

フォームド・コンセントの実施に関する研究」班を立ち上げ取り組んでいく予定である。2003年施行された「血液法」の中で、国内自給を目指すとして明記されており、過去の薬害エイズや薬害肝炎事件を繰り返さないためにもアルブミン製剤の国内自給を目指すべきである。

4. 輸血副作用に対する治療

1) 輸血関連急性肺障害と輸血関連循環負荷

輸血による副作用として最も重篤なものに急性肺障害があり、その中でも、好中球の活性化により肺毛細血管の透過性が亢進し、肺胞内に浸出液が充満し呼吸不全を呈する非心原性肺水腫が輸血関連急性肺障害(Transfusion-related acute lung injury: TRALI)である。半分以上の症例で挿管し人工呼吸器管理が必要な重症輸血合併症であり、致死率は10~15%程度である^{27, 28)}。2004年4月にTRALIの診断基準が定められた²⁹⁾。原因は輸血製剤中に含まれる抗白血球抗体(抗HLA class I, II抗体, 抗HNA抗体)または生理活性物質(lysophosphatidylcholine, s-CD40 ligandなど)が考えられている^{30, 31)}。経産婦の血液中には白血球抗体が含まれる可能性が高く、TRALI発症の危険因子と考えられるために、英国では新鮮凍結血漿は男性由来の血漿から製造するという対策をたてTRALIが減少したと報告している³²⁾。米国の同種血輸血による死亡原因の第一位は、過去5年間TRALIであり、毎年20人前後亡くなっている³³⁾。わが国でも毎年30~40例の報告があり、予防策を講じる必要がある。しかし、現時点では明らかなTRALI予防策はなく、発症したらすぐに嚴重な呼吸管理を行うことが重要である。尚、血管内脱水のために利尿剤は使用しない方がよい。TRALIと鑑別が必要な病態に輸血関連循環負荷(Transfusion associated circulatory overload: TACO)がある。高齢者や新生児、心肺機能障害を伴う患者への急速な輸血による循環負荷が原因で起こり、急性呼吸困難、頻脈・高血圧を認め、胸部レ線にて肺水腫・心拡大所見を認める。

Brain natriuretic polypeptide (BNP)が高値のことが多い。しかし、TRALIとTACOを明確に鑑別することが困難な症例もあり、容量バランス、心機能評価などを含め対応していくことが重要である³⁴⁾。

2) 輸血後鉄過剰症

再生不良性貧血(AA)や骨髄異形成症候群(MDS)などの骨髄不全症候群では、治療が奏功しない場合は、支持療法として長期間にわたって赤血球輸血を繰り返さざるを得ない場合が多い。しかし、生体内には過剰な鉄を排泄するルートがないため、体内に貯蔵鉄として蓄積されていく。慢性的鉄過剰症は心不全や肝障害などの臓器障害を引き起こす³⁵⁾。輸血後鉄過剰症の診療ガイドラ

イン^{36~38)}では、総赤血球輸血量が40単位以上で、連続する2回の測定で血清フェリチン値が1,000 ng/mlより高い場合に鉄キレート療法を開始し、血清フェリチン値を500~1,000 ng/mlに維持することが勧められている。輸血依存の骨髄不全症候群患者において鉄過剰症をコントロールすることで、生存期間の延長が認められており、新しい鉄キレート薬であるdeferasirox(エクジェイド)経口投与が有効である³⁹⁾。

5. 血液疾患治療時の適正輸血(表2)

わが国における血液疾患に対する輸血用血液製剤の使用指針は、2009年に改定された「血液製剤の使用指針」に明記されている¹⁾。ここでは、その要点を血液製剤ごとに述べる。

1) 赤血球製剤

赤血球補充の目的は末梢循環系への十分な酸素を供給することや、循環血液量を維持することである。輸血の目安となる検査値(トリガー値)としては、Hb値7 g/dlとし、10 g/dl以上に上げる必要はない。但し、トリガー値を一律に決めることは困難であり、循環器系の臨床症状や日常の活動状況を勘案して、個々の患者ごとに輸血を決定する。ハイリスク症例(高齢者、心機能低下例、呼吸機能低下例、発熱などを合併し酸素需要が増大している状態など)では、Hb値が8 g/dl以下にならないように輸血する^{40, 41)}。慢性持続性出血による鉄欠乏性貧血や、ビタミンB12や葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血、および自己免疫性溶血性貧血など輸血以外の方法で治療可能な疾患は原則輸血適応外である。急性出血では、輸液や膠質液で初期治療を行い、循環動態に影響あれば輸血の適応となる。

ABO血液型不適合移植時の輸血療法としては、患者とドナーの血液型の組み合わせによって異なり、また移植後に患者の血液型が造血の回復に伴いドナー血液型に変化していくので、輸血用血液製剤の血液型の選択に注意を要する⁴²⁾。

2) 血小板製剤

血小板の量的・質的異常に起因する出血の予防や治療を目的に輸血する。血小板減少に伴う出血予防の輸血トリガー値は血小板数1~2万/ μ lである。骨髄不全症候群患者で状態が安定し出血傾向がなければ、血小板輸血トリガー値は1万/ μ l未満である。出血、発熱、凝固障害などの合併症がある場合は、血小板値2万/ μ l程度を維持するように輸血をする。造血器悪性腫瘍や造血幹細胞移植の場合は、トリガー値を2万/ μ l以下から1万/ μ l以下に低く設定しても出血の危険は増加しないという報

