

表1 今回調査での推計患者数と赤血球輸血量 (3カ月間の数値)

項目	推計患者数	化療率 (%)	輸血率 (%)	推計輸血患者数	輸血量/人 (単位)	推計輸血量 (単位)	推計化療患者数	推計 CIA 患者数
乳房	194,000	12.0	1.6	371	4.6	1,704	23,200	6,870
肺	138,000	13.6	4.1	764	4.5	3,400	18,730	8,550
胃	186,000	8.1	9.7	1,467	4.4	6,381	15,120	7,720
大腸・直腸	233,000	9.9	3.5	809	5.3	4,311	23,040	5,060
肝臓	52,000	5.4	5.1	143	3.9	563	2,800	970
婦人科系	82,000	8.2	10.3	690	5.8	3,968	6,730	4,390
泌尿器系	271,000	3.8	9.0	936	4.8	4,466	10,380	5,770
悪性リンパ腫	54,000	12.4	24.0	1,603	7.3	11,734	6,690	3,590
合計	1,210,000	9.2	7.5	6,783	5.9	36,527	106,690	42,920

*表中の各項目は以下の計算方法で算出した。

化療率：化学療法を実施した進行がん患者数/受診した患者数 (B/A)

輸血率：赤血球輸血実施患者数/化学療法を実施した進行がん患者数 (C1/B)

推計輸血患者数：推計患者数×化療率×輸血率

輸血量/人：赤血球製剤の使用総単位数/赤血球輸血実施患者数 (C2/C1)

推計輸血量：推計輸血患者数×輸血量/人

推計化療患者数：推計患者数×化療率

推計 CIA 患者数：推計化療患者数×Hb10g/dl以下の症例の比率

表2 輸血のトリガー値

項目	回答数	比率
Hb<10g/dl	0	0%
Hb<8g/dl	13	22.8%
Hb<7g/dl	18	31.6%
Hb<6g/dl	3	5.3%
特に決めていない	23	40.3%

分子標的療法それぞれの化学療法開始前のHb値・開始後の最低値を比較すると、11.3g/dl・9.8g/dl、11.4g/dl・10.2g/dl、12.0g/dl・11.2g/dlとプラチナ製剤におけるHb低下度が若干大きかった(詳細データは非提示)。また各がん種での輸血の有無と化学療法開始前のHb値・開始後の最低Hb値をみると、どのがんでも輸血実施例では化学療法開始前からHb値の低下傾向がみられ、血小板値にも同様の傾向がみられた(表4)。貧血の割合は、全調査症例の中でHb11g/dl以下が66%、10g/dl以下が45%、8g/dl以下は17%であった。

先に示した化学療法実施患者数からHb10g/dl以下のCIA患者を推計すると、年間17.2万人となった。がん種別では婦人科系、泌尿器系、悪性リンパ腫で貧血の頻度が高く、乳房、大腸では低かった(図1)。最低Hb値の分布をがん種別にみると、輸血例ではHb6.0~6.9g/dlあるいは7.0~7.9g/dlに分布のピークがあったが、7.9g/dl以下の症例の43%は非輸血例であった(図2)。Hb8.0g/dl以下の期間をがん種別にみると、1~10日程度を示す症例が多かったが、婦人科系・悪性リンパ腫では20日以上長期に亘っている症例も少なくなかった(図3)。また非輸血例のHb8.0g/dl以下の期間は輸血例と同様の傾向がみられ、短期間から長期間ま

で幅広い分布を示していた。輸血副作用については、赤血球製剤で2.2%、血小板製剤で1.9%の発生率であった(表5)。

考 察

今回調査の対象施設は大学病院、地域のがんセンターなどの先進的な施設が中心であり、化学療法実施率や輸血実施率は全国平均よりも高めになる可能性がある。従って輸血量推計値の解釈についても注意が必要であるが、CIAに対して日本全体の輸血量の2.2%が使用されていることが推定された。東京都輸血状況調査³⁾では疾患別の輸血使用割合において悪性腫瘍の比率が第1位で約39%を占め、これをもとにするとCIAへの輸血量は悪性腫瘍全体の約5%と推測された。

米国でCIAに対するESA製剤を制限する場合の影響を試算した報告⁴⁾によると、ESA製剤の使用をやめると年間の赤血球輸血量が21.2万単位から48.1万単位と約50%増加することが示され、他の比較対象試験の結果⁵⁾⁶⁾からみても日本でESA製剤が使用可能になれば輸血量を減少させる効果は高いと考えられた。特に最近は同種輸血が術後合併症の増加や予後悪化に関連する独立した危険因子であることが報告されており⁷⁾⁸⁾、輸血を回避する方法について積極的に検討する必要があると思われる。

わが国のCIAへの赤血球輸血はトリガー値および輸血患者の最低Hb値からみてほぼ厚生労働省のガイドラインに沿って適正に使用されていた。AABBなど海外諸国のガイドライン⁹⁾でも赤血球輸血の開始基準は日本とほぼ同様であるが、今回の調査ではCIAに対する輸血推定量(米国：48.1×2.25=108.2万単位、日本：14.6

表3 患者背景・薬剤の種類と輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	性別 (男性比率)	年齢 (平均値)	化学療法 の履歴	放射線療法 の履歴	薬剤の種類		
						プラチナ 製剤	非プラチナ 製剤	分子標的 療法
乳房	有	0% (0)	59.6 (7)	100% (7)	83.3% (5)	20.0% (1)	3.5% (6)	2.0% (1)
	無	0.5% (1)	57.2 (204)	70.2% (141)	28.4% (57)	80.0% (4)	96.5% (165)	98.0% (48)
肺	有	69.2% (9)	64.7 (13)	83.3% (10)	41.7% (5)	9.4% (9)	5.2% (3)	7.4% (2)
	無	64.9% (100)	65.3 (155)	64.0% (89)	35.9% (52)	90.6% (87)	94.8% (55)	92.6% (25)
胃	有	73.4% (14)	63.6 (19)	64.7% (11)	0% (0)	16.3% (8)	13.2% (12)	20.0% (1)
	無	71.9% (87)	63.5 (120)	66.7% (78)	4.4% (5)	83.7% (41)	86.8% (79)	80.0% (4)
大腸・直腸	有	60.0% (3)	63.4 (5)	80.0% (4)	20.0% (1)	1.4% (2)	2.1% (3)	2.6% (3)
	無	60.6% (183)	65.0 (304)	69.1% (203)	13.8% (41)	98.6% (143)	97.9% (143)	97.4% (114)
肝臓	有	60.0% (3)	64.2 (5)	80.0% (4)	40.0% (2)	8.7% (2)	10.7% (3)	0% (0)
	無	64.7% (33)	67.7 (51)	73.9% (34)	14.6% (7)	91.3% (21)	89.3% (25)	100% (6)
婦人科系	有	0% (0)	60.4 (34)	72.7% (24)	32.4% (11)	15.1% (25)	14.1% (9)	0% (0)
	無	0% (0)	58.7 (198)	78.6% (143)	23.4% (43)	84.9% (141)	85.9% (55)	0% (0)
泌尿器系	有	78.3% (18)	59.6 (23)	78.3% (18)	8.7% (2)	27.3% (18)	8.9% (5)	7.7% (1)
	無	83.9% (94)	67.4 (112)	66.4% (73)	22.5% (25)	72.7% (48)	91.1% (51)	92.3% (12)
悪性リンパ腫	有	50.0% (42)	61.5 (84)	84.5% (71)	20.5% (17)	40.6% (13)	22.7% (66)	19.4% (35)
	無	53.4% (140)	63.9 (262)	66.1% (160)	7.9% (19)	59.4% (19)	77.3% (225)	80.6% (145)
合計	有	65.2% (89)	62.1% (190)	80.4% (149)	30.8% (43)	17.4%	10.1%	8.4%
	無	66.6% (638)	63.6% (1,406)	69.4% (921)	18.9% (249)	82.6%	89.9%	91.6%

*表中の括弧内の数値は症例数を示す。

表4 血液データと輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	Hb 値 (g/dl)		血小板値 (×10 ⁴ /μl)	
		化学療法 開始前	開始後 最低値	化学療法 開始前	開始後 最低値
乳房	有 (n: 7)	9.5	6.9	10.0	1.5
	無 (n: 195)	11.7	11.0	23.4	23.4
肺	有 (n: 9)	9.3	6.9	18.2	7.9
	無 (n: 156)	11.9	10.2	27.0	19.4
胃	有 (n: 15)	9.7	7.3	13.7	3.9
	無 (n: 120)	11.2	10.3	22.2	19.6
大腸・直腸	有 (n: 5)	10.6	7.1	—	—
	無 (n: 303)	12.0	11.4	20.3	16.7
肝臓	有 (n: 4)	9.1	6.3	5.0	4.2
	無 (n: 51)	11.9	10.5	14.7	11.1
婦人科系	有 (n: 34)	9.1	6.7	27.5	2.1
	無 (n: 184)	10.9	9.7	23.9	14.4
泌尿器系	有 (n: 22)	9.4	7.1	14.6	1.7
	無 (n: 107)	11.8	10.1	23.6	15.3
悪性リンパ腫	有 (n: 72)	9.2	6.9	16.1	4.0
	無 (n: 273)	11.7	10.3	21.8	14.1
合計	有 (n: 168)	9.5	6.9	15.0	3.6
	無 (n: 1,389)	11.6	10.4	22.1	16.8

万単位)には日米間で約7倍の開きがあった(米国の1単位は450ml由来であり,1単位を2.25単位と換算)。もともと日米間の1年間の総赤血球輸血量には約5倍の差がある。これは患者数や体格,身体活動能力の要求度の違いなどを反映したものととも考えられるが,今

