

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
分担研究報告書

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の作成

研究分担者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究要旨

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会は、10個のタスクフォースからなり、「アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォース」もその一つである。このタスクフォースと本研究班が協力して、「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」素案を作成した。そのガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、現在改訂中である。ガイドラインの中心は17個のclinical question(CQ)であるが、日本国内からの科学的根拠のエビデンスレベルは低く、海外からのエビデンスを用いることが多かった。また、海外の文献においてもエビデンスを見つけることができず、弱い推奨度にならざるを得ないCQも存在した。今後、随時このガイドラインを改訂する予定であるが、日本からのエビデンスを発信し、それに基づいたガイドライン作成が可能となることが望まれる。

A．研究目的

血液製剤の使用指針は平成17年9月に改訂され、その後約10年が経過しているため、アルブミン製剤の使用ガイドラインを科学的根拠に基づいて作成する。

B．研究方法

血液製剤の使用指針を科学的根拠に基づいて改訂する作業は、現在本研究班と日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会が協力して行っている。アルブミン製剤の使用ガイドラインの改訂作業は、アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォース（委員長安村敏先生）が中心となって進められているが、他の製剤より先行している。これは、2012年3月から「アルブミン製剤の適正使用に関するガイドライン作成のための文献検索事業」（主任研究者 牧野茂義先生）として開始されており、他の製剤より1年以上開始時期が早かったためであり、すでにガイドライン案を作成し、パブリックコメントの募集も終了した。

このガイドラインとして、以下の17個のclinical question(CQ)を設定し、それについての文献的検討を行った。

出血性ショック
重症敗血症
肝硬変に伴う腹水
難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群
循環動態が不安定な対外循環
凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
重症熱傷
低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫
血漿循環量の著明な減少

脳虚血（頭部外傷）
人工心肺を使用する心臓手術
周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症
妊娠高血圧症候群
炎症性腸疾患
蛋白質源としての栄養補給
末期患者
他の血漿増量剤が適応とならない病態

これらの CQ について 1972～2014 年について MEDLINE, Cochrane, 医中誌で検索した結果の合計 3059 件の文献の中から 310 文献を 1 次選択した。一部、重要文献はハンドサーチ文献として追加した。エビデンスレベルおよび推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従った。

（倫理面への配慮）
該当せず

C．研究結果

本研究でのエビデンスレベルの評価は、国外と国内に分けて記載する予定である。しかし、国内からの報告にはエビデンスがないものがほとんどであり、あっても D レベル（効果の推定値がほとんど確信できない）であり、A レベル（効果の推定値に強く確信がある）のものは全く無かった。海外のものは何らかのエビデンスは示されているが、A, B の強いエビデンスは約半数にとどまった。

推奨の強さで、アルブミンの使用を 1：強く推奨するのは、肝硬変と凝固因子の補充を必要としない血漿交換療法などである。また、使用しない

ことを強く推奨するのは頭部外傷患者などである。

ただ、科学的根拠に基づく推奨が十分にできない場合も多い。例えば、9「血漿循環量の著明な減少を伴う急性膵炎などに対するアルブミン使用は有効か？」に関しては、「ショックなどを来した場合には等張アルブミン製剤を投与する(2D)」としたが、ほとんど文献的には検討されていない。しかし、経験的に使用されていると考えられるので、このように記載した。

D. 考察

本年度、上記の17個のCQについて文献的な検討を行い、それぞれの推奨度を決定した。現在パブリックコメントをもとに改訂中であるが、日本輸血・細胞治療学会から本ガイドラインが早期に発表されることを期待している。

このガイドラインでは、科学的根拠に基づいた推奨を目指しているが、文献的な検討がなされていない、もしくは弱いICQが多数存在する。しかし、臨床的には長く適応として使用されて来たものもあるため、記載が困難な場合もあった。また、日本人におけるエビデンスが全く無い場合もあり、人種差がある可能性もあるため、独自のエビデンスを得る努力が今後必要であると考えられた。

さらに、これらのCQとは別に、測定法による血清アルブミン値への影響など実際臨床に役立つ内容も記載予定であり、広く使用されるガイドラインとなることを期待している。

E. 結論

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会と共同で、「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」案を作成した。パブリックコメントに基づいてこのガイドラインを改訂し、日本輸血・細胞治療学会から早期に公表されることが期待される。さらに、血液製剤の使用指針「アルブミン製剤の適正使用」に関しても、このガイドラインを基にして科学的根拠に従った指針として改訂されることが望まれる。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y. A unique case involving a female patient with

Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. *Transfus Med and Hemotherapy* 42;59-63,2015

2. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. *Transfusion*, in press, 2015
3. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病. **日本内科学会雑誌** 103: 1613-1621, 2014

2. 学会発表

1. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 後天性 TTP の血漿交換療法の影響による ADAMTS13 自己抗体の動態解析. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良県文化会館. 2014 年 5 月 16 日
2. 松本雅則、松下正. 科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第一回合同班会議. 国立感染症研究所 戸山庁舎. 2014 年 6 月 28 日
3. 松本雅則. エビデンスに基づいた輸血ガイドラインの改定. 第 6 回熊本県合同輸血治療委員会. 熊本大学医学部総合研究棟. 2014 年 11 月 8 日
4. 下村志帆、前田美和、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、馬場由美、上野華恵、隈志穂里、西田幸世、早川正樹、松本雅則. 奈良医大病院における緊急輸血の現状と問題点. 第 58 回日本輸血・細胞治療学会 近畿支部総会. 和歌山県立医科大学. 2014 年 11 月 15 日
5. 松本雅則、血栓性微小血管障害症 (TMA) の診断と治療 - TTP と aHUS を中心に. 第 20 回多摩臨床血液・輸血治療法研究会. 立川グランドホテル. 2014 年 11 月 20 日
6. 松本雅則、輸血ガイドラインと輸血療法. イムコア輸血検査セミナー、TKP 品川カンファレンスセンター. 2015 年 2 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし