

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  
 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)

分担研究報告書

心臓疾患の貧血治療と TACO 予防のための戦略

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

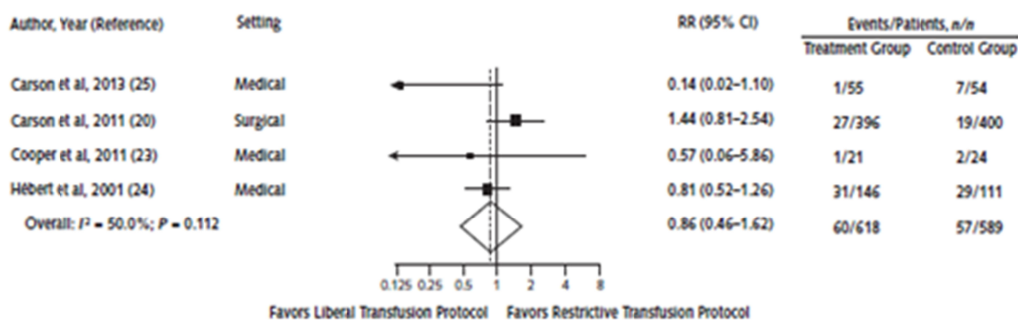
心臓疾患患者に貧血が併存することは極めて多い。貧血治療のために輸血が必要となるケースも多く、TACO (transfusion-associated circulatory overload; 輸血関連循環過負荷) の発生が問題となる。輸血の副作用としての TACO の認知度は低く、報告される数も少ない。心不全の増悪として治療されることが多く、臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要であると考えられる。また、TRALI と鑑別すべき重要な病態でもある。高齢者の増加、高血圧や不整脈疾患の増加に伴い、心臓疾患患者は増加しており、輸血医療において TACO の予防は重要である。

**1. 心臓疾患患者の貧血治療と TACO**

心不全患者のおよそ 1/3 は貧血である。貧血の併存の有無が、心臓疾患による入院期間の長期化や死亡率に關与しているといわれている。しかし、貧血は心不全状態の原因あるいは結果と深くかかわりを持っている。貧血により心不全が増悪することもあれば、心不全によって腎機能障害、造血能低下、貧血の進行という場合も考えられる。腎臓機能、エリスロポエチン産生、うっ血による血液希釈、抗凝固療法による消化管出血、慢性炎症による消耗性貧血、鉄の吸収不良などのさまざま

な要因が貧血おとび心不全の相互に關与している。心臓疾患患者の貧血治療は輸血、鉄剤投与、エリスロポエチン投与などの治療法が選択される。Knsagura<sup>1)</sup> らは心疾患患者の貧血治療について以下の様にレビューしている。ヘモグロビン値閾値 10g/dl のリベラル閾値 とより厳格な輸血方針閾値、8g/dl の文献的比較検討している。結論として、リベラルな閾値 (10g/dl) のプロトコールは患者の短期死亡率(30日)を改善しなかった。(Fig 1)

Figure 1. 30-d mortality among patients with congestive heart failure or coronary heart disease in liberal versus restrictive blood transfusion protocols.