回の調査では輸血実施の対象となるHb8.0g/dl以下の症例のうち43%では輸血が行われておらず,また米国でのCIA患者の輸血率¹⁰⁾と比して日本での輸血率が低いことが示された。このことは,日本ではより厳密にガイドラインに準拠した使用法が実践されている反面,

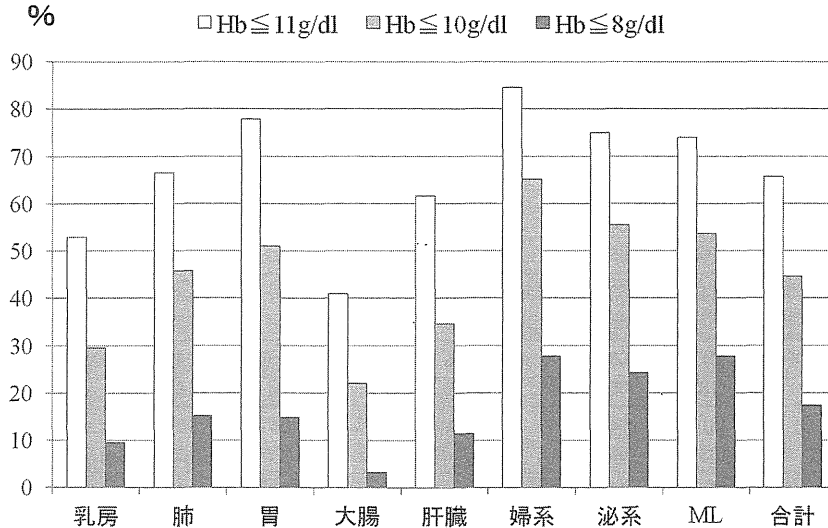


図1 各がん種での貧血症例の割合
※ML：悪性リンパ腫

個々の患者のQOLに見合った対応が不足している可能性も考えられた。がん化学療法を受けている患者へのアンケート調査において、倦怠感・吐気・嘔吐、食欲不振などと共に約70%の患者が治療に伴う症状として挙げており、それが集中力の低下や継続歩行の困難という日常生活上の問題点に影響している。倦怠感の原因の一つが貧血であり、特に外来で化学療法を行うケースでの通院の負担を軽減させるためにもその対策は重要と思われた。

化学療法の薬剤と貧血の関係では、プラチナ製剤を含むレジメンをよく使用する肺および婦人科系の悪性腫瘍患者において、CIAの発現頻度の高いことが知られている¹¹⁾。このレジメンでは骨髄と腎臓の両方の障害を通じて貧血を引き起こしやすいとされるが、本調査においてもこの2つのがん種の貧血率は高かった。またプラチナ製剤に限らず強力な化学療法を行なうことの多い悪性リンパ腫や泌尿器系のがんでも貧血率は高く、薬剤と貧血には密接な関係のあることが再確認された。さらに輸血実施症例では輸血前からHb値の低下を認めており、以前の化学療法や反復する放射線療法により骨髄抑制状態が回復しきれていない可能性もあることが想定された。

CIAに対する治療のオプションとして、世界の100カ国以上ではESA製剤が使用されており、赤血球輸血量の減少効果が確認され、患者QOLの改善効果も示唆されている¹²⁾。わが国でもESA製剤は腎性貧血や自己血貯血などに臨床応用されており、CIAへの適応拡大に向けた治験も実施されたが、潜在的な生命に対するリスクが未解決との理由で適応承認には至らなかった。その背景には2003年に無作為比較対象試験¹³⁾で頭頸部がん患者の予後に悪影響を及ぼすという懸念が示され

たこと、その後乳がん¹⁴⁾、肺がん¹⁵⁾、リンパ腫¹⁶⁾においても生存期間が短縮することが示唆され、使用ガイドラインが改訂されてきたことが関与している。最新の米国のガイドラインでは、がん性貧血には適用されず、がん化学療法に伴う貧血に限定すること、がん化学療法により治療が見込める患者には使用しないこと、Hb濃度が10g/dlを下回るまでは投与を開始しないこと等が明記されている。しかしこのような極めて限定された使用方針は、今後の知見の集積により見直されてゆく可能性が高い¹⁷⁾と考えられている。それは従来のメタ解析では比較対照群との間に、がんの病期・患者背景因子・過去の治療歴などに不均衡のあるものが多く、導き出された結論の信頼性について検証が必要とされているからである。

ESA製剤使用による予後悪化の機序は、Hb濃度が必要以上に高くなると血栓塞栓症をおこしやすいこと、エリスロポエチン受容体などを介して腫瘍を増殖させること、の2点が挙げられている。前者については慢性腎不全患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析¹⁸⁾でも証明されているが、Hbレベルを厳密に規定した比較対象試験²⁰⁾では血栓塞栓症の発生率や生存率に有意差を認めなかったことは注目に値する。後者については、直近の15,000例以上を集めたメタ解析¹⁹⁾ではESA製剤の生存率や病気の進行についての有意な影響は検出されておらず、まだ確実なエビデンスが得られていないため、さらなるデータの蓄積が必要である。

さらに、日本では少子高齢化に伴い年々血液製剤の需要が増加しており、近い将来需給バランスが崩れる危険性も指摘されている。今後、高齢化による悪性腫瘍患者数の増加とがん化学治療法の進歩による治療期間の長期化は、ますますCIAへの赤血球製剤の需要を

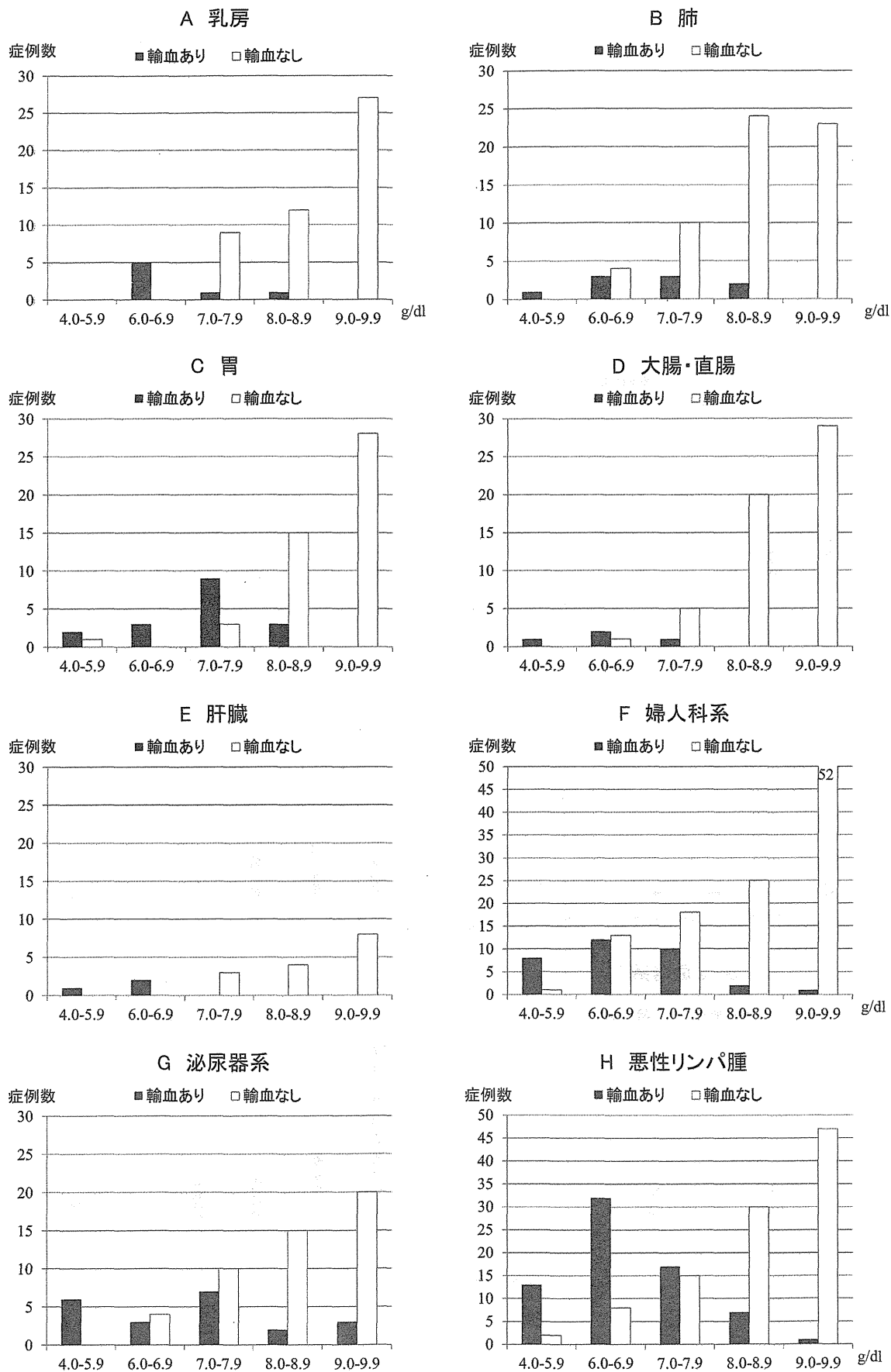


図2 各がん種での最低 Hb 値の分布 (Hb10g/dl 未満の症例)

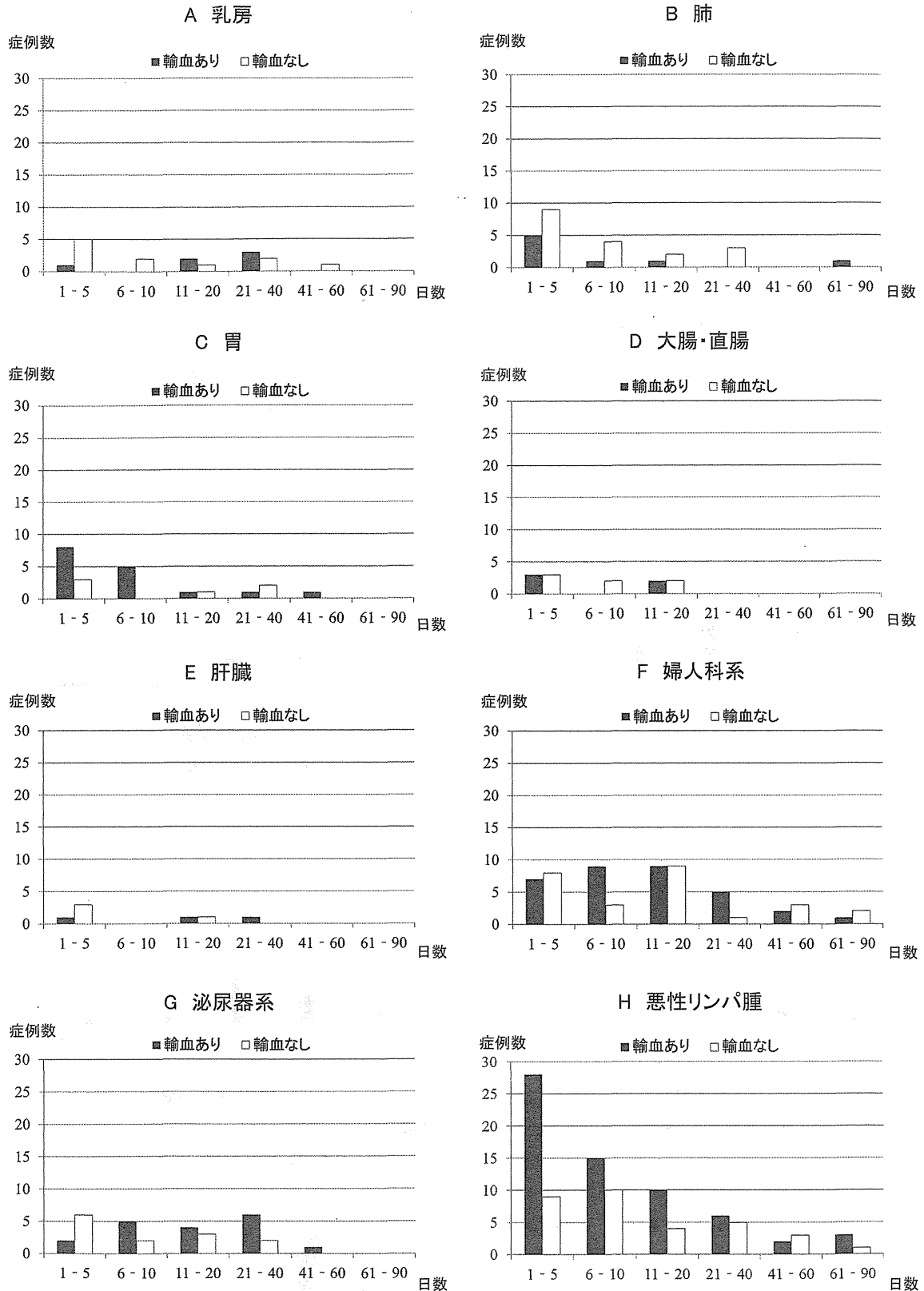


図3 各がん種でのHb8g/dl以下の期間の分布

増加させると危惧され、輸血の代替療法としてのESA製剤の利用推進は重要な意義を持つ喫緊の課題である。

結 語

今回の調査から1年間のCIA患者(Hb10g/dl以下)が17.2万人、そのうち輸血患者が2.7万人、赤血球製剤

表5 輸血使用量と副作用発生率

項目	輸血量	乳房	肺	胃	大腸・直腸	肝臓	婦人科系	泌尿器系	悪性リンパ腫	合計
	副作用率									
赤血球製剤	単位数/本数	26/13	30/15	88/43	34/11	22/11	218/112	131/70	436/216	985/491
	副作用件数/率	2/15.4%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/19.2%	1/1.4%	3/1.4%	11/2.2%
血小板製剤	単位数/本数	30/3	95/6	75/9	0/0	20/2	335/26	90/10	2,595/252	3,240/308
	副作用件数/率	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/11.1%	1/10.0%	4/1.6%	6/1.9%
合計	単位数/本数	56/16	125/21	163/52	34/11	42/13	553/138	221/80	3,031/468	4,225/799
	副作用件数/率	2/12.5%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/17.1%	1/1.3%	4/0.9%	12/1.5%

の輸血量が14.6万単位と推計され、それは日本全体の輸血量の2.2%に相当することが判明した。また、輸血に影響する因子として化学療法の薬剤の種類や化学療法・放射線療法の履歴などが挙げられ、輸血の実施状況としては極力控えめに行われていることが窺われた。これらのことから、患者のQOLの改善だけでなく、将来の血液製剤の需要を抑制できる可能性があるESA製剤などの代替療法を検討してゆくことが必要であり、そのためのさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

利益相反：本調査は中外製薬（株）と協和発酵キリン（株）より日本輸血・細胞治療学会が研究助成を受けて実施された。

謝辞：本調査にご回答いただきました下記65施設の担当の皆様へ深謝致します。

名古屋大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、東北大学病院、福島県立医科大学附属病院、群馬大学医学部附属病院、九州大学病院、四国がんセンター、東京女子医科大学病院、虎の門病院、久留米大学病院、神奈川県立がんセンター、秋田大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、聖マリア病院、大阪警察病院、埼玉医科大学総合医療センター、旭川医科大学病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学八王子医療センター、福岡大学病院、岡山大学病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、広島大学病院、山口大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院、倉敷中央病院、北里大学病院、大分大学医学部附属病院、長崎大学病院、鳥取大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、兵庫県立がんセンター、長崎医療センター、三重大学医学部附属病院、関西労災病院、自治医科大学附属病院、鈴鹿回生病院、岩手医科大学附属病院、徳島大学病院、藤田保健衛生大学病院、北海道大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、香川大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、鹿児島大学病院、大阪府立成人病センター、大阪大学医学部附属病院、NTT東日本関東病院、岡崎市民病院、昭和大学藤が丘病院、兵庫医科大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、神戸大学医学部附属病院、大阪医療センター、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学附属豊洲病院、新潟県立新発田病院、富山大学附属病院、愛知県がんセンター中央病院、島根大学医学部附属病院、高知赤十字病院

文 献

- 厚生労働統計協会：国民衛生の動向第59巻9号(2012/2013)，厚生労働統計協会，東京，2012.
- 厚生労働省平成23年患者調査の概況，(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html>).
- 東京都平成22年度輸血状況調査集計結果，(http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryoku/k_isyoku/yuket/sutyousakekka.files/22gaiyou.pdf).
- Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al: Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion*, 49: 895—902, 2009.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al: Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 19: 2865—2874, 2001.
- Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al: Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1211—1220, 2002.
- Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al: Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*, 208: 931—937, 2009.
- Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al: Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*, 147: 49—55, 2012.
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al: Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*, 157: 49—58, 2012.
- Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al: Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23: 2606—2617, 2005.

- 11) Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 26: 132—149, 2008.
- 12) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 95: 888—895, 2002.
- 13) Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362: 1255—1260, 2003.
- 14) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*, 23: 5960—5972, 2005.
- 15) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*, 25: 1027—1032, 2007.
- 16) Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*, 122: 394—403, 2003.
- 17) Oster HS, Neumann D, Hoffman M, et al: Erythropoietin: The swinging pendulum. *Leukemia Res*, 36: 939—944, 2012.
- 18) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369: 381—388, 2007.
- 19) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al: Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*, 102: 301—315, 2010.
- 20) Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al: Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*, 105: 1267—1272, 2011.

QUESTIONNAIRE-BASED SURVEY ON CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA

Asashi Tanaka¹⁾, Ichiro Yoshino²⁾, Shigeyoshi Makino³⁾, Noriyuki Katsumata⁴⁾, Koki Takahashi⁵⁾,
Hiroyuki Kuwano⁶⁾, Yoshihiko Maehara⁷⁾ and Masahiko Nishiyama⁸⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

²⁾Department of General Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, the University of Tokyo Hospital

⁶⁾Department of General Surgical Science, Gunma University, Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Surgery and Science, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Gunma University, Graduate School of Medicine

Abstract:

A questionnaire-based survey on chemotherapy-induced anemia (CIA) in cancer patients was conducted between September and November 2010. The number of patients treated with chemotherapy, rate of blood transfusion, volume of blood transfused, severity of anemia, and factors affecting blood transfusion were analyzed according to the type of cancer, in an attempt to clarify the current status of CIA in Japan. During the survey period, among the eight types of cancer analyzed (breast, lung, stomach, colorectal, liver, gynecologic, and urologic cancer and malignant lymphoma), chemotherapy was given to 5.4-13.6% (mean = 9.2%) of patients, among whom 1.6-24.0% (mean = 7.5%) required blood transfusion. The number of units of red blood cells transfused was 3.9-7.3 units (mean = 5.9 units) per patient.

According to a nationwide patient survey conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, it is estimated that approximately 146,000 units of red blood cells, which account for 2.2% of the annual total supply of red blood cell products, are transfused to cancer patients with CIA yearly. In addition, it is estimated that annually approximately 172,000 cancer patients with CIA, accounting for 40% of patients receiving chemotherapy, have hemoglobin (Hb) levels below 10 g/dL. Possible factors affecting blood transfusion included a history of chemotherapy and radiotherapy, as well as the use of platinum agents.

In patients who received red blood cell transfusions, the average Hb level prior to chemotherapy was 9.5 g/dL, and the average lowest Hb level after starting chemotherapy was 6.9 g/dL, whereas in patients who did not receive transfusion, these values were 11.6 g/dL and 10.4 g/dL, respectively. Furthermore, in all cancer types, almost no red blood cell transfusion was performed in patients with an Hb level of 8.0 g/dL or higher, but also many patients with an Hb level of 6.9 g/dL or lower did not receive red blood cell transfusions. There was no significant difference in the ratio of adverse events following blood transfusion in this survey compared with that in the nationwide survey. The present results demonstrated the strict restriction of red blood cell transfusion to cancer patients with CIA. Therefore, there is need to consider the use of alternative therapies to allogeneic blood transfusion, such as erythropoiesis-stimulating agents, to increase Hb levels, and consequently improve the quality of life in cancer patients with CIA.

Keywords:

chemotherapy, anemia, rate of blood transfusion, volume of blood transfusion, adverse reaction under transfusion

Focus on ALBUMIN

Vol.2

アルブミン製剤の国内自給を血液新法から考える

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 中央検査部部长・輸血部部长

田中 朝志



ALBUMIN

血液新法の立法背景と 目的・理念

血液新法の立法背景を知り、理解することが重要です。

1980年代、輸入血漿を原料とする血液製剤によって多くの血友病患者さん等がHIVに感染し、その後エイズを発症してゆく状況が明らかになり、医薬品による健康被害として史上稀に見る悲惨な出来事（いわゆる薬害エイズ）が起りました。2011年のわが国の調査では、HIVに感染した血液凝固異常症の患者総数は1432名で、そのうちAIDS指標疾患で408名もの尊い命が失われたことが判明しています¹⁾。これを契機として、わが国においても血液行政の抜本的な改革に乗り出し、血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保、適正使用の推進を実現すべく様々な取組みが行われました。

その結果、2002年7月に献血による国内自給の原則を基本理念とし、血液事業に携わる関係者の責務を明確に規定した「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」いわゆる「血液新法」が公布され、2003年7月に施行されました。このように「血液新法」成立の背景には薬害エイズがあり、その経緯（表1）を整理するとともに、私が理解している範囲での主な問題点と教訓（表2）を以下に示したいと思います。なお血液製剤によるHIV感染は世界規模で起こっており、市場原理や国による規制などグローバルな視点も欠かせませんが、本稿では日本国内での事項に絞ってお話します。



①新興感染症への対応が難しかったこと

当初「免疫系を壊す奇病」と言われたエイズは原因病原体のHIVの確定までに約3年、そのスクリーニング検査の実用化までにさらに1年を要しました。ほぼ同時期に安全な加熱製剤を導入できたのは、HBVの不活化目的ですすでに加熱技術が開発されており、HIVに対しての有効性も速やかに確認できたという偶然によるものです。しかし、HIVというウイルスによる病態であることが確認された後も、感染者の健康への影響やエイズ発症のメカニズムなどが解明されるま

ではさらなる時間が必要でした。以上の経緯は、感染症等の新たな脅威が発生した場合にそのリスクの詳細がわかってから対応するのでは手遅れになることがあり、最新の科学的知見を評価しながら継続的に危機管理を行うことの重要性を示しています。

②責任所在が不明確だったこと

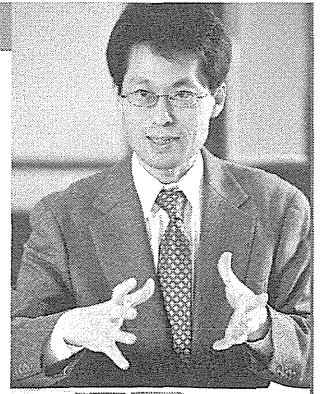
薬害エイズが日本でも拡大し、あまりに悲惨な状況が明らかになった際、マスメディアにより「産・官・学の癒着」という単純化された構図が問題の本質であるかのような説が流布されました。これは製薬会社も厚生省も医師も自分達の利益・利権のために患者さんを犠牲にしたとの考え方ですが、この構図は薬害エイズの裁判でも日本エイズ学会での過去を回顧したシンポジウムの中でも否定され、むしろ「産・官・学の責任不履行」と捉えるべきとされています²⁾。すなわちそれぞれの責任の範囲が不明確であったため、対応が後手に回り、結果として被害を拡大させた可能性があるとするものです。産・官・学の責務は血液新法の中で規定されましたが、危機に直面した際には三者が連携して迅速に対応できる仕組みも不可欠と考えられます。

③インフォームド・コンセントが不十分だったこと

不幸にもHIVに感染された多くの血友病患者さんが、「関係者はリスクを教えてくれなかった。情報を隠された。騙された。」という思いを抱くことになりました。当時はまだインフォームド・コンセントという概念が浸透しておらず、医師自身もリスクを把握できていなかったため、患者さんに対して血液製剤の使用に当たり、的確な情報を伝えることができませんでした。しかしこのような状況下であっても、「分からない」という事実も含めて正直に情報を伝えることが重要です。患者さんの不安に耳を傾けて寄り添う努力をした上で信頼関係を向上させてゆくことが、何よりも大切であることを私たちは教訓とすべきです。

1)平成 23 年度血液凝固異常症全国調査報告書

2)第18回日本エイズ学会シンポジウム「HIV感染症と血友病 -回顧と展望-」(2004年)



血液新法の目的・基本理念および関係者の責務

血液新法の条文をみると、この法律がまさに薬害エイズのような血液に起因する問題の防止を目的としていることが理解できます。

法律の目的(第一条)は、「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ずる」ことであり、基本理念(第三条)には、それに加えて「献血による

国内自給の確保」が謳われています。

また、第四条から第八条にわたって国、地方公共団体、採血事業者、血液製剤の製造販売業者、医療関係者の責務が明記されています。これは、法の基本理念にのっとり、目的を達成するために各関係者が行わなければならないことであると理解できます(表3)。

表1

日本での薬害エイズ年表

1977年	非加熱血液凝固第Ⅸ因子製剤発売
1979年	非加熱血液凝固第Ⅷ因子製剤発売
1981年	(米国で特定グループに5例のエイズ症例報告)
1982年	(米国で血友病患者に初のエイズ症例報告)
1983年	厚生省が血液凝固因子製剤の家庭注射療法を認可
1984年	仏で分離されたLAVと米国で分離されたHTLV-Ⅲがほぼ同一でエイズの原因ウイルスであることが判明
1985年	(米国でHTLV-Ⅲ抗体検査を承認、実用化) 加熱血液凝固第Ⅷ因子製剤発売
1986年	日本でHIV抗体検査キット承認、実用化 加熱血液凝固第Ⅸ因子製剤発売 (ウイルス名をHIVに統一)
1988年	エイズ予防法成立
1989年	東京・大阪HIV訴訟提起
1996年	東京・大阪HIV訴訟和解合意

表2

薬害エイズの教訓

- 血液製剤の安全確保は供血者の自発的な選別から始まる
- 新興感染症等に迅速に対応できる危機管理体制を構築する
- 責任の所在を明確にし、それぞれの立場で責務を果たす
- 危機に直面した際はすべての関係者が連携して対応する
- インフォームド・コンセントの重要性を認識し、実行する

表3

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」(一部抜粋・要約)

第一条【目的】

血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保、適正使用の推進のために必要な措置を講ずる。

第三条【基本理念】

1. 安全性の向上
2. 国内自給の確保と安定供給
3. 適正使用
4. 公正の確保と透明性の向上

第四条【国の責務】

国は、基本理念にのっとり、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的かつ総合的な施策を策定し、及び実施しなければならない。国は、血液製剤に関し国内自給が確保されることとなるように、献血に関する国民の理解及び協力を得るための教育及び啓発、血液製剤の適正な使用の推進に関する施策の策定及び実施その他の必要な措置を講ずるよう努めなければならない。

第七条【血液製剤の製造販売業者等の責務】

血液製剤の製造業者、輸入販売業者及び販売業者は、基本理念にのっとり、安全な血液製剤の安定的かつ適切な供給並びにその安全性の向上に寄与する技術の開発並びに情報の収集及び提供に努めなければならない。

第八条【医療関係者の責務】

医師その他の医療関係者は、基本理念にのっとり、血液製剤の適正な使用に努めるとともに、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。

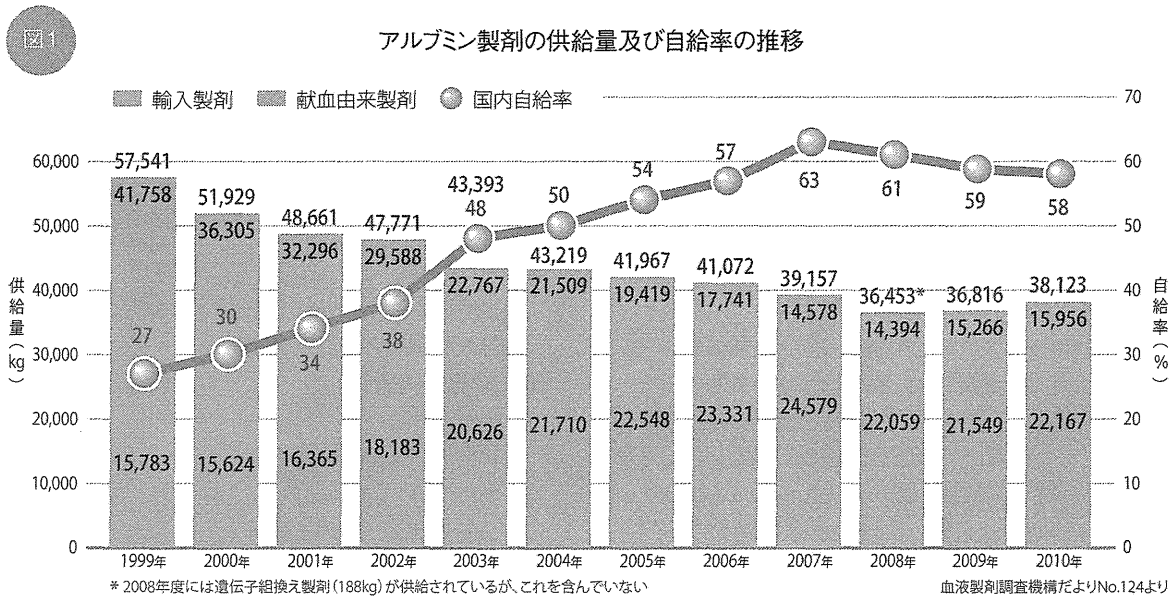
アルブミン製剤の 国内自給について考える

アルブミン製剤の国内自給の現状

血液製剤の国内自給は、前述のとおり血液新法の基本理念の一つです。そして血液新法に基づいて定められた「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（基本方針）」では、「平成25年を目途に国内自給の達成を目指すものとする。」と明記されています。これは日本だけの話ではなく、2010年にWHOが「国内自給を

