

## 9. 高齢者血液疾患での輸血療法の実際と留意点，鉄過剰症への対応

室井 一男  
Muroi Kazuo

自治医科大学附属病院 輸血・細胞移植部 教授

### Summary

高齢者血液疾患では、血液成分欠乏による症状や徴候が非定型的であり、併存疾患が輸血療法の妨げになることがある。注意すべき輸血副作用に、輸血関連循環過負荷（transfusion associated circulatory overload : TACO）がある。高齢者では TACO 発症の危険因子である慢性腎不全や心不全の既往がある場合が多く、血液製剤を投与する場合には通常より遅い速度で投与することや、小単位製剤を投与することが考慮される。鉄過剰症にデフェランロクスを投与する場合には、高齢者では重篤な副作用を発生する可能性があり、少量から投与することが勧められる。

### はじめに

ヒトは加齢につれ造血能が低下する。厚生労働省が毎年行っている平成 23 年国民健康・栄養調査報告によると<sup>1)</sup>、貧血治療のための薬の服用者を除外した住民の血中のヘモグロビン (Hb) 値は、男性においては 70 歳以上で低下し、平均値は 13.9 g/dL であった。一方、女性では、若年者と 70 歳以上の高齢者で Hb 値に差は見られなかった (表 1)。したがって、70 歳以上の高齢者の貧血を診た場合、男女に分けて考える必要がある。

高齢者には様々な疾患によって貧血を来すことが報告されている。大田によると<sup>2)</sup>、60 歳以上の高齢者で Hb 値が 11 g/dL 未満を来した原因は、

悪性腫瘍 (27%) が最も多く、次いで感染症 (15%)、悪性腫瘍を除く消化管出血 (8%)、腎疾患 (6%)、血液疾患 (5%) の順であった (図 1)。

本項では、高齢者血液疾患に対する輸血療法と輸血後の鉄過剰症への対応の留意点について説明する。

### 1. 高齢者血液疾患における輸血療法

輸血療法は、減少した血液成分によって起こる症状や徴候を改善することが目的であり、年齢に制限はない。しかし、高齢者では前述の症状や徴候がしばしば非定型的であり、貧血への対応力 (耐性) を評価することが困難なことがある。ま

Hb (ヘモグロビン)

表1 年齢・男女別ヘモグロビン値

		総数	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70歳以上
男性	総数	1,439	73	181	153	214	351	467
	平均値 (g/dL)	14.6	15.7	15.2	15.2	14.8	14.6	13.9
	標準偏差	1.4	0.9	1.0	1.0	1.2	1.2	1.6
女性	総数	2,038	125	264	267	324	486	572
	平均値 (g/dL)	13.0	12.9	12.7	12.8	13.2	13.3	12.8
	標準偏差	1.2	1.0	1.2	1.5	1.1	1.2	1.2

貧血治療のための薬服用者は除外されている。

(文献1より一部改変)

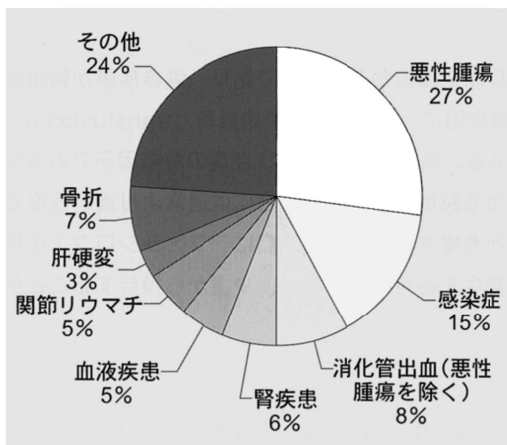


図1 60歳以上の高齢者でみられる貧血の原因  
貧血はヘモグロビン値が11 g/dL未満と定義されている。  
(文献2より一部改変)

た、高齢者では様々な疾患を合併していることが特徴で、併存疾患が輸血療法の妨げになることがある。新生児・小児に対する輸血療法の指針は存在するが、本邦を含め高齢者に対する輸血療法の指針は存在しない。したがって、高齢者血液疾患では、個々の症例ごとに輸血療法の適否と内容を決める必要がある。

