

## 教育講演 4

アルブミン製剤の適正使用について

## [教育講演 4]

## アルブミン製剤の適正使用について

安村 敏

富山大学附属病院輸血・細胞治療部

アルブミンは低容量性ショック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年間にわたり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、異なった病態における使用効果に重要な知見がもたらされつつある。

静脈内投与されたアルブミンは10～15分で血管内に均一に拡散し、4～7日で血管外プールと均一に分布するため75%は血管外に移動するが、手術や外傷などの侵襲で血管透過性が亢進している状態では、血管外プールはさらに増加する。したがって、急性期疾患における膠質液としてのアルブミン輸液の有用性を明らかにする研究が数多く行われてきた。

1998年にCochrane Reportは、手術、もしくは外傷患者の循環血液量低下、熱傷、低アルブミン血症に対する容量置換液としてのアルブミンと電解質輸液の比較を32のランダム化二重盲検比較試験(RCT, 患者数:1,419名)を対象にしてメタアナリシスを行った。その結果、循環血液量減少、熱傷、低アルブミン血症いずれのグループでも、電解質輸液群と比較してアルブミン投与群は死亡リスクが高く、全体では電解質輸液群に対するアルブミン使用群の相対死亡リスクは1.68で、アルブミン使用で死亡率6%上昇することが示された。この報告のインパクトは大きく、欧米でのアルブミン使用の大きな減少がもたらされた。

2001年にはWilkesらにより、エンドポイントとして、手術、外傷、熱傷、低アルブミン血症、高リスク新生児、腹水患者に対するアルブミンと電解質輸液を比較した55のRCTに対するメタアナリシスが行われた。これによりアルブミン投与の安全性は示されたが、電解質輸液と比べて

全体の死亡率は改善は見られなかった。

これらの解析により、急性期疾患におけるアルブミン含有輸液の有用性を示す結果が得られなかったため、オーストラリアとニュージーランドの16の集中治療室で脱水を伴う重症患者への輸液蘇生法に4%アルブミンと生理食塩水のみを使用を比較した前向き大規模比較試験(SAFE Study)が行われた。約7,000例の患者が対象で、登録後28日間の死亡率がprimary end-pointに設定され、敗血症、外傷、急性呼吸障害のサブグループ別の解析も行われた。これによると、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2群間で有意な差がみられなかった(表1)。

また、SAFE Studyで、外傷性脳損傷患者のうちアルブミン投与群の死亡率が高い傾向がみられたため、460例の外傷性脳損傷の患者の転帰を24カ月間にわたり、アルブミン群と生理的食塩水群で比較する追跡調査が行われた。その結果、アルブミン群で有意に死亡率が高く(33.2% vs. 20.4%,  $p=0.003$ )、Glasgow Coma Scaleで3から8点の重症例ではさらに致死率は高かった(41.8% vs. 22.2%,  $p<0.001$ )。

その後、2010年に重症敗血症患者1,218例を対象にしたSAFE Studyのサブグループ解析が行われた。SIRSの4つのCriteriaのうち2項目以上を満たし、感染に関連した臓器障害があるものを対象に再調査したところ、生理食塩水群と比べて、アルブミン投与群では腎や他の臓器機能を損なうことはなく、多変量ロジスティック回帰解析で、28日以内の死亡率はアルブミン投与群は有意に低いことが示された(調整されたオッズ比:0.71  $p$

表1 重症患者の輸液蘇生法における4%アルブミンと生理食塩水の比較(SAFE Study)

	アルブミン群	生理食塩水群	P
死亡数	726/3,473 (20.9%)	729/3,460 (21.1%)	0.87
平均ICU在室日数	6.5±6.6	6.2±6.2	0.44
入院日数	15.3±9.6	15.6±9.6	0.30
人工呼吸日数	4.5±6.1	4.3±5.7	0.74
腎臓置換療法日数	0.5±2.3	0.4±2.0	0.41

新規の単一臓器不全や多臓器不全を生じた患者の比率は2群でほぼ同じ(P=0.85)

=0.03)。このようにアルブミンは重症敗血症で有効である可能性があり、現在ヨーロッパを中心に複数の臨床研究が進行中である。

一方、肝硬変の難治性腹水に対する大量の穿刺廃液にはアルブミン使用が推奨される。また肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎では、アルブミン投与の効果が示されている。

非代償性肝硬変患者に見られる、難治性腹水では腹水穿刺排液が適応となる。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。この腹水全量排液時の循環不全(paracentesis-induced circulatory dysfunction: PICD)は死亡に関連する合併症で、防止が重要である。4L以上の大量の排液には1Lあたり8～10gのアルブミンの投与が有用であると報告されている。さらに腹水を伴う肝硬変患者に対する長期間のアルブミン投与が生存率を改善させる報告がみられる。

肝腎症候群(Hepatorenal syndrome)は肝硬変の末期、あるいは劇症肝炎などの肝不全状態に発症する急性腎不全をいうが、急激に腎不全症状が進行するI型は不可逆的に進行し、死亡率90%以上で、肝硬変の末期の死因の一つである。I型の肝腎症候群の治療として、強心剤とアルブミンの投与が推奨されている。terlipressinとアルブミンの併用群はとアルブミン単独投与群より、有意に血中クレアチニンを低下させ、治療反応群は生存率の改善がみられた。

また、非代償性肝硬変に合併する特発性細菌性腹膜炎(Spontaneous Bacterial Peritonitis)も予後が不良な病態である。起因菌はE. coli, Klebsiellaなどグラム陰性菌が大部分で、治療には、第三世代のセフェム系抗生物質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)と死亡率を低下する(単独投与29% vs アルブミン併用10%, p=0.01)ことが示された。この試験では、診断後6時間以内に体重1kgあたり1.5gのアルブミンが投与され、さらに第3病日にも1kgあたり1gのアルブミンが使用され、この使用はアメリカ肝臓学会の腹水治療のガイドラインでも推奨されている。

アルブミンの大量使用時には、容量負荷により心不全や肺水腫の危険性があるが、世界規模行われたアルブミンの安全性を評価した報告では副作用は少なく、本邦でのアルブミンの副作用報告でも頻度はほぼ同等で、比較的安全に使用されている。

また近年、アルブミンのレドックス動態が明らかにされつつある。多くの病態で還元型アルブミンが酸化型に変化し、薬物や生理活性物質との結合能の変化、異化の亢進、ラジカル消去能の低下が生じるため、大量使用時にはその特性を考慮する必要がある。

我が国では2006年の輸血管理料の導入と個々の医療機関での適正使用の推進により、アルブミンの使用量は減少しているが、日本の献血製剤と輸入製剤の価格差とリコンビナント製剤の販売の遅れから、2007年以降は国内自給は進んでおらず、2010年の自給率58%に留まっているのが現状である。

したがって、新しいエビデンスにのっとりガイドラインを制定し、アルブミン使用の適応となる病態について理解して、適正使用を推進することが必要である。