

18) 30歳の女性。妊娠高血圧症候群があり緊急帝王切開を受けた。出血量は3000 mL、播種性血管内凝固を発症した。コロイド 1500 mL、晶質液 3500 mL、赤血球濃厚液 9 単位(2546 mL)、新鮮凍結血漿 4 単位(1127 mL)が輸血された。息切れ、低酸素血症、肺水腫を認めた。心拍数は 82 bpm、血圧は 109/82 mmHg であった。利尿薬投与により状態は改善した。

19) 61歳の女性。急性骨髄性白血病があり化学療法を受けた。出血はなかったが、ヘモグロビン値は7.6 g/dLであり、血小板数も2.2万と減少していた。赤血球濃厚液2 単位目を輸血中に息切れ、心拍数 110 bpm の頻脈と喘鳴が出現した。血圧上昇は認めなかった。胸部 X 線写真では肺下部に浸潤影を認めた。胸部 X 線写真の所見としては、非典型的である。

20) 65歳の女性。急性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と診断され、新鮮凍結血漿 2636 mL が輸血された。1 単位は15~30 分かけて投与した。輸血3 日目に息切れと喘鳴が認められ、血圧は170/95 mmHg と上昇した、心拍数は92bpm であった。直前24 時間の輸液バランスは378 7mL ポジティブであった。フロセミド80mg を静注し、症状は改善した。

21) 62歳の患者。急性骨髄性白血病に対して、赤血球濃厚液1 単位を2 時間、1 プールの血小板濃厚液を30 分かけて輸血した。直前24 時間の輸液バランスは3119 mL ポジティブであった。急に息切れを感じ、循環虚脱が起きた。この症例は、TRALI として報告されたが、ISBT の診断基準からは TACO である可能性が高い。この症例では ARDS を合併していた可能性もある。

22) 82歳の女性、慢性鉄欠乏性貧血で Hb 4.5 g/dL のため入院し、RCC 4 単位を1 単位2.5 時間かけて輸血した。その後12~24 時間して、息切れが起こり、SpO₂ は54% に低下し、肺水腫が認められた。心拍数は110bpm、血圧は200/99mmHg と上昇し、その後50/20mmHg へと低下した。挿管し人工呼吸を行うとともに、フロセミドとノルアドレナリンが投与され、完全に回復した。

23) 36歳の女性、先天性低フィブリノゲン血症があったが、緊急帝王切開が実施された。出血量は1100mL であり、295mL の自己血回収が行われた。細胞外液経路液剤、約500mL の FFP 200mL のクリオプレシピテートが投与された。その後、sPO₂ は84% に低下するとともに、血圧は185/105mmHg と上昇した。胸部 X 線写真では、両側肺浸潤影を認めた。心エコー図検査上、心機能は正常であった。CVP は9cmH₂O であった。フロセミドへの反応は不良であり、人工呼吸が数日間必要であった。

以上の症例をみると、ISBT の診断基準を完全に満たしている症例は少ない。本研究班の基準に照らして、TACO と確定診断できるのは10 例程度であった。症例提示において、すべての情報が提供されていない影響が大きいと考えられる。また、本研究班の参考所見に含まれる BNP 測定や心エコー図検査が行われていない事例も多い。

本研究班基準には「輸血中または輸血開始後6 時間以内の発症」という必須項目がある。しかし、欧米の報告では、それよりも長い24 時間を超えた発症例なども含まれている。これらは、英国の場合は probable あるいは possible TACO と分類されている

と考えられる。

容量負荷所見には血圧上昇が含まれているが、血圧が低下した症例も含まれている。もとからショック状態に陥った患者においては、血圧上昇が起きにくいと考えられる。大量出血の場合には、輸液・輸血の過負荷の判断が難しいことも関与する。また、心疾患があり、心不全となった場合にも血圧が低下する場合があると考えられる。

本研究班の基準は、TACO 診断に関して国際基準と比較した場合、特異度は高いが、診断感度は低い可能性がある。

D. 考察

TACO に関しては、国際的にも関心が高まり、その報告例は増加してきている。しかし、診断基準はあるものの、医療関係者の TACO の病態に関する認識の低さから、その発生頻度は報告により大きく異なっている。TACO による死亡率は高いとされているが、TACO が原因で死亡するよりも、基礎疾患として存在する心血管系疾患が主たる死因となっている事例も多く見受けられる。

本研究班の診断基準の特異度はかなり高く、輸血関連呼吸困難症例において TRALI との鑑別を容易にすると考えられる。しかし、TACO の診断感度は低いと考えられる。英国の報告にあるように、TACO と確定診断された症例のほか、TACO である可能性が高い、中等度ある、軽度あるといった分け方についても考慮すべきかもしれない。

TACO のリスク因子として、本診断基準にも含まれる発症危険因子を理解する必要がある。TACO の予防のためには、TACO 発症の高リスク患者とされる、高齢、小児を含む体重の少ない患者、慢性貧血、低アルブミ

ン血症、腎機能障害、心不全の合併に注意する必要がある。分娩時大量出血に伴う輸血により TACO となった症例が多いことにも注意が必要である。

TACO の早期診断のためには、頻脈や血圧上昇などの血行動態変化を早期に発見するために、血圧計や心電図モニターの装着が重要であると考えられる。息切れなどの症状を認める前に、酸素化の悪化を早期に発見するためパルスオキシメータによる酸素飽和度モニターも需要と考えられる。ISBT の基準がすべての症例で完全に満たされるわけではないが、心拍数増加、血圧上昇、酸素飽和度低下などが認められた場合には、TACO を疑って、輸血速度の低下や中止、胸部 X 線写真撮影などを行うべきである。

