

## 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

鬼松 幸子<sup>1)</sup> 氏家 知佳<sup>1)</sup> 塩田 知里<sup>1)</sup> 山本 直子<sup>1)</sup> 船本 康申<sup>1)</sup>  
鎌田 壽夫<sup>1)</sup> 内田 立身<sup>2)</sup> 小河 敏伸<sup>3)</sup> 中橋 祥隆<sup>3)</sup> 本田 豊彦<sup>3)</sup>

輸血により急性呼吸障害が生じ、当初、輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) を疑ったが、精査の結果輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload : TACO) と診断された症例を経験した。症例は75歳男性、自宅にてタール便を認め当院の救急外来を受診、Hb4.3g/dlであったため照射赤血球濃厚液 (Red Cell Concentrates : RCC) 6単位の輸血を施行した。輸血開始3時間後に呼吸苦が出現、酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) が88%に低下した。酸素マスクを装着したが呼吸状態は改善せず、胸部X線検査で肺水腫の像を認めた。輸血開始から5時間後に挿管し、人工呼吸にしたところ SpO<sub>2</sub>は99~100%に安定したため輸血を続行し、約13時間後にRCCの輸血を終了し、Hb値は7.8g/dlに回復した。輸血後の心エコー検査で駆出率は31.31%に低下、NT-proBNPは9,200pg/mlに上昇しており心不全状態であった。輸血3製剤の検索で、抗顆粒球抗体および抗HLA抗体は全製剤陰性、患者血清中の抗体は、抗顆粒球、抗HLA、抗血漿蛋白抗体は全て陰性、また先天性の欠損蛋白もなくTRALIは否定された。TRALIとTACOは呼吸困難や肺水腫などの症候が共通し、両者が共存する可能性もあることから鑑別診断が非常に困難である場合が多い。本症例では定型的なTACOの経過をとっていた。

キーワード：輸血関連急性肺障害、輸血関連循環過負荷、肺水腫

### 緒 言

TRALIとTACOは、いずれも輸血中もしくは輸血後に重篤な呼吸困難や呼吸不全を来す致死的な輸血副作用として認識されている。両者の発生機序は明らかに異なるが、呼吸困難や胸部X線写真上の肺浸潤影 (肺水腫)などの症候が共通するためにしばしば混同されやすく<sup>1)</sup>、鑑別診断が困難である場合が多い。我が国では、2009年に日本赤十字社に報告された輸血副作用1,670例中、非溶血性副作用は1,541例で、そのうち呼吸困難は231例認められている<sup>2)</sup>。このうち、疑い例を含めTRALIは38例、TACOは31例で、いずれも頻度は低いが重篤な合併症であり、死に至ることから早期に適切な治療を開始することが重要となる。

我が国では本症の致死率や死亡数は明らかにされていないが、米国のFatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion (2009)には、輸血に関連した死亡のうちTACOが11%<sup>3)</sup>と報告され、また2010年に英国のSHOTシステムに報告されたTACOは40件で、そのうち死亡例は6件とされており<sup>4)</sup>、本

症は致死的な輸血副作用として認識すべき合併症である。しかしながら、わが国ではTRALI、TACOとも重篤な非溶血性副作用として周知されているとは言い難く、外科系や救急部門での認識度は高くない。とくにTACOについては、輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針 (第3版)にも記載がなく、2010年の第1回血液事業部会適正使用調査会で本指針に新たにTACOを追加する改訂案が出されているに過ぎず<sup>5)</sup>、総説の記述はあるものの<sup>1)6)</sup>具体的な症例報告はほとんどない。

今回我々は、輸血中に重篤な呼吸困難を来し、はじめTRALIを疑ったが精査の結果、TACOと確定診断しえた症例を経験した。本例は、重篤な非溶血性副作用としてのTACOの重要性を考える上で貴重な例と思われるのでここに報告する。

### 症 例

75歳男性。血液型はO型Rh陽性、不規則抗体陰性。既往歴：9カ月前に心筋梗塞。その時にRCC4単位の

1) 社医) 大樹会回生病院臨床検査部

2) 社医) 大樹会回生病院血液内科

3) 香川県赤十字血液センター

[受付日：2011年11月22日、受理日：2012年2月14日]

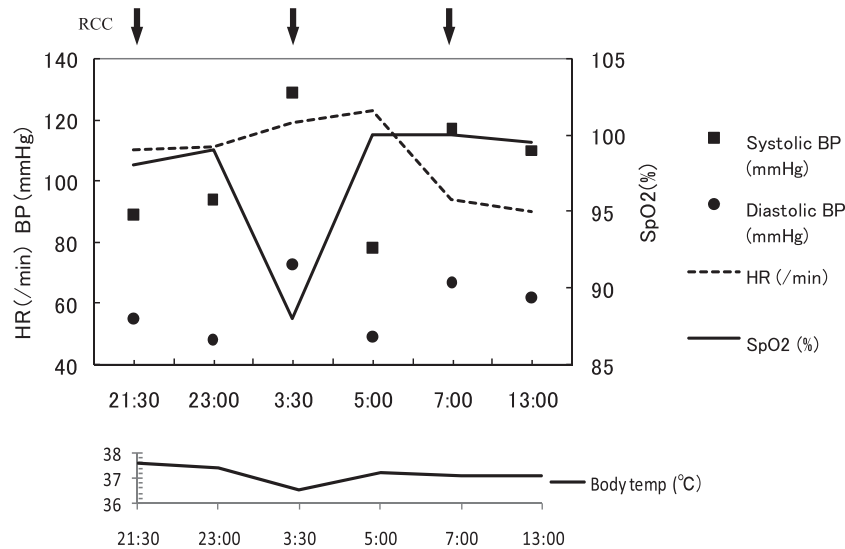
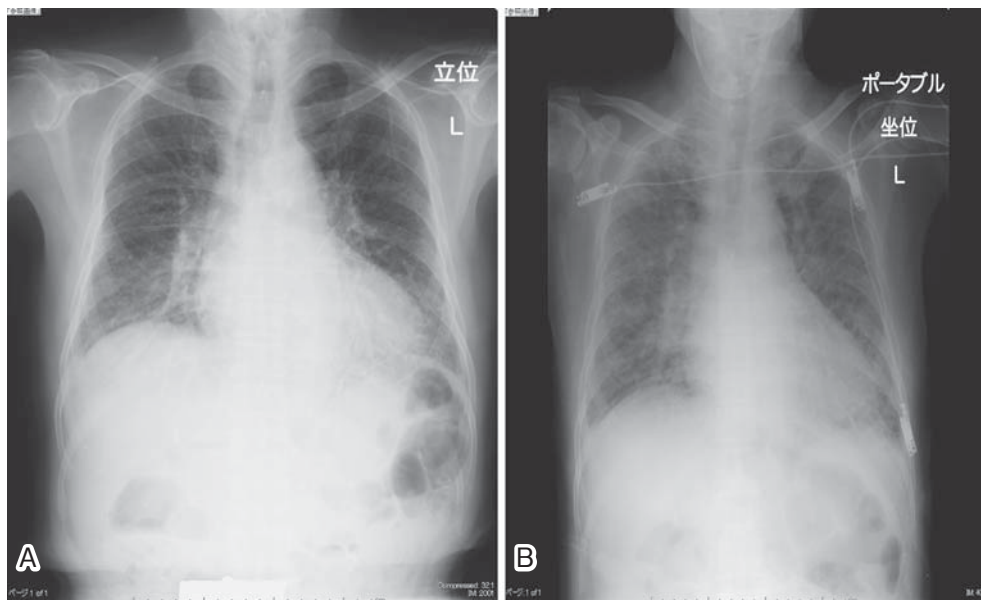


