

## 心臓疾患における輸血とTACO

Blood transfusion and TACO in patients with cardiac disease



塩野 則次

Noritsugu SHIONO

東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科

◎心臓疾患患者では貧血が併存することが多い。輸血が必要となるケースも多く、TACOの発生が近年注目されている。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。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。また、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。



Key word : 輸血, TACO, 心臓疾患

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<sup>1)</sup>。アメリカ血液銀行協会(American Association of Blood Banks: AABB)のガイドライン<sup>2)</sup>によれば、血行動態が安定している入院患者に対してはヘモグロビン値7~8 g/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。わが国の指針では赤血球輸血トリガー値は7 g/dLでほぼ一致している。

また、AABBはヘモグロビン値だけでなく、貧血による臨床症状や全身状態も考慮した赤血球輸血を推奨している。わが国の指針も同様である。AABBでは赤血球輸血と他の血液製剤での副作用発症頻度が示されている。もっと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状態で、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年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。TACOはTRALIの鑑別疾患として重要であるが、輸血療法に伴う副作用としての病態として認識が高まっているといえる。

### 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には動脈瘤の破裂、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

表 1 ASC 137症例のプロフィール

	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*
BSA (m <sup>2</sup> )	1.56±0.22	1.64±0.19*
入院時 Hb (g/dL)	11.0±2.5	13.8±1.64
最低 Hb (g/dL)	8.5±1.1	11.2±1.9
Ejection Fraction (%)	45.8±13	52.2±15.3*
BNP (pg/mL)	616±835	256±5.5*

\* : p&lt;0.05.

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みられ、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めざす施設も多いが、高齢者の増加に伴って輸血を施行する症例がいぜん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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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。本稿では、①急性冠疾患症候群(acute coronary syndrome: ACS)に伴う貧血の治療、②慢性心不全に伴う貧血、の 2 つの項目について述べる。

### 急性冠疾患症候群(ACS)に伴う貧血治療

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やすく、狭心症が悪化する。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きわ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は、35 例では高齢者(71.1 歳 vs. 66.7 歳)、体格は小さく (BSA; 1.56 m<sup>2</sup> vs. 1.64 m<sup>2</sup>)、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; 11.0 g/dL vs. 13.8 g/dL) (最低ヘモグロビン; 8.5 g/dL vs. 11.2 g/dL)、心機能も低下していた (EF; 45.8% vs. 52.2%) (表 1)。

輸血を施行した 35 例で計 79 回の輸血を行った。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すると図 1 となった。EF と輸血トリガーヘモグロビン値は

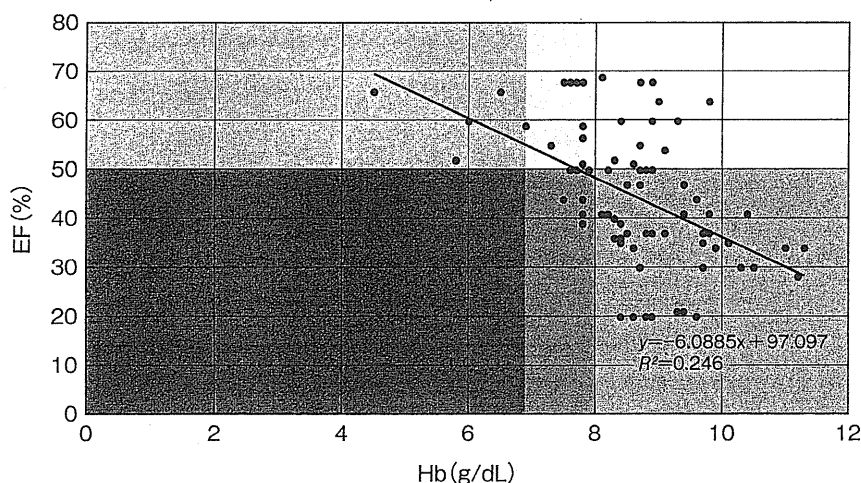


図 1 Ejection Fractionと輸血トリガー

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みられた。

このグラフに輸血指針のヘモグロビン値 7 g/dL, および AABB の 7~8 g/dL のラインを重ねてみると, 貧血症例, および EF 50% 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行われた.

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.

今回の症例のなかで, 貧血により胸痛が出現し, 輸血によって改善がみ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 6.0 g/dL で, 6 単位の RCC 輸血後ヘモグロビン値 8.3

表 2 AABBガイドライン<sup>2)</sup>

<p>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.</p>
---

g/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<sup>6)</sup>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 14 g/dL から 7.1 g/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 6.3 g/dL<sup>7)</sup>, 64 歳女性 7.7 g/dL<sup>8)</sup>, 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ようだ.

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 7 g/dL, AABB のガイドラインでは 7~8 g/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)がよいのか, はっきりとした結論は出ていない. AABB<sup>9)</sup>の推奨レベルはなく(表 2), 臨床症状や患者の状態を考慮して判断せざるをえない.

## 慢性心不全の貧血治療

心不全患者のおよそ15~30%は貧血である<sup>10,11)</sup>。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関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もっている。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関与している。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>12)</sup>らは、心疾患患者の貧血治療について以下のようにレビューしている。ヘモグロビン値閾値10 g/dLのリベラル閾値とより厳格な輸血方針閾値、8 g/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(10 g/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。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(10 g/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8 g/dL)に比較して低下させることはなかった。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(10 g/dL)は短期死亡率を低下しない。しかし、心血管イベントの発生は厳格輸血(閾値8 g/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(10 g/dL)は入院中の心筋梗塞の発生率を低下させる。厳格な輸血プロトコール(8 g/dL)で心疾患患者の早期死亡率が低下した。また、貧血患者に対する鉄剤投与は、日常生活のQOL改善、運動対応能力の改善に効果があった<sup>12)</sup>。

エリスロポ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。エリスロポ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(10 g/dL)のベネフィットがあるという報告もある。臨床症状や患者の状態で輸血を開始すべきで、とくに高

齢者や小児、低心機能の患者では輸血前の状態の把握(心機能・BNPなど)と輸血速度の慎重な管理が必要である。

## TACO

### 1. TACOの発生頻度

US Medicareの報告<sup>13)</sup>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。2000~2004年のデータでは、1,360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1,566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47,783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、Robinllard<sup>14)</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 4 mL/min、FFP、PLT 300 mL/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0.9 mL/min~48 mL/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、とく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2つの検体のアセスメントは有意義である。

### 2. 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つた。定期的に外来で輸血歴がある。ヘモグロビン値6.3 g/dLのためRCC 4単位を準備し外来で輸血を開始した。経過を以下に示す。

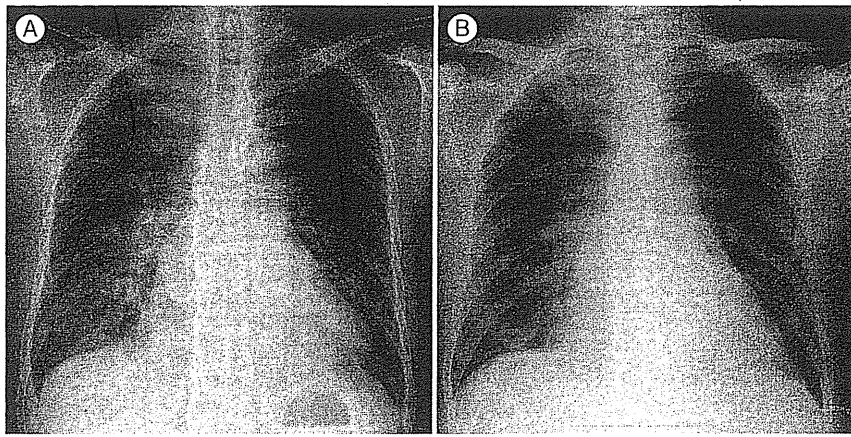


図 2 胸部X線

A : 発症直後. 輸血後呼吸困難, マスク BIPAP 開始.  
 B : 48 時間後. 肺うっ血消失.

### 経過

10 : 45 RCC2u 開始, 12 : 55 終了. (輸血速度 2.2 mL/min)

13 : 00 RCC2u 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. BT 36.4°C, SPO<sub>2</sub> 82%, 血圧 185/109 mmHg, 脈拍 122/min 整.

16 : 05 X 線撮影両側肺うっ血, 心拡大(図 2-A).

ただちに入院となり, マスクによる BIPAP を開始された. 利尿薬投与(10 mg)にて尿量確保されたが, 呼吸状態は改善しなかった. 担当医は輸血後の呼吸障害と考え, 持続する呼吸困難に対してステロイド(1,000 mg)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 EF76%, 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.

ステロイド開始後, 呼吸状態は改善し, 48 時間後の胸部 X 線で肺うっ血は改善した(図 2-B).

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.

表 3 日赤での検査結果

血漿蛋白質欠損検査(輸血前)	欠損なし
NT-proBNP	前 840 pg/mL 後 751 pg/mL
抗 HLA 抗体検査(輸血前)	陰性
抗顆粒球抗体検査(輸血前)	陰性

### 3. TACOへのアプローチ,

#### ベットサイドでの監視の重要性

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. 非常に軽い前兆から重症の心不全, 生命危機的状態までである. 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. 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欧米では確認されている. 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. したがって, 体温上昇や炎症反応のある患

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、①輸血を停止する。②そのほか維持輸液も停止する。③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。④利尿薬の投与、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・除水が有効となる場合もある。TACOの軽症の場合で治療が開始されて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

輸血の必要性和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、利尿薬投与を検討する。このようなことが重要なポイントであると思われる。

すでに述べたが、もっとも重要なことは輸血中の患者観察と輸血後のベットサイドの観察である。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、担当ナースに対してリアルタイムにコンピュータ支援下のアラート表示などを活用すると大きな助けになるであろう。

#### 文献/URL

- 1) 輸血療法の実施に関する指針(改訂版)/血液製剤の使用指針(改訂版), 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/teki-sei120319.html>

- 2) Carson, J.L. et al. : Red Blood Cell Transfusion : A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann. Intern. Med.*, **157** : 49-58, 2012.
- 3) Hamaguchi, S. et al. : Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcome inpatients hospitalized with heart failure in Japan.(JCARE-CARD). *Circ. J.*, **73** : 1901-1908, 2009.
- 4) Silverberg, D.S. et al. : Interventive iron in heart failure : beyond targeting anemia. *Curr. Heart Fail. Rep.*, **8** : 14-21, 2011.
- 5) Anker, S.D. et al. : Ferric carboxy maltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N. Engl. J. Med.*, **361** : 2436-2448, 2009.
- 6) 草間芳樹・他 : 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し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) Carson, J.L. et al. : Red blood cell transfusion, a clinical practice guideline from AABB. *Ann. Intern. Med.*, **157** : 49-58, 2012.
- 10) O'Meara, E. 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*, **113** : 986-994, 2006.
- 11) Anand, I.S. 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*, **112** : 1121-1127, 2005.
- 12) Kansagara, D. et al. : Treatment of anemia in patients with heart disease. *Ann. Intern. Med.*, **159** : 746-757, 2013.
- 13) Andrzejewski, Jr. C. et al. : How we view and approach transfusion-associated circulatory overload : pathogenesis, diagnosis, management, mitigation and prevention. *Transfusion*, **53** : 3037-3047, 2013.
- 14) Robillard, P. et al. : 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.

\* \* \*

## TRALI・TACOの鑑別診断と予防対策

TRALI and TACO : differential diagnosis and prevention



岡崎 仁

Hitoshi OKAZAKI

東京大学医学部附属病院輸血部

◎ TRALI と TACO は、呼吸器症状を呈する輸血副作用のなかでももっとも重篤なものである。輸血に伴い比較的早期に起きるアレルギー性の副作用による上気道狭窄はよく知られた副作用であるが、TRALI、TACO は時間的経過としては遅れて発症することが多い。大量の輸血の後だけでなく、1 バッグの輸血でも起こりうる。副作用の発症を見逃さないためには輸血中・輸血後の患者の観察を注意深く行う必要がある。



**Key Word** 輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO)、重篤輸血副作用、肺水腫

2004 年に TRALI (transfusion-related acute lung injury) の診断基準が定められ<sup>1)</sup>、TRALI の認識が高まってくるにつれて輸血の合併症である TACO (transfusion-associated circulatory overload) も、その臨床的特徴が似ているために血液センターへ報告されることが多くなってきている<sup>2)</sup>。TACO は、これまで輸血製剤に起因する副作用という観点でしか報告が行われなかったために副作用報告という形では表に出てこなかった。輸血の安全性向上・患者に対する不利益の排除という観点からすると、どちらも重要な副作用・合併症である。本稿では、TRALI と TACO の鑑別診断、TRALI の予防対策、および TACO の病態と予防対策について述べる。

管の透過性が亢進するのが非心原性肺水腫であり、毛細血管内皮細胞の機能的または物理的傷害が病変の主であり、肺胞腔内へ滲出液が漏れだす。心不全の結果による静水圧の上昇により肺毛細血管内の圧が上昇し、内皮細胞のバリア機能の破たんをきたし肺胞腔内に漏出液が漏れだすのが心原性肺水腫である。TRALI の場合は ARDS と同様、炎症を反映して肺胞洗浄液中に好中球が多くみられることが多いが、かならずしも TRALI に特徴的といえる所見ではない (心不全に細菌性肺炎を合併している場合など)。これら 2 つの機序が共存することもありうる。明確に TRALI と TACO を分けることはかなり難しい。実際にはどちらの因子の影響がより強いかを考慮して治療を行うしかないと思われる。

## 肺水腫の発症機序

鑑別診断については、肺水腫の発症の仕方に違いがあることを理解しなければならない。臨床的にはつきりと線が引けるかどうか、また、合併するような場合がないのかなどの批判はあるが、用語の定義上、非心原性肺水腫と心原性肺水腫は発症の機序が異なる。静水圧が上昇せずに肺毛細血

## TRALIとTACOの鑑別診断

TRALI も TACO も意識のある患者であれば症状としては咳・痰・息切れ・呼吸困難などを呈し、手術中であれば P/F ratio の低下をきたす。臨床的な鑑別の要点は表 1 にあるとおりであるが、典型的な場合を示している。個々の臨床例につ

表 1 TRALIとTACOの特徴<sup>3)</sup>

	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, 心音 S3 聴取(+/-)
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
PAWP	≤18 mmHg	>18 mmHg
肺胞滲出液	滲出液	漏出液
インアウトバランス	不定	イン>アウト
利尿薬への反応	ほとんどなし	あり
白血球数	一過性の減少	不変
BNP	<200 pg/mL	>1,200 pg/mL

いての判断は困難であることが多い<sup>3)</sup>。

TRALI の場合は肺胞腔内への滲出液の漏出によると思われる循環血漿量の減少に伴う血圧の低下がみられる。それに対して、TACO の場合は循環血漿量が過剰になっているため血圧の上昇がみられることが多いとされているが、心不全の機序

は患者によって異なるため、血圧は正常のことも低下することもありうる。

胸部聴診所見は、TRALI では下肺野中心に湿性ラ音が聞かれるのに対し、TACO では心不全のときと同様、喘鳴が聞かれることが多いが、湿性ラ音が聞かれることもある。

TRALI の場合、胸部 X 線写真上心拡大を認めず、肺野全体に浸潤影がみられる場合が多い。TACO の場合には、心陰影の拡大や肺門中心性の肺水腫、Kerley B line などがみられる。図 1 に簡単なシェーマを示すが、肺野全体に及ぶ肺水腫になってしまったり、胸部 X 線写真の撮影条件が悪かったり、判断が困難な場合もある。ここで問題となるのは、もともと心不全・心拡大がある患者に TRALI のような機序で肺水腫が起こった場合である。血管内皮細胞傷害の急性期のマーカーとして現在確立されているものがないため、肺の血管内皮細胞の障害を直接評価できない。そのため、心不全のマーカーである BNP、NT-proBNP を指標にするなどして心不全の悪化がないかどうかを判断材料にするしかないのが現状である。

もし患者の状態が許せば、胸部 CT を撮影すると有益な情報が引き出せる可能性がある。TRALI の場合は肺胞領域に広がる浸潤影がみられ、正常な部分と病変部が混在するような patchy な陰影を呈するのに対して、TACO の場合は肺門部中心に血管の周囲の浮腫がめだち、胸水がみられることも多い。

心エコーの所見では明らかな収縮能の低下が認

サイド  
メモ

TAD(transfusion associated dyspnea)

輸血中あるいは輸血後に呼吸困難を起こし、鑑別診断としてアナフィラキシーショック、TRALI、TACO、感染症、溶血性副作用のどの診断にも当てはまらない副作用の総称である。現時点で分類できないものを集めておくための、いわばゴミ箱的な分類である。このような分類をつくって報告例を収集しておくことは一見むだのように思えるが、実はとても大切なことである。薬剤の副作用一般にいえることではあるが、薬剤投与後に起こった副反応が投与された個人の体質によりおこる場合もあれば、薬剤それ自体の作用で起こる場合もある。輸血製剤はそれぞれ異なる個人から作製しており、患者と献血者の間の反応はきわめて個別に起こる作用の可能性もある。そのため製剤の不具合による副反応はいままで報告されたもの以外は見逃されやすい(ある程度の副反応は仕方がないという意識が医療関係者のなかにあるため)。血液製剤に限ったことではないが、薬害の被害拡大防止という観点から、輸血の際はいままで知られていなかった副作用が発生する可能性をいつも念頭に入れておく必要がある。



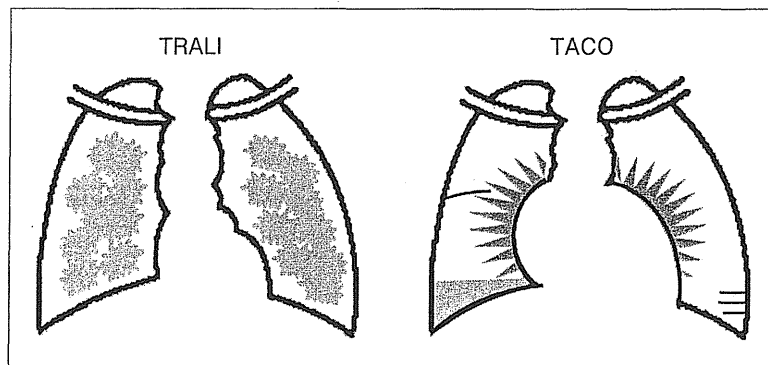


図 1 TRALIとTACOの典型的X線像のシェーマ  
著者作成.

められる場合には TACO(心不全)と診断できるが、EF が正常あるいは低下していない場合でも拡張障害型心不全(Heart Failure with preserved Ejection Fraction : HFpEF)の可能性を念頭におく必要がある。別稿に詳しく解説が載っているため詳細はそちらを参照されたいが、患者の高齢化に伴い拡張不全型心不全は注意しなくてはならない病態である(関連病態として、拡張不全型心不全;大西の稿参照)。病状が進んでくれば呼吸状態の悪化やその他の臓器不全による TRALI でも心機能の悪化は避けられないので、診断は心エコーを実施した時期も考慮されねばならない。

### 鑑別診断のための臨床検査

その場での鑑別診断には役に立たないが、疑わしい症例は TRALI の主要な原因と考えられている白血球抗体の存在を後から検査すべきである。現在の診断基準には含まれていないが、製剤中の白血球抗体の存在、患者白血球とのクロスマッチ陽性の所見は診断の補助となる<sup>4)</sup>。血液製剤が原因で TRALI を発症し、患者に何らかの被害が生じた場合、医薬品被害救済制度により患者が受けた被害に対し救済措置が受けられる場合があるので、TRALI の診断はあとからでもしておいたほうがよい。

さきにも述べたが、心不全のマーカーとして有用性が認識されている BNP, NT-proBNP は TACO と TRALI の鑑別に有用ではないかと考えられ、いくつかの臨床の研究がなされている<sup>5,6)</sup>。TACO の症例で上昇することは容易に想像できる。しかし、TRALI との鑑別診断を考えると輸血

前後の比でみるかぎり有用性は限定的であると思われる。ただし、輸血前の BNP, NT-pro BNP の値は TACO の症例では高い傾向にあり、このことは顕在性・潜在性にかかわらず輸血前の心機能が悪い患者に TACO が多くみられることを反映しており、輸血前のリスクの評価には役立つ可能性がある<sup>7)</sup>。

### TRALIの予防対策

TRALI の予防として、原因のひとつと考えられている白血球抗体(とくに HLA 抗体)を含んだ製剤を排除するため、血漿製剤について HLA 抗体を含む可能性が高い女性由来の血液を排除する方策がとられている。イギリスでは 2003 年より開始され、TRALI の症例は半分から 2/3 程度に減り<sup>8)</sup>、アメリカでも 2006 年ころより同様の措置がとられ、2008 年にはほぼ 100% 血漿製剤は男性由来となった。アメリカ赤十字社の調査では 2008 年と 2006 年を比較すると TRALI の症例は約 1/4 に減少し、効果があったことを証明している<sup>9)</sup>。ヘモビジランスによる統計ではどうしても報告バイアスがかかってしまうため、大規模な前方視的検証が行われ、TRALI のリスクが男性由来血漿優先製造の方策以後、約 1/3 に減少していることが判明している<sup>10)</sup>。逆にリスクは減少していないとする報告もある一方<sup>11)</sup>、最近 2 報のメタ解析の研究が行われ、やはり血漿製剤による TRALI のリスクは男性由来血漿導入により減少しているようである<sup>12,13)</sup>。ただし、供給に比べ需要の多い AB 型の血漿に関してはいまだに女性の血漿を使用しているため、TRALI のリスクが A, B, O 型の血

液に比べ約14倍も高いことが判明している<sup>14)</sup>。現在アメリカではAABBが血小板製剤に対するさらなるリスク低減策として、2016年10月までに男性由来あるいは直近の妊娠後のHLA抗体の検査が陰性であるドナーに限るという方策を導入することを血液センターに勧告した。日本でもFFP-LR240(400 mL 献血由来血漿)のみについては男性の比率をほぼ100%にすることに成功している。その他の製剤については現在のところ対策はとられていない。いわゆる抗体非依存性のTRALIに関しては発症機序についていまだ相対立する見解があり、対策はとられていない。TRALIをどのように定義するかという問題を含め、今後の検討課題である<sup>15)</sup>。

TRALIの治療についてはARDSと同様、呼吸管理が主体であり、ECMOなどを使い治療を行っている例も見受けられる(ARDSの病態については平田・竹田の稿、急性呼吸不全に対する治療については桑野・荒屋の稿参照)。

## TACOの病態と予防対策

TACOは心不全であるので基本的には利尿薬による治療がなされるが、重症化した場合には一般的なCCUでの心不全に対する治療が必要になる。TACOはどの年齢層の患者にも発生するが、高齢者に比較的多く、赤血球輸血がその原因となっていることが多いが、最近では血漿製剤の関与も指摘されている。

元来、赤血球製剤は新鮮凍結血漿、アルブミン製剤などと違い、蛋白含量が少ないため、膠質浸透圧を維持できないので、循環血漿量を保つには役にたたず、逆に心不全の患者においても安全に赤血球成分を補充できるともいわれているが、活動性の出血がない患者で、大量に早く輸血することはかならずしも安全とはいえない。それは循環血漿量の増加に対する代償機構が個人により異なり、腎機能障害の患者などではとくに低下していること、また、血液の粘度の上昇により心拍出量の低下が起こりうるなどによると考えられている。

また、最近ではTACOにもpro-inflammatoryな機序が関与しているのではないかとの議論もあ

る。保存前白血球除去によりTACOの頻度が減少したという報告もあり、また、TACOの症例で発熱が認められている<sup>16,17)</sup>。循環負荷がある症例でTRALIを起こすような白血球が関与する炎症による内皮細胞透過性亢進の機序が働けばTACOと判断されるかもしれないという側面もあり、TRALIの因子がすこし混じったTACOもありうると思ったほうがよいのかもしれない。

赤血球製剤の投与量に関しては輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針にあるとおりであるが、ヘモグロビン(Hb)値のみを指標として投与を決定するのではなく、循環血漿量の増加によるみかけのHbの低下を見逃すことなく、過剰輸血に注意して輸血を行うべきである<sup>18)</sup>。