### 1) 赤血球輸血

赤血球補充の第一義的な目的は、末梢循環系へ

の十分な酸素を供給することにある。血液疾患においてはゆっくりと貧血が進行するため、Hb 7 g/dL以下で赤血球濃厚液 (red blood cell concentrate : RCC) を輸血する(表2)<sup>3)</sup>。輸血開始時の値はトリガー値と呼ばれる。欧米でも類似のHbトリガー値が設けられており、心血管系の安定した入院中の患者ではHb 7～8 g/dLでのRCC輸血が推奨され、心血管系疾患を有する入院中の患者ではHb 8 g/dL以下でのRCC輸血が勧められている<sup>4)</sup>。Hb酸素解離曲線によると、健常人では血液100 mL当たり約5 mLの酸素を含んだ血液が末梢に供給される。Hb 7.5 g/dLの貧血患者では、それが約2 mLと低下する(図2)。Hb 7 g/dL以下になると酸素供給がさらに低下し、末梢組織が酸素不足になることが理解される。高齢者では、末梢組織がより高度の酸素不足に陥っている可能性があり、貧血の症状や合併疾患(特に心血管系疾患)によっては、Hb 7 g/dLより高い値でのRCC輸血を考慮しても良いと考える。

### 2) 血小板輸血

血小板に含まれる増殖因子は、血管内皮細胞の維持に働いている。血小板が低下すると、隣り

RCC (red blood cell concentrate ; 赤血球濃厚液)

表2 血液疾患に対する血液製剤の使用指針

血液製剤	使用指針
赤血球濃厚液	Hb 値 7g/dL
●慢性貧血	
血小板濃厚液	血小板数 1~2万/μL
●急性白血病・悪性リンパ腫など	血小板数 5千/μL
●再生不良性貧血・骨髓異形成症候群	血小板数 1~2万/μL
●造血幹細胞移植	血小板数 5万/μL
●播種性血管内凝固 (DIC)	
新鮮凍結血漿	
●播種性血管内凝固 (DIC)	
PT, APTTの延長 (① PT は (i) INR 2.0 以上, (ii) 30%以下/ ② APTT は (i) 各医療機関における基準の上限の2倍以上, (ii) 25%以下), フィブリノゲン値が <sup>3</sup> 100 mg/dL 以下	
●L-アスパラギナーゼ投与後 フィブリノゲン値が <sup>3</sup> 100 mg/dL 以下	
●血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 血漿交換療法時の置換液	

この指針を遵守することによって、血液製剤が適正に使用される。

(文献3より一部改変)

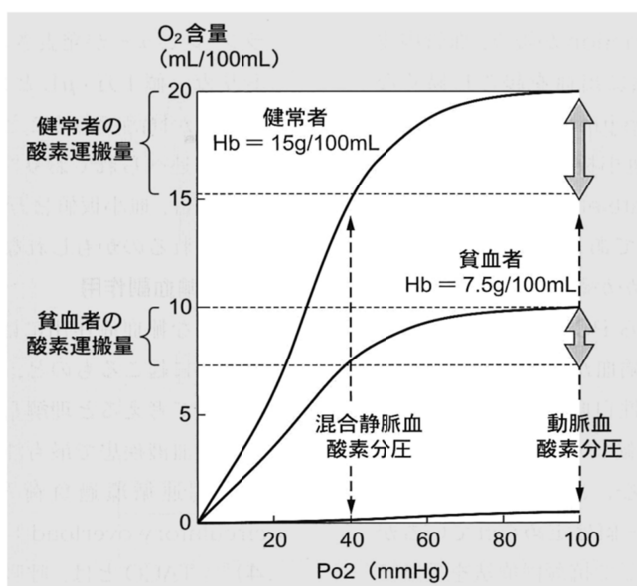


図2 ヘモグロビン酸素飽和解離曲線

貧血があると末梢への酸素供給が減少する。

(<http://www.lab2.toho-u.ac.jp/med/physi1/respi/respi8/respi8.html> より一部改変)

表3 重篤な輸血副作用

	診断名						
	アナフィラキシーショック	TRALI	TACO	急性溶血性	細菌感染症	遅延性溶血性	輸血後 GVHD
発症時間の目安 (輸血開始後)	24 時間以内	6 時間以内	6 時間以内	24 時間以内	4 時間以内	1～28 日以内	1～6 週間
1) 発熱							
2) 悪寒・戦慄							
3) 熱感・ほてり							
4) 掻痒感・かゆみ							
5) 発赤・顔面紅潮							
6) 発疹・蕁麻疹							
7) 呼吸困難							
8) 嘔気・嘔吐							
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛							
10) 頭痛・頭重感							
11) 血圧低下							
12) 血圧上昇							
13) 動悸・頻脈							
14) 血管痛							
15) 意識障害							
16) 赤褐色尿 (血色素尿)							
検査項目	トリプターゼ	抗白血球抗体					

TRALI：輸血関連急性肺障害，TACO：輸血関連循環過負荷

淡い灰色 (■) は、しばしば認められる症状，濃い灰色 (■) はその副作用に必須の症状である。

(文献7より一部改変)

合った内皮細胞の gap junction が緩み、血管内皮細胞に隙間を生じ、自然に出血を起こし易くなる<sup>5)</sup>。血管内皮細胞の gap junction の維持には、1日に  $7.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$  の血小板が必要と言われて<sup>5)</sup>。血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) 輸血は、予防投与が原則である。PC 輸血の予防投与とは、出血の有無にかかわらず、トリガー値より血小板数が低下したら PC 輸血を行う医療行為である。高齢者で PC 輸血が必要とされる血液疾患の代表は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome: MDS) である。これら疾患に対する PC 輸血の血小板トリガー値は定められているが<sup>3)</sup> (表2)<sup>3)</sup>、心血管疾患などで抗凝固療法を受けている場合には、より高い血小板トリガー値での PC 輸血を考慮しても良いと考える。最近、コク

ラン・レビューが発表されたが、PC 輸血の血小板トリガー値  $1 \text{ 万} / \mu\text{L}$  と  $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$  で両者の出血のリスクが同等であることは、それほど決定的ではないと述べられており<sup>6)</sup>、出血傾向を有する高齢者の場合、血小板値  $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$  付近での PC 輸血が勧められるのかもしれない。

### 3) 輸血副作用

重篤な輸血副作用には、大別して輸血後 24 時間以内に起こるものと、それ以降に起こるものとに分けて考えると理解し易い(表3)<sup>7)</sup>。この中で、高齢者血液疾患で最も注意すべき輸血副作用は、輸血関連循環過負荷 (transfusion associated circulatory overload: TACO) である(表3, 4)<sup>8)</sup>。TACO とは、呼吸困難を主な症状とする輸血によって生じた心不全による肺水腫である。米国からの報告によると、RCC 輸血における

PC (platelet concentrate ; 血小板濃厚液) MDS (myelodysplastic syndrome ; 骨髄異形成症候群)

TACO (transfusion associated circulatory overload ; 輸血関連循環過負荷)



TACOの発症頻度は単位当たり1%と高く、しばしば遭遇する発熱反応と同等の頻度であった(図3)<sup>4)</sup>。したがって、臨床の現場でTACOが見逃されている可能性が指摘されている。TACOとの鑑

別を要する類似の病態に、輸血関連急性肺障害(transfusion related acute lung injury: TRALI)がある(表3, 4)<sup>8)</sup>。TRALIとは、主に輸血製剤に含まれている抗白血球抗体(抗HLA抗体など)によって引き起こされるアレルギー性の肺水腫で、TACOと異なり利尿剤は効かないことが特徴である。

最近、TACOの発症因子を調査するケースコントロール研究が発表された<sup>9)</sup>。それによると、TACOの発症リスクのオッズ比は、慢性腎不全27.0、心不全の既往6.6、輸血前の非出血性ショック2.5、輸血製剤単位数1.11などであった(表5)。高齢者では、高血圧や糖尿病による心血管系疾患や腎機能障害を有する 경우가多く、TACOを発症するリスクが高い。鬼松らが報告したTACO発症例では<sup>10)</sup>、年齢は75歳と高齢で、輸血9カ月前に心筋梗塞の既往があり、輸血前に慢性腎不全を認めていた。本例では、RCC 2単位の輸血でTACOを発症した。通常、輸血は輸血開