表2 血液疾患治療時の輸血療法

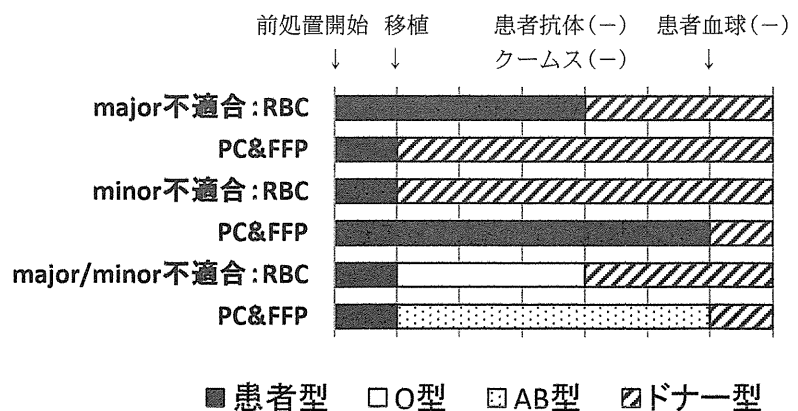
輸血が必要な疾患群	造血不全症候群	造血器悪性腫瘍	造血幹細胞移植時
疾患の種類	AA, MDS (low grade), PNH など	AML/MDS, ALL, MM, ML など	BMT, PBSCT, CBT など
赤血球製剤			
急性期	<ul style="list-style-type: none"> 急性出血による貧血では循環動態に影響あれば輸血する Hb < 6 g/dl 以下ではほぼ必要である 		
慢性期	<ul style="list-style-type: none"> Hb 値 < 7 g/dl を目安に輸血を考慮 ハイリスク症例（高齢者，心機能低下症例，呼吸機能低下症例，発熱などを合併し，酸素需要量が増大している状態）では Hb 値 < 8 g/dl にならないように輸血する。ただし Hb 値 > 10 g/dl にする必要はない 		
血小板製剤			
急性期または化学療法実施中	出血症状が強い場合や発熱時は血小板値が 2 万/μl 未満にならないように輸血する	血小板値が 1~2 万/μl 未満に低下した場合，予防的に輸血する	血小板値が 1~2 万/μl 未満に低下しないように計画的に週 2~3 回輸血する
慢性期	血小板値 < 1 万/μl を目安に輸血する	出血・発熱・凝固障害などの合併症がある場合は血小板値 2 万/μl 程度を維持するよう輸血する	
DIC 合併時	血小板数が 5 万/μl 以下で出血傾向を認める場合	血小板数が急速に低下し，5 万/μl 以下で強い出血傾向を認める場合に，血小板輸血の適応がある。	
	慢性 DIC は適応外		
血小板輸血不応期	血小板輸血後に血小板数が増加せず，抗 HLA 抗体（または抗 HPA 抗体）が陽性の時に HLA 適合血小板輸血の適応。経過中に抗 HLA 抗体が陰性化することがあるので経時的に検査する。		
新鮮凍結血漿			
DIC 合併時	PT 値 < 30%，APTT 値 > 正常の 2 倍，フィブリノゲン 100 mg/dl 以下の場合で，原疾患の治療と抗凝固療法を行った上で FFP 投与を考慮する		
その他	大量出血時	大量出血による希釈性凝固障害による止血困難な場合	
	血漿交換時	凝固因子の補充を要する血漿交換時	移植関連血栓性血小板減少性紫斑病の際，単独もしくは血漿交換時に使用
	特殊病態時	L-asp 投与による凝固因子の減少や線溶因子の産生低下時	

ABO 血液型不適合移植時の輸血療法：同種移植において，ドナーと患者の血液型が不一致の場合は，血液型不一致適合血を選択して輸血する（下図参照）

* ABO 血液型不適合移植例に対する輸血療法

R \ D	A	B	AB	O
A	C	M/m	M	m
B	M/m	C	M	m
AB	m	m	C	m
O	M	M	M	C

R: recipient, D: donor
 A, B, AB, O: 各血液型, C: 同型,
 M/m: major/minor mismatch
 M: major mismatch
 m: minor mismatch



告が出され、欧米では安定した患者への血小板予防投与の基準値：1万/ μ lが受け入れられている^{43~47}。わが国では輸血申し込みが前日までのことが多く、血小板減少量を見込んで依頼する必要がある、血小板値2万/ μ l程度で輸血することが多かったが⁴⁸、近年の調査結果では血小板値1~2万/ μ lで輸血されており、「血液製剤の使用指針」の基準が遵守されてきている⁴⁹。尚、特発性血小板減少性紫斑病は予防投与の対象とはならず、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）やヘパリン起因性血小板減少（HIT）では原則血小板輸血は禁忌である。また手術や生検など外科的侵襲を伴うとき、または血小板減少による重篤な活動性出血を認める場合は、血小板数を5万/ μ l以上に保つように輸血する。急性DICを合併し血小板数が5万/ μ l以下で強い出血傾向を認める場合も血小板輸血の適応である。しかし、慢性DICは血小板輸血の適応外である。

血小板輸血後に血小板数の増加しない状態を血小板輸血不応状態という。抗HLA抗体や一部血小板特異抗体（抗HPA抗体）が関与する免疫学的機序と、感染症、脾腫、DICなどの非免疫学的機序が考えられ、その割合はさまざまである^{50, 51}。頻回の血小板輸血を行っている場合に、輸血後に血小板数が増加せず、抗HLA抗体が同定されればHLA適合血小板の適応である^{52, 53}。しかし、HLA適合血小板を輸血しても血小板数が増加しない場合は、抗HPA抗体の存在や、非免疫学的機序を考慮すべきである。尚、抗HLA抗体は経過中に陰性化し、通常の血小板輸血でも有効となることがあるので、経時的に検査することが望ましい。保存前白血球除去は同種抗体産生や血小板不応状態の出現率を下げるという報告が多く^{54, 55}、わが国でも2004年から血小板製剤に実施している。

3) 血漿製剤（新鮮凍結血漿）

FFP投与の主目的は凝固因子の補充であり、出血の予防や止血促進効果である。複数の凝固因子が同時に欠乏し、特定の凝固因子製剤が適応出来ない複合型凝固障害（DIC、急性肝不全、大量出血に伴う希釈性凝固障害、クマリン系抗凝固剤の緊急補正など）での出血予防や治療の際に投与する。プロトロンビン時間の活性30%以下かINR2.0以上、APTTが基準値の上限より2倍以上延長か25%以下、あるいはフィブリノゲン100mg/dl以下の時に投与を考慮する。凝固因子の補充以外でFFPを用いるのは、TTPのフォンビルブランド因子分解酵素（ADAMTS13）活性の補充目的であり、ADAMTS13に対する自己抗体が存在する場合は血漿交換の補充液としてFFPを用いる。また、急性リンパ性白血病の寛解導入療法時に使用するL-asparaginaseに關

連した凝固因子欠乏や低フィブリノゲン血症に対してもFFP投与の適応である。しかし、FFPの使用基準を支持する科学的根拠は極めて希薄であり⁵⁶、輸血後感染症や同種免疫反応、TRALIなど輸血副作用が懸念される中で、FFPの真の適応は限定されるべきである。

