

科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン（第2版）

安村 敏¹⁾¹¹⁾ 松本 雅則²⁾¹¹⁾ 牧野 茂義³⁾¹¹⁾ 紀野 修一⁴⁾¹¹⁾ 田中 朝志⁵⁾¹¹⁾
河野 武弘⁶⁾¹¹⁾ 野崎 昭人⁷⁾¹¹⁾ 松崎 浩史⁸⁾¹¹⁾ 米村 雄士⁹⁾¹¹⁾ 松下 正¹⁰⁾

キーワード：アルブミン製剤，低アルブミン血症，肝性腹水，治療的血漿交換療法

目 次

1. 初めに
2. アルブミン製剤の種類と投与の評価
3. 低アルブミン血症の病態とアルブミン投与の目的
4. 測定法による血清アルブミン値への影響
5. 病態別のアルブミン使用の有用性と推奨
 - ①循環血液量減少性ショック
 - ②敗血症
 - ③腹水を伴う肝硬変
 - ④難治性の浮腫，肺水腫を伴うネフローゼ症候群
 - ⑤循環動態が不安定な血液透析等の体外循環
 - ⑥凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
 - ⑦重症熱傷
 - ⑧低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫
 - ⑨頭部外傷・脳虚血（脳梗塞急性期・脳血管攣縮）
 - ⑩人工心肺を使用する心臓手術
 - ⑪周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症
 - ⑫蛋白質源としての栄養補給
 - ⑬終末期患者

1. 初めに

1) ガイドライン作成の目的

アルブミンの臨床使用は1941年から始まり，低容量性ショック患者や高度の浮腫をきたした患者に約80年間世界で広く使われてきた。近年アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され，異なった病態

-
- 1) 国立大学法人富山大学附属病院輸血・細胞治療部
 - 2) 奈良県立医科大学附属病院輸血部
 - 3) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院輸血部
 - 4) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター
 - 5) 東京医科大学八王子医療センター臨床検査医学科・輸血部
 - 6) 大阪医科大学附属病院輸血室
 - 7) 横浜市立大学附属市民総合医療センター輸血部
 - 8) 福岡県赤十字血液センター所長
 - 9) 国立大学法人熊本大学医学部附属病院輸血・細胞治療部
 - 10) 名古屋大学医学部附属病院輸血部
 - 11) 日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会 アルブミン製剤使用ガイドライン小委員会
- 〔受付日：2018年10月11日，受理日：2018年11月21日〕

において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされた。本ガイドラインは、医療従事者がアルブミン使用において適切な判断を行うための支援を目的とし、アルブミンの適正使用を推進し、治療の向上を図るものである。本ガイドラインは科学的根拠に基づいて作成されたが、普遍的にその使用を行うことを保証するものではない。実臨床においては、アルブミンの使用は医療従事者の総合的な判断のもとで行われる必要があり、その使用を拘束するものではない。また、本診療ガイドラインに記載されたアルブミン使用の遵守の有無により、法的な責任が医療担当者や本ガイドラインに及ぶものではない。

2) 改訂の経緯

本事業は2016年4月にAMED「さらなる適正使用に向けた、血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究」の「科学的根拠に基づく血液製剤の使用指針ならびに輸血療法の実施に関する指針の改訂に関する研究」として開始され、日本輸血・細胞治療学会の「ガイドライン委員会」の分科会である「アルブミン製剤の使用ガイドライン小委員会」で作業が行われた。アルブミン製剤の使用ガイドライン小委員会の委員はその専門性とCOIを鑑み、2016年5月に理事会において選出された。

作成委員

AMED 医薬品等規制調和・評価研究事業

「科学的根拠に基づく血液製剤の使用指針ならびに輸血療法の実施に関する指針の改訂に関する研究」

代表研究者 松下 正 名古屋大学

日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会

アルブミン製剤の使用ガイドライン小委員会

担当理事	松本 雅則	奈良県立医科大学
委員長	安村 敏	富山大学
委員	紀野 修一	日本赤十字社北海道ブロック血液センター
委員	河野 武弘	大阪医科大学
委員	田中 朝志	東京医科大学八王子医療センター
委員	野崎 昭人	横浜市立大学附属市民総合医療センター
委員	牧野 茂義	虎の門病院
委員	松崎 浩史	福岡県赤十字血液センター
委員	米村 雄士	熊本大学

3) 作成方法

2015年に公表された「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」で設定された、17個のClinical Question (CQ) の見直しが行われ、16個のCQが設定された。

MEDLINE, Cochrane と医中誌より2014~2016年におけるアルブミンに関する国内外の論文892件を検索し、126件が1次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれのCQに対するエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じて決定した。本ガイドラインでは、CQごとに作成委員を任命し、全体を統括する委員長を設置した。肝臓手術に対するアルブミンの有用性に関わるCQは対象論文が少なく最終的に除外された。また、「他の血漿増量剤が適応とならない病態」については、第1版でとりあげた論文は本邦未発売の製剤のものであり、使用量制限がある膠質液製剤がそれ以上必要な場合やその製剤が禁忌の患者にはアルブミン使用は不可避であるため、「3. 低アルブミン血症の病態とアルブミン投与の目的」にその記載を加え、CQは削除された。

文献は各CQにおいて検索した文献のうち重要なものを掲載した。作成した試案はアルブミン製剤の使用ガイドライン小委員会内で査読を行い修正した。その後、学会ホームページでパブリックコメントを求め、修正したのち最終版とした。

エビデンスレベル・推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」¹⁾に準じて、推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）の2通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記した。

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある
- B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D (とても弱い) : 効果の推定値がほとんど確信できない

4) 公開と改訂

本ガイドラインは、日本輸血細胞治療学会誌と学会のホームページで公開する。また科学的エビデンスの蓄積に従って改訂を行う予定である。

5) 資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金はAMED 医薬品等規制調和・評価研究事業「科学的根拠に基づく血液製剤の使用指針ならびに輸血療法の実施に関する指針の改訂に関する研究」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告し、COI 委員会で利益相反に抵触しないことが確認されている。

2. アルブミン製剤の種類と投与の評価

アルブミン製剤には20~25%の高張アルブミン製剤(高膠質浸透圧アルブミン製剤)と5%の等張アルブミン製剤(等膠質浸透圧アルブミン製剤)がある。また、アルブミン濃度が4.4%以上で含有蛋白質の80%以上がアルブミンである加熱人血漿蛋白(plasma protein fraction; PPF)も正常血漿と等しい浸透圧である。等張アルブミン製剤は循環血液量減少性ショックや重症熱傷などの循環血液量の補充に使用されるが、加熱人血漿蛋白は稀に血圧低下をきたすので、凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法や人工心肺使用時の患者には原則として使用しない。また投与速度は毎分5~8ml以下とされている。

一方、血漿の4~5倍の膠質浸透圧を有する高張アルブミン製剤は低蛋白血症に伴う腹水や肺水腫の治療に適している。

5%製剤250mlと25%製剤50mlは12.5g、20%製剤50mlは10gのアルブミンを含有する。また、それは成人が1日に産生するアルブミン量に相当する。

静脈内投与されたアルブミンは10~15分で血管内に均一に拡散し、4~7日で血管外プールに均一に分布するため60%は血管外へ移動する。65kgの成人男性に25%製剤を50ml(12.5g)投与した場合、アルブミンの血管内回収率を40%とすると、期待上昇濃度(g/dl)は次のように計算される。

$$\begin{aligned} & \text{期待上昇濃度 (g/dl)} \\ &= \{ \text{投与アルブミン量 (g)} / \text{循環血漿量 (dl)} \} \times 0.4 \\ & \quad (\text{投与アルブミンの血管内回収率 } 40\%) \\ &= \{ \text{投与アルブミン量 (g)} / \text{体重 kg} \times 0.4 \text{dl} \} \times 0.4 \\ & \quad (\text{循環血漿量} = \text{体重 kg} \times 0.4 \text{dl}) \\ &= \{ \text{投与アルブミン量 (g)} / \text{体重 kg} \} \\ &= \{ 12.5 \text{ (g)} / 65 \text{ (kg)} \} \approx 0.2 \text{ (g/dl)} \end{aligned}$$

