 30,000g、40,000g と非常に多かつたのです。輸血部で管理を始めたのが 5年前ですが、その後すぐに半分に減りました。

輸血療法委員会のたびに、「もっと適正使用を進めてください」といろいろ言うことを言い続けてまいりましたので、輸血部で管理されたら、きっと変な使い方したら文句を言われる、文句を言われたくないなと思って自主的に控えたと思ひます。輸血部管理というのは、それだけ効力があります。なかなか輸

血部管理にしたいけれどもできない施設もあろうかと思いますが、1つ考えるポイントとしてはいい点であると思います。

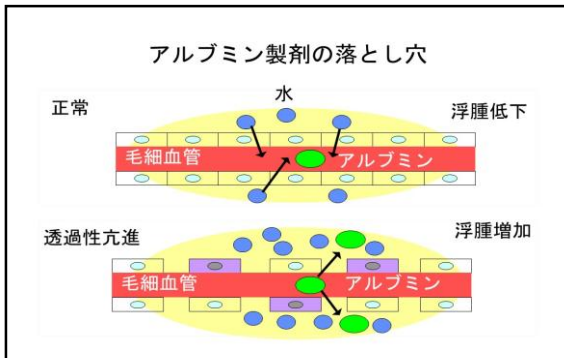
### 【スライド 59】



これはアメリカでのデータです。去年のランセットに「輸血のコンセプト」という総説が出ました。その中で Goodnough 先生が示されたところでは、この病院では“Best Practices Alert”、電子カルテ上でアルブミン以外の血液製剤もそうですが、血液製剤をオーダーする時に、トリガーレベル

を設定されていればトリガーレベルを直近のデータを見に行き、それを超えていけばアラートを出す。適正使用について勉強しると、ガイドラインの教育的な指導も含めながら、そういったアラートを出すというシステムを取ったところ、特に RCC が減って、効果が出ているということが示されています。ですから何であれ、適正使用推進のための取り組みを継続してやるのが大事ではないかということです。

### 【スライド 60】



これはアルブミン製剤の落とし穴です。皆さんご存じだと思いますけれども、正常な状態では、アルブミンが血管内にあれば水を引っ張ってきて、むくみを減らすという効果があります。急性の炎症があるような状態ですと、透過性が亢進して、血管内皮細胞の間がすかすかですのでアルブミンを投与し

ても血管内から外へ出てしまう。アルブミンが血管外にあれば血管外の膠質浸透圧亢進になるので、むしろ血管内から血管外へ水分を引っ張って、むくみが増加してしまいます。これが急性期の病態としてあるということです。ですから熱傷の急性期、特に 18 時間あるいは 24 時間以内には継続してやるべきではないですし、外科の手術後も透過性亢進している状態でしょうから、原則としてこういう状態の時には使用を制限するというのが正しい考え方だろうと思います。

## 【スライド 61】

### アルブミン投与の適応 (1)

- 適正な使用 (広くコンセンサスが得られている)
- 肝硬変の合併症
    - 腹水排液……5L以上の排液で6-8g/L使用
    - HRS、SBP……1g/kg前後が推奨(検討余地あり)  
血管収縮剤や抗菌薬と併用
  - 治療的血漿交換……1度に20ml/kg以上のPE
  - 大量出血……晶質液、人工膠質液への反応がない場合にのみ考慮される

アルブミンの使用方法をまとめますと、適正な使用としてコンセンサスが得られている病態は少ないです。肝硬変の合併症、治療的血漿交換、大量出血と限られた病態であり、更にいろいろ条件が付いていますので、その条件に合った場合には投与が推奨されると思います。

## 【スライド 62】

### アルブミン投与の適応 (2)

- 状況に応じて使用の適応となる
- 臓器移植
    - 肝移植の術後でアルブミン2.5g/dL以下、腹水や浮腫の管理が困難な場合
  - 大きな手術
    - 手術直後には使用しない
    - 循環血流量が保持され、アルブミン2g/dL以下

状況に応じて使用の適応となるものはいろいろありますけれども、特に大きな手術は問題があります。手術後にさしたる合併症もないのに、データ補正の目的で使うというケースがわりとあるのではないかと思います。私どもの病院も結構あります。繰り返し言っているのですが、なかなか外科の先生と意見が合わずに減らすに至りません。