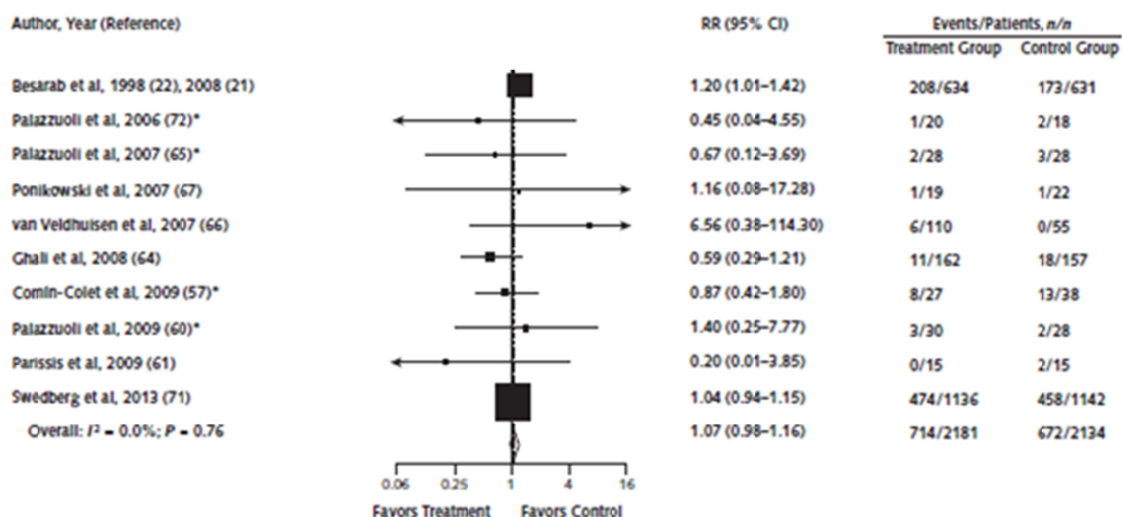


RR = risk ratio.

輸血に関して、全体を通していくつかの報告ではリベラルな輸血(10g/dl)プロトコールは30日の短期死亡率を、厳格な輸血プロトコール(閾値 8g/dl)に比較して、低下させることはなかった。(RR,0.94[95% CI,0.61 to1.42];I<sup>2</sup> = 16.8%)内科的治療では、厳格輸血は死亡率を低下しなかった。外科治療に伴う周術期では、リベラルな輸血プロトコール(10g/dl)は短期死亡率を低下しない。しかしながら、心血管イベントの発生は厳格輸血(閾値 8g/dl)で起こる可能性がある。周術期においてリベラル輸血プロトコール(10g/dl)は入院中の心筋梗塞の発生率を低下させる。

別の大規模解析では厳格な輸血プロトコール(8g/dl)で心疾患患者の早期死亡率が低下した(RR,0.85[CI,0.70 to 1.03])。また貧血患者に対する鉄剤投与は、日常生活のQOL改善、運動対応能の改善に効果があった。エリスロポイエチン系の薬剤投与は、中等度の心疾患患者にとってメリットは少なく、深部静脈血栓症など副作用の可能性が高くなる。(Fig 2)エリスロポイエチン系の投与は心疾患の死亡率を改善しない。急性冠疾患の患者には高い閾値での輸血(10g/dl)のベネフィットがあると考えられる。

Figure 2. All-cause mortality among patients with congestive heart failure or coronary heart disease treated with erythropoiesis-stimulating agents versus control treatment.



RR = risk ratio.  
\* High or unclear risk of bias.

TACOは単に、幼少児患者や高齢者における輸血量の過負荷あるいは輸血速度の過剰による結果なのかどうかはいまだ議論があるところである。また、基礎疾患として軽度の心不全、拡張障害性心不全(いわゆるEF preserved heart failure)があるような場合、心不全の増悪と診断すべきか、TACOと診断すべきか判断に非常に苦慮する。TACOの定義も輸血を契機とした心不全も含めてTACOと定義するのかどうか、種々の報告があるがきわめて不明瞭感がぬぐえない。いちばん最新の定義はC. Andrzejewski<sup>2)</sup>らによるTABLE 1であろう。以下そのレビューの概要を紹介する。

それによれば、以下の6つの兆候のうち、輸血終了から6時間以内に、3つ以上の新たな兆候の発生あるいは兆候が存在するケースと定義している；

1. 急性の呼吸障害(呼吸困難、起座呼吸、咳嗽)
2. BNPの上昇
3. CVPの上昇
4. 左心不全の兆候
5. 水分・輸液バランスの過負荷
6. 胸部レ線で肺うっ血像

TACO発生の契機の大部分は、輸血量の過

負荷や輸血速度の過剰が原因であるかもしれない。そして、それらは臨床的に心不全の増悪として治療が開始されていると思われる。個人的には心不全、TACO、TRALI は Fig 3

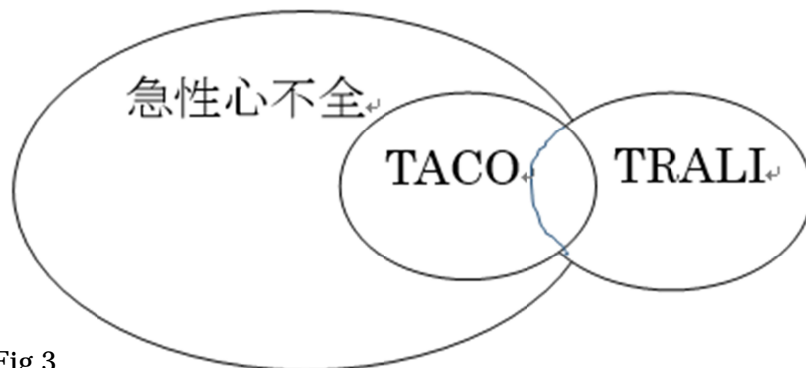


Fig 3

## 2. TACO の発生頻度

US Medicare の報告によると 5 つの病院での統計で、整形外科手術（股関節手術）の 1% で TACO が発生した。幼少児患者、高齢者に発生頻度が高く、自己血の輸血でも TACO が発生していた。2000 年から 2004 年のデータでは 1360 例に 1 例の発生率であった。TACO の認識が徐々に高くなるにつれて、報告が増加しこの 3 年間の平均では 1566 例に 1 例の割合で発生している。FFP での発生は頻度が高く 4.8% で 68 例に 1 例ときわめて高い発生率を示している。年齢別では 18~49 歳では 6.9% であるのに対して 60~69 歳では 19.3% の 47783 例の case-control study のデータでは示している。女性、左心不全の既往、透析患者、人工呼吸器管理、昇圧剤の使用、水分バランスの過負荷がリスクファクターとなる可能性があり TACO が一度発生すると病院死亡率が 3 倍になる。2009 年、P.Robinllard<sup>3)</sup>らによれば TACO 発生症例の平均輸血量は 2.11 単位であった。AABB の推奨輸血速度は RBC 4ml/min, FFP PLT 300ml/hr を推奨している。輸血速度に関する報告は少なく、TACO 発生の平均輸血速度は 4.5 ml/min でその分布範囲は 0.9ml/min~48ml/min であった。左心不全兆候の患者では TACO の発生が高くなるが、特に抗凝固療法を施行中の急性出血に対する抗凝固療法としての FFP 投与で TACO 発生の危険性が高い。NT-proBNP あるいは BNP 測定は、TACO 発生の参考とはなるが特異的な検査とはならない、直前値と発生直後の二

のような概念と考える。

心不全を危険因子と考えるのか、TACO が輸血を契機とした心不全状態と考えるかで定義も異なってくるのではないかとと思われる。

つの検体のアセスメントは有意義である。

## 3. TACO へのアプローチ、ベットサイドでの監視の重要性について

TACO を予防するためのアプローチで、輸血治療中のベットサイドの患者観察“bedside biovigilance”の重要性を強調すべきである。スタッフ教育と患者観察のバイタルサインのモニタリング、および記録が輸血副作用を未然に防ぐあるいは軽減するための要である。TACO の病態は輸血を契機とする心不全の発生と増悪であり、その臨床経過、時間的経過は多層的な病態を示す。非常に軽い前兆、から重症の心不全、生命危機的状态までである。これらの時相の変化は当然ながら輸血前の患者状態、随伴疾患および輸血量・速度によってそれぞれ異なる (Fig. 4)。したがって TACO をより軽症の時点で発見し、治療へと導くことが重要であろう。TACO の症状として TRALI とは異なり、発熱や低血圧はないと思われがちであるが、TACO が疑われた患者の 65% では輸血中に炎症性の反応や発熱が確認された。一般的に輸血によって体温は 0.6~0.8 度程度上昇する。これはカナダ、ケベック州の輸血サーベイランスでも証明されている。体温上昇と炎症反応のある患者であっても、TACO を除外してはいけない。

## 4. TACO の治療

TACO と診断されたら、可及的速やかに輸血を停止する。そのほか維持輸液も停止する。呼吸状態を確認し必要があれば呼吸サポート（酸素投与、マスクサポート、気管内挿管、人工呼吸器管理）を開始する。利尿剤の投与、循環動態の不安定な患者では慎重に投与しなければならない。透析が有効となる場合もある。TACO の前兆あるいは軽症の場合でも、輸血を再開しないほうがよい。

## 5. TACO を未然に防ぐために

輸血の必要性と水分バランスについて検討する。

TACO 発生の high-risk 患者（慢性心不全、腎不全 など）であるかどうか 担当医、担当ナースが検討する

ガイドラインに沿った輸血速度と輸血量とする。

輸血は 1 単位ずつ行い、複数単位の連続輸血を避ける。

輸血時利尿剤投与の検討。

当然ながら、輸血中の患者観察と輸血後のベットサイドの観察が重要である。それに加

えて、電子カルテを使用している施設であれば、輸血時に担当医、担当 Ns に対して、リアルタイムにコンピューター支援下のアラート（TACO alert）Fig 5 を表示することも大きな助けになるであろう。

## 6. まとめ

以上から、TACO 発生を予防するための戦略は

1. 臨床医、ナーススタッフの輸血副作用に対する啓蒙と教育。
2. 電子カルテ上でのコンピューターサポート、ハイリスク患者に対する“TACO アラート”システムの活用。
3. 輸血中のベットサイドでの注意深い患者観察。
4. 輸血製剤の使用を最小限でゆっくりと投与する。
5. 同時輸液量の削減。
6. 1 単位ごとの輸血、連続複数単位製剤の使用を避ける。
7. ハイリスク患者では、予防的あるいは治療的な利尿剤投与を検討する

TABLE 1<sup>4</sup>

Case definition* and pathogenesis	Diagnosis and patient risk factors
<p>New onset or exacerbation of three or more of the following within 6 hr of cessation of transfusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute respiratory distress (dyspnea, orthopnea, cough);</li> <li>• Elevated BNP;</li> <li>• Elevated CVP;</li> <li>• Evidence of left heart failure;</li> <li>• Evidence of positive fluid balance;</li> <li>• Radiographic evidence of pulmonary edema.</li> </ul> <p>Severity ratings*: nonsevere, severe, life-threatening, death, not determined;</p> <p>Imputability*: definite, probable, possible, not determined, doubtful, ruled out.</p> <p>*Centers for Disease Control National Healthcare Safety Network Biovigilance Module, January 2013</p> <p>Pathogenesis: Increased hydrostatic pressure in the pulmonary blood circuit leading to extravascular fluid accumulation in the lungs.</p>	<p>Transfusion recipients unable to effectively physiologically process a HT FC due to either high infusion rates and/or volumes or an underlying cardiac, renal, and/or pulmonary pathology. Signature features include dyspnea, orthopnea cyanosis, rales, tachycardia, cough, headache, increased BP, hypoxemia, CXR consistent with pulmonary edema.</p> <p>Risk factors include but are not limited to cardiac or renal dysfunction; younger and advanced aged patients; female sex; severe anemia (i.e., expanded plasma volume); positive fluid balance; and HT involving multiple products including plasma and PLTs.</p> <p>TACO is common (perhaps approx. 1% of transfusions) and significantly impacts recipient outcomes. Need for patient transfer to higher acuity care settings, longer lengths of stay, and fatal outcomes recognized. TACO remains underreported, in part due to inconsistent definitions, recognition bias of only most severe cases, and the lack of a gold standard diagnostic test. NP hormone levels may be of value.<sup>12</sup> No single sign, symptom, or laboratory test pathognomonic for TACO.</p>

BP = blood pressure; CXR = chest X-ray.

