

アルブミン製剤投与のトリガー値を検証する ～エビデンスに基づく使用指針に向けて

河野 武弘

キーワード：アルブミン製剤，適正使用，使用指針，トリガー値，エビデンス

はじめに

血漿分画製剤の中で，血液製剤の使用指針にて具体的な使用指針や不適切な使用について明記されているのは，アルブミン製剤だけである。これは，医療機関におけるアルブミン製剤の適正使用を推進することが，血液製剤の国内自給と安定供給の確保を実現する為に，国政としてまず取り組むべき重要課題であることを意味している。

アルブミン製剤は 2003 年の改正薬事法の施行以来，生物由来製品という枠組の中でも特に感染症の発症リスクが高いとされる特定生物由来製品として取り扱われ，それぞれ安全対策については薬事法，安定供給と適正使用については「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）」に基づいて施策が講じられている。特に血液法は，血液製剤が国内自給の確保を基本として安定供給され，適正に使用されることを基本理念としており，同法第 8 条で，血液製剤の適正使用が医師その他の医療関係者の責務であることを示している。2008 年に改正された血液法の基本方針では，2013 年を目途にアルブミン製剤の国内自給の達成を目指すとして明記されている。

アルブミン製剤の国内自給率向上の一策として，医療機関での適正使用を推進することで，総用量を抑制し，国産製剤の供給体制とのバランスを改善することが挙げられる。アルブミン製剤の適正使用に関しては，1986 年に厚生省から通知された「血液製剤の使用適正化の推進について」(昭和 61 年薬発第 659 号)によって「アルブミン製剤の使用基準」が示され，1999 年には「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」が策定され，以後数回の改定・改正が通知されている。また 2006 年には輸血管理料が導入され，その算定条件としてアルブミン製剤と赤血球製剤の使用量比 (ALB/RBC) が設定されたが，これはアルブミン製剤の適正使用が，医療機関の輸血管理体制や輸血

の適正実施を示す指標となったことを意味する。これらにより，アルブミン製剤の国内自給率は 1985 年に 5% であったものが 2007 年度には 62.8% まで上昇した。しかし，2008 年度以降，自給率は再び低下に転じ，2010 年度上期では 58.4% まで低下し，特に等張製剤 (5% 製剤) の自給率が 23.8% (2009 年度) と極めて低値であることが問題視されている¹⁾。アルブミン製剤の自給率が低下している問題は，厚生労働省医薬食品局血液対策課にて 2010 年 11 月より開催されている「血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会」でも主要な問題の一つとして検討されており，診療科や病態ごとに使用状況がさまざまであるアルブミン製剤について，適正な使用を一層推進するべきではないかとの問題意識が示されている。

本稿では，「血液製剤の使用指針 (平成 21 年 2 月 20 日一部改正)」内の「アルブミン製剤の適正使用」(以下，厚労省指針) で示されている疾患，病態別の使用指針に加えて，国内外のガイドラインや文献を紹介し，同製剤投与のトリガー値設定について検証する。

アルブミン製剤投与の目的と適応，使用上の注意

アルブミン製剤を投与する目的は，血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること，および体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することであり，急性の低蛋白血症に基づく病態，また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態に対して，アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する。膠質浸透圧の改善と循環血漿量の是正が主な適応であり，通常前者には高張アルブミン製剤，後者には等張アルブミン製剤 (加熱人血漿たん白を含む) を用いる。厚労省指針では，9 つの具体的な適応疾患・病態に加え，不適切な使用例として，蛋白質源としての栄養補給，脳虚血，単なる血清アルブ

ミン濃度の維持，末期患者への投与が取り上げられている。

投与時は，厚労省指針が示す目標血清アルブミン濃度（急性の場合は3.0g/dl以上，慢性の場合は2.5g/dl以上）を考慮して，投与量を算出し，通常2～3日で分割投与する。

使用上の注意点として，1) ナトリウム含有量（等張製剤の大量使用時にナトリウムの過大な負荷に注意が必要.），2) 肺水腫，心不全（高張製剤の使用時に急激に循環血漿量が増加する為.），3) 血圧低下（加熱人血漿たん白の急速輸注時に注意），4) 利尿（利尿を目的とするときには，高張製剤とともに利尿薬を併用.），5) アルブミン合成能の低下（慢性の病態に対する使用では，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.）が厚労省指針に記されている。これらに加えて，「アルブミン投与の逆効果による浮腫悪化」（広範囲の熱傷や敗血症の発症早期のように，強い炎症の存在下で血管透過性が亢進している時期でのアルブミン投与は，血管外に漏出したアルブミンによって水分が保持され，浮腫が遷延する一因となりうるので，時期や方法を考慮して慎重に投与すべきである.）についても留意すべきポイントであると考えられる。

アルブミン製剤の使用指針

1) 出血性ショック等

「循環血液量の30%以上の出血をみる場合は，細胞外液補充液の投与が第一選択となり，人工膠質液の併用も推奨されるが，原則としてアルブミン製剤の投与は必要としない。循環血液量の50%以上の多量の出血が疑われる場合や血清アルブミン濃度が3.0g/dl未満の場合には，等張アルブミン製剤の併用を考慮する。腎機能障害などで人工膠質液の使用が不適切と考えられる場合には，等張アルブミン製剤を使用する。また，人工膠質液を1,000ml以上必要とする場合にも，等張アルブミン製剤の使用を考慮する。」（厚労省指針）

外傷によってショックを来している症例の90%が出血性ショックである。国内外の外傷診療のガイドラインとしては，国際的な外傷初期診療の標準として American College of Surgeons, Committee on Trauma (ACSCOT) が展開する Advanced Trauma Life Support® (ATLS®)²⁾と，日本救急医学会および日本外傷学会による Japan Advanced Trauma Evaluation and Care™ (JATEC™)³⁾が広く知られている。JATEC™とATLSのいずれもが，外傷性ショックの初期治療として，温めた乳酸リンゲル液などの等張電解質輸液を成人に対しては1,000～2,000ml，小児では20ml/kgを3回，急速に行い，この初期輸液療法に対する反応性からショックの程度を判定し，その後の治療指針とすることとし

ている。すなわち，初期輸液療法で循環が安定しない場合（non-responder）は，持続する出血量は相当量であり，ただちに輸血を開始し，緊急の止血操作をしなければ救命できないが，循環が安定する場合（responder）では，通常20%以下の出血量にとどまり，止血術を必要としない。

出血性ショックに関する，その他の成書やガイドラインが言及している初期輸液蘇生に注目すると，Rosen's Emergency Medicine⁴⁾やイギリス蘇生協議会による immediate life support コースのテキスト⁵⁾，WHO やカナダの産婦人科領域におけるガイドライン⁶⁾ではJATEC™と同様に，初期輸液時に投与するものとして晶質液にのみ言及している。一方，米国集中治療医学会 (SCCM) が主催する FCCS (Fundamental Critical Care Support) の講習用テキスト⁸⁾では，ショック患者への初期治療時に投与するものとして，晶質液と共に，アルブミン製剤等の膠質液をあげているが，両者を比較して，晶質液は膠質液に比べて安価であり，同等の効果が期待できるとしている。同様に，アメリカ心臓協会 (American Heart Association, AHA) による小児・乳児の二次救命処置 (PALS) に関するマニュアル⁹⁾では，初期輸液蘇生に投与するものとして晶質液と膠質液の両方に言及しているが，晶質液の方が安価ですぐに提供可能であり，過敏反応を引き起こさないとしている。

5%アルブミン製剤などの膠質液は，晶質液に比べると約3倍の血漿増量効果がある。よって出血性ショック時の初期治療においては，膠質液は晶質液に比較して，投与ボリュームが少なくても効果があるので，病態の改善目標までに要する時間が短くて済む。しかし，膠質液が晶質液よりも投与後の生存率を改善するという報告はなく，その点での効果は同等である。また，晶質液の薬価は膠質液よりもずっと安価である。以上のことから，現状では，コストベネフィットを考慮して，晶質液の投与を第一に選択してもよいと考える。

2) 人工心臓を使用する心臓手術

「通常，心臓手術時の人工心臓の充填には，主として細胞外液補充液が使用される。人工心臓実施中の血液希釈で起こった一時的な低アルブミン血症は，アルブミン製剤を投与して補正する必要はない。ただし，術前より血清アルブミン濃度または膠質浸透圧の高度な低下のある場合，あるいは体重10kg未満の小児の場合などには等張アルブミン製剤が用いられることがある。」（厚労省指針）

小児，特に乳児，新生児に対する人工心臓を用いた開心術においては，循環血液量に対する人工心臓装置の回路容量が相対的に大きいため血液希釈率が高まるので，成人における人工心臓を用いた開心術と比較すると，体外循環中の血管内水分の血管外への漏出が