しかし、大手術、外傷、熱傷、敗血症やショックなど多くの病態でアルブミンの血管外漏出率は増大しており、血管外プールはさらに増加するので、期待値に至らないことが多い。

投与の効果はアルブミン値の測定、症状の改善から行う。SOFAスコア(Sequential Organ Failure Assessment Score)による臓器機能の評価や急性肺障害患者の酸素化を指標とし、アルブミン投与の有効性を認める報告がある²⁾³⁾。

3. 低アルブミン血症の病態とアルブミン投与の目的

低アルブミン血症の原因は、出血、毛細血管の透過性の亢進、腎からの排泄過剰などによる喪失、代謝の亢進、肝の合成低下、術中輸液による希釈などである。ネフローゼ症候群や蛋白漏出性の消化管疾患では、アルブミンの喪失から低蛋白血症となる。また、侵襲の大きな手術、敗血症、外傷、肝疾患、悪性腫瘍でも低アルブミン血症となる。血清アルブミン値は栄養状態や予後の指標として用いられているが、炎症や病態によって変動するため急性期においては適切な指標とはならない。また、低アルブミン血症自体が有害ではないため、まず原疾患の治療を行い、病態を改善することが優先される。アルブミン製剤は血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血液量を確保する目的で投与され、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を、一時的に改善させる。

アルブミン以外の代用血漿薬には、ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤、デキストラン製剤があるが、使用量が規定されているため、大量投与が必要な症例、これらの製剤が禁忌となる疾患にはアルブミンを使用する。

急性期に血清アルブミンの目標値を2.5~3.0g/dlに設定してアルブミン投与を行った臨床研究は多いが、アルブ

ミン投与の優位性は示されていない^{4)~6)}。また、各病態での低アルブミン血症におけるアルブミン投与の目標値を2.0~2.5g/dlとするガイドラインはあるが⁷⁾、科学的にコンセンサスが得られたトリガー値は存在しない。

したがって、アルブミン投与に明確なトリガー値はなく、低アルブミン血症のみではアルブミン製剤の適応とはならない。疾患や患者の状態を勘案して使用を決定する必要がある。

4. 測定法による血清アルブミン値への影響

測定法による差異を論じる際には3つの観点から考える必要がある。すなわち、①測定法の違いにより実測値にどの程度の差異を生じるか、②それぞれの測定値の正確度はどの程度か、③エビデンスレベルの高い比較対照試験においてどの測定法が用いられているか、の3点である。①BCG (bromocresol green) 法はグロブリンと交差反応するため正確性に欠け、BCP (bromocresol purple) 改良法よりも高値となる。平成28年度日本医師会外部精度調査によると国内の採用率は改良BCP法：69.1%、BCG法：24.6%となっており、今後は更に改良型BCP法への移行が進むと予想される。日本臨床検査医学会の提言書では「両法の換算式を病態別に設定することは極めて困難であり、BCP改良法でのアルブミン測定値が3.5g/dl以下の場合、その測定値に0.3g/dlを加えた値をBCG法での推測値と近似するに留める」としている⁸⁾。②日本医師会、日本臨床衛生検査技師会の精度管理結果報告書によれば、多施設に採用されている試薬を使用した際の測定値の変動係数はおおむね2%以内であり許容範囲の正確度と推測された⁹⁾。一方、海外ではアルブミン測定値の不確かさは許容範囲を超えており改善が必要であるとの指摘もある¹⁰⁾。③2000年以降に報告された大規模の比較対照試験 (SAFE study, ALBIOS study など)⁴⁾⁵⁾では文献中に測定方法の記載がなく、用いられた測定法は不明である。以上より、現状では測定法別の使用指針の作成は困難と言わざるを得ない。むしろアルブミン製剤の適応となる病態においてトリガーレベルは明確でないこともふまえ、自施設での測定方法がBCG法の場合には正確性に欠けることを念頭において、アルブミン製剤の必要性を考慮すべきと考えられる。

5. 病態別のアルブミン使用の有用性と推奨

①循環血液量減少性ショック

CQ1 アルブミンは循環血液量減少患者に有効か	グレード	エビデンスレベル	文献
1. 集中治療重症患者の循環血液量減少に対して、それを維持または増量する目的で輸液を行う必要があると判断された患者へのアルブミン投与は、晶質液投与と比べた場合、死亡率を改善する効果はない。	1	A	4, 11, 12, 13, 14
2. 敗血症、外傷、循環血液量減少性ショックの患者に膠質液 (アルブミンや HES) を用いると、死亡率や合併症発生率を改善できる可能性がある。	2	B	15, 16

●解説

循環血液量減少性ショックの治療には、生理食塩水、乳酸リンゲル液などの晶質液 (crystalloids) と、血漿膠質浸透圧維持作用をもつ人アルブミン液、デキストラン液、ヒドロキシエチルデンプン (hydroxyethylstarch; HES) 液などの膠質液が用いられる。出血性ショックは循環血液量減少性ショックの一部を構成するが、出血性ショックを対象にしたヒトのプロスペクティブスタディは不可能なためエビデンスはない。臨床現場での想定外の大出血に対して、輸血が間に合わない場合に晶質液のみで対処するのは肺水腫などの致死的な合併症を起こすことがあるため、血管内容を効率的に少量で補充可能な人工膠質液 (ヒドロキシエチルデンプン液; HES) を用いるのは適当な選択である。HESには投与制限量があるため、制限量以上の容量負荷が必要な場合はアルブミン製剤が使用される。

1998年、Cochrane Injury Group Albumin Reviewerは、外傷、手術により循環血液量が低下した集中治療重症患者を対象に、アルブミンを用いた群とそれ以外の輸液を用いた群のランダム化比較試験をメタ解析した¹¹⁾。そして、アルブミン投与により死亡率が高くなる傾向を指摘した (相対リスク 1.46 (95%信頼区間 0.97~2.22))。同時に解析された熱傷患者、低アルブミン血症の患者を加えた場合には、アルブミン投与により死亡率が増加するとの結果となった (相対リスク 1.68 (95%信頼区間 1.07~2.67))。

2001年にも、アルブミンを用いた群とそれ以外の輸液を用いた群のランダム化比較試験のメタ解析が行われた¹²⁾。外傷もしくは手術に際してアルブミンを用いた群の死亡率に対する相対リスクは、2.13 (95%信頼区間 0.81~5.64)であった。また、熱傷、低アルブミン血症、ハイリスク新生児、腹水など全てを含めた場合のアルブミン投与によ

