



# 安全な輸血

## — その2 —



## 第9回

# 血液学を学ぼう！



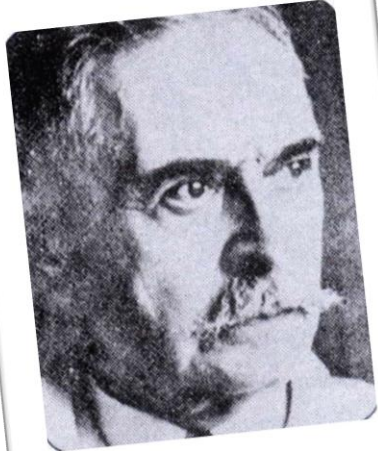
2013.12.2



# 今後も注意すべき輸血副作用

1)	<b>急性溶血性輸血副作用</b>
2)	細菌感染症の疑い
3)	輸血ウイルスおよび寄生虫感染症
4)	輸血後GVHD
5)	高カリウム血症
6)	<b>TRALI (輸血関連急性肺障害)</b>
7)	<b>TACO (輸血関連循環負荷)</b>
8)	FNHTR (発熱性非溶血性輸血副作用)
9)	アレルギー反応
10)	<b>輸血関連ヘモジテロシス</b>





# 血液型の発見

「血液型」についてのいろいろ

第7回  
血液学を学ぼう！



1900年

**Landsteiner**

**ABO式血液型発見**

1902年

**DeCastello, Sturli**

**AB型発見**

1939年

**Landsteiner, Wiener,  
Levine**

**Rh式血液型発見**

# ABO血液型

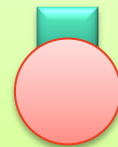
赤血球抗原：A抗原



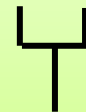
血清中抗体：抗A抗体


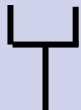
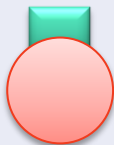


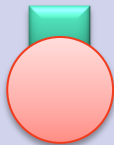




B抗原



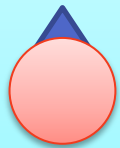
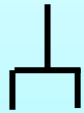
抗B抗体



血液型	抗原（血球）	抗体（血清）
A型	A 	抗B 
B型	B 	抗A 
AB型	A、B  	なし
O型	なし	抗A、抗B  

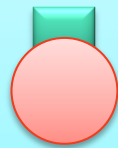
# 凝集

抗B抗体



A抗原

抗A抗体



B抗原

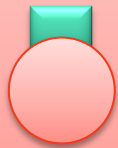
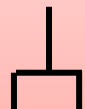


抗A抗体



A抗原

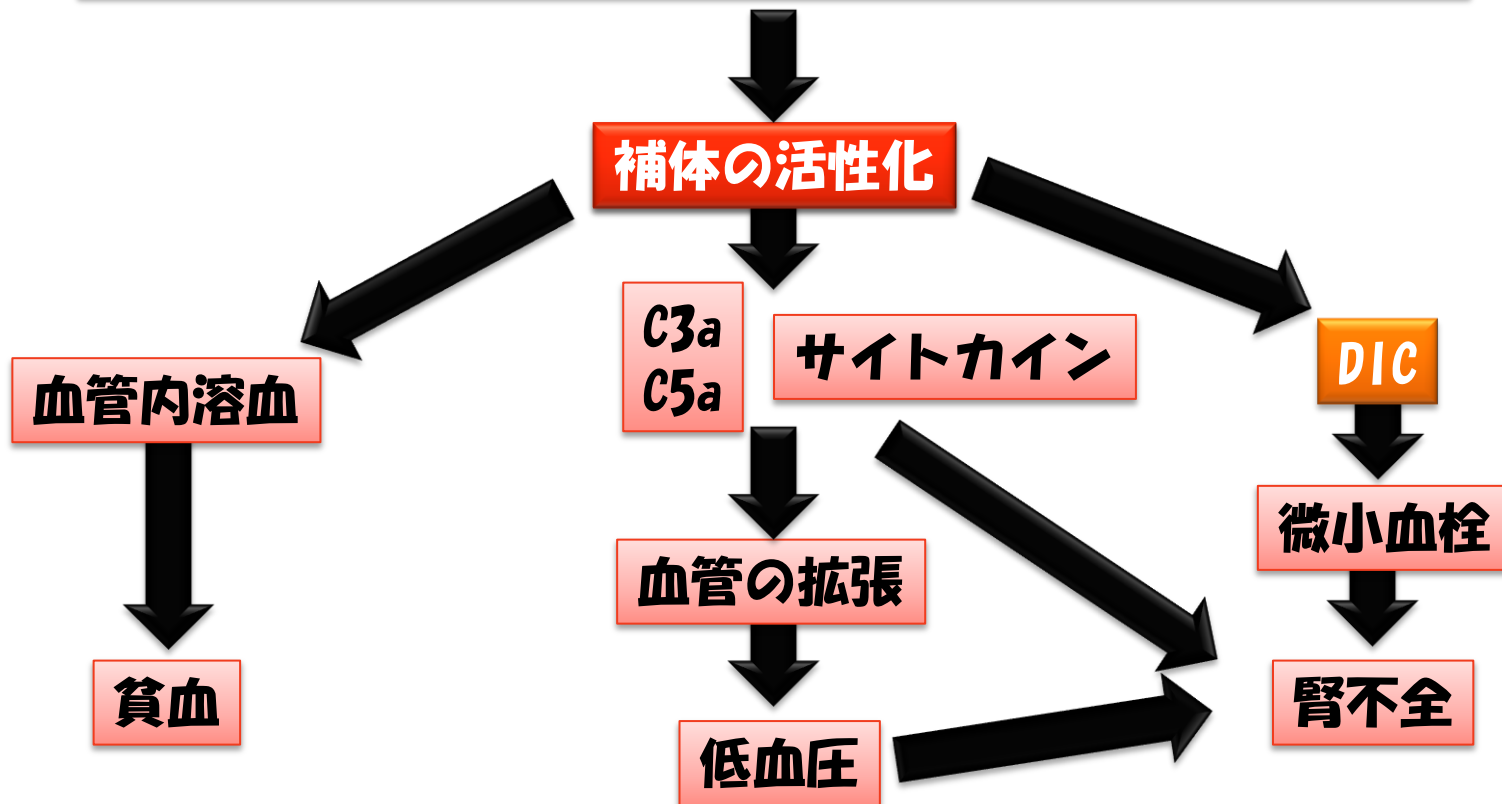
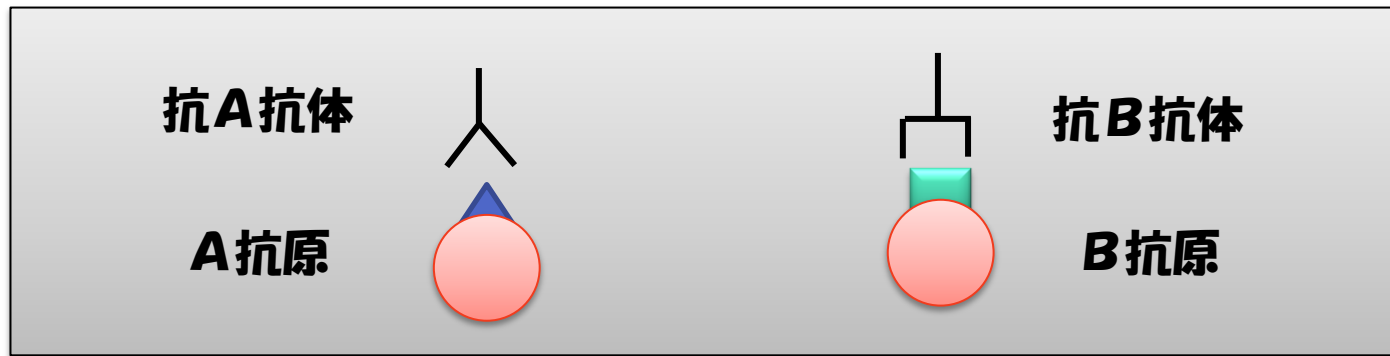
抗B抗体



B抗原



# A B O型不適合輸血をしてしまうと.....



# 補体とは

補体【complement】

## 世界大百科事典 第2版の解説

- ◆ 脊椎動物の正常血清中に存在する物質で、殺菌性物質として見いだされた。
- ◆ アレキシンalexin(防御素の意)とも呼ばれたが、免疫反応に関与することが明らかになるにつれ、**抗体の作用を補完**するという意味で補体と呼ばれるようになった。

## 【補体の働き】

- 生体内に侵入してきた細菌やウイルスに抗体が反応結合しても、それだけでこの**細菌やウイルスが無毒化**されることはない。
- 血清中に存在する**補体が抗体に引き続いて反応して初めて**、これらの病原体は壊され、あるいは食細胞に貪食されるようになる。

# ABO式血液型不適合輸血の症状

意識がある場合	手術中全身麻酔下
発熱・悪寒	低血圧、頻脈、ショック
輸血部位に限局した疼痛	DICによる手術野からのoozing of blood
腰部・腹部・胸部・頭部に限局した疼痛	ヘモグロビン尿(褐色尿)
興奮、苦痛、錯乱	
悪心、嘔吐	
呼吸困難	
低血圧、頻脈、ショック	

- 手術中は症状発現が分かりにくい。
- 他に原因のない血圧低下や出血傾向があれば不適合輸血を疑う。



# ABO不適合赤血球輸血時の対応

## 初期の対応

1) 輸血の中止	
2) 輸液	静脈留置針は残したまま接続部で輸液セットに交換し、乳酸リンゲル液を急速に輸液し、血圧の維持と利尿につとめる。
3) 血圧の維持	血圧、脈拍、呼吸数を15分毎にチェックし、記録する。 血圧低下がみられた時はドパミンを持続静注する。
4) 尿量の維持	導尿し、 <b>ヘモグロビン尿</b> の有無をチェックする。 乏尿の場合は利尿剤の投与を行う。
5) 溶血の確認	溶血の程度(高K血症、LDH上昇、間接Bil上昇など)を調べる。
6) 輸血検査の再確認	ABO型オモテ・ウラ検査を再検する。輸血したバッグのABO型を再確認する。⇒ <b>原因製剤を確保</b> し、輸血部に送る。

ヘモグロビン尿: 溶血が原因の赤色尿、尿中には赤血球がなく、  
「いわゆる血尿」とは区別される

# ABO不適合赤血球輸血時の対応

## 病態に応じた対応

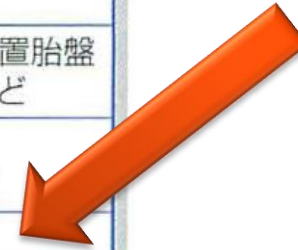
1) ショック	循環血液量の是正、ドパミンの投与
2) 腎不全	輸液、利尿剤、透析療法
3) <b>D I C</b>	FDP、フィブリノーゲン、プロトンビン時間、血小板数などを検査してDICの合併に注意する。 ヘパリン、蛋白分解酵素阻害剤、血漿・血小板の投与

# DIC (播種性血管内凝固)

- ◆ 様々な**基礎疾患**に合併して**凝固系が亢進**し、全身の細小血管内に**微小血栓が多発**して**臓器障害**が起こる病態。
- ◆ これに伴って凝固因子、血小板が大量に消費されて減少し、また線溶系も亢進するため**出血症状**をきたす。
- ◆ 原因となる基礎疾患には悪性腫瘍、敗血症が多い。

## 基礎疾患

感染症 	● 敗血症 ● 重症ウイルス感染症 など
悪性腫瘍 	● 白血病(特にAPL) ● 肝細胞癌 ● 転移性癌 など
産科的疾患 	● 常位胎盤早期剥離 ● 羊水塞栓 ● 前置胎盤 ● 妊娠高血圧症候群 ● 死胎稽留 など
組織壊死 	● 外傷 ● 熱傷 ● 外科手術(特に前立腺手術) など
血管内溶血 	● ABO型不適合輸血(13頁) など
血管障害 	● <small>カサバツハ</small> <small>メリット</small> <small>シロツク</small> ● Kasabach-Merritt症候群 ● 大動脈瘤 など
その他 	● 熱射病 ● 自己免疫疾患 ● 毒蛇咬傷 など



# DICの病態

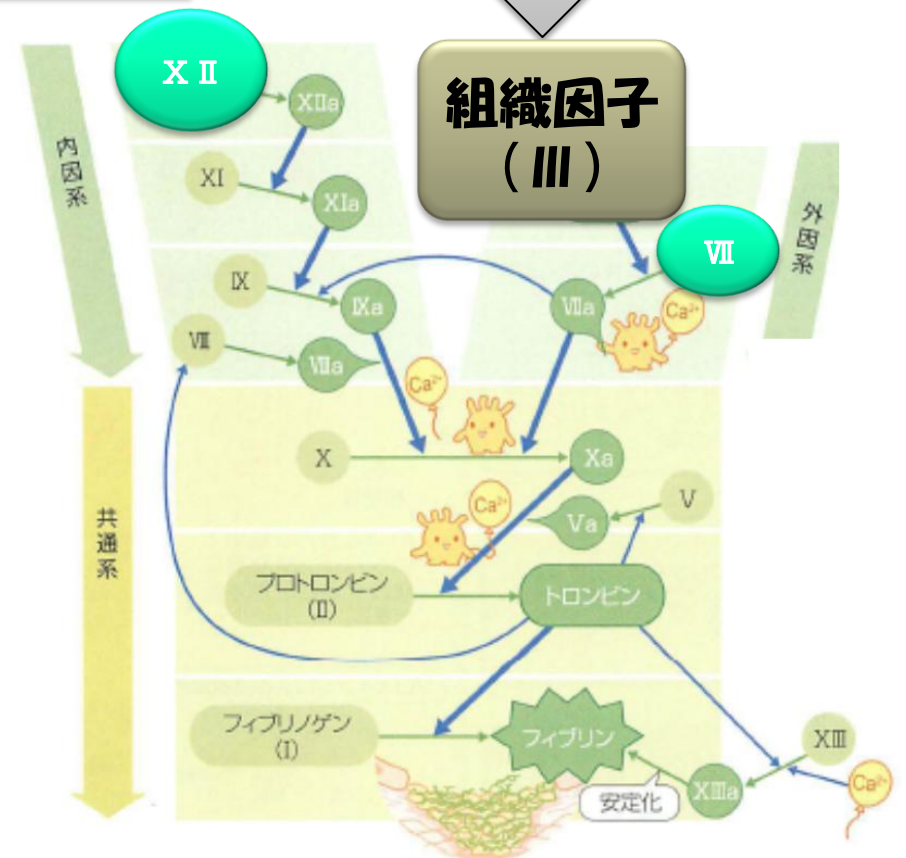
① 基礎疾患によってサイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する

## 組織因子とは、

凝固因子の第Ⅲ因子のことで、凝固系の外因系の出発地点となる。  
従って、組織因子が増えると次々と凝固因子の活性化が起こる



組織の障害  
組織因子が  
血管内に流れ込む



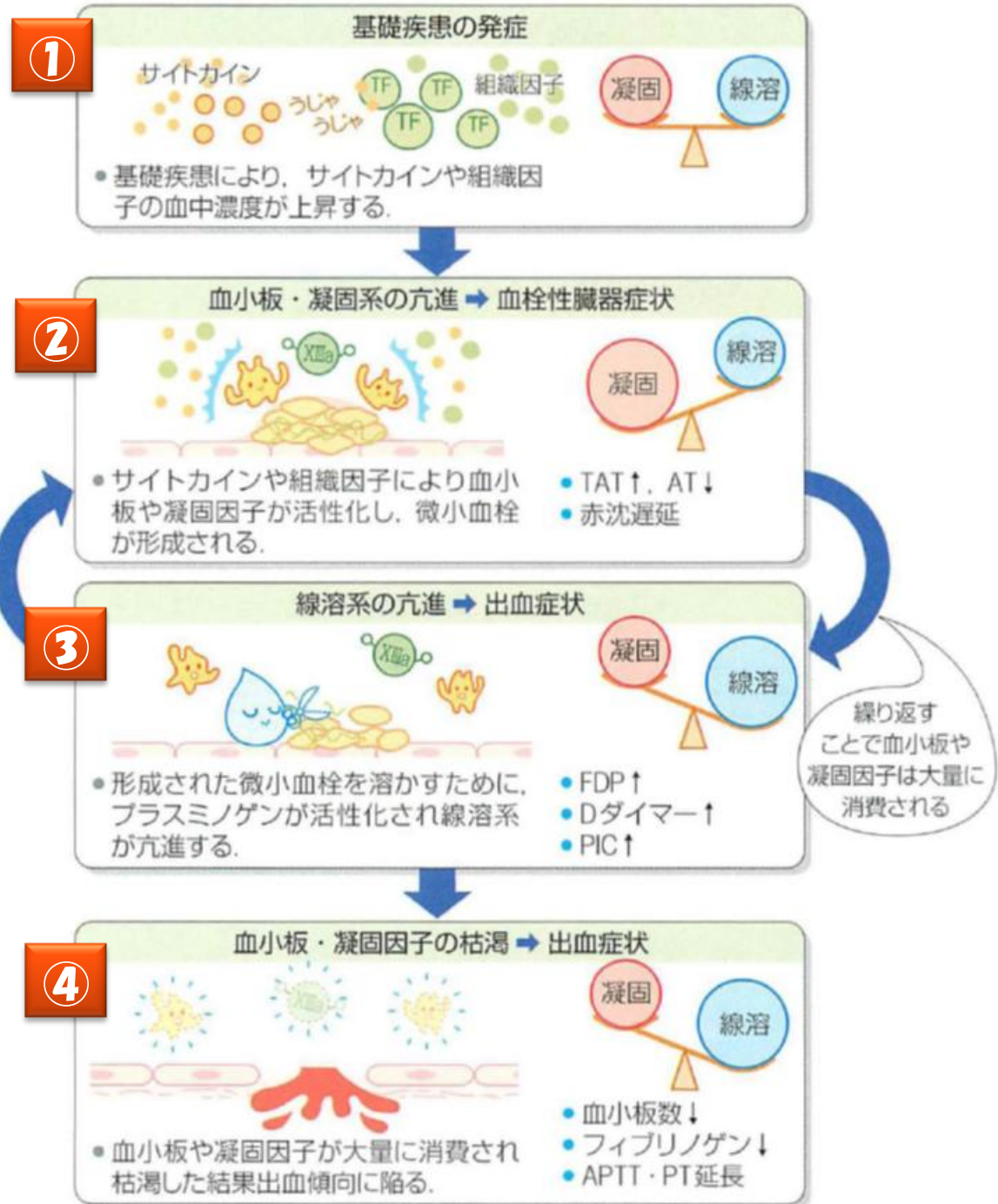
# DICの病態

① 基礎疾患によってサイトカインや組織因子の血中濃度が上昇する

② 血小板や凝固因子が活性化され微小血栓が多発する

③ 形成された血栓を溶かすために線溶系の亢進が起こる  
⇒ **凝固と線溶が繰り返される**

④ 凝固と線溶の繰り返しの過程で血小板や凝固因子は大量に消費され枯渇する



# DIC(播種性血管内凝固)

## 症 状

### 血栓性臓器症状

脳梗塞



- けいれん
- 片麻痺
- 意識障害

肺微小血管障害・ARDS



- 呼吸困難

心血管障害



- ショック

急性腎不全



- 乏尿・無尿

### 出血症状

頭蓋内出血

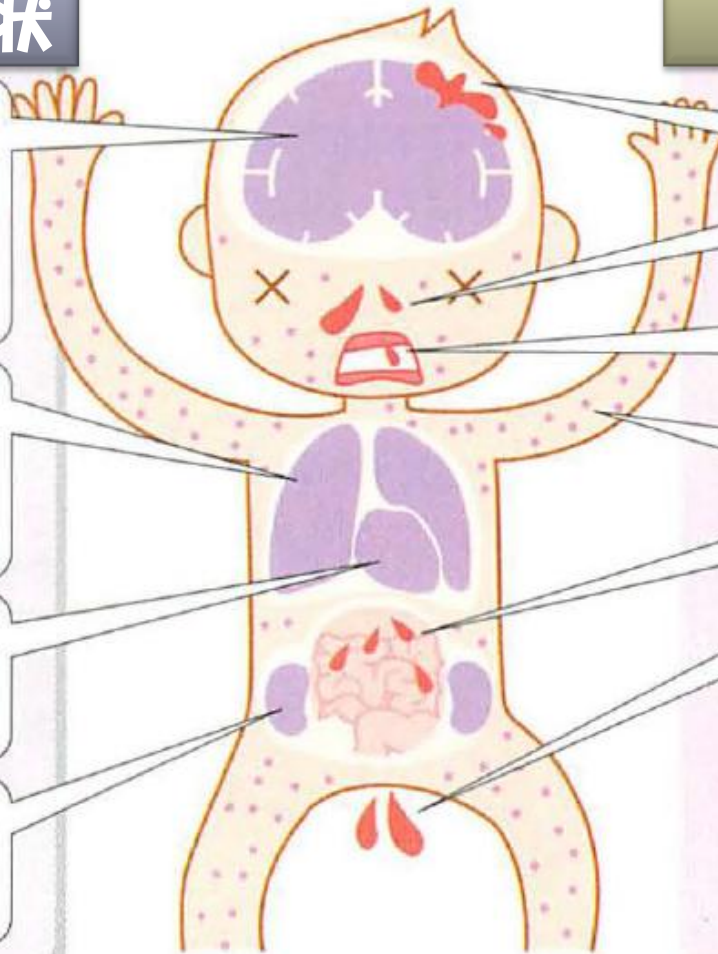
鼻出血

歯肉出血

紫 斑

消化管出血

血 尿



# Major ABO不適合赤血球輸血

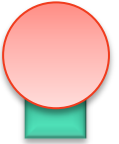
赤血球製劑 A型

赤血球製劑 B型

A抗原

B抗原

急性  
溶血性  
輸血  
副作用



Y

抗A抗体

血液型 B型

Y

抗B抗体

血液型 A型

患者血清中抗体

Q

# ABO不適合赤血球を輸血してしまった場合、 何mlまでなら救命できるか？

Coagulation and Transfusion Medicine / ABO-INCOMPATIBLE TRANSFUSION OUTCOMES

## Clinical Outcomes of ABO-Incompatible RBC Transfusions

Kim A. Janatpour, MD,<sup>1</sup> Norman D. Kalmin, MD,<sup>2</sup> Hanne M. Jensen, MD,<sup>1</sup>  
and Paul V. Holland, MD<sup>1</sup>

**Key Words:** RBCs; Transfusion; ABO; ABO incompatible

DOI: 10.1309/XY1ULAFUY6E6JT3

### Abstract

*Factors that predict outcome after ABO-incompatible RBC transfusions are not well defined. We studied whether the volume of incompatible blood transfused would determine the signs and symptoms and survival outcome for ABO-incompatible RBC transfusions. We reviewed ABO-incompatible RBC*

During the past 3 decades, there has been tremendous improvement in blood transfusion safety, largely owing to a decline in infectious hazards.<sup>1</sup> However, blood transfusion still has potential risks of morbidity and mortality. One of the greatest risks to transfusion recipients is from errors leading to transfusion of an incorrect blood component.<sup>1,2</sup> ABO-incompatible RBC transfusions can be devastating and have



**A**

# Volume of ABO-Incompatible RBCs Transfused vs Outcome and Symptoms for 48 Patients

---

	<b>≤50ml</b>	>50ml
No. of patients	<b>12</b>	<b>36</b>
Survived	12	30
<b>Died</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
No. of patients without signs or symptoms	3	13
No. of with signs or symptoms	3	23
<b>Acute hemolytic transfusion reaction</b>	<b>3</b>	<b>16</b>
<b>Renal failure</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
Shock	1	3
DIC	0	3

---

## インターネットで「輸血過誤による死亡」を検索すると……

### 【事例1】血液型検体取り違い80代女性死亡（2009.3）

女性は、急性心不全と慢性腎不全で、呼吸困難の症状を訴えて搬送された。血液型はO型だったが、AB型の血液を輸血した。輸血開始7分後、医師が間違いに気づき輸血を中止した。しかし、女性はすでに約**35ml**の輸血を受けており、血圧、意識が低下し、**多臓器不全で死亡**した。

### 【事例2】B型患者にA型RCC-LR 2単位（**280ml**）を輸血（2011.1）

血管造影室で結腸静脈瘤からの下部消化管出血に対し硬化療法実施中、大量の下血があり輸血を決めた。しかし、本来のB型と間違えてA型を280ml輸血。約30分後に看護師が取り違いに気づいて輸血を止めた。患者は**肝不全で死亡**。死因について「輸血ミスの影響は否定できない」としている。

### 【事例3】B型患者にA型RCC-LR 4単位（**560ml**）を輸血（2011.2）

他院からの紹介で救命救急センターに入院・緊急手術を受けた患者（B型）にA型血液を輸血。4単位（560ml）輸血して、さらに2単位の輸血の準備中に気付いた。術後、腹腔内の出血は止血しかけていたが、翌日からドレーンの排液が血液状になり量の増加を認め、術後出血と判断し、再開腹止血術を行った。その後は異型輸血による溶血やDIC症状はなく、肺、肝、腎機能は良好であり、**退院**となった。

## 日本の輸血過誤報告件数

	1995～1999	2000～2004	2005～2009
輸血過誤	166	60	50
赤血球Major不適合	51	22	11
死亡数 (輸血が原因)	9 (4)	8 (4)	9 (0)