表4 TRALIとTACOとの鑑別

特徴	TRALI	TACO
体温	発熱(+/-)	変化なし
血圧	低下	上昇
呼吸器症状	急性呼吸障害	急性呼吸障害
頸静脈	不変	怒張(+/-)
聴診	ラ音	ラ音
胸部X線	両側肺浸潤影	両側肺浸潤影
左室駆出率	正常または低下	低下
肺動脈楔入圧	≤ 18 mmHg	> 18 mmHg
利尿剤への反応	ほとんどなし	あり
BNP	< 200 pg/mL	> 1,200 pg/mL

TRALIの特異的診断法はない。

(文献8より一部改変)

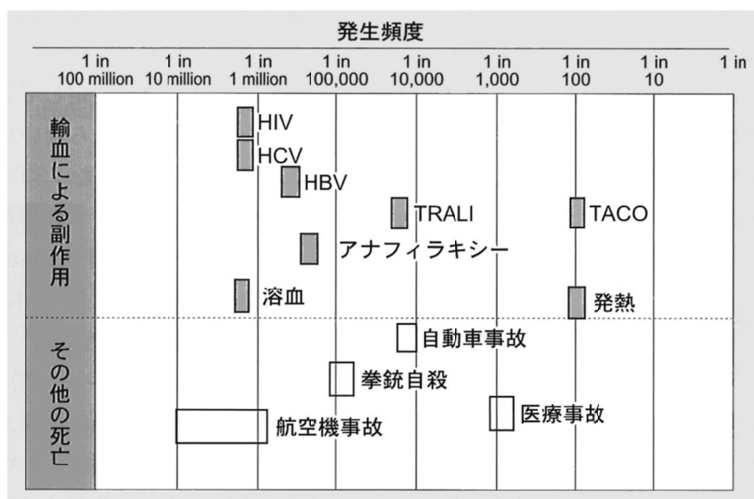


図3 輸血副作用の発生頻度

上段は赤血球濃厚液1単位当たりの輸血副作用の発生頻度、下段は1年間当たりの死亡頻度を示す。(文献4より一部改変)

TRALI (transfusion related acute lung injury ; 輸血関連急性肺障害)

表5 TACO 発症の危険因子

変数	オッズ比 (95%CI)
慢性腎不全	27.0 (5.2 ~ 143)
心不全の既往	6.6 (2.1 ~ 21)
非出血性ショック	2.5 (0.8 ~ 7.5)
1 時間当たりの輸液バランス	9.4 (3.1 ~ 28)
輸血単位数	1.11 (1.01 ~ 1.22)
男性	1.11 (0.35 ~ 3.5)

PC 輸血による調査報告である  
(文献9より一部改変)

始から 15 分までは 1 mL/ 分の速度で投与し、15 分後から 5 mL/ 分に増量する。しかし、TACO 発症の危険因子を有する高齢者血液疾患では、より遅い輸血速度での輸血が考慮される。RCC 輸血では、RCC 1 単位製剤をゆっくり輸血することを考慮しても良いかもしれない。

高齢者血液疾患への輸血療法で注意すべき点に、B 型肝炎がある。岩手県予防医学協会の資料によると<sup>11)</sup>、HBs 抗体陽性率は 20 歳前後では約 10%であったが、60 歳以上では約 30%、80 歳前後では約 35%と増加した。多くは HBs 抗原陰性の B 型肝炎既感染であった。したがって、高齢者血液疾患では B 型肝炎再活性化の危険性が高く、輸血後に B 型肝炎を発症した場合、B 型肝炎再活性化との鑑別が必要である。