Fig 4 .

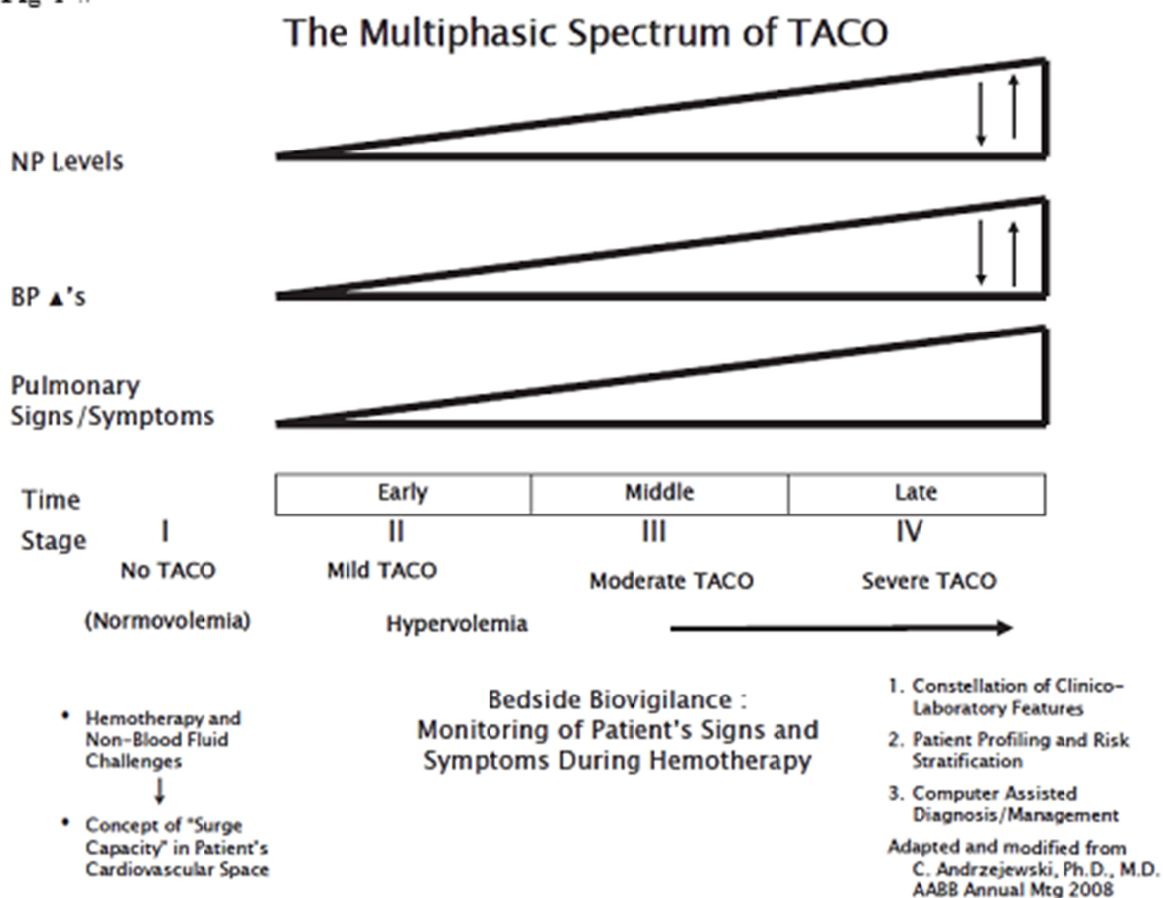
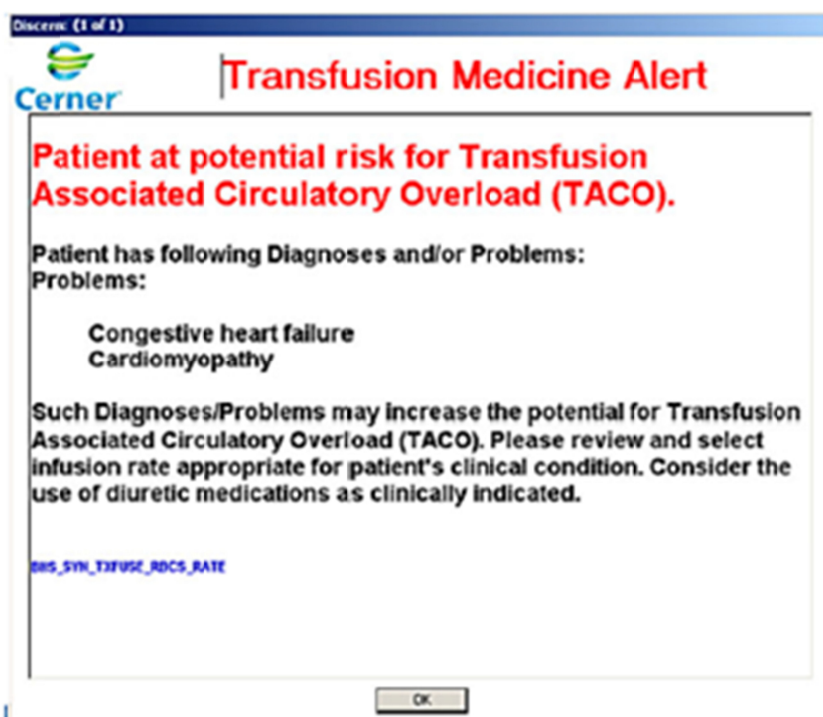