おわりに

この半世紀でわが国の血液製剤の安全性は飛躍的に向上し、世界で最も安全な血液製剤と考えられている。しかし、今後未知の病原体が輸血後感染症として見つからない補償はなく、血液製剤には一定の危険性は常に存在することを忘れてはならない。また各医療施設の輸血管理体制は徐々に整いつつあり、輸血管理料取得施設も増加してきた。本年、日本輸血・細胞治療学会認定・輸血看護師制度も発足し、さらに輸血現場の安全性が高まると思われる。今後少子高齢化が進むにつれて血液需要量を供給できない状態が近い将来現実化するかもしれない。国内の血液製剤を最も使用するの血液内科であり、血液疾患治療時の適正輸血をさらに心がけなければならない。

文 献

- 1) 厚生労働省編. 血液製剤の使用にあたって（第4版）輸血療法の実施に関する指針 血液製剤の使用指針 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン. 東京, じほう. 2009.
- 2) 牧野茂義, 田中朝志, 高橋孝喜, 佐川公嬌. 2007年度輸血関連総括アンケート調査報告 輸血管理体制と血液の適正使用に関する調査. 日輸細治会誌. 2009; 55: 717-722.
- 3) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 平成21年度第1回血液事業部会適正使用調査会. 「2008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」データ集. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/s0709-15.htm>) Accessed 2010 June 24.
- 4) 牧野茂義, 田中朝志, 高橋孝喜, 佐川公嬌. 輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告—輸血管理体制と血液使用状況に関する年度別比較検討—. 日輸細治会誌 2010; 56: (印刷中).
- 5) 山中烈次. 感染症スクリーニング検査 NATの意義とその評価. 日輸血会誌. 2001; 47: 686-688.
- 6) 霜田俊丸. 術後紅斑症について. 外科. 1955; 17: 487-492.
- 7) 青木泰子, 中村治雄, 榊原謙. 腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の1例. 日内会誌. 1984; 73: 1209-1216.
- 8) Sakakibara T, Juji T. Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. Lancet. 1986; 2: 1099.
- 9) Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, et al. Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. Lancet. 1988; 1: 413-414.
- 10) Juji T, Takahashi K, Shibata Y, et al. Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patient after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med. 1989; 321: 56.

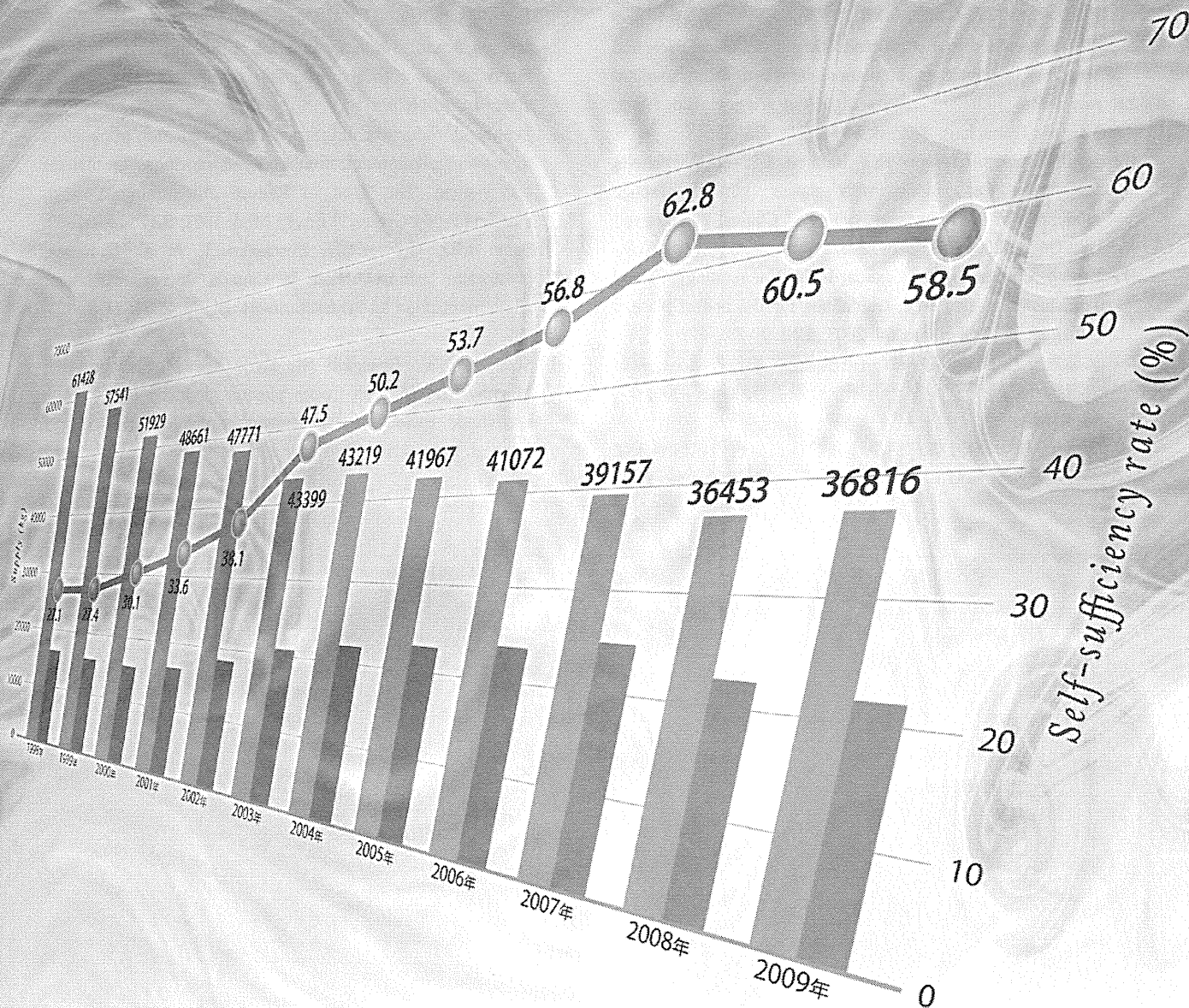
- 11) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, Abe R. Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of direct donations from relatives. *Transfusion*. 1992; **32**: 691-693.
- 12) 浅井隆善, 稲葉頌一, 大戸齊, ほか. 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告. 日輸血会誌. 1999; **45**: 47-54.
- 13) 日本輸血・細胞治療学会輸血後GVHD対策小委員会. 輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV. 日輸細治会誌. 2010; **56**: 10-26.
- 14) 松田好美, 首藤加奈子, 佐竹正博, 荒川典雄, 田所憲治, 十字猛夫. 初流血除去回路つき採血バッグによる皮膚常在菌及び皮膚片の混入の防止. 日輸血会誌. 2003; **49**: 761-766.
- 15) 名雲英人, 篠崎久美子, 木村泰, 他. 初流血除去による細菌汚染低減効果の検証. 日輸細治会誌. 2007; **53**: 598-601.
- 16) 日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課. 輸血情報 輸血による細菌感染疑い症例の解析結果について (<http://www.jrc.or.jp/mr/transfusion.html>). Accessed 2010 June 24.
- 17) McDonald CP. Bacterial risk reduction by improved donor arm disinfection, diversion and bacterial screening. *Transfus Med*. 2006; **16**: 381-396.
- 18) 日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課. 赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2008年— (<http://www.jrc.or.jp/mr/news/index.html>). Accessed 2010 June 24.
- 19) 日本輸血・細胞治療学会. 輸血製剤副作用動向 (<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/MedicalInfo/Result.aspx>). Accessed 2010 June 16.
- 20) 平山順一, 東寛, 藤原満博, ほか. M-solによる洗浄置換血小板に関する研究. 血液事業. 2009; **31**: 443-448.
- 21) Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2005; **19**: 181-199.
- 22) Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, et al. The effectiveness of prestorage leukocyte-reduced red blood cell transfusion on perioperative inflammatory response with a miniaturized bio-compatible bypass system. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; **139**: 1561-1567.
- 23) 厚生労働省 特掲診療料の施設基準等及びその届出に関する手続きの取り扱いについて (平成22年3月5日保医発0305第3号).
- 24) 日本輸血・細胞治療学会. 会告V 学会認定輸血看護師制度の設立について. 日輸細治会誌. 2010; **56**: 9.
- 25) 財団法人 血液製剤調査機構. 献血の状況と血液製剤の需給状況 (<http://www.bpro.or.jp/promotion/index.shtml>). Accessed 2010 June 16.
- 26) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会薬事分科会 平成21年度第1回血液事業部会. 国産及び輸入アルブミン製剤使用量等の緊急調査報告書 インフォームド・コンセントに関する緊急調査報告書 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/12/dl/s1224-20q.pdf>). Accessed 2010 June 16.
- 27) 飯島毅彦, 岡崎仁. TRALI (輸血関連急性肺障害). 麻酔. 2007; **6**: 1319-1328.
- 28) 岡崎仁. 輸血関連急性肺障害. 呼吸. 2008; **27**: 225-233.
- 29) Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. 2004; **44**: 1774-1784.
- 30) Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion*. 1997; **37**: 719-726.
- 31) Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2006; **108**: 2455-2462.
- 32) Manchester: the Serious Hazards of Transfusion Steering Group. SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION-Annual Report 2008 (<http://www.shotuk.org/shot-reports/shot-reports-and-summaries-2008/>). Accessed 2010 June 24.
- 33) U.S. Food and Drug Administration. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: annual summary for fiscal year 2008 (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm113649.htm>). Accessed 2010 June 16.
- 34) Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth Analg*. 2009; **108**: 770-776.
- 35) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 7-15.
- 36) Bennett JM, MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2008; **83**: 858-861.
- 37) Gattermann N. Overview of guidelines on iron chelation therapy in patients with myelodysplastic syndromes and transfusional iron overload. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 24-29.
- 38) Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol*. 2008; **88**: 30-35.
- 39) Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol*. 2008; **83**: 398-402.
- 40) Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999; **340**: 409-417.
- 41) Webert KE, Cook RJ, Couban S, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion*. 2008; **48**: 81-91.
- 42) McCullough J. Collection and use of stem cells; role of transfusion centers in bone marrow transplantation. *Vox Sang*.

- 1994; **67**: 35-42.
- 43) Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med.* 1997; **337**: 1870-1875.
- 44) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/ μ l versus 20,000/ μ l. *J Clin Oncol.* 1997; **15**: 1143-1149.
- 45) Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/ μ l versus 20,000/ μ l trigger. *Bio Blood Marrow Transplant.* 2002; **8**: 569-576.
- 46) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001; **19**: 1519-1538.
- 47) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003; **122**: 10-23.
- 48) 加藤栄史, 半田誠, 高本滋. 造血器疾患における血小板輸血の現状と問題点 アンケート調査結果より. *臨血.* 2006; **47**: 1514-1520.
- 49) 岡智子, 松山智洋, 森政樹, ほか. 急性白血病の寛解導入における血小板輸血トリガー値の検討. *日輪細治会誌.* 2009; **55**: 589-595.
- 50) Friedberg RC, Donnelly SF, Boyd JC, et al. Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and autoimmunization. *Blood.* 1993; **81**: 3428-3434.
- 51) Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZ, Lister TA, Waters AH. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang.* 1994; **66**: 200-205.
- 52) Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion.* 2001; **41**: 766-770.
- 53) Laundry GJ, Bradley BA, Rees BM, Younie M, Hows JM. Incidence and specificity of HLA antibodies in multitransfused patients with acquired aplastic anemia. *Transfusion.* 2004; **44**: 814-825.
- 54) Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med.* 1997; **337**: 1861-1869.
- 55) Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood.* 2004; **103**: 333-339.
- 56) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2004; **126**: 139-152.

