

two hit hypothesis など priming が必要な場合は、病原性物質の自体の病原性が低い可能性。などが予後的な重要度の差異の原因としては推測できる。

3) TRALI の治療

当然予防が最も重要である。TRALI の死亡率は 5 から 10%、一方 ARDS では mild 20%, moderate 41%, severe 52% (Berlin 定義)と TRALI の予後は明らかに良好であり、約 80%の患者は 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めるとされており、supportive care で十分対応可能かもしれない。酸素投与は SpO₂<90 であれば当然開始すべきである。約 70%の TRALI で人工呼吸管理は必要との報告があり、ARDS と同様に Low tidal lung protective strategy が推奨されている。ステロイド投与は考慮すべき治療法とされているが、その有効性と投与開始基準、量、期間をどのようにすべきかは今後の重要な検討課題である。しかしながら、必ずしも投与する必要はない症例も多く存在すると予測できる。ステロイド

以外の治療に関しては、さらにこれまで十分な検討報告はされておらず、病態からは好中球エラスターゼ阻害薬は試みる価値があるかもしれないし、さらに重症例では抗凝固療法も考慮すべきかもしれない。また ARDS とは異なり、TRALI では基本的に利尿薬は使用しない（循環血液量が過剰状態にない）とされている。またさらに今後の検討課題として、10-20%の予後不良例での治療方針は分けて考えるべきかもしれない。そのためには予後不良例の臨床症状の特徴を明らかにすることも重要である。

4) まとめ

現在 TRALI の概念は ALI/ARDS の定義に基づいているが、その病態が ALI/ARDS と一致しない点も多く、それが医療関係者の実臨床の場における、TRALI に対する認識不足を助長している可能性がある。今後、今回の検討をもとに現段階での ALI/ARDS の概念との相違点をもとに、TRALI 病態の理解と、診断及び治療法を明確にするための検討をさらに行っていく必要がある。

参考文献

1. 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会. ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 第2版.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The american-european consensus conference on ards. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt

- 1):818-824.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *Jama* 2012;307(23):2526-2533.
4. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Neutrophils and their fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006;116(6):1615-1623.

5. Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2009;119(11):3450-3461.
6. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol* 2011;6:147-163.
7. Stroncek DF. Pulmonary transfusion reactions. *Semin Hematol* 2007;44(1):2-14.
8. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, Meade M, Morrison D, Pinsent T, Robillard P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44(12):1774-1789.
9. Popovsky MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2000;7(6):402-407.
10. Swanson K, Dwyre DM, Krochmal J, Raife TJ. Transfusion-related acute lung injury (trali): Current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung* 2006;184(3):177-185.

4. 研究発表

1. 論文

- 1) Kadota T, Shimizu K, Tsurushige C, Kawaishi M, **Araya J**, Nakayama K, **Kuwano K**, Hano H. Organizing pneumonia complicated by cyst and pneumothorax formation. *Intern Med*. 2012;51(22): 3155-8. Epub 2012 Nov 15.

2) Araya J, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Kawabata Y, Hano H, Nakayama K, **Kuwano K**. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Jan;304(1):L56-69. doi: 10.1152/ajplung.00213.2012. Epub 2012 Oct 19.

3) Fujii S, Hara H, **Araya J**, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Nakayama K, **Kuwano K**. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *Oncoimmunology*. 2012 Aug 1;1(5):630-641.

4) Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, **Araya J**, **Kuwano K**, Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting beta2-agonists prevent double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int. Arch. of Allergy and Immunology*. 2013;160(1):27-36. doi: 10.1159/000338430. Epub 2012 Aug 31.

2. 解説

- 1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道

特集/呼吸器疾患の診断と治療(I)
急性肺損傷/急性呼吸窮迫症候群
月刊「医学と薬学」69巻1号：2013年
1月号

3. 発表

1) **Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano.** Cellular senescence with insufficient autophagy of metaplastic epithelial cells in IPF. American Thoracic Society International Conference; San Francisco, USA 2012 (oral presentation)

2) Jun Kojima, **Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano.** Expression of apoptosis inhibitor expressed by macrophage (AIM) in alveolar macrophages in COPD. American Thoracic Society International Conference; San Francisco, USA 2012 (poster presentation)

3) Saburo Ito, **Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano.** Involvement of mitophagy in cigarette smoke extract (CSE)-induced cellular senescence in human bronchial epithelial cells (HBEC). American Thoracic Society International Conference; San Francisco, USA 2012 (oral presentation)

4) 小島 淳, 荒屋 潤, 中山勝敏, 桑野和善. 肺胞マクロファージにおける AIM (apoptosis inhibitor of macrophage) の発現. 日本呼吸器学会総会 2012年4月20日 (ポスター)

5) 伊藤三郎, 原 弘道, 荒屋 潤, 三上慈

郎, 高坂直樹, 弓野陽子, 藤井さと子, 鶴重千加子, 小島 淳, 清水健一郎, 沼田尊功, 石川威夫, 河石 真, 斉藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. Cigarette smoke extract(CSE)刺激がマイトファジーに与える影響. 日本呼吸器学会総会 2012年4月20日 (ポスター)

6) 高坂直樹, 荒屋潤, 原弘道, 藤井さと子, 小島淳, 伊藤三郎, 三上慈郎, 弓野陽子, 鶴重千加子, 石川威夫, 清水健一郎, 沼田尊功, 河石真, 斉藤桂介, 中山勝敏, 桑野和善. SIRT6 によるオートファジー制御の CSE 誘導性気道上皮細胞老化への影響. 日本呼吸器学会総会 2012年4月20日 (ポスター)

7) 荒屋 潤、桑野 和善. 細胞老化 日本呼吸器学会総会 2012年4月20日 (シンポジウム)

厚生労働科学研究
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
輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに関する早期診
断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 H24-医薬-一般-005
分担研究報告書

研究課題

循環器疾患における輸血およびTRALI・TACO

研究分担者：塩野則次 東邦大学医療センター大森病院
心臓血管外科、輸血部副部長

研究要旨

TRALI (transfusion-related acute lung injury; 輸血関連急性肺障害) は輸血後 6 時間以内に発症する肺水腫を伴う急性呼吸障害で、現在最も重要な輸血副作用の一つである。TRALI と鑑別を要すべき対象としてTACO (transfusion-associated circulatory overload; 輸血関連循環過負荷) がある。研究班の最終目的はTRALI について実態を明らかにし、その情報を広く国民・医療関係者に周知することである。そして鑑別として重要なTACO の診断・治療のガイドラインの策定することである。TACO は個々の心機能に対する相対的な過負荷に起因して発生するため、輸血前の心機能が影響してくる。循環器疾患を有する患者ではその病態によってTACO の発症閾値が異なる。循環器疾患における輸血について検討した。

1. 緒言

輸血を施行するにあたっては、「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」を遵守することが基本となる。2012 年 3 月、指

針が一部改定され輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload: TACO) の具体的な説明を追加された¹⁾。米国血液銀行協会 (American Association of

Blood Banks : AABB) のガイドライン 2) によれば、血行動態が安定している入院患者に対しては Hb7~8g/dl (赤血球輸血トリガー値) での赤血球輸血を推奨している。本邦の指針では赤血球輸血トリガー値は 7g/dl でほぼ一致している 1, 2)。

また AABB は、Hb 値ばかりでなく貧血による症状も考慮した赤血球輸血を推奨しており、これも本邦の指針と同じである。AABB の報告では、赤血球輸血と他のリスクの発症頻度の比較が示されている。最も頻度の多い輸血の副作用は TACO と発熱であり、赤血球輸血 100 回当たりに 1 回と高頻度である。TACO は、輸血による血液量の急激な増加によって引き起こされる心不全で、心機能が低下している患者に起こりやすく、輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) と鑑別を要する病態である。TRALI は重篤な輸血の副作用のひとつで致死率が高いことが最近わかり注目されてきている。

アメリカ FDA が出している輸血の死亡原因の統計では 2001~2003 の輸血死亡のトップ 3 は TRALI、ABO ミスマッチ、細菌感染であった。2004~2006 年の 3 年間の報告では、TRALI 死亡が 30~50% を占めている。ここで大切なことは、輸血関連急性肺障害が輸血後の疾患として存在することを多くの臨床医が認識することである。そして、適切な補助治療が行われない場合には極めて重篤で致命的な副作用となりうることを認識す

