

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

富山大学附属病院検査輸血細胞治療部 安村 敏

キーワード：アルブミン製剤、出血性ショック、重症敗血症、肝硬変、血漿交換療法

連絡先：富山大学附属病院検査輸血細胞治療部

〒930-0194 富山市杉谷2630

Tel : 076-434-7790

Fax : 076-434-5086

E-mail : syasu@med.u-toyama.ac.jp

要旨

アルブミン使用の適応となる病態について理解し、適正使用を推進する目的で、2015年6月に「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」が発表された。

総論では、急性期に血清アルブミンの目標値を設定した臨床研究は多いが、その優位性は示されていないこと、わが国で採用されているBCG法と改良型BCP法との測定誤差や2000年以降に報告された大規模な比較対照試験でも測定法の記載がないことを示し、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ことが明記された。

病態別のアルブミン使用の有用性と推奨では、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じて、推奨とエビデンスの強さを表示した。特にアルブミンが臨床の現場で多く使用される、出血性ショック、重症敗血症や重症熱傷ではアルブミンを用いても死亡率などの重要評価項目を改善しないたこと、頭部外傷ではアルブミン使用で死亡率が有意に増加するため、使用を推奨しないことが明示されている。但し、一時的な循環動態の改善や合併症の減少などの効果を期待する場合や他の輸液製剤での代替が困難になった場合には使用が推奨されている。

また、肝硬変に伴う腹水や凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法のように、効果が示されているものには強く推奨されたが、それ以外の病態ではアルブミンの限定的な使用を推奨する、もしくは推奨しないことがと表記された。

新しいエビデンスに則ってアルブミン使用の適応となる病態について理解し、適正使用を推進することが必要である。

1. 初めに

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対する有効性と安全性から、約70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、異なった病態において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされている。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、治療の向上を図る目的で作成され、2015年6月に公表された。

2. 作成方法

適応疾患と不適切使用を含む、17個の病態についてClinical Question (CQ) が設定され、1972～2014年におけるアルブミンに関する国内外の論文3,059件より検索し、310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」¹⁾に準じて決定した。

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、にアウトカム全般のエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記されている。

- 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

3. 測定法による血清アルブミン値への影響とトリガー値について

BCG(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。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。2000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) 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。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である。

また、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。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ため、低アルブミン血症のみではアルブミン製剤の適応とはいえず、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. 病態別のアルブミン使用の有用性と推奨度 (表1)

①出血性ショック

2004年、ICU入室患者で循環血液量補充が必要な6,997名の患者に対象に、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²⁾。primary endpoint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、アルブミン投与の優位性

表1 アルブミン製剤の使用のまとめ

(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)

推奨度	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 I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 	<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 ■ 他の血漿增量剤が適応とならない病態
・ 通常は使用しない	<ul style="list-style-type: none"> ■ 難治性的浮腫、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"> ■ 出血性ショック ■ 重症熱傷 ■ 重症敗血症 ■ 循環動態が不安定な体外循環 ■ 血漿循環量の著明な減少(妊娠高血圧症候群、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痙攣
・ 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 ■ 末期患者 	
・ 禁忌	■ 頭部外傷(脳虚血)	

は証明されなかった。また、secondary endpoint の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両群で差を認めなかった。さらに最近のメタ解析では、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。

しかし、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いことを示す報告もある³⁾。

推奨

1. 外傷、手術などによる血管内容量減少に対して、それを維持または增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（使用しないことについての強い推奨

1A)

2. 外傷、手術による出血で生じた循環血液量減少を補充するためにアルブミンを用いると、合併症発生率を改善できる可能性がある（2C）。

②重症敗血症

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ため、重症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が行われ、2014年に報告された⁴⁾。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が28日後、90日後の死亡率は、両群間で差を認めず、重症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結論された。

推奨

1. 重症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（使用しないことについての強い推奨

1B)

2. 重症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（2C）。

③肝硬変に伴う腹水

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を促進するとともに、腹水再発を抑制し⁵⁾、長期に投与すると生存率も改善する⁶⁾。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（図1）⁷⁾。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。

肝腎症候群は肝不全状態に発症する機能的な腎前性腎不全で、急激に進行するI型は不可逆的に進行し、死亡率が高い。I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⁸⁾。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⁹⁾。