日本では心疾患患者や術前患者では、BNP 測定が行われていることが多い。術前 BNP が上昇している患者では、TACO の発症に注意して輸血を実施するとともに、輸血後も BNP をフォローすることが望ましいだろう。

慢性貧血患者に対する赤血球濃厚液輸血、血小板減少症に対する血小板濃厚液輸血、ワルファリン効果拮抗のための新鮮凍結血漿投与など、循環血液量が正常な患者における輸血においては、TACO への注意が重要である。TACO の高リスク患者では厳重な注意が必要である。

急性出血を起こしている患者における赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液の急速投与時にも TACO に対する注意が必要である。特に分娩時出血に対してフィブリノゲンを含む凝固因子補充のために大量の新鮮凍結血漿投与を行う場合には、TACO の発生に注意する必要がある。これら急性出血の症例では、TACO の診断基準にある血

圧上昇が認められないことが多いことにも注意が必要である。ショックに伴う肺障害、心機能低下、腎機能低下などにより TACO のリスクも上昇すると考えられる。

容量過負荷が TACO の原因ではあるが、高リスク患者においては、100mL にも満たない少量の輸血でも TACO を発症することについて認識しておく必要がある。

英国やアイルランドからの報告にあるように、TACO の発症には医療関係者の輸血に関する理解の不十分や、コミュニケーションエラーが関与している頻度が高い。日本において、その状況は明らかではないが、今後 TACO の症例においては、コミュニケーションエラーについての解析が必要になっ

てくるだろう。

今後、TACO の発症を減らすためには、医療関係者に対する TACO の病態の啓蒙が必要である。そして TACO の病態を認識することにより、さらに TACO に対して輸血前や早期の利尿薬投与など早期治療を促す必要がある。

G. 研究成果発表

1. 稲田英一：危機的出血への対応の現状と今後の方向性. 日臨麻会誌 2014;34:854-9

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし。

¹ Popovsky, MA. Transfusion-associated circulatory overload. ISBT Science Series 2008, 3:166-169

² Piccin A, Cronin M, Brady R, et al.: Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. Transfusion 2014 Dec 18 [Epub ahead of print]

³ Alam A, Lin Y, Lima A, et al. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. Transfus Med Rev 2013;27:105-12

⁴ Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. Immunohematology 1996;12:87-9

⁵ Rana R, Fernández-Pérez ER, Khan SA, et al. Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. Transfusion 2006;46:1478-83

⁶ 日本輸血・細胞治療学会：基準/ガイドライン、<http://www.jstmct.or.jp/jstmet/>

⁷ 梶本昌子、相馬静穂、茂木聡幸、水戸瀬利行、後藤直子ほか：日赤で評価した輸血関連循環過負荷（TACO）症例について. 日本輸血細胞治療学会誌 2013 ; 59 : 272

⁸ <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2011/10/SHOT-2010-Report1.pdf>

⁹ <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>

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
分担研究報告書

研究課題

—ALI/ARDS の最近の知見 -輸血関連 ALI を視点に—

研究分担者：桑野 和善 東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科 主任教授
研究分担者：荒屋 潤 東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科 准教授

研究要旨

肺損傷に起因する非心原性肺水腫で、肺酸素化能障害を呈するものを ARDS(acute respiratory distress syndrome)とする概念が、1994 年に発表された(AECC 定義)。その後、AECC 定義における問題点を解決する目的で、2011 年の欧州集中治療学会において ARDS の新たな定義が提案された(ベルリン定義)。ベルリン定義が AECC 定義と異なる点として、①急性発症を 1 週間以内とした点、②acute lung injury(ALI)という用語を廃止し、mild (軽症)、moderate (中等症)、severe (重症) の 3 群に分類した点、③酸素化の評価に PEEP を必須とした点、④肺水腫の評価から肺動脈楔入圧を除外した点、⑤危険因子から直接損傷(肺胞上皮細胞)と間接損傷(血管内皮細胞)の分類をなくした点などが挙げられる。現在 ARDS はベルリン定義に基づいて診断され、臨床研究と検証作業が行われている。一方輸血関連急性肺障害 (TRALI) の診断基準は、2004 年に AECC の定義に基づいて作成されており、ベルリン定義の概念は反映されておらず、この点は今後の検討課題と言える。TRALI は輸血に起因し、間接損傷 (血管内皮細胞傷害) による非心原性肺水腫であり、ARDS の概念に含まれる。血液製剤中の白血球抗体 (HLA 抗体、HNA 抗体) や活性脂質等が病態に関与するとされ、動物モデルでの検討が行われている。輸血製剤使用に起因する ARDS は全体の 5%程度と少なく、また臨床現場での認知度の低さも影響し、特に本邦での TRALI の臨床病態に関する検討は十分ではない。他の原因の ARDS と比べて、TRALI は危険因子暴露後 6 時間以内と早期に発症し、72 から 96 時間以内に回復することが多く、また死亡率も 5 から 10%と比較的予後良好である。つまり TRALI に特徴的な病理所見や画像所見、診断に有用なバイオマーカー、さらには適切な治療法などの存在が示唆される。直接損傷と間接損傷を原因とする ARDS 病態の比較や、TRALI に関するこれまでの報告をもとに、呼吸器内科医としての視点からの TRALI 病態の理解を報告する。