Fig. 1 Clinical course

BP: blood pressure, HR: heart rate, RCC: red cell concentrates

Fig. 2 Chest X-rays through the pre-and post-transfusion  
(A) pre-transfusion (B) post-transfusion

輸血がなされたが、輸血副作用は認められなかった。4カ月前に糖尿病性腎症と診断され、腎性貧血のためエリスロポエチン製剤 6,000 単位/2 週、投与されていた。

現病歴：2010 年 12 月 20 日、葬儀に参列中、全身倦怠感が強く当院救急外来を受診した。その日の昼に自宅にてタール便があり消化管出血が疑われ、重度の貧血を認めたため ICU に緊急入院し RCC6 単位の輸血を施行した。入院時、白血球数 5,900/ $\mu$ l、赤血球数  $159 \times 10^4$ / $\mu$ l、ヘモグロビン値 4.3g/dl、ヘマトクリット 13.6%、血小板数  $15.9 \times 10^4$ / $\mu$ l、BUN59.3mg/dl、Cr3.0mg/dl、CRP0.0mg/dl であった。入院時の心電図検査では陳旧

性心筋梗塞の所見を認めたのみであった。入院後の経過を (Fig. 1) に示す。

輸血開始から 3 時間後、2 単位の RCC を輸血し終わった頃に呼吸困難を訴え、SpO<sub>2</sub> が 98% から 88% に低下したため、酸素マスク 5l/min 投与を開始した。この時血圧は入院時に比し 130/70mmHg と軽度上昇、脈拍数は 110/min と増加していた。酸素投与開始から 30 分後さらに呼吸状態は悪化し、泡沫状の喀痰が吸引された。胸部聴診では肺水泡音様雑音を、胸部 X 線写真では両肺野の透過性低下を認めた (Fig. 2)。両肺野に肺水腫を来しており、輸血による急性肺障害が考えられたが、

Table 1 Result of echocardiography through pre- and post-transfusion

	Pre-transfusion	Post-transfusion	After 2 weeks
EF (%)	56.52	31.31	32.38
IVC (mm)	11.1	22.6	9.6
IVC Respiratory movement	+	-	+
MR	mild	moderate	mild

EF: ejection fraction, IVC: inferior vena cava, MR: mitral valve regurgitation

消化管出血が続き患者の循環血液量の保持を優先に輸血が続行された。利尿剤（ラシックス 1A）を投与し、輸血開始から5時間後に挿管し呼吸管理を行った。挿管後に SpO<sub>2</sub> は 99~100% に安定したため、全身管理をしながら約 13 時間後に全ての RCC を輸血し終え、ヘモグロビン値 7.8g/dl に回復した。

輸血前後の心臓エコー検査の結果を比較したところ (Table 1)、輸血後に左室駆出率は低下、下大静脈は拡大し呼吸変動がほとんど見られないことから中心静脈圧の上昇が推察された。また僧帽弁の逆流も増悪しており心不全状態であることが判明した。

輸血から3日後には呼吸状態が安定してきたため抜管した。消化管出血部位の検索のために行った上部内視鏡検査では異常は認められなかった。下部消化管検査で Bauhin 弁より肛門側に毛細血管拡張が見られ、ここから出血した可能性が考えられたがすでに止血状態であった。利尿剤投与により輸血から2週間後の心エコー検査で、左室駆出率は 32.38% とあまり回復していなかったが、下大静脈径は 9.6mm に収縮し呼吸性変動も認められるようになり、右心不全は回復していた (Table 1)。さらに輸血から4週間後には肺水腫・心不全ともに回復したため退院した。

### 原因検索

日本赤十字社への副作用報告に基づき、発症前後の患者血液と輸血された3製剤のパイロットチューブを香川県赤十字血液センターに送付して原因の検索を依頼した。

1. 抗血漿蛋白抗体 (ELISA 法, ウエスタンブロット法): IgA, C4, C9, ハプトグロビン, セルロプラスミン,  $\alpha$ 2-マクログロブリンに対する抗体は、患者検体でいずれも陰性であった。

2. 血漿蛋白欠損検査 (ネフェロメトリー法, ELISA 法): IgA, C4, C9, ハプトグロビン, セルロプラスミン,  $\alpha$ 2-マクログロブリンの有無を患者検体について確認したところ、いずれも陽性であった。

3. HLA 検査 (FlowPRA Screening Test: One Lambda, CA, USA): 患者検体及び輸血用製剤3本ともにクラス I, クラス II 抗体は全て陰性であった。

4. 抗顆粒球抗体検査 (フローサイトメトリー法): 患者検体及び輸血用製剤3本ともに顆粒球に対する抗体は存在しなかった。

5. N-terminal prohormone BNP (NT-proBNP) (ELISA 法): 輸血前後の患者血液にて実施したところ、輸血前に 5,580pg/ml であったのが輸血後 9,200pg/ml に上昇していた。

本症例では患者検体および輸血用製剤全てにおいて免疫学的検査で異常を認めず、TRALI は否定された。一方、患者に糖尿病性腎症・心筋梗塞の既往があり、輸血後に NTproBNP が上昇し、さらに心臓エコー検査で心不全が証明されたことから TACO と確定診断した。

### 考 察

輸血副作用として急性肺障害がおこることは 1950 年ごろから知られていたが、1985 年、Popovsky<sup>7)</sup> によって TRALI の臨床像が明らかにされ、死亡率が 5~10% と高いことから注目されるようになった。その後 TRALI の診断に際して鑑別すべき病態として TACO が取り上げられるようになった。

TACO は輸血副作用というよりは輸血の速度や量による循環負荷の問題と考えられ、日本赤十字社に報告されていなかった病態であった<sup>8)</sup>。現時点では、日本輸血・細胞治療学会からの「輸血療法の実施に関する指針」にも TACO の病態についての記載はない。2010 年に行われた第 1 回血液事業部会適正使用調査会で本指針に新たに TACO を追加する改訂案が出されているが<sup>9)</sup>、今のところ改訂版は発刊されておらず、医療従事者に本症の病態概念があまり認識されていないと思われる。しかし、TRALI が輸血副作用として認識されるようになり、臨床症状が似ているために TACO を TRALI ではないかと報告することが増えたためか<sup>8)</sup> 近年報告数は増加している。

一方 TRALI は急性呼吸障害、両側肺水腫、低酸素血症、発熱、低血圧などが輸血後 6 時間以内に現れることから、早期の診断が重要になる。その際、輸血に伴う循環負荷 (TACO) が常に鑑別の問題になる。TRALI は血管内水分量が減少している場合が多く TACO は逆に血管内水分量が増加しているため、治療上において

