

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使用ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部副部長

研究要旨

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た。これまでのエビデンスより、重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきであることが示されている。

一方、肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

A．研究目的

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た。アルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応について理解し、適正使用を推進することを目的とする。

B．研究方法

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」に準じて決定した。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「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

C．研究結果

17 の病態別のアルブミン使用の有用性と推奨度を決定した。

出血性ショック

外傷もしくは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等張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はあるが、死亡率を改善することはできない。(2A)

重症敗血症

重症敗血症及び敗血症性ショックの患者の初療には晶質液を使うように推奨する(1A)。

等張アルブミンは、重症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(2C)。

肝硬変に伴う腹水

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 4-5 L 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 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 1.5 g/kg 体重、3 日目に 1 g/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:1 g/kg 体重、それ以後 20~40 g/日とし、terlipressin など併用する(1A)

難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

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)。

循環動態が不安定な対外循環

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(2D)。

凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

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、等張アルブミン置換液を用いた血漿交換療法は推奨される(1A)。

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に限定される。(2C)。

重症熱傷

文献では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く(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程度未満になった時に限定的に投与を行う(1C)。

低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

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)。

血漿循環量の著明な減少

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した場合には、等張アルブミン製剤を投与する(2D)。

脳虚血(頭部外傷)

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)。

人工心肺を使用する心臓手術

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)。

周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

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)。

妊娠高血圧症候群

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)。

炎症性腸疾患

炎症性腸疾患に対するアルブミン投与時の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強い推奨 1なし)。

蛋白質源としての栄養補給

1. 蛋白質源としてアルブミン使用は栄養補給の意義少なく、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強い推奨 1C)。

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強い推奨 1C)。

末期患者

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強い推奨 1C)。

他の血漿増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の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する(1A)。

D. 考察

低アルブミン血症の原因は、出血、毛細血管の浸透性の増加、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、悪性腫瘍ではアルブミン合成の低下と、漏出のため低アルブミン血症となる。血清アルブミン値は栄養状態・予後の指標となるが、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目的で用いられる。

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。少なくとも2.5g/dL以上に保つ必要はないと思われる。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、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。

E. 結論

重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきである。肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患がある。アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 田中朝志, 牧野茂義, 安村 敏. アルブミンの使用指針見直し(シンポジウム). 第62回日本輸血細胞治療学会 2014 May 15-17; 奈良
- 2) 安村 敏. 肝疾患におけるアルブミン製剤の有用性(共催セミナー). 第62回日本輸血細胞治療学会; 2014 May 15-17; 奈良.
- 3) 道野淳子, 富山隆介, 中出祥代, 佐竹伊津子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. 検査の医療連携について.(シンポジウム). 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 4) 富山隆介, 佐竹伊津子, 中出祥代, 道野淳子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. フォン・レックリングハウゼン病患者の手術において大量出血をきたした症例. 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 5) 安村 敏: 輸血療法の考え方と内科の輸血 第11回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Mar 6; 秋田.
- 6) 安村 敏: 輸血をめぐる最近の話題 済生会富山病院輸血療法研修会; 2014 Mar 17; 富山.
- 7) 安村敏: 輸血療法の考え方 : 内科の輸血と細胞治療 第12回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Oct 10; 東京
- 8) 安村 敏: 肝臓疾患におけるアルブミン製剤の有用性. 急性期血漿分画製剤フォーラム; 2014 Nov 7; 千葉.
- 9) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第9回筑後輸血療法研究; 2014 Nov 28; 久留米.
- 10) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第18回 福岡

県合同輸血療法委員会; 2015 Jan 30; 福岡.

- 11) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 血漿分画製剤管理フォーラム; 201 Mar 26; 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