Fig 5.



## 7 . 引用文献

1. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu Rongwei Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease. *Ann Intern Med.* 159; 746-757, 2013
2. Andrzejewski Jr C, Casey M.A, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 53; 3037-3047, 2013
3. Robillard P, Itaj K, Chapdelaine A. Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO): The new leading cause of transfusion-associated fatalities reported to the Québec Hemovigilance System. Available from: TACO-data-2000-2008-Poster-ISBT-2010.

## 8 . 発表

論文

1. 塩野則次, 渡邊善則 : 末梢動脈疾患での使い方、プロスタグランジン製剤 . *内科* 112 , 541-544 , 2013
2. Shiono N, Fujii T, Kawasaki M, Ookuma S, Sasaki Y, Katayanagi T, Masuhara H, Tokuhiko K, Ozawa T, Horie A, Sekiya H, Watanabe Y. Frequency of detection of oral pathogenic

bacteria in patients undergoing surgery for infectious endocarditis: Is blood exposed to oral bacteria on a daily basis? *J Clin Exp Cardiology (an open access journal)* 4:7, 2013 ( DOI:10.4172/2155-9880.1000254 )

3. 益原大志、藤井毅郎、徳弘圭一、小山信彌、佐々木雄毅、片柳智之、大熊新之助、片山雄三、布井啓雄、小澤司、塩野則次、渡邊善則 . 血管外科における人工合成ペプチド止血剤 ( TDM-621 ) の使用経験-基礎実験と臨床応用- *血管外科*, 32, 13-17, 2013 学会発表

- 1 . Shiono N, Fujii T, Katayanagi T, Ozawa T, Kawasaki M, Horie A, Sekiya H, Watanabe Y . Circulating blood is frequently exposed to periodontal bacteria. 3<sup>rd</sup> International Conference on Clinical & Experimental Cardiology. Chicago, UAS. 2013 4.16

2. 小澤司、塩野則次、片柳智之、佐々木雄毅、大熊新之介、原真範、藤井毅郎、中山智孝、小島靖子、三井一賢、小原明、佐地勉、与田仁志、渡邊善則、小山信彌 : AML を合併した Down 症、C-AVSD に対するクジラ型パッチ・人字型縫合を用いた two-patch 法 . 私こだわりの手術手技 : Complete AVSD に対する術式 . 第 43 回の本心臓血管外科学会学術総会、東京、2013.2 月