1. 諸言

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) は、輸血により引き起こされる急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) である。診断には、2004 年の Toronto 定義が広く用いられている。この Toronto 定義は、1994 年に報告された米国胸部疾患学会と欧州集中治療医学会の合同会議 (American-European Consensus Conference : AECC) による ARDS の定義をもとに作成されている¹。しかしながら、AECC 定義における種々の問題点を解決する目的で、2011 年に欧州集中治療医学会が主導で、新たな ARDS の定義であるベルリン定義が報告された²。ベルリン定義の臨床的な有用性は、現在も様々な臨床試験等により検証中である。TRALI も ARDS の一部であり、今後ベルリン定義に従った病態の理解や定義の作成が必要になると思われる。今回我々は、ARDS のベルリン定義の特徴、ARDS 治療の現状と今後の方向性、TRALI をどのような ARDS 病態と理解すべきかにつき考察し、ここに報告をする。

2. ARDS 診断基準ベルリン定義について

1). ベルリン定義 (表 1)

以前の AECC 定義の問題点を解決する目的で大きくは以下の変更が行われた。

- ①急性発症を 1 週間以内とする
- ②acute lung injury(ALI)という用語を廃止し、mild (軽症)、moderate (中等症)、severe (重症) の 3 群に分類する。
- ③酸素化の評価に PEEP を必須とする。
- ④肺水腫の評価から肺動脈楔入圧を除外。
- ⑤危険因子から直接損傷(肺胞上皮細胞)と間接損傷(血管内皮細胞)の分類をなくす。

予後的な検証により AECC 定義での ALI が、ベルリン定義の mild (軽症) に相当することが確認されている。3 分類化により、より詳細な予後予測が可能となり、臨床検討に有用と考えられている。またベルリン定義の重症度に基づき治療法を選択するとの考え方がある (図 1)。ARDS に対して、予後を改善する有効性が明らかとなった薬物療法は存在せず、肺保護的換気が中心である。Low tidal volume や PEEP、腹臥位や体外式膜型人工肺(ECMO)の有効性はある程度確立している。これらは TRALI の治療においても当然でも有用と考えられる。

ベルリン定義の登場により、TRALI の定義も以下の点については再考の余地がある。
①TRALI は ALI との用語をもとにしており、今後は TRARDS となるか？

②酸素化の程度は PEEP を使用して評価すべきか？

等が代表的なものとして挙げられ、今後の検討が必要な課題である。

2). ARDS 薬物治療の今後 (表 2)

ステロイド、好中球エラスターゼ阻害薬、スタチンなど様々な薬物療法の有効性は否定されている。現在治療と予防を目的として以下の薬剤による早期の臨床試験が行われている³。

①Aspirin : トロンボキサンや血小板由来のケモカインを抑制し、血小板と好中球の凝集抑制により ARDS 発症予防効果が期待されている。

②Heparin : 凝固能亢進によるフィブリン沈着を予防する目的で、吸入療法の有効性を検討中。

③ACE-2: ACE のホモログで Angiotensin-II を切断し、AT1R からの血管収縮と透過性亢

進、炎症作用を低下させる。早期 ARDS に対して、リコンビナント ACE2 で検討中。

④KGF：線維芽細胞由来の成長因子で、上皮細胞増殖に重要であり、内皮細胞の透過性亢進に抑制作用も期待され、静注での検討が行われている（Palifermin）。

⑤Mesenchymal stem cell：抗炎症、免疫調整作用により、肺保護的に作用する。静注での安全性は確認されている。

これらの薬剤に関して今後の検討結果が期待される。

3. ARDS 発症の予測と予防

ARDS の有効な薬物療法が存在しないため、発症の予測と予防が重要視されている。Lung injury prediction score (LIPS) を用いて ARDS の進展予測しようとする試みがある（表 3）⁴。LIPS は predisposing condition と risk modifier を、併せて 22 項目挙げ、それぞれの項目にポイントを与える。ポイントの総和で ARDS 進展を予測し、ARDS 発症予防の臨床試験に用いようとするもので、8 ポイント以上では約 35% に ARDS が発症するとされている。最近のアスピリンによる ARDS 発症予防効果を検討する臨床試験では、LIPS4 点以上の患者が登録され検討された。また ARDS 発症リスクのある患者で、Checklist for lung injury prevention による ARDS 進展予防も試みられている（表 4）。

具体的には

- ① 肺保護的換気が行われているか
- ② 誤嚥の予防が行われているか
- ③ 非侵襲的な人工呼吸を早期に再評価
- ④ 適切な抗菌剤使用
- ⑤ 適切な水分管理

⑥ 輸血の制限

⑦ 患者移送時のコミュニケーションなどが挙げられている。適切な輸血とは、輸血を必要とする基準を明確化することで、例えば虚血や活動性の出血のない場合には Hb7 以上を目標とするなどとし、不用な輸血を避けることが目標となる。今後 TRALI の発症予測と予防にもこのような LIPS や Checklist for lung injury prevention を用いることは興味深い検討課題と思われる。

4. TRALI と他の ARDS の相違

TRALI は基礎疾患がない場合（possible TRALI ではない）には他の原因による ARDS と比べて比較的予後が良好であり（死亡率 5～10%）、多くは 96 時間以内に改善することが報告されている。また他の多くの ARDS の発症時期は 72 時間以内であるが、TRALI は輸血後 6 時間以内と早期発症である。つまり他の原因による ARDS と比較して TRALI は早期発症であり、かつ速やかに改善し予後が良好と考えられる。この理由に関して以下の 3 つのポイントからの考察を行った。

① 発症時期について

ARDS 発症までの期間が予後に影響する可能性が報告されていた。2010 年に、ICU 入室敗血症患者を 48 時間前後で分け、早期と後期 ARDS とした検討が行われ、その予後に差がないことが報告された⁵。むしろ肺以外の全身合併症が予後に影響するとされ、肺以外の合併症がないことが、TRALI でも予後を規定する重要な要素と考えられた。