Focus on ALBUMIN

アルブミン製剤の国内自給推進の意義

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 輸血部長 牧野 茂義 先生



ALBUMIN



アルブミン製剤の供給状況と国内自給率

国内のアルブミン製剤の消費は、過去20年間で国際的にも平均的な使用量まで減少しました。

かつて、日本は世界一のアルブミン(以下、HSA:Human Serum Albumin)製剤消費国で、1985年には384万ℓと、全世界の1/3のHSA製剤が日本で消費されていました。むろん、世界的な批判を受け、その後、ガイドラインや指針が設けられ適正使用が進み、1996年には300万ℓ、2008年は144万ℓまで減少しました(図1)。現在では、人口1000人当たりの消費量は米国が第一位で、日本とフランスは同程度となっており、国際的にも平均的な使用量となりつつあります(図2)。

図1 アルブミン製剤の供給量

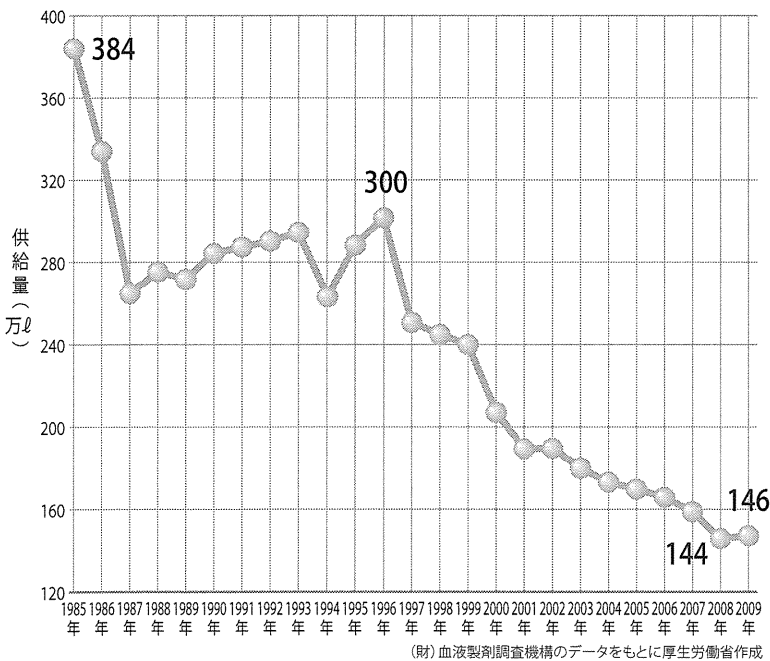
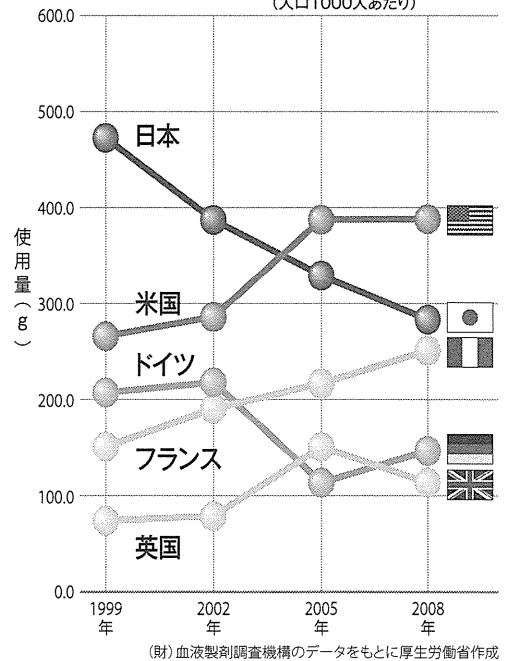


図2 アルブミン製剤の使用量(人口1000人あたり)



社会の高齢化によるアルブミン製剤投与患者数の増加が考えられます。

適正使用の推進もあり、2008年までは順調に使用量が減少してきましたが、2009年以降は軽度増加に転じています。この一因として、輸血用血液製剤と同様に、一人当たりのHSA製剤の使用量は減少している一方で、HSA製剤を必要とする患者数の増加が考えられます。高齢化に伴い様々な疾患の罹患率が上がり、HSA製剤の使用患者数が増加している可能性があります。

次の段階として、国内におけるエビデンスの集積による適正使用のさらなる徹底が望まれます。

一人当たりの使用量の減少は、適正使用の第一段階が浸透した証明かもしれません。そうであれば、今後は適正使用の推進方法を次の段階に進める時期にさしかかったといえます。次の段階として、指針等で使い方を明示するだけでなく、各領域での詳細な使用状況を検証し、使用効果についてエビデンスを日本の中でも示して、適正使用をより徹底する必要があります。

2007年度の62.8%をピークに、アルブミン製剤の国内自給率が低下してきたことが問題として指摘されています。

使用量の是正だけでなく国内自給率の向上もHSA製剤をとりまく重要な課題です。

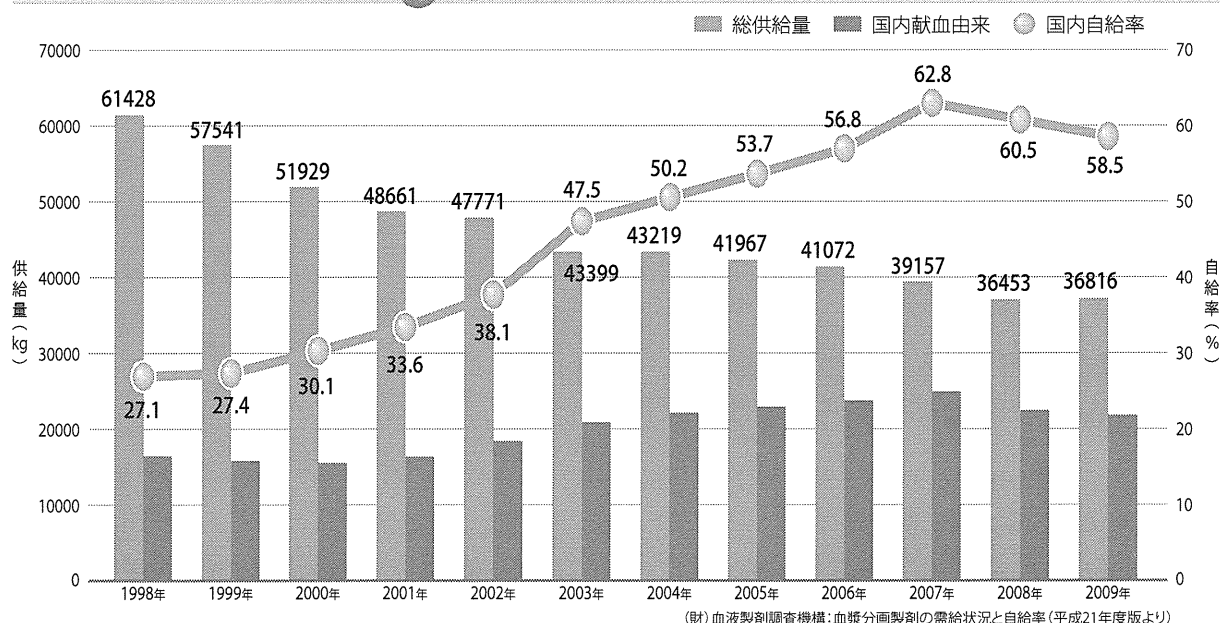
自給率の推移をみると、2007年度までは使用量の減少とともに、国産のHSA製剤の使用割合が順調に上昇していましたが、62.8%をピークに2008年度以降は減少に転じ、2009年度には58.5%まで低下しています(図3)。つまり、輸入HSA製剤の使用割合が上昇しているということです。