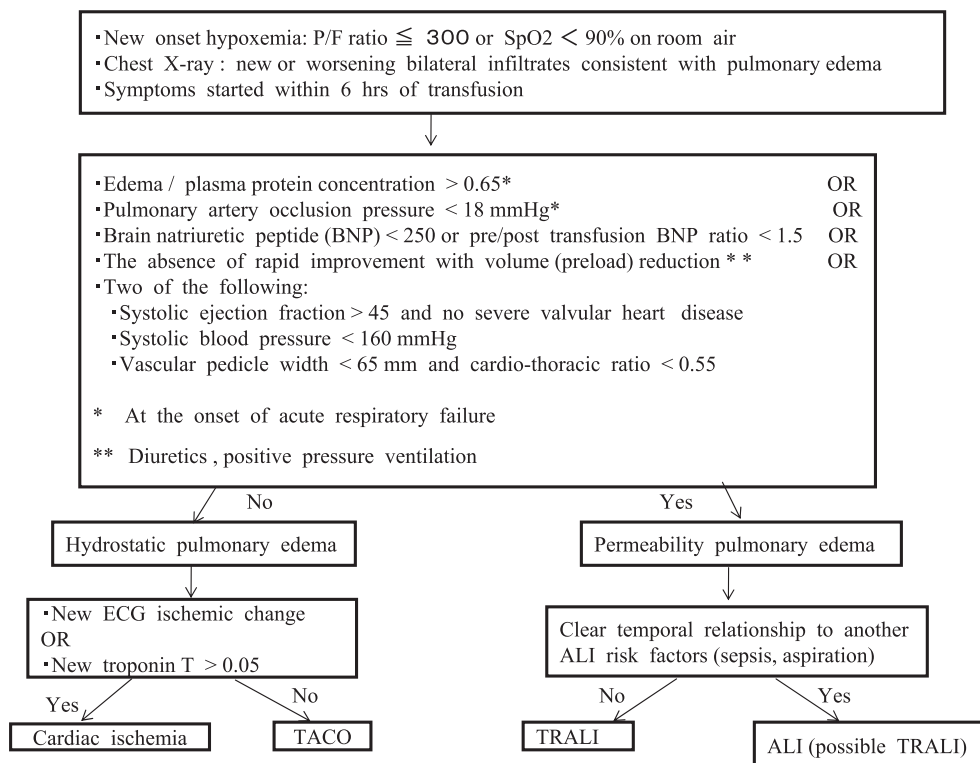


Fig. 3 Approach to post-transfusion acute pulmonary edema  
(Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD: Crit Care Med 2006; 34: S109-113)

も鑑別診断は重要となってくる<sup>1)</sup>。

TRALIは2004年に診断基準の推奨案が提唱され<sup>9)</sup>、抗白血球抗体が発症に関与する免疫学的TRALIの多くは、経産婦女性由来の輸血用血液が原因であることからFFPに関しては、日本の場合2003年から男性ドナー由来血漿製剤の優先的使用が実施されている<sup>8)</sup>。

また日本では現在、TRALIを起こしたドナーの血液に関しては輸血には使用しないことになっており<sup>8)</sup>、こうした輸血用血液製剤の調査の進歩により、近年TRALIは減少している<sup>10)</sup>。

他方、TACOについては日本輸血・細胞治療学会に報告されている発生頻度は0.01~0.02% (ヘモビジランス)、0.28% (ICU患者)とされている<sup>3)</sup>。実際に2006年から2009年の4年間に日本赤十字社によってTACOと判断された症例(疑い例を含む)は94件あり、男女比は50:44、平均年齢72歳、原因製剤は赤血球製剤79件、血小板製剤14件、血漿製剤7件(重複あり)であった<sup>3)</sup>。TACOの発症要因としては、患者側要因として年齢、心肺機能、腎機能など、輸血製剤側の要因として、輸血製剤(RCCが多いなど)、輸血速度、輸血量などが考えられる。本症例では、輸血の使用法(輸血速度や量)は適正であった。患者が75歳と高齢で、かつ心筋梗塞や糖尿病性腎症の既往もあることから、患者側の要因により発症したと思われる。

日本では本症の致死率や死亡数は明らかにされてい

ないが、先述したように米国では11%であり<sup>3)</sup>、2010年に英国で報告された死亡例は6件で<sup>4)</sup>、本症は致死的な輸血副作用として認識すべき合併症である。また本症は、小児・高齢者や重症患者(ICU入院患者)での発生頻度が高く、本症を発症し死亡した症例は死因のほとんどが患者の原疾患である<sup>10)</sup>という見解もあり、TACO本来の致死率とは言えないかもしれない。