## 2. 高齢者血液疾患における鉄過剰症への対応

1 単位の RCC には約 100 mg の鉄が含まれている。人体から排泄される鉄は 1 日に 1 mg なので、頻回な RCC の輸血を受けると容易に鉄が沈着し鉄過剰症を生じる。輸血後鉄過剰症の診療ガイドによると<sup>12)</sup>、輸血後鉄過剰症の治療適応は、① 赤血球輸血依存 (総 RCC 輸血量が 40 単位以上) となった患者で、② 血清フェリチン値が連続

表6 デフェラシロクス投与時の留意点

<p><b>警告</b></p> <p>本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミンナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm<sup>3</sup> 未満の患者で認められる。</p>
<p><b>禁忌</b></p> <p>(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 高度の腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕</li> <li>3. 全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕</li> <li>4. 全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者〔重篤な副作用が発現するおそれがある。〕</li> </ol>

高齢者 MDS では副作用の注意が必要である。  
(エクジェイド® 添付資料より)

して 2 回以上 1,000 ng/mL を越え、③ 1 年以上の余命が期待できる場合とされている。鉄キレート剤の中で、使い易い経口鉄キレート剤のデフェラシロクス (エクジェイド®) が汎用されている。

高齢者血液疾患に限定してデフェラシロクスを使用した報告は見当たらないが、山村らの報告によると<sup>13)</sup>、MDS を含む 73 例の血液疾患の鉄過剰症に対しデフェラシロクスを投与したうち、デフェラシロクスの副作用による中止が 17 例 (23.3%) 認められた。副作用の主な原因は、消化器症状と腎機能障害であった。対象患者の年齢の中央値が 67 歳 (20 ~ 89 歳) であることを考えると、高齢者血液疾患にデフェラシロクスを投与する場合には、消化器症状、腎機能障害、皮疹などの副作用に特に注意する必要がある。エクジェイド® の添付文書には、警告として高齢者における重篤な副作用の危険性が述べられており、禁忌として高度の腎機能障害や全身状態不良の MDS が挙げられている (表6)。したがって、高齢者血

液疾患にデフェラシロクスを投与する場合には、副作用の発生を念頭に置き慎重に投与する必要がある。デフェラシロクスの副作用は、デフェラシロクスの用量に依存することが報告されているので<sup>14)</sup>、高齢者血液疾患にデフェラシロクスを投与する場合には、少量より開始することが勧められる。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省：平成 23 年国民健康・栄養調査報告 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h23-houkoku.html>) .
- 2) Ohta M : Management of Anemia in the Elderly. *JMAJ* **52** : 219-223, 2009.
- 3) 厚生労働省：血液製剤の使用指針（改訂版）（平成 21 年 2 月一部改正）.
- 4) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al : Red blood cell transfusion : a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* **157** : 49-58, 2012.
- 5) Verheul HM, Pinedo HM : Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* **7** : 475-485, 2007.
- 6) Estcourt L, Stanworth S, Doree C, et al : Pro-phyllactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* **5** : CD004269, 2012.
- 7) 日本輸血・細胞治療学会 輸血療法委員会：輸血副作用対応ガイド (<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref19-3.pdf>) .
- 8) 岡崎 仁：輸血関連急性肺障害 (TRALI). *臨床血液* **53** : 292-299, 2012.
- 9) Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al : Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med* **126** : 357, e29-38, 2013.
- 10) 鬼松幸子, 氏家知佳, 塩田知里ほか：赤血球濃厚液輸血開始後に起きた重篤な呼吸不全を輸血関連循環過負荷 (TACO) と診断し, 救命しえた消化管出血症例. *日本輸血細胞治療学会誌* **58** : 473-478, 2012.
- 11) 田中純子：B 型肝炎に関する疫学調査の最新情報. *医学のあゆみ* **242** : 373-379, 2012.
- 12) 輸血後鉄過剰症の診療ガイド (厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究 [平成 20 年度]).
- 13) 山村亮介, 坂本恵利奈, 寺田芳樹ほか：輸血跡鉄過剰症に対する経口鉄キレート剤 (deferasirox) の使用経験. *日本輸血細胞治療学会誌* **58** : 770-773, 2012.
- 14) Stumpf JL : Deferasirox. *Am J Health Syst Pharm* **64** : 606-616, 2007.