この急速な国内自給率低下の原因として、DPC/PDPS(DPCに基づく1日当たり定額報酬算定制度)参加病院の増加とHSA製剤の国内外の価格差が考えられます。

DPC/PDPSでは診断群分類ごとに決まった医療費の中で治療が行われるため、様々な方法で医療費の抑制が検討されます。使用される薬剤は、有効性や安全性に差がないかどうかをよく検討したうえで、よりコストを削減できる製剤を選択するといった方針が採用されます。HSA製剤も例外ではなく、国産製剤と輸入製剤では1バイアル当たり1500円程度の価格差があるため、やはり低価格のものを使用する傾向がでてくるようです。

しかし、HSA製剤など血漿分画製剤は、輸血用血液製剤に準じる特殊な製剤です。そのような製剤を使用するに当たって、コスト削減や利益創出だけを優先するのは問題だと思えます。

図3 アルブミン製剤の供給状況と国内自給率



2013年(平成25年)、国内自給の達成を目指して

アルブミン製剤の国内自給推進は、倫理的、医学的、社会的、法的な側面から重要性が指摘されています。

人の血液を原料として製造されている血漿分画製剤は、医療経済面以外にも、表1に挙げられる多くの点から論じる必要があり、その結果、国産製剤の使用が推進されています。それぞれの面から国内自給推進の意義を考えてみましょう。

倫理面から、1975年のWHA*決議における勧告、ISBT(国際輸血学会)宣言、2010年WHAの議決において、血漿分画製剤の使用には①国際的公平性、②国内自給の大原則、③100%無償献血の理念などの方針が出されています。このような世界的な流れに、日本も追随するべきだと思います。

* WHA : World Health Assembly (世界保健総会)。WHOの最高議決機関。

表1 血漿分画製剤の国内自給の推進が必要な理由

① 倫理的な理由	●WHO勧告・議決 (国際的公平性、無償献血の理念) ●ISBT宣言(国内自給の大原則) ●国民の国産製剤使用の希望(回答者の92%)
② 医学的な理由	●薬害エイズ、肝炎の悲劇を繰り返さない ●新興感染症などに対する製剤の安全性 ●Traceability(追跡可能性)の保証
③ 社会的な理由	●世界情勢の変化に対する危機管理(安定供給)
④ 法的な理由	●血液法の基本方針

安全性の検証は、過去の感染症発症経験、新興ウイルスによる感染症の危険度、Traceabilityの容易さなどからも行います。

次に医学的あるいは安全性の面から考えると、現在、国産であれ輸入製剤であれ、副作用発生率に大きな差はありません。HSA含有量、純度などの組成や、既知のウイルスに対する除去・不活化処理については両者とも定められた規格内にあります。

しかし、1980年代に起こった輸入非加熱凝固因子製剤によるHIV感染のような悲劇を二度と起こさないためにも安全性を厳しく検証する必要があります。

未知の新興感染症のウイルスが混入する危険はどうでしょうか。

既知のウイルスに対する感染症陽性率(汚染率)についてみると、輸入製剤の原料血漿には、有償採血と無償採血によるものが含まれ、米国の有償採血者の初回採血での汚染率は無償採血者に比較して高いことが報告されています^{※1)}。

Traceability(追跡可能性)についても、十分に対策は講じられていますが、国境を越えることを考えると、国産製剤の方がより容易であり、さらに迅速であることは想像に難くないでしょう。

1) 米国会計検査院(General Accounting Office) September 1998

国策としてのアルブミン製剤の国内自給化

社会的な面からは、製剤の有無が命に関わることのある血漿分画製剤では、不安定な世界情勢・社会情勢の変化によって安定供給が脅かされるようなことは、できる限り避けたいものです。

これらの理由から、2003年に公布された「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)」に基づく「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、2013年(平成25年)を目途に国内自給の達成を目指すと言明しています。つまり、輸血用血液製剤だけでなく、HSA製剤など国内自給が達成できていない血漿分画製剤を含めた、全ての血液製剤の国内自給達成は「国策」といえます。そのため、国、企業および医療従事者は国内自給達成のために具体的な方策を積極的に実行する必要があります。

血液法の基本方針の実施に向けて、より具体策を考えるために、 血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会が発足しました。

2010年11月に厚生労働省内に設置された「血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会」は、中でもHSA製剤の国内自給率の低下を緊急課題として考えています。その論点として①原料血漿確保までと製造工程から供給までのコスト構造に分けての見直し、国内外価格差を圧縮するための具体的な取り組み(採漿方法の再検討、原料血漿価格の見直し、事業規模の拡大と製造効率の向上など)、②患者さんの治療選択権や知る権利を満たすためのインフォームド・コンセント(以下I.C.)のあり方について実用的な輸血説明書の作成などが挙がっています。他にも安定供給体制の構築、遺伝子組換え製剤など新しい技術への対応を含めた国内自給の方法について話し合っています。

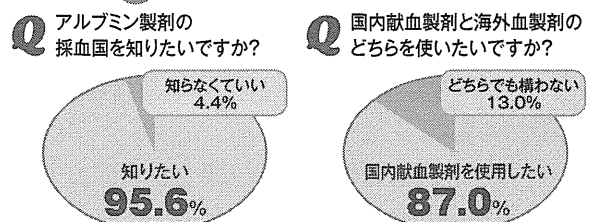
虎の門病院でのアンケートの結果、患者さんのほとんどが原料血漿の採血国等を知りたいといい、87.0%が国産製剤を希望。