② 直接損傷と間接損傷

AECC 定義では、ARDS 発症危険因子を、肺上細胞傷害がメインの直接損傷と、血管

内皮細胞傷害がメインの間接損傷に分けて記載していた。その理由は直接損傷と間接損傷を原因とする ARDS では予後に違いがあり、肺胞上皮細胞が比較的保たれる間接損傷の方が予後良好との考え方からである。しかしながら、臨床現場ではこの損傷は混在し両者を区別することは困難なことが多い。TRALI は間接損傷による ARDS に分類できるが、他の ARDS 発症の危険因子を持つ場合には possible TRALI とされ、直接と間接損傷が混在する。予後的には TRALI の死亡率が 5~10%程度であるにもかかわらず、possible TRALI は 40%以上と他の原因による ARDS との差が認められなくなる。つまり TRALI が間接損傷による ARDS であることが、予後に影響している可能性を示唆する。ARDS 病態を反映する肺上皮細胞傷害のマーカーとしては、I 型肺胞上皮細胞で発現する receptor for advanced glycation end-product (RAGE) や II 型肺胞上皮細胞由来の KL-6 が、血管内皮細胞傷害の指標として von Willebrand factor(vWF) や angiopoietin-2(Ang-2) が挙げられる。TRALI のマウスモデルでは RAGE の上昇を認めなかったとの報告がある。今後、TRALI の病態理解や予後予測、さらには治療反応性を理解する上で、これらバイオマーカーを用いた検討が必要である。

③ Two-hit model、Threshold model

何らかの first hit があり、そのため好中球がプライミングされ肺毛細血管内に接着し、準備状況にある。そこに輸血由来の抗体が来ることで肺傷害が誘導されるというのが two-hit model の考え方である⁶。つまり抗体による肺損傷だけでは不十分である可能性を示唆する。さらに、threshold model は

患者に臨床状態（炎症反応）と輸血製剤内の抗体量の総和が、ある一定の閾値を超えた場合に発症するという説である⁶。つまり、抗体量依存性の場合には、輸血で供給された抗体が消費された後は、それ以上傷害が進展しないことが推測できる。この患者状態と抗体量の間には、様々な程度の組み合わせがあると考えられる。ほぼ抗体に依存するのが TRALI であり、患者の臨床状態の影響が強い場合は possible TRALI の診断となり、予後不良であることが示唆される。しかしながらその中間のような病態も存在し、臨床現場での明確な区別は困難な場合が多いと思われる。

5. TRALI の予防と治療

マウスモデルで、活性化した血小板が TRALI 発症に関与する可能性が報告されている⁷。また ARDS 発症予防にアスピリンの有効性が示唆され、現在臨床検討が行われている。アスピリンによる TRALI 発症予防は興味深い検討課題である。また TRALI が間接損傷であり、肺胞上皮細胞による水分吸収が維持されている場合には、 β_2 agonist の吸入による水分再吸収促進も可能性のある治療と考えている。

まとめ

ARDS の定義が変更されたため、今後 TRALI に関しても用語、定義含めた検討が必要となると思われる。ARDS は、その発症の予防が重要であり、TRALI でも LIPS や Checklist for lung injury prevention を用いることが必要と思われる。またバイオマーカーの測定による病態理解や予後予測も重要な今後の検討課題である。

参考文献

1. 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 Mar;149(3 Pt 1):818-24.
 2. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1573-82.
 3. Curley GF, Laffey JG. Future therapies for ARDS. *Intensive Care Med.* 2015 Feb;41(2):322-6.
 4. Beitler JR, Schoenfeld DA, Thompson BT. Preventing ARDS: progress, promise, and pitfalls. *Chest.* 2014 Oct;146(4):1102-13.
 5. Vincent JL, Sakr Y, Groeneveld J, Zandstra DF, Hoste E, Malledant Y, Lei K, Sprung CL. ARDS of early or late onset: does it make a difference? *Chest.* 2010 Jan;137(1):81-7.
 6. Vlaar AP, Juffermans NP. Transfusion-related acute lung injury: a clinical review. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):984-94.
 7. 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 Nov;119(11):3450-61.
- ## 4. 健康危険情報
- 該当なし。
- ## 5. 研究発表
- ### 1. 論文
1. Ito S, Araya J, Kurita Y, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshida M, Minagawa S, Wakui H, Fujii S, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaish M, Odaka M, Morikawa T, Harada T, Nishimura SL, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis. *Autophagy.* in press
 2. Fujita Y, Yoshioka Y, Ito S, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Intercellular communication by extracellular vesicles and their microRNAs in asthma. *Clin Ther.* 2014 Jun 1;36(6):873-81.
 3. Minagawa S, Lou J, Seed RI, Cormier A, Wu S, Cheng Y, Murray L, Tsui P, Connor J, Herbst R, Govaerts C, Barker T, Cambier S, Yanagisawa H, Goodsell A, Hashimoto M, Brand OJ, Cheng R, Ma R, McKnelly KJ, Wen W, Hill A, Jablons D, Wolters P, Kitamura H, Araya J, Barczak AJ, Erle DJ, Reichardt LF, Marks JD, Baron JL, Nishimura SL. Selective targeting of TGF- β activation to treat fibroinflammatory airway disease. *Sci*

Transl Med. 2014 Jun
18;6(241):241ra79.

4. Yoshii Y, Numata T, Ishitobi W, Takahashi N, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Hara H, Ishikawa T, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kuwano K. Lung adenocarcinoma complicated by Trousseau's syndrome successfully treated by a combination of anticoagulant therapy and chemotherapy. *Intern Med.* 2014;53(16):1835-9.

2. 解説

1) 桑野和善, 中山勝敏, 荒屋 潤
肺の気腫化と線維化
呼吸 33 巻 4 号 346-352 : 2014 年

2) 桑野和善, 荒屋 潤, 原弘道
オートファジー (autophagy) と呼吸器疾患
Respiratory Medical Research vol22
no.4 56-58: 2014 年

3) 原弘道, 桑野和善, 荒屋 潤
特発性肺線維症 (IPF) におけるオート
ファジー, マイトファジーの役割
最新医学 69 巻 8 号 140-146 : 2014 年

4) 荒屋 潤, 原弘道, 桑野和善
呼吸器病態における細胞死と細胞老化
(その評価方法も含めて)
呼吸 33 巻 7 号 683-690 : 2014 年

5) 桑野和善, 伊藤三郎, 原弘道, 荒屋 潤,
ミトコンドリアの動態と呼吸器
疾患 呼吸 34 巻 1 号 25-31 : 2015 年

3. 発表

1) Kenji Kobayashi, Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano. Mitophagic regulation of myofibroblast differentiation in lung fibroblasts. European Respiratory Society International Conference; Munich, Germany 2014 (oral presentation)

2) Saburo Ito, Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano. PINK1-Parkin pathway-mediated mitophagy is involved in cigarette smoke extract (CSE)-induced cellular senescence in human bronchial epithelial cells (HBEC). European Respiratory Society International Conference; Munich, Germany 2014 (oral presentation)

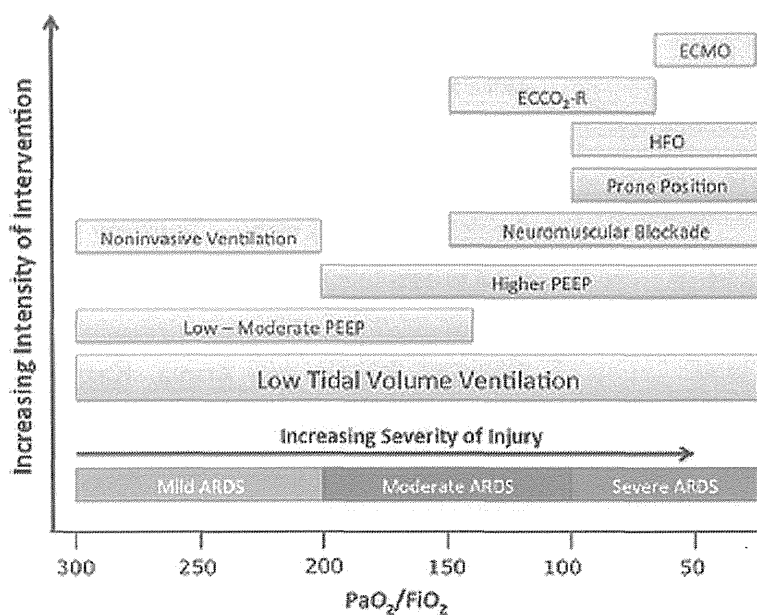
3) Yusuke Kurita, Jun Araya, Kazuyoshi Kuwano. Transcription factor EB (TFEB) regulates cigarette smoke extract (CSE)-induced cellular senescence. European Respiratory Society International Conference; Munich, Germany 2014 (oral presentation)

表1 ベルリン定義 2011年

	mild (軽症)	moderate (中等症)	severe (重症)
経過	既知の危険因子の侵襲もしくは呼吸症状増悪または新たな出現から1週間以内		
酸素化	200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 with PEEP or CPAP ≥ 5cmH ₂ O	100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 with PEEP ≥ 5cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 with PEEP ≥ 5cmH ₂ O
肺水腫	心不全や輸液過多で説明ができない呼吸不全 危険因子が明らかでない場合には客観的評価(心エコーなど)により静水圧性肺水腫を否定する		
胸部X線	両側性の肺浸潤影: 胸水、無気肺、結節などでは十分に説明できない		

JAMA, June 20, 2012 Vol307, No. 23 より

図1



Intensive Care Med (2012) 38: 1573-1582 より

表2

Table 1 Early phase clinical studies of emerging therapies for acute respiratory distress syndrome

Title/description	Design	ARDS population	No. of patients	Intervention	Primary outcome	Status/key findings
Lung Injury Prevention Study with Aspirin (LIPS-A; NCT01504867)	Phase 2 RCT	Adults admitted to hospital at high risk for ARDS	400	Aspirin 325 mg Day 1, then 81 mg daily to day 7	Development of ARDS	Recruiting
Nebulized heparin for lung injury (ACTRN12612000418875)	Phase 2 RCT	Patients within 24 h of mechanical ventilation with PaO ₂ to FiO ₂ ratio < 300	256	Nebulized heparin 25,000 IU every 6 h for up to 10 days	Physical function (SF-36 health Survey)	Not yet recruiting
Investigation of GSK2586881 (recombinant human ACE2) in ARDS (NCT01597635)	Phase 1-2 RCT	Patients within 48 h of developing ARDS	60	Dose response ACE2 followed by highest tolerated dose KGF 60 µg/kg IV daily for up to 6 days	Safety and tolerability	Recruiting
	Phase 2 RCT	Patients within 48 h of developing ARDS			Oxygenation index at Day 7	Recruitment completed.
Human Mesenchymal Stem Cells For Acute Respiratory Distress Syndrome (START; NCT0175774)	Phase 1-2 RCT	Patients within 24 h of developing ARDS	60	2-10 million cells/kg allogeneic bone marrow-derived hMSCs	Safety and tolerability, PaO ₂ /FiO ₂ ratio and oxygenation index at day 3	Recruiting

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; RCT, randomized clinical trial; ACE2, angiotensin I converting enzyme 2; KGF, keratinocyte growth factor; hMSCs, human mesenchymal stem cells; FiO₂, fraction or percentage of oxygen; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood

Intensive Care Med. 2015 Feb;41(2):322-6. より

表 3

TABLE 2] Calculation of the Lung Injury Prediction Score (LIPS)

Characteristic	Points Awarded
Predisposing conditions	
Shock	2
Aspiration	2
Sepsis	1
Pneumonia	1.5
High-risk surgery*	
Orthopedic spine	1
Acute abdomen	2
Cardiac	2.5
Aortic vascular	3.5
High-risk trauma	
Traumatic brain injury	2
Smoke inhalation	2
Near drowning	2
Lung contusion	1.5
Multiple fractures	1.5
Risk modifiers	
Alcohol abuse	1
Obesity (BMI > 30 kg/m ²)	1
Hypoalbuminemia (albumin < 3.5 g/dL)	1
Chemotherapy	1
Fio ₂ > 0.35 (> 4 L/min)	2
Tachypnea (respirations > 30/min)	1.5
SpO ₂ < 95%	1
Acidosis (pH < 7.35)	1.5
Diabetes mellitus with sepsis	-1

CHEST 2014; 146 (4):1102-1113 より

表 4

TABLE 1] The Checklist for Lung Injury Prevention (CLIP)

CLIP Element	Best Practice
Lung-protective mechanical ventilation	Tidal volume between 6 and 8 mL/kg predicted body weight and plateau pressure < 30 cm H ₂ O PEEP ≈ 5 cm H ₂ O
Aspiration precautions	Minimize Fio ₂ , targeting Sao ₂ to 88%-92% after early shock Rapid-sequence intubation performed or supervised by experienced provider Elevated head of bed Antiseptic oral care
Early reassessment of noninvasive ventilation	Gastric acid neutralization absent enteral nutrition Reevaluate work of breathing and clinical status 30 min after initiating noninvasive ventilation to prevent delay in intubation if necessary
Adequate empirical antimicrobial treatment and source control	According to suspected site of infection, health-care exposure, and immune status
Optimal fluid management	Early fluid resuscitation in septic shock Simplified ARDS Network FACTT protocol after early shock
Restrictive transfusion	Hemoglobin target ≥ 7 g/dL absent active bleeding or ischemia Avoid platelet and plasma transfusions absent active bleeding
Appropriate communication during transfer of patients at risk	Structured handoff to ICU providers of at-risk patients who require ICU admission, such as through SBAR

Adapted with permission from Kor et al.²⁸ CLIP = Checklist for Lung Injury Prevention; FACTT = Fluid and Catheter Treatment Trial; PEEP = positive end-expiratory pressure; Sao₂ = arterial oxygen saturation; SBAR = situation, background, assessment, recommendation.

CHEST 2014; 146 (4):1102-1113 より

平成 24 年度 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

研究課題：急性冠動脈症候群（ACS）における輸血トリガーと TACO

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

研究要旨

心臓疾患患者では貧血が併存することが多いが、心機能と輸血のトリガーについてのデータは少ない。急性冠動脈症候群（acute coronary syndrome；ACS）患者について輸血のトリガー値と心機能について検討したところ、低心機能患者では輸血のトリガーが高値になる傾向が認められた。低心機能の心臓疾患患者で輸血が必要となる場合、TACO の発生に十分注意する必要がある。TACO は個々の心機能に対する輸血の相対的過負荷に起因する心不全状態である。臨床現場では原疾患による心不全の増悪として診断・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いる。潜在的な心臓疾患患者（軽度の心機能障害や拡張障害性心不全など）も増えている。したがって、輸血医療において TACO の重要性は今後増加するものと思われる。

1. 緒言. 心臓疾患の貧血とその治療

輸血療法の対象となる心臓疾患のなかでは、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などがある。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、凝固因子をリバースするための血漿製剤補充療法が実施される。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。

2. 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、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、狭心症が増悪する。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。

ACSいわゆる不安定狭心症や急性心筋梗塞では心機能が極めて急速に低下する。ACSに併存する貧血に対する治療は慎重に行わなければならないが、輸血のトリガーについては不明なところが多い。

2014年当院で加療したACSは137例(男性97例、女性40例、平均年齢67.8歳)で、心機能と輸血の状況につ

いて検討したデータを以下に示した。
 輸血を施行した症例は 35 例（男性 24
 例、女性 11 例）。輸血をしなかった症
 例 102 例（男性 73 例、女性 29 例）で
 あった。輸血を必要とした症例 35 例で
 は、高齢者（71.1 歳 vs 66.7 歳）、体格

は小さく（BSA;1.56 m² vs 1.64m²）、
 入院時ヘモグロビンおよび経過中最低
 ヘモグロビン値ともに低く（入院時；
 11.0g/dl vs 13.8 g/dl）（最低ヘモグロビ
 ン； 8.5g/dl vs 11.2g/dl）、心機能も低下
 していた（EF; 45.8% vs 52.2%）（表 1）。

	輸血症例 n=35		輸血なし症例 n=102		
年齢 (歳)	71.1	±12.2	66.7	±12.4	*
B S A (m ²)	1.56	±0.22	1.64	±0.19	*
入院時Hb (g/d l)	11.0	±2.5	13.8	±1.64	
経過中最低Hb (g/d l)	8.5	±1.1	11.2	±1.9	
Ejection Fraction (%)	45.8	±13	52.2	±15.3	*
BNP (p g/m l)	616	±835	256	±922	*

表 1

* P<0.05

輸血を施行した 35 例で計 79 回の輸
 血をおこなった。79 回の輸血時、心機
 能の評価を直近の EF（ejection

fraction）として縦軸に、輸血のトリガ
 ーとなったヘモグロビン値を横軸にプ
 ロットしたのが 図 1 である。EF と

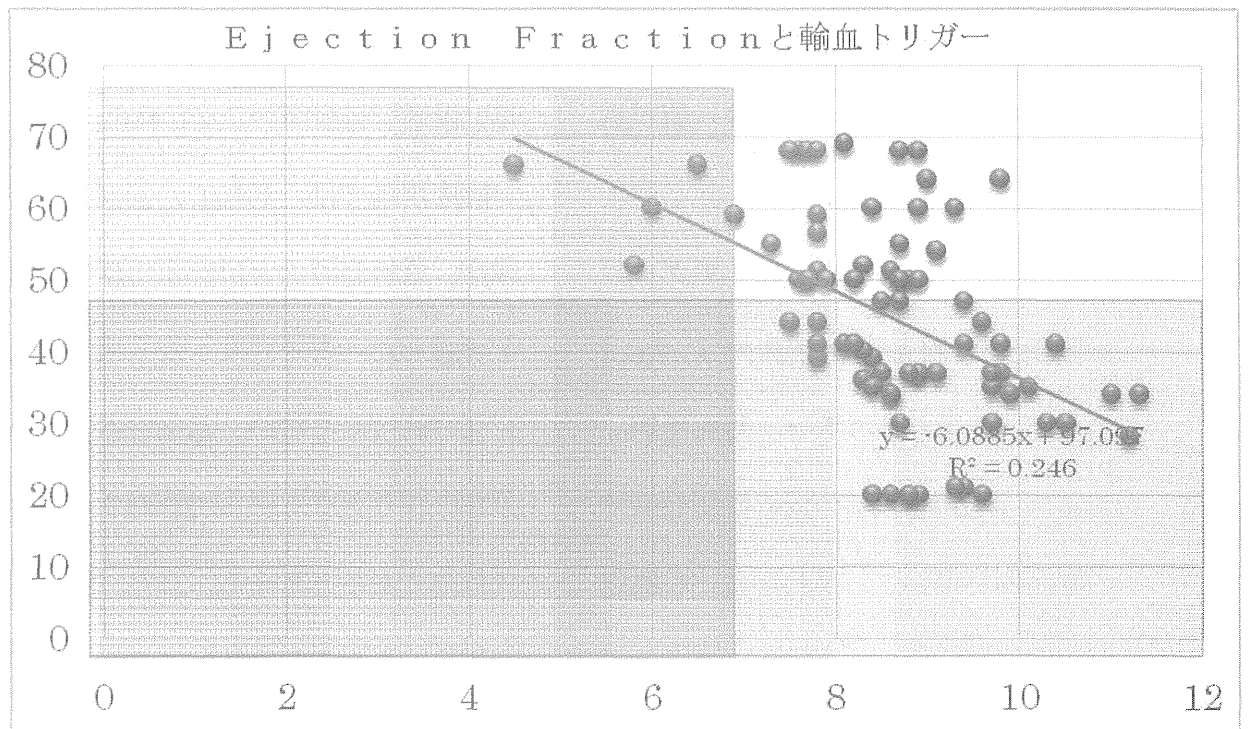
輸血トリガーヘモグロビン値は逆相関を示した ($r=0.496$) (図1)。心機能が低い症例ほど輸血のトリガー値が高くなる傾向が見られた。

このグラフに輸血指針のヘモグロビン値 7g/dl、および AABB の 7~8g/dl のラインを重ねてみると、貧血症例、および EF50%以下の低心機能症例での輸血例が多いことがわかる。心機能が比較的良好で、ヘモグロビン値 9 g/dl 以上の症例にも輸血例があるが、その多くは心肺停止リカバー症例、あるいは多臓器障害を伴うものや感染・敗血症の症例であった。心機能が低い症例では、比較的ヘモグロビン値が維持さ

れていても輸血をしている。また、心臓以外の臓器障害がある場合も比較的早い段階で輸血がおこなわれた。

臨床現場では、高齢者、脳梗塞、糖尿病、透析患者など併存する臓器障害を考慮したヘモグロビン安全域を考慮しなければならない。重症患者を崖っぷちのぎりぎりレベルで管理することは危険であると考え。また、臓器障害修復・再生のためにはエネルギーが必要で、そのための酸素需についてはどの程度必要なのか、臓器の特性・障害の程度で異なりこれで十分というレベルはわからない。この分も余裕をもって管理する必要があると考える。

図1



今回の症例の中で、貧血により胸痛が出現し、輸血によって改善が見られた症例があった。65歳男性、自転車で帰宅途中に胸痛が出現し転倒、緊急入院となった。入院時ヘモグロビン値6.0g/dlで、6単位のRCC輸血後ヘモグロビン値8.3g/dlに改善し胸痛は消失した。このように、貧血の増悪によって胸痛発作が出現した症例もいくつか報告されている。草間ら1)は、62

歳の女性患者の労作性狭心症患者で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(ヘモグロビン値14g/dlから7.1g/dlに減少)、それまでは労作時のみ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。狭心症が不安定化した貧血レベルは、64歳男性、6.3g/dl2)、64

歳女性 7.7g/dl 3)、の報告がある。
報告症例から判断すると、ACS ではヘ
モグロビン値 8 g/dl 以下で不安定化
する可能性があると考えられる。

心機能に問題ない場合の輸血トリガ
ーは輸血療法の指針では 7g/dl、AABB
のガイドラインでは 7~8g/dl である。
しかし、狭心症のある患者のヘモグロ

ビンの管理については諸説あり、厳格
な輸血 (Hb 8-9 g/dl)、あるいはリベラ
ルな管理 (Hb 10-11 g/dl) のどちらが
良いのか、はっきりとした結論は出て
いない。AABB 4)でも推奨レベルは明
言していないため、臨床症状や患者の
状態を考慮して判断せざるを得ない
(表 2)。

Current AABB guidelines

Patients with acute coronary syndrome

No recommendation for or against a liberal or restrictive transfusion
threshold for hospitalized, haemodynamically stable patients with
acute coronary syndrome.

(Carson J, Ann.Intern.Med.2012)

表 2 AABB のガイドライン

3. TACO の発生頻度

US Medicare の報告 5) 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.Robinllard⁶⁾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4.5ml/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つの検体のアセスメントは有意義である。

4. 当院で発生した輸血後呼吸障害の1例

昨年、輸血後呼吸障害が1例発生した。症例は71歳男性。本態性血小板増多症で外来通院中であった。それまで、定期的に外来で輸血をしていたが、輸血副作用の既往はない。ヘモグロビン値6.3g/dlのためRCC4単位を準備し外来で輸血を開始した。経過を以下に示す。

経過

10:45 RCC 2 単位開始、12:55 終了。
(輸血速度 2.2 ml/min)

13:00 RCC 2 単位開始、15:00 終了。
(輸血速度 2.3 ml/min)

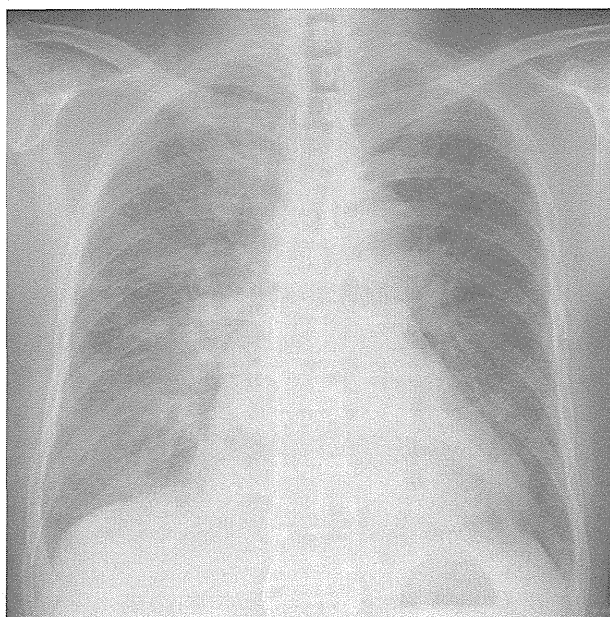
15:05 輸血終了直後より呼吸苦出現。
観察中のナースがすぐに対応した。

BT 36.4℃、 SPO2 82%、 血圧
185/109mmHg、 脈拍 122/分 整。

16:05 胸部レ線撮影。 両側肺うっ
血、心拡大 (図 2)

直ちに ICU 入院となり、マスクによ

胸部レ線 (図 2)



輸血終了時、両側肺うっ血を認める。

る BIPAP を開始された。利尿剤投与

(10mg) にて尿量確保されたが、呼吸

状態は改善しなかった。担当医は、輸

血後の急性呼吸障害と考え、持続する

呼吸困難に対してステロイド

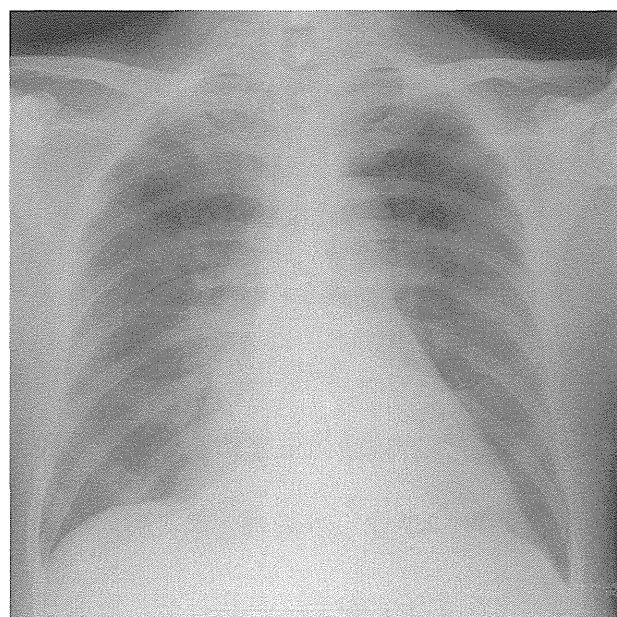
(1000mg) のパルス療法を開始した。

同時に施行した心臓超音波では、EF

76%、心房細動を認めたが、弁膜症は

認めなかった。心房細動のため、E/ε

の計測はできなかった。



48 時間後、改善した。

48時間後の胸部レ線で肺うっ血は改善した。輸血後呼吸障害発生の報告を日本赤十字血液センターに報告すると同時に検体を送った。検体検査の結果は表3のようであった。HLA抗

体陰性で、BNPが輸血前より高値、以前より心房細動があり潜在的な心不全状態と考えられ、TACOの疑いが高いと判断された。

血漿タンパク質欠損検査（輸血前）	欠損なし
NT-proBNP	前 840 p g/m l 後 751 p g/m l
抗HLA抗体検査（輸血前）	陰性
抗顆粒球抗体検査（輸血前）	陰性

表3 日本赤十字社での検査結果

5. 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のなかでは、輸血治療中のベットサイドの患者観察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

軽減するため重要である。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。非常に軽い前兆や軽度の呼吸苦から重症の心不全、生命危機的状態まで幅広い。これらの時相の変化は当然ながら輸血前の患者状態（特に心機能）、随伴疾患および輸