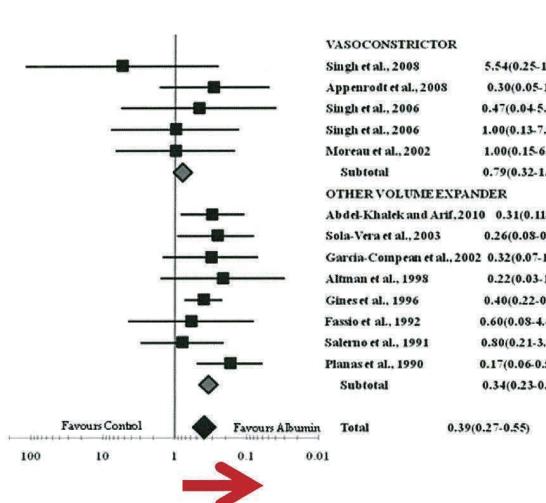
また肝硬変に併発する予後が不良な特発性細菌性腹膜炎には、第三世代のセフェム系抗菌薬またはペニシリン製剤で治療するが、cefotaximeの単独投与とcefotaximeとアルブミンの併用を比較した臨床試験では、アルブミンの併用により肝腎症候群の発症（単独投与33% vs アルブミン併用10%, p = 0.002）と死亡率を低下させた（単独投与29% vs アルブミン併用10%, p = 0.01）¹⁰⁾。特に腎機能が悪い患者に有用で、メタアナリシスでの有用性が評価された（図2）¹¹⁾。

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）。

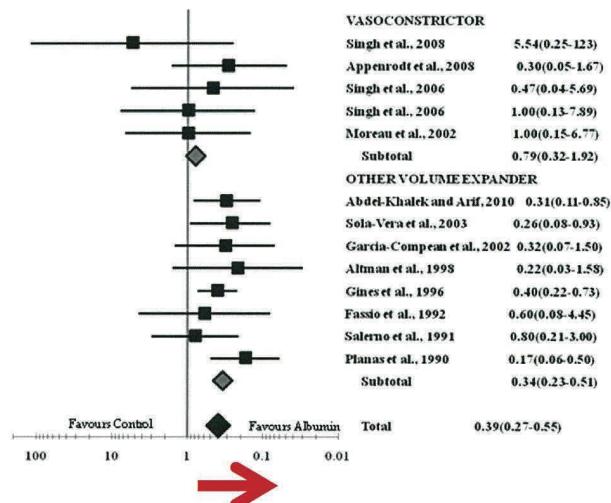
2. 1回に4-5L以下の腹水排液は電解質液の補充で穿刺術誘発性の循環不全の対応ができるためアルブミンは不要であるが、それ以上の大量排液で

穿刺術誘発性の循環不全



アルブミンが有効

穿刺術後の死亡

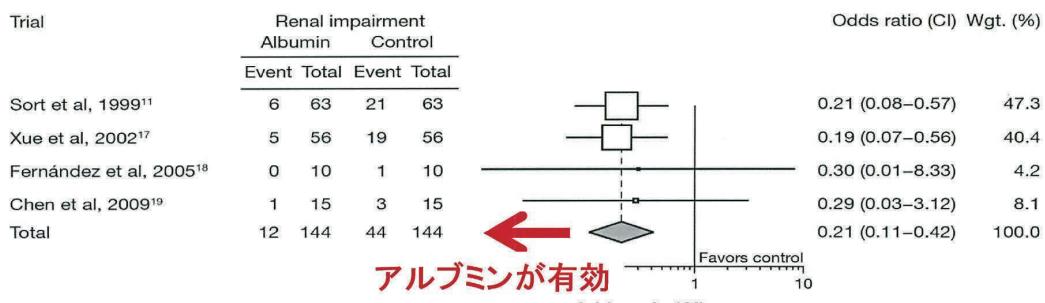


アルブミンが有効

図 1 腹水穿刺術誘発性の循環不全に対するアルブミンの有用性

穿刺術誘発性の循環不全 (PICD: Paracentesis-induced circulatory dysfunction) は大量の穿刺術後に細動脈拡張の悪化を認める障害で、関連死亡率が高い急性腎不全の原因となる。PICD の予防におけるアルブミンの効果については広く評価されており、腎不全の予防および転帰改善が示されている (Bernardi M et al.. HEPATOLOGY 2012;55:1172-1181. を改変)。