達成するために必要な措置をとること」という勧告を出すなど、世界共通の目標です。

ところが、本邦におけるアルブミン製剤の自給率は、2007年の62.8%をピークに低下に転じ、2010年には58.1%となり、その後も少しずつですが低下し続けています（図1）。



血漿分画製剤の特性を知ること重要です。

血液製剤には、輸血用血液製剤と血漿分画製剤があります。血漿分画製剤は、血液から赤血球などの有形成分を取り除いた液体成分である血漿を原料として、最初に血友病治療で使う凝固因子を分離し、次にフィブリノゲン、さらに免疫グロブリンと順を追って分離し、最後にアルブミンを分離します。

数百人、時には数万人分の血漿をプールしたものが1ロットの原料となるため、このうちひとりでもウイルスに感染していると、プール血漿のすべてが汚染されてしまうという宿命を負っています。現在は、予め様々なスクリーニング検査が行われますので原料となる血漿に病原体が入り込むことはほとんどありませんが、未知の病原体や検査方法が確立していない病原体などが混入する危険性がゼロになることはありません。

新興感染症の多くは、その起源をたどれば特定の地域にだけみられる「風土病」であったという側面を有しています。グローバル社会になって人の行き来が激しくなり、世界中に広まってしまった感染症もありますが、ごく狭い地域に潜む「未知の感染症」はまだ世界中に相当あるかもしれません。従って同じ地域に住む人の血液よりも地球の裏側に住む人の血液のほうが、新しい感染症を持ち込むリスクは高いと考えられるべきでしょう。

新興感染症が発生した場合に、どの供血者が病原体を持っていたのかを突き止め、同じ血液が使われた製剤を追いかけるトレーサビリティに関して、もちろん各国とも十分な対策を講じてはいますが、その追跡も国境を越えるより国内で行う方が容易と考えられます。

原料血漿の提供方法は、日本国内では100%が献血ですが、アメリカには非献血のシステムがあります。

献血か非献血かの問題もあります。日本国内で原料として提供される血液は100%が献血です。そのため、医療関係者も献血・非献血の区別を意識していないことが多いのですが、アメリカで採血された血漿は非献血の割合が高いのです。自発的な無償供血を献血と定義していますが、有償の場合には非献血となります。金額にして約20ドルですが、道徳的な問題が潜んでいる可能性があります。また、血漿たんぱくは回復が早いので週に2回までの血漿採取(採漿と言います)が可能です。アメリカでは血漿を効率的に確保するためにこのシステムを採用しており、血漿分画製剤の原料の多くは非献血で頻りに採漿されたものなのです。

誤解のないように強調しておきますが、既知の病原体につ

いては、献血・非献血の間でも、国産・海外産の間でも安全性に差はありません。HBVなど潜伏期間の長い感染症でも、核酸増幅検査や供血者の管理を厳密に行い、ウイルスの不活化・除去工程を経ることで安全性は確保されています。問題なのは、これから先に出現するかも知れない未知の病原体なのです。

安定供給の確保も国内自給を進める理由の一つです。血液、特にアルブミン製剤は戦略物資であり、有事になると各国の軍隊は兵士の負傷に備えてアルブミン製剤の備蓄量を大幅に増やすとされています。血漿分画製剤の最大の輸出国であるアメリカを巻き込む大規模な国際紛争が起きたら、供給不足が起こる可能性は否定できません。

国内自給の影響因子について調査・分析がなされています。

アルブミン製剤の国内自給の達成を阻む大きな障害は薬価の違いです。海外産の製剤は、国産のものに比べて効果は同等、感染症リスクも上述のとおり既知の病原体に関しては差がないうえに、1本あたり1,500円ほど安いのです。

特にDPC/PDPSを導入して収支の良くない病院では海外産品使用の意向が強くなりやすいのではないかと想像します。日本輸血・細胞治療学会が全国の病院を対象に行ったアルブミン製剤に関するアンケート調査では、DPC/PDPS導入病院で高張製剤の国内自給率(国産品の使用率)が低下し、海外産品が増える傾向がみられました(図2)。病院経営の視点から海外産品に切り替える決断がなされたのでしょう。薬価の違いがある以上、理念だけでは自給率を上げるのは困難です。

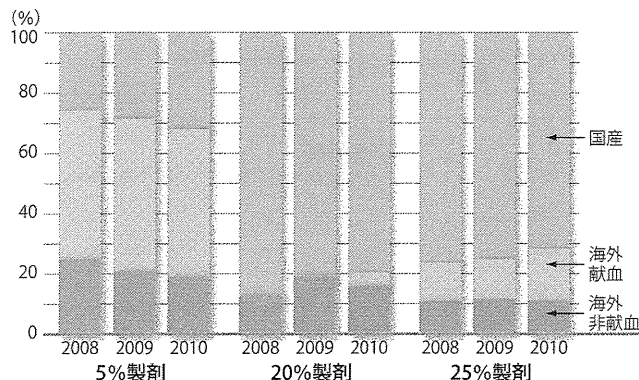
一方、インフォームド・コンセント(I.C.)の面から考えてみましょう。血液新法が施行されたのと同じ2003年7月、改正

薬事法の施行により、すべての血漿分画製剤に採血国と献血・非献血の区別が表示されるようになり、同時に血漿分画製剤使用時のI.C.実施が医療関係者の義務となりました。

2009年のアンケート調査によると、90%以上の病院でI.C.が実施されていたものの、原料血液の採血国について情報提供を行っている病院は約20%しかありませんでした(図3)。また献血・非献血の区別についても同様でした。今後は採血国や献血・非献血の区別についての情報を提供するためのI.C.書式の整備などを進める必要があります。ちなみにアンケートでは、採血国の情報を提供している施設では国産製剤の使用割合が多い傾向がみられました。

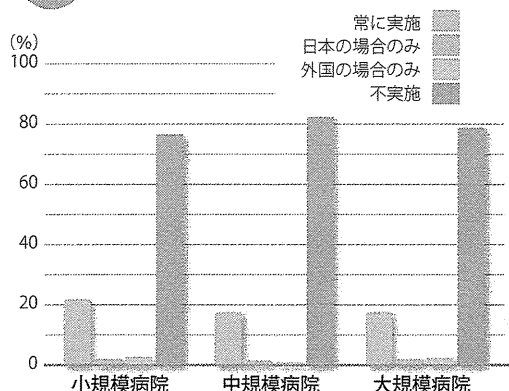
病院経営の視点のみから海外産製剤を使用することは血液新法の理念とは相容れませんが、このギャップを埋めるためには国や製薬会社の努力とともに、医師・患者双方が納得した上で製剤を選択できるような環境の整備が望まれます。

図2 DPC/PDPS導入病院の各種アルブミン製剤の国産・海外産別使用割合の推移



日本輸血・細胞治療学会
「2010年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書」(著者別集計)

図3 原料血液の採血国についての情報提供



日本輸血・細胞治療学会
「2009年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書」

適正使用の推進、使用量削減、 ひいては国内自給の達成を目指す

八王子医療センターでは、適正使用推進により、 アルブミン製剤の大幅な使用量削減に成功しました。

ここまで、アルブミン製剤の国内自給をめぐる問題について説明してきましたが、もう一つの重要なポイントは適正使用の推進だと考えています。

ご存じのとおり血液製剤の適正使用基準を達成した医療機関に対する報酬として、2006年に輸血管理料が新設されました。この診療報酬は輸血部門関係者の意欲を引き出し、適正使用の推進役になっています。但し適正使用のほかに輸血部門を設置して血液製剤の管理を行うなど組織や人員配置に関する基準もあり、取得が難しいという病院も少なくありません。しかし、たとえ輸血管理料を請求できなくても、適正使用を進めることは可能ですし、大きなコスト削減も期待できます。私の勤め先である東京医科大学八王子医療センターでは、実際にアルブミン製剤の大幅な使用量削減に成功しました。

取組みは2007年にスタートし、まず薬剤部にアルブミン製剤の使用状況に関する詳細データの提出を依頼しました。改正薬事法に従って、患者さんへの投与記録はきちんと残っているのですが、診療科や病態、使用目的などの情報はなく、適正使用を推進していく上での問題点を把握するためのデータが不足していました。

そこで、院内でアルブミン製剤の使用状況に関する医師を対象としたアンケート調査を実施しました。この時、「使用実態の把握が目的なので、とにかく正直に答えて欲しい」と強くお願いしました。その結果をもとに「血液製剤の使用指針」にある「アルブミン製剤の適正使用」の遵守率を算出す

ると内科系は75%、外科系は48%、手術室で15%という結果が得られました(図4)。

実際にどのような状況で使用したのかを詳しく調べてみると、ある手術では「手術後3日間、アルブミンを2本ずつ」という指示が手術前に出され、術後に見直されていないことが分かりました。患者さんの術後経過や検査データが異なっても、画一的に処方されていたのです。また、手術室では合併症の予防を期待したアルブミンの投与例がありました。当然のことながらアルブミンに合併症を防ぐというエビデンスはなく、「念のため」に使用している実態も明らかになりました。