本症は現時点でコンセンサスの得られた定義はなく<sup>3)</sup>2007年から国際輸血学会(ISBT)のヘモビジランス部会で暫定的に定めた定義が診断基準の目安として推奨されている<sup>1)</sup>。本症の診断は、①急性呼吸不全②頻脈③血圧上昇④胸部X線上の急性肺水腫または肺水腫の悪化⑤水分バランスの超過の5項目中、4項目以上が輸血中もしくは輸血後6時間以内に認められたときに考慮するべきとなっており、またBNPの上昇は本症の診断を支持するとされている。本症例においても①~④に当てはまる症状が認められ、TACOの診断に矛盾しない臨床経過であった。しかしながら、①②④はTRALIと共通する症候であり、またTRALIの15%に高血圧を認めるという報告もある<sup>11)</sup>。こういった背景からTRALIとTACOは鑑別に苦慮することがあり、両者を鑑別するにはGajicらのフローチャート<sup>12)</sup>(Fig.3)で示されたようにBNPなどの生化学的なアプローチが役立つとされている<sup>13)14)</sup>。本症例においても、SpO<sub>2</sub>の低下、両側肺水腫の所見、輸血後6時間以内の発症に合致し、

血漿蛋白の低下, エコー上の中心静脈圧の上昇があり心胸比 0.55 以上, 利尿剤が有効であったこと, かつ心電図上虚血性変化が認められなかったことからフローチャート上からも TACO が考えられる。しかしこのフローチャートに示されている全ての鑑別項目をその場で把握しえない状況であることの方が多い。また TACO の診断に有用とされる BNP, NT-proBNP も自施設で測定していないことが多く, 報告件数が少ない理由になっているのかもしれない。

本症例が輸血前から心不全状態にあった可能性については, 患者本人が救急外来を受診するまで通常の日常生活を行っており, 入院時の心電図所見が陳旧性心筋梗塞のみであること, EF, IVC が各々 55% 以上, 10~15mm とされる正常範囲<sup>15)</sup>内にあり, IVC 呼吸変動を有していたこと, 腎不全の際の NT-proBNP のカットオフ値が 8,000pg/ml<sup>16)</sup>との報告があり輸血前はカットオフ値以下であったことなどから輸血前の心不全状態の診断は得られていない。

輸血副作用発生時の対応方法は日本輸血・細胞治療学会の輸血副作用対応ガイドに具体的に示されており, それによると TACO や TRALI が疑われた場合は直ちに輸血を中止するとされている<sup>3)</sup>。

本症例は消化管出血後に救急入院しており正確な出血量は不明であったが, 入院時 Hb4.3g/dl であったことから相当量の出血があったことが推定される。5,000 ml 以上の大量出血が発生した場合の死亡率は 15.6%, 最低 Hb 濃度が 5g/dl 未満の症例は 17.0% という報告もあり<sup>17)</sup>, 本症例の救命のためには循環血液量の保持が最優先に考えられ, 主治医としては輸血を続行せざるをえない状態であった。大量出血時には輸血でしか救命できない症例があるのは確かな一方, RCC 輸血により死亡率, 感染症発生や悪性腫瘍再発, 急性肺障害などのリスクが高まることも明らかとなっている<sup>17)</sup>。本症例のように重度の貧血患者が輸血により重篤な輸血副作用を発症した場合, どちらの治療を優先するかは主治医の判断に委ねられるが, 今回の症例は迅速かつ的確な主治医の判断により患者を救命しえた貴重な症例であった。

本論文の要旨は第 56 回日本輸血・細胞治療学会中国四国支部例会 (2011 年 9 月) で報告した。

## 文 献

- 1) 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害と輸血関連循環負荷の診断. 検査と技術, 38: 861—865, 2010.
- 2) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課: 赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用—2009—, 輸血情報 1010-126.