表1 肝硬変診療ガイドラインにおけるアルブミン投与に関連したステートメント（文献14より抜粋）

a

ステートメント	推奨グレード	エビデンスレベル		保険適応
		海外	日本	
CQ2-03 肝硬変患者の低アルブミン血症に対する分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤投与は有効か？				
BCAA 製剤投与は肝硬変患者の低アルブミン血症を改善する。	A	II	II	可
CQ2-04 肝硬変に対する BCAA 製剤投与は予後や QOL を改善するか？				
肝硬変に対する BCAA 製剤投与は無イベント生存率/QOL を改善する。	A	II	II	可

b

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適応
		海外	日本	
CQ3-22 肝硬変に伴う腹水にアルブミン投与は有効か？				
有用である。利尿薬服用中の肝硬変腹水例において腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制する。生存率も改善する。	A	II	なし	制限あり
大量腹水穿刺排液後の循環不全予防のためには血漿増量剤より勝る。	A	II	なし	制限あり
アルブミンは特発性細菌性腹膜炎（SBP）患者の全身循環動態を改善させ、肝腎症候群の発生を抑制する。	A	II	なし	制限あり

c

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適応
		海外	日本	
CQ3-28 腹水穿刺排液の際の血漿増量剤としてアルブミン静注と合成コロイドのどちらが勝るか？				
dextran 70, polygeline との比較では合併症を防止するうえでアルブミンは最もよい血漿増量剤といえる。	/	II	なし	制限あり

d

ステートメント	グレード	エビデンスレベル		保険適応
		海外	日本	
CQ3-40 肝腎症候群に対して terlipressin は有効な治療法であるか？				
アルブミンとの併用は有効な治療法である。	B	II	なし	不可

推奨グレード：A（行うよう強く勧められる） B（行うよう勧められる）
 治療に関する文献のエビデンス：II（1つ以上のランダム化比較試験による）

- 治療/栄養療法
- 肝硬変合併症の診断・治療/腹水/治療-1 一般的治療
- 肝硬変合併症の診断・治療/腹水/治療-2 難治性腹水の治療
- 肝硬変合併症の診断・治療/肝腎症候群/治療

より大きな問題となる¹⁰⁾。Rieggerらは、人工心臓を使用した心臓手術を実施した小児患者への回路の充填液として5%アルブミンと晶質液の使用を比較した前向きランダム化比較試験を行った結果、充填液へのアルブミン添加により、膠質浸透圧が高まり、血管外への水分漏出が軽減することで、術後の体重増加が抑えられたものの、より多くの赤血球輸血が実施されたことを報告している¹¹⁾。また、Russelらは人工心臓を用いた心臓手術において、体外循環回路へのアルブミンと晶質液充填を比較した21試験をメタ解析し、アルブミン添加により、膠質浸透圧の維持と術後体重増加の抑制がもたらされるだけでなく、添加アルブミンが回路表面を被覆して血小板凝集を抑制することで、術後の血小板数が高く維持されることを報告している¹²⁾。体外循環回路へのアルブミン充填がもたらす影響については、今後も研究の集積が望まれている。

3) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療

「肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症は、それ自体ではアルブミン製剤の適応とはならない。大量（4l以上）の腹水穿刺時に循環血漿量を維持するため、高張アルブミン製剤の投与が考慮される¹³⁾。また、治療抵抗性の腹水の治療に、短期的（1週間を限度とする）に高張アルブミン製剤を併用することがある」（厚労省指針）

日本消化器病学会が2010年に発行した「肝硬変診療ガイドライン」¹⁴⁾は、診療する上で問題となる臨床的エビデンス（CQ）に対して、推奨グレードと参照文献のエビデンスレベルを明記して診療の指針を示している（表1）。以下に、アルブミン関連で、同ガイドラインにて推奨されている内容を推奨グレード、エビデンスレベルとともに示す。

・肝硬変の栄養療法については、BCAA製剤投与は

肝硬変患者の低アルブミン血症と無イベント生存率/QPLを改善するので勧められる(グレードA)。

・難治性腹水の治療については、利尿薬治療に抵抗する腹水はまず穿刺排液で対処する(レベルI, グレードA)。排液後は血漿増量剤の輸注が必要で、アルブミン(除去腹水1lあたりアルブミン8g)または合成血漿増量剤を輸注する(レベルI, グレードA)。穿刺排液が頻回にわたるときは腹水濾過濃縮再静注に変えてもよい(レベルII, グレードB)。穿刺排液でコントロールできない難治性腹水には経頸静脈肝内門脈大循環シャント術(TIPS)あるいは腹膜・頸静脈シャント(P-Vシャント)を考慮する(レベルII, グレードB)。症例ごとにこれら治療法の得失を考慮して十分なインフォームドコンセントを得てから施行する。