図4 アルブミン製剤使用実態調査
2007年10月～11月(東京医科大学八王子医療センター)

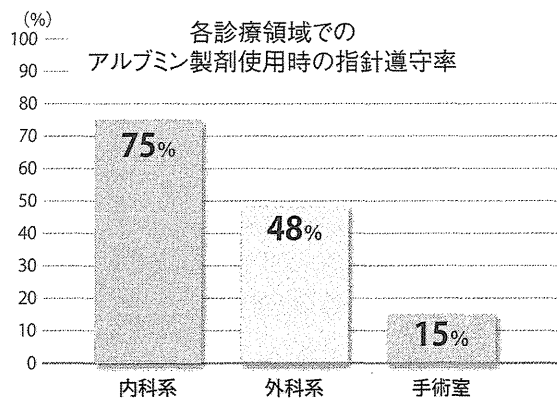
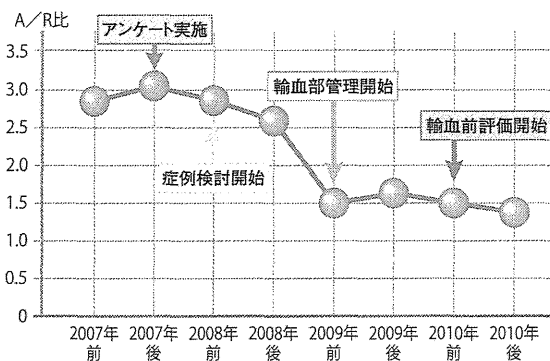
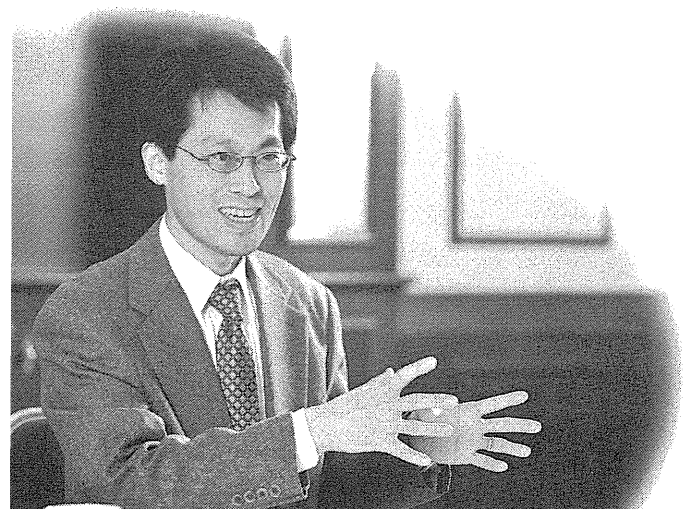


図5 東京医科大学八王子医療センターにおける
アルブミン製剤(A)/濃厚赤血球製剤(R)比*の推移



*輸血適正使用加算の施設基準で、アルブミン製剤(A)の使用量(3gを1単位として換算)を濃厚赤血球製剤(R)の使用量で除した値



アルブミン製剤の使用減は、前年比4割、金額にして約600万円に達しました。

アンケートと実態調査の後、輸血療法委員会の中で症例検討を行いました。そこでは、アルブミン使用量の多い病態で典型的な不適正使用の症例を抽出し、外科や麻酔科の医師に説明しました。多くの医師は私たちの説明に耳を傾けてはくれましたが、この段階でアルブミン使用量はあまり減少しませんでした。頭では分かっても、「念のため」という気持ちはなかなか消えず、行動に結びつかなかったのかもしれない。

ところが、図5に示したように2009年になって、当院のアルブミン使用量は劇的に減少しました。この年の4月からアルブミン製剤の管理を薬剤部から輸血部に移したのです。そして、輸血部管理になった途端に処方そのものが減りました。

アンケート調査をしたり、輸血療法委員会で適正使用をしつこく言っていた私たちが、アルブミン製剤を管理することになったため、「慣習的な使用を続けていると、きっとまた、うるさく言われるに違いない」という思いが抑止力になったのでしよう。

アルブミンの請求伝票の書式を改訂し、具体的な使用目的や事前のアルブミン値などを書く欄を設け、表紙には「アルブミン製剤の適正使用」で認められている疾患・病態を明記するなど、嫌でも目に入るようにしたことも功を奏したと思います。

2009年のアルブミン製剤の使用減少率は、前年比で4割、金額にして643万円に上り、これは予想以上の数字でした。当院では、年間3,000本ほどのアルブミン製剤を使ってい

るので、国産品と海外産品との薬価差が1,500円/本とする、3,000本で450万円の差になります。国産品の代わりに海外産品を使って薬剤購入費を減らすということをしなくても、適正使用を進めて使用本数自体を減らすことの方が収支の改善効果が高かったのです。

これでもまだ不適正使用のすべてが無くなったわけではありません。指針に照らしてみると不適正でも、必ずしも不適正とは言えないというケースもたくさんあります。このグレイゾーンにあたる部分は、エビデンスが足りないために判断ができない状況なので、今後、データを収集して、更なる適正使用を進めていきたいと考えています(表4)。

表4

適正使用推進のポイント

- 現状の詳細な分析
アンケート調査、カルテ調査、聞き取り調査などを行う
- 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させる
 - ◆ 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基準の継続的な見直し
事前・事後評価の適切な指標を検討する

院内での調査・啓発・情報発信・症例検討の積み重ねが重要です。

当院では、アルブミン製剤を輸血部管理にしたことを境に不適正使用が大幅に減りました。しかし、未だに多くの病院ではアルブミン製剤の輸血部管理は行われていない現状があります。当院では運用方法の検討と輸血管理システムのカスタマイズに約半年の時間と数十万程度の費用がかかりましたが、効果はおつりがくる程ありました。またアンケート調査や輸血療法委員会での症例検討の積み重ねなどの事前活動があったので、すぐに結果として表れたと考えています。

私のような輸血を専門とする医師がいる病院は良いのですが、病院の規模によっては検査技師の方が輸血に関するキーマンになることもあるでしょう。医師の立場でも相当の抵抗がありましたから、技師の立場から医師に意見するのは大変だと思います。しかし「技師だから、医師とは対等に話

せない」と考えるのではなく、ぜひ工夫して働きかけることを考えて下さい。直接やりとりしなくても、輸血療法委員会の検討事項として、あるいは輸血療法委員長を介して、納得できる理由と根拠を提示して説明できれば必ず道は開けます。大切なのは「血液新法」という心強い後ろ盾を基に地道な活動を継続的に行うことだと思います。

中小病院で講演会を行った経験から、血液新法や改正薬事法の内容をきちんと把握している医療関係者は、まだまだ少ないと感じています。だからこそ、輸血部門の担当者が情報を発信し続けることが重要だと思うのです。適正使用推進と国内自給達成の方法について、今後も様々な形で関わってゆきたいと考えています。

〔禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意〕の改訂に十分留意すること

血漿分画製剤

献血アルブミン25% 5g/20mL・12.5g/50mL〔ベネシス〕、献血アルブミン5% 5g/100mL・12.5g/250mL〔ベネシス〕

商品名	和名	献血アルブミン25% 5g/20mL・12.5g/50mL〔ベネシス〕 献血アルブミン5% 5g/100mL・12.5g/250mL〔ベネシス〕	25% 5g/20mL	25% 12.5g/50mL	5% 5g/100mL	5% 12.5g/250mL
	承認年月		2008年10月		2008年10月	
一般名	洋名	Albumin 25% i.v. 5g/20mL・12.5g/50mL-BENESIS Albumin 5% i.v. 5g/100mL・12.5g/250mL-BENESIS	承認番号	22000AMX02344	22000AMX02343	22000AMX02340 22000AMX02341
	和名	人血清アルブミン	薬価基準 収載年月	2008年12月		2008年12月
日本標準品分類番号	和名	Human Serum Albumin	販売開始年月	1991年12月	1992年11月	2006年7月
	再評価結果年月	876343	1982年8月		1982年8月	

規制区分	特定生物由来製品 処方せん医薬品注 (注意：医師等の処方せん により使用すること)	取扱い上の注意	記録の保存：本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与した場合は、医薬品名(販売名)、その製造番号(ロット番号)、投与した日、投与を受けた患者の氏名、住所等を記録し、少なくとも20年間保存すること。 貯法：室温保存(凍結を避けること) 有効期間：検定合格の日から2年(最終有効年月日は瓶ラベル及び外箱に表示)	包装	献血アルブミン25% 5g/20mL〔ベネシス〕：20mL 1瓶 献血アルブミン25% 12.5g/50mL〔ベネシス〕：50mL 1瓶 献血アルブミン5% 5g/100mL〔ベネシス〕：100mL 1瓶 献血アルブミン5% 12.5g/250mL〔ベネシス〕：250mL 1瓶
------	--	---------	---	----	--

本剤は、貴重な人血液を原料として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、人血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、「血液製剤の使用指針」等を参考に、必要最小限の使用にとどめること。〔使用上の注意〕の項参照

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

有効成分 (1瓶中)	[25%製剤]		[5%製剤]		
	20mL製剤	50mL製剤	100mL製剤	250mL製剤	
人血清アルブミン	5g	12.5g	5g	12.5g	
添加物 (1瓶中)	アセチルトリプファンナリウム カプリル酸ナトリウム 塩化ナトリウム 水酸化ナトリウム	107.3mg 66.5mg 72.0mg 適量	268.3mg 166.2mg 180.0mg 適量	107.3mg 66.5mg 0.8g 適量	268.3mg 166.2mg 2.0g 適量
性状・剤形	本剤は1mL中に人血清アルブミン250mg〔25%製剤〕又は50mg〔5%製剤〕を含有する緑黄色から黄色ないし黄褐色の澄明な液剤である。				
pH	6.4~7.4				
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)				
備考	人血清アルブミンは、ヒト血液に由来する。 (採血国：日本、採血の区別：献血)				