ることである。そのための啓蒙をしなければならぬ。

2. 循環器疾患での輸血

循環器疾患を原疾患で分類すると冠動脈疾患、弁膜症、大動脈疾患、末梢血管系疾に大きく分けられる。輸血療法の対象となる疾患のなかでは、動脈瘤の破裂、貧血を合併する狭心症、慢性心不全に伴う貧血が重要である。最近では冠動脈の血管内治療症例の増加に伴い、抗凝固療法を継続している患者が増加している。そのような患者で急性消化管出血を合併することは救急外来などでよく見られ、大量輸血を必要とすることも多い。この場合、凝固因子を reverse するための血漿製剤補充療法が重要となる。大動脈瘤の破裂では、循環動態を保ちつつ一刻も早く外科的な対処をする以外に救命は困難である。心・大血管の周術期管理で最近では無輸血手術を目指す施設も多いが、高齢者の増加に伴って輸血を施行する症例が依然として多いのが現状であろう。

慢性心不全患者において貧血の合併は多く、JCARE-CARD 試験の解析によると心不全患者の 56.7% に貧血を認め、総死亡、心臓死、心不全の悪化による再入院の独立した危険因子となっている 3)。慢性心不全患者における貧血の原因のひとつに、合併する腎機能障害による腎性貧血があげられるが、大規模臨床試験の結果からはエリスロポイエチン製剤が心血管イ

ベントを抑制するという明確なエビデンスは得られていない4)。心不全患者においては鉄の吸収、利用能が低下することから、鉄欠乏性貧血をきたしやすい5)。鉄欠乏の補正が血液の酸素運搬能改善を介して、心不全患者の臨床症状の改善に有用であるという報告もある5)。

輸血が必要な循環器疾患の状況を検討する場合大きく、急性期治療としての輸血と慢性心不全に合併する貧血の治療を考える必要がある。以下の項目について述べてみたい。

- ・急性冠疾患症候群 (acute coronary syndrome; ACS) に伴う貧血の治療
- ・抗凝固療法中の急性出血の治療
- ・慢性心不全に伴う貧血

3.急性冠疾患症候群 (ACS) に伴う貧血の治療

狭心症に高度の貧血を合併すると、心筋への酸素供給量が低下し、また心拍出量、心拍数増加に伴い心筋酸素需要が増加するため、心筋酸素供給バランスが破綻し易く、狭心症が悪化する。草間ら6)は62歳の女性患者の労作性狭心症患者の貧血を契機とする狭心症を報告している。胃潰瘍の出血を契機にして(Hb 14 g/dl から7.1 g/dlに減少)、それまでは労作性狭心症の診断で安定していた胸痛が安静時夜間にも出現するようになった。胃潰瘍の治療と輸血を施行し貧血の改善に伴い狭心症も安定化した。

狭心症の不安定化の貧血レベルの報告は64歳男性、6.3 g/dl、7) 64歳女性7.7g/dl 8)の報告がある。

貧血に伴う心血管系の変化として、低酸素血症に起因する血管系拡張による静脈還流の増加、末梢血管抵抗の減少が認められる。このため左室拡張末期容積と1回心拍出量が増加し、貧血患者では血中のカテコラミンが増加するため左心機能が亢進する。ヘモグロビン量が9 g/dl 以下となるとこのような機序により安静時でも心拍出量が増え、狭心症発作が出現するという。心拍出量および心拍数の上昇に伴い心筋酸素需要が増加するため、冠動脈病変と貧血が合併する患者では、心筋酸素需給バランスが破綻し易い状態となる。さらに、近年、冠動脈疾患患者では薬剤溶出性ステント (drug eluting stent ; DES) による治療が盛んに行われており、複数薬剤による抗凝固療法が継続されていることが多い。冠動脈疾患患者の急性出血症に対する輸血治療が日常の臨床の場面で多く出くわすことになる。

4.抗凝固療法中の急性出血の治療

Liら9)はTACOについて以下のように報告しているがその中で、抗凝固療法中の患者に対する抗凝固因子補充としての血漿製剤の使用について述べている。ICU患者と対象として、輸血を使用した患者について2年間の後ろ向きコホート調査を行った。その結果、51例/901例でTACOが発生(6%)。その要因として、