# 輸血実施手順書

## 4.血液バッグの確認

- ◆ 一患者毎に実施する。
- ◆ 医療従事者2人で、声を出して照合する。



# 輸血実施手順書

## 5.患者の確認 -患者の姓名と血液型-

- ◆ 患者リストバンドの姓名と血液型が、血液バッグの血液型及び適合票の姓名、血液型と一致していることを確認する。

注1：患者自身から姓名・血液型を言ってもらおう。

注2：意識のない患者は、医療従事者2人で患者確認を行う。



# 輸血実施手順書

## 7.輸血患者の観察

- ◆ 輸血開始後**5分間**、患者の状態を観察する。
- ◆ **15分後**と**終了時**にも観察し、輸血副作用の有無・内容を記録する。

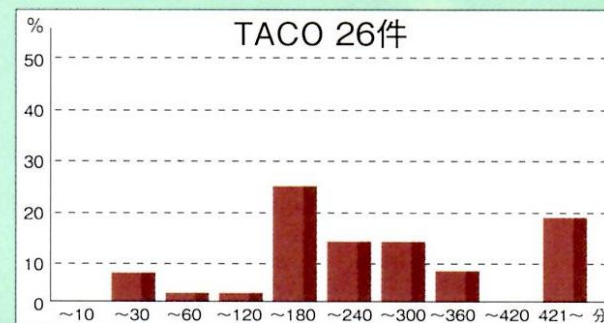
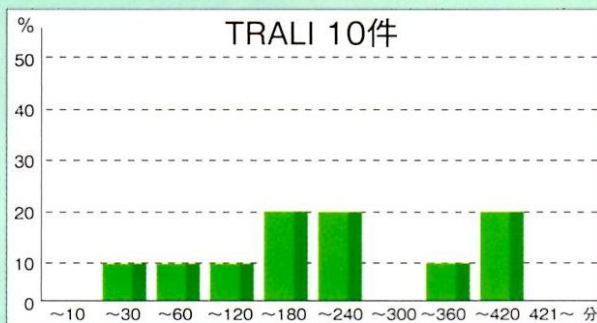
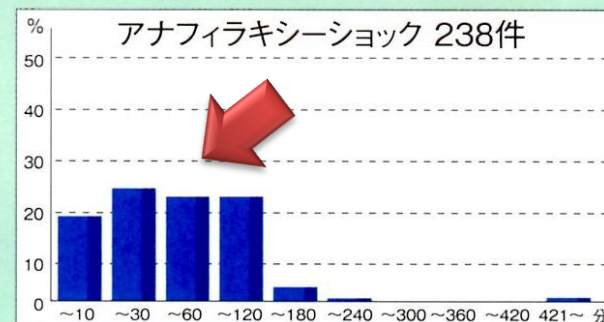
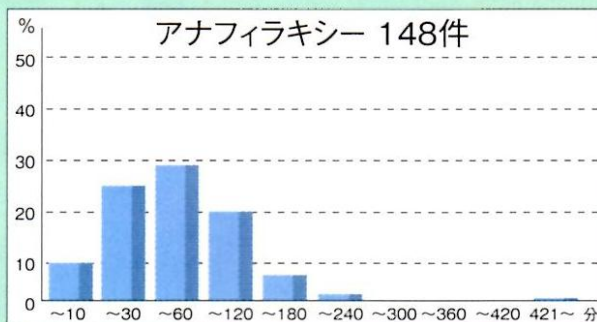
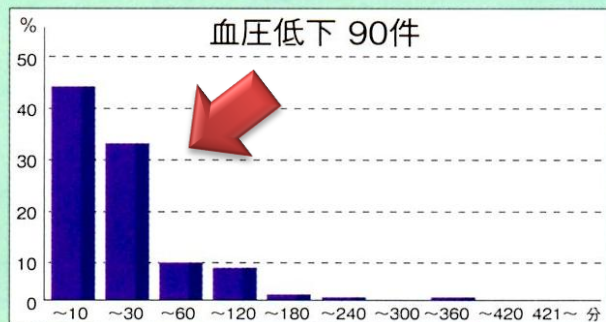
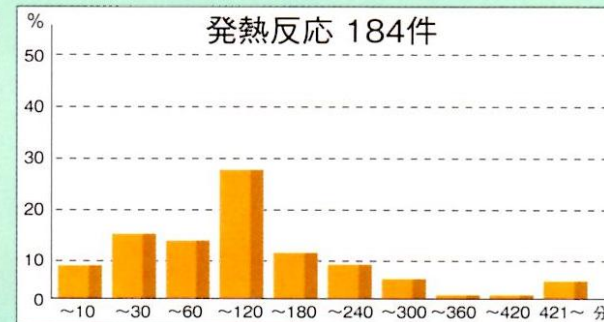
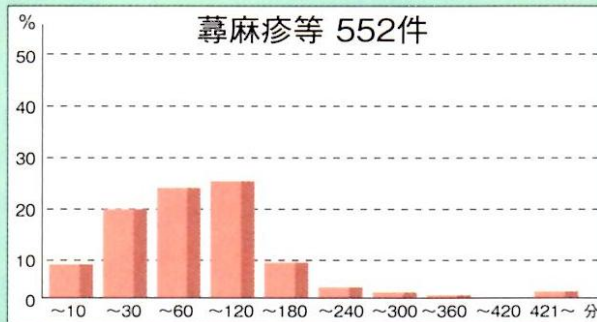


**早期発見が  
重要**

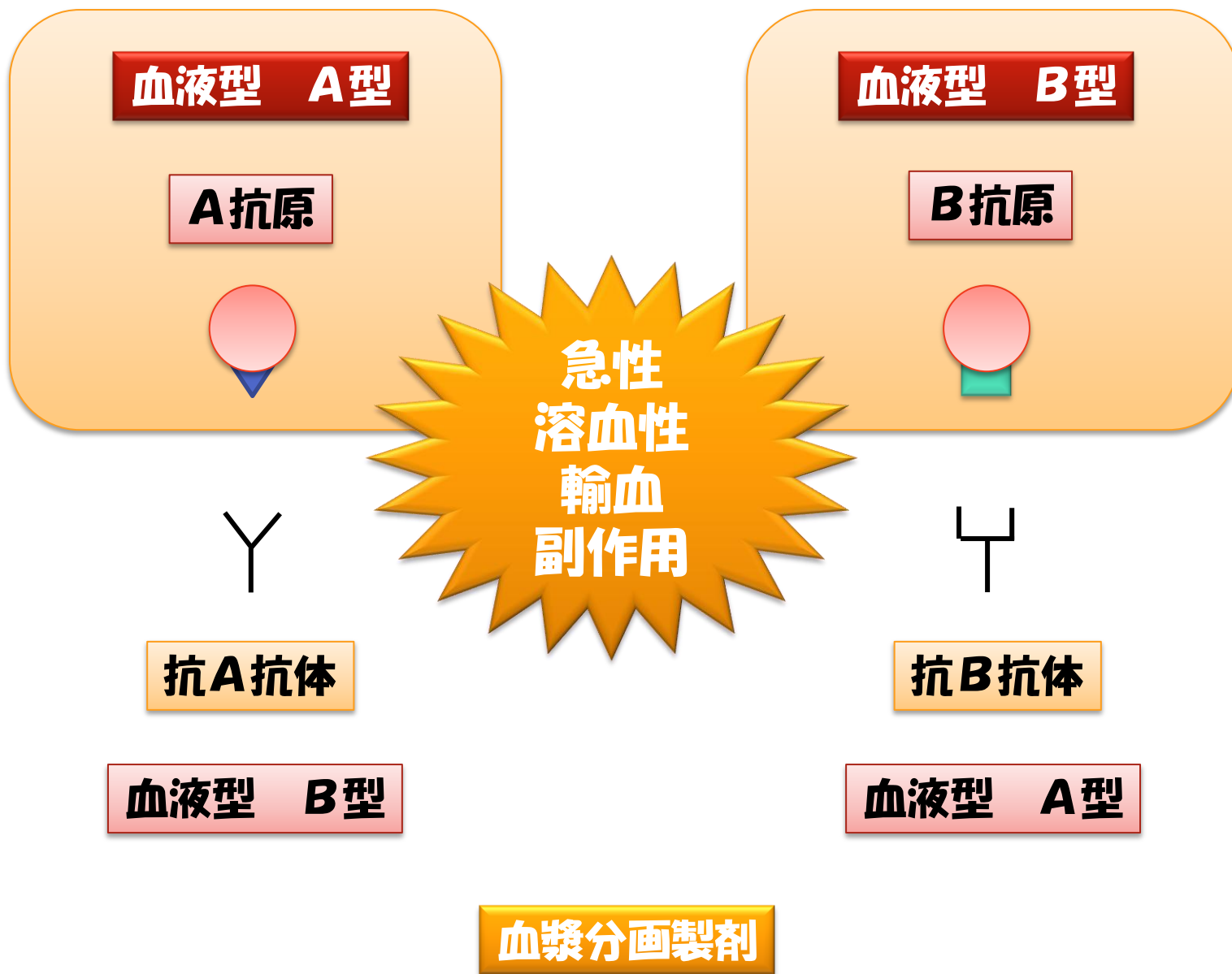
# 副作用発現時間（2012年）

# 最新報告

**輸血中の重篤な副作用を  
できるだけ早く  
見つけることが重要**



# Minor ABO不適合赤血球輸血





**Q**

# ABO不適合血漿の輸血による溶血のリスクは？

## ORIGINAL ARTICLE

---

### Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma

*Olle Berséus, Kjell Boman, Shawn C. Nessen, and Lars A. Westerberg*

**BACKGROUND:** The increasing use of fresh blood group O whole blood in acute trauma medicine makes it important to reevaluate the issue of hemolytic reactions related to the transfusion of ABO-incompatible plasma.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** This review summarizes and evaluates published articles and case reports concerning hemolytic reactions in connection with the transfusion of group O whole blood or blood products to nongroup O recipients.

**RESULTS:** In 1945-1986, 15 nonmilitary publications reported hemolytic transfusion reactions with group O

#### INTRODUCTION

In far-forward areas where neither a large pool of whole blood nor rapid ABO typing of donors was available, military providers used fresh whole blood of group O for patients with life-threatening bleedings.<sup>1-4</sup>

The aim of this review is to provide a background for a risk evaluation of the use of whole blood from group O donors as “universal blood” for transfusion in emergency cases where there is no availability of blood components. The review summarizes and evaluates published reports on the risks of a hemolytic transfusion reaction in the

1) アメリカは戦争中にO型全血を「**万能血液**」として用いる



第二次世界大戦



朝鮮戦争



ベトナム戦争



イラク戦争



アフガニスタン戦争

# 1) アメリカは戦争中にO型全血を「**万能血液**」として用いる

## 第二次世界大戦

第二次世界大戦中、米軍は負傷者に対して抗A/B抗体が輸注される危険を考慮せずに**O型血液**を輸血していた。しかし、1944年にA型の患者にO型血液を75ml輸注して重篤な溶血反応がおこったことが報告された。この血液は抗A抗体価が8000倍であった。これをきっかけに抗Aあるいは抗B抗体価が**250倍以上(生食法)**では“high titer”とラベルし、O型患者のみに用いることが米軍の輸血の方針となった。

## 朝鮮戦争

この方針は朝鮮戦争まで続き、その後は“**low titer**”の**O型血液**だけが戦地の病院に送られるようになった。1952年だけで6万単位以上の血液が輸血されたが、この「万能血液」の使用で溶血反応の報告はなかった。

## ベトナム戦争

ベトナム戦争初期まではこの“low titer”O型「万能血液」だけが用いられていたが、輸血用血液の使用量が増加したため、1965年からはすべての血液型の血液が用いられるようになった。1967年～1969年に23万単位の輸血がベトナムで行われ、24件の溶血反応が報告された。

## イラク戦争

## アフガニスタン戦争

イラク戦争・アフガニスタン戦争中、**新鮮全血**が血小板のソースとして用いられた。緊急時には、O型血液が患者の血液型を考慮せずに用いられた。新鮮全血の使用による溶血性合併症の報告はなかった。

## 2) 血小板輸血

**血漿**が、

全血由来の血小板製剤で60～70ml、

アフエレーシス由来では300～500ml含まれている。

### 日本では 血小板濃厚液 **PC-LR**



- 現在供給されている血小板製剤はすべて**成分採血**に由来している。
- 1単位には、中に200億個以上の血小板が含まれている。
- 血小板を大量に含む血漿として採取する。  
(→**大量の血漿成分**が含まれる)

# ABO不適合血漿を含む血小板輸血による重症溶血反応の報告

報告年	患者血液型	輸注量	抗A・抗B抗体価	
			生食法	抗グロブリン試験
1975	AB	80		
1976	AB	500	A:256 B:64	A:256
1982	A	200	A:1280	10240
1982	A	199		8192
1984	A	200	A:8192	4096
1985	A	200	A:51	32000
1985	B	50	B:512	16384
1988	A	50	A:256	>4000
1989	B			4096
1990	A		A:512	2048
1991	AB		A:1024	
1998	A	225	A:128	
1999	AB	300		
1999	A	371	A:16384	
2000	A	35	A:128	8000

報告年	患者血液型	輸注量	抗A・抗B抗体価	
			生食法	抗グロブリン試験
2000	AB	35	A:128	8000
2002	B	526	B:4096	2048
2003	A	250	A:1024	
2003	A	600		
2004	A	50	A:256	8192
2004	A	50		1024
2004	A	598	A:256	512
2004	A	390	A:32	32
2004	A	15/kg	A:128	
2005	A		A:512	
2005	A	145	A:2048	1384
2006	A	200	A:128	1220
2007	A	300	A:256	4096
2009	B	100	B:16384	16384
2009	B	37	B:16384	16384

## 2) 血小板輸血

### いろいろな論文について報告

- ◆ O型ドナーの10～20%ぐらいに抗Aあるいは抗B抗体価の高いひとがいる。
- ◆ 100人のO型ドナーの抗A/B抗体を調べ、IgMで64倍、IgGで256倍を“high titer”と規定すると、それぞれ28%と39%が該当した<sup>1)</sup>。
- ◆ 1600件のABO不適合血小板輸血で、1～2%の急性の血管内溶血反応を認めた<sup>2)</sup>。
- ◆ 急性溶血反応のリスクを計算すると、1/9000(0.01%)であった<sup>3)</sup>。
- ◆ 3816人のO型以外の患者にO型血小板を輸血したところ、2例の急性溶血反応を認めた(0.05%)<sup>4)</sup>。

結論



溶血反応のリスクは低い

1) Josephson CD et al. Transfusion 2004;44:805-8.

2) Oza KK. Transfusion 2002;42(Suppl.):SP308.

3) Mair B et al. Transfusion 1998;38:51-5.

4) Fauzie D et al. Transfusion 2004;44(Suppl.):36A.

## 2) 血小板輸血

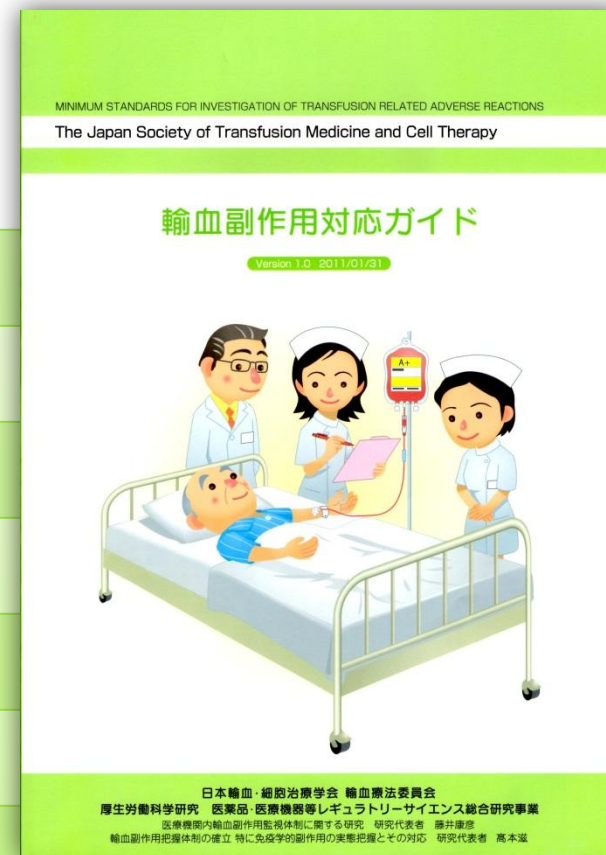
患者血液型	血小板濃厚液
A	A > AB > B
B	B > AB > B
AB	AB > A = B
O	全型適合

ABO血液型同型での輸血が基本だが、

緊急時には表に従った血小板製剤の血液型選択を行う。

# 今後も注意すべき輸血副作用

1)	急性溶血性輸血副作用
2)	細菌感染症の疑い
3)	輸血ウイルスおよび寄生虫感染症
4)	輸血後GVHD
5)	高カリウム血症
6)	<b>TRALI (輸血関連急性肺障害)</b>
7)	<b>TACO (輸血関連循環負荷)</b>
8)	FNHTR (発熱性非溶血性輸血副作用)
9)	アレルギー反応
10)	輸血関連ヘモジデロシス





# TRALI (輸血関連急性肺障害)

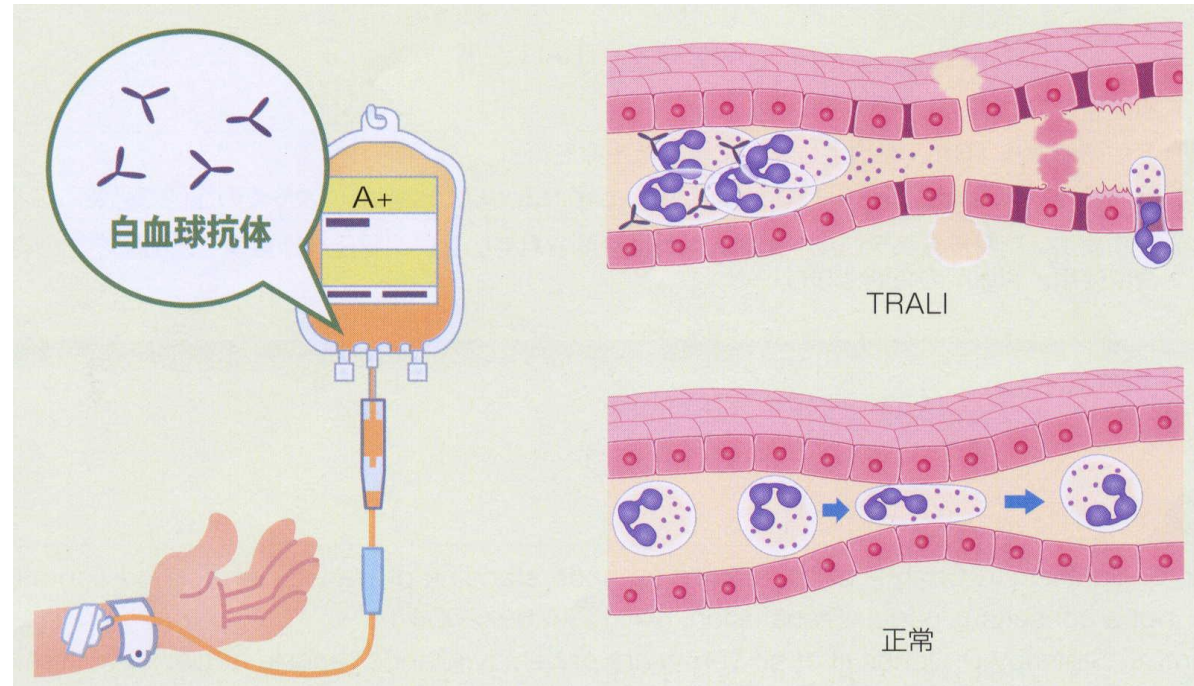
## Transfusion related acute lung injury

### 定義

低酸素血症、両肺野の浸潤影を伴う急性呼吸困難で、輸血中、または輸血後6時間以内に発症する。但し、循環負荷およびその他の原因は否定される。

### 発症のメカニズム

血液製剤中の白血球抗体 (HLA抗体、好中球抗体) と患者白血球との抗原抗体反応により、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過性亢進が起こる



# TRALI (輸血関連急性肺障害)

## 診断基準

### TRALI

- 1.急性肺障害
  - 1) **急激**な発症
  - 2) **低酸素血症** ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ または $\text{SPO}_2 < 90\%$ )
  - 3) 胸部X線で**両側肺浸潤影**
  - 4) **循環負荷などは認めない**
- 2.輸血前に急性肺障害を認めない
- 3.**輸血中または輸血後6時間以内**の発症
- 4.急性肺障害に関連する輸血以外の**危険因子**を認めない

### Possible TRALI

- 1.急性肺障害
- 2.輸血前に急性肺障害を認めない
- 3.輸血中または輸血後6時間以内の発症
- 4.急性肺障害に関連する輸血以外の**危険因子を認める**

## 急性肺障害の危険因子

### 直接的肺障害

誤嚥 肺炎  
有害物吸入 肺挫傷  
溺水

### 間接的肺障害

重篤な敗血症 ショック  
多発外傷 熱傷  
急性膵炎 心肺バイパス  
薬剤過剰投与

# TRALI (輸血関連急性肺障害)

## 治 療

- 1) 原因薬剤の**輸血を中止**する
- 2) 発症時点からTRALIを想定し、**急性肺障害に準じた治療**を行う
- 3) 呼吸管理：酸素療法、PEEP (positive end-expiratory pressure) は多くの症例で必要になる
- 4) 薬物療法：副腎皮質ステロイド剤の有効性は確認されていない。  
昇圧剤は重篤で低血圧を認める場合に使用。  
利尿剤の有効性なし。

# TACO (輸血関連循環過負荷)

## Transfusion associated circulatory overload

### 定義

特にない。発症時間に関する定義もない。

基本的には輸血に伴って起こる循環負荷のための**心不全**で、呼吸困難を伴うもの。

次のうち4項目あれば診断できる。

- ・急性呼吸不全
- ・頻脈
- ・血圧上昇
- ・胸部X線で急性肺水腫を認める、あるいは肺水腫が悪化する
- ・水分バランスの超過

⇒ **つまり、うっ血性心不全**

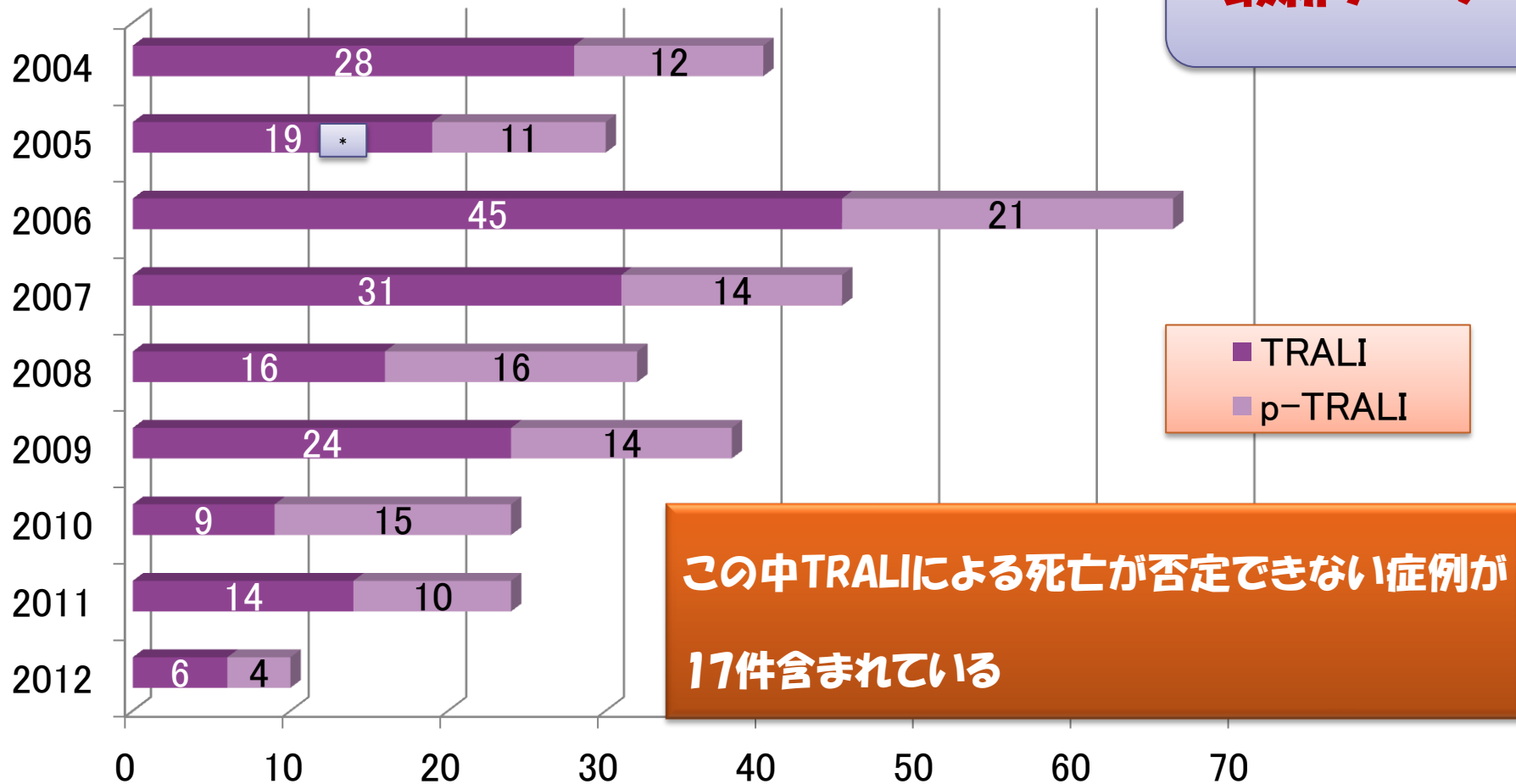
# 典型的なTRALIとTACOの特徴

	TRALI	TACO
体温	上昇することあり	変化なし
血圧	低下	上昇
呼吸器症状	<b>急性呼吸不全</b>	<b>急性呼吸不全</b>
頸静脈	変化なし	<b>怒張</b>
聴診	ラ音	ラ音、心音でS3(+) <sup>1</sup> のことあり
胸部X線	<b>両側びまん性浸潤影</b>	<b>両側びまん性浸潤影</b>
Ejection Fraction	正常もしくは低下	低下
肺動脈楔入圧	18mmHg以下	18mmHgを超える
肺水腫液	浸出性	漏出性
水分バランス	正負どちらもありうる	<b>正</b>
利尿剤の効果	<b>あまりない</b>	<b>有効</b>
白血球数	一過性の減少	変化なし
BNP	<b>&lt;200pg/ml</b>	<b>&gt;1200mg/pg</b>
白血球抗体	<b>ドナーの白血球抗体陽性</b> でドナーレシ ピエント間のクロスマッチ陽性	ドナーの白血球抗体の存在は問わな い

# TRALI (輸血関連急性肺障害)

## 日本赤十字社への報告件数

最新データ



この中TRALIによる死亡が否定できない症例が  
17件含まれている

\* 1人の患者に2回発症(19件18症例)

海外論文ピックアップ **Lancet** 誌より  
輸血関連急性肺損傷の予防に制限的輸血戦略が有効  
過去約30年間に報告された文献のレビューの結果  
大西 淳子=医学ジャーナリスト

輸血関連急性肺損傷 (TRALI) は、この約10年間の研究の進展により、輸血関連死亡の主な原因と見なされるようになってきている。オランダの Vlaar氏らは、TRALIの発生機序、罹患率、危険因子、臨床像、治療法、予防策などの情報をまとめて報告した (PubMedに1980~2012年に登録されたTRALIに関する文献のレビュー)。

Vlaar AP, Juffermans NP.  
Transfusion-related acute lung injury: a clinical review.  
**Lancet** 2013 14;382:984-994.

Review



## Transfusion-related acute lung injury: a clinical review

Alexander P J Vlaar, Nicole P Juffermans

Lancet 2013; 382: 984-994

Published Online

May 3, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62197-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62197-7)

Department of Intensive Care

Medicine (A P J Vlaar MD,

N P Juffermans MD),

Department of Internal

Medicine (A P J Vlaar), and

Laboratory of Experimental

Intensive Care and

Anesthesiology

(N P Juffermans), Academic

Medical Centre, Amsterdam,

Netherlands

Three decades ago, transfusion-related acute lung injury (TRALI) was considered a rare complication of transfusion medicine. Nowadays, the US Food and Drug Administration acknowledge the syndrome as the leading cause of transfusion-related mortality. Understanding of the pathogenesis of TRALI has resulted in the design of preventive strategies from a blood-bank perspective. A major breakthrough in efforts to reduce the incidence of TRALI has been to exclude female donors of products with high plasma volume, resulting in a decrease of roughly two-thirds in incidence. However, this strategy has not completely eradicated the complication. In the past few years, research has identified patient-related risk factors for the onset of TRALI, which have empowered physicians to take an individualised approach to patients who need transfusion.

### Introduction

Transfusion-related acute lung injury (TRALI), defined as the onset of respiratory distress after blood transfusion, has long been regarded as a rare complication of transfusion medicine.<sup>1</sup> However, in the past decade

induced non-cardiogenic lung oedema. Absence of an international definition for TRALI previously contributed to underdiagnosis. As such, a consensus panel, and the US National Heart, Lung and Blood Institute Working Group in 2004, formulated a case definition of TRALI

TRALIの国際的な定義は、04年に米国立心肺血液研究所などにより確立された。

「疑い例」は、「輸血から6時間以内の急性肺障害で、他に危険因子が見つからない患者」と定義されている。しかし、他の原因、例えば**敗血症**や**肺挫傷による急性肺損傷**との区別は難しい。そこで、他の危険因子を保有する患者を「**可能性例**」と見なすことになっている。

### Panel 1: Definition of transfusion-related acute lung injury (TRALI)

#### Suspected TRALI

- Acute onset within 6 h of blood transfusion
- $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300$  mm Hg, or worsening of P to F ratio
- Bilateral infiltrative changes on chest radiograph
- No sign of hydrostatic pulmonary oedema (pulmonary arterial occlusion pressure  $\leq 18$  mm Hg or central venous pressure  $\leq 15$  mm Hg)
- No other risk factor for acute lung injury

#### Possible TRALI

Same as for suspected TRALI, but another risk factor present for acute lung injury

#### Delayed TRALI

Same as for (possible) TRALI and onset within 6–72 h of blood transfusion

#### TRALI

- 1.急性肺障害
  - 1) **急激な発症**
  - 2) **低酸素血症** ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mmHgまたは $\text{SPO}_2 < 90\%$ )
  - 3) 胸部X線で**両側肺浸潤影**
  - 4) **循環負荷などは認めない**
- 2.輸血前に急性肺障害を認めない
- 3.**輸血中または輸血後6時間以内の発症**
- 4.急性肺障害に関連する輸血以外の**危険因子を認めない**

#### Possible TRALI

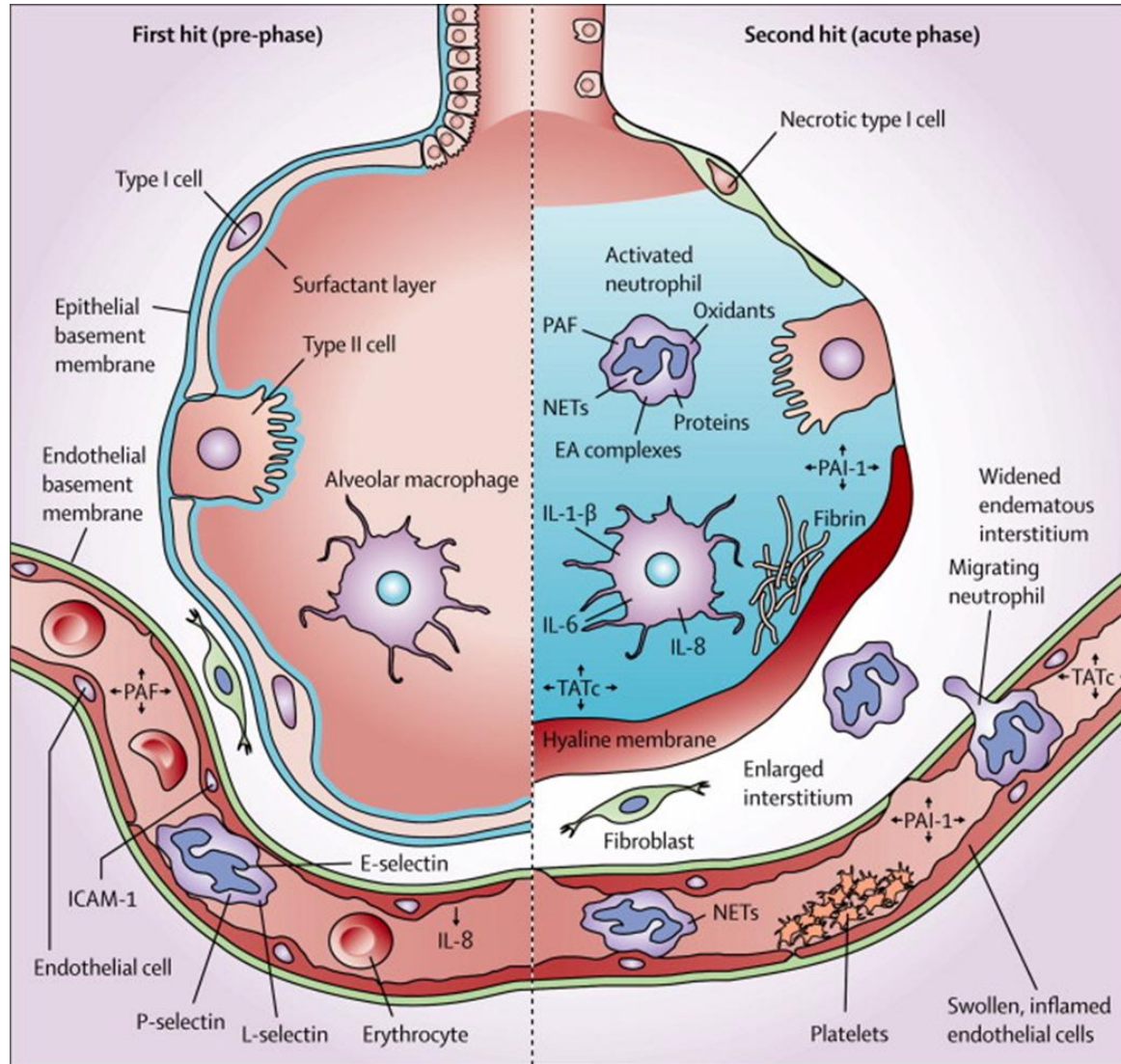
- 1.急性肺障害
- 2.輸血前に急性肺障害を認めない
- 3.輸血中または輸血後6時間以内の発症
- 4.急性肺障害に関連する輸血以外の**危険因子を認める**



## 輸血関連急性肺損傷の予防に制限的輸血戦略が有効

TRALIの発症機序の詳細は明らかではないが、以下のような2段階を経て発症すると考えられている。

第1段階は、初回抗原刺激を受けた**好中球の肺内皮への接着**と、これによる**サイトカインの分泌亢進**からなり、第2段階では輸血された**血漿中に存在するメディエーター**などにより、内皮細胞と好中球の活性化が生じ、毛細血管からの漏出と、これに続く**肺浮腫**を引き起こす。



第2段階は、①**抗体仲介性**、または②**抗体非仲介性**に進行する。

抗体仲介性の反応には、輸血によって体内に入る**HLA**(ヒト白血球抗原)、**HNA**(ヒト好中球抗原)や、レシピエントのHLA、HNAを認識するドナー由来の抗体が関与する。

一方、抗体非仲介性の反応は、血液製剤保管中に蓄積された炎症誘発性の**メディエーター**や生理活性脂質、老化した血液細胞などによって生じる可能性がある。

## 輸血関連急性肺損傷の予防に制限的輸血戦略が有効

- TRALI**罹患率**は輸血を受けた患者の**0.08~15%**と報告されている。臨床症状が様々で、疾病マーカーや診断検査がないこと、04年まで明瞭な定義がなかったことが、罹患率のばらつきが大きい原因と考えられる。
- **ICU**に入院している重体の患者の罹患率は、一般の入院患者の**50~100倍**になるとの報告もある。
- **死亡率**はおおよそ**5~10%程度**で、予後は一般に良好といわれるが、転帰に関するデータは十分に報告されていない。

	Study type and Inclusion	Population	Country	Study year	Incidence of TRALI	
					Per patient transfused	Per product transfused
Popovsky et al <sup>14</sup>	Retrospective, active	Hospital	USA	1983	--	0.02%*
Henderson et al <sup>12</sup>	Retrospective, passive	Regional	Australia	1981-89	--	0.001%
Clarke <sup>21</sup>	Retrospective, passive	Hospital	USA	1994	--	0.33%†
Silliman et al <sup>22</sup>	Retrospective, active	Hospital	Canada	1991-95	0.08%	0.22%†
Wallis et al <sup>14</sup>	Retrospective, passive	Hospital	UK	1991-2003	--	0.01%*
Wiersum-Osselton et al <sup>14</sup>	Retrospective, passive	National	The Netherlands	2002-05	--	0.002%
Rana et al <sup>25</sup>	Retrospective, active	ICU	USA	2003	1.8%	0.26%
Vlaar et al <sup>4</sup>	Retrospective, active	ICU	The Netherlands	2004-07	5.1%	0.9%
Gajic et al <sup>23</sup>	Prospective, active	ICU	USA	2005-07	8.0%	1.12%
Benson et al <sup>26</sup>	Retrospective, active	ICU	USA	2002-08	15.0%	--
Vlaar et al <sup>5</sup>	Prospective, active	ICU	The Netherlands	2006-09	3.3%	0.61%
Toy et al <sup>8</sup>	Prospective, active	Regional	USA	2006-09	--	0.02%

TRALI=transfusion-related acute lung injury. ICU=intensive-care unit. \*Incidence identified only in plasma products transfused. †Incidence identified only in products of platelet concentrates transfused.

Table 1: Incidence of TRALI

## 臨床所見

- 肺血管の透過性上昇の結果として生じる呼吸困難、頻呼吸、低酸素血症などの呼吸器症状が中心で、肺浮腫に至る。
- 呼吸困難は輸血から2～3時間以内に発生することが多い。

### TRALI

- Dyspnoea
- Fever
- Usually hypotension
- Hypoxia
- Leukopenia
- Thrombopenia
- Pulmonary oedema on chest x-ray
- Normal left ventricular function\*
- Normal pulmonary artery occlusion pressure

### TACO

- Dyspnoea
- Usually hypertension
- Hypoxia
- Pulmonary oedema on chest radiographs
- Normal or decreased left ventricular function
- Increased pulmonary artery occlusion pressure
- Raised brain natriuretic peptide

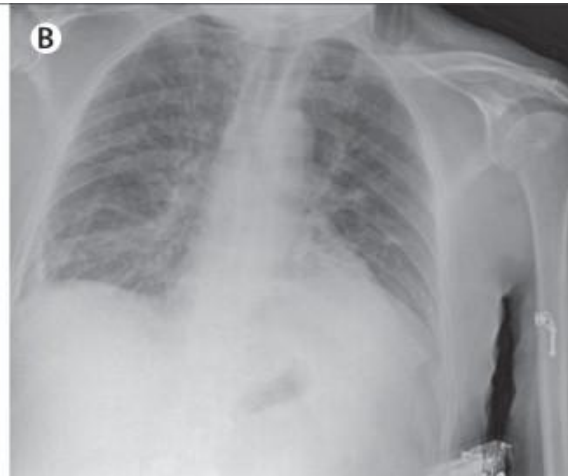
\*A decreased left ventricular function does not exclude TRALI.

- 胸部X線検査で肺が真っ白に見える(ホワイトアウト)患者が多いが、全ての症例のX線画像に異常が見られるわけではないなど、症状は多様だ。

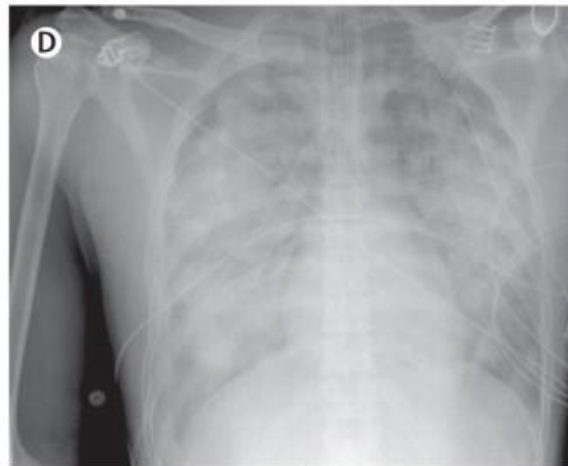
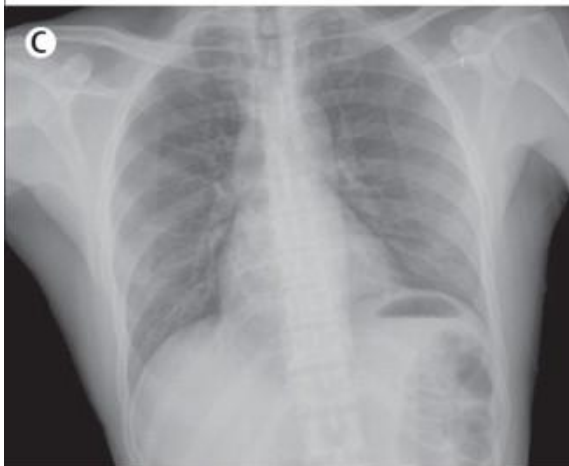
TRALI発症前

TRALI

患者A



患者C



肺うっ血像がみられる

## 検査

- ◆ TRALI特異的な検査値異常は見つかっていないが、一過性の**白血球減少症**が比較的多くの患者で見られる。

## 治療

- ◆ 重症度も様々で、呼吸機能の低下は、酸素補充療法による管理が可能なレベルから致命的なレベルまで幅広い。70～90%の患者が**機械的換気**を必要とする。
- ◆ 生命を脅かす重症TRALIへの治療法は確立されておらず、治療は支持療法となる。

## 支持療法

- ◆ 支持療法としては、1回換気量を制限する換気設定は有用と考えられる。TRALIは輸血を原因とする**急性肺障害 / 急性呼吸窮迫症候群 (ALI / ARDS)**と見なされるためである。
- ◆ また、利尿薬や輸液の制限も有効と見られている。
- ◆ 一方、ステロイドの投与を支持するエビデンスはない。
- ◆ 動物実験ではアスピリンの有効性が示されているが、ヒトへの作用は明らかではない。

## TRALIのリスク因子

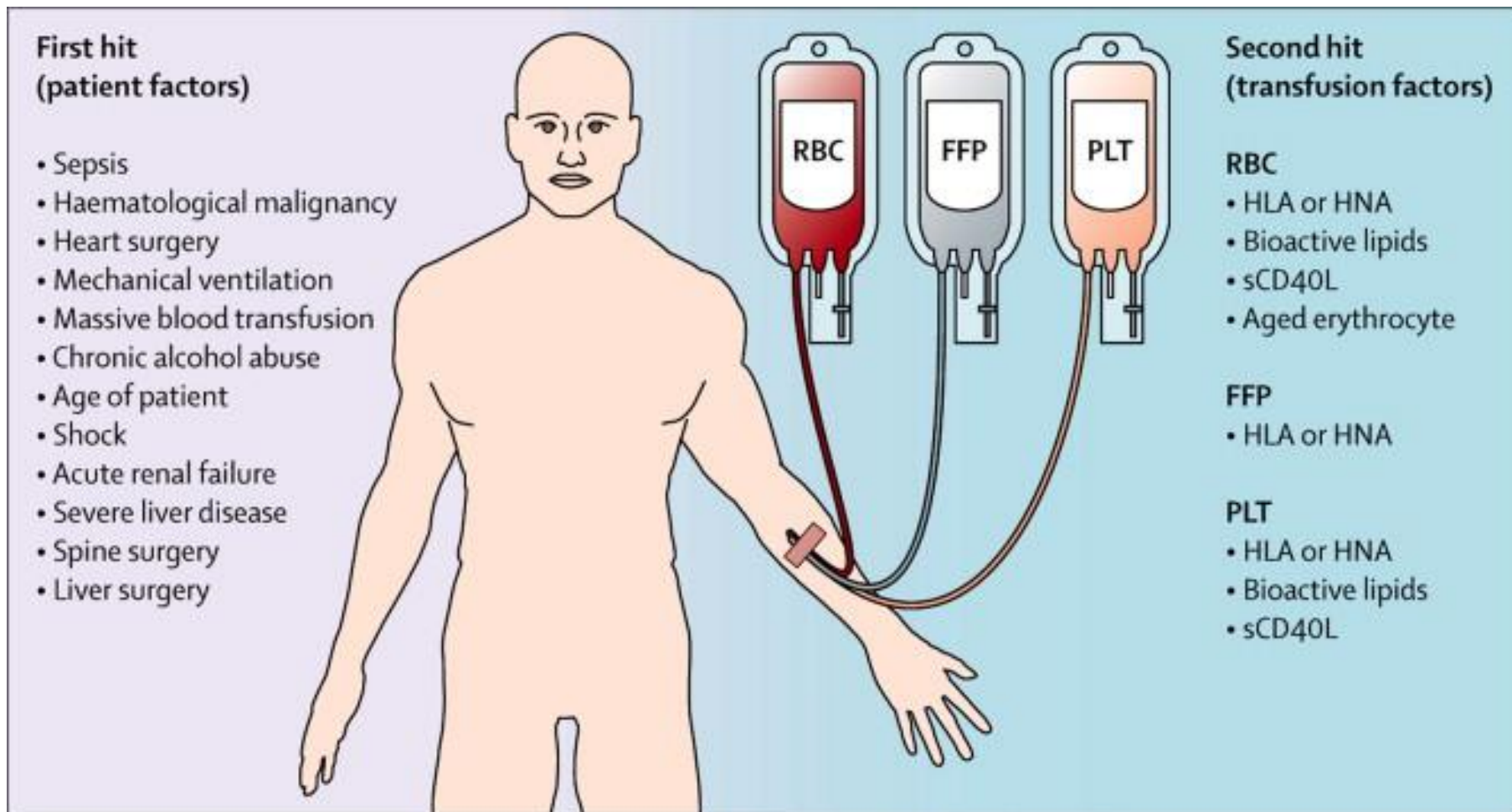
- ICU入院患者を対象とする分析では、血液製剤に関連する危険因子より、**患者が保有する危険因子**の方がTRALI発症への寄与が大きいことが示された。
- したがって、患者ごとにリスクを低減するためのアプローチが大切である。
- 機械的換気を受けている患者、特にピーク気道内圧が高く設定されている患者がTRALIを起こしやすい。
- 特定の手術や敗血症、複数回の輸血が必要になる疾患の存在、過剰輸液による水分過負荷なども危険因子と見なされている。

Type of study and inclusion	Population	Country	Risk factors
Retrospective, active	Hospital	Canada	Haematological malignancy Cardiovascular disease
Retrospective, active	ICU	USA	Sepsis Fluid balance
Retrospective, active	ICU	Netherlands	Emergency cardiac surgery Haematological malignancy Massive transfusion Mechanical ventilation Sepsis APACHE-II score
Prospective, active	ICU	USA	Sepsis Chronic alcohol abuse APACHE-III score
Prospective, active	ICU	Netherlands	Age Heart-lung machine
Prospective, active	Regional	USA	Massive transfusion Shock Positive fluid balance Peak airway pressure >30 cm H <sub>2</sub> O† Chronic alcohol abuse Severe liver disease Inflammation (increased concentration of interleukin-8 before transfusion)
Retrospective, active	ICU	USA	End-stage liver disease

機械的換気、敗血症などが  
患者側のリスク因子

# TRALI 発症の要因

## – Two Hit Model of TRALI –



## TRALI 発症の予防

- ◆ 予防策として最も有効なのは制限的輸血戦略だ。
- ◆ ICU入院患者を対象に、赤血球輸血において通常の輸血と**制限的輸血戦略**を比較した研究では、TRALI罹患率は後者の方が低かった。
- ◆ 緊要でなければ輸血を遅らせる、もしくは回避する努力によって発症を減らせると期待される。
- ◆ さらに敗血症の危険因子の有無を検討し、体液バランスを監視し、機械的換気が行われている患者では、輸血前に気道内圧を下げて1回換気量を低く設定するなどが有効と考えられる。



TRALI 発症の予防 – その2 –

- ◆ 輸血関連危険因子に関しては、保存した血液製剤の使用と抗体非仲介性TRALIとの関係が示唆されていることから、新鮮赤血球などを用いる、保存製剤については使用前に血球を洗浄するなどの方法で罹患率を減らせる可能性ある。

血液製剤の保存期間と  
TRALI発症との関係？  
赤血球                      血小板

	Type of study and Inclusion	Population	Country	Study year	Relation between storage time and onset TRALI?		Role for bioactive lipids?*
					Red blood cells	Platelets	
Silliman et al <sup>17</sup>	Prospective, active	Hospital	USA	1991-95	No	Yes	Yes
Vlaar et al <sup>18</sup>	Retrospective, active	ICU	The Netherlands	2004-07	No	No	..
Gajic et al <sup>19</sup>	Prospective, active	ICU	USA	2005-07	No	No	Yes
Vlaar et al <sup>20</sup>	Prospective, active	Surgery	The Netherlands	2006-09	Yes	No	No
Middelburg et al <sup>21</sup>	Retrospective, passive	National	The Netherlands	2005-07	No	Yes	..
Toy et al <sup>8</sup>	Prospective, active	Hospital	USA	2006-09	No	No	No

ICU=intensive-care unit. \*Lysophosphatidylcholines.

Table 3: Results of clinical studies of aged blood products and onset of transfusion-related acute lung injury

## TRALI発症の予防 – その3 –

- ◆ 全ての血液製剤がTRALIを引き起こす可能性を持つため、製剤の種類ではなく、**抗HLA抗体**または抗HNA抗体を保有するドナー由来かどうかが重要となる。
- ◆ **経産婦と輸血歴**のある人はハイリスクドナーと見られている。妊娠回数が増えるとHLA抗体を保有するリスクが高まるためだ。

### 抗HLA抗体

- HLA抗原に対する抗体
- 原因: 頻回の**輸血**(特に全血、血小板、白血球輸血)を受けた人や**多経産女性**など、本人以外のHLA抗原にさらされた人に、そのような非自己のHLA抗原に対する抗HLA抗体が出現する。
- 血小板製剤、赤血球製剤にはリンパ球が混入しており、このリンパ球のHLA-クラスII抗原により抗原提示されたHLAクラスI抗原に対して、抗HLA抗体を産生する。

TRALI 発症の予防 - その4 -

- ◆ FDAは、血液バンクに対して、血漿成分を多く含む血液製剤の製造には主に**男性ドナー**からの血液を用いるよう推奨している。
- ◆ これによりTRALI発生率は3分の1になったと報告されている。
- ◆ 日赤も、TRALI対策として、男性献血者からの血液を主体とした新鮮凍結血漿を優先的に製造する体制を取っている(日赤平成25年度事業計画より)。

男性ドナーに限定するとTRALIは減少するか？

	Type of study and inclusion	Population	Country	Study year	Endpoint	Effect size	Effective?
Palfi et al <sup>26</sup>	RCT, active	ICU	Sweden	1995-97	PaO <sub>2</sub> to F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ratio	..	Yes
Wright et al <sup>26</sup>	Retrospective, active	Surgery	UK	1998-2006	TRALI onset	OR 0.39 (0.16-0.90)	Yes
SHOT <sup>27</sup>	Retrospective, passive	National	UK	2002-05	TRALI onset	..	Yes
Vlaar et al <sup>24</sup>	Retrospective, active	ICU	The Netherlands	2004-07	TRALI onset	RR 0.35 (0.14-0.88)	Yes
Eder et al <sup>25</sup>	Retrospective, passive	National	US	2006-08	TRALI onset	OR 0.21 (0.08-0.45)	Yes
Wiersum-Osselton et al <sup>24</sup>	Retrospective, passive	National	The Netherlands	2002-09	TRALI onset	PAR 0.33 (0.09-0.51)	Yes
Vlaar et al <sup>25</sup>	Prospective, active	Surgery	The Netherlands	2006-09	TRALI onset	..	No
Nakazawa et al <sup>25</sup>	Prospective, active	Surgery	Japan	2008-08	PaO <sub>2</sub> to F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> <300	..	Yes
Toy et al <sup>8</sup>	Prospective, active	Hospital	USA	2006-09	TRALI onset	Incidence: before 2.57% (1.72-3.86), after 0.81% (0.44-1.49)*	Yes

Data in parentheses are 95% CI. RCT=randomised controlled trial. ICU=intensive-care unit. TRALI=transfusion-related acute lung injury. OR=odds ratio. RR=relative risk. PAR=population attributable risk. \*Incidence per 10 000 units transfused before (2006) and after (2009) introduction of a male-only donor strategy.

Table 4: Results of male-only and mostly male donor strategies

## TRALI発症の予防 –その5–

- オランダでは、HLAまたはHNAに対する抗体が見つからなくても、**レシピエントにTRALIが2回以上発生したドナーからの献血は受けない**ことにしている。
- 一方、抗HLA抗体、抗HNA抗体を保有するリスクが高いドナーを除外する方法もある。全てのドナー、またはリスクを有すると予想されるドナーについて、それらの抗体の有無を調べるスクリーニングの実施も有効と考えられるが、費用と労力の面から実用的ではないだろう。血液不足を引き起こさずにTRALIリスクの低減を図るアプローチの模索が続いている。
- 「血液バンクの努力は続くが、TRALIのリスクをさらに減らすためには、医療従事者がこの疾患に注意を向け、患者ごとに予防のための最善策を検討する必要がある」と著者らは述べている。

# 今後も注意すべき輸血副作用

1)	急性溶血性輸血副作用
2)	細菌感染症の疑い
3)	輸血ウイルスおよび寄生虫感染症
4)	輸血後GVHD
5)	高カリウム血症
6)	TRALI（輸血関連急性肺障害）
7)	TACO（輸血関連循環負荷）
8)	FNHTR（発熱性非溶血性
9)	アレルギー反応
10)	<b>輸血関連ヘモジテロシス</b>

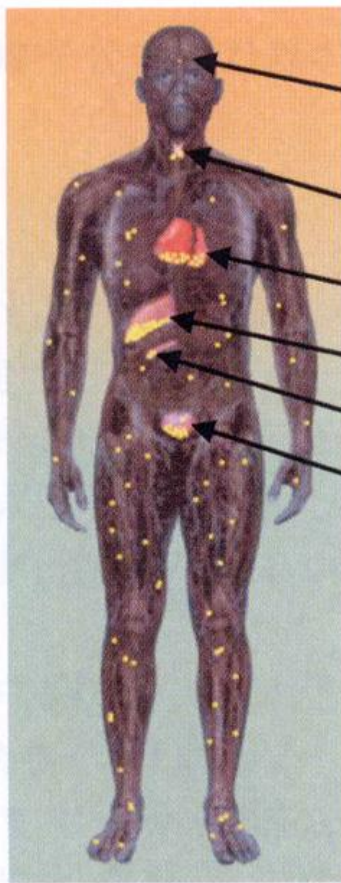
「血液細胞をつくる工場に異常が起きる病気：

“骨髄異形成症候群”」

第6回  
血液学を学ぼう！

# 輸血関連ヘモジテローシス

- 生体に鉄が過剰沈着する病態は、鉄過剰症とよばれ、肝臓、心臓、膵臓、甲状腺、内分泌臓器や中枢神経などの障害がおきる。



▼ 下垂体 → 下垂体機能不全 (成長障害・不妊)

脳の神経変性疾患

▼ 甲状腺 → 甲状腺機能不全

▼ 心臓 → 心不全・不整脈・心筋症

▼ 肝臓 → 肝炎・肝硬変・肝臓がん

▼ 膵臓 → 糖尿病・膵臓壊死もしくは膵臓がん

▼ 生殖腺 → 性機能不全

その他

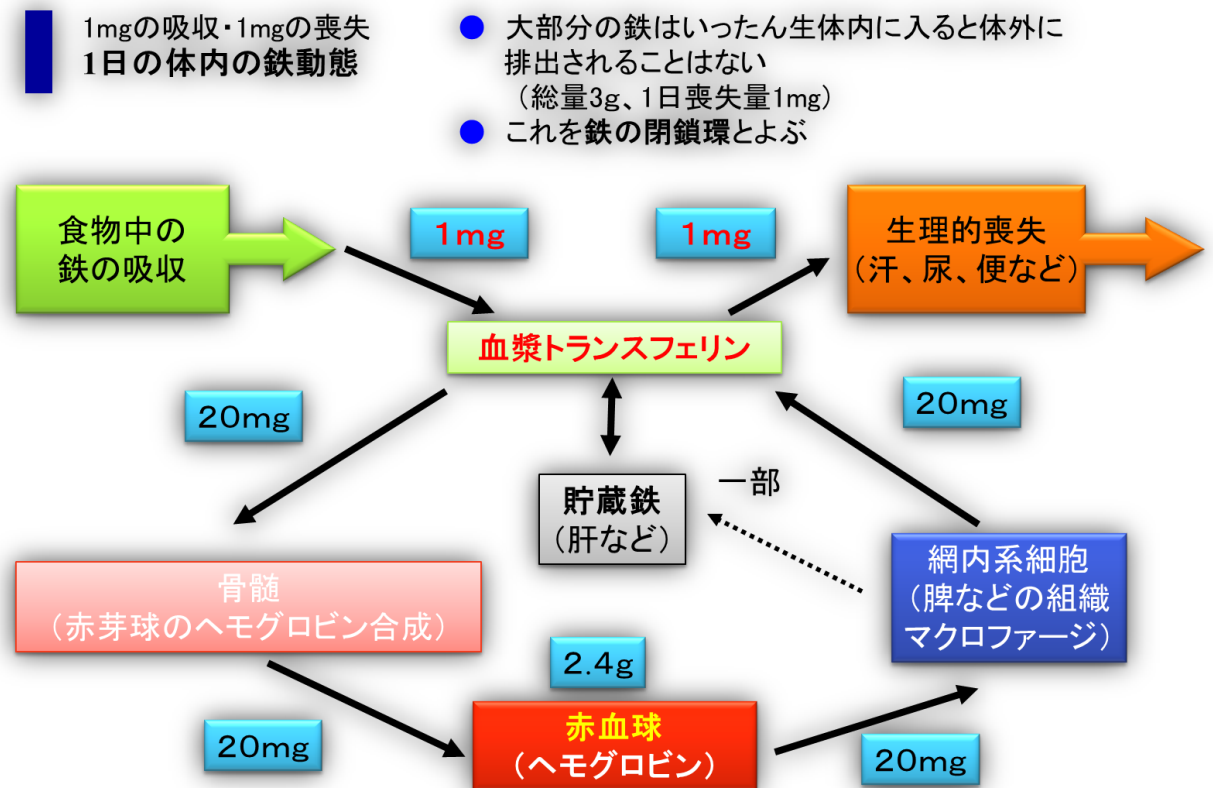
- 感染
- 腫瘍形成
- 表皮の菲薄化
- 関節の機能不全



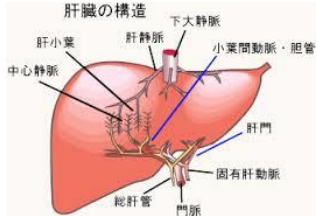
# 輸血関連ヘモジテロシス

- ◆ 骨髄異形成症候群や再生不良性貧血などの難治性貧血では、定期的な輸血が必須で、輸血によって体内に入った赤血球由来の鉄は排出機構が存在しないため、体内に蓄積する。

◆ 血液1mlあたり約0.5gの鉄が含まれることから、輸血1単位（全血200ml、赤血球濃厚液約140mlに相当）で、約100mgの鉄が負荷されることになる。



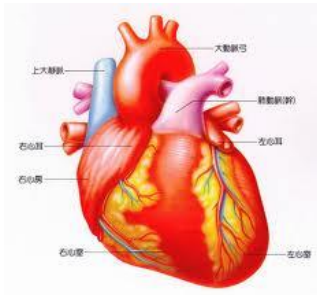
# 生体内の鉄が過剰になると



肝臓

→ トランスアミナーゼの上昇

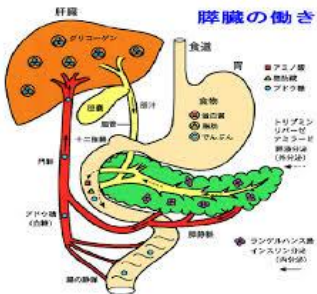
→ 肝線維化、肝硬変、肝細胞癌



心臓

→ 初期には拡張障害

→ 収縮能低下が顕在化し、  
心エコー上、左室駆出率(EF)が低下



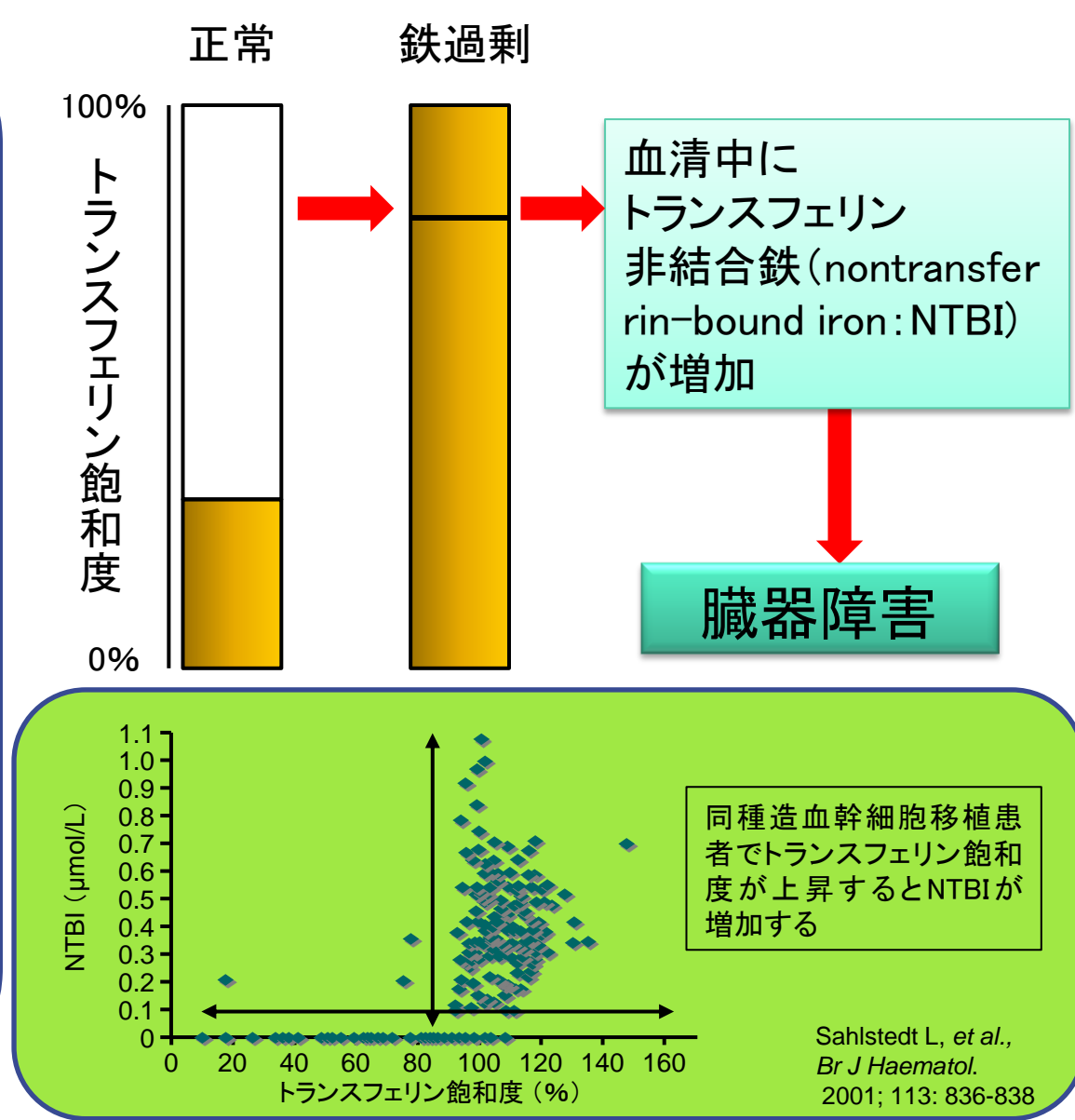
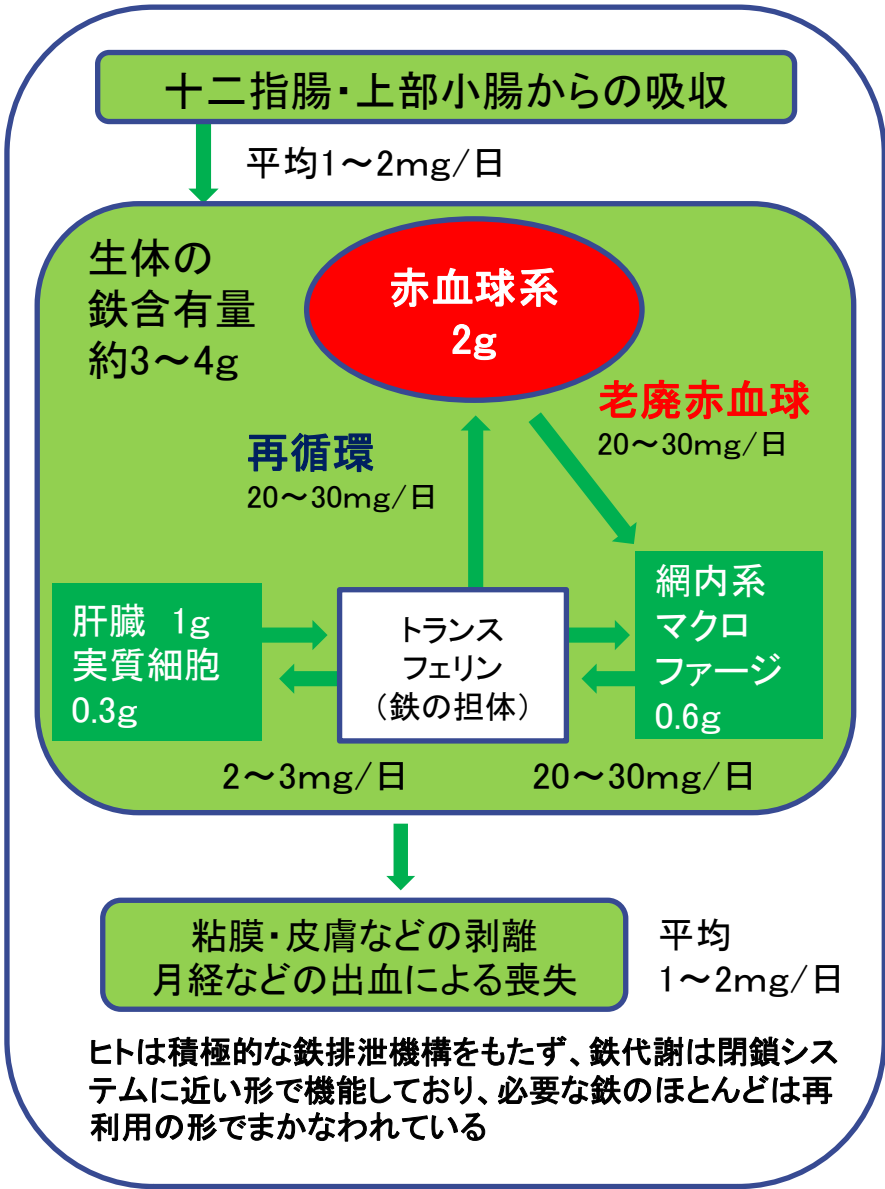
膵臓

→ β細胞の破壊

→ 耐糖能低下 → 糖尿病



# 鉄代謝



# 過剰鉄による組織の障害機構

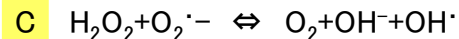
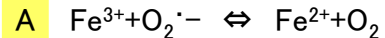
鉄過剰症 : 血中トランスフェリンの飽和度 > 80%  
血清中にトランスフェリン非結合鉄 (nontransferrin-bound iron : NTBI)  
不安定血清鉄 (labile plasma iron、LPI) が出現

血中を循環するとともに、その一部が組織に流入

肝臓、心臓、膵臓など

不安定鉄プール (labile iron pool、LIP)  
自由鉄

Fenton反応



Haber-Weiss反応

ヒドロキシラジカル

DNA損傷

脂質過酸化

細胞器障害

細胞死

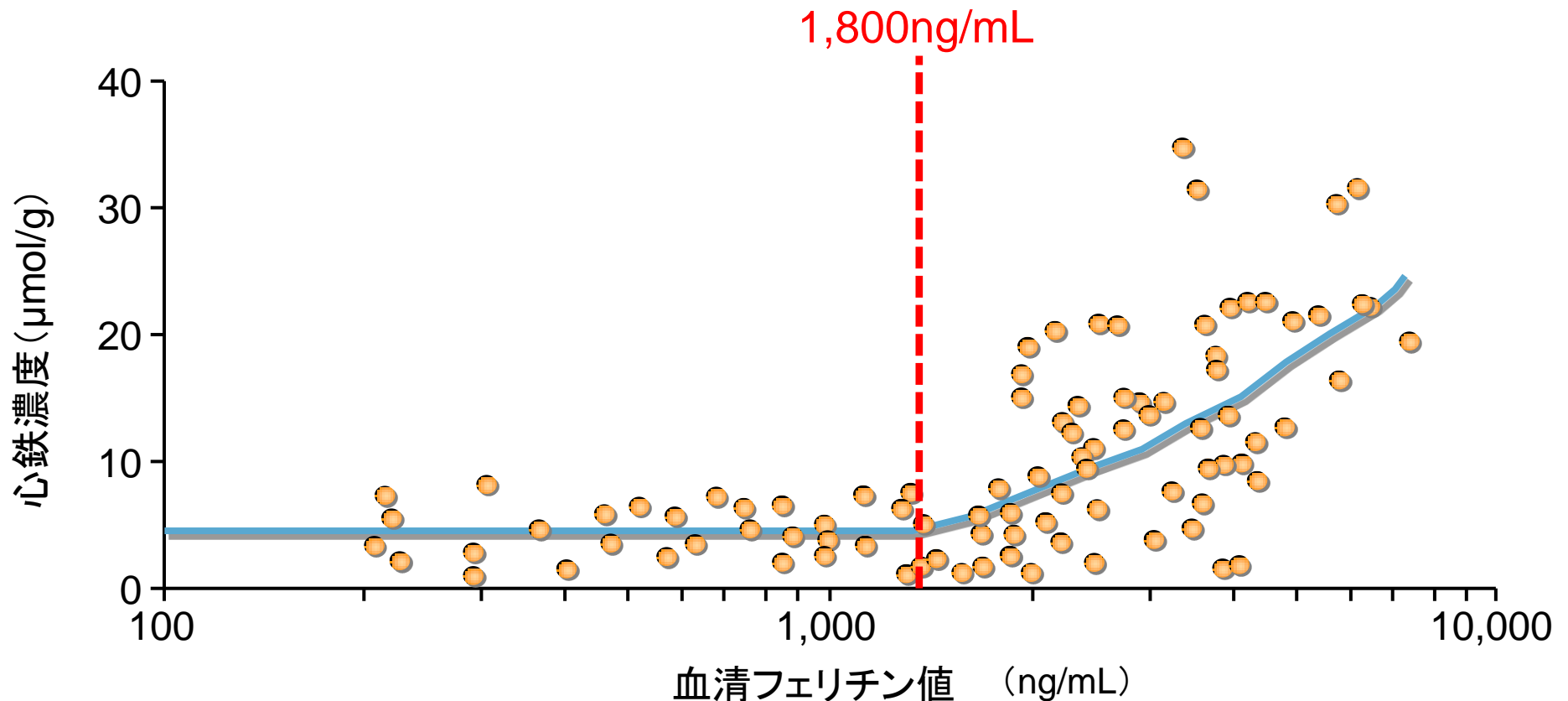
組織の障害

TGF- $\beta$ 1

組織の線維化

不溶性の鉄複合体 (フェリチン、ヘモジデリン) が組織に蓄積

# 血清フェリチン値が1,800ng/mLを超えると 心臓への鉄沈着が始まる



輸血による鉄過剰症を伴う患者14例(MDS 11例, 急性骨髄性白血病完全寛解1例, ダイヤモンド・ブラックファン貧血1例, 原因不明の慢性溶血患者1例)に対し, デフェロキサミンによる鉄キレート療法を行い, 心鉄量と血清フェリチン値の相関を検討した。

# 輸血依存患者の死因の約30%が心不全・肝不全であり鉄過剰症が致命的な影響を与える可能性が示された。

## ■日本人の輸血依存MDS及びAA患者における死因と輸血量

死因 (n=75)	%	輸血量
<b>心不全</b>	<b>24%</b>	289.2単位 (p=0.0033)
<b>肝不全</b>	<b>6.7%</b>	
その他	—	160.7単位

p値: Student's t - test , vs. その他の死亡例

# 鉄による組織障害は、

善

鉄はごく一部のバクテリアを除くすべての生物にとって必須の元素で、多くの酸化還元反応に関与している

## エンドソームから細胞質内に入った鉄の利用

細胞内で最も多くの鉄を消費するのはミトコンドリアである。ミトコンドリアは細胞内のエネルギー産生のも場であり、酸化的リン酸化などにより細胞に必要なエネルギーを作り出す。その過程で活躍する様々な酵素は鉄硫黄蛋白であり、触媒する酸化還元反応に鉄を利用している。

悪

二価鉄は過酸化水素と反応してラジカルを発生させ、細胞に酸化ストレスを引き起こす



活性酸素・フリーラジカルの発生が、**発がん・動脈硬化・糖尿病**などのいわゆる「**生活習慣病**」の本質部分にかかわっていることが明らかになってきた

知ったかぶり中

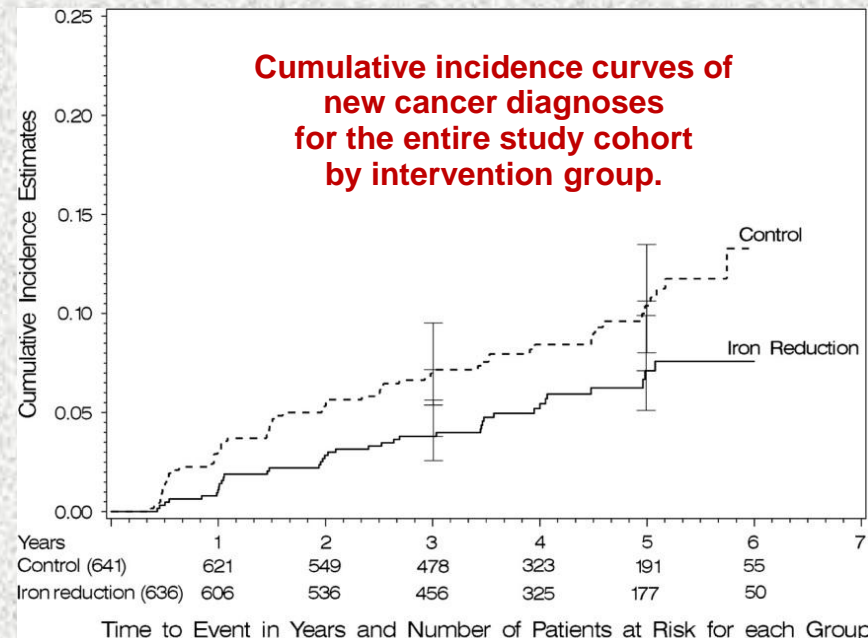
## 末梢動脈疾患患者

- 鉄減少群（6か月に1回瀉血を行う）
- コントロール群

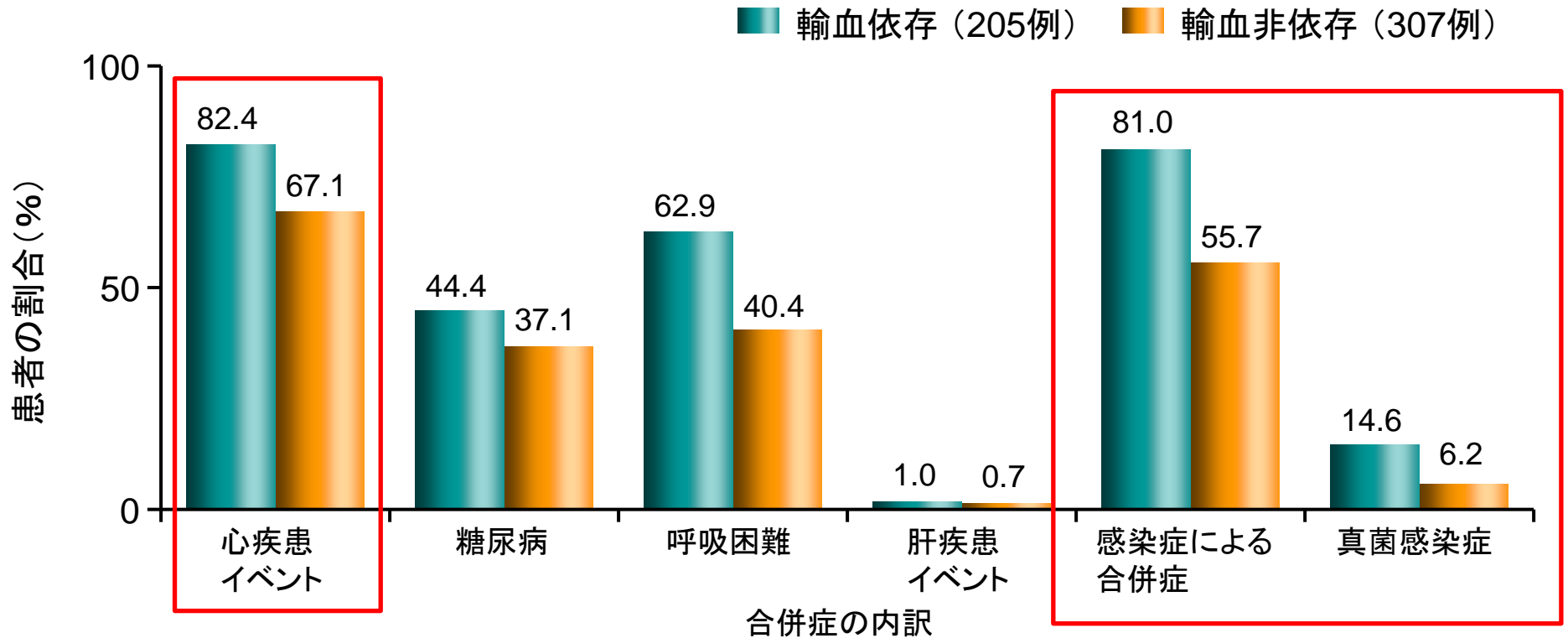
瀉血群では内臓がんの発生が  
35%少ない

がん発生患者の死亡率はコントロール群の方が高い  
(つまり、瀉血なしでがんになった患者の方が進行が早く、  
早期に亡くなっている)

鉄過剰症は、発がん・動脈硬化・糖尿病などの  
「生活習慣病」の本質部分にかかわっている



# 輸血依存の骨髄異形成症候群患者は合併症の罹患率が高い



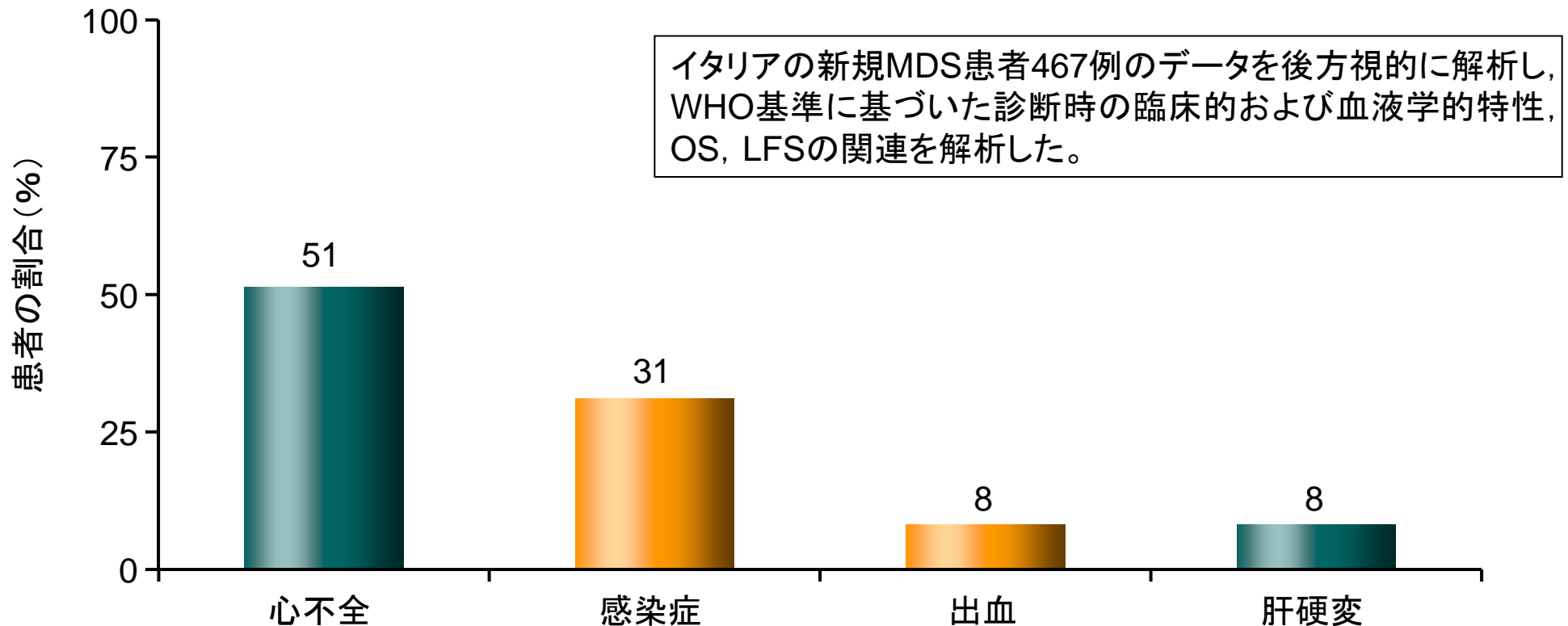
輸血依存のMDS患者は、輸血非依存よりも

心疾患イベント、糖尿病、呼吸困難、肝疾患および感染症の罹患率が高い†

\* 2003年第1四半期にMDSと診断されたメディケア受給者2,253例のうち、合併症を有した512例  
† 糖尿病 (p=0.10)と肝疾患 (p=0.68)以外の合併症が有意であった (p<0.001)。

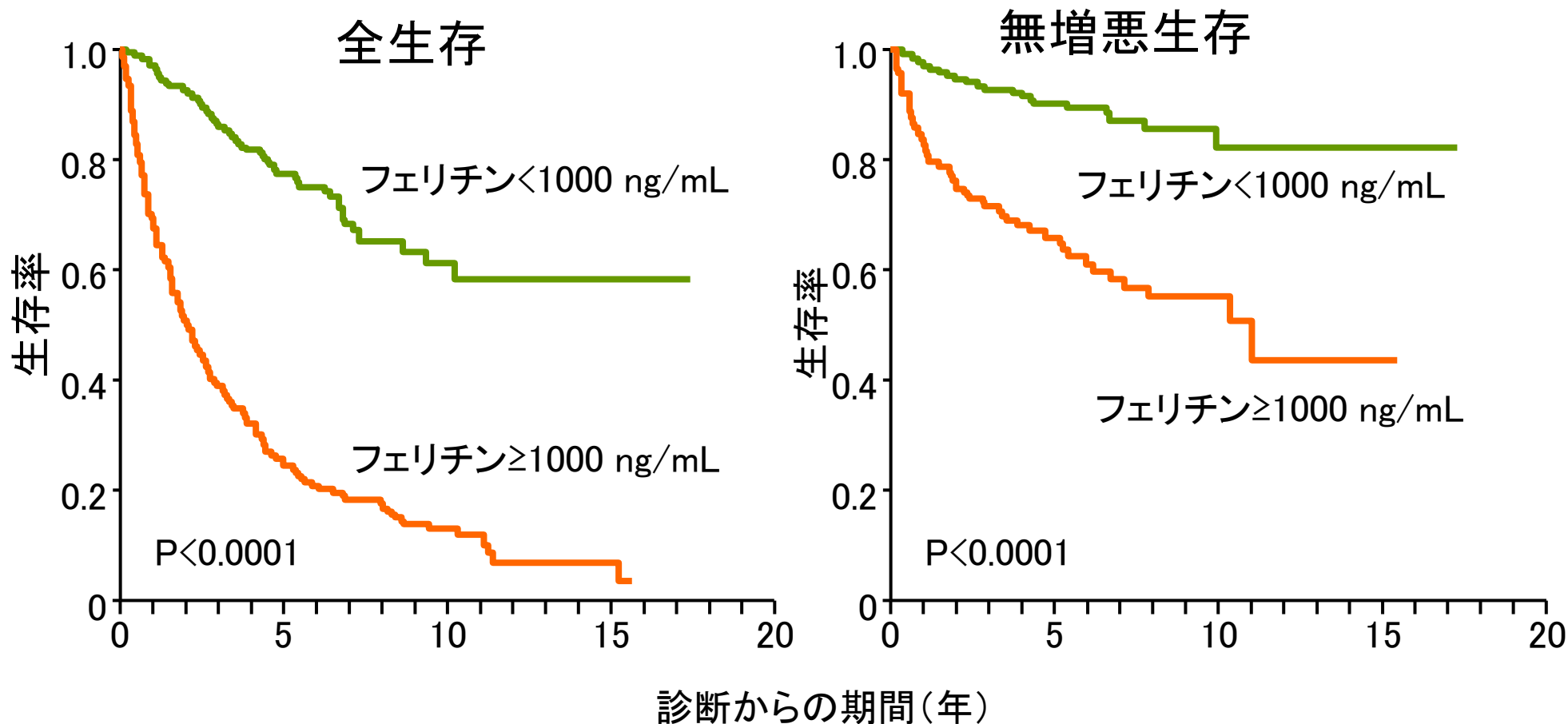
# 低リスクMDS患者の死因 – 白血病以外 –

## 心不全が輸血依存の患者で多く認められた ( $p=0.01$ )





# 鉄過剰症の予後への影響 (n=762)

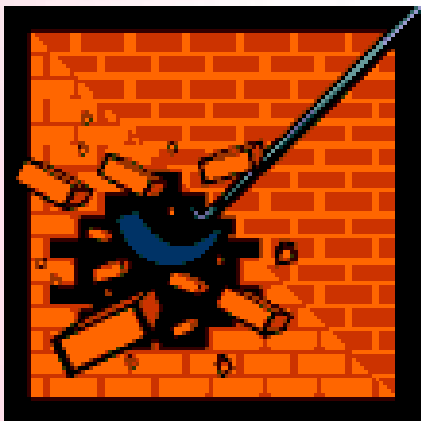


WPSSを加えた多変量解析において、  
鉄過剰症はWPSSとは独立した予後因子であった(n=580)。



# 輸血後鉄過剰症

## 鉄キレート療法



# 鉄キレート療法

- ・デフェラシロクスと治療ガイド



# 本邦で使用可能な鉄キレート薬の種類と特徴

	デフェロキサミン (デスフェラル)	デフェラシロクス (エクジェイド)
分子量	560.7	373.4
配位座数	6座	3座
投与経路	<b>皮下、静脈内</b>	<b>経口</b>
鉄排泄の主要経路	約50%糞便中、 50%尿中	糞便中
半減期	<b>5～10分</b>	<b>20時間</b>
臨床容量	<b>20～60mg/kg、 持続注入</b>	20mg/kg、 <b>1日1回</b>

ともに / バルティスのくすりです

# 経口鉄キレート剤 デフェラシロクス (エクジエイド)



- ・ 経口剤
- ・ 1日1回投与
- ・ 分散性錠剤／水に懸濁して服用（100m l 以上）
- ・ 主に糞中排泄（尿中には10%未満）

# 輸血後鉄過剰症の診療ガイド

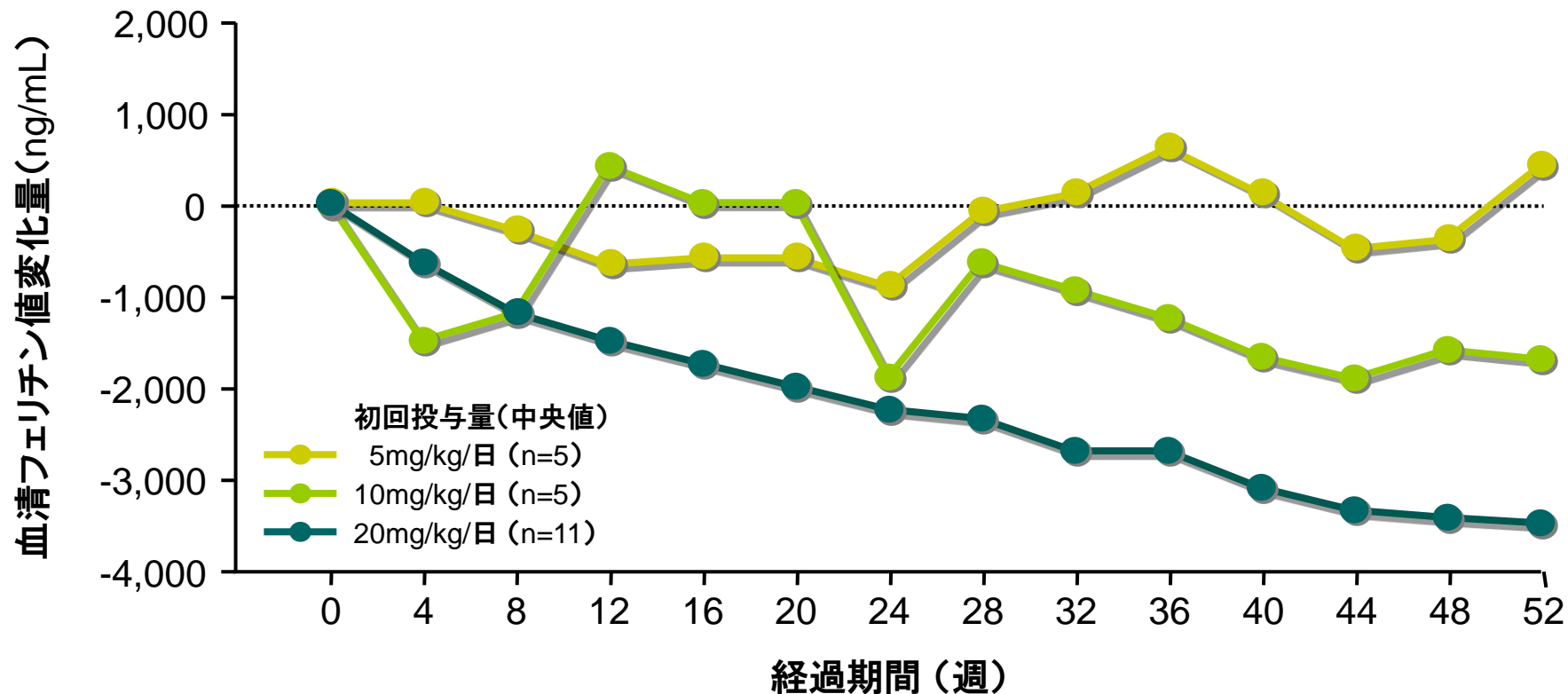
輸血後鉄過剰症 診断基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・総赤血球輸血量20単位以上 および</li><li>・血清フェリチン値 500ng/ml以上</li></ul>
鉄キレート療法 開始基準	下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する <ol style="list-style-type: none"><li>1. 総赤血球輸血量40単位以上</li><li>2. 連続する2回の測定で血清フェリチン値 &gt; 1000ng/ml</li></ol>
鉄キレート療法 開始基準の解説	下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・慢性的な出血や溶血を伴う場合</li><li>・現在輸血を受けていない場合 (造血幹細胞移植や薬物療法が奏効した例)</li><li>・輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合(スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など)</li></ul>
維持療法	・鉄キレート療法により、血清フェリチン値を500~1000ng/mlに維持する

# 鉄キレート療法

- ・デフェラシロクスと治療ガイド
- ・血清フェリチン値は下がるか？



# デフェラシロクスは用量依存的に血清フェリチン値を低下



- 日本人の輸血による鉄過剰症を伴う難治性貧血患者(再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群など)に対する血清フェリチン値の推移(国内第 I 相試験)



# 1ヵ月あたりの輸血量と デフェラシロクス投与量別による 血清フェリチンの変化

輸血量 デフェラシロクス の投与量	8単位/月以上	4-8単位/月	4単位/月未※
30mg/kg/日	減少		
20mg/kg/日	増加	減少	
10mg/kg/日	増加		不変

※体重50Kgの成人の場合

# 鉄キレート療法

- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？
- 臓器障害は改善するか？



# EPIC Study (Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade)

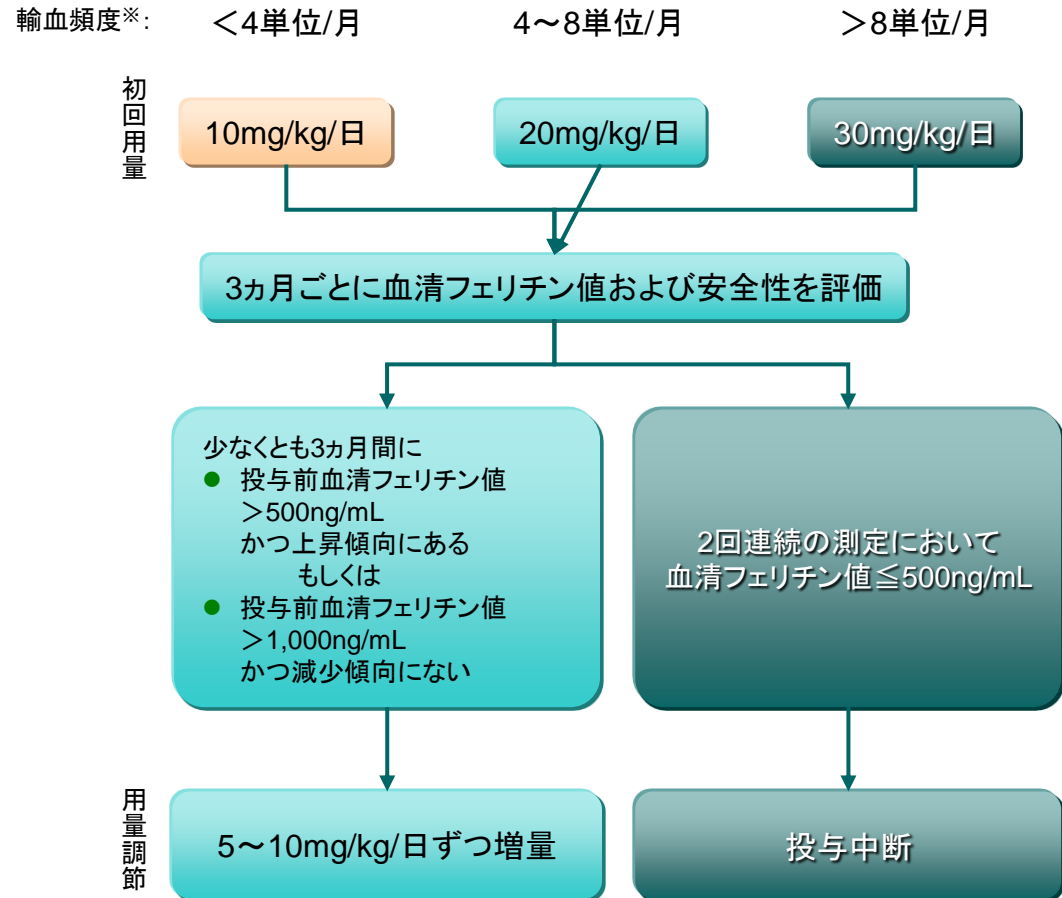
## ■ 試験概要

対象:  $\beta$  サラセミア (1,115例), MDS, 鎌状赤血球症, 再生不良性貧血 (AA) などの疾患で、赤血球輸血により鉄過剰症を来した患者 **1,744例**。

主要評価項目: ベースラインから1年後 (52週) の血清フェリチン値の変化。

方法: デフェラシロクスの鉄キレート効果を1年間追跡調査したオープンラベル・前向き・多施設共同国際試験。デフェラシロクスの投与量は、赤血球輸血頻度に応じて決定し、3か月ごとの血清フェリチン値及び安全性により投与量を調整した。

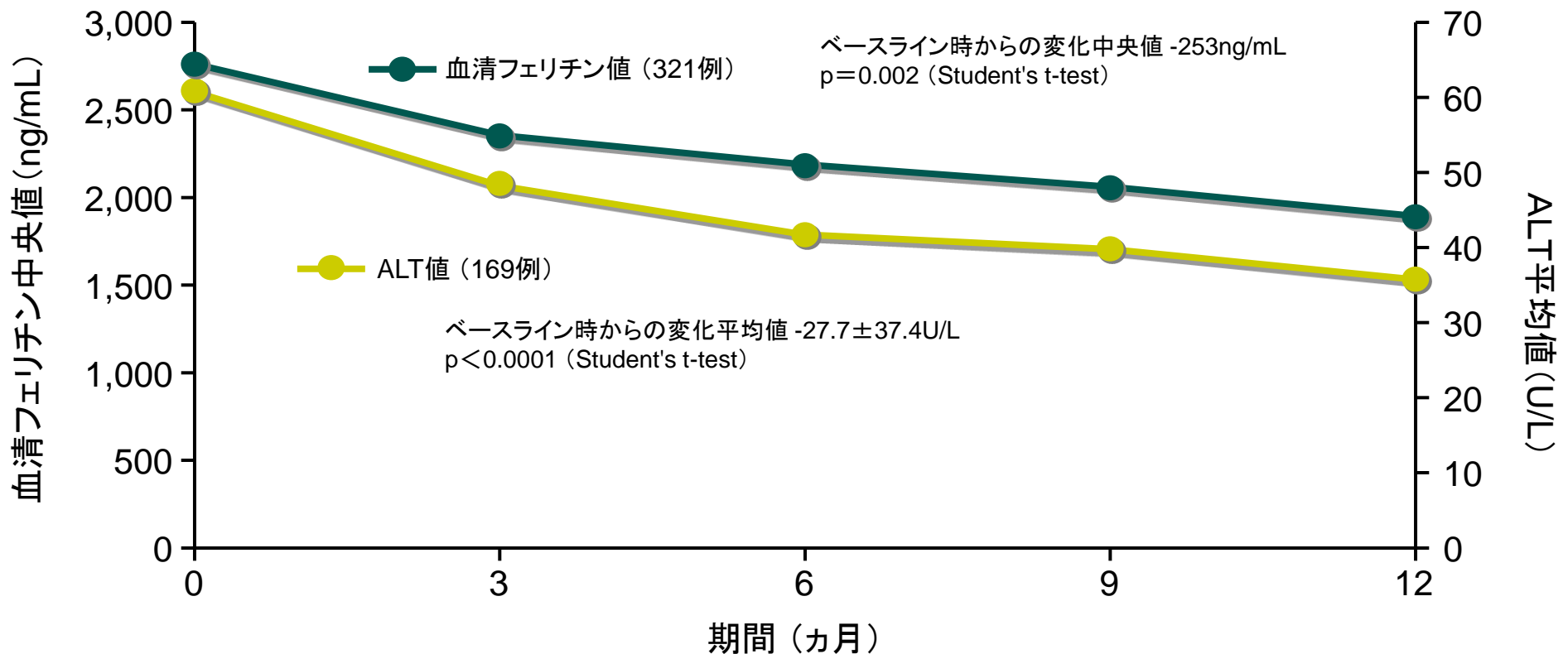
## ■ デフェラシロクス投与量の調節



※: 日本における投与単位

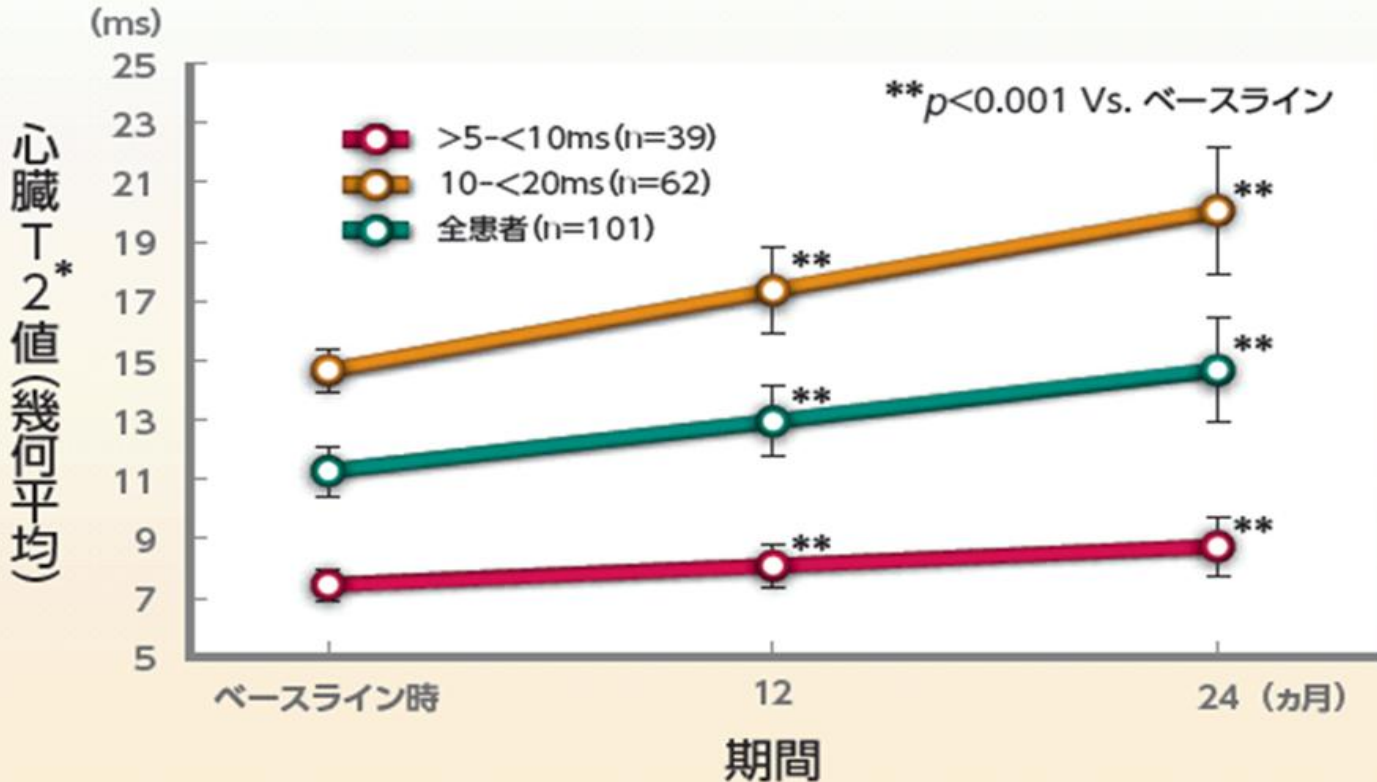
# デフェラシロクスはALT値を有意に低下させる (EPIC Study)

- デフェラシロクス投与中の血清フェリチン値とALT値の推移



EPIC Studyに登録されたMDS群341例を対象に、デフェラシロクス投与期間中の血清フェリチン値とALT値を測定した。

# デフェラシロクス投与中の心臓T2値の変化



心臓T2\*値が>5 ~<20msのエクジェイド投与患者101例を対象に心臓T2\*値の変化を2年間にわたり観察

Pennell DJ et al. Haematologica. 2011;96:48-54

心筋T2値は鉄の沈着を反映する。  
鉄キレート療法によって心臓への鉄の沈着が改善する。

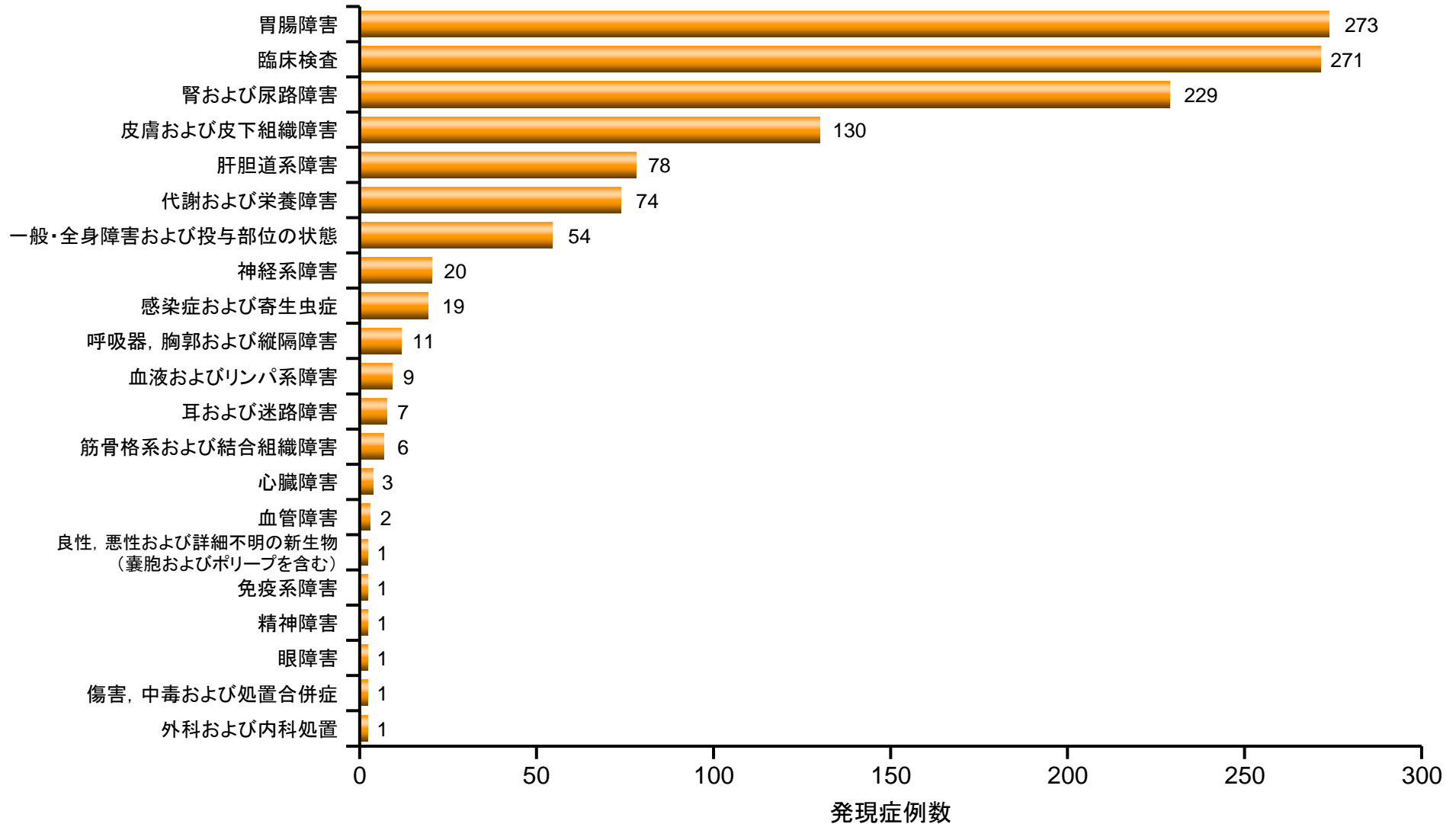
# 鉄キレート療法

- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？
- 臓器障害は改善するか？
- 有害事象と継続率は？

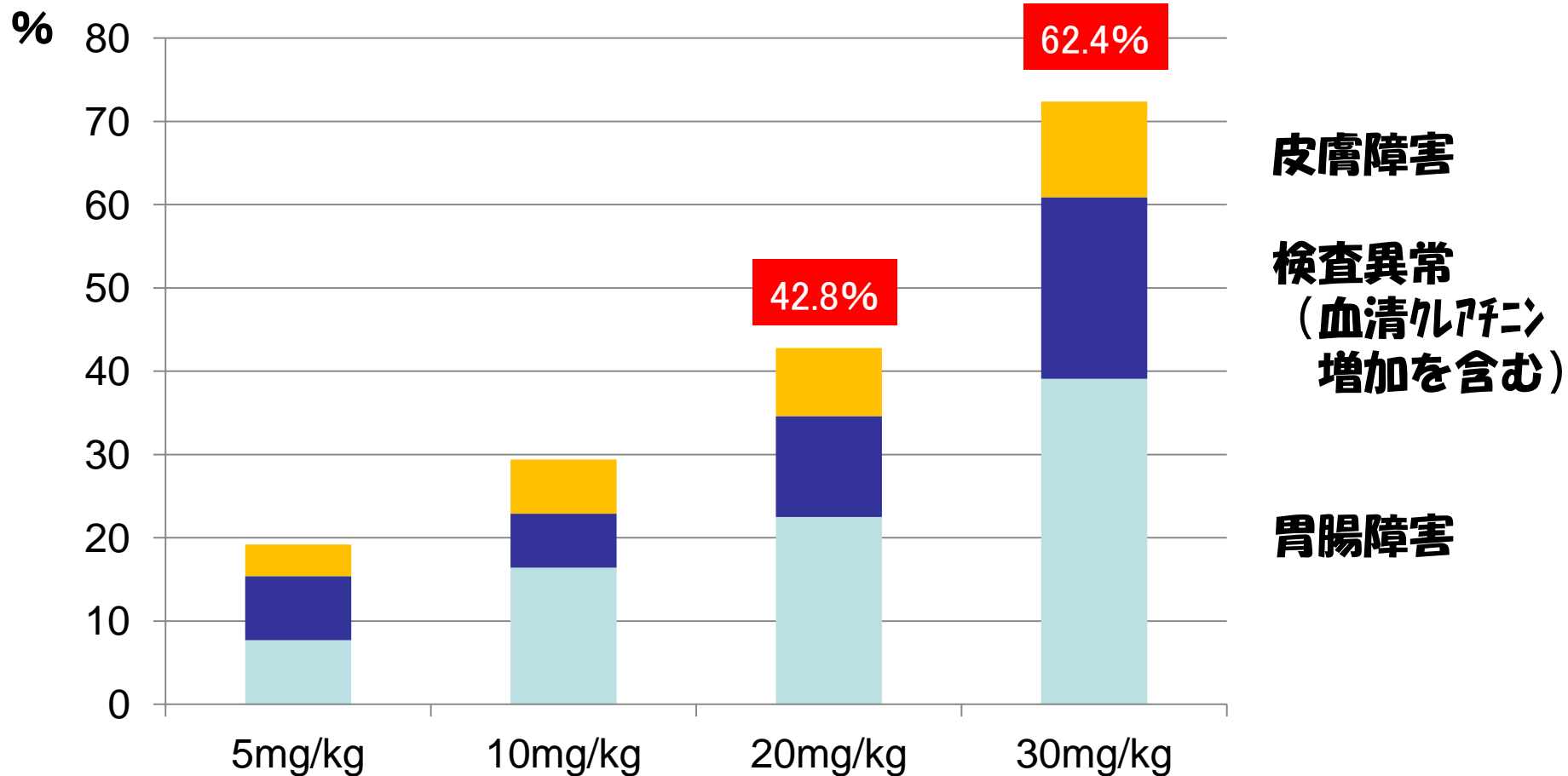


# デフェラシロクスの有害事象

## 使用成績調査・特定使用成績調査のまとめ、安全性定期報告書（第5回） 副作用等の種類別内訳

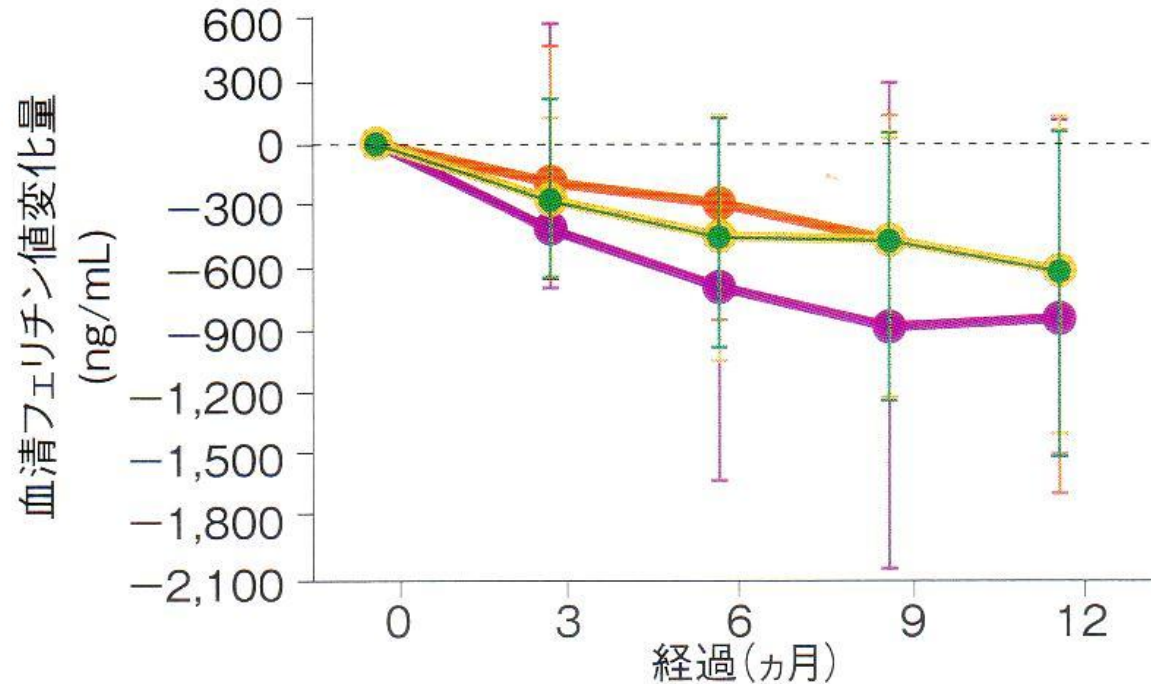


# エクジェイドの副作用発現頻度





# E P I C Study (Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade) : MDS患者における血清フェリチン値の変化 (中央値)



デフェラシロクス投与量	0	3	6	9	12
● <20 mg/kg/日 (196例)	192	141	126	107	98
● ≥20~<30mg/kg/日(135例)	134	112	94	83	70
● ≥30 mg/kg/日(9例)	9	6	5	2	3
● 全症例(341例)*	335	259	225	192	171

**51%**

\* 40mg/kg/日投与例が1例含まれる。



# 輸血依存MDS患者を対象にした デフェラシロクスによる鉄キレート療法 -前方視的試験Gimema MDS0306の最終報告-

Emanuele Angelucci ASH 2012 #425

GIMEMAグループは、MDS患者群における**デフェラシロクスの安全性、服薬コンプライアンス、有効性**を確認するために**前方視的**単群大規模臨床試験を行った。

組み入れ基準	成人患者 (≥18歳) IPSSリスク Low/Int-1 赤血球輸血量 ≥20単位 血清フェリチン値 ≥1,000ng/mL
除外基準	クレアチンクリアランス < 60mL/m ECOG Performance Status ≥2 コントロール不能な心疾患, 血管系 または肝疾患
治療	デフェラシロクス 10-30mg/kg/日 (赤血球輸血量により調整)

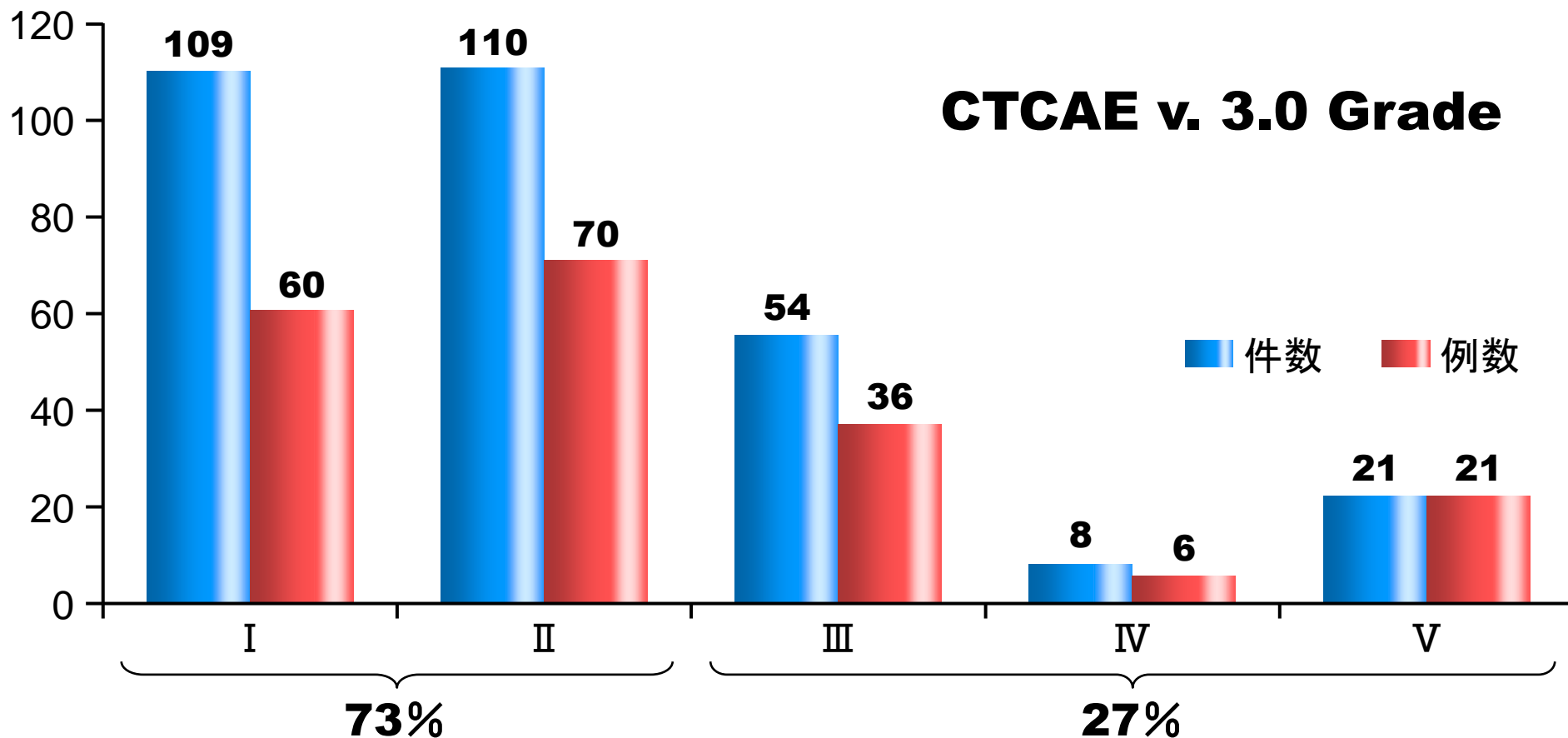
患者 (例)	152例
Low/Int-1リスク	61例/89例

	中央値 (四分位範囲)
診断から治療までの期間 (月)	32 (17-54)
初回輸血から治療までの期間 (月)	21 (10-36)
赤血球輸血単位	37 (22-63)
血清フェリチン値 (ng/mL)	1,966 (1,416-2,998)

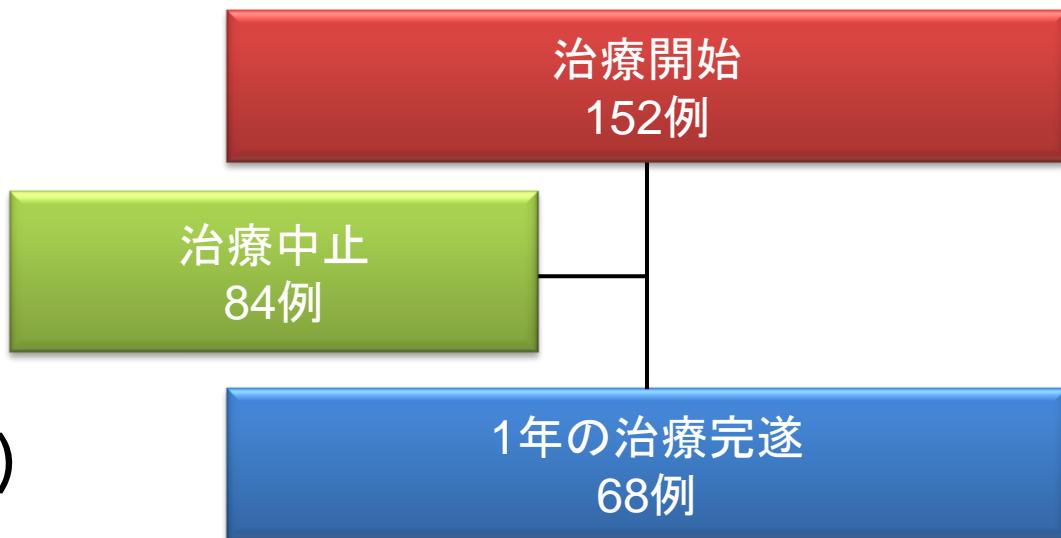
# 前方視的試驗Gimema MDS0306

## 有害事象

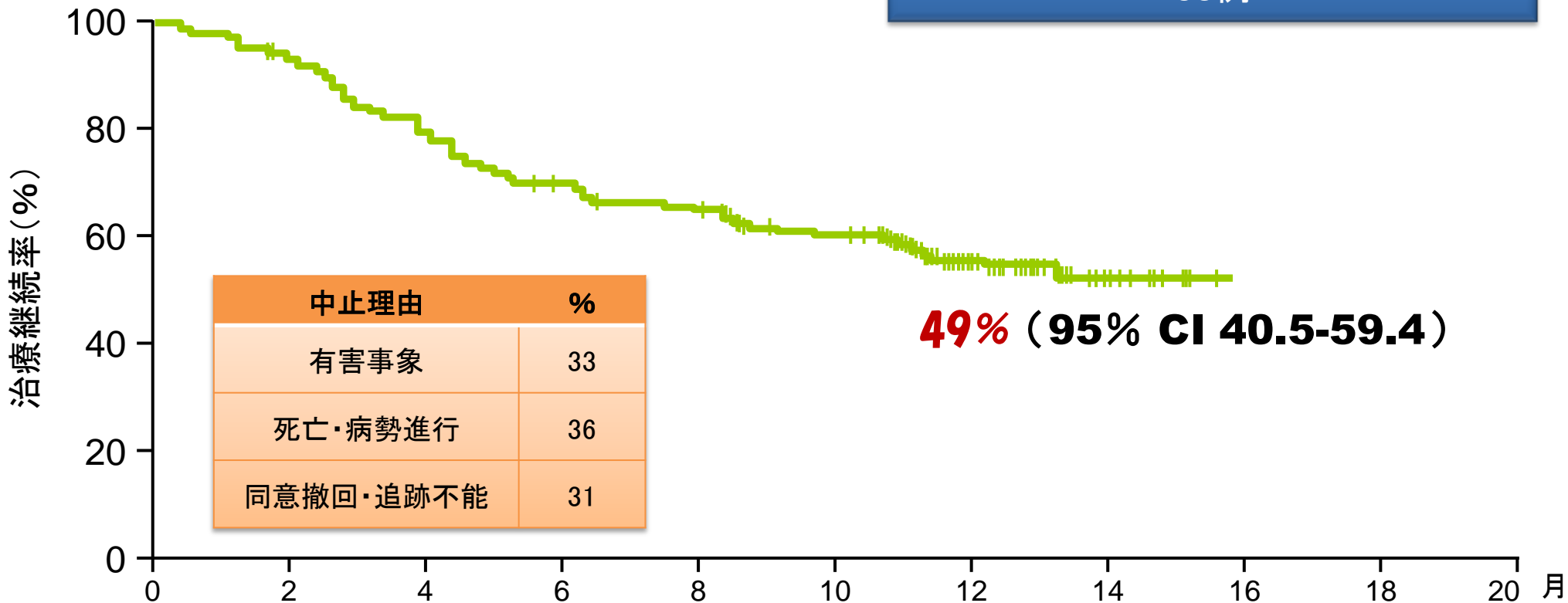
有害事象發生件数	發現例数	%
302	107	<b>70</b>



# 前方視的試験 Gimema MDS0306



## 治療継続率 (Kaplan-Meier 法)



# 鉄キレート療法

- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？
- 臓器障害は改善するか？
- 有害事象と継続率は？
- 造血の改善は認められるか？

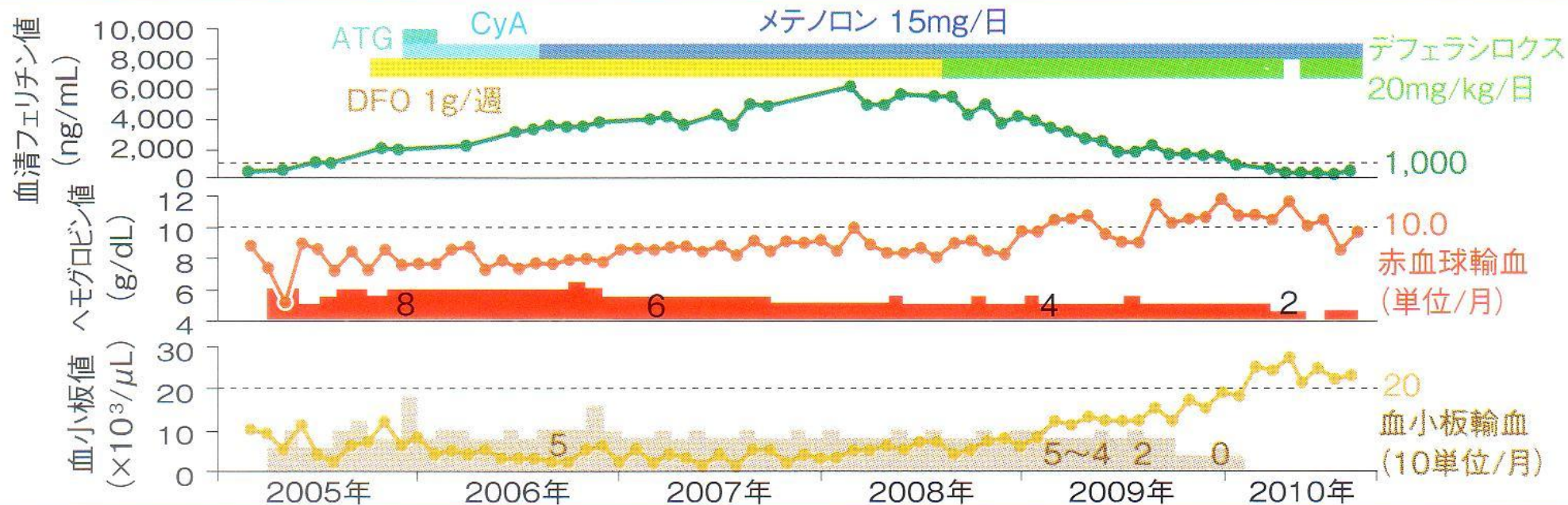


# 鉄キレート療法中に 赤血球系の奏効が認められた症例報告

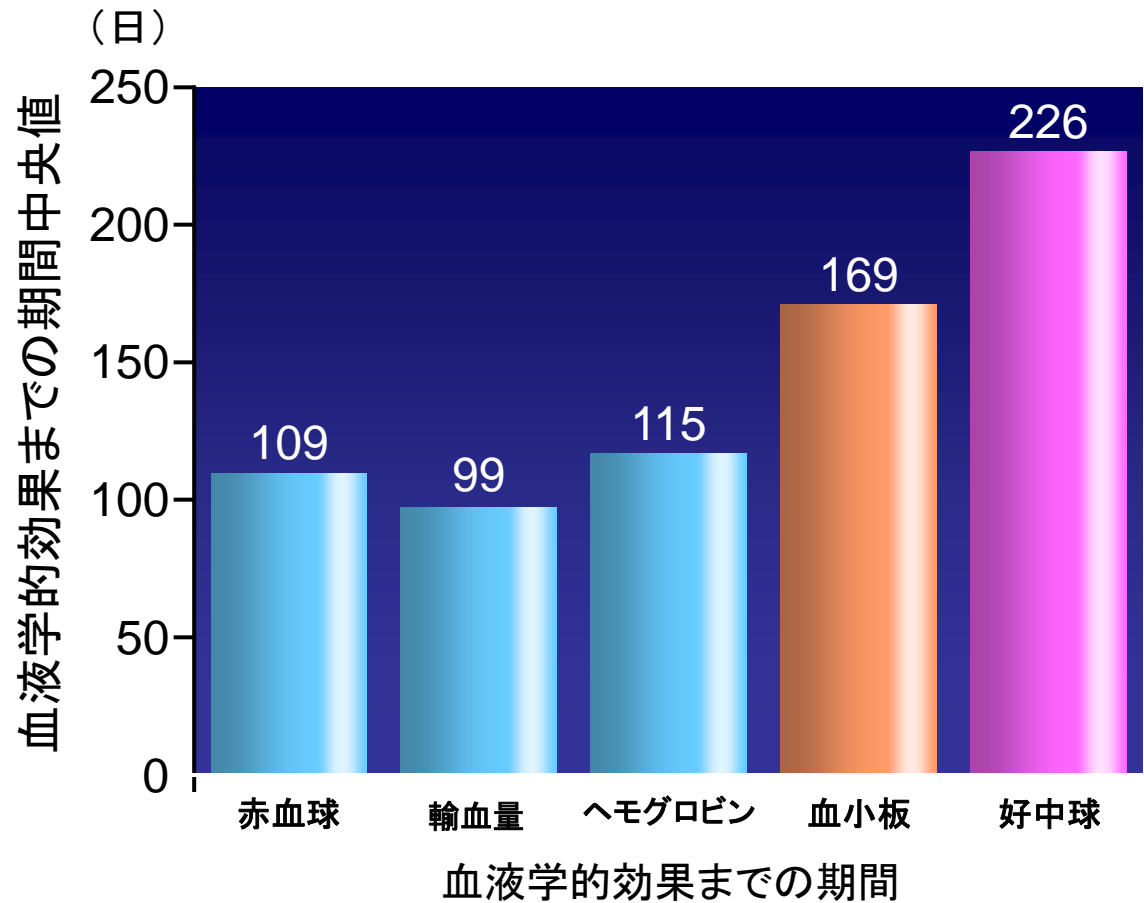
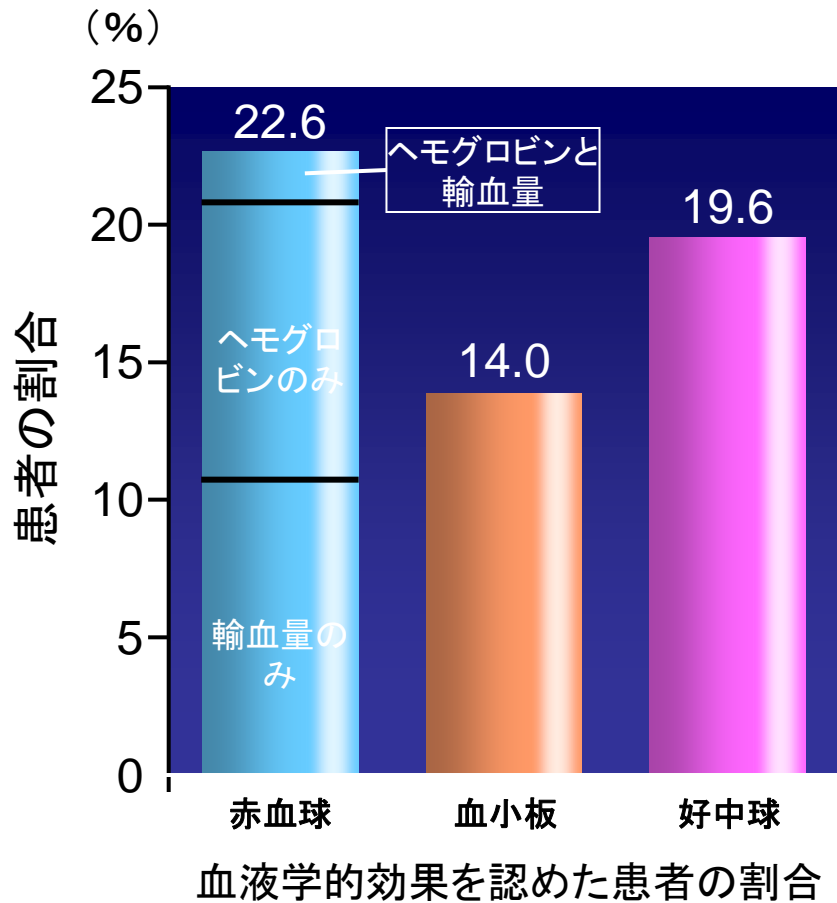
著者	薬剤	奏効例数	対象患者
Jensen <i>et al.</i> 1996	DFO	7	MDS
Del Rio Garma <i>et al.</i> 1997	DFO	2	MDS
Di Tucci <i>et al.</i> 2007	DFX	1	PMF
Messa <i>et al.</i> 2008	DFX	4	MDS/PMF
Capalbo <i>et al.</i> 2009	DFX	1	MDS
Okabe <i>et al.</i> 2009	DFX	1	MDS
Oliva <i>et al.</i> 2010	DFX	2	MDS/AA
Badawi <i>et al.</i> 2010	DFX	1	MDS
Molteni <i>et al.</i> 2010	DFX	1	MDS
Guariglia <i>et al.</i> 2010	DFX	1	MDS

DFO: デフェロキサミン, DFX: デフェラシロクス, PMF: 原発性骨髄線維症, AA: 再生不良性貧血

# デフェラシロクス投与による 重症再生不良性貧血の造血の改善



# デフェラシロクス投与を受けたMDS患者の血液学的効果： IWG 2006基準に基づくEPIC Studyの事後解析







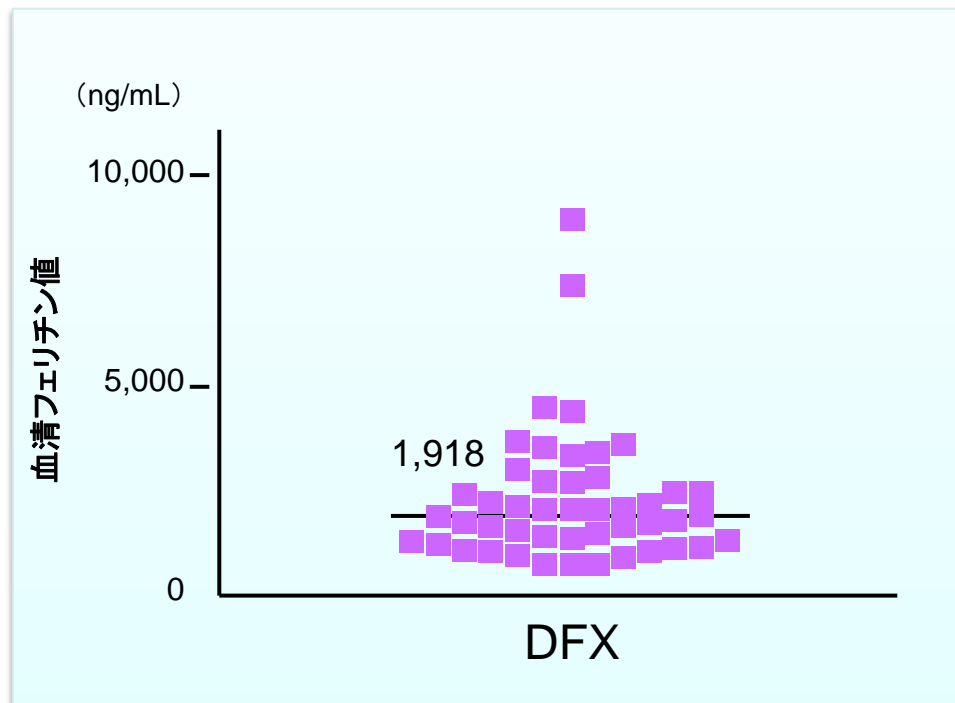
# 輸血後鉄過剰症を伴う骨髄不全患者92例における 鉄キレート療法中の赤血球系の奏効率： イタリアの多施設後方視的試験