ナトリウム含量は3.7mg/mL以下である。なお、ナトリウム含量及び塩素含量の実測値は直接の容器及び外箱に表示してある。
本剤は、製造工程(不溶性ヘパリンによる吸着処理)で、ブタ小腸粘膜由来成分(ヘパリン)を使用している。

効能・効果

アルブミンの喪失(熱傷、ネフローゼ症候群など)及びアルブミン合成低下(肝硬変症など)による低アルブミン血症、出血性ショック

用法・用量

通常成人1回20~50mL〔25%製剤〕、100~250mL〔5%製剤〕(人血清アルブミンとして5~12.5g)を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕	
〔25%製剤〕	〔5%製剤〕
(1) 本剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、肺水腫、心不全などの発生に注意すること。なお、本剤50mL(アルブミン12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。	(1) 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意すること。
(2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上とする。本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。	

使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - ハプトグロビン欠損症の患者(過敏反応を起こすおそれがある。)
 - 心臓障害のある患者(循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性がある。)
 - 循環血漿量が正常でない過剰の患者(急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。)
 - 溶血性・失血性貧血の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。〕
 - 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者〔ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。〕

2. 重要な基本的注意

患者への説明：本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得よう努めること。

※※ (1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た成分から人アルブミンを精製し、アルブミン濃度25w/v%〔25%製剤〕又は5w/v%〔5%製剤〕に調整した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜による過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

- 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルスB19等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- 現在までに本剤の投与により変異型クローイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が報告されたとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的なvCJD等の伝播のリスクを完全に排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 血清アルブミン濃度が2.5~3g/dLでは、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。
- 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。
- 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。
- 〔血液製剤の使用指針〕を参考に、たん白質源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

- 重大な副作用
 - ショック、アナフィラキシー様反応(いずれも頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- その他の副作用
 - 下記のような症状があらわれることがあるので、発現した場合は適切な処置を行うこと。

種類	頻度	頻度不明
過敏症注)	発熱、顔面潮紅、蕁麻疹等	
その他	悪寒、腰痛	

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 高齢者への投与
 - 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
 - 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の投与によりヒトパルボウイルスB19の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害(流産、胎児水腫、胎児死亡)が起こる可能性がある。〕
- 小児等への投与
 - 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
- 適用上の注意
 - 調製時：
 - 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。
 - 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと(本剤は細菌の増殖に好適なたん白であり、しかも保存剤が含有されていないため)。
 - 投与時：
 - 混濁しているものは投与しないこと。

同一検体を用いた CD34 陽性細胞率の検討

米村 雄士¹⁾, 福吉 葉子¹⁾, 下山 治香¹⁾, 甲斐 由希美¹⁾, 山野 知子¹⁾, 内場 光浩¹⁾,
日高 道弘²⁾, 安東 由喜雄¹⁾³⁾

Analysis of CD34-positive cells using the same PBSC or BM samples

Yuji Yonemura M.D.,PhD.¹⁾, Yoko Fukuyoshi¹⁾, Haruka Shimoyama¹⁾, Yukimi Kai¹⁾, Tomoko Yamano¹⁾,
Mitsuhiro Uchiba M.D.,PhD.¹⁾, Michihiro Hidaka M.D.,PhD.²⁾, Yukio Ando M.D.,PhD.¹⁾³⁾

¹⁾ Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University Hospital

²⁾ National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

³⁾ Department of Diagnostic Medicine, Kumamoto University Hospital

抄録

当院では、1999年から末梢血幹細胞採取 (PBSC; peripheral blood stem cells harvest) を開始し、CD34の測定は、2002年からベックマン・コールター社の Stem-Kit を用いて開始した。今回 2011年1月～4月に自施設及び熊本医療センターの PBSC 検体及び骨髄採取検体を用いて、自施設の当日、翌日の CD34 陽性率と検査センターで翌日測定した CD34 陽性率を比較検討した。CD34 陽性率は CD34 抗体の種類やクローンの違いにより、データに差異がでてくると思われるが、今回のように、クローン 581 と 8G12 のようなクラス III の抗体であれば、陽性率は相関係数 $r=0.996$ と全く問題を認めなかった。またフローサイトメトリーの機種の違いや、翌日測定することも CD34 陽性率にはほとんど影響与えなかった。

Abstract

At our hospital, we started collection of peripheral blood stem cells (PBSC) in 1999, and began to examine the CD34 phenotype of the PBSC using the Stem-Kit (Beckman-Coulter) in 2002. We compared the CD34-positive rate between our data on the day of collection or on the following day and those of the inspecting company on the following day. The CD34-positive rate differed slightly depending on the type and clone of the anti-CD34 antibody used. When a class III antibody of anti-CD34 was used, such as clone 581 or 8G12 as in this study, the correlation coefficient of the CD34-positive rate between our hospital and the inspecting company was $r=0.996$, posing no problems.

Furthermore, there was also no influence of either the flow cytometric equipment used or of examination on the day after the harvest.

Key words : PBSC, CD34, CD45, ISHAGE, viability

はじめに

ヒト造血幹細胞の定量には、現在 CD34 陽性細胞数をフローサイトメトリーにて CD34 抗体と CD45 抗体を組み合わせた 2 カラー分析で測定を行っている。今回同一検体を用いて、ISHAGE (International Society for Hemato-therapy and Graft Engineering) のガイドラ

¹⁾ 熊本大学医学部附属病院輸血・細胞治療部

²⁾ 国立病院機構熊本医療センター

³⁾ 熊本大学医学部附属病院中央検査部

受付日：平成 23 年 11 月 24 日 受理日：平成 23 年 11 月 29 日

インに準じて^{1) 2) 3)}, 自施設で当日と翌日測定したデータと検査センターにて翌日測定したデータの比較検討を行ったので報告する。

サンプル調整

2011年1月から3月にPBSCHを行った8人, 11検体と骨髓採取を行った2人, 2検体, 計13検体を異なる機種のプロフローサイトメーターを用いて, 違ったクローンのCD34, CD45抗体を用いて, CD34陽性率を自施設と検査センターで測定を行った (Table 1)。

自施設では, 13検体すべてを採取当日に測定し, そのうち7検体は, 翌日にも測定した。測定は同一検体で2回測定し, 平均値をCD34陽性率とした。検査センターでは, 通常どおりすべての検体を翌日に測定した。

CD34 陽性率の測定結果

CD34 陽性率の結果は, Table 2 に示すとおりである。#10を除く, 13検体中12検体で, 自施設と検査センターのデータは近似の値を示し, 相関係数は $r=0.996$ であった (Fig. 1)。実際のプロフローサイトメリーパターンは Fig. 2A~D の如く, 代表的4検体 (Fig. 2A: #1, Fig. 2B: #5, Fig. 2C: #6, Fig. 2D: #10) のデータを示す。Table 2 と Fig. 2 の自施設のデータがわずかに違うのは, Fig. 2 は2回測定したものの一方のデータを示しているためである。Fig. 2A~C はほぼ同じパターンで, 同じ値であるが, viability に関しては, Table 3 のように当日測定した検体が#2を除くすべての検体で死細胞の割合が少なく, 最も数値がかけ離れていた#10において, viability が極端に悪く, そのため CD34 陽性率が高値を示した可能性が考えられた。

Table 1

	自施設	検査センター
機器メーカー	ベックマン・コールター社	ベクトンディッキンソン社
測定機器	Cytomics Fc500	FACS Calibur
CD34	クローン581(class III)(PE)	クローン8G12(class III)(PE)
CD45	クローンJ3 (FITC)	クローン2D1(FITC)

Table 2

採取施設	症例	自施設		検査センター
		当日	翌日	翌日
熊本医療センター	#1. BM	1.98	1.69	1.98
	#2. BM	3.83	ND	4.07
	#3-1	0.33	ND	0.28
	#3-2	0.70	0.81	0.80
	#4-1	0.08	ND	0.07
	#4-2	0.04	ND	0.04
	#5	0.47	ND	0.54
	#6	0.40	0.41	0.41
	#7	0.44	0.45	0.50
	#8-1	0.24	0.28	0.32
自施設	#8-2	0.15	0.15	0.15
	#9	0.02	0.02	0.01
	#10	1.81	ND	2.24