・肝硬変患者の経過中に特発性細菌性腹膜炎(SBP)が合併すると予後不良であるが、腎障害を伴うSBPに対しては6時間以内にアルブミン1.5g/kg体重、3日目に1g/kg体重を静注するSortらの方法¹⁵⁾を推奨する(レベルII, グレードB)。

・肝硬変末期において肝不全が不可逆的に進行した時期に肝腎症候群が発症する。肝腎症候群は臨床経過により2型に分類されており、急速な経過をとり、SBPを合併する1型と、緩徐な経過をとって難治性腹水を伴う2型がある。1型肝腎症候群には血管収縮薬とアルブミンを静注投与する。血管収縮薬としてはterlipressin(2~12mg/日)が最も有用でアルブミン(第1日に1g/kg体重、以後20~40g/日)と併用する(レベルII, グレードB)。効果が不十分ならTIPSも考慮する(レベルV, グレードC1)。

(注釈)

推奨グレードA: 行うよう強く勧められる, B: 行うよう勧められる, C1: 行うほうがよい

治療に関する文献のエビデンスI: システムティックレビュー/ランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシス, II: 1つ以上のRCTによる, V: 記述研究(症例報告やケース・スタディ)

4) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

「ネフローゼ症候群などの慢性の病態は、通常アルブミン製剤の適応とはならないが、急性かつ重症の末梢性浮腫あるいは肺水腫に対しては、利尿薬に加えて短期的(1週間を限度とする)に高張アルブミン製剤の投与を必要とする場合がある。」(厚労省指針)

アルブミン製剤の投与は、血漿膠質浸透圧を上昇させ、組織間質から血管内へのNa移動を引き起こすことにより治療抵抗性浮腫を軽減することがある。しかし、投与されたアルブミンは直ちに尿中に排泄されるため、浮腫の改善が得られたとしても、効果は一時的である。一方、微小変化型ネフローゼ症候群患者における後ろ

向き検討では、アルブミン投与症例で寛解までの期間が延長し再発も多かったことが報告されており¹⁶⁾、アルブミン製剤投与による糸球体上皮細胞傷害の可能性が示唆されている。以上の理由から、ネフローゼ症候群患者におけるアルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、少なくとも単に浮腫軽減の目的では使用すべきでない。厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会による「ネフローゼ症候群診療指針(2011年)」では、「アルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、単に浮腫軽減の目的で使用すべきではない。アルブミン濃度が2.5g/dl以下で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。」と記されている¹⁷⁾。具体的には、有効循環血漿量低下に伴う乏尿や血圧低下がみられる場合、あるいはそのリスクが高いと判断される場合、血栓症の発生リスクが高い症例、呼吸困難をきたすような大量の胸腹水がある場合などがあげられる。しかし、アルブミン製剤投与の効果は一時的であるため、あくまでも緊急避難的な使用にとどめるべきである。

5) 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時

「血液透析時に血圧の安定が悪い場合において、特に糖尿病を合併している場合や術後などで低アルブミン血症のある場合には、循環血漿量を増加させる目的で予防的投与を行うことがある。」(厚労省指針)

社団法人日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」では、血液透析時の急激な血圧低下や透析終了後の起立性低血圧は予後不良の危険因子であると示されている¹⁸⁾。透析中の血圧低下の最大要因は循環血漿量の減少であるが、栄養不良などによる低アルブミン血症では膠質浸透圧が低値となりplasma refilling rateが減少し、除水に伴う間質から血管内への体液移動が不十分となって血圧低下を惹起する可能性がある。除水によって循環血液量が減少すると、通常は血圧低下を防止する代償性の自律神経反射が生じて抵抗血管が収縮するが、糖尿病患者のような自律神経機能障害例では、その反射が機能せずに血圧が低下する。透析時の血圧低下に対しては、経口昇圧薬の内服や、生理食塩水などの細胞外液の補液が有効であるが、そのような処置にもかかわらず十分な昇圧が認められない場合には、アルブミン製剤の投与が考慮される。

6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換法

「ギランバレー症候群、急性重症筋無力症など凝固因子の補充を必要としない症例では、治療的血漿交換法の置換液として等張アルブミン製剤を使用する。加熱人血漿たん白は、まれに血圧低下をきたすので、原則

として置換液としては使用しない。」(厚労省指針)

多発性硬化症 (MS), Guillain-Barré 症候群 (GBS), 重症筋無力症 (MG) などの免疫性神経疾患は, 自己の神経組織・細胞に対する過剰な反応による自己免疫疾患である。免疫性神経疾患に対する血液浄化療法は, 各種自己抗体, 炎症性サイトカインなどの病因物質を除去し, 病勢を抑制することを目的とした治療法であるが, その方法の一つとして膜型血漿分離器を用いて分離した血漿を破棄し, 新鮮凍結血漿や等張アルブミン製剤と置換する血漿交換法 (plasma exchange: PE) がある。ステロイド大量投与無効例の MS については, RCT によって PE の有効性が報告されている¹⁹⁾。MG については RCT に基づく治療効果の報告はなされていないが, MG クリーゼや重症例・治療抵抗性の症例に対する PE の有効性が報告されている²⁰⁾。また, 血液浄化療法と直後のステロイド大量投与の併用療法により, 長期的な治療効果が得られるという報告²¹⁾もある。GBS に対する PE の有効性については, 北米とフランスで行われた 2 つの RCT に基づく治療効果の報告がなされている²²⁾²³⁾。後者は, PE の置換液を新鮮凍結血漿とアルブミン製剤に分けた 2 群の比較も行っており, アルブミン製剤を置換液として用いることを推奨している。

7) 重症熱傷

「熱傷後, 通常 18 時間以内は原則として細胞外液補充液で対応するが, 18 時間以内であっても, 血清アルブミン濃度が 1.5g/dl 未満の時は適応を考慮する。熱傷部位が体表面積の 50% 以上あり, 細胞外液補充液では循環血漿量の不足を是正することが困難な場合には, 人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤で対処する。」(厚労省指針)

熱傷受傷後には, 血漿成分の間質への移行が起こって循環血液量が減少するため, 輸液療法によってこれを補う必要がある。微小血管における透過性充進のピークは, 小範囲熱傷で受傷後 8~12 時間, 広範囲熱傷で 12~24 時間前後である。受傷早期にアルブミン製剤など膠質液を使用すると, 投与したアルブミンなどが血管外に漏出し, 組織の膠質浸透圧がさらに上昇する結果, 呼吸機能の悪化および浮腫の長期化による refilling 現象の遷延を生じる。したがって, 膠質液は血管透過性充進が正常近くまで回復する受傷後 24 時間までは使用しないのが原則とされている²⁴⁾。細胞外液と喪失した Na の補完を目的とした熱傷初期輸液に関しては, これまでさまざまな輸液公式が算出されてきており, その中でも, 受傷後 24 時間の輸液量として概ね 4ml/kg/%burn を目標値として乳酸リンゲル液を投与し, 膠質液を用いない, Parkland (Baxter) の公式²⁵⁾が世界中でもっとも使用されている。

2009 年に, 熱傷診療における診断・治療法の推奨グ

レードやエビデンスレベルを示した「熱傷診療ガイドライン」が日本熱傷学会から発表された。本ガイドラインでは, 成人では体表面積の 15% 以上, 小児では 10% 以上の熱傷で受傷後 2 時間以内の初期輸液実施が推奨 (グレード B, C#) されている。一方, 適切な初期輸液の組成, 投与速度, 投与量の指標については, 現在もなおコンセンサスが得られておらず, 同ガイドラインでも, 乳酸リンゲル液等の等張電解質液を使用するのが標準的であると推奨されているものの, アルブミン製剤などのコロイド輸液の併用も考慮してもよいと記されている²⁶⁾。猪口はガイドラインの今後の検討すべき課題として, 先にあげた初期輸液の指標に加えて, 重症度判定 (特に深度判定) と気道熱傷の診断基準をあげ, 熱傷ショックの病態に関する基礎研究を進めるとともに, 大規模な多施設臨床研究を実施する体制が必要であると述べている²⁷⁾。

(注釈)

推奨グレード B: レベル IIa, IIb, III の良質な研究による, C#: レベル IV の研究による (直接の根拠となる良質な研究はないが, gold standard として定着している)

8) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合

「術前, 術後あるいは経口摂取不能な重症の下痢などによる低蛋白血症が存在し, 治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合には, 高張アルブミン製剤の投与を考慮する。」(厚労省指針)

9) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性腎炎など

「急性腎炎, 腸閉塞などで循環血漿量の著明な減少を伴うショックを起こした場合には, 等張アルブミン製剤を使用する」(厚労省指針)

「急性腎炎診療ガイドライン 2010」では, 急性腎炎に対する初期輸液について「重症例だけでなく, 予後因子スコア 2 点以下の症例においても, 炎症に伴う循環血漿量の低下を補うために細胞外液補充液を用いて十分な初期輸液を行うべきである (推奨度 A)」と示されている²⁸⁾。重症急性腎炎では, 熱傷患者に対する輸液公式のようなプロトコールはなく, 晶質液と膠質液の割合をどのくらいにすべきかなどは, 個々の症例に応じて評価し判断する必要があるとされている²⁸⁾。