る死亡率への相対リスクは 1.11 (95%信頼区間 0.95~1.28) であり, アルブミン投与により死亡率が増加するという証明はできなかった。

2004年, ICU入室患者で循環血液量補充が必要な6,997名の患者を対象に, 4%アルブミン液と生理食塩水を投与する前向きランダム比較試験(SAFE study)の結果が報告された⁴⁾。この研究の primary endpoint は 28日後の死亡率, secondary endpoint は ICU在室日数, 在院日数, 人工呼吸管理を要した日数, 腎機能補助を要した日数である。28日後の死亡率に関しては, アルブミン投与群の相対リスクは 0.99 (95%信頼区間 0.91~1.09) であり, 循環血液量補充が必要なICU入室患者においては, 生理食塩水に対する4%アルブミン投与の優位性は証明されなかった(生理食塩水と4%アルブミンは, 死亡率を endpoint とした場合, 同等である)。また, ICU在室日数, 在院日数, 人工呼吸管理を要した日数, 腎機能補助を要した日数についても生理食塩水群と4%アルブミン群で差を認めなかった。後に, 治療開始時のアルブミン値が2.5g/dl以下と2.5g/dlより多い2群に分け, 4%アルブミン液と生理食塩水を投与した際の死亡率が検討されたが, 治療開始時のアルブミン値に関わらず, 28日目の死亡率には差を認めなかった(アルブミン値2.5g/dl以下の群: オッズ比0.87; 95%信頼区間0.73~1.05, 2.5g/dlより高い群: オッズ比1.09; 95%信頼区間0.92~1.28)¹³⁾。

SAFE studyを含めた2011年のメタ解析では, 循環血液量の減少した重症患者に対しては, 安価な輸液製剤に比べてアルブミンが死亡率を減少させるという証拠はないと結論された(オッズ比1.02, 95%信頼区間0.92~1.13)¹⁴⁾。また, 熱傷や低アルブミン血症を伴う重症患者では, アルブミンの使用が死亡率を増加させる可能性が示唆された。

外傷もしくは手術による出血で循環血液量が低下した重症患者に対してアルブミンを投与した群とアルブミン以外の輸液を投与した群の合併症発生率は, アルブミン投与群の方が低かった(相対リスク0.58 95%信頼区間0.40~0.85)¹⁵⁾。また, 集中治療患者の敗血症, 熱傷等を含む厳密な循環血液量減少性ショックを対象にした2013年のランダム比較試験ではHESやアルブミン等の膠質液使用により晶質液単独群に対して90日死亡率(相対リスク, 0.92 [95%信頼区間0.86~0.99]; P=0.03), 人工呼吸管理日数(平均差0.30 [95%信頼区間0.09~0.48] days; P=0.01), 血管作動薬使用日数, 平均差0.30 [95%信頼区間-0.03~0.50] days; P=0.04)の改善が認められた¹⁶⁾。

●推奨

集中治療重症患者の循環血液量減少に対するアルブミン投与は, 死亡率に関しては晶質液投与と同等で優位性は認められないため, 通常の血管内容量補充に対する使用は推奨されない(1A)。ただし, 循環血液量減少性ショック患者への膠質液(HES, アルブミン)投与は合併症発生率を減少させる可能性があることから病態を考慮し限定的に使用することを提案する(2B)。

②敗血症

●ステートメント

CQ2 アルブミンは敗血症患者に有用か?	グレード	エビデンスレベル	文献
1. 敗血症及び敗血症性ショックの患者へのアルブミンへ投与は, 晶質液投与と比べた場合, 死亡率を改善する効果はない。	1	B	4, 5, 19, 20
2. 敗血症患者の初期治療において, アルブミン投与は循環動態を安定させる。	2	C	17

●解説

SAFE studyの敗血症患者サブグループ解析において, 4%アルブミン投与群は生理食塩水投与群より28日目の死亡率が低い傾向が認められた(相対リスク0.87, 95%信頼区間0.74~1.02, p=0.09)⁴⁾。このサブグループに対して臓器機能などが詳細に検討された¹⁷⁾。アルブミン投与群では, 投与開始3日後までの心拍数は生理食塩水投与群に比べ有意に低く, 中心静脈圧は有意に高かったが, 腎機能補助を要した期間, 臓器機能障害を表すSOFAスコア(Sequential Organ Failure Assessment score)には有意な差を認めなかった。しかし, 治療開始時の患者背景を合わせて検討したところ, 28日目の死亡率は, 生理食塩水群に比べアルブミン投与群では有意に低く, 敗血症患者に対するアルブミン投与は死亡リスクを低減する可能性が示唆された。

2014年, 敗血症と敗血症性ショック患者に対するアルブミン投与の有用性を検討した1,818名が参加したランダム比較試験(ALBIOS study)の結果が報告された⁵⁾。治療開始から7日までは, アルブミン投与群では平均血圧が高く, 水分出納は小さく押さえられた。しかし, 28日後, 90日後の死亡率は, 両群間で差を認めず, 敗血症患者に対するアルブミン投与は生存率を改善しないとされた。

ALBIOS studyを含む3つのメタ解析では1つで90日の死亡率を低下させたと報告しているが¹⁸⁾, 他の2報は死

亡率の改善は認めず、晶質液の投与が推奨されている¹⁹⁾²⁰⁾。

2016年に改定された敗血症と敗血症性ショックの管理についての国際的ガイドラインでは、補液に関して以下のように記載されている²¹⁾。1) 敗血症及び敗血症性ショック患者の初療には晶質液を使うように推奨する（強い推奨，エビデンスレベル：中），2) アルブミンは，敗血症及び敗血症性ショック患者に大量の晶質液輸液が必要な場合に用いることを提案する（弱い推奨，エビデンス：低）。3) 敗血症及び敗血症性ショック患者の蘇生には，ヒドロキシエチルデンプン（HES）を使用しないように推奨する（強い推奨度，エビデンスレベル：高）。

本邦も同年に日本版敗血症診療ガイドライン2016が公表されている²²⁾。それにはALBIOS studyの結果は含まれていないが、「敗血症の初期蘇生に標準的なアルブミン製剤の投与は行わないことを弱く推奨する（2C）。大量の晶質液を必要とする場合や低アルブミン血症がある場合には，アルブミン製剤の投与を考慮してもよい（エキスパートコンセンサス）」とされている。

●推奨

敗血症及び敗血症性ショックの患者へのアルブミン投与は，晶質液投与と比べた場合，死亡率を改善する効果はない。初期治療では晶質液を使用しアルブミンの投与を行わず，循環動態を安定させる目的で，大量の晶質液輸液が必要な場合に限り使用することを提案する（2C）

③腹水を伴う肝硬変

ステートメント

QCQ3 腹水を伴う肝硬変にアルブミン投与は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
1. 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，腹水の再発を抑制し，生存率も改善する。	1	B	23, 24
2. 大量腹水穿刺排液後の循環不全予防・死亡率の低下には他の血漿増量剤より優れている。	1	A	25~28
3. アルブミンは特発性細菌性腹膜炎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。	1	A	29~33
4. 肝腎症候群に対して強心薬との併用は有効な治療法である。1型肝腎症候群では65%で腎機能が改善する。肝移植施行前に投与して肝腎症候群を治療すると予後の改善がみられる。またアルブミン総投与量は，多い方がより有意に30日間死亡を減少させる。	1	A	34~38

●解説

肝硬変患者ではアルブミンの半減期は延長し，異化率も低下しているが，過剰なアルブミン投与はイソロイシン欠乏状態を引き起こし，蛋白合成障害やアルブミンの分解亢進が生じる。さらに適正使用の観点からもアルブミンを慢性肝疾患に漫然と使用すべきではないとされてきた。しかし，近年非代償性肝硬変の病態に応じてアルブミンの大量使用が推奨されている。

1. 腹水治療におけるアルブミンの位置づけ

非代償性肝硬変で高度の浮腫・腹水・胸水をきたした場合は，まず減塩・水分制限と抗アルドステロン薬とループ利尿薬を用いて治療するが，治療抵抗性のいわゆる難治性腹水の治療に短期間の高張アルブミン製剤が投与される。特に低アルブミン血症が高度（2.5g/dl以下）の時には，利尿薬を増量しても反応しないことが多いため，通常ナトリウムの含有量が少ない高張アルブミン製剤を併用する。アルブミンは血漿浸透圧の維持，利尿薬の効果増強に有用で，肝硬変腹水例において腹水消失率を高めるとともに，腹水再発を抑制し²³⁾，外来で長期に投与すると生存率も改善する²⁴⁾。薬物療法で改善しない難治性腹水に対しては，腹膜濾過濃縮静注法，腹膜経静脈シャントや経頸静脈肝内門脈大循環シャントの適応となる。

2. 腹水穿刺排液時のアルブミンの使用

呼吸困難や強い腹部膨満を訴えるような難治性腹水では腹水穿刺排液が適応となる。大量（4l以上）の腹水穿刺時には循環血漿量の減少による，腎障害，低ナトリウム血症などの副作用が約30%に認められる。腹水全量排液時の循環不全（paracentesis-induced circulatory dysfunction：PICD）は，高度の腎障害を伴い死亡に関連する。アルブミンはこれらの予防に有用であることが示されている。4~6lの腹水廃液につき40gのアルブミンを投与した群と廃液のみを行った群との比較では，最初の腹水穿刺後に低ナトリウム血症や腎機能障害を認めた症例の予後は悪く，アルブミン投与は大量廃液時の腎障害や電解質異常を避けるためには重要であることが示された²⁵⁾。アルブ

ミン製剤は高額なため、他のコロイド溶液との比較試験が行われているが、dextran70, polygeline を使用した場合の PICD の発生率はそれぞれ 34.4%, 37.8% であるのに対し、アルブミンでは 18.5% であり有意に低かった²⁶⁾。1 回に 4~5l 以下の腹水排液ではアルブミンは生理食塩水とアルブミンの投与で PICD の発症率には差はみられなかったが²⁷⁾、それ以上の排液では 1l あたり 6~8g のアルブミンの投与が有効である²⁸⁾。

3. 特発性細菌性腹膜炎 (Spontaneous Bacterial Peritonitis : SBP) に対するアルブミン使用

非代償性肝硬変に合併する特発性細菌性腹膜炎も予後が不良な病態である。起因菌は *E. coli*, *Klebsiella* などの好気性グラム陰性菌が大部分で、第三世代のセフェム系抗菌薬またはペニシリン系抗菌薬で治療するが、cefotaxime の単独投与と cefotaxime とアルブミンの併用を比較した臨床試験では、アルブミンの併用により肝腎症候群の発症 (単独投与 33% vs アルブミン併用 10%, $p=0.002$) と死亡率を低下させる (単独投与 29% vs アルブミン併用 10%, $p=0.01$) ことが示された²⁹⁾。この試験では、診断後 6 時間以内に体重 1kg あたり 1.5g のアルブミンが投与され、さらに第 3 病日にも体重 1kg あたり 1g のアルブミンが使用された。特に腎機能が悪い患者に有用で³⁰⁾³¹⁾、メタアナリシスでの有用性が評価された³²⁾。なお、特発性細菌性腹膜炎以外の感染症を合併した肝硬変症例での検討では、肝腎症候群の発症は改善を認めたが、死亡率は改善せず、むしろ有害事象として肺水腫の出現がアルブミン投与群で有意に多かったため、注意が必要である³³⁾。

4. 肝腎症候群 (Hepatorenal syndrome : HRS) に対するアルブミンの投与

肝腎症候群は肝硬変の末期、あるいは劇症肝炎などの肝不全状態に発症する急性腎不全をいうが、機能的な腎前性腎不全で腎臓の組織には器質的・病理学的な変化は見られない。急激に腎不全症状が進行する 1 型と緩徐に進行する 2 型がある。糸球体濾過率の低下 (血清 Cr > 1.5mg/dl または 24 時間 CCr < 40ml/min) があり、乏尿となる。多くの場合は不可逆的に進行し、死亡率 90% 以上で、肝硬変の末期の死因の一つである。1 型の肝腎症候群の治療として、terlipressin とアルブミンの投与が推奨されている^{34)~36)}。ノルエピネフリンとアルブミンの併用でも 83% の患者で腎障害の改善がみられ、肝移植までの治療として有用である³⁷⁾。また、その後に報告されたメタアナリシスの結果、1 型肝腎症候群に用いるアルブミンの総投与量は、200g 投与群、400g 投与群、600g 投与群で比較すると、用量が多い方が、より有意に 30 日間死亡を減少させることが明らかとなった³⁸⁾。また、2~4 については、最近発表されたレコメンデーションでも、グレード 1, エビデンスレベル A として述べられている³⁹⁾。

●推奨

1. 肝硬変腹水例において高張アルブミン投与は腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制し、長期投与で生存率も改善する (1B)。

2. 1 回に 4~5l 以下の腹水排液は電解質液の補充で穿刺術誘発性の循環不全の対応ができるためアルブミンは不要であるが、それ以上の大量排液では 1l あたり 6~8g の高張アルブミンの投与が有効である (1A)。

3. 腎障害を伴う特発性細菌性腹膜炎には 6 時間以内に高張アルブミンを 1.5g/kg 体重、3 日目に 1g/kg 体重の投与が有効である (1A)。

4. 1 型肝腎症候群の改善には高張アルブミンと血管収縮薬の投与が有効である。アルブミン投与量は第 1 日 : 1g/kg 体重、それ以後 20~40g/日とし、terlipressin など併用する。 (1A)。

④難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

●ステートメント

グレード	エビデンスレベル	文献
2	D	40~43

●解説

ネフローゼ症候群に対するアルブミン投与

ネフローゼ症候群では投与されたアルブミンは速やかに尿中に排泄されるため、治療抵抗性浮腫を改善する効果はわずかで一時的であり⁴⁰⁾⁴¹⁾、かえって腎障害を増悪させる報告もあるため⁴²⁾、浮腫の改善の目的では使用されない⁴³⁾。ネフローゼ症候群患者で、膠質浸透圧の低下による血圧低下や呼吸困難をきたすような大量の胸腹水があり、他の方法で治療が困難となった場合に、緊急避難的に利尿薬とともに使用されるが、効果は一時的であり、有用性を示す報告は少ない。

●推奨

難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対する高張アルブミン投与は一時的な効果しか期待されず、緊急避難的な使用以外は推奨されない (2D)。

⑤循環動態が不安定な血液透析等の体外循環

●ステートメント

Q5 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時のアルブミン使用は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
アルブミンは有効であるが、第1選択は生理食塩水となる。降圧薬の調整、血管作動薬の使用や持続透析などで対応しうる。	2	C	44~46

●解説

循環動態が不安定な（たとえば糖尿病患者における）血液透析等の体外循環施行時のアルブミン使用

透析中の低血圧は、血液量の低下によるもので透析治療によく見られる合併症である。嘔気、発汗、痙攣、めまいなどの症状を伴って、突然に血圧が低下するのが特徴で、その治療に生理食塩水、アルブミンや膠質等張液などが投与されてきた⁴⁴。Knollらが生理食塩水に対するアルブミンの優位性を検証する目的で行なった、透析中に低血圧が生じた患者45名に対する二重盲検ランダム化クロスオーバー試験では、アルブミン投与群で投与された生理食塩水量が少なかったことを除いて有効性が認められなかった⁴⁵。

また、これ以外にアルブミンと他の輸液製剤の有効性を比較した試験はなく⁴⁶、透析中の低血圧の第1選択は生理食塩水となる。さらに低血圧など循環動態が不安定な透析患者に対して、アルブミン投与の代替手段として、降圧薬の調整、血管作動薬の使用や持続透析などで対応可能である。

