

## アルブミン製剤の適正使用について

「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」より

### 厚生省医薬安全局長

#### 1 目的

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にある。

#### 2 アルブミン製剤の製法と性状

##### 1) 製法・製剤

アルブミン製剤は、多人数分の血漿をプールして、冷エタノール法により分画された蛋白成分である。含有蛋白質の96%以上がアルブミンである製剤を人血清アルブミンといい、正常血漿と等張の5%溶液と高張の20、25%溶液とがある。また、アルブミン濃度が4.4 w/v%以上で含有総蛋白質の80%以上がアルブミンである製剤（一部のグロブリンを含む）を加熱人血漿蛋白（plasma protein fraction; PPF）といい、正常血漿と等浸透圧（等張）である。これらの製剤はいずれも60℃10時間以上の加熱処理がなされており、肝炎ウイルス（HBV、HCVなど）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの既知のウイルス性疾患の伝播の危険はほとんどない。しかしながら、A型肝炎ウイルス（HAV）、パルボウイルスB19などの不活化は不十分であり、また最近、プリオンの感染の可能性等も検討されるようになってきた。

##### 2) 性状・代謝

アルブミンは585個のアミノ酸からなる分子量約66,500ダルトンの蛋白質である。アルブミンに

は膠質浸透圧の調節機能があり、正常血漿の膠質浸透圧のうち80%がアルブミンによって維持されている。また、アルブミン1gは約20mlの水分を保持する。アルブミンの生体内貯蔵量は成人男性では約300g（4.6g/kg体重）であり、全体の約40%は血管内に、残りの60%は血管外に分布し、相互に交換しながら平衡状態を保っている。生成は主に肝（0.2g/kg/日）で行われる。この生成はエネルギー摂取量、血中アミノ酸量、ホルモンなどにより調節され、これに血管外アルブミン量、血漿膠質浸透圧などが関与する。アルブミンの生成は血管外アルブミン量の低下で亢進し、増加で抑制され、また膠質浸透圧の上昇で生成は抑制される。その分解は筋肉、皮膚、肝、腎などで行われ、1日の分解率は生体内貯蔵量のほぼ4%である。また生体内でのアルブミンの半減期は約17日である。

#### 3 使用指針

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。つまり膠質浸透圧の改善、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あるいは加熱人血漿蛋白（PPF）を用いる。

##### 1) 出血性ショック

出血性ショックが起きた場合には、循環血液量の30%以上が喪失したと考えられる。初期治療としては、細胞外液系輸液薬（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など）の投与が第一選択となる。また人工

膠質液の併用も推奨される。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3.0 g/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。循環血漿量の補充量は、バイタルサイン、尿量、中心静脈圧や肺動脈閉塞圧（楔入圧）、血清アルブミン濃度、さらに可能であれば膠質浸透圧を参考にして判断する。もし、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1l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。

なお、出血により不足したその他の血液成分の補充については、各成分製剤の使用指針により対処する（図1）。

2) 人工心肺を使用する心臓手術

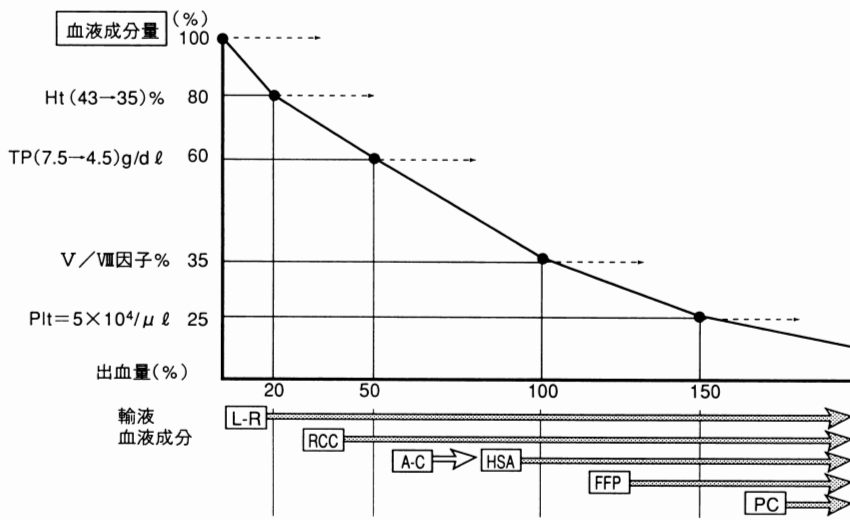
通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、細胞外液系輸液薬が使用される。ただし、術前より血清アルブミン濃度または膠質浸透圧の高度な低下のある