木村は, 重症急性腎炎の治療法として, 発症早期の徹底した積極的保存的治療を続けて, 可能な限り手を遅らせることが重要であると述べている²⁹⁾。さらに, 血清アルブミンには重症壊死性腎炎における腎実質壊死を防止する作用があるので, 積極的保存的治療法では, アルブミン値をできるだけ正常になるように保つことが重要であることも述べている²⁹⁾。しかし, その一方で, 血管透過性が亢進している時期でのアルブミン

投与は血管外に漏出したアルブミンによって水分が保持され、浮腫が遷延する一因となりうるので、時期や方法を考慮して慎重に投与すべきであると考え。

(注釈)

推奨度 A：行うよう強く勧められる，強い根拠があり，明らかな臨床上的有効性が期待できる。

敗血症性ショックに対するアルブミン製剤投与

現在のところ，厚労省指針には敗血症性ショックの初期蘇生におけるアルブミン投与については，特に記載がない。

敗血症の診断基準については，1992年に American College of Chest Physicians (ACCP) と Society of Critical Care Medicine (SCCM) の合同カンファレンスによって，感染に起因する systemic inflammatory response syndrome (SIRS) という新しい定義と診断基準が提唱され，高サイトカイン血症を本態とする SIRS という新しい病態概念が紹介された³⁰⁾。一方，敗血症の治療指針としては，2004年に Surviving Sepsis Campaign guideline (SSCG) が発表され，敗血症における初期蘇生から支持療法までエビデンスに基づいて述べられている。同指針は，その後さらなる検討が加えられ，2008年に SSCG2008 が発表されている³¹⁾。

SSCG2008 のなかで中心的な役割を担っているのは，2001年に Rivers らによって提唱された，敗血症性ショックに対する初期輸液療法の Early Goal-Directed therapy (EGDT) である³²⁾。この EGDT という輸液プロトコルは，治療開始基準を「収縮期血圧 < 90mmHg または血中乳酸値 > 4mmol/l」と簡略化し，ショック出現後6時間までを目標に十分な初期輸液を行い，初期到達目標として「中心静脈圧 (CVP) = 8~12mmHg，平均血圧 (MAP) ≥ 65mmHg，尿量 ≥ 0.5ml/kg/時，中心静脈酸素飽和度 (ScvO₂) ≥ 70% 以上」を達成し，ショック初期から末梢循環不全を軽減しようとするものである。Rivers らの報告は，救急初療の段階で敗血症性ショックと評価された対照群 133 症例，EGDT 群 130 症例を前向き検討したものであり，カテコラミン投与に優先して十分な輸液を行うことで，末梢の虚血に伴う代謝性アシドーシスと乳酸産生を救急初療の段階で有意に軽減し，院内死亡率が 46.5% から 30.5% に著明に減少し，28 日死亡率および 60 日死亡率を改善するなど敗血症性ショックの救命率改善に有効であった。

EGDT プロトコルのポイントである十分な初期輸液については，晶質液と膠質液のいずれを用いてもよいとされている。しかし松田は，ショック改善期からは積極的に輸液バランスをマイナスバランスに持ち込むことが院内死亡率の改善に繋がるという Murphy らの報告³³⁾を引用し，初期輸液時には晶質液だけでなく，

アルブミン製剤の適正補充を行うことで，総輸液量を減じることが望ましいと述べている³⁴⁾。

重症患者に対するアルブミン製剤投与の是非

重症患者に対するアルブミン製剤の使用の是非に関しては，これまでに多くの議論がなされている。その中で，以後の研究に多大な影響を及ぼした 1998 年の Cochrane Group による研究³⁵⁾は，アルブミン投与群と非投与群で予後を比較した 32 の臨床試験のうち，死亡率を解析できる 24 の RCT をメタ解析したものである。その結果は，循環血液量減少，熱傷，低アルブミン血症という対象のいずれにおいても，アルブミン投与は生命予後に対する効果がなく，特に熱傷に対しては，むしろアルブミン投与が死亡率を高めるというものであり，重症患者におけるアルブミン製剤の使用に疑問を投げかけた。その後の研究では，アルブミン投与群と非投与群で，臨床的効果に差がないとする報告³⁶⁾もあれば，アルブミン投与が有効であるという報告³⁷⁾もなされている。

