

TACOの予防：週末TACOとIsovolemic Transfusion

松崎 浩史 石井 恵美 小田 秀隆

輸血関連循環過負荷 (TACO) は 1985 年に Popovsky が, 赤血球 (RBC) 輸血では稀な事象ではないことを報告して以来, 医療者への教育の重要性が強調されてきた. 2012 年, 血液事業本部は輸血副作用報告に基づく TACO 症例の検討を開始し, TACO は抗がん剤による心抑制状態や慢性貧血に対する輸血で発生しやすいことを注意喚起した. 一方, 福岡県赤十字血液センターでは, TACO は週末に多いとの認識があった. そこで, 血液事業本部が 2015 年までに TACO と評価した 162 例について検討した. 162 例の TACO 発生曜日は, 月曜から順に 17, 26, 28, 27, 32, 22, 10 例で, RBC 供給量は週末に向けて減少することから, 土曜の TACO/RBC 比率は月曜の 3.5 倍になった ($p < 0.01$). 週末に TACO が発生しやすいことは想像し得ることであり, 「週末 TACO」という言葉で注意喚起を促したい. また, 臨床医は輸血で上昇するヘモグロビン値には注目するが, 同時に投与する水分への関心は低い. 輸血は明らかに水分負荷であり, TACO の予防には輸血前に患者の状態を把握し, その背景と病状によっては利尿剤を使用して負荷した水分を積極的に排泄することが重要である. そこで, 輸血前後で体内の水分バランスを同等に保つことを「Isovolemic Transfusion」と表現して更なる注意喚起としたい.

キーワード：輸血関連循環過負荷, 輸血, 呼吸不全

はじめに

輸血関連循環過負荷 (TACO) は 1985 年に Popovsky が, 赤血球 (RBC) 輸血では稀な事象ではないことを報告して以来, 医療者への注意喚起や教育の重要性が強調されてきた¹⁾²⁾. わが国でも研修医は, 高齢者や心機能の悪い患者の輸血後には呼吸不全が発生しやすいと, 先輩医師から教わっていたと記憶する. Popovsky は, TACO の頻度が, 私たちが考えている以上に多いことを警告したのであるが, 残念ながらその警告は今も生きている.

そこで, 本稿では臨床医に TACO の危険性をわかりやすく教育することを念頭に, TACO の診断, 症状, 治療, 注意すべき背景因子を振り返り, 週末に TACO が発生しやすいこと, 利尿剤投与で TACO を予防することについて述べる.

TACO の診断基準

TACO は, 輸血による水分負荷が患者の水分処理能力を超えた結果として発生する. そして, TACO の診断は, 呼吸不全があったこと, 輸血による循環過負荷があったこと, 両者が関連していることで行われる. 現在, 広く知られている TACO の診断基準には, 国際輸血学会 (ISBT) とアメリカバイオビジランス (NHSN :

National Healthcare Safety Network) の基準³⁾⁴⁾, 厚生労働省研究班 (田崎班) のガイドラインがある⁵⁾. これらの TACO の診断に用いられる指標はほぼ同じであるが, 指標の基準値や考え方には多少の違いがある. 血液事業本部では 2012 年 4 月から TACO 診断基準検討会を設けて, 輸血副作用報告に基づく TACO 症例の検討を開始した. 本検討会では確実な TACO 症例から, 潜在する TACO のリスクを見出すことを目的としたため, 評価基準は除外基準を設けるなどして厳しいものとなっている⁶⁾. それでも, TACO と判断される症例は年々増加している (Fig. 1).

TACO 発生率を他施設と比較したり, 経年的に観察したりするには一定の基準 (hemovigilance criteria) が必要である. しかし, その輸血が「過剰な」負荷であったか否かは, 患者の持つ固有の背景なども関係するため, 定められた基準にあてはまらないことがある⁵⁾⁷⁾⁸⁾. また, TACO 症例を漏れなく収集しようとする, 「過負荷」の基準は広くとることになり, 基準の作成目的によっては基準値には微妙な違いが生じる. 輸血終了から呼吸不全発生までの時間も, 一般的には 6 時間以内とされるが, 12 時間, 24 時間後に TACO が発生することもある³⁾⁴⁾⁹⁾.

水分負荷で呼吸不全がおこるのは, 絶対的, 相対的

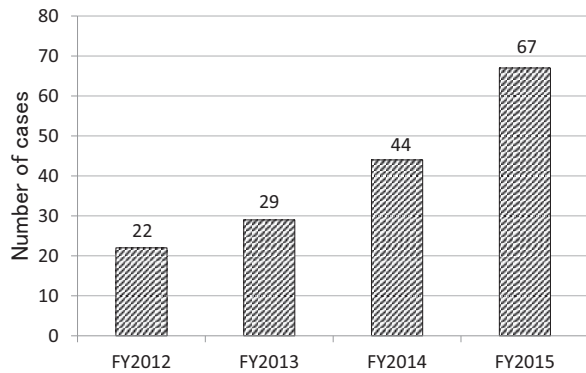


Fig. 1 The number of TACO cases estimated by the established diagnosis criteria in the Japanese Red Cross

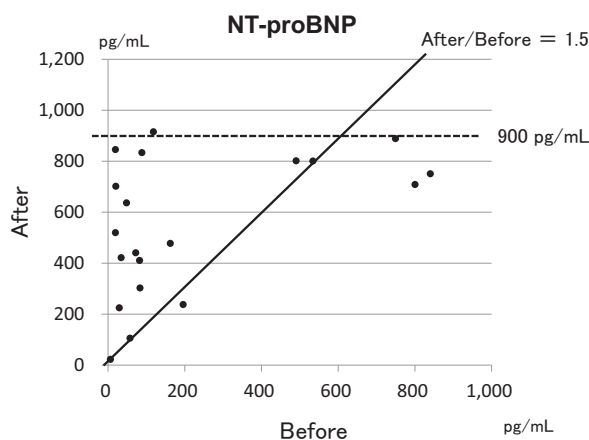


Fig. 2 NT-proBNP after transfusion in cases with NT-proBNP below 1,000pg/ml before transfusion. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

心不全である。近年、客観的な心不全の指標には NT-proBNP の値が利用され¹⁰⁾、それがわかれば、TACO の診断は一見容易なことのように思われる。BNP, NT-proBNP の値については、NHSN の診断基準では BNP の上昇と言うに止めているが⁴⁾、ISBT では輸血後に輸血前の 1.5 倍となることを指標としており³⁾、田崎班のガイドラインでは輸血後の値が 900pg/ml 以上であることを目安としている⁵⁾。血液事業本部に報告された TACO 症例を検討すると、輸血前に心不全がない例では TACO を発症しても NT-proBNP 値が 900pg/ml を超えないことがあり (Fig. 2)、輸血前の NT-proBNP 値が高い例では輸血後にその値が 1.5 倍まで上昇しないこともある (Fig. 3)。このように、hemovigilance criteria と一致しない、臨床的診断 (clinical diagnosis) による TACO は少なくないと推測される⁸⁾。

TACO の症状と治療

TACO の臨床所見は水分過負荷による呼吸不全の症

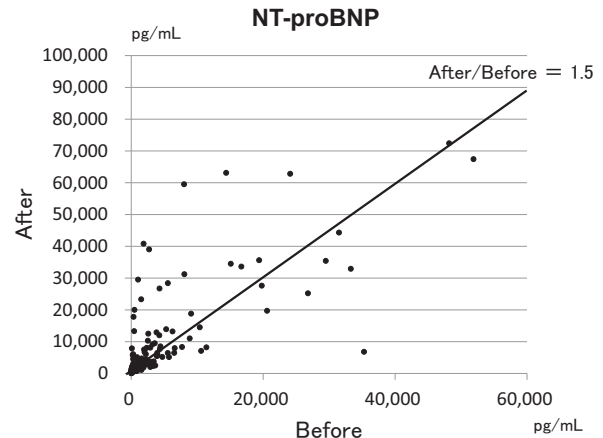


Fig. 3 NT-proBNP after transfusion in all cases

状であり、呼吸促拍、湿性ラ音、頻脈、血圧上昇、脈圧増大などがあげられる。検査所見では SpO₂ の低下、肺門中心性肺うっ血像、心拡大、CVP や NT-proBNP 値の上昇などである⁷⁾。治療には利尿剤、酸素投与、重症に至れば人工呼吸管理を必要とするが、これらは一般的な肺水腫の所見や治療と変わらない。TACO 診療上の問題は、TACO が予期しない呼吸不全であることから、診断と治療が遅れることである。よって、TACO の予防には、「TACO を予想すること」が重要になる。

TACO の背景因子

血液事業本部では過去 99 例の TACO 症例の検討から、抗がん剤による心抑制状態と慢性貧血に対する輸血で TACO の発生が多いことを注意喚起した¹¹⁾。

このたび、2016 年までに報告された 162 例の TACO 症例のうち未成年の 5 例 (ランゲルハンス細胞組織球症 3 カ月、脾血管腫 1 歳、脳腫瘍 2 歳、神経芽腫 5 歳、急性白血病 9 歳) を除く 157 例について検討すると、血液がん以外の成人担癌患者の TACO は 37 例と最も多く (Fig. 4)、その中には子宮がん 6 例、胃がん 6 例、乳がん 4 例、肺、腎、大腸、膵がん各 3 例などが含まれていた。そして、子宮がんや乳がんでは消化器がんや血液がんが発生する TACO よりも平均年齢が低い傾向がみられた (Table 1、子宮がんや乳がん 63 ± 11 歳、消化器がん 73 ± 9 歳、血液系がん 67 ± 15 歳)。年齢が若く当初は心不全がない患者でも、抗がん剤治療によって貧血が進行するような場合には、心抑制もおこっている可能性を心にとめておく必要がある¹²⁾。

血液及び造血管器疾患における慢性貧血患者への輸血で発生した TACO は 30 例であった (Fig. 4)。特に、高齢者では心筋の肥大や線維化が左室拡張能を低下させ¹³⁾¹⁴⁾、適正と思われる輸血量、輸血速度でも心不全となることがある⁵⁾⁷⁾⁸⁾。また、慢性心不全には貧血とともに体内水分量が増加していることも知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。

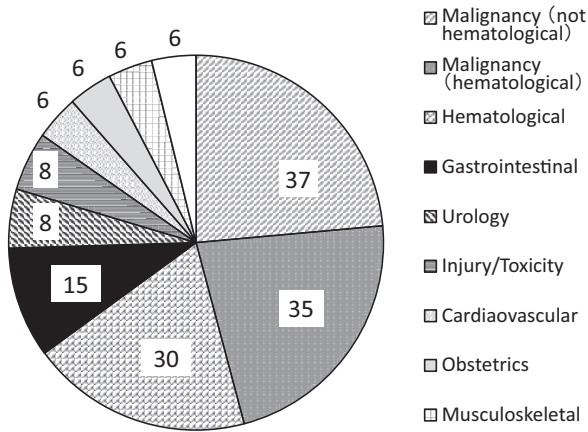


Fig. 4 Classification of adult TACO cases. The other five children presented with histiocytosis (3 months), hemangioma (1yo), brain tumor (2yo), neuroblastoma (3yo), and leukemia (9yo).

Table 1 The age of TACO cases in adult malignant disease

Malignancy	No. cases	Age (yo)	Range (yo)
Gynecological, breast	10	63 ± 11	45-80
Gastrointestinal	16	73 ± 9	58-88
Hematological	35	67 ± 15	29-94

慢性貧血患者へのRBC輸血では適正とされる輸血でも、予想以上の水分負荷になることに注意しなければならない。

週末 TACO

さて、福岡県赤十字血液センターでは「TACOは週末に多い」と言い慣わされてきた。医師が休日でも平日同様に勤務している大病院では考えにくい事かもしれないが、中小の病院では週末には患者の観察が手薄になるなどして、TACOが発生しやすいことは想像し得ることである。そこで、前記の162例についてTACOの発生曜日を検討すると、月曜から順に17例、26例、28例、27例、32例、22例、10例と、確かにTACOは週末に多く発生していた。また、RBC供給量は週のはじめに多く、週末に向けて減少することから、2016年度のRBC供給量をもとに各曜日のTACO/RBC比率を算出すると(Fig.5)、TACO/RBC比率は月曜から徐々に上昇し、土曜には月曜の3.5倍になった(p<0.01, t検定)。なお、患者の輸血前ヘモグロビン値、輸血速度、輸血後TACO発症までの時間は、月曜と各曜日の間に差はなかった(データ未提示)。

本検討では、TACO症例が自主報告であることやRBC使用量を2016年度のRBC供給量で代用していることに問題はあがるが、週末の輸血では患者の観察を疎かにしてはならないことを「週末TACO」という言葉で注

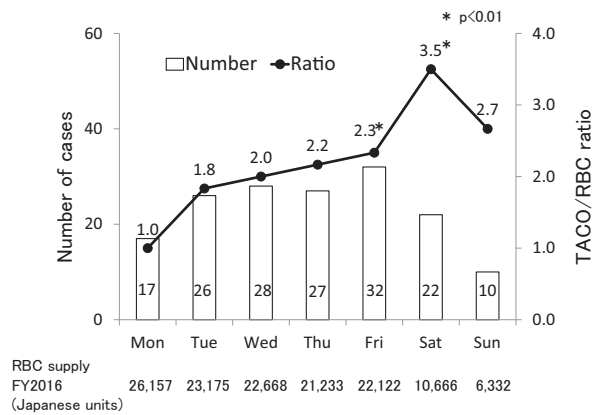


Fig. 5 The TACO/RBC ratio on each day of the week. The TACO/RBC ratio increases gradually towards the weekend and the ratio on Saturday is 3.5 times higher than that on Monday. RBC: red blood cell, TACO: transfusion-associated circulatory overload

意喚起したい。

Isovolemic Transfusion

TACOは早期発見、早期治療が重要である。輸血は補充療法であることが周知され、臨床医はRBC輸血を単に「ヘモグロビン値の補正」と考える傾向にある。輸血は取りも直さず水分負荷であり、輸血を受ける患者には多かれ少なかれ、必ず循環負荷(=TACOのリスク)が起きている。となれば、例えば外科医が、これから行う手術に患者が耐えられるかどうかを考えるように、輸血を行う前には輸血が患者の呼吸、循環に影響しないかを評価する習慣が必要ではないだろうか。輸血前の患者の状態を超音波検査やレントゲン検査、静脈圧モニターなどの機器を使って調べる方法もあるが、臨床医には皮膚の緊張(turgor)、下肢や背部の浮腫、心臓、肝臓の打診、視診による頸静脈怒張の程度、心音・呼吸音の聴診など、診察で患者の状態を把握することを奨めたい⁵⁾。

とはいえ、そのような努力を行っても、先に記したように高齢者では僅かの水分負荷で心不全をおこすことがある。そのため、TACOを的確に予想することは必ずしも容易ではない⁵⁾。輸血の目的は血液成分の補充ではあるが、輸血用血液は血液成分以外に水分という心機能にとって「有害な」物質を含む医薬品とも言える。そのため、輸血で負荷した水分を利尿剤で積極的に排泄することは理に適ったTACO予防法と言える¹⁷⁾¹⁸⁾。アルブミン製剤を投与する時に利尿剤を併用することはよくあることである。輸血においても患者の背景と病状によっては利尿剤を使用し、輸血前後で体内の水分バランスを同等に保つことを「Isovolemic Transfusion」と表現し、TACO予防の注意喚起としたい。

最後に

TACOが発生しやすい背景として、抗がん剤治療中や慢性貧血に対する輸血のほかに、人手の少ない週末の輸血にも注意が必要である(週末TACO)。また、TACOの予防には、輸血は水分負荷であるという認識のもとに輸血前の患者の状態を把握し、その背景と病状によっては利尿剤を積極的に使用して輸血前後の水分バランスを同等に保つことが勧められる(Isovolemic Transfusion)。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：本調査には日本赤十字社血液事業本部安全管理課の皆さんにご協力を頂きました。深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Popovsky MA, Taswell HF: Circulatory overload: An underdiagnosed consequence of transfusion. *Transfusion*, 25: 469, 1985.
- 2) 岡崎 仁：TRALIとTACO～最近の進歩～. *日本輸血細胞治療学会誌*, 62 (6) : 630—634, 2016.
- 3) Transfusion-associated circulatory overload (TACO) 2014 revision International Society of Blood Transfusion Working Party on haemovigilance in collaboration with The International Haemovigilance Network Prepublication Draft December 2014. http://www.isbtweb.org/fileadmin/user_upload/files-2015/haemovigilance/TACO_definition_validation_form_jan2015_haemovigilance.pdf (2017年9月).
- 4) Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: National Healthcare Safety Network, Biovigilance Component, Hemovigilance Module, Surveillance Protocol, 2017.
- 5) 田崎哲典, 岡崎 仁, 稲田英一, 他：TRALI, TACO鑑別診断のためのガイドライン. *日本輸血細胞治療学会誌*, 61 (4) : 474—479, 2015.
- 6) 梶本昌子：TRALI/TACOに対する赤十字血液センターの取り組み. *日本輸血細胞治療学会誌*, 61 (2) : 187, 2015.
- 7) 岡崎 仁：TRALI/TACOの病態と診断. *日本輸血細胞治療学会誌*, 59 : 21—29, 2013.
- 8) Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, et al: Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active surveillance algorithm. *Vox Sang*, 112 (1): 56—63, 2017.
- 9) 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*, 55 (6): 1223—1230, 2015.
- 10) 日本心不全学会：血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全治療の留意点について. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html> (2017年9月).
- 11) 日本赤十字社：輸血関連循環過負荷(TACO)にご注意下さい. *輸血情報*, 1602—1146, 2016年3月29日.
- 12) 石野田正純, 梶本昌子, 重信朋子, 他：日本赤十字社にて輸血関連循環過負荷(TACO)と評価された症例について. *日本輸血細胞治療学会誌*, 63 (2) : 396, 2017.
- 13) 日本心不全学会：高齢心不全患者の治療に関するステートメント http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailure.pdf (2017年9月).
- 14) Tresch DD, McGough MF: Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people. *J Am Geriatr Soc*, 43 (9): 1035—1042, 1995.
- 15) Androne AS, Kats SD, Lund L, et al: Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 107 (2): 226—229, 2003.
- 16) Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al: Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*, 28 (2): 166—171, 2007.
- 17) Lieberman L, Maskens C, Cserti-Gazdewich C, et al: A retrospective review of patient factors, transfusion practices, and outcomes in patients with transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*, 27 (4): 206—212, 2013.
- 18) Alam A, Lin Y, Lima A, et al: The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*, 27 (2): 105—112, 2013.

PREVENTION OF TRANSFUSION-ASSOCIATED CIRCULATORY OVERLOAD (TACO): SPECIAL FOCUS ON “WEEKEND TACO” AND “ISOVOLEMIC TRANSFUSION”

Koji Matsuzaki, Emi Ishii and Hidetaka Oda

Japanese Red Cross Fukuoka Blood Center

Abstract:

In 1985, Popovsky reported that Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) occurred more frequently than expected in red blood cell (RBC) transfusions. From 2012, the Japanese Red Cross (JRC) started analyzing data on TACO cases. Here, we highlight a newly identified risk. The JRC diagnosed and classified 162 cases of TACO according to the day of the week of onset. The number of cases with TACO onset from Monday to Sunday was 17, 26, 28, 27, 32, 22, and 10, respectively. Because the supply of RBC units decreases towards the weekend, the TACO/RBC ratio was 3.5 times higher on Saturdays than on Mondays ($p < 0.01$). In this report, we first focused on this apparent trend of “weekend TACO”. Second, during transfusions, clinicians generally focus on incremental changes in patients’ hemoglobin levels, while the increase in fluid infused with the blood components rarely receives as much attention. Because transfusion is a fluid infusion, it is directly correlated with the intravenous fluid load. We therefore recommend the proactive use of diuretics to maintain fluid balance before and after transfusion and emphasize the concept of “isovolemic transfusion”.

Keywords:

Transfusion-associated circulatory overload, transfusion, respiratory distress

©2018 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>