ND: not done

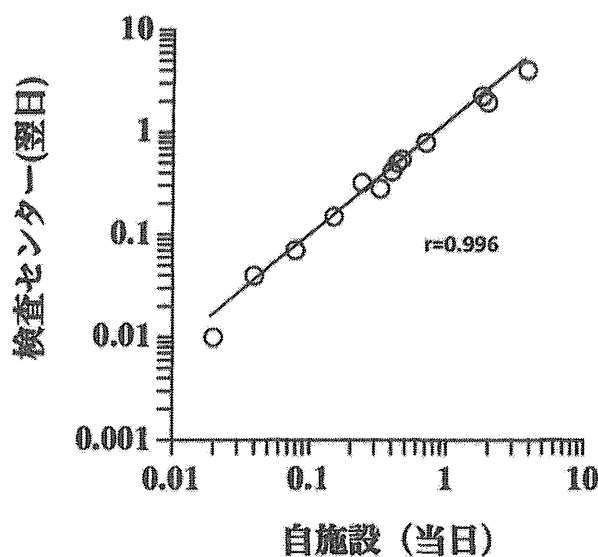


Figure 1 自施設 (当日) と検査センター (翌日) で測定された CD34 陽性率の相関

#1. BM

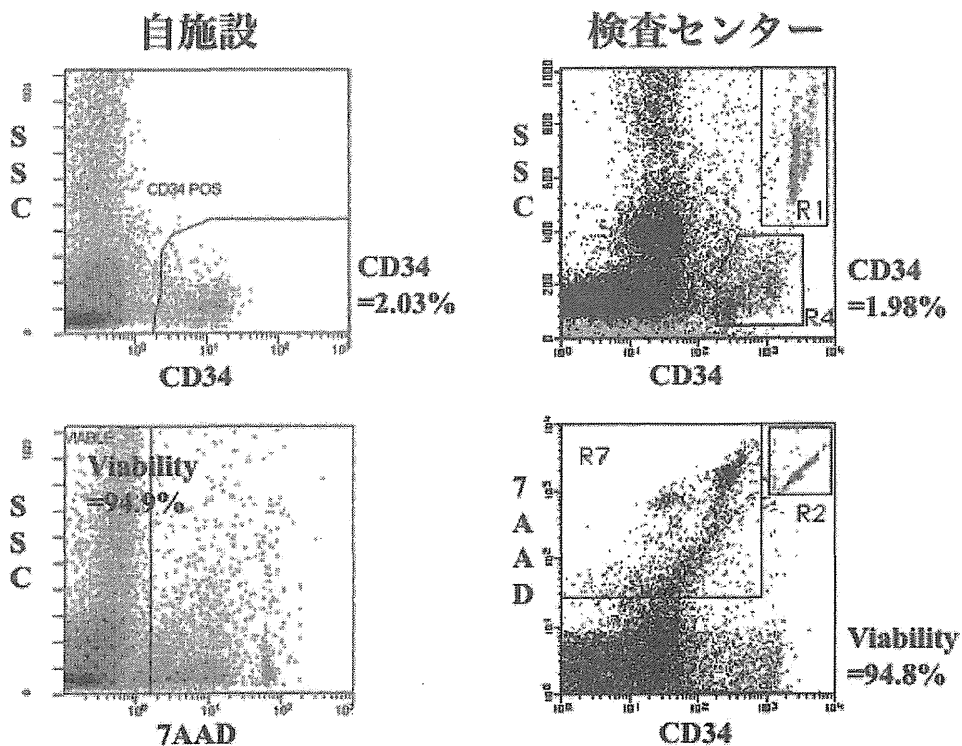


Figure 2A:#1

#5. PBSC

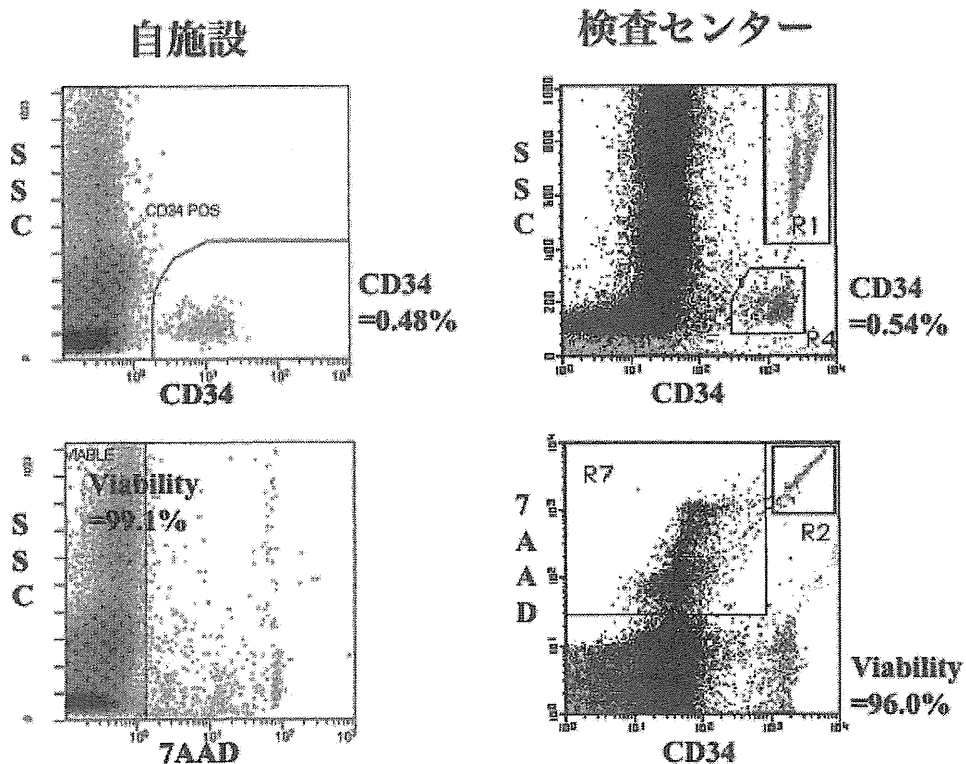


Figure 2B:#5

Figure 2 自施設（当日）と検査センター（翌日）で測定されたCD34と7AADのフローサイトメトリーパターン。

#6. PBSC

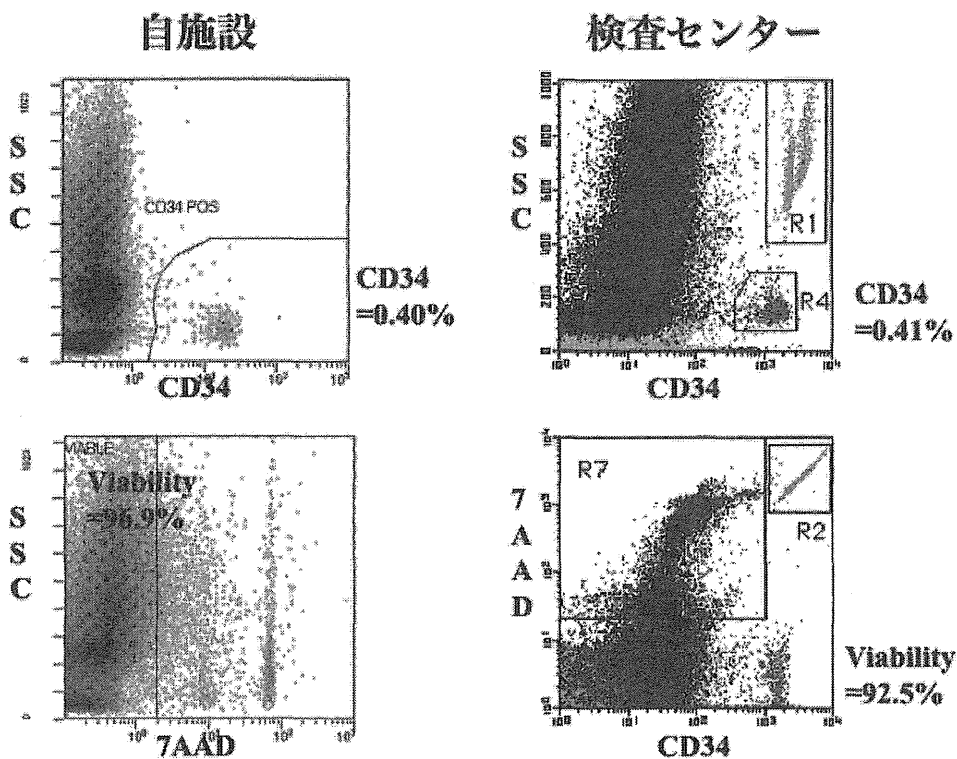


Figure 2C:#6

#10. PBSC

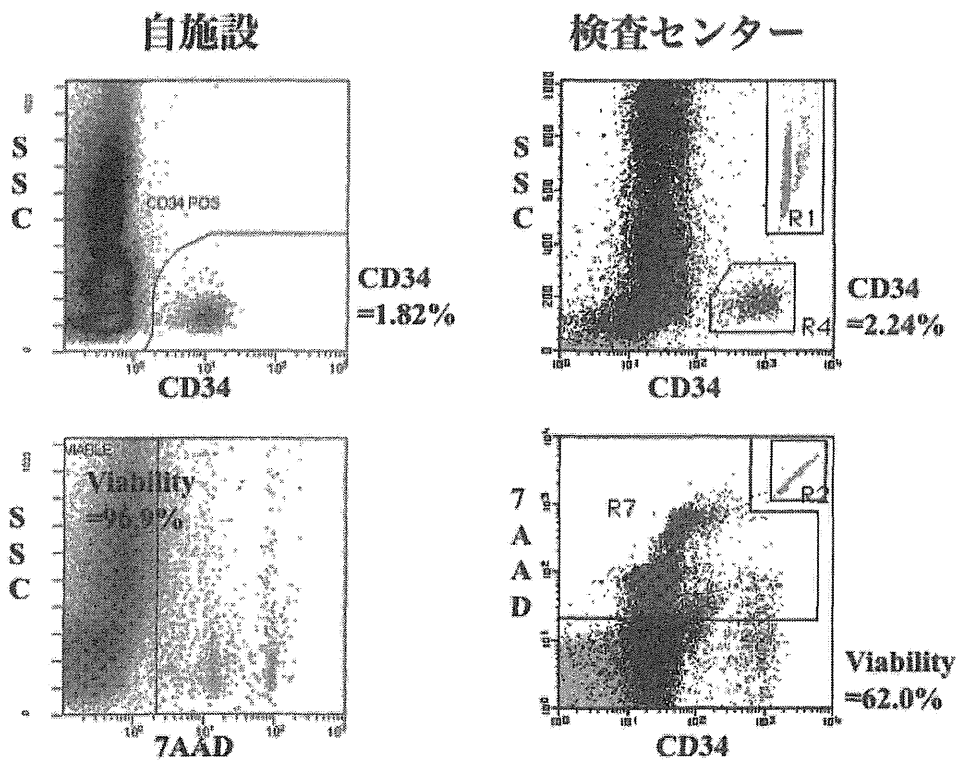


Figure 2D:#10

Figure 2A:#1, Figure 2B:#5, Figure 2C:#6, Figure 2D:#10
 CD34 陽性率は CD34 陽性を囲んだ部分から 7AAD 陽性 (死細胞) の部分を除いている。