けれどもこういったエビデンスがそろっていますので、しっかりとガイドラインが示されて、そのバックグラウンドになるエビデンスも示せば、おそらく少しずつは減らせるのではないかと考えています。

## 【スライド 63】

- 国内自給・適正使用はなぜ必要か
- 日本の輸血体制の実状
- アルブミン製剤の適正使用のエビデンス
- アルブミン製剤国内自給への要点
- まとめ

最後、国内自給のことをお話ししたいと思います。

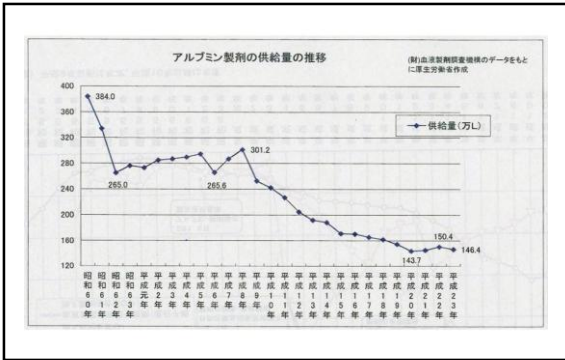
【スライド 64】

**血液法 基本方針**

血液製剤は安全性の向上に配慮しつつ安定的に供給されなければならない、かつ、国内献血に基づく国内自給が確保されることを基本とするものである。このことからすでに国内自給を達成している血液製剤に加え、アルブミン製剤、及び免疫グロブリン製剤等の血液製剤についても、平成25年を目途に国内自給の達成を目指すものとする。

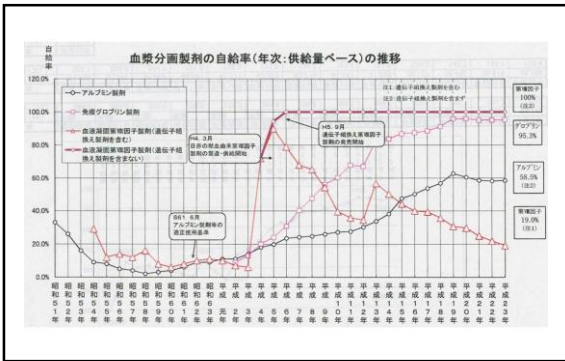
先程、血液法の基本方針として全ての血液製剤は同じ時期に国内自給の達成を目指すということをお示しましたけれども、5年ごとに改定されています。実は平成25年(去年)を目途に国内自給の達成100%を目指すということが謳われていましたが、達成できなかったもので、今度また平成30年(5年後)に延長されたばかりであります。

【スライド 65】



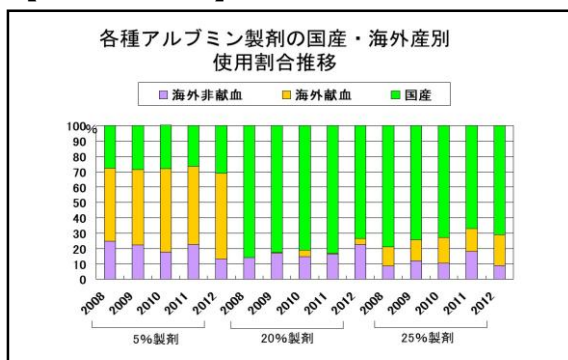
アルブミンの使用量としては、大昔に比べると非常に減っています。1980年代の半ば位には、全世界の3分の1のアルブミンを日本で使っているのではないかということで、WHOから批判されることもありましたが、今は減ってきており、各国の標準的なレベルに近いところまでは減っているのではないかと思います。

【スライド 66】



ただ、国内自給率はあまり増えていません。平成23年までのデータしかお出ししませんでした、ここ5年間は60%位で落ち着いてしまったということなので、これを何とか上げたいということがあられるわけです。

【スライド 67】



群馬県だけでなく全国的に、等張製剤（5%製剤）の国内製品の使用率は低いです。3割しかなくて海外製品が多いということがあるので、等張製剤での国内製品使用を進めることが1つの対策になると思います。