虎の門病院では2006年2～3月にかけて手術を控えて自己血採血に来院した患者さんを対象に意識調査を行いました。国産製剤と輸入製剤の価格差などを含めて説明した上での質問でしたが、ほとんどの患者さん・ご家族が国産製剤を希望されることが分かりました(図4)。

患者さんの希望を実際に知ることが、当院における国産HSA製剤への統一の決め手になりました。予想はしていてもデータとして現実を把握したのは初めてでした。9割の患者さんが希望していることを実行せずに、納得いただける医療を提供することはできません。実際に、ある病院の小児科でご両親が国産HSA製剤を強く希望されたために、主治医が病院に働きかけ輸入HSA製剤から国産HSA製剤に切り替わったということもあったと聞いています。患者さんの声が反映されて変わっていくということが本来あるべき姿だと思います。

当院では国産製剤への変更により発生する価格差は、他の薬剤や院内体制でカバーできると判断しました。また使用量に関しては、その後落ち着き、アルブミン使用量/赤血球使用量比(A1b/RBC)が2.0以下となり輸血管理料Iを取得することができました。

図4 虎の門病院の患者意識調査



対象:手術を控えて自己血採血に来院した患者46人 調査期間:2006年2～3月 調査方法:アンケート調査

一般の国民対象の意識調査で、92%が国産製剤の使用を希望していることが明らかになり、この結果を治療に反映することが倫理的にも重要です。

「献血と血液製剤」生活者の認識・意識実態調査(2010)概要/対象:全国の輸血・献血等に関心のある生活者7803人 方法:インターネット調査(QLife) 時期:2010年8月21日(献血の日)の前後

一方、日本全体に目を向ければ、国民の国産製品使用への希望が高いことが明らかになりました。

「献血と血液製剤」認識・意識調査で、献血経験、輸血歴に関わりなく、血漿分画製剤の治療を受けるときには、「必ず」または「どちらかといえば国産製剤の使用を希望」と回答した人が7803人中7178人(92.0%)に達しました(図5)。理由として、「国産製品は安心・信用できる」「国産製品は安全」と答えた人が半数あり、「輸入製品の感染・エイズ・肝炎が心配」「輸入製品は不安」と答えた人を含めると安心・安全性に関する理由が7割を占めました(図6)。

図5 血液製剤の種類について国産・輸入の希望率

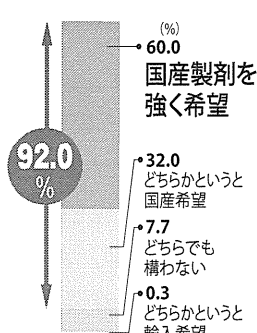
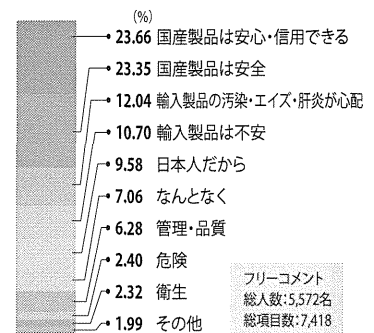


図6 国産製剤を希望した理由



フリーコメント
総人数:5,572名
総項目数:7,418

「献血と血液製剤」生活者の認識・意識実態調査(2010):QLife

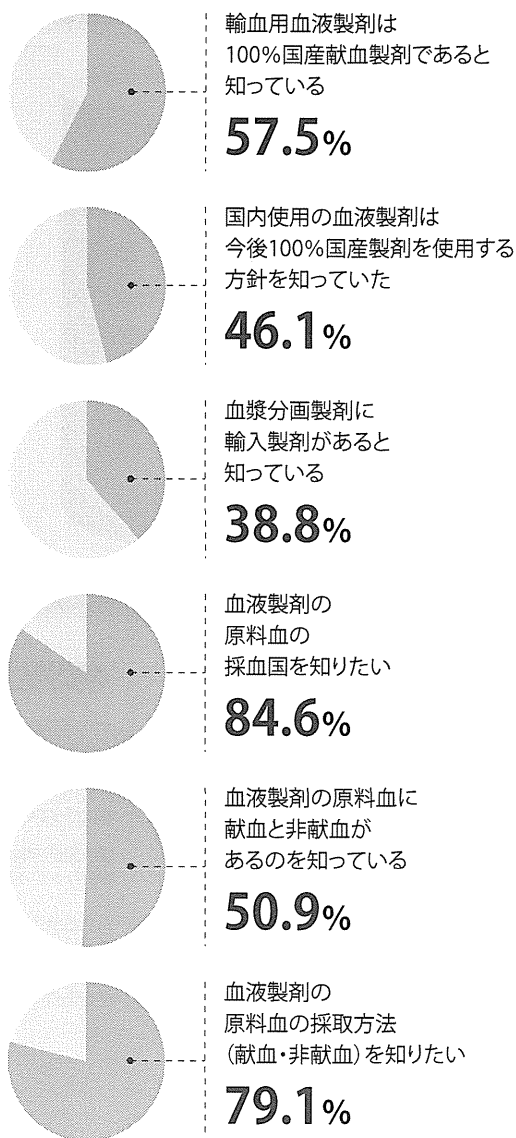
インフォームド・チョイスによる 国内自給推進に期待

「献血と血液製剤」生活者の認識・意識調査から、 一般国民の認識や知りたい情報が明らかになりました。

現在では、患者さんに情報を提供して治療方針を選択してもらうのが基本的な考えになってきています。しかし、血漿分画製剤では適切に情報提供されてきたとは言い難い状況です。実際、HSA製剤の投与時に、採血国や献血・非献血の区別の情報を提供している施設は全体の約25%にとどまっています。情報を患者さんに提供しないで医療を行うことは、治療の選択権や知る権利を満たしていないわけですから、今後は提供する情報の内容についても吟味が必要であると考えています。

図7は「献血と血液製剤」の認識・意識実態調査の結果です。ここから分かることは、血液製剤に関する認識度はまだまだ低いのですが、情報を知りたいと希望する人は多いということでした。