①輸液量のプラスバランス (1.4L vs 0.8L)、② 大量の血漿輸血 (0.4L vs 0.07L)、③ 輸血速度が急速 (225ml/h vs 168ml/h)、④ 輸血前からの左室機能低下、⑤ 抗凝固療

法の reverse を目的に投与される血漿製剤の使用、を指摘している。TACO は、輸血後 6 時間以内の肺うっ血とし、表 1 の症状の combination で認める症例と定義している。

1)	gallop, juglar venous distention, systolic hypertention
2)	CTR >53% and vascular pedicle width >65mm
3)	new ST-segment, T-wave change
4)	elevated troponin >0.1 ng/ml
5)	PAWP>18mmHg, CVP>12
6)	Echocardiograph; the ratio of mitral peak velocity of early filling to early diastolic mitral annular velocity(E/e' ratio) >15, FE< 45%
7)	new presence of severe left side valvular heart disease
8)	prompt response to appropriate therapy

表 1、Li による TACO の症状、このうちの症状を combination で認めるもの

凍結血漿の投与量について、出血を伴う場合の凝固因子の急速補充としては 10~15ml/kg (米国麻酔科学会の推奨ガイドライン) を推奨している。この投与量での TACO の発症についての記載はない。今後の TACO trial では、より少ない量の FFP 補充で抗凝固療法の reverse を検討する必要があるだろう、と述べている。また輸血速度についての推奨の記載もある。赤血球の輸血速度は、AABB のテクニカルマニュアルでは、150ml-300ml/h となっている。血漿や血小板ではもっと早くても良いとあるが、欧米人と日本人の体格差から同様に論じる

ことはできない。もし、TACO が予想される場合はよりゆっくり輸血すべきであろう。ちなみに本邦輸血療法の手引きでは 2~5ml/min となっている。

5.慢性心不全に伴う貧血

WHO の基準では男性では Hb< 13.0g/dl、女性では Hb12.0 を貧血としている。CHAMS Study では、心不全患者における貧血は、心機能が保たれているかどうかにかかわらず死亡と入院率を引き上げている 10)。貧血のある患者では 1,000 人/年につき 133 人の死亡と 527 人の入院をみたの

に対し、貧血のない患者では 69 人の死亡と 352 人の入院にとどまっていた。貧血の是正に関するガイドラインに記載はほとんどないが、Hb < 11.0g/dl で、GFR が 60ml/min 以下の心不全患者においては、エリスロポエチン並びに鉄剤の投与により Hb を 12g/dl まで上げることが望ましい。しかし、貧血の是正が長期予後を改善するかどうかのデータはない。また、腎不全で透析を施行している心疾患患者においてエリスロポエチンの投与群において心筋梗塞発症率ならびに死亡率を上げたという報告もあることなどから、腎機能が保たれており、貧血の程度の軽い患者ではエリスロポエチンの投与は推奨されない 11)。

貧血は心不全の予後悪化因子とする多くの報告がある 12)。しかし問題点は、合併する貧血そのものが心不全の予後を悪化させる原因なのか、それとも、心不全の重症度を反映する結果として貧血が存在しているのかが不明な点である。内外の主要心不全ガイドラインの中で、貧血に言及しているのは 2005 年度改訂版 ACC/AHA 慢性心不全ガイドライン 13) のみである。しかし、記載はわずかで具体的な貧血対処法はまったく提示されていない。心不全治療は、目に見えて悪い状態からの脱却を目的とする急性期治療と長期予後を改善を期待する慢性期治療に大別される。急性期治療は心不全コントロールというバランスシートの是正を行うものであり、うっ血解除には利尿薬・血管拡張薬、低

心拍出量症候群では強心薬が、リズムの適正化にはペースメーカーやレートコントロール薬剤が用いられる。慢性期治療の有益性の検証は大規模臨床試験でしか検討できない。

心不全に合併する貧血は治療すべきか？ この疑問に対して重要なことは、個々の患者を目の前にして併発する貧血への介入に何を期待するのかを明らかにするということであろう。心不全急性増悪時の Hb 6g/dl の貧血合併例では、血行動態安定を最優先に経験論的に対処することが大きな間違いとは思えない。急性期の対処治療であり、出血性ショックの要素が併存する心不全例などの場合である。一方、慢性心不全症例での Hb10g/dl 前後の貧血にどう対処すべきかは、慢性期治療の範疇であり、エビデンスのない現状ではその正確な答えはない。今後の検討で、合併する貧血の病態と治療介入のアウトカムを層別化し評価することが求められる。

大規模臨床試験での心不全患者における貧血の新規発症は年間 17% で、心不全全体の貧血合併症も 15~30%と報告されている 10, 14)。貧血は心不全に高頻度に合併することが知られている。慢性貧血は、酸素運搬率を低下させ代償性に一回拍出量と心拍数を増加させ、心負荷を増加させる。貧血の進行は予後を規定する独立した因子である 16)。ヘモグロビンが 1g/dl 低下するごとに死亡率が 16% 増加するという報告もある 17)。

NYHA 分類の重症度に比例して貧血の合併が増加し、貧血の程度は心不全の重症度も反映している 18, 19)。

心不全における貧血の原因についていくつかの機序が考えられているが、明らかにはされていない。心拍出量減少、腎血流量減少、レニン・アンジオテンシン系が亢進する。また交感神経系が亢進し腎血管収縮をきたしさらに腎血流が低下する。腎機能障害が進行し、循環血液量が増加し血液希釈のため貧血を呈するようになる。心不全状態で心臓あるいは障害臓器から産生された炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-6 など) は、腎臓でエリスロポエチン産生や骨髄でのエリスロポエチン活性を阻害し、赤血球産生低下および貧血の進行がみられるといわれている 19)。

その一方、貧血が心不全を悪化させることもよく知られている。貧血患者では組織の低酸素とそれに伴い末梢血管抵抗が低下し、代償性機転として高拍出状態となる。この状態が長期間持続すると、左室は拡大し心肥大を促進させ心不全を誘発すると考えられている 20)。

心不全と貧血は密接に関係しており、お互いに増悪する悪循環に陥るような状況が想像できる。しかしながら、心不全に伴う貧血の治療に関する十分なエビデンスはまだない。

・鉄剤による治療

心不全患者では鉄の吸収阻害による鉄欠乏性貧血も多い。

・輸血による治療

心不全患者の背景をマッチングさせた場合、輸血を行った患者のほうが、輸血をしない患者より短期予後が改善されている傾向があったという報告 21) があるが、その差は統計学的に有意ではなかった。輸血を行った重症心疾患で、制限をかけた輸血 (Hb < 7g/dl で輸血、目標値 7~9g/dl) と十分な輸血 (Hb 10g/dl で輸血、目標値 10~12g/dl) では予後に差がなかったとされている 22)。最近の後ろ向き解析だが心不全患者の死亡に輸血が独立した因子として関与しているとの報告 23) あり、心不全の輸血は慎重に判断すべきで、不必要な輸血は避けるべきであろう。

重症の貧血や、消化管出血などで急速に貧血が進行した場合、性急な貧血の是正のために輸血を必要とする場合がある。低左心機能患者では急速な輸血は容量負荷となりうっ血、肺水腫を助長する可能性があるため、血管内の容量の評価を十分に行ったうえで、できる限り緩徐に輸血をする必要がある。しかしながら、その速度、目標値、輸血量に関して今のところガイドラインはない。

・エリスロポエチンによる治療

エリスロポエチン投与による心不全患者の貧血の治療の報告がある。Hb の改善、QOL の改善を認めたという報告と、その有効性を認めなかった報告とある。近年発表されたメタ解析では、運動耐容能は向上し、症状が改善

し、臨床転機を改善すると結論づけている 24)。

6.まとめ

心不全患者では、原疾患が虚血性あるいは弁膜症の心房細動であっても抗血小板製剤や抗凝固療法を継続していることが多い。そのため、消化管の急性出血や処置に伴う出血などの合併も多く、心不全患者での輸血は臨床の場ではよく見られることである。しかしながら、心不全患者に対する輸血の具体的な指針、たとえばトリガー値や輸血速度、目標値などのエビデンスは極めて少ない。ここではいくつかのトリガーHb 値を提示したが、あくまでもガイドラインであり、実際の患者の症状や状態で、輸血を開始すべきと考えている。不必要な輸血は当然避けるべきである。輸血療法の指針に基づいて行われた輸血であっても、心不全も発症する可能性も否定できない。特に高齢者や小児、低心機能のある患者では、輸血前の状態の把握と輸血の速度に慎重な管理が必要である。