【スライド 68】

項目	国産	海外産
安全性	既知の感染症に対しては同等 新興感染症へは相対的に低い	既知の感染症に対しては同等
効果	ほぼ同等	ほぼ同等
価格	高い(約6,500円/本)	安い(約5,000円/本)
品質	夾雑蛋白が少ない ハプトグロビン欠損症患者には優先すべき	夾雑蛋白量が若干多い
倫理的側面	国際公平性の観点からWHO勧告で国内自給100%を推奨	米産の多くは有償採血由来
製品の検証	迅速性・確実性がある トレーサビリティの面で有利	迅速性・確実性の確保が困難 トレーサビリティの面で不利
安定供給	両者の併存により安定供給を保ちやすい	
法的	血液新法の精神に合致 薬害エイズの悲劇の反省	血液新法の精神に反する
患者の意識	値段が高くても国産品を望む	望まない

実はわれわれの病院でも、過去は国産品の使用率が非常に低くて30%位でした。何とか上げたいと思って、ここ5年ぐらい頑張ってきてようやく上がってきました。よく質問されたことは、「国産と海外産は何が違うのか」、「海外産を使って何がいけないのか」ということでしたので、この表を作ってみました。

ました。

私が考える海外品のいい点は2つです。1つは値段が安い。1本当たり1,500円位安いです。つい最近、薬価も改定されましたが、この薬価差益は改善されていません。1本当たりの値段は国産も海外品も下がりましたが薬価差益はやはり残っております。もう1つは両方あれば安定供給を保ちやすいということがあります。片方が製造不良などで工場が閉鎖になってしまったら、これは大変なことですけれども、例えば複数のものがあるれば、ものがなくなるということはないという点でいいとなります。

では国産品で何がいいのかということになると、現時点では、既知の感染症についての安全性は同じです。ただ、これからまたどんな新しい新興感染症が出てくるか分かりませんが、歴史的経緯を踏まえると、新しい感染症が出てきた場合には、国内製品のほうが相対的に海外品よりは安全性が高くなるだろうと想定されます。

品質についても、これは後でお示しますが、一部の夾雑蛋白が国産品のほうが少ないです。ですから品質としても一部優れている点があります。製品の検証では、何かアルブミン製剤に不具合が出た可能性があった場合に、トレーサビリティの確保ができます。もし海外品で不具合が出た場合に、海外品の製造工程

あるいは献血・採血者の方までさかのぼってどこまで調べられるかという点、なかなか難しい点があるかと思えます。

また WHO でも、自国の血液でまかなうことが推奨されておりますし、これは血液新法の理念にも合致するということがありますので、国産品のほうが圧倒的にいい面が多いということは、この表でお分かりいただけると思えます。

### 【スライド 69】

採漿センター(BioLife社 ; Appleton, WI) 視察



- 有償の血漿採血センターで、米国内に62カ所、オーストラリアに7カ所施設がある
- 郊外（人口5～10万人の都市）に立地
  - ※ 感染症のウイルスマーカー陽性者の割合が低い場所、人口が増えているところ、大学・短大の近くが候補となる
- 立地にはFDAの許可が必要

■ Appleton BioLife社採漿センター

- 規模：1400㎡
- 採血ベッド数：60～72個
- 従業員：25～70人
- 1週間のドナー数1000～2000人、初回者50人/週
- 18歳以上、健康で体重が110ポンド(50kg)以上の人がドナーになり得る



海外の採漿所で、アルブミン製剤の基になる血液がどう採られているか、お話ししたいと思います。これは、虎の門病院の牧野先生が視察された時のスライドをお借りしてきました。結構郊外に立地していることが多いです。規模としては、採血ベッド数が60個、わりと大規模に行っているようです。

### 【スライド 70】

Appleton BioLife社採漿センター

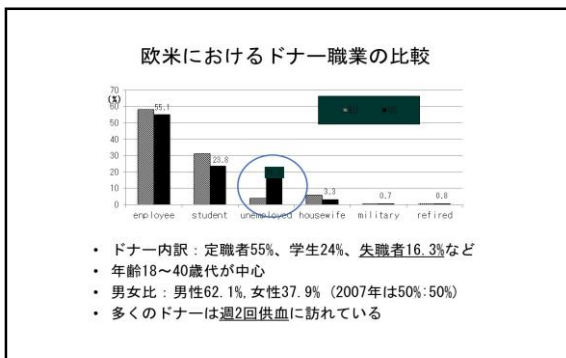


- 1週間に2回の採血が可能
- 平均4～5回/月(月8回可能)
- 1回の採血：1時間10分
- 1回採取血漿量600～800ml (輸血用バッグとボトル使用)
- 初回謝礼20ドル、2回目以降30～50ドル
- 友人紹介者、頻回採血者には、謝礼のほかにボーナスが支給される (次回ボーナスをメールでお知らせする)
- 謝礼の支給は現金でなく Debitカード (左下) を使用 (ドナーの身分の安定性や信頼性を確保するため)