●推奨

循環動態が不安定な（たとえば糖尿病患者における）血液透析等の体外循環施行時の等張アルブミン使用は原則として推奨されない（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

⑥凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

●ステートメント

Q6 凝固因子の補充を必要としない（自己免疫性神経疾患など）治療的血漿交換療法時のアルブミン使用は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
1. 神経疾患に対する治療として、アルブミンを置換液とした治療的血漿交換療法は有効である。	1	A	47~53
2. ABO型不適合移植の抗A、抗B抗体除去には治療的血漿交換療法は免疫抑制剤の併用で有用である。	1	B	54
3. その他の疾患に対する治療的血漿交換療法は根本治療と比較して有効性が低く、一過性である。	2	C	55, 56

●解説

凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

血漿交換療法（plasma exchange：PE）は、血漿分離器により血球と血漿に分離し、病因物質を含む血漿を置換液で置き換えることで、病因物質を除去する治療法で、多くの疾患でその有用性が示されている⁴⁷。血漿成分を補う必要のない治療的PEでは、感染症予防の観点から新鮮凍結血漿（FFP）より希釈調整したアルブミン置換液が推奨され、単純血漿交換療法と二重膜濾過血漿交換療法（double-filtration plasmapheresis：DFPP）が行われている⁴⁸。加熱人血漿蛋白は、夾雑蛋白による血圧低下などのアナフィラキシー反応をきたす危険性があるため原則として使用しない。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）、ギラン・バレー症候群（GBS）や急性重症筋無力症では、治療的PEの有効性に関してレベルの高いエビデンスが得られている⁴⁹。CIDPの治療としてPE、ステロイド療法、ガンマグロブリン大量療法があるが、治療効果に差はなく、病態に応じて治療が選択される⁵⁰。PEはCIDPの約70%の患者で短期間に症状を改善させることが、RCTのメタ解析で示されている⁵¹。GBSにもPEは有効で⁵²、血漿置換とアルブミン置換との比較では、治療効果に差はなく、合併症の頻度はアルブミン置換で低いことが示されている⁵³。

ABO型不適合の臓器移植に行う抗A、抗B抗体除去にはPEとDFPPが行われるが、免疫抑制剤の併用で有用性が示されている⁵⁴。

ステロイド抵抗性の多発性硬化症の急性増悪時には治療的PEが有効である⁵⁵。また多発性骨髄腫やマクログロブリン血症に対する免疫グロブリン除去に血漿交換が行われ、腎機能と生存率の改善がみられている⁵⁶。しかしこれらの疾患についてPEでは一過性の効果しか認められていない。

●推奨

1. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎やギラン・バレー症候群の神経疾患に対する治療として、等張もしくは希釈調整した高張アルブミン溶液を置換液に用いたPE（1回につき血漿の1~1.5倍量）が推奨される（1A）。

2. ABO型不適合移植の抗A、抗B抗体除去には免疫抑制剤を併用して、等張もしくは高張アルブミンを希釈調整した置換液を用いたPEは推奨される（1B）。

3. 多発性硬化症や血液疾患（多発性骨髄腫やマクログロブリン血症）では薬物治療が原則であり、治療的PEは限定される。（2C）。

⑦重症熱傷

●ステートメント

QC7 重症熱傷に対するアルブミン使用は有用か？	グレード	エビデンスレベル	文献
体表面積20%以上の熱傷にアルブミン製剤を投与する。	2	C	57
通常18時間以内は細胞外液で対応し、それ以降にアルブミン製剤を使用する。	2	B	58, 59
重症熱傷に対するアルブミン使用により、死亡率は改善しないが、総輸液量、合併症の減少の有効性、入院期間の短縮の有効性が示されている。	2	C	60~63

●解説

1. 体表面積20%以上の熱傷に対するアルブミン投与

初期輸液には、ほぼ等張の電解質輸液（乳酸リンゲル液など）の使用が推奨されている⁵⁷⁾。アルブミンは熱傷後6~18時間では血管内から漏出するといわれているため⁵⁸⁾⁵⁹⁾、18時間以内は細胞外液を使用し、アルブミン投与開始時期はそれ以降を目安とする。

2. アルブミン投与の有用性

重症熱傷患者では、生命予後や多臓器障害に対するアルブミン製剤の有効性を示す報告は少ないが⁶⁰⁾、合併症の改善や入院期間を短縮させた報告がある⁶¹⁾。最近のメタ解析で、総輸液量の減少、コンパートメント症候群の予防、腹腔内圧の上昇抑制の発症率低下に有意差が示されたが⁶²⁾⁶³⁾、死亡率の改善は1報でのみ報告されている⁶¹⁾。これらのごとより、今後質の高い臨床研究が待たれる。

●推奨

血管透過性の亢進が改善する受傷後12~18時間頃までは原則として細胞外液補充液で対応するが（2B）、熱傷部位が体表面積の20%以上であり、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、総輸液量の減少、合併症のコントロールを目的とする場合は等張アルブミン製剤の投与を考慮する（2C）。

⑧低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

●ステートメント

QC8 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫にアルブミン投与は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
利尿薬抵抗性で高度の低蛋白血症を伴う肺水腫、著明な浮腫に限定的に有用であるが、予後を改善するとのエビデンスはない。	2	B	64~68

●解説

肺水腫あるいは著明な浮腫の治療におけるアルブミンの位置づけ

肺水腫あるいは著明な浮腫がみられた場合には、まず減塩・水分制限とループ利尿薬で治療する。しかし高用量の利尿薬にも反応がなく、高度（2.0g/dl以下）の低アルブミン血症を伴う際には、利尿薬と高張アルブミン製剤の併用を考慮する⁶⁴⁾⁶⁵⁾。なお、この併用療法の効果については議論があり、有用である患者は限定的である可能性がある⁶⁶⁾⁶⁷⁾。アルブミン製剤が予後を改善するとのエビデンスはない⁶⁸⁾。

●推奨

治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫がみられる患者において、高度の低アルブミン血症を伴う場合には限定的に高張アルブミン製剤の投与を考慮する（2B）。

⑨頭部外傷・脳虚血（脳梗塞急性期・脳血管攣縮）

●ステートメント

CQ9 頭部外傷・急性脳梗塞・脳血管攣縮にアルブミン製剤投与は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
1. 頭部外傷での輸液蘇生にアルブミン製剤投与は予後を悪化させる.	1	B	69
2. 脳梗塞急性期の初期治療にアルブミン製剤投与は有効とはいえない.	1	A	71, 72
3. くも膜下出血後の脳血管攣縮において、アルブミン製剤投与は循環血液量を保つために有効である.	2	C	72~74

●解説

1. 頭部外傷へのアルブミン使用の有効性、予後について

SAFE study では外傷性脳損傷患者の循環血液量減少に対する輸液蘇生において、等滲質浸透圧アルブミン製剤投与群の死亡率は生理食塩液投与群よりも高く、特に重症の脳損傷患者で有意差がみられた⁶⁹⁾。しかし、この差はアルブミンが原因ではなく、SAFE study で使用された4%アルブミン製剤の晶質浸透圧(260mOsm/kg)が、生理食塩液(286 mOsm/kg)よりも低いためであるとする論文⁷⁰⁾も見られ、日本で使用されている5%アルブミン製剤の晶質浸透圧(275mOsm/kg)とは異なる条件であることを勘案する必要がある。

2. 急性脳梗塞の初期治療として高用量(2g/kg)の高張アルブミン製剤を使用しても神経学的予後を改善させる効果はみられず、肺浮腫や脳出血の発症率を増加させる危険性が指摘されている⁷²⁾⁷³⁾。

3. くも膜下出血後の脳血管攣縮においては、正常な循環血液量を保つ目的で晶質液が優先的に使用される。アルブミン製剤は晶質液に対して反応がみられない場合のセカンドチョイスであるが、脳血管攣縮に対して直接的な作用を示すわけではなく、循環血液量の維持を通じた補助的な役割である⁷³⁾。脳血管攣縮による脳循環障害の改善にはtriple H療法(循環血液量増加: Hypervolemia, 血液希釈: Hemodilution, 人為的高血圧: Hypertension)の3つを組み合わせた治療法が提唱されているが、循環血液量増加を目的とした積極的な輸液療法の効果については議論があり、最近では正常な循環血液量の保持療法が支持されている⁷⁴⁾⁷⁵⁾。

●推奨

1. 外傷性脳損傷患者での輸液蘇生にはアルブミン製剤は推奨しない(1B)。
2. 急性脳梗塞の初期治療にアルブミン製剤投与は推奨しない(1A)。
3. くも膜下出血後の血管攣縮においては、循環血液量を保つために晶質液で反応が見られない場合には等張アルブミン製剤の投与を考慮する(2C)。

⑩人工心肺を使用する心臓手術

●ステートメント

CQ10 人工心肺を使用する心臓手術でのアルブミン使用は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
全身状態が良好で、短い人工心肺時間の開心術ではアルブミン使用は必ずしも必要でない。	2	C	76, 77

●解説

人工心肺充填量は、過去には大人で2,000ml以上あったが、現在は1,000~1,500ml、小児では300~500mlと顕著に少なくなっている。それでもアルブミンを使用しなかった場合、膠質浸透圧の低下が起これ、体液が血管外に漏出する(浮腫)。人工心肺時間が100分程度の開心術では浮腫の程度も限られており、術前状態が良好であれば必ずしもアルブミンは必要でない⁷⁶⁾。また、アルブミン使用の適応を①術後24時間以内に3l以上の輸液をした場合、②3g/dl未満の低アルブミン血症、③CVP15mmHg以上や肺水腫の所見がある場合に制限し、予後に影響なくアルブミンの使用量が約1/3に減少したとの報告がある⁷⁷⁾。アルブミンに替えてHESを使用する試みは、小児では50ml/kg/dayを使用して有害事象なく有用であったとの報告がある⁷⁸⁾。しかし、成人では出血量、血液凝固、腎機能に影響があるとの報告がある⁷⁹⁾。

●推奨

全身状態が良好で人工心肺時間が100分程度の開心術で、浮腫が許容される場合にはアルブミンの使用は必ずしも必要ではない(2C)。

⑪周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

●ステートメント

CQ11 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対するアルブミン投与は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対するアルブミン投与は有効ではない。	2	C	80, 81

●解説

周術期には、血管の透過性の亢進、輸血等による体液希釈、術中の肝臓での産生低下などが原因で低アルブミン血症が認められる。低アルブミン血症が予後不良因子である報告は多数あるが⁸⁰⁾、アルブミン投与が予後を改善するかは未だ結論がでていない。周術期のアルブミン投与の効果を確認する研究対象となっているのは、ICU入室患者など重症患者が多く、循環動態の安定した患者は検討対象になっていないことが多い。中国からの単一施設での前向き比較試験の結果では、胃腸手術後のアルブミン投与群と生食投与群と比較して血清アルブミン値の回復や臨床転帰に相違は認めなかった⁸¹⁾。さらに、重症患者においてもアルブミン投与の有効性が明らかではないことから、循環動態の安定した患者ではさらに慎重であるべきと考えられる。

●推奨

周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対するアルブミン投与は推奨できない（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

⑫蛋白質源としての栄養補給

●ステートメント

CQ12 蛋白質源としての栄養補給へのアルブミン使用は有効か？	グレード	エビデンスレベル	文献
蛋白質源としての栄養補給へのアルブミン使用は意義がない。	2	C	82~86

●解説

入院時の血清アルブミン濃度の低下は患者予後と関係があると言われている⁸²⁾⁸³⁾。しかし、低アルブミン血症は、原疾患の重症度ばかりでなく、合併症に伴う消耗性障害や精神的ストレスなどによる栄養障害も影響するために、一概に患者予後の予測因子とは言えない⁸⁴⁾。

投与されたアルブミンは体内で緩徐に代謝され、そのほとんどは熱源として消費されてしまう。アルブミンがアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのはわずかで、利用率が極めて低い。また、必須アミノ酸であるトリプトファン、イソロイシンおよびメチオニンが極めて少ないことなどから、栄養補給の意義はない。手術後の低蛋白血症や悪性腫瘍に利用しても、一時的に血漿蛋白濃度を上昇させて、膠質浸透圧効果を示す以外に、栄養学的な意義はないだけでなく⁸⁵⁾、不適切にアルブミン製剤を投与することによってむしろアルブミンの合成を妨げてしまう恐れがある。栄養補給の観点からは、経静脈栄養法や経腸栄養法によるアミノ酸の投与とエネルギーの補給が栄養学的に蛋白質の生成に有効である⁸⁶⁾。経口摂取ができず、栄養管理が必要な入院患者において、早期からの経腸栄養法と経静脈栄養法を比較した場合、経腸栄養法の方が感染症や非感染性合併症の頻度は少なく、入院期間も短い、最終的な死亡率には差が無い⁸⁷⁾。

集中治療室（ICU）入院患者における蛋白質源としての栄養補給において、アルブミン製剤を投与しても合併症や死亡率を下げることはない⁸⁸⁾。むしろ敗血症などの感染症や非感染性の合併症が増える可能性もあるために、低アルブミン血症に対するアルブミン製剤のルーチン投与は、費用がかかるだけで予後を改善しないために避けるべきである。

●推奨

1. 蛋白質源としてアルブミン使用は栄養補給の意義はなく、低アルブミン血症に対しては早期からの経腸栄養法または経静脈栄養法の実施が効率的である（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

2. 血清アルブミン濃度は、入院患者の独立した予後因子であるが、アルブミン投与は、合併症の頻度や入院期間および予後にはよい影響を与えないため投与は避けるべきである（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

⑬終末期患者

●ステートメント

CQ13 終末期患者へのアルブミン投与は予後を改善するか？	グレード	エビデンスレベル	文献
終末期患者の低蛋白血症に対してアルブミン投与は予後を改善しない。	2	C	85, 88

●解説

終末期患者における低蛋白血症に対するアルブミン投与について

終末期患者における低蛋白血症の原因は、①蛋白合成能の低下、②脱水症などに伴う体内分布の変動、③異化の亢進、④体外への漏出などが挙げられる。特に原疾患に伴う蛋白成分の摂食障害や消化吸収障害をはじめ、肝臓における蛋白合成能の低下が影響している。早期より経腸栄養法もしくは経静脈栄養法を用いて蛋白質の原料となるアミノ酸を含有した栄養管理が重要である⁸⁵⁾。アルブミン製剤の投与により直後の血清アルブミン濃度は上昇するが、代謝されてアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのは僅かであり利用率は極めて低いため、栄養補給としての意義はない。そのために終末期患者における低蛋白血症に対してのアルブミン投与の適応は狭く、重度の浮腫や肺水腫に対する浸透圧利尿を期待した対症的治療などである。単なる低蛋白血症を伴う終末期患者に対してアルブミン投与しても予後の改善はなく⁸⁹⁾、逆に末梢血単核球やTリンパ球からの炎症性サイトカイン (Interferon- γ , TNF- α など) の産生を抑制し、免疫抑制的作用によって感染症の頻度が増加し、予後を悪化させる可能性もあるため、むしろ、アルブミン投与は避けるべきである⁹⁰⁾。また、終末期患者の生命尊厳の観点からも不必要な輸液やアルブミン投与は避けるべきである⁹¹⁾。

●推奨

終末期患者のアルブミン投与は予後を改善するという報告はなく、むしろアルブミン投与によって感染症の頻度が増加するという報告がある。また免疫抑制作用の懸念もあるために終末期患者へのアルブミン投与は避けるべきである (使用しないことについての弱い推奨 2C)。

COI 開示と分担した役割

松下 正：講演料 (シャイアー (株), ノボノルディスクファーマ (株), バイオペラティブ (株)), 受託研究費 (中外製薬 (株)), 奨学寄付金 (ノボノルディスクファーマ (株), 化学及血清療法研究所 (一財))

松本 雅則：顧問 (アドバイザーなど) (バクスアルタ, アレクシオンファーマ, カイノス, アビリンクス), 特許 (アルフレッサファーマ), 講演料 (旭化成ファーマ, 中外製薬, アレクシオンファーマ, 日本血液製剤機構, アッヴィ合同会社, 協和発酵キリン, バクスアルタ, プリストルマイヤーズスクイブ), 奨学寄付金 (中外製薬, 協和発酵キリン, アステラス製薬, 武田薬品, CSL ベーリング, 日本製薬, 旭化成ファーマ)

安村 敏：講演料 (日本血液製剤機構, 大塚製薬), 奨学寄付金 (中外製薬, 日本血液製剤機構)

紀野 修一：なし

河野 武弘：なし

田中 朝志：なし

野崎 昭人：受託研究費 (ギリアドサイエンシズ), 奨学寄附金 (アッヴィ合同会社)

牧野 茂義：なし

松崎 浩史：なし

米村 雄士：なし

	総括	資金獲得	CQ 設定	1次文献 選択	2次文献 選択*	コメント 作成	エビデンスレベル・ 推奨度の決定
松下 正		○					
松本 雅則			○	○	○	○	○
安村 敏	○		○	○	○	○	○
紀野 修一			○	○	○	○	○
河野 武弘			○	○	○	○	○
田中 朝志			○	○	○	○	○
野崎 昭人			○	○	○	○	○
牧野 茂義			○	○	○	○	○
松崎 浩史			○	○	○	○	○
米村 雄士			○	○	○	○	○

文 献

1) 福井次夫, 山口直人:「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」, 医学書院, 東京, 2014.

- 2) Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al: Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*, 34: 2536—2540, 2006.
- 3) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33: 1681—1687, 2005.
- 4) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 350: 2247—2256, 2004.
- 5) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*, 370: 1412—1421, 2014.
- 6) Mukhtar A, EL Masry A, Moniem AA, et al: The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. *Transplant Proc*, 39: 3214—3218, 2007.
- 7) Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al: Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus*, 7: 216—234, 2009.
- 8) 日本臨床検査医学会 血清アルブミン定量値ワーキンググループ. 血清アルブミン測定値についての提言書—BCG法とBCP改良法による測定値の差の取り扱い方—. *臨床病理*, 62: 5—9, 2014.
- 9) 日本医師会臨床検査精度管理検討委員会. 平成25年度第47回臨床検査精度管理調査結果報告書. 日本医師会, 56—60, 2014.
- 10) Infusino I, Panteghini M: Serum albumin: Accuracy and clinical use. *Clin Chim Acta*, 419: 15—18, 2013.
- 11) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*, 317: 235—240, 1998.
- 12) Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 135: 149—164, 2001.
- 13) SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*, 333: 1044—1049, 2006.
- 14) Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patient. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 11: CD001208. DOI: 10.1002/14651858.CD001208.pub4, 2011.
- 15) Vincent J-L, Navickis RJ, Wilkes MM: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*, 32: 2029—2038, 2004.
- 16) Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*, 310: 1809—1817, 2013.
- 17) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 37: 86—96, 2011.
- 18) Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al: Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014 Dec 15; 18 (6): 702. doi: 10.1186/s13054-014-0702-y.
- 19) Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22; 349: g4561. doi: 10.1136/bmj.g4561. Review. Erratum in: *BMJ*. 2014; 349: g4850
- 20) Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al: Albumin versus Other Fluids for Fluid Resuscitation in Patients with Sepsis: a Meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 4; 9 (12): 0e114666. doi: 10.1371/journal.pone.0114666. eCollection 2014.
- 21) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43: 304—377, 2017. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.
- 22) 西田 修, 小倉裕司, 井上 茂, 他: 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日救急医学会誌*, 28: S1—S232, 2017.
- 23) Gines P, Titó L, Arroyo V, et al: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*, 94: 1493—1502, 1988.
- 24) Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, et al: Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol*, 12: 1403—1407, 2006.
- 25) Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, et al: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*, 55: 1172—1181, 2012.

- 26) Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*, 111: 1002—1010, 1996.
- 27) Saló J, Ginès A, Ginès P, et al: Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 27: 645—653, 1997.
- 28) Runyon BA: Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology*, 49: 2087—2107, 2009.
- 29) 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.
- 30) Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al: Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*, 56: 597—599, 2007.
- 31) Poca M, Concepción M, Casas M, et al: Role of albumin treatment in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 309—331, 2012.
- 32) Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 123-130, 2013.
- 33) Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al: Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*, 62: 822—830, 2015.
- 34) Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, 134: 1360—1368, 2008.
- 35) Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al: Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9: CD005162, 2012.
- 36) Cavallin M, Kamath PS, Merli M, et al: Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*, 62: 567—574, 2015.
- 37) Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, et al: Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*, 36: 374—380, 2002.
- 38) Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol*, 15: 167, 2015. DOI 10.1186/s12876-015-0389-9.
- 39) Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI): AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis*, 48: 4—15, 2016.
- 40) Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, et al: Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 55: 629—634, 1995.
- 41) Dharmaraj R, Hari P, Bagga A: Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 24: 775—782, 2009.
- 42) Haws RM, Baum M: Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 91: 1142—1146, 1993.
- 43) Akcicek F, Yalniz T, Basci A, et al: Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ*, 310: 162—163, 1995.
- 44) Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al: A pilot study of routine colloid infusion in hypotension-prone dialysis patients unresponsive to preventive measures. *J Nephrol*, 24: 208—217, 2011.
- 45) Knoll GA, Grabowski JA, Dervin GF, et al: A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 15: 487—492, 2004.
- 46) Fortin PM, Bassett K, Musini VM: Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD006758, 2010.
- 47) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications. Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*, 25: 83—177, 2010.
- 48) Pusey C, Dash C, Garrett M, et al: Experience of using human albumin solution 4.5% in 1195 therapeutic plasma exchange procedures. *Transfus Med*, 20: 244—249, 2010.

- 49) Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 76: 294—300, 2011.
- 50) Koller H, Kieseier BC, Jander S, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*, 352: 1343—1356, 2005.
- 51) Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003906, 2004.
- 52) Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, et al: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome, 7: CD001798, 2012.
- 53) Bouget J, Chevret S, Chastang C, et al: Plasma exchange morbidity in Guillain-Barré syndrome: results from the French prospective, randomized, multicenter study. The French Cooperative Group. *Crit Care Med*, 21: 651—658, 1993.
- 54) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al: Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. *Transfusion*, 49: 1248—1254, 2009.
- 55) Keegan M, König F, McClelland R, et al: Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*, 366: 579—582, 2005.
- 56) Pasquali S, Cagnoli L, Rovinetti C, et al: Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int J Artif Organs*, 8: 27—30, 1984.
- 57) 日本熱傷学会：「熱傷診療ガイドライン」改訂第2版，春恒社，東京，2015.
- 58) Birke G, Liljedahl SO, Plantin LO, et al: Studies on burns. IX. The distribution and Losses through the wound of ¹³¹I-albumin measured by whole-body counting. *Acta Chir Scand*, 134: 27—36, 1968
- 59) Brouhard BH, Carvajal HF, Linares HA.: Burn edema and protein leakage in the rat. I. Relationship to time of injury. *Microvasc Res*, 15: 221—228, 1978.
- 60) Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, et al: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma*, 39: 67—73, 1995.
- 61) Dittrich M, Brunow W, Lopes E.: Evaluation of the “early” use of albumin in children with extensive burns: A randomized controlled trial. *Pediatric Crit Care Med*, 17: 280—286, 2016.
- 62) Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM.: Albumin in burn shock resuscitation: a meta-analysis of controlled clinical studies. *J of Burn Care & Research*, 37: 268—278, 2016.
- 63) Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ.: Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*, 43: 17—24, 2017.
- 64) Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, et al: Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol*, 30: 639—645, 1999.
- 65) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33: 1681—1687, 2005.
- 66) Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC Sr, et al: Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol*, 12: 1010—1016, 2001.
- 67) Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G: Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother*, 37: 695—700, 2003.
- 68) Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 11: 1—42, 2011.
- 69) Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 357: 874—884, 2007.
- 70) Ertmer C, Aken H Van. Fluid therapy in patients with brain injury: what does physiology tell us? *Crit Care*, 18: 119, 2014.
- 71) Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al: High dose albumin treatment for acute ischemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 12: 1049—1058, 2013.
- 72) Martin RH, Yeatts SD, Hill MD, et al: ALIAS (Albumin in Acute Ischemic Stroke) Trials: Analysis of the Combined Data From Parts 1 and 2. *Stroke*, 47: 2355—2359, 2016.
- 73) Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al: Clinical response to hypertensive hypervolemic therapy and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 66: 35—41, 2010.

- 74) Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al: Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, 31: 383—391, 2000.
- 75) Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, et al: Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*, 15: 211—240, 2011.
- 76) Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al: Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6% , and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 112: 255—264, 2014.
- 77) Rabin J, Meyenburg T, Lowery AV, et al: Restricted Albumin Utilization Is Safe and Cost Effective in a Cardiac Surgery Intensive Care Unit. *Ann Thorac Surg*, 4: 42—48, 2017.
- 78) Van der Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, et al: Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Crit Care*, 17: 19: 87, 2015. doi: 10.1186/s13054-015-0830-z.
- 79) Hosseinzadeh Maleki M, Derakhshan P, Rahmiani Sharifabad A, et al: Comparing the Effects of 5% Albumin and 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven) on Renal Function as Priming Solutions for Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2016 Jan 18; 6 (1): e30326. doi: 10.5812/aapm.30326. eCollection 2016 Feb.
- 80) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al: Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention. *Ann Surg*, 237: 319—334, 2003.
- 81) Yuan XY, Zhang CH, He YL, et al: Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg*, 196: 751—755, 2008.
- 82) Goldwasser P, Feldman J: Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*, 50: 693—703, 1997.
- 83) Kung SP, Tang GJ, Wu CW, et al: Serum albumin concentration as a prognostic indicator for acute surgical patients. *Chi Med J*, 62: 61—67, 1999.
- 84) Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*, 34: 335—40, 2015. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001. Epub 2015 Mar 9.
- 85) Executive Committee of the German Medical Association on the Recommendation of the Scientific Advisory Board. Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives: Chapter 5 Human Albumin-Revised. *Transfus Med Hemother*, 43: 223—232, 2016. doi: 10.1159/000446043. Epub 2016 May 3.
- 86) Konosu M, Iwaya T, Kimura Y, et al: Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for esophageal cancer: Retrospective cohort analysis. *Ann Med Surg (Lond)*, 14: 29—35, 2017. doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.016. eCollection 2017 Feb.
- 87) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med*, 33: 213—261, 2005.
- 88) Rubin H, Carlson S, DeMeo M, et al: Randomized, double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. *Crit Care Med*, 25: 249—252, 1997.
- 89) McCauley RL, Brennan MF: Serum albumin levels in cancer patients receiving total parenteral nutrition. *Ann Surg*, 197: 305—309, 1983.
- 90) Bar-Or D, Thomas GW, Bar-Or R, et al: Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. *Crit Care Med*, 34: 1707—1712, 2006.
- 91) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編集：終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年版，金原出版，東京，2013.

科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン

一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会

	高張アルブミン製剤	等張アルブミン製剤
推奨する	<ul style="list-style-type: none"> ■ 肝硬変 <ul style="list-style-type: none"> ① 1型肝腎症候群 ② 特発性細菌性腹膜炎 ③ 大量の腹水廃液 ④ 難治性腹水の管理 ■ 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法（希釈使用） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
通常は使用しない	<ul style="list-style-type: none"> ■ 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群 ■ 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 循環血液量減少性ショック ■ 重症熱傷 ■ 敗血症 ■ 循環動態が不安定な体外循環 ■ 循環血漿量の著明な減少（急性膵炎など） ■ 人工心肺を使用した心臓手術 ■ くも膜下出血後の血管攣縮
不適切な使用	<ul style="list-style-type: none"> ■ 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症 ■ 蛋白質源としての栄養補給 ■ 終末期患者 ■ 頭部外傷 	

第1版からの主な変更点

- 「出血性ショック」を「循環血液量減少性ショック」とし解説、推奨度を記載した
- 「他の血漿増量剤が適応とならない病態」は削除し、「3. 低アルブミン血症の病態とアルブミン投与の目的」に記載を加えた
- 推奨度を示す表で頭部外傷を禁忌から不適切な使用に変更した
- 「敗血症」、「腹水を伴う肝硬変」、「重症熱傷」、「頭部外傷・脳虚血（急性脳梗塞・脳血管攣縮）」、「人工心肺を使用する心臓手術」、「蛋白質源としての栄養補給」の項目には変更を加えた

EVIDENCE-BASED GUIDELINES FOR THE USE OF ALBUMIN PRODUCTS (SECOND EDITION)

*Satoshi Yasumura*¹⁾¹¹⁾, *Masanori Matsumoto*²⁾¹¹⁾, *Shigeyoshi Makino*³⁾¹¹⁾, *Shuichi Kino*⁴⁾¹¹⁾, *Asashi Tanaka*⁵⁾¹¹⁾, *Takehiro Kohno*⁶⁾¹¹⁾, *Akito Nozaki*⁷⁾¹¹⁾, *Koji Matsuzaki*⁸⁾¹¹⁾, *Yuji Yonemura*⁹⁾¹¹⁾ and *Tadashi Matsushita*¹⁰⁾

¹⁾Division of Clinical Laboratory, Transfusion Medicine and Cell Therapy, Toyama University Hospital

²⁾Department of Blood Transfusion Medicine, Nara Medical University

³⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

⁴⁾Japanese Red Cross Society Hokkaido Block Blood Center

⁵⁾Department of Transfusion Medicine, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

⁶⁾Division of Transfusion Medicine, Osaka Medical College Hospital

⁷⁾Department of Transfusion Medicine, Yokohama City University Medical Center

⁸⁾Fukuoka Red Cross Blood Center

⁹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Kumamoto University

¹⁰⁾Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

¹¹⁾Guideline Committee of the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. Subcommittee on the Guideline for the Use of Albumin Products

Keywords:

Albumin Products, Hypoalbuminemia, Cirrhotic Ascites, Therapeutic plasma exchange

©2018 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

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