The Saline versus Albumin Fluid Evaluation study (SAFE study) は，オーストラリアとニュージーランドの 16 の集中治療室で，重症患者への輸液蘇生法にアルブミンと生理食塩水のみを使用を比較した前向きランダム化比較試験の報告である³⁸⁾。その結果は，死亡の相対リスク，臓器不全発生率，ICU 在室日数，入院日数，人工呼吸日数，腎臓置換療法日数，28 日後の死亡率のいずれにおいても，アルブミン投与群と生理食塩水投与群の 2 群間で有意な差がみられなかった。SAFE study ではいくつかのサブ解析が行われ，その結果も議論を呼んでいる。460 例の頭部外傷患者の転帰を 24 カ月間にわたり，アルブミン投与群と生理食塩水投与群で比較する追跡調査では，アルブミン投与群で有意に死亡率が高く，特に Glasgow Coma Scale で 3~8 点の重症例ではさらに致死率は高かった³⁹⁾。また，重症敗血症患者 1,218 例を対象にした SAFE Study の再評価では，多変量ロジスティック回帰解析が行われ，28 日以内の死亡率はアルブミン投与群の方が優位に低く，同群において腎臓や他の臓器機能が損なわれることはなかったことが報告された⁴⁰⁾。

以上のように，重症患者に対するアルブミン製剤投与の是非については，現状では，生理食塩水投与と比較して，予後を大きく改善するものではなさそうではあるが，症例を選択すれば有用性が高い場合があるとも考えられ，画一的に結論づけることは困難である。今後も，各疾患，病態別に質の高いエビデンスに基づいた検討が必要であると考え。

表2 推奨グレード分類の一例 (文献41より)

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

表3 エビデンスのレベル分類 (文献41より)

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	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

アルブミン製剤の使用指針の今後

「血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会」では、国策として血漿分画製剤の国内自給を推進する為の様々な方策が提言されている¹⁾。その内の一策である、海外事業者に比して事業規模が小さい国内事業者の統合実現に向けての検討が早速開始されており、今後は血漿分画製剤の診療報酬上の取扱いの検討も期待されている。医師にとっては、今後ますますアルブミン製剤の使用適正化が求められることになる。しかし、適正使用推進の方策は、第一義的に患者の利益に繋がるものであるべきである。例えば適正輸血実施を評価する輸血管管理料を算定することを目的として、その算定条件である ALB/RBC を減少させるがために、院内の RBC の使用量を増加させ、アルブミン製剤の投与条件を厳格化して使用量を削減しようとするならば、それは本質的には、適正輸血実施とは言えないであろう。患者により利益をもたらす最新のエビデンスに基づいた使用に努めた結果として、管理料算定基準が満たされるべきである。

本稿で紹介したように、わが国の様々な診療ガイドラインの最近の方向性として、EBMの手法にのっとったガイドライン作成方法⁴⁾の採用が見受けられる。推奨する診療内容を示す際に、推奨レベル(表2)や根拠となる文献のエビデンスレベル(表3)を併記することは、実際に診療を行う医師にとっては、より明確な診療支援となり、患者にとってはより大きな利益をもたらすことになる可能性が高い。今後のアルブミン製剤の使用指針改定時には、適応疾患や病態別に更なる検討を行う必要があるが、他の診療ガイドライン作成と同様に、EBMの手法を盛り込むことが望まれる。しかし、アルブミン製剤投与に関するエビデンスは、現在でもなお十分に集積されたとはいえない。特に、多くの診

療ガイドライン作成班が直面しているのと同様に、日本人を対象とした診療ガイドラインでありながら、国内のエビデンスが不足しているため、根拠となる文献の大半を海外文献に頼らざるを得ない現状がある⁴²⁾。今後は、アルブミン製剤投与に関する大規模臨床試験など「日本人での質の高いエビデンスをつくる」ための国内研究体制の整備にも力を入れる必要があると考える。

文 献

- 1) 血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会中間報告 (案) : 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001djzr-att/2r9852000001dk4b.pdf> (2011年8月現在)。
- 2) American College of Surgeons, Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Course for Physicians, 7th ed. American College of Surgeons, Chicago, 2004.
- 3) 日本外傷学会外傷初期診療ガイドライン改訂第3版編集委員会編: 外傷初期診療ガイドライン JATEC™ 第3版, へるす出版, 東京, 2008, 43-60.
- 4) Marx J, Hockberger R, Walls R: Rosen's Emergency Medicine 7th edition—Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set, Expert Consult Premium Edition, Mosby/Elsevier, 2009.
- 5) イギリス蘇生協議会: 岡田和夫, 秋富慎司監修, 富岡譲二, 小林正直訳, ヨーロッパ救急蘇生 (ERC-ILS) テキスト, へるす出版, 東京, 2008.
- 6) Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors (MCPC) : World Health Organization. http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/archived_publications/mcpc.pdf (2011年8月現在)。
- 7) HEMORRHAGIC SHOCK, SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINES : the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. <http://www.sogc.org/guidelines/public/115E-CPG-June2002.pdf> (2011年8月現在)。
- 8) 米国集中治療医学会 FCCS 運営委員会, JSEPTIC (日本集中治療教育研究会) 監修/安宅一見, 藤谷茂樹監訳: FCCS プロバイダマニュアル, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009.

- 9) アメリカ心臓学会, 日本小児集中治療研究会: PALS プロバイダマニュアル日本語版, シナジー, 東京, 2008.
- 10) 亀山敬幸, 米田正始: 開心術におけるアルブミン使用. 山本保博監修, アルブミン臨床マニュアル—適正使用の実践—, メディカルレビュー社, 大阪, 2003, 159—162.
- 11) Riegger L, Voepel-Lewis T, Kulik T, et al: Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children. *Crit Care Med*, 30: 2649—2654, 2002.
- 12) Russell J, Navickis R, Wilkes M: Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18: 429—437, 2004.
- 13) Runyon BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*, 39: 841—856, 2004.
- 14) 日本消化器病学会編: 肝硬変診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2010.
- 15) Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*, 341: 403—409, 1999.
- 16) Yoshimura A, Inui K, Nemoto T, et al: Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol*, 37: 109—114, 1992.
- 17) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会: ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌*, 53: 78—122, 2011.
- 18) 平方秀樹, 新田孝作, 友 雅司, 他: (社)日本透析医学会「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」作成ワーキンググループ: 社団法人日本透析医学会 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *日本透析医学会雑誌*, 44: 337—425, 2011.
- 19) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 46: 878—886, 1999.
- 20) 王子 聡, 野村恭一: 血液浄化療法(特集 免疫性神経疾患—新たな治療戦略に向けて)—(治療の実践—作用機序と適応・効果・副作用). *内科*, 105: 828—833, 2010.
- 21) Muranaka R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al: The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol*, 48: 115—117, 2002.
- 22) Guillain-Barré Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 35: 1096—1104, 1985.
- 23) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol*, 22: 753—761, 1987.
- 24) 坂野 勉, 橋口尚幸, 石村典久, 他: 熱傷患者の急性期輸液療法. *Medical Practice*, 23: 360—365, 2006.
- 25) Baxter CR, Shines T: Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann NY Acad Sci*, 150: 874—894, 1968.
- 26) 日本熱傷学会学術委員会編: 熱傷診療ガイドライン, 日本熱傷学会, 東京, 2009.
- 27) 猪口貞樹: 「熱傷診療ガイドライン」と今後の課題. *救急医学*, 34: 377—381, 2010.
- 28) 急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会編: 急性膵炎診療ガイドライン第3版, 金原書店, 東京, 2009.
- 29) 木村 理: 重症急性膵炎に対する外科治療—適応と方法—. *外科治療*, 100: 387—395, 2009.
- 30) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 20: 864—874, 1992.
- 31) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med*, 36: 296—327, 2008.
- 32) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345: 1368—1377, 2001.
- 33) Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al: The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*, 136: 102—109, 2009.
- 34) 松田直之編: ショック—実践的な診断と治療 ケースで身につける実践力と Pros & Cons, 羊土社, 東京, 2011, 192—196.
- 35) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized Controlled trials. *Br Med J*, 317: 235—240, 1998.
- 36) Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after albumin administration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*, 135: 149—164, 2001.
- 37) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*, 237: 319—334, 2003.

- 38) The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 350: 2247—2256, 2004.
- 39) The SAFE Study Investigators: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 357: 874—884, 2007.
- 40) The SAFE Study Investigators: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 37: 86—96, 2011.
- 41) 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人: *Minds 診療ガイドライン 選定部会監修, Minds 診療ガイドライン作成の手引き* 2007, 医学書院, 東京, 2007.
- 42) 重永 敦, 鈴木博道, 葉山和美, 他: *EBM 診療ガイドライン作成のステップと問題点*. *あいみっく*, 25: 17—28, 2004.

Evaluation of trigger thresholds for albumin transfusion —A step toward updating the guideline to offer evidence-based practice

Takehiro Kohno

Division of Transfusion Medicine, Osaka Medical College Hospital

Keywords:

Albumin, Appropriate use, Guideline, Trigger threshold, Evidence-based