採血に謝礼が出ます。外国では献血一本ではなくて、特にアメリカでは血液に対して有償採血が行われています。これを見ていただくと、1回に1時間位かかりますけれども、1回の採取量が600～800mL、結構採られます。日本人は、もう少し少なめでないと厳しいかなと思います。初回謝礼が20ドル、このぐらいだったらいいかなと思われるかもしれませんが、2回目以降は30～50ドル、更に友人紹介者、頻回採血者にはボーナスが付きます。個人的にはお金をあげることで人を集めるシステムはどうかと思えます。

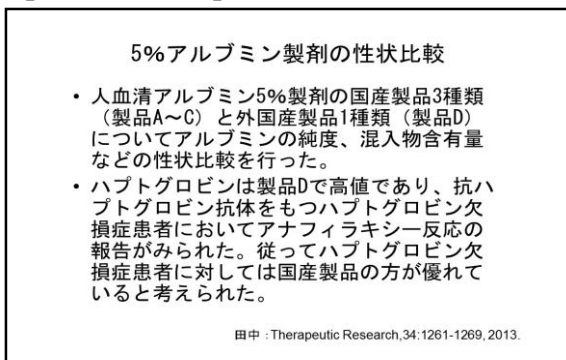
【スライド 71】



更に職業も、EU とアメリカでドナー職業の比較をしていますけれども、一部失職者が含まれています。職がなければ当然収入もあまりないことが想像されますので、そういう方がある程度いるということは、もしかしたらお金目的、自分の健康を害しながらも採っている方がいることが懸念され

ます。倫理的に問題があるというのはこういうことを言っているのではないかと思います。

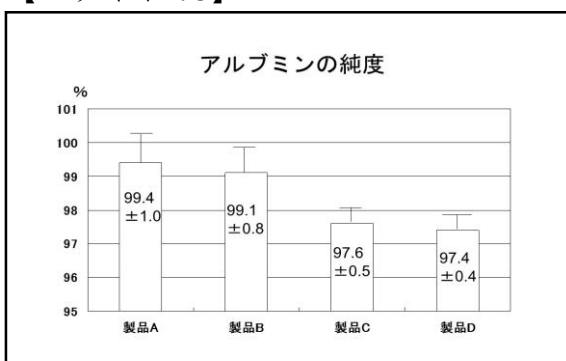
【スライド 72】



先程、「国産製品のほうが、不純物が少なく、一部品質がいいですよ」と、お話ししましたが、これはそのデータです。これは私が調べました。5%アルブミン製剤の国産製品3種類と外国産製品1種類について、アルブミンの純度、混入物含有量を調べました。

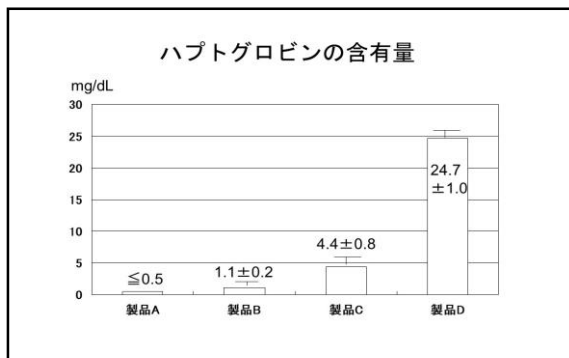
結論としては、ハプトグロビンが海外品で非常に高値なのです。アジア人は、実はハプトグロビン欠損症は結構いらっしやいます。ある文献では 4,000 人に 1 人位といわれています。ハプトグロビン欠損症で抗ハプトグロビン抗体を持つ方に、ハプトグロビンがたっぷり含まれているアルブミン製剤を入れると、アナフィラキシーショックになるということが報告されています。一部の患者さんにとっては、明らかに国産のほうがいいだろうということです。

