

血中アルブミン濃度を栄養評価に使用するのは適切か、 外科侵襲時のアルブミン合成は亢進しているのか 減少しているのかに関する考察

帝京大学医学部外科学講座 福島亮治

キーワード：アルブミン，栄養評価，肝臓の蛋白合成の優先権変動

連絡先：

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

Tel：03-3964-1211

Fax：03-5375-6097

E-mail：ryo.jif@med.teikyo-u.ac.jp

要 旨

栄養を語る上でアルブミンはしばしば俎上にあがり、外科手術患者やICU患者の栄養管理において、多くの医療従事者が血中アルブミン濃度を評価指標としている。また術後や外科侵襲時にアルブミンの合成は低下するとの認識が多いように思われるが、果たしてこれらの認識は正しいのか。本稿ではアルブミンに関するこれらの認識について再考する。

1. 血中アルブミン濃度は栄養評価として有用か

1) 血中アルブミン濃度と栄養に関する認識の我が国の現状

血中のアルブミン濃度は栄養評価に古くから使われており、教科書に必ず載っている指標である。日常診療では血液検査の際にオーダーさえすれば医師の手を煩わせることなく結果が得られ、検査室でも簡単に測定が可能で、コストも安価であるため、現在も広く用いられている。しかしながら、血中アルブミン濃度を栄養指標とすることには、幾つかの点で大きな問題を含んでいる。これら問題点の多くは、古くから欧米の教科書には記載されていることではあるが、我が国で広く用いられている教科書や書籍には半減期が短く感度が悪い、あるいは肝疾患患者で低下するとの記載はよく見られるものの、それ以上詳しい記載がないことがほとんどで、栄養指標のゴールドスタンダードのようにさえ扱われていることもある。

2005年の日本静脈経腸栄養学会、全国栄養療法サーベイ委員会の報告では、“栄養障害の診断の為にどの項目を測定しておられますか”との問いに対して、“アルブミン”と答えたのは91.3%で、“体重、体重減少”の90.1%を超え、“栄養障害の判定は、どの項目で行っておられますか”の回答では“アルブミン”86.3%、“体重減少率”54.9%“体重実測値”53.4%であった。さらに、“栄養障害を診断される指標としてどの項目が最も重要だとお考えになられますか”の問いに対しても31.3%がアルブミンと答え“体重、体重減少”の38.0%と二分していた¹⁾。これはやや古いデータであるが、その後2010年に報告された周術期栄養管理研究会が行ったアンケート調査でもほぼ同じ傾向であり、現在でも大きな変化はないものと考えられる。

2) 血中アルブミン濃度の栄養指標としての問題点

アルブミンは体内プールが大きくかつ半減期が

約20日程度と長いこと、肝疾患が血中アルブミン濃度に大きな影響を与えることなどはよく認識されていると思われる。しかし、以下に述べる①採血時の体位の問題、②測定方法、③BMIや体組成との相関について広く認識されているとはいえない。中でも③が血中アルブミン濃度を栄養指標とした場合の最大の問題点であると考えられる。