図7 一般国民の認識や知りたい情報



「献血と血液製剤」生活者の認識・意識実態調査(2010)・QLife



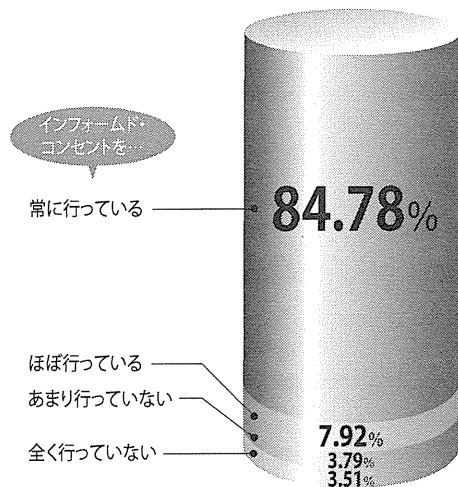
全国の医療現場で汎用されるインフォームド・コンセントの雛形を作り、全ての患者さんに適切な情報を届けたいと思っています。

現在、「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施に関する研究」が、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業として2010～2012年度(平成22～24年度)の3年計画で進行中です。

簡単に言うと、全国の医療現場で患者さんに適切な情報を提供するために、I.C.の統一フォームを作る研究です。現状ではHSA製剤使用時のI.C.実施率は約85%(図8)と、ほぼ100%実施されている輸血用血液製剤使用時と比較して低くなっています。さらに献血・非献血や採血国の区別については先述どおり25%程度です(図9)。ということは、採血国や献血・非献血の区別についての情報は、もともと説明・同意文書に記載されていない可能性があります。そのため、これらの情報がもれなく入ったI.C.文書の雛形を作ろうと考えています。採血国の区別についての情報を提供している施設では、国産HSA製剤の使用率は70%(図10)と高かった事実から考えると、患者さんに正しく情報提供されれば、HSA製剤の国内自給率が上がってくるのではないかと期待しています。

図8 アルブミン製剤使用時のI.C.実施率

n=1926



め、これらの情報がもれなく入ったI.C.文書の雛形を作ろうと考えています。採血国の区別についての情報を提供している施設では、国産HSA製剤の使用率は70%(図10)と高かった事実から考えると、患者さんに正しく情報提供されれば、HSA製剤の国内自給率が上がってくるのではないかと期待しています。

しかし、前述のHSA製剤のコスト構造の問題を抜いて議論することはできません。国、企業および医療施設で早急に解決策を検討・実行することで、初めて国産HSA製剤と輸入HSA製剤が同じ土俵に上ることができます。各医療施設で採用されているHSA製剤に少なくとも国産製剤が入っている条件のもとで、正しくI.C.が実施される環境を早期に整えることが重要と考えています。

図9 アルブミン製剤使用時の原料に関するI.C.の状況

n=1926

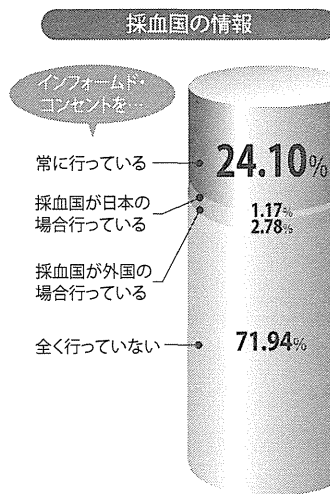
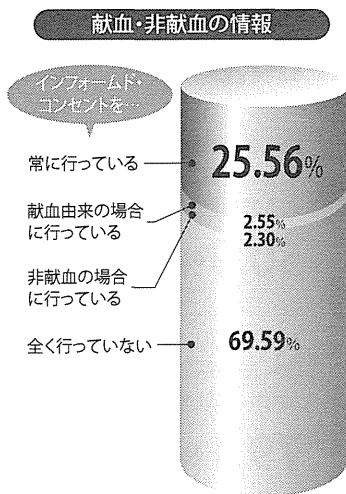


図10 採血国情報の有無別 国産アルブミン製剤使用量 / 総アルブミン製剤使用量

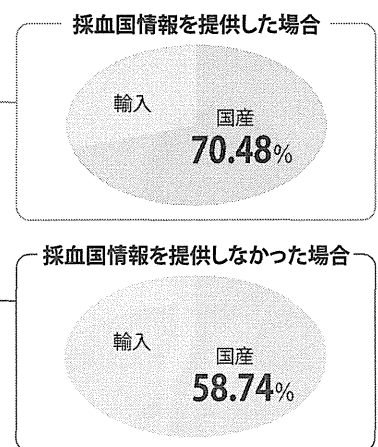


図8、図9、図10/日本輸血・細胞治療学会 2009年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告

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 年を目標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，総使用量を抑制し，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 (ACS COT) 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⁾⁷⁾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) 人工心肺を使用する心臓手術

「通常，心臓手術時の人工心肺の充填には，主として細胞外液補充液が使用される。人工心肺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肺を用いた開心術においては，循環血液量に対する人工心肺装置の回路容量が相対的に大きいために血液希釈率が高まるので，成人における人工心肺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、人工心肺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らは人工心肺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: システマティックレビュー/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膵炎など

「急性膵炎, 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)

「急性膵炎診療ガイドライン2010」では, 急性膵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⁾。重症急性膵炎では, 熱傷患者に対する輸液公式のようなプロトコルはなく, 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, 重症急性膵炎の治療法として, 発症早期の徹底した積極的保存的治療を続けて, 可能な限り手術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膵炎における膵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ールは、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 プロトコー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の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, Chlcago, 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 プロバイダーマニュアル, 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
実際—, 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 ver-
sus crystalloid prime solution for cardiopulmonary by-
pass in young children. *Crit Care Med*, 30: 2649—2654,
2002.
- 12) Russell J, Navickis R, Wilkes M: Albumin versus crystal-
loid 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
Eng 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)—(治療の実際—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 crystal-
loid 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 Confer-
ence Committee: American College of Chest Physi-
cians/Society of Critical Care Medicine Consensus Con-
ference: 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 Sep-
sis 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 im-
portance of fluid management in acute lung injury sec-
ondary 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: System-
atic 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 con-
trolled trials. *Ann Intern Med*, 135: 149—164, 2001.
- 37) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al: Hypoalbumi-
nemia in acute illness: is there a rationale for interven-
tion? A meta-analysis of cohort studies and controlled
trials. *Ann Surg*, 237: 319—334, 2003.