Daniela Cilloni ASH 2011 #611

## 試験登録例の臨床データ

	DFX
ベースライン時における血清フェリチン 中央値 (ng/mL)	1,918
赤血球 輸血必要量 中央値/月	2
赤血球 輸血単位 中央値	24.5
ベースライン時におけるヘモグロビン 中央値 (gr/dL)	8.5
血小板数 × 1,000/μL 中央値	214
白血球数/μL 中央値	3,855

## ベースライン時における血清フェリチン値



輸血量は海外における記載。  
日本における輸血単位は記載の2倍。

# イタリアの多施設後方視的試験

## 血液学的効果(赤血球)

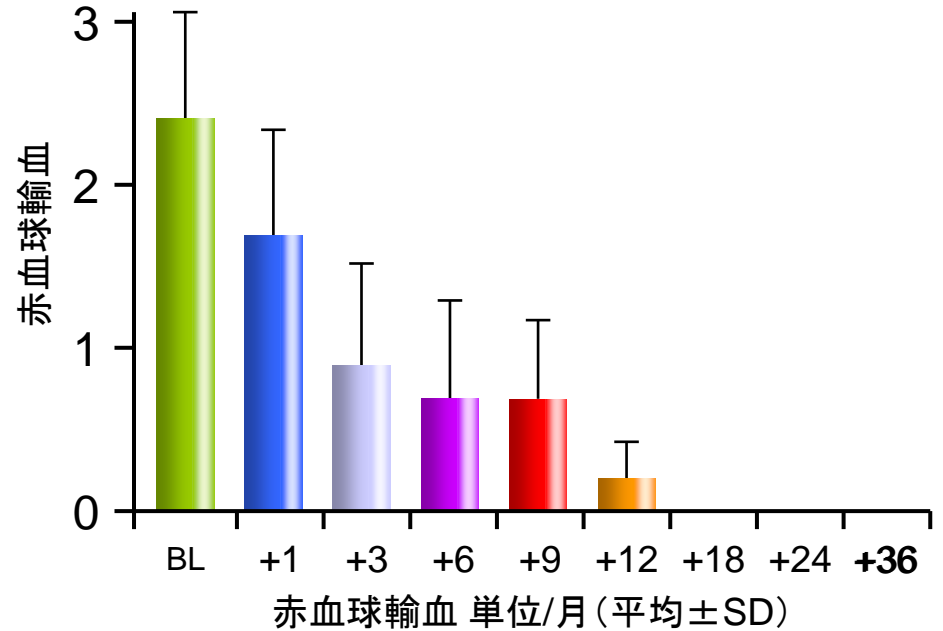
	DFX
例数	57
赤血球輸血からの離脱	<b>12 (21%)</b>
輸血量の減少 (輸血4単位/8週低下)	<b>9 (15.7%)</b>
ヘモグロビン値の改善 (1.5g/dL増加)	<b>5 (8.7%)</b>
合計	26 ( <b>45.6%</b> )

## 血液学的効果までの期間

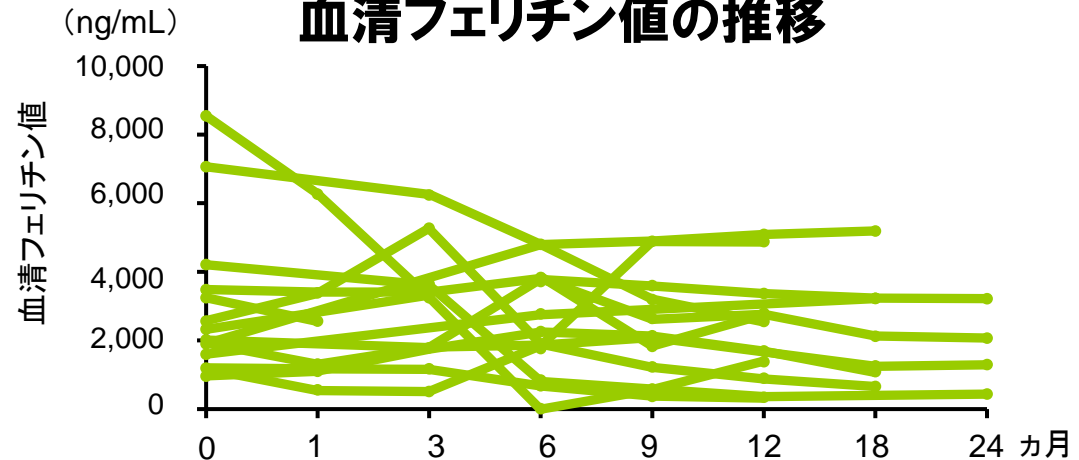
	DFX
血液学的効果までの 期間中央値 (全ての効果発現を含む)	3ヵ月 (範囲1~15)
赤血球輸血からの離脱	3ヵ月 (範囲1~15)
輸血量の減少 (輸血4単位/8週低下)	4.5ヵ月 (範囲1~12)
ヘモグロビン値の改善 (1.5gr/dL増加)	3ヵ月 (範囲3~12)

## 赤血球輸血単位の経時的減少

デフェラシロクス(単位/月)



## 赤血球輸血からの離脱例における血清フェリチン値の推移



# イタリアの多施設後方視的試験

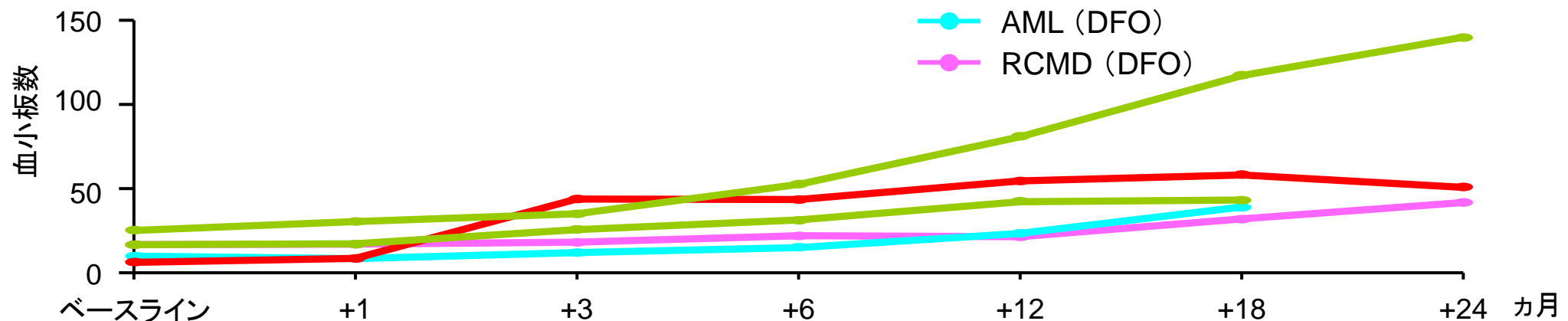
## 血小板数の改善(赤血球輸血からの離脱例)

- 5例の血小板数が増加した。鉄キレート療法開始から中央値6ヵ月（範囲1～9）後に血小板輸血から離脱した。

診断名	治療薬	血小板数の変動							
		ベースライン	+1	+3	+6	+12	+18	+24	
AA	DFX	17	17	26	31	43	43		
AA	DFX	25	30	35	53	82	119	142	
AA	DFO	9	8	44	44	55	59	52	
AML	DFO	6	8	12	15	24	39		
RCMD	DFO	17	16	18	22	22	32	42	
中央値		17	16	26	31	43	43	52	

## 血小板数の改善(赤血球輸血からの離脱例)

(×1,000/μL)





# 輸血依存MDS患者を対象にした デフェラシロクスによる鉄キレート療法 - 前方視的試験Gimema MDS0306の最終報告 -

Emanuele Angelucci ASH 2012 #425

GIMEMAグループは、MDS患者群におけるデフェラシロクスの安全性、服薬コンプライアンス、有効性を確認するために前方視的単群大規模臨床試験を行った。

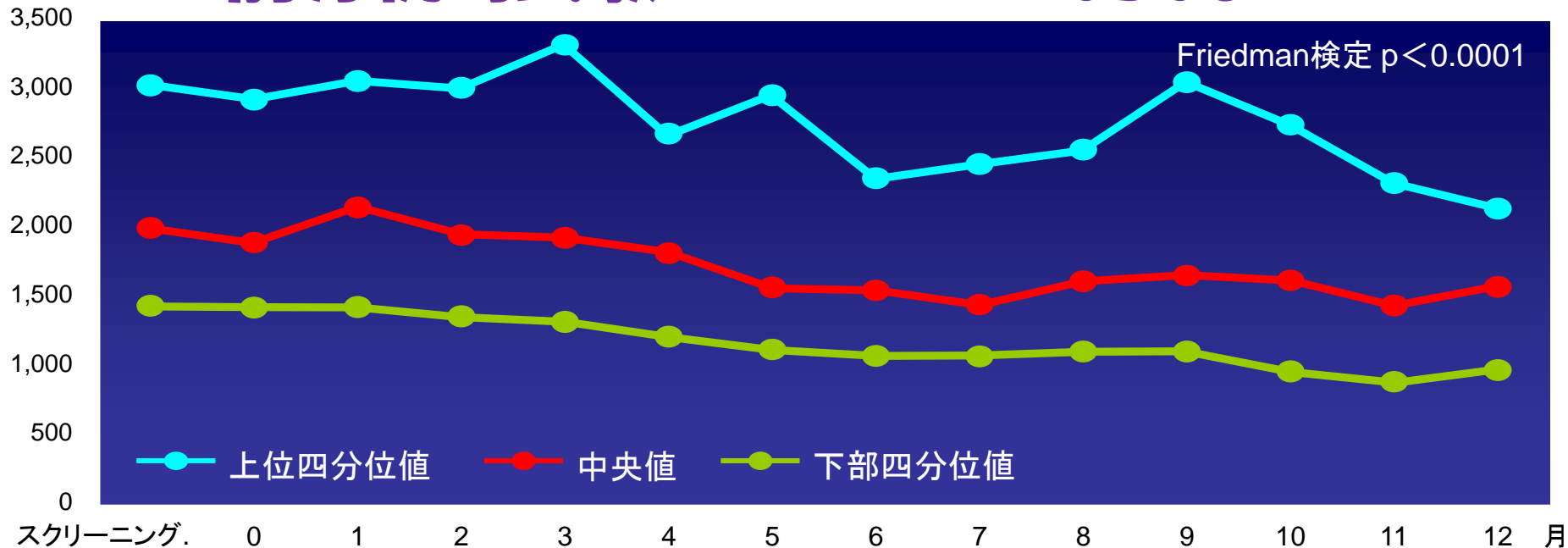
組み入れ基準	成人患者 (≥18歳) IPSSリスク Low/Int-1 赤血球輸血量 ≥20単位 血清フェリチン値 ≥1,000ng/mL
除外基準	クレアチンクリアランス < 60mL/m ECOG Performance Status ≥2 コントロール不能な心疾患, 血管系 または肝疾患
治療	デフェラシロクス 10-30mg/kg/日 (赤血球輸血量により調整)

患者 (例)	152例
Low/Int-1リスク	61例/89例

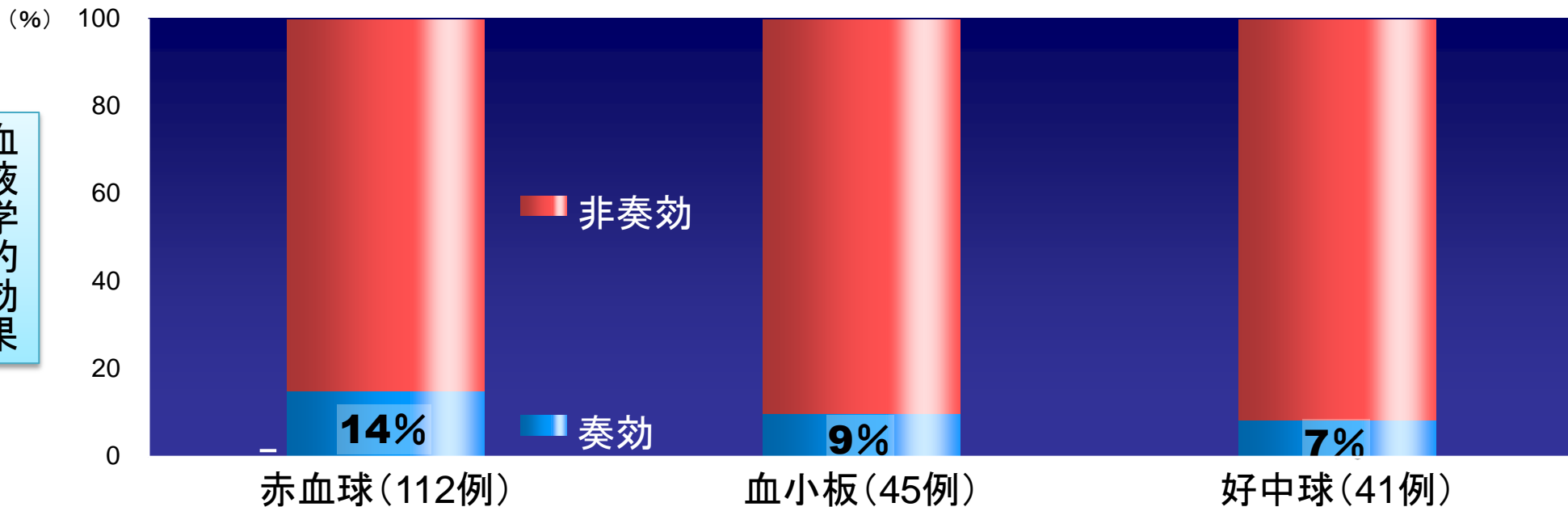
	中央値 (四分位範囲)
診断から治療までの期間 (月)	32 (17-54)
初回輸血から治療までの期間 (月)	21 (10-36)
赤血球輸血単位	37 (22-63)
血清フェリチン値 (ng/mL)	1,966 (1,416-2,998)

# 前方視的試験Gimema MDS0306

血清フェリチン値  
(ng/mL)

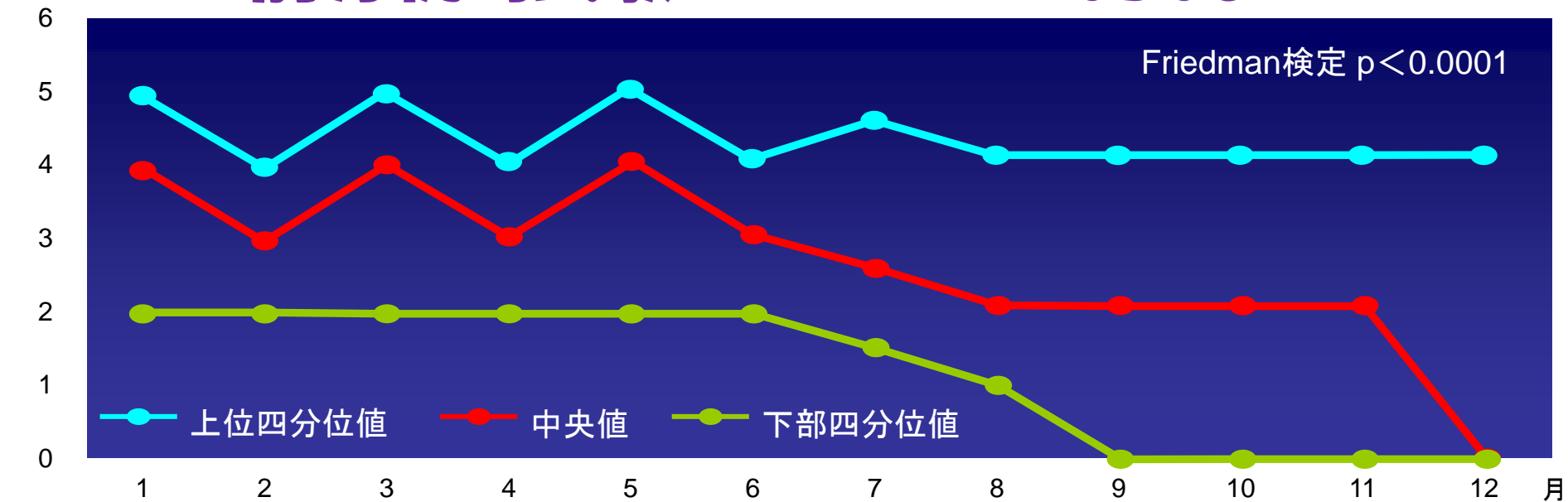


血液学的効果

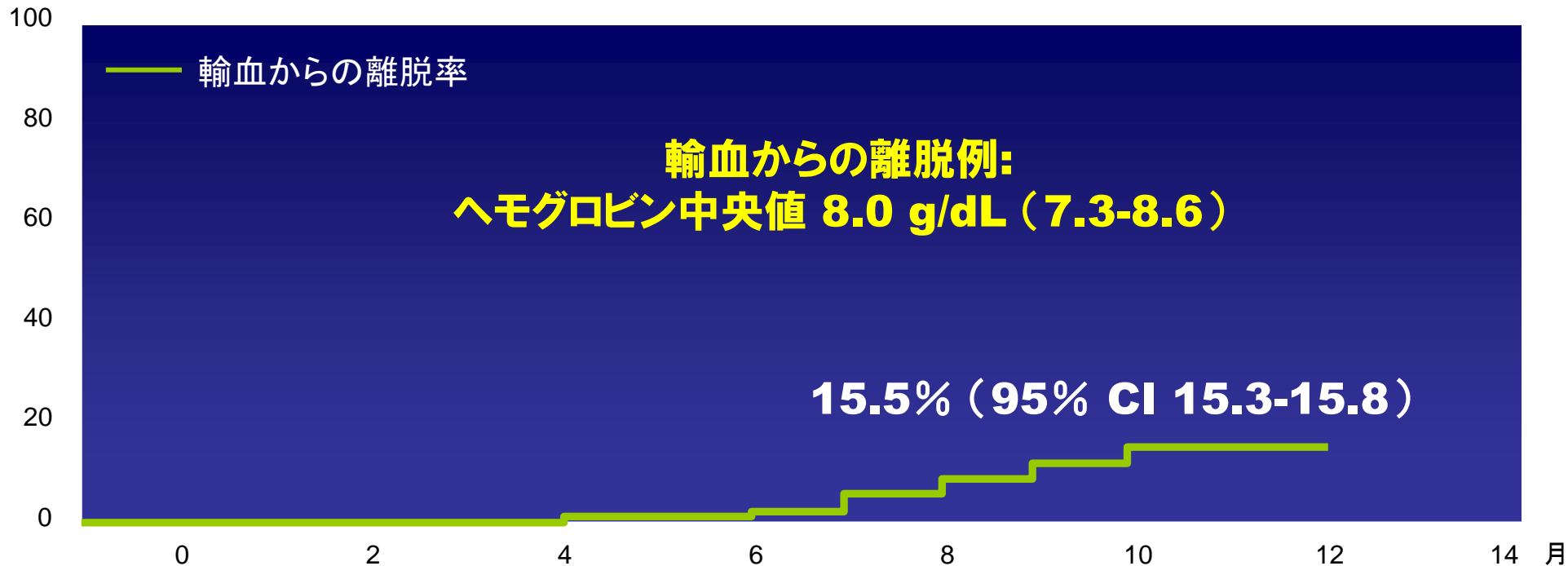


# 前方視的試験 Gimema MDS0306

赤血球輸血量(単位/月)



輸血からの離脱率(%)



# デフェラシロクス投与を受けた 再生不良性貧血患者における血液学的効果： EPIC Study事後解析

JW Lee ASH2011 #1344

- EPIC Studyは、23カ国で1年間実施された前方視的多施設オープンラベル試験である。
- デフェラシロクスの初回投与量は、赤血球濃厚液パックを約2~4単位/月(7~14mL/kg/月)投与している患者では20mg/kg/日であった(輸血量は海外における記載。日本における輸血単位は記載の2倍)。

## 血液学的効果の判定基準

血液学的効果

重症AA

非重症AA

No Response

重症のまま

悪化またはPartial Response/Complete Responseの  
判定基準に当てはまらない

Partial Response

輸血からの離脱<sup>†</sup>;  
重症の基準に  
入らない

(輸血が必要であった場合)輸血からの離脱<sup>†</sup>,  
または少なくとも1つの血球系が前値の2倍増加または正常化,  
またはベースラインのHb値が $> 3\text{g/dL}$ 増加(ベースラインが $< 6$ の場合),  
またはベースラインの好中球数が $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 増加(ベースラインが $< 0.5$ の場合),  
またはベースラインの血小板数が $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 増加(ベースラインが $< 20$ の場合)

Complete Response

年齢に対するHb値が正常;  
好中球数 $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ;血小板数 $> 150 \times 10^9/\text{L}$

<sup>†</sup>輸血からの離脱は、少なくとも1回8週間(56日間)の輸血不要期間があった場合と定義した。

# 再生不良性貧血：EPIC Study事後解析

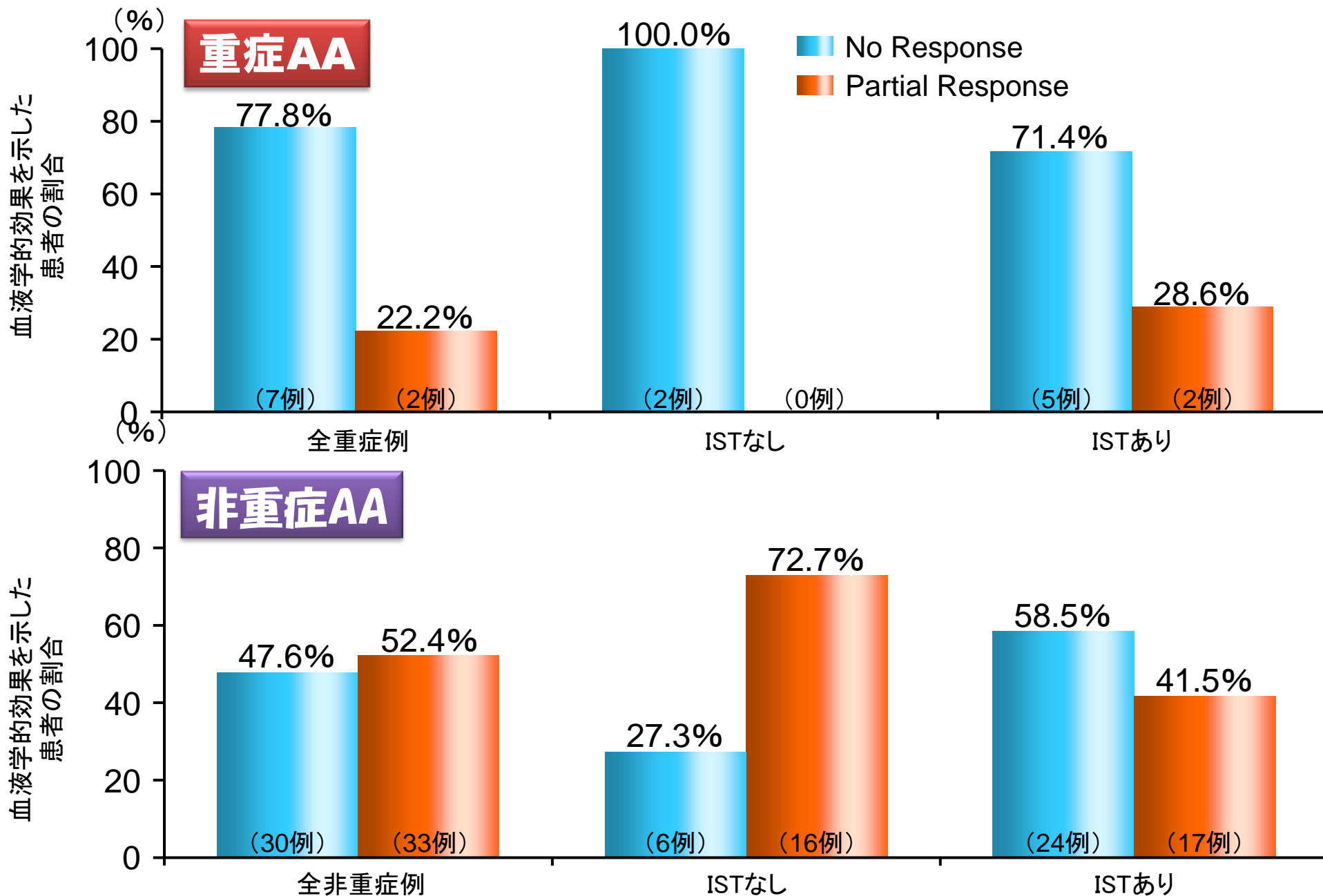
- EPIC Studyには鉄過剰症を伴うAA患者が116例登録されたが、血液学的パラメータが評価可能であったのは**72例**であった(重症AA9例(12.5%)，非重症AA 63例(87.5%) )。
- 48例(66.6%) は、免疫抑制剤を最低1剤併用しており、19/48例(39.6%) でPartial Responseが観察された。

背景因子	Responder (35例)		Non-Responder (37例)
	ISTあり(19例)	ISTなし(16例)	
平均年齢, 年 (範囲)	29.6 (12~62)	36.6 (20~67)	33.7 (7~79)
鉄キレート療法歴, 例 (%)			
なし	16 (84.2%)	13 (81.3%)	24 (64.9%)
DFO	3 (15.8%)	3 (18.8%)	11 (29.7%)
DFOおよびdeferiprone*	0	0	2 (5.4%)
前年の輸血回数 平均値± SD, 回	9.8±6.2	5.9±6.9	17.6±16.0
輸血歴期間平均値 ± SD, 年	5.4±4.1	4.4±3.3	5.4±4.0
AA重症度, 例			
重症	2	0	7
非重症	17	16	30
ベースライン時の血清フェリチン中央値, (範囲) ng/mL	3,356 (1,124~14,024)	3,537 (1,280~25,346)	3,965 (1,240~18,635)
ベースライン時の血液学的パラメータ			
Hb値平均値 ± SD, g/L	75.8±19.4	93.3±26.1	81.4±19.4
好中球数平均値 ± SD, x 10 <sup>9</sup> /L	0.85±0.40	0.97±0.41	0.68±0.36
血小板数平均値 ± SD, x 10 <sup>9</sup> /L	18.4±6.3	21.5±11.0	23.2±24.1



# 免疫抑制療法の有無別にみた血液学的効果

再生不良性貧血：  
EPIC Study事後解析

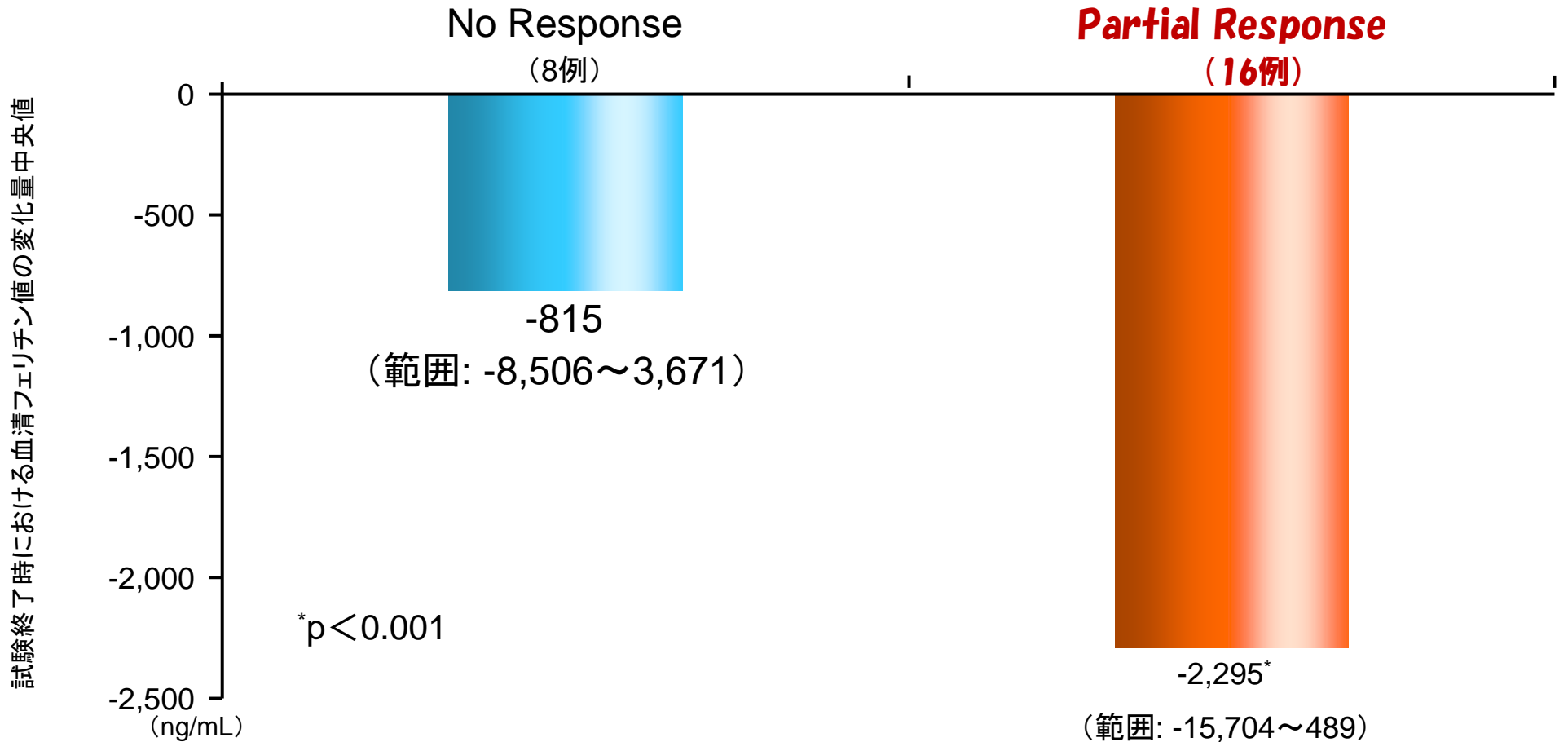


## 免疫抑制療法未施行例における解析

- ◆ ISTは血液学的効果に影響を与える可能性があるため、**IST非併用でデフェラシロクスを投与した患者に限定**すると、**対象は24例**(重症AA2例, 非重症AA22例)であった。
- ◆ **Partial Responseは16/24例(66.7%)**で観察され, それら全例が輸血から離脱した。そのうち2例は血小板数も改善し(ベースラインが $<20 \times 10^9/L$ の場合,  $>20 \times 10^9/L$ の増加), 1例は血小板数およびHb値の改善も達成した(ベースラインが $<6g/dL$ の場合,  $>3g/dL$ の増加)。
- ◆ 血液学的効果までの期間中央値は42日(範囲1~277日)であった。

血液学的効果	例(%)	血液学的効果までの期間中央値(範囲)*, 日
血液学的効果(24例)		
No Response	8 (33.3)	N/A
Partial Response	16 (66.7)	42 (1~277)
Partial Response判定基準(16例)		
輸血からの離脱のみ	13 (81.3)	1 (1~277)
輸血からの離脱+血小板数改善	2 (12.5)	142.5 (111~174)
輸血からの離脱+血小板数改善+Hb値改善	1 (6.35)	83

# IST非併用AA患者における 血清フェリチン値の変化量(中央値)



IST非併用のAA患者における血清フェリチン値の変化量(中央値)は、Non-ResponderよりもResponderで大きかった。しかしベースライン時の血清フェリチン中央値は、Non-ResponderよりもResponderで若干低かった。

# 鉄キレート療法

- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？
- 臓器障害は改善するか？
- 有害事象と継続率は？
- 造血の改善は認められるか？
- 造血が改善する機序は？



# 鉄キレートによる造血改善の機序

デフェラシロクスによる治療が血液学的効果をもたらす正確な機序はまだ不明である。

提唱されている仮説をご紹介しますと、

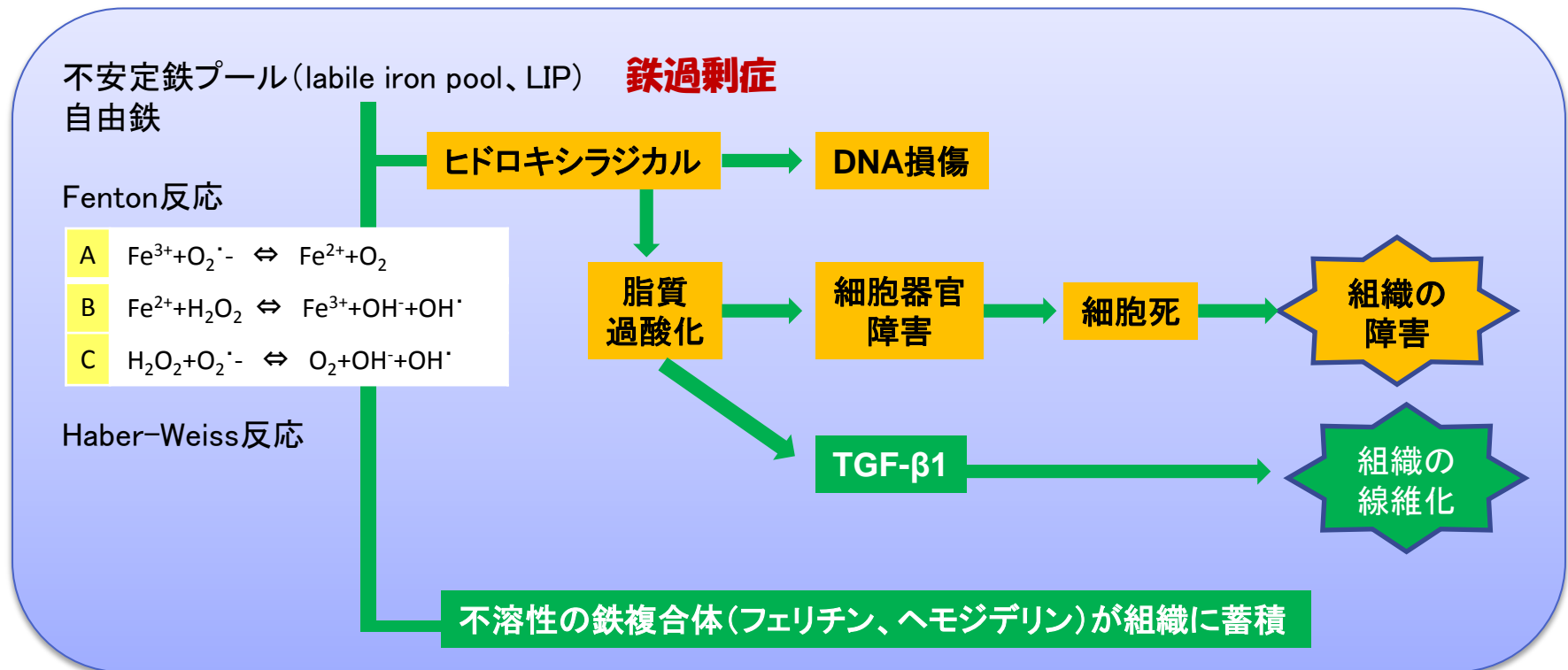
## 1. 「鉄による造血幹細胞の障害」を改善する

鉄は活性酸素 (reactive oxygen species (ROS)) 産生を介して細胞や組織を傷害すると考えられており、遊離鉄によって産生される水酸基ラジカルがその主体であると考えられている。

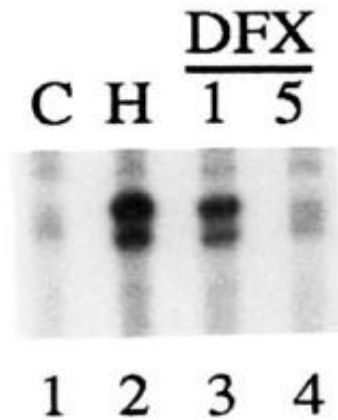
マウスにおいて **ROSの増加が造血幹細胞数減少の原因となる**ことが判明している。

鉄過剰症患者では骨髄に沈着した鉄がROS産生を介して造血幹細胞数を減らし、血球減少の原因になっているかもしれない。

従って、**鉄キレート療法によって骨髄中の鉄が取り除かれると、ROSによる造血幹細胞へのストレスが減少して、血球回復が認められる。**



## 2. エリスロポエチンの産生を刺激する



マウスにDFXを投与すると、一時的に腎臓におけるEPO mRNAレベルが増加した

lane 1, untreated control (C)  
lane 2, hypoxic stimulus (H)  
lane 3, one dose of DFX  
lane 4, 5 daily doses of DFX

Wang GL, Semenza GL. Blood. 1993  
15;82:3610-5.

HES(hydroxyethyl starch)結合DFOについての第I相臨床研究で、HES-DFOを10名の健康人ボランティアに投与したところ、血中EPO濃度が最大2倍まで増加した

Kling PJ et al. Br J Haematol.  
1996 ;95:241-8.



鉄キレート療法がEPO産生を刺激することで貧血を改善している可能性を示している

しかし、この仮説では血小板や白血球が改善する理由は説明できない

### 3. MDSの異常クローンを抑制して造血改善を支援する

## 造血改善の機序

◆ デフェロキサミンは白血病細胞株にアポトーシスを誘導し、in vitroでの増殖を抑制する。 Dezza L et al. Leukemia. 1989 ;3:104-7.

◆ デフェラシロクスはMDS患者の血液細胞や、白血病細胞株においてNF-κB活性を抑制する。すなわち、**抗腫瘍効果**がある。

【悪性腫瘍では多くの場合NF-κBの恒常的活性化が認められる。】

Messa E et al. Haematologica. 2010 ;95:1308-16.

◆ デフェラシロクスはetoposideの殺細胞効果を増強する。



鉄キレート剤がMDSの異常クローンを抑制して  
造血改善を支援している可能性がある



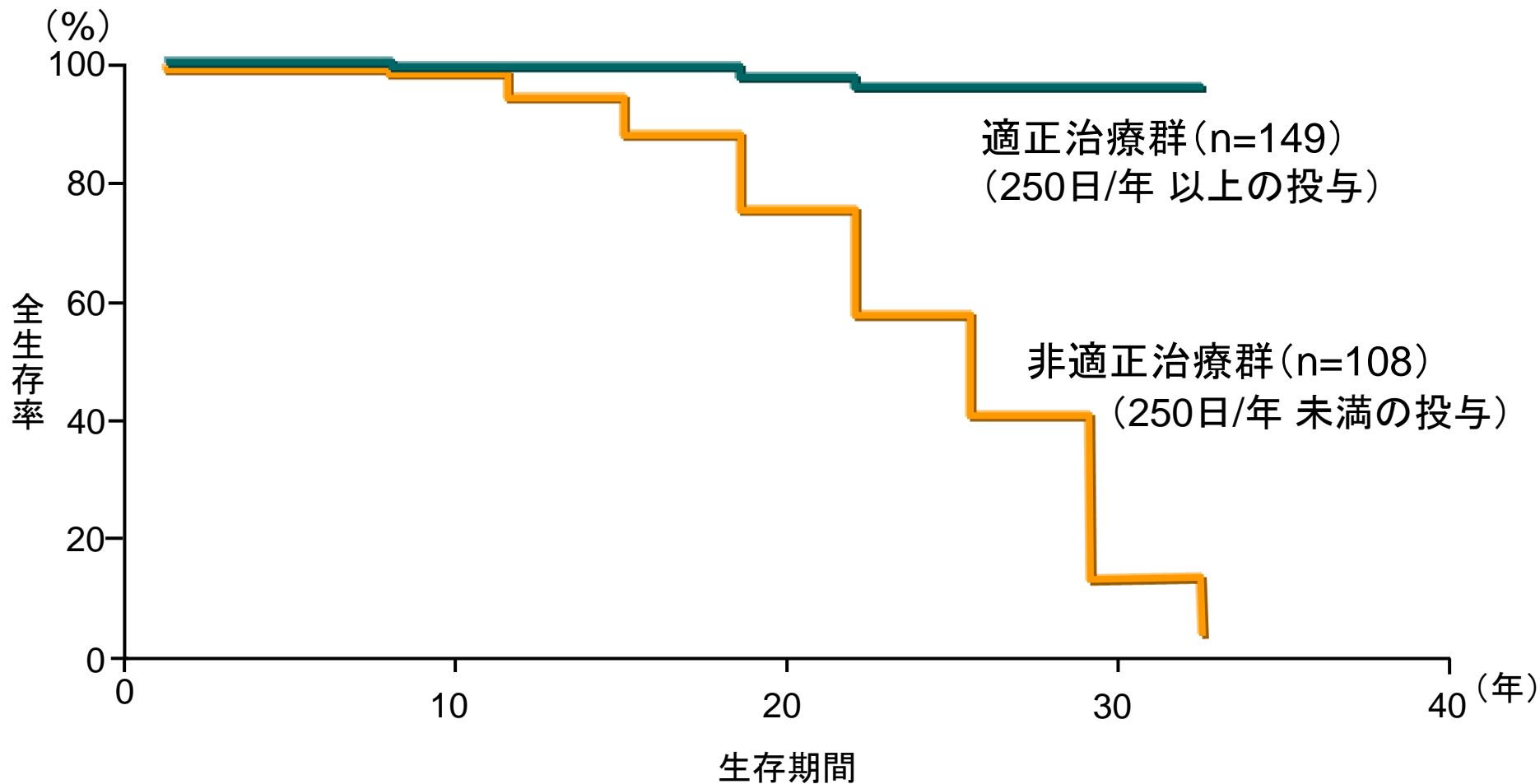
# 鉄キレート療法

- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？
- 臓器障害は改善するか？
- 有害事象と継続率は？
- 造血の改善は認められるか？
- 造血が改善する機序は？
- MDSの予後と  
白血病の進行への影響は？



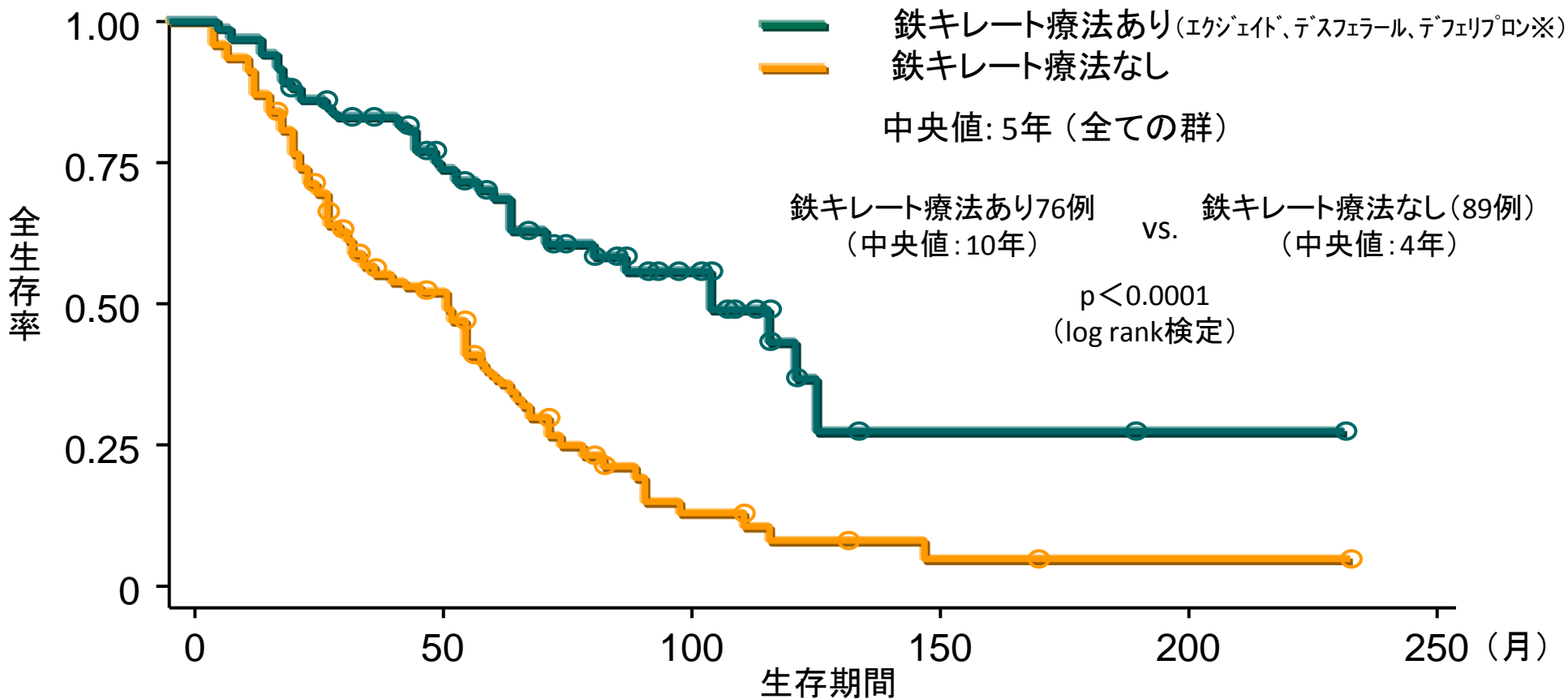
# 鉄キレート剤をほぼ連日投与した患者では、 高い生存率が維持された。

■ デスフェラルを投与した重症サラセミア患者における年間投与日数別全生存率の変化



# 鉄キレート療法はMDS患者の生命予後を向上させた

■赤血球輸血を受けたMDS患者における鉄キレート剤投与有無別全生存率 (Kaplan-Meier法)





# ベルギーの輸血依存MDS患者の 生存および白血病進行に対する

## 鉄キレート療法の影響を検討した後方視的解析

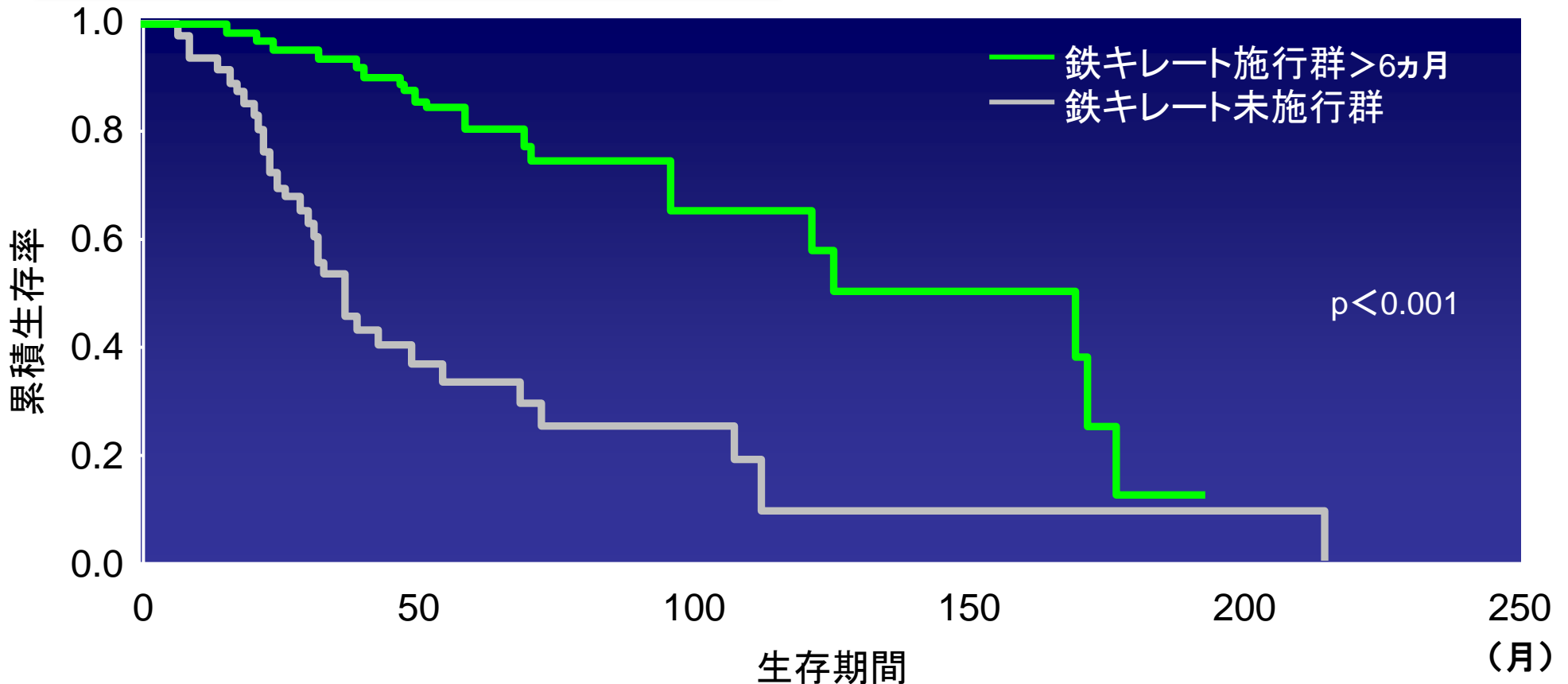
Delforge Michel EHA 2012 #0898

- ベルギーの輸血依存MDS患者を対象に、鉄キレート療法が全生存期間と無白血病生存期間に及ぼす影響を検討した。

	鉄キレート未施行群 (47)	鉄キレート施行群 ≥6カ月 (62)	p値
直近4カ月の赤血球輸血	11±8	14±9	0.044
総赤血球輸血単位数	70±90	144±92	<0.001
最終血清フェリチン値	3,393±4,601	3,114±2,692	0.730
IPSS			
Low	18 (38%)	28 (45%)	0.558
Int-1	29 (62%)	34 (55%)	
死因			NC
MDS進行	7 (15%)	9 (15%)	
心	6 (13%)	2 (3%)	
肝	0	0	
その他	21 (45%)	12 (19%)	
生存期間中央値	37カ月	126カ月	<0.001
無白血病生存期間	37カ月	171カ月	<0.001
AML進行	7 (15%)	7 (11%)	0.579
死亡例	33 (70%)	20 (32%)	<0.001

# 輸血依存MDS患者の生存および白血病進行に対する 鉄キレート療法の影響 ベルギー

全生存期間 (IPSS lowおよびint-1)



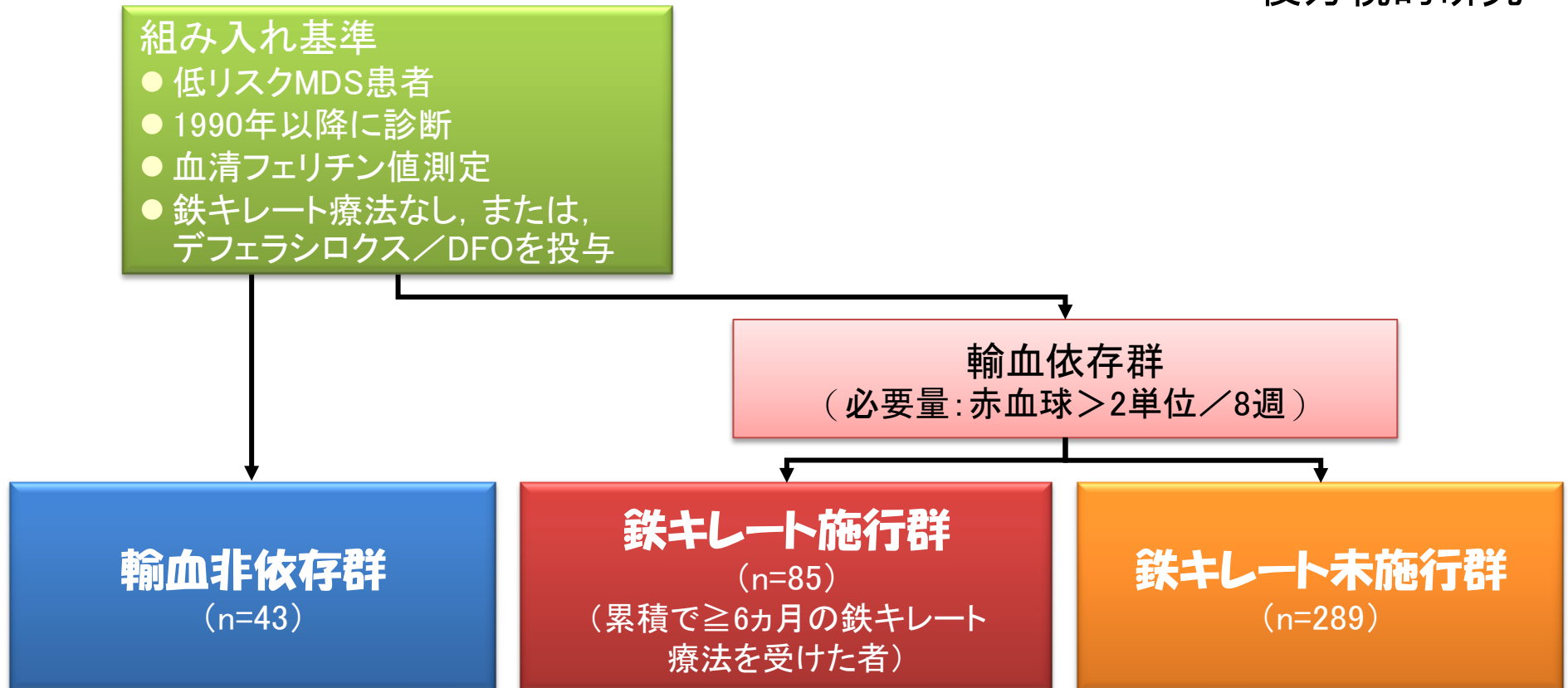
- lowまたはint-1の低リスクMDS患者において、鉄キレート療法は全生存期間および無白血病生存期間の延長をもたらした。
- 鉄キレート施行群は未施行群に比べて輸血負荷が多かったにもかかわらず、血清フェリチン値はほぼ同程度であり、全生存期間は有意に延長した。



# 鉄キレート療法が実臨床において 低リスク骨髄異形成症候群患者の 臨床転帰に及ぼす影響： デュッセルドルフ Registryからの報告