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。

なお、人工心肺実施中の血液希釈で起こった高度の低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではないことから、利尿を図ることにより術後数時間で回復するため、補正の必要はない。

3) 難治性腹水を伴う肝硬変あるいは大量の腹水穿刺時

肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症は、アルブミン製剤の適応とはならない。肝硬変ではアルブミンの生成が低下しているものの、生体内半減期は代償的に延長している。たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進される。ただし、治療抵抗性の腹水に対し、利尿のきっかけを作るために短期的（1週間を限度とする）に、あるいは大量（4l以上）の腹水穿刺時に循環血漿量



- L-R：細胞外液系輸液薬（乳酸リンゲル液・酢酸リンゲル液など）
- RCC：赤血球濃厚液またはMAP加赤血球濃厚液
- A-C：人工膠質液
- HSA：等張アルブミン（5%人血清アルブミン、人加熱血漿蛋白）
- FFP：新鮮凍結血漿
- PC：血小板濃厚液

(Lundsgaard-Hansen P. (1981)の一部を改定)

図1 出血患者における輸血・成分輸血療法の適応

を維持するため、高張アルブミン製剤の投与を必要とする場合がある。

#### 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。むしろ、アルブミンを投与することによってステロイドなどの治療に抵抗性となることが知られている。ただし、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。

#### 5) 血行動態が不安定な血液透析時

血圧の安定が悪い血液透析例において、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、透析に際し低血圧やショックを起こすことがあるため、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。

#### 6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

治療的血漿交換では、置換液としては、まず細胞外液系輸液薬（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など）を用いて開始する。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、置換液として等張アルブミン製剤を使用する。アルブミン製剤の使用は、肝炎発症などの輸血副作用の危険がほとんどなく、新鮮凍結血漿を使用することと比較してより安全である。

#### 7) 重症熱傷

熱傷後、通常24時間以内は原則として細胞外液系輸液薬で対応する。血清アルブミン濃度が1.5 g/dl未滿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、細胞外液系輸液薬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。

#### 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、利尿薬とともに高張アルブミン製剤の投与を考慮する。

#### 9) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膀胱炎など

急性膀胱炎、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。

## 4 投与量

投与量の算定には下記の計算式を用いる。このようにして得られたアルブミン量を患者の病状に応じて、通常2～3日で分割投与する。

$$\begin{aligned} \text{必要投与量} &= \text{期待上昇濃度 (g/dl)} \\ &\quad \times \text{循環血漿量 (dl)} \times 2.5 \end{aligned}$$

ただし、期待上昇濃度は期待値と実測値の差、循環血漿量は0.4 dl/kg、投与アルブミンの血管内回収率は4/10（40%）とする。

たとえば、体重A kgの患者の血清アルブミン濃度を0.6g/dl上昇させたいときには、 $0.6\text{g} \times (0.4\text{ dl} \times \text{A kg}) \times 2.5 = 0.6 \times \text{A} \times 1 = 0.6\text{A g}$ を投与する。

すなわち、「必要投与量＝期待上昇濃度（g/dl）×体重（kg）」と算出される。一方、アルブミン1gの投与による血清アルブミン濃度の上昇は、体重A kgの場合には、 $[ \text{アルブミン} 1\text{g} \times \text{血管内回収率} (4/10) ] / [ \text{循環血漿量} ] ( \text{dl} )$  すなわち、「 $1\text{g} \times 0.4 / (0.4\text{ dl/kg} \times \text{A kg}) = 1/\text{A} (\text{g/dl})$ 」、つまり体重の逆数で表現される。