7.参考文献

- 1) 「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版) および「血液製剤の使用指針」(改訂版)
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kennketugo/dl/tekisei-03.pdf>
- 2) CarsonJL, GrossmanBJ, KleinmanS, et al. Red Blood Cell Transfusion : A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012;157:49-58.
- 3) Hmaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Tsutsui H, et al. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcome inpatients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology(JCARE-CARD). *Circ J.* 2009;73:1901-8.
- 4) Silverberg DS, Laina A, Wexler D, et al. Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia. *Curr Heart Fail Rep.* 2011;8:14-21.
- 5) Anker SD, comin Colet J, Ponikowski P, et al. Ferric carboxy maltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Eng J Med.* 2009; 361:2436-48.
- 6) 草間芳樹 併存疾患の薬物治療—貧血と狭心症. 治療 75、2、1993
- 7) 川田紀彦 他 重症貧血に伴い不安定狭心症を呈した1例. *Circulation Journal* 72.Suppl III、2008
- 8) 松原欣也 他 貧血の増悪により繰り返りかえし誘発される不安定狭心症の1例. *Japanese*

- Circulation Journal. 53, Suppl I, 1989
- 9) Guangxi Li, Sonal Rachmale, Marijia kojicic et.al incidence and transfusion risk factor for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. TRANSFUSION 51, Feb 2011
 - 10) O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: Result of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CARMS) Program. Circulation. 2006;113:986-94.
 - 11) Tang YG, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 2006;113:2454-61.
 - 12) Go AS, Yang J, Ackerson LM, et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risk of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. Circulation. 2006; 113:2713-23.
 - 13) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physician and the International society for heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005; 112:e154-235.
 - 14) Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-He FT. Circulation 2005;112:1121-1127.
 - 15) Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factor for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J AM Coll Cardiol 2001;38:955-962

- 16) Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-1786.
- 17) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia inpatients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003; 60 Suppl 1:S93-102.
- 18) Philipp S, Ollmann H, Schink T, et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:915-919.
- 19) Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4 681-686.
- 20) Metivier F, Marchis SJ, Gurein AP, et al. Pathophysiology of anemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl3:14-18.
- 21) Garty M, Cohen E, Zuchenko A, et al. Blood transfusion for acute decompensated heart failure—friend or foe? *Am Heart J* 2009; 158:653-658.
- 22) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med* 2001; 29:227-234.
- 23) Kao DP, Kreso E, Fonarow GC, et al. Characteristics and outcomes among heart failure patients with anemia and renal insufficiency with and without blood transfusions(public discharge data from California 2000-2006). *Am J Cardiol* 2011;107:69-73.
- 24) Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia *Circulation* 2008; 117:526-535.

8.研究発表

1.学会発表

- 1) Shiono N, Fujii T, Hara M, Katayanagi T Ozawa T Kawasaki M, Koyama N, Watanabe Y. Detection of the periodontopathic