【スライド 73】



アルブミンの純度も違ってきます。基準は満たしていますが、製品Dが海外産で、海外品に比べて国産品のほうが、純度が高いということが示されます。

【スライド 74】



ハプトグロビンの含有量については、海外品は 25mg/dL、結構含まれていますが、国産品の一部については検出感度以下と、50 倍以上の差があるということがはっきりと示されています。ですから、こういった不純物の濃度等も勘案して、どちらが本当にいいのかはぜひ皆様も考えていただきたいと思います。

います。

【スライド 75】

症例	年齢・性別	病態	血中HPT/Genotype/抗体	症状出現時間	製剤の種類	輸血・妊娠の既往
1	33歳女性	妊娠37週胎児奇形羊水過多	Not detected Hp <sup>de1</sup> IgG+IgE	2分	(外国産)	輸血なし 妊娠中(1回目)
2	55歳男性	胃がん胃亜全摘術	Not detected Hp <sup>de1</sup> 抗体検出	5分以内	外国産	10日前～RCC2単位×3日
3	38歳女性	卵巣がん両側付属器摘出術	不明	投与直後	不明	アルブミン製剤投与歴なし

これは、日本人で、アルブミン製剤でアナフィラキシー反応が起こった方の症例の表です。3名とも投与して2分や5分の非常に早い段階で、激しい反応が起こっているのが特徴です。1例は分からないのですが、この2例ではハプトグロビンが検出感度以下、つまりハプトグロビン欠損症で遺伝子

系もハプトグロビン欠損症の型を示しており、更に抗体もあるということが分かっています。ですから、こういった方に関しては国産品のほうが安全性が高いということです。

【スライド 76】

供血頻度が分画用プール血漿中の蛋白質の含有量へ与える影響

Group	Remuneration	Method collection plasma	Number batches	Mean plasma volume per donation (ml)
Group I				
Finland	Unpaid	Recovered	6	288 ± 1*
France	Unpaid	Recovered	3	320 ± 2
Germany	Unpaid	Recovered	2	306 ± 1
The Netherlands	Unpaid	Recovered	10	318 ± 2
	Unpaid	Source	10	624 ± 5
Belgium	Unpaid	Recovered	10	280 ± 2
		Source	10	581 ± 7
Group II				
United States	Unpaid	Recovered	5	317 ± 14
Group III				
Germany	Compensated	Source	8	657 ± 95
Group IV				
United States	Paid	Source	41	814 ± 13

Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. R. Laub et al., Vox Sanguinis 3:220-231, 2010

これはまた別のデータですけれども、アメリカでは採漿量で1回に600～800mL、たくさん採られているという話をしました。一番下にあるように、アメリカでは、有償採血で平均800mLの採漿がされています。



【スライド 77】

供血頻度が分画用プール血漿中の蛋白質の含有量へ与える影響

Table 3 Comparison of total protein and specific plasma protein contents in plasma pools collected from Group I and Group IV donors (mean ± SD)

Protein (g/l)	Content in g/l in donations		%	P-value
	Group I n = 51	Group IV n = 41		
Total protein	60.46 ± 2.46*	55.20 ± 2.60	-9	< 0.0001
Albumin	34.65 ± 2.24	29.65 ± 2.05	-15	< 0.0001
Total IgG	8.48 ± 0.61	6.49 ± 0.51	-24	< 0.0001
IgM	0.96 ± 0.13	0.49 ± 0.09	-28	< 0.0001
IgA	1.61 ± 0.22	1.54 ± 0.18	-6	< 0.05
Transferrin	2.23 ± 0.18	2.06 ± 0.15	-7	< 0.0001
Haemopexin	0.70 ± 0.05	0.62 ± 0.06	-11	< 0.0001
α <sub>2</sub> glycoprotein	0.67 ± 0.04	0.65 ± 0.07	-2	> 0.05
Biotin-binding protein	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	-18	< 0.05
C <sub>1</sub> inhibitor	0.21 ± 0.01	0.232 ± 0.02	+12	< 0.0001
Fibrinogen	0.19 ± 0.03	0.17 ± 0.02	-8	< 0.0001
C-reactive protein	1.72 ± 0.29	2.08 ± 0.67	+21	< 0.05