赤血球製剤の投与速度に関しては、添付文書上、成人の場合は通常、最初の10~15分間は1分間に1 mL程度で行い、その後は1分間に5 mL程度で行うこととされており、AABBのテクニカルマニュアルでも最初の15分間は1分間に1~2 mL、その後は1分間に4 mLとしているが<sup>19)</sup>、その科学的根拠については薄弱である。心機能、呼吸機能、腎機能が低下している患者や、重症の貧血の患者、衰弱の激しい患者では1時間当り1 mL/kg(体重)を超えない速度で輸血するべきとされている。

小児においては、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2 mL/kg(体重)/hrの速度を目安とすること、さらに腎機能、心機能などの未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこととされている。高齢者についても添付文書に一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血することとの記載はある。

輸血に際しては、①輸血治療の必要性についての的確な評価および輸血前の患者の循環負荷の把握、②TACOの危険性が高い高齢者や小児、基礎疾患として心機能・腎機能低下がある患者において医師および看護師に対する注意喚起、③輸血の速度と量に関する適切な手順の整備、④必要最小単位ごとの輸血の必要性、または短期間における複数単位の輸血の回避、⑤輸血前の利尿薬の投与

の判断, などを考慮し, 輸血中の患者の状態の観察を怠らないことが重要である<sup>20)</sup>.

## おわりに

輸血感染症のスクリーニング技術の向上, GVHD 対策としての放射線照射などにより輸血の安全性は格段に向上したと考えられているが, いまだに重篤な副反応を引き起こすことがある. FDA では毎年輸血に関連する死亡例を収集しているが, TRALI, TACO による死亡例は最新の 2013 年の統計では 14 例と 13 例であり, 死亡例全体の半数を占めている<sup>21)</sup>. TRALI, TACO 対策はさらなる輸血の安全性を担保するために喫緊の課題である.

## 文献/URL

- 1) Kleinman, S. et al. : *Transfusion*, **44** : 1774-1789, 2004.
- 2) Popovsky, M. A. et al. : *Immunohematol.*, **12** : 87-89, 1996.
- 3) Skeate, R. C. and Eastlund, T. : *Curr. Opin. Haematol.*, **14** : 682-687, 2007.
- 4) Hashimoto, S. et al. : *Transfusion*, **50** : 2582-2591, 2010.
- 5) Tobian, A. A. et al. : *Transfusion*, **48** : 1143-1150, 2008.
- 6) Zhou, L. et al. : *Transfusion*, **45** : 1056-1063, 2005.
- 7) Li, G. et al. : *Transfusion*, **49** : 13-20, 2009.
- 8) Chapman, C. E. et al. : *Transfusion*, **49** : 440-452, 2009.
- 9) Eder, A. F. et al. : *Transfusion*, **50** : 1732-1742, 2010.
- 10) Toy, P. et al. : *Blood*, **119** : 1757-1767, 2012.
- 11) Clifford, L. et al. : *Anesthesiology*, **122** : 12-20, 2015.
- 12) Muller, M. C. et al. : *Transfusion*, **55** : 164-175, 2015.
- 13) Schmickl, C. N. et al. : *Crit. Care Med.*, **43** : 205-225, 2015.
- 14) Eder, A. F. et al. : *Transfusion*, **53** : 1442-1449, 2013.
- 15) Peters, A. L. et al. : *Blood. Rev.*, **29** : 51-61, 2015.
- 16) Andrzejewski, C. et al. : *Transfusion*, **52** : 2310-2320, 2012.
- 17) Blumberg, N. et al. : *Transfusion*, **50** : 2738-2744, 2010.
- 18) 輸血療法の実施に関する指針(改訂版)/血液製剤の使用指針(改定版). 平成 24 年 3 月一部改正)厚生労働省医薬食品局血液対策課, 平成 17 年 9 月.
- 19) Maynard, K. : Administration of Blood Components. In : AABB Technical Manual 18th ed.(ed. by AABB, Fung, M. K. et al.), Bethesda, 2014, pp.545-559.
- 20) Andrzejewski, C. et al. : *Transfusion*, **53** : 3037-3047, 2013.
- 21) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion : Annual Summary for Fiscal Year. 2013, 2014. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm391574.htm>

\* \* \*