- bacteria in the blood and the cardiac tissue among surgical repair case of bacterial endocarditis. The 20th Annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery. Bali, Indonesia. 2012.3
- 2) Fujii T, Shiono N, Watanabe Y, Koyama N, Tokuhiko K, Masuhara H, Ochi M, Yamazaki K. Clinical study of a novel hemostatic agent (TDM-621) using non-infectious material in cardiovascular surgery. The 20th Annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery. Bali, Indonesia. 2012.3
- 3) Kawasaki M, Watanabe Y, Shiono N, Niitsu K, Hara M, Sasaki Y, Katayanagi T, Koyama N. Evaluation of graft morphology and long-term patency of proximal anastomosis using the Pas-Port System. The 20th Annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery. Bali, Indonesia. 2012.3
- 4) Sasaki Y, Watanabe Y, Tateda K, Kimura S, Miyazaki S, Shiono N, Fujii T, Koyama N. The basic research of bacterial invasion into vascular graft: A study of elastomer-sealed Dacron vascular graft. The 20th Annual Meeting of The Asian Society for Cardiovascular & Thoracic Surgery. Bali, Indonesia. 2012.3
- 5) 塩野則次、原真範、藤井毅郎、大熊新之介、佐々木雄毅、片柳智之、益原大志、小澤 司、川崎宗泰、横室浩樹、徳弘圭一、小山信彌、堀江彰久、福井暁子、関谷秀樹、渡邊善則。感染性心内膜炎手術症例における口腔内病変細菌の出現頻度。第 12 回 日本抗加齢医学会総会。横浜。2012.6
- 6) 小澤 司、塩野則次、原 真範、佐々木雄毅、大熊新之介、藤井毅郎、渡邊善則、小山信彌：先天性心疾患手術と不整脈。第 4 回不整脈ハイブリッド治療研究会、東京、2012.3
- 7) 小澤 司、片柳智之、塩野則次、藤井毅郎、佐々木雄毅、大熊新之介、原 真範、渡邊善則、小山信彌、湯浅幸夫、水沼のり：テンプレート機能を用いた JCCVSD 入力効率の向上と省力化。第 48 回日本賞に循環器学会、京都 2012.7
- 8) 益原大志、藤井毅郎、原 真範、佐々木雄毅、片柳智之、大熊新之介、小澤 司、塩野則次、徳広圭一、渡邊善則、山崎健二、落雅美、小山信彌：人工合成ペプチド止血剤 (TDM-621) の心臓血管外科領域における有用性。日本心臓血管外科学会、秋田、2012.4
- 9) 益原大志、藤井毅郎、原 真範、佐々木雄毅、片柳智之、大熊新之介、小澤 司、塩野則次、渡

邊善則、小山信彌：血管外科領域
における人工合成ペプチド止血剤
（TDM-621）の使用経験．日本血
管外科学会、長野、2012.5

Ⅲ. 研究協力者報告

TACO(Transfusion associated circulatory overload) 研究計画

厚生労働科学研究 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：輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 H24-医薬-一般-005、 研究協力者報告書

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔部門 飯島毅彦
日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 岡崎 仁

目的：

輸血の過剰により心臓に負荷がかかり、肺水腫を起こすことが想定されており、TACO と呼ばれている。果たして容量負荷のみで肺水腫を起こすのか、あるいは心臓が負荷に耐えられない病的なバックグラウンドがあり、負荷が加わることによりうっ血性心不全に陥るかは明らかではない。現在、輸血による副作用に対する救済制度も施行されており、TACO が単なる誤った過量投与により発生するものであるかを明らかにする必要がある。本研究では実験動物を用いて輸液および輸血の容量負荷によりうっ血性肺水腫が発生するかを検討する。

方法：

実験動物：家畜ブタ LW種 SPF JA全農

麻酔：イソフルラン吸入にて麻酔を導入する。

カテーテル類：大腿動脈1 動脈圧測定および血液ガス採取

総頸動脈2 左室圧測定 大動脈弁経路にて左室内に留置

内頸静脈1 スワンガンズカテーテル挿入

内頸静脈2 輸液および血液製剤の投与経路

測定項目

1. 心電図
2. 動脈圧
3. 肺動脈圧 および SG カテーテルによる CO 測定
4. 血液ガス
5. 胸部レントゲン撮影
6. BNP
7. DDG アナライザ による循環血液量測定

実験手順

1. 麻酔導入 気管挿管
2. カテーテル挿入
3. 基準パラメータの取得
4. 容量負荷 HES130 製剤 推定 BV (血液量) の 25%投与
5. 容量負荷 HES130 製剤 推定 BV (血液量) の 50%投与
6. 容量負荷 HES130 製剤 推定 BV (血液量) の 75%投与
7. うっ血性心不全の確認

結果：

容量負荷の効果

負荷前の BV (循環血液量) を DDG にて測定し、約 1.8L と推定し、BV25%,50%, 75%, 100%の負荷を行うこととした。BV25%,50%,75%の負荷では負荷した量が BV に反映し、効率的な容量負荷ができていたことが確認された (Fig.1)。100%,125%では BV の容量負荷の効率が低下した。