Specific protein content of pools of plasma for fractionation from different sources: impact of frequency of donations. R. Laub et al., Vox Sanguinis 3:220-231, 2010

800 mL 採漿された方がどうなるかという、少し健康への懸念があります。800 mL 程採っていない国と比べた場合に、アルブミンや蛋白濃度は低いですし、CRP やほかのデータ値は高かったです。明らかに病気とは言えませんが、週に 2 回 800 mL ずつ採られていれば、それだけ採血をされている方

の健康被害の懸念があるというデータです。

【スライド 78】



これは、私どもの病院でいろいろな対策をして、国内自給率が増えたということを示しています。2009 年頃は 30% しか国産品は使われていませんでした。この頃に、ちょうど輸血部にアルブミン製剤に関して各科別の国内自給率も提示して、増やしてくださいよとお願いしたので、実はこれで結

構増えると思ったのですが、ほとんど増えませんでした。

当時は 5% の製剤は海外品しかなかったのです。高張製剤は国産品と海外品と両方ありました。ですから、国産品の 5% を導入しようということで導入して、少しだけ増えました。ただ、そんなには増えなかったもので、更にインフォームド・コンセントの書式を準備したり、各診療科の先生へ直接談判したりして、やっと去年の段階で 9 割になりました。対策をいろいろ取れば、それだけ効果があるということです。

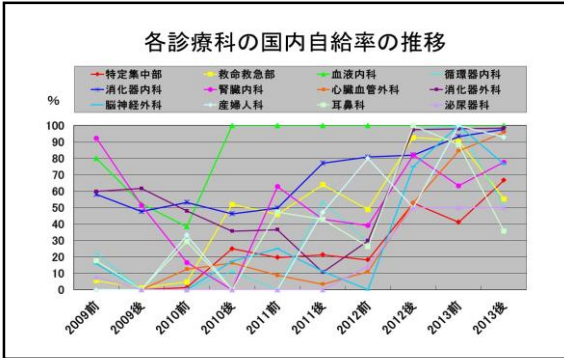
ただ、非常に抵抗はありました。まず、この 5% の国内品を入れる時に薬価差益がありますから「国内品なんて入れて損をするのじゃないか」と、文句を言われました。そこでは、われわれ輸血部の活動方針を示すことが結局この導入につながりました。

アルブミン製剤は、厳密な収支ということで考えると、使わないのが一番いいのです。手術室や外来では出来高なので、使えば当然算定はされますけれども、病棟ではマルメです。いくら使ってもアルブミンの代金はただけでないということです。ですから、病棟の使用を減らせば、それだけ病院の収支は良くなるわけです。

ですから、「輸血部門としては、確かに薬価差益の高い国産品を導入させても

らいますけれども、これはきちんとした血液新法の裏付けもあることですし、輸血部の責務として適正使用を進めます。だから病院には決して損はさせませんよ」という、理屈をつけて国産品を導入したということです。

【スライド 79】



これは各診療科の国内自給率の推移を示しています。例えば血液内科の先生は、最初の段階からよく分かってくれました。血液をたくさん扱っているからなのか分かりませんが、アルブミン製剤の国内自給を進めることは将来の新興感染症の備えにもなりますよということを説明したところ、

すぐに分かってすぐに100%にしてくれました。

一番抵抗したのは、心臓血管外科や特定集中部などの先生です。その先生方は、やはり損をすると。特に心臓血管外科の先生は副院長で金にうるさかったので、損することはしたくないということで、なかなか増やしていただけませんでした。それを根気強く、先程の表でお示したような国内製品の優れている点等々を、説明したところ、ほとんどの科で使用製剤を変更いただいたということがあります。やはり粘り強く、1回2回で諦めず5回6回、場合によっては10回位、同じことでも言い続けるということが最終的には効果を生むのかなと、考えた次第であります。

【スライド 80】

まとめ

- 血液製剤の適正使用を推進することは医療従事者の責務であり、善意の有限な資源を生かすため、副作用を回避するため、さらに将来の血液製剤の需給バランスを維持するために必要である。
- 最近のアルブミン製剤に関するエビデンスから、有効性の確立された病態は肝硬変の合併症のみであり、抑制的な使用を考えるべきである。
- 国内自給の推進には牽引役となる人が必要であり、各施設の実情に見合った対策を実行してゆくことが望まれる。

まとめです。血液製剤の適正使用を推進することは、われわれ医療従事者の責務であります。善意の資源を生かすために、副作用を回避するために、われわれ将来の需給バランスを保つためにも必要です。

最近のアルブミン製剤に関するエビデンスは、主要なものをお示しましたがけれども、以前に比べてはっきりと有効性が示されているのは肝硬変の合併症だけです。他のものは、ほとんど必要ないのではないかとされています。ただ、細かいことをいいますと、アルブミン濃度は、最後の敗血症の study のように 3g/dL 維持することで臓器機能の温存効果があるのではないかと、神経や心

血管系などの温存効果があるのではないかと言っている文献もありますが、非常に例数は少ないです。ですので、それは心に留めておくことはいいかもしれませんが、全体的なはっきりとしたエビデンスで示されているのではないということで、そうであれば抑制的な使用を考えるべきという方向に行くと思います。

国内自給の推進は、なかなかお金の問題も絡むので難しい点もあります。やはり旗振り役が必要です。誰かが自給を進めるということを真剣に考えて対策をしていただければ、いずれかは実を結ぶのではないかと思います。皆さんの施設でもぜひ、看護師の方でも検査技師の方でも誰でもいいと思いますので、こういった適正使用と国内自給について、ぜひ関心を払って推進役になっていただければとお願いしまして、私の講演を終わりにします。ご清聴ありがとうございました。

## 質疑応答

座長・横濱

田中先生、どうもありがとうございました。先生にはアルブミン製剤の歴史、あるいは現状の認識であるとか、ガイドライン、医学作用とか、最後は管理に関しては粘りが大事だというようなお話だったと思いますけれども。せっかくの機会ですので、何かご質問いかがでしょうか。

途中で出てきましたけれども、医師の処方が一番問題点という、そのとおりだなと私は納得したのですが、その辺はいかがでしょう。医師の認識を変えるのはなかなか難しいというのは、個人的な印象でもあります。私も輸血部に来るまでは、それ程まだアルブミン製剤に関して深く考えたこともございませんでした。

1つよろしいですか。この粘りということですが、外科の先生は怖いんだと思うのですよね。私もアルブミン製剤、大量出血とかみかえすと、やはり手術は何が起こるか分からないというところで、ぎりぎりのところで外科の先生もやっぺらっぺらやって、せっかくうまくいっているルーチンの中で、ある一部のアルブミンとか、そういうところを減らすということは急務だと思うのですけれども、これはどうやるべきですか。状況を見ている、本当にあまり知らないと思うんですよね。

田中

それは私も思っています。ガイドラインがどういう形で、どういう推奨度になったとしても、それをすんなり外科の先生が受け入れるのはなかなか難しいからです。やはり外科の先生は患者さんの安全性、あるいは早く良くなって早く退院してほしいと思っていますので、それにそぐわないことはなかなか難しいですね。

ただ、確かにいろいろな患者さんがいますから、手術中にも血圧がこんなに上がったたり下がったりとか、そういう方に使用を控えるのはなかなか納得しづらいと思いますが、あまり問題ない方ですね。そういう意味で言うと、手術後にアルブミン濃度は2.5g/dLに下がっていても、血圧も安定しているし、尿も出るし、べつに腹水も、むくみも何もないという方で実は結構使われているのです。

なかなか先生とはそりが合わないんですけれども、なぜ使うかということ、カルテをつぶさに見てみると、やはり適応でないことに期待して使われている点が多いわけですね。それは、例えば患者さんが実は熱が出た、感染症、合併症があったりとか、あるいは術中にちょっとトラブルがあって縫合不全になりそうだといった場合に、アルブミンの血中濃度 3g/dL、正常レベルに保っておけば、循環動態も保てるし創傷の治癒の促進効果があり、合併症を治してくれるのではないかと。そういう本来適応がない効果を期待してやっている面が多いと思います。

そこはやはり納得いただくために、「先生どこにそういうデータ、エビデンスがあるんですか」と聞いてみたらどうでしょうか。あまり言うと喧嘩になるので、喧嘩をするところまではお勧めしませんが、お互いにプロフェッショナルでありますから、それぞれということが根拠として示されるということで、公の場でディスカッションするのがいいですね。