## 5 投与効果の評価

アルブミン製剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、必要とされる投与量を算出する。投与後には投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して効果の判定を行い、診療録に記載する。投与後の目標血清アルブミン濃度としては急性の場合は3.0 g/dl以上、慢性の場合は2.5 g/dl以上とする。

投与効果の評価を3日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないように注意する。

なお、膠質浸透圧の計算式については本項末尾に記載してある。

## 6 不適切な使用

### 1) 蛋白質源としての栄養補給

投与されたアルブミンは体内で緩徐に代謝（半減期は約17日）され、そのほとんどは熱源として消費されてしまう。アルブミンがアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのはわずかで、利用率が極めて低いことや、必須アミノ酸であるトリプトファン、イソロイシン及びメチオニンが極めて少ないことなどから、栄養補給の意義はほとんどない。手術後の低蛋白血症や悪性腫瘍に対する使用には、一時的に血漿蛋白濃度を上昇させて膠質浸透圧効果を示す以外に栄養学的な意義はほとんどない。栄養補給の目的には、中心静脈栄養、末梢静脈栄養によるアミノ酸の投与とエネルギーの補給が栄養学的に蛋白質の生成に有効であることが定説となっている。

### 2) 脳虚血

脳虚血発作あるいはクモ膜下出血後の血管攣縮に対する、人工膠質液あるいはアルブミン製剤の投与により、脳組織の障害が防止されるという医学的根拠はなく、使用の対象とはならない。

### 3) 単なる血清アルブミン濃度の維持

血清アルブミン濃度が2.5 g/dl～3 g/dlでは、末梢の浮腫などの臨床症状を呈さない場合も多く、血清アルブミン濃度の維持や検査値の是正のみを目的とした投与は行うべきではない。

### 4) 末期患者へのアルブミン投与

末期患者に対するアルブミン投与による延命効果は明らかにされていない。

## 7 使用上の注意点

### 1) ナトリウム含有量

各製剤中のナトリウム含有量 [3.7 mg/ml (160 mEq/l) 以下] は同等であるが、等張アルブミン製剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意が必要である。

### 2) 肺水腫、心不全

高張アルブミン製剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節し、肺水腫、心不全などの発生に注意する。なお、20%アルブミン製剤50 ml (アルブミン10 g) の輸注は約200 mlの循環血漿量の増加に相当する。

### 3) 血圧低下

加熱人血漿蛋白 (PPF) の急速輸注 (10 ml/分以上) により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意する。

### 4) 利尿

利尿を目的とするときには、利尿薬を併用する。

### 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、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4 g/dl以上では合成能が抑制される。

## [注] 膠質浸透圧について

膠質浸透圧 ( $\pi$ ) は pH, 温度, 構成する蛋白質の種類により影響されるため, 実測値の方が信頼できるが, 血清中の蛋白濃度より算出する方法もある. 血清アルブミン (Alb) 濃度, 総血清蛋白 (TP) 濃度からの算出には下記の計算式を用いる.

1. 血清アルブミン値 (Cg/dl) よりの計算式

$$\pi = 2.8 C + 0.18 C^2 + 0.012 C^3$$

2. 総血清蛋白濃度 (Cg/dl) よりの計算式

$$\pi = 2.1 C + 0.16 C^2 + 0.009 C^3$$

## 計算例

1. アルブミン投与により Alb 値が 0.5 g/dl 上昇した場合の膠質浸透圧の上昇 (1 式より)

$$\begin{aligned} \pi &= 2.8 \times 0.5 + 0.18 \times 0.5^2 + 0.012 \times 0.5^3 \\ &= 1.45 \text{ mmHg} \end{aligned}$$

2. TP 値が 7.2 g/dl の場合の膠質浸透圧 (2 式より)

$$\begin{aligned} \pi &= 2.1 \times 7.2 + 0.16 \times 7.2^2 + 0.009 \times 7.2^3 \\ &= 26.77 \text{ mmHg} \end{aligned}$$