心機能の変化

心機能は LVd (左室拡張期圧) および dp/dtd(左室圧下降脚の微分値)にて評価した。容量負荷により LVd は低下し、dp/dtd も低下しており、心機能が亢進し、CO (心拍出量) を増加させている (Fig2)。したがって、BV75%負荷までは心臓は負荷に対して十分に代償している。BV100% 負荷では LVd が上昇し始めており、非代償期に入っている。BV125% 負荷でさらに LVd は上昇しており、投与速度を上げて BV160% 負荷で LVd はさらに上昇しているが、値自身は control と同じレベルであり、心機能の破たんには至っていない。

呼吸機能

容量負荷量に依存して P/F は低下した。しかし、有意な変化は BV75%からであろう。BV125% までの負荷でも ALI(急性肺障害)の定義である P/F300 は下回らなかった (Fig3)。速度を上げて BV160% の負荷により初めて P/F300 を下回った。この時もポンプを止めるとパルスオキシメータの値は回復していたことから心機能はまだ十分に可逆性に回復可能であると考えられた。

今後の予定

現在、HES 製剤の効果について確認を行っている。ほぼ同様の結果を得ている。輸血実験の準備も進めており、ブタの血液型判定も行っている。

共同研究者

東京大学医学部心臓血管外科・大学院 3 年・井戸田佳史

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔部門 増田陸雄

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所・小平貴博

東京大学医学部附属病院輸血部・受託研究員・寺西麻依

東京大学医学部附属病院輸血部・講師・津野寛和

東京大学医学部附属病院輸血部・教授・高橋孝喜

Fig1

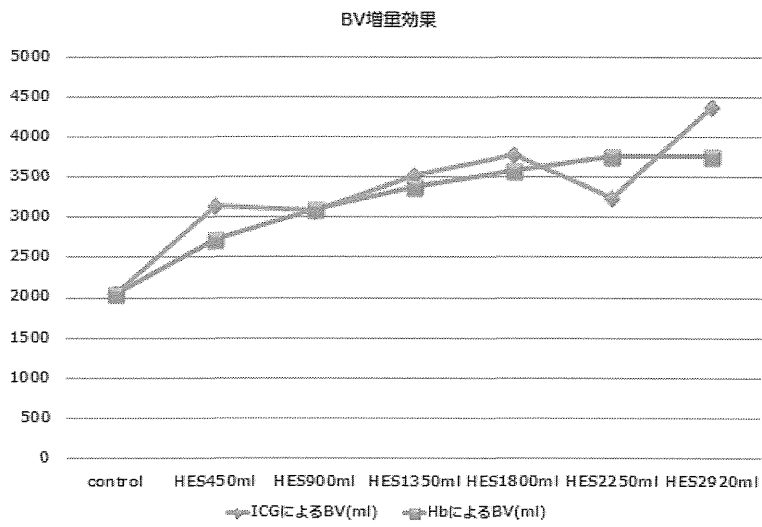


Fig.2

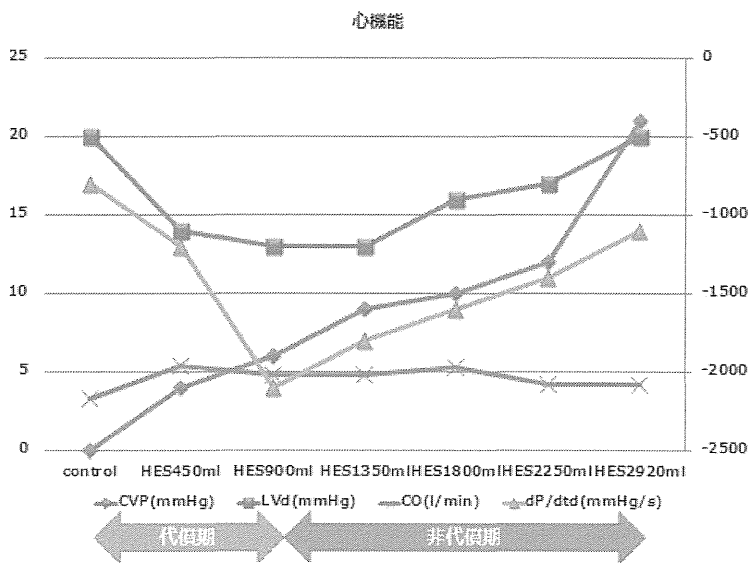


Fig.3