● 腎機能改善



● 死亡率

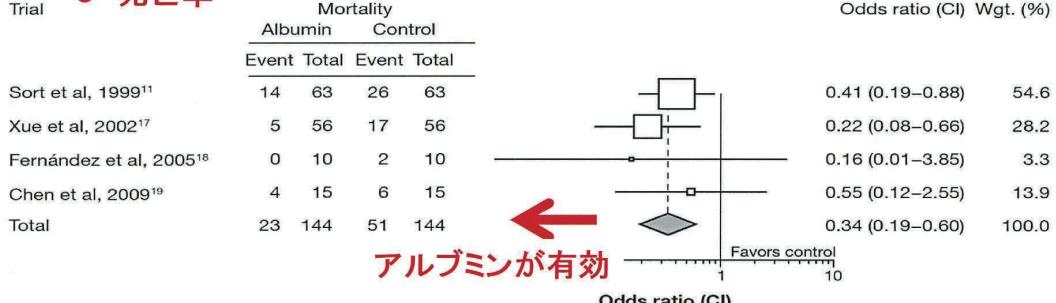


図 2 アルブミン投与で特発性細菌性腹膜炎は改善する

RCT の Meta-analysis で特発性細菌性腹膜炎の腎機能障害と死亡率の改善をもたらすことが示された (Clinical Gastroenterology and Hepatology, 11, 2013, 123-130. を改変)。

は1Lあたり8-10g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 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体外循環

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（Plasma exchange : PE）

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¹²⁾。PEはCIDPの約70%の患者で短期間に症状を改善させる¹³⁾。GBSにもPEは有効で、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¹⁴⁾。

また、ABO型不適合の臓器移植を行う抗A、抗B抗体除去にはPE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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾、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みられている。しかし、これらの疾患への効果は一過性である。

推奨

1. 慢性炎症性脱髓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

推奨

重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認めていない（使用しないことについての強い推奨 1B）。等張アルブミン投与は熱傷後18時間以降で、血清アルブミンが2.0g/dL未満になった時に限定期に投与を行う（2B）。

⑧低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

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期に高張アルブミン製剤の投与を考慮する（2B）。

⑨循環血漿量の著明な減少

推奨

急性膵炎などの内科的疾患に伴う循環血漿量の低下でショックを来たした場合には、等張アルブミン製剤を投与する（2D）。

⑩脳虚血（頭部外傷）

SAFE studyの外傷患者の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死亡率が高い傾向が認められたため、外傷性脳損傷患者の循環血液量減少に対する検討が行われた。等張アルブミン製剤投与群の死亡率は生理食塩水投与群よりも高く、特に重症の脳損傷患者ではその差が大きかった¹⁷⁾。また急性脳梗塞の初期治療として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なく、肺浮腫や脳出血の発症率を増加させること指摘されている¹⁸⁾。

くも膜下出血後の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が、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、循環血液量の保持を目的とする使用が支持されている¹⁹⁾。

推奨

1. 重症外傷性脳損傷患者での輸液蘇生や急性脳梗塞の初期治療には推奨されない（使用しないことについての強い推奨 1A）。
2. 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の投与を考慮する（2C）。

⑪人工心肺を使用する心臓手術

推奨

人工心肺を使用した開心術における人工心肺充填液への等張アルブミン投与の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認める文献はほとんどなく、アルブミン投与は慎重に行う必要がある（2D）。

⑫周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

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）。

⑬妊娠高血圧症候群

推奨

降圧剤などを投与し、利尿が減少し、乏尿となるような症例のとき等張アルブミン投与適応となることがある。過剰投与はむしろ病態の悪化をきたす（2D）。

⑭炎症性腸疾患

推奨

炎症性腸疾患に対するアルブミン使用は推奨されない（使用しないことについての弱い推奨 2なし）。

⑮蛋白質源としての栄養補給

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少なく、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）。

⑯末期患者

推奨

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）。

⑰他の血漿增量剤が適応とならない病態

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。手術・外傷や熱傷治療などでみられる循環血液量の減少に使用されているが、血液凝固障害や急性腎不全等の問題が指摘されているため²⁰⁾、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用が必要となる。またうつ血性心不全、乏尿等を

伴う腎障害やアナフィラキシーなどの製剤に対するアレルギー症状がみられる場合にはアルブミンを投与する。

推奨

アルブミン以外の代用血漿薬の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する（1B）。

5. おわりに

日本輸血・細胞治療学会から出された「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」について概説した。詳細は本ガイドラインを参照いただき、新しいエビデンスに則ってアルブミン使用の適応となる病態について理解して、アルブミン製剤を適正に使用されることが望まれる。

本投稿の内容は、第32回体液・代謝管理研究会年次学術集会（2017年、宇都宮）で発表した

参考文献

- 1) 福井次矢, 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al: Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9:CD005162, 2012.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Mehendiratta MM, Hughes RA, Agarwal P: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003906, 2004.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al: Clinical response to hypertensive hypervolemicd therapy and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery, 66:35-41, 2010.
- 19) Diringer 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.
- 20) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringler's acetate in severe sepsis. N Engl J Med, 367:124-134, 2012.