私も前は、あまり腹が立つと病棟に行って研修医の先生をつかまえて、「何だ、この使い方」と怒ったりすることもあったのです。そうすると、怯んでしまって、「いや、先生それは上の先生が決めることなんです」と逃げられて、やはりそれは良くないですね。

輸血療法委員会に各診療科の代表というか、実務責任者といった先生が出てきます。そこで冷静に議論をして、本当に先生の使い方が正しいのか、あるいはわれわれの言っていることが正しいのか、よく考えてみたいということで話し合います。使い方もいきなり変えるのは難しいですから、「じゃあ先生、少し、まあ大丈夫そんな症例だけ、ちょっと減らしてみませんか」ということで、彼らの納得いく方法で少しずつ減らすのが近道なのではないかと考えます。

座長・横濱

ありがとうございました。何か御質問はほかにありますか。なかなかアルブミンのお話を聞く機会はないと思います。いかがでしょうか。小川さんはいらっしゃいますか。群馬のエキスパートは、いかがですか。

小川

すみません、おそれいます。心臓血管センターの小川と申します。先生のご講演の中で、いろいろ先生の見解のほうのお話をされているので大変参考にさせていただきたいと思います。

その中で1つ、大きな手術というところで、当院、心臓血管外科をやっているものですから、大きな手術となりますと術後によく使われる例があります。やはりアルブミン値 **2.0g/dL** 未満では使われていまして、血圧が非常に低い状態で循環血漿量を上げる目的でということに使われているので、当院ではオーケーにはしています。大きな手術の手術直後には使用しないと先生のお話でありましたけど、それはやはり循環血液量が保持されている場合のみということに理解してよろしいでしょうか。

田中

そうですね、その時に循環血液量が補充されているんですね、それでもやはり **2.0g/dL** を切っている場合には必要かなと思います。ただ、心臓血管外科の場合には特に人工心肺を回します。血液が希釈されて、術後には本当よりもっと下がるんですね。ですから、術後に利尿剤とか補正をされて、それでも **2.0g/dL** を切ったらやはり使ったほうがいいのかと思いますけれども、その補正をする前に、全てに使うというのはどうかと思います。

小川

大体血圧の低い場合ということが多くあるのですが、そういう場合は使うことに関しては、その術後の循環動態、不全状態というのは、適正使用の指針のほうには実はないんですね。いつもどうしようかなと迷うのですけれども、ただアルブミン値は実際に低いので、一応オーケーにはしているのですが。大体 **2.5g/dL** 未満では使われているので、その辺血圧が低い状態では良しとしてよろしいでしょうか。

田中

そうですね、現状ではもうそれはやむを得ないのではないですか。個人的には、**2.0g/dL** と **2.5g/dL** の間ぐらいがグレーゾーンだと思っております。海外のガイドラインでもお国柄があって、いろいろなガイドラインがありますけれども、一番厳しいドイツのガイドラインを見ると、心臓手術後では使わなくていいとなっています。どうしても膠質浸透圧が保てない場合には、人工膠質液を使えと断言しているガイドラインもあります。それは日本ではすぐに当てはめられないですけれども、心臓外科の手術後には大変いろいろな重篤な合併症が起こりやすいので、それで血圧も下がってアルブミンも低いのであれば、やむを得ないのではな

いかと思います。

小川           そうですか。当院では術中はほとんど使っていないものですから、それでアルブミン値が低いのは致し方ないのかなというようなところで、いつも懸念していたものですから、どうもご意見ありがとうございました。

田中           術中使っていないということは素晴らしいことですね。私どもの病院では結構使っています。

小川           そうですか。はい、分かりました。

田中           FFP もアルブミンも結構使っています。減らしていただきたいと言っても、なかなか減らしていただけないところがあるので、やはりかなり頑張っておられて、効果はすでに出ているのではないかと思います。

小川           貴重なご意見が聞けて大変参考になりました。どうもありがとうございました。

座長・横濱     ほかにはありませんか。ちょっと時間も迫っておりますので以上で終了にいたします。

                  では田中先生、ありがとうございました。もう一度拍手をお願い致します。