①採血時の体位により血中アルブミン濃度は変化する

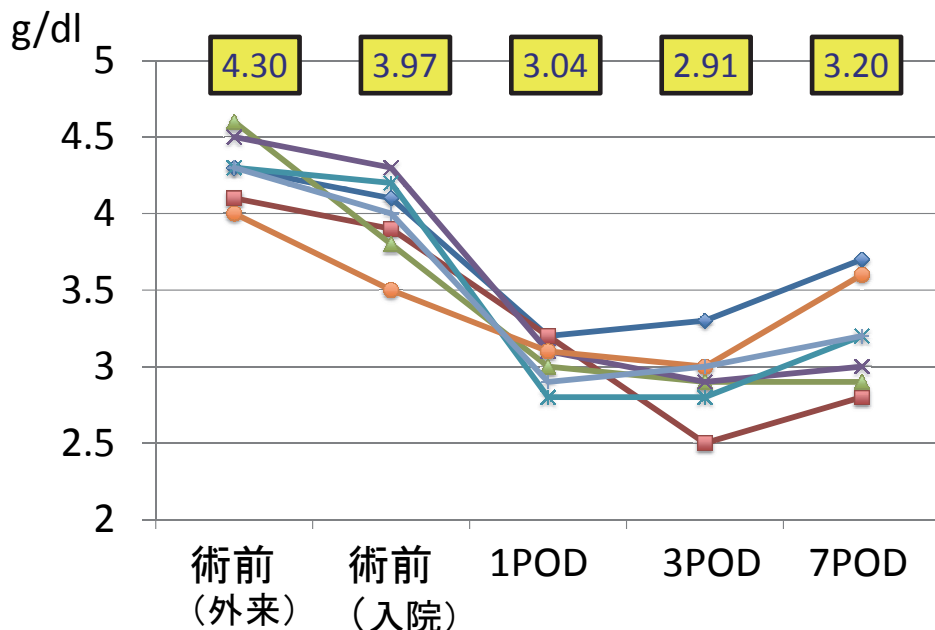
図1は当科における胃切除患者の血中アルブミン濃度の推移を示したものである。術前外来時に比べ入院術前値は有意に減少して、入院後は約0.3g/dl低くなっているが、この理由は、採血時の体位の問題であると考えられる。外来では立位から座位となつてすぐに採血されるが、入院時は早朝に臥位の状態で採血がなされるからである。体位によって体内の水分の分布が変化することにより起るとされ、臥位を基準とすると座位で約5%、立位で約13%高くなると言われている²⁾。このことを知らずに血中アルブミン濃度で栄養評価をすると、入院すると必ず栄養状態が悪くなることになり、誤解を招きやすい。

②測定方法によって血中アルブミン濃度は変化する

血中アルブミン濃度の測定は抗体を用いた免疫法がゴールドスタンダードとされているが、コストが高く、通常検査室で用いられる汎用機器で測定できない。我が国の実臨床においては、BCG (bromocresol green) 法と改良型BCP (bromocresol purple) 法により測定がなされている。BCG法は、アルブミンのみならずグロブリンとも反応するため、特異性に問題がある。BCP法は前処理によりアルブミンをすべて酸化型に変化させた後に定量する方法で、免疫法との間に乖離が少ないとされる³⁾。最近では改良型BCP法を採用する施設が増加しているが、改良型BCP法はBCG法よりおおむね0.3g/dl低値となる。したがって、施設間の比較や同じ施設でも過去のデータと比較するときは注意が必要である。検査室が測定方法を変えたところ、アルブミン製剤の使用量が明らかに増加した施設があることもわかっている。尚、改良型BCP法=1.076 x BCG法-0.48という換算式も用いられている。

③BMIや体組成との相関はよくない

栄養摂取不足は、肝のアルブミン合成を減少させることが知られている。しかし、アルブミンの



帝京大学外科

図1 胃切除術における周術期のアルブミンの変化

体内プールが大きいことと、半減期が長いことから、短期間のアルブミン合成低下は、血中濃度をほとんど低下させない。逆に、短期間の絶食は細胞外液の減少によりかえって血中アルブミン濃度を上昇させることもある。慢性の栄養摂取不足でも、アルブミンの分解が抑制されることと、血管外プールから血管内プールへのアルブミンの移動で代償されるため、血中濃度はあまり下がらない。例えば、24週間にわたる食餌制限(semistarvation)や、anorexia nervosaの患者で著明な体重減少があっても血中アルブミン濃度は下がらない^{4,5)}。また、筋肉量やlean body massとの相関もあまり良くないことが報告されている⁶⁾。一方、低アルブミン血症を呈する入院患者は多く、これは後述するような血管内プールから血管外プールへのアルブミンの移動が主な原因と考えられる。

3) 血管内プールから血管外プールへのアルブミンの移動

血中のアルブミンは、通常1時間あたり4-5%が血管外へ漏出し、リンパ流に回収されて血中にもどる。このような観点からの血中半減期は14-18時間である。血管外へ漏出する割合はtranscapillary escape rate (TER)といわれる⁷⁾が、TERは炎症で亢進し、手術や感染、癌の悪液質などで約2倍、敗血症では約3倍に達するとされる⁸⁾。図1の術後1日目以降の急激な血中アルブミン濃度の低下は、まさにTERの増加を反映していると考えられる。したがって血中アルブミン値の回復は炎症がおさまるまで望めず、これ