- 3) 日本輸血・細胞治療学会: 基準/ガイドライン, <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/> (2011年10月現在).
- 4) British Blood Transfusion Society: Transfusion-associated Circulatory Overload (TACO). Annual Report 2010, Serious Hazards of Transfusion Steering Group, Manchester, 2011, 95—101.
- 5) 厚生労働省/血液事業部会適正使用調査会 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000h6ug.html> (2011年10月現在).
- 6) 津野寛和, 高橋孝喜: 輸血関連急性肺障害. Anesthesia 21 Century, 10: 45—50, 2008.
- 7) Popovsky MA, Moor SB: Diagnostic and pathogenic consideration in transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 25: 573—577, 1985.
- 8) 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害. 日集中医誌, 15: 291—300, 2008.
- 9) Kleinman S, Caulfield E, Chan P, et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion, 44: 1774—1789, 2004.
- 10) Li G, Rachmale S, Kojicic M, et al: Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patient. Transfusion, 51: 338—343, 2011.
- 11) Popovsky M: Transfusion-associated circulatory overload: the plot thickens. Transfusion, 49: 2—4, 2009.
- 12) Gajic O, Gropper MA, Hubmayrer RD: Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate Transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. Crit Care Med, 34: S109—113, 2006.
- 13) Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al: The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. Transfusion, 49: 13—20, 2009.
- 14) 飯島毅彦: TRALI の現状と対策. 麻酔, 56(増刊): S12—S19, 2007.
- 15) 大木 崇: 心エコーポケットノート, 第3版, アスリード, 東京, 2009.
- 16) 蔦谷知佳子, 對馬 恵, 寺山百合子, 他: 血液透析の NT-pro BNP 濃度測定の有有用性—心電図所見からの検討—. 透析会誌, 43: 633—640, 2010.
- 17) 坂口嘉郎: 大量出血に対する輸液・輸血療法の実際と問題点. Anet, 15: 3—6, 2011.

## **A CASE OF GASTROINTESTINAL BLEEDING RESCUED FROM TRANSFUSION-ASSOCIATED CARDIAC OVERLOAD (TACO) WITH ACUTE SEVERE RESPIRATORY DISTRESS AFTER TRANSFUSION OF RED CELL CONCENTRATES**

*Sachiko Onimatsu<sup>1)</sup>, Chika Ujike<sup>1)</sup>, Chisato Shiota<sup>1)</sup>, Naoko Yamamoto<sup>1)</sup>, Yasunobu Funamoto<sup>1)</sup>,  
Toshio Kamata<sup>1)</sup>, Tatsumi Uchida<sup>2)</sup>, Toshinobu Ogou<sup>3)</sup>, Yoshitaka Nakahashi<sup>3)</sup> and Toyohiko Honda<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>Department of Laboratory Medicine and Transfusion Medicine, Kaisei Hospital

<sup>2)</sup>Department of Hematology, Kaisei Hospital

<sup>3)</sup>Kagawa Red Cross Blood Center

### **Abstract:**

We report a case of TACO with acute severe respiratory distress which was differentiated from TRALI by clinical and laboratory data. A 75-year-old male with tarry stool was admitted to the ICU in our hospital.

As his hemoglobin value (Hb) was 4.3 g/dl, 6 units of red cell concentrate (RCC) were transfused. Acute respiratory distress appeared 3 hours after the RCC infusion. O<sub>2</sub> saturation (SpO<sub>2</sub>) was 88% and a chest film revealed pulmonary edema. He was intubated after 5 hours from the beginning of transfusion and SpO<sub>2</sub> improved up to 99~100% on controlled respiration. His Hb improved to 7.8 g/dl at the end of transfusion. In laboratory data after the transfusion, cardiac decompensation was evident, with 31.31% cardiac output and 9,200 pg/ml NTproBNP. Anti-neutrophilic antibody and antiHLA-antibody were negative in 3 transfused RCCs. In patient plasma, no antineutrophilic, antiHLA-antibody or anti-serum-protein was recognized. Although it is difficult to distinguish between TACO and TRALI because of their common clinical symptom, such as respiratory distress and pulmonary edema, the diagnosis of TACO was obtained by clinical symptoms and laboratory data in this case.

### **Keywords:**

transfusion-related acute lung injury (TRALI), transfusion-associated circulatory overload (TACO), pulmonary edema