は栄養投与と相関しない(栄養を投与してもアルブミン値はあがらない)。

4) ESPENのステートメント

2006年のESPENのガイドラインでは、手術を延期して術前栄養投与を行うべき基準のひとつに、“血中アルブミン濃度3.0g/dl未満”という項目があった⁹⁾。しかし、2015年の栄養不良に関するConsensus Statementには、“今日では、内臓タンパクの低下の主な原因は炎症反応であると考えられている”、“内臓タンパクの値は栄養不良のスクリーニングや診断には用いるべきではない”と記載されている¹⁰⁾。

2. リスクファクターとして血中アルブミン濃度の有用性は高い

血中アルブミン濃度が予後と密接に関連することはよく知られている。291,433例という多数のICU患者を検討したメタ解析においても¹¹⁾、1,704,566の生命保険応募者のデータにおいても¹²⁾、アルブミンの値と死亡リスクとは明らかな関連が認められる。外科手術患者においても、術前の低アルブミン血症が術後合併症発生のリスク因子であることは古くから指摘されており、これは外科医の実感とも乖離しない。我が国の小野寺らのPNI (prognostic nutritional index)は術後合併症を予測する計算式として良く知られ、現在でもしばしば論文で引用されている¹³⁾(図2)。栄養指数(nutritional index)と命名されているのは、おそらく血中アルブミン濃度が計算式に含まれて

小野寺 PNI

$$10 \times \text{アルブミン} + 0.005 \times \text{総リンパ球数}$$

Buzby: PNI

$$\text{PNI} = 158 - 16.6(\text{ALB}) - 0.78(\text{TSF}) - 0.2(\text{TFN}) - 5.8(\text{DH})$$

PNI ≤ 50% : high risk

40 ≤ PNI < 50% : intermediate risk

PNI < 40% : low risk

ALB : serum albumin level (g/dL), TSF: triceps skinfold (mm)

TFN : serum transferrin level (mg/dL),

DH : cutaneous delayed hypersensitivity reactivity (mumps, SK-SD, Candida)

0 : nonreactive 1 : <5 mm induration 2 : 25 mm induration

図 2

いるからであるが、体重減少などという真に栄養に直結した因子は計算式に含まれていない。優れた指数ではあるが、栄養評価という意味では若干誤解を招く可能性がある。BuzbyのPNIも、上腕三頭筋皮下脂肪厚（TSF：triceps skinfolds）という身体計測の指標は含んでいるものの、同様のことは当てはまるものと考えられる（図2）¹⁴⁾。

3. 外科侵襲後にアルブミンの合成は増加する

外科侵襲時には、CRP, fibrinogen, ceruloplasminなどの血中濃度が上昇し、アルブミンは減少する。このことからSgangaらは、急性期の生体防御に必要なCRP, fibrinogen, ceruloplasminなどacute phase proteinの肝臓における合成が促進する一方、平常時に合成されていたアルブミンなどの蛋白合成は抑制されると考え、肝臓の蛋白合成のreprioritization（優先権変動）が起こっていると考えた¹⁵⁾。しかし、この報告では、血中濃度の測定だけで実際の蛋白合成は測定されていない。一方、in vitroの培養細胞を使った実験では、炎症性サイトカインを培養液に添加した場合、培養液中のアルブミンの低下とfibrinogenや α 1-antitrypsinの増加を認めており、Sgangaらの仮説を支持する結果が得られている^{16, 17)}。

しかし、アイソトープを使ったヒトにおけるin vivoの検討では、直腸癌術後¹⁸⁾、冠動脈バイパス術後¹⁹⁾、重症熱傷²⁰⁾、頭部外傷²¹⁾、ICU患者²²⁾、癌悪液質²³⁾といった病態で、一貫してアルブミン合成は増加しているという研究結果が得られている。したがって、in vivoにおいては、侵襲時（侵襲後早期）のアルブミン合成は増加すると考えて間違いないようであり、肝の内臓蛋白合成の優先権変動という概念は再考を要するのではないかと考えられた。

まとめ

血中アルブミン濃度は、術後の合併症や予後予測因子として優れているが、栄養状態を反映する良い指標とはいえず、血中アルブミン濃度で栄養不良を評価すべきではない。また、外科手術などの侵襲後のアルブミン合成は、多くのin vivoの

研究で増加しており、侵襲時における肝の内臓蛋白合成の優先権変動という考え方は再考を要するものと考えられた。

文 献

1. 井上善文, 池田健一郎, 大村健二, 田平洋一, 福島亮治, 大柳治正: TNT受講者に対する栄養療法の実施状況に関するアンケート調査結果報告. *静脈経腸栄養* 2005, 21:65-72.
2. 坂本芳美, 岡美和子, 深田靖彦, 河内正治: 体位による栄養アセスメント蛋白値の変動. *静脈経腸栄養* 2005, 20:53-56.
3. Margaron MP, Soni N: Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998, 53:789-803.
4. Keys A, Brozek J, Henchel O, Michelson O, Taylor H: *Biology of Human Starvation*. University of Minnesota Press 1950:140-160.
5. Russell DM, Prendergast PJ, Darby PL, Garfinkel PE, Whitwell J, Jeejeebhoy KN: A comparison between muscle function and body composition in anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Am J Clin Nutr* 1983, 38:229-237.
6. Bouillanne O, Hay P, Liabaud B, Duche C, Cynober L, Aussel C: Evidence that albumin is not a suitable marker of body composition-related nutritional status in elderly patients. *Nutrition* 2011, 27:165-169.
7. Levitt DG, Levitt MD: Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016, 9:229-255.
8. Norberg A, Rooyackers O, Segersvard R, Wernerman J: Leakage of albumin in major abdominal surgery. *Crit Care* 2016, 20:113.
9. Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Joliet P, Kazandjiev G, Niten-

- berg G, van den Berghe G, Wernerman J, Dgem, et al: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006, 25:210-223.
10. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, Muscaritoli M, Nyulasi I, Ockenga J, Schneider SM, et al: Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015, 34:335-340.
11. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003, 237:319-334.
12. Fulks M, Stout RL, Dolan VF: Albumin and all-cause mortality risk in insurance applicants. *J Insur Med* 2010, 42:11-17.
13. 小野寺時夫, 五関謹秀, 神前五郎: Stage 4・5 (5は大腸癌) 消化器癌の非治癒切除・姑息手術に対するTPNの適応と限界. *日本外科学会雑誌* 1984, 85:1001-1005.
14. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980, 139:160-167.
15. Sganga G, Siegel JH, Brown G, Coleman B, Wiles CE, 3rd, Belzberg H, Wedel S, Placko R: Reprioritization of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis. *Arch Surg* 1985, 120:187-199.
16. Perlmutter DH, Dinarello CA, Punsal PI, Colten HR: Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression. *J Clin Invest* 1986, 78:1349-1354.
17. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC: Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990, 12:1179-1186.
18. Rittler P, Jacobs R, Demmelmair H, Kuppinger D, Braun S, Koletzko B, Jauch KW, Hartl WH: Dynamics of albumin synthesis after major rectal operation. *Surgery* 2007, 141:660-666.
19. Caso G, Vosswinkel JA, Garlick PJ, Barry MK, Bilfinger TV, McNurlan MA: Altered protein metabolism following coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Clin Sci (Lond)* 2008, 114:339-346.
20. Martini WZ, Wolf SE, Chinkes DL, Chung KK, Dubick MA, Blackburne L, Yu YM: Enhanced albumin synthesis in severely burned adults. *Shock* 2010, 34:364-368.
21. Mansoor O, Cayol M, Gachon P, Boirie Y, Schoeffler P, Obled C, Beaufrere B: Albumin and fibrinogen syntheses increase while muscle protein synthesis decreases in head-injured patients. *Am J Physiol* 1997, 273:E898-902.
22. Barle H, Gamrin L, Essen P, McNurlan MA, Garlick PJ, Wernerman J: Growth hormone does not affect albumin synthesis in the critically ill. *Intensive Care Med* 2001, 27:836-843.
23. Fearon KC, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T: Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response. *Ann Surg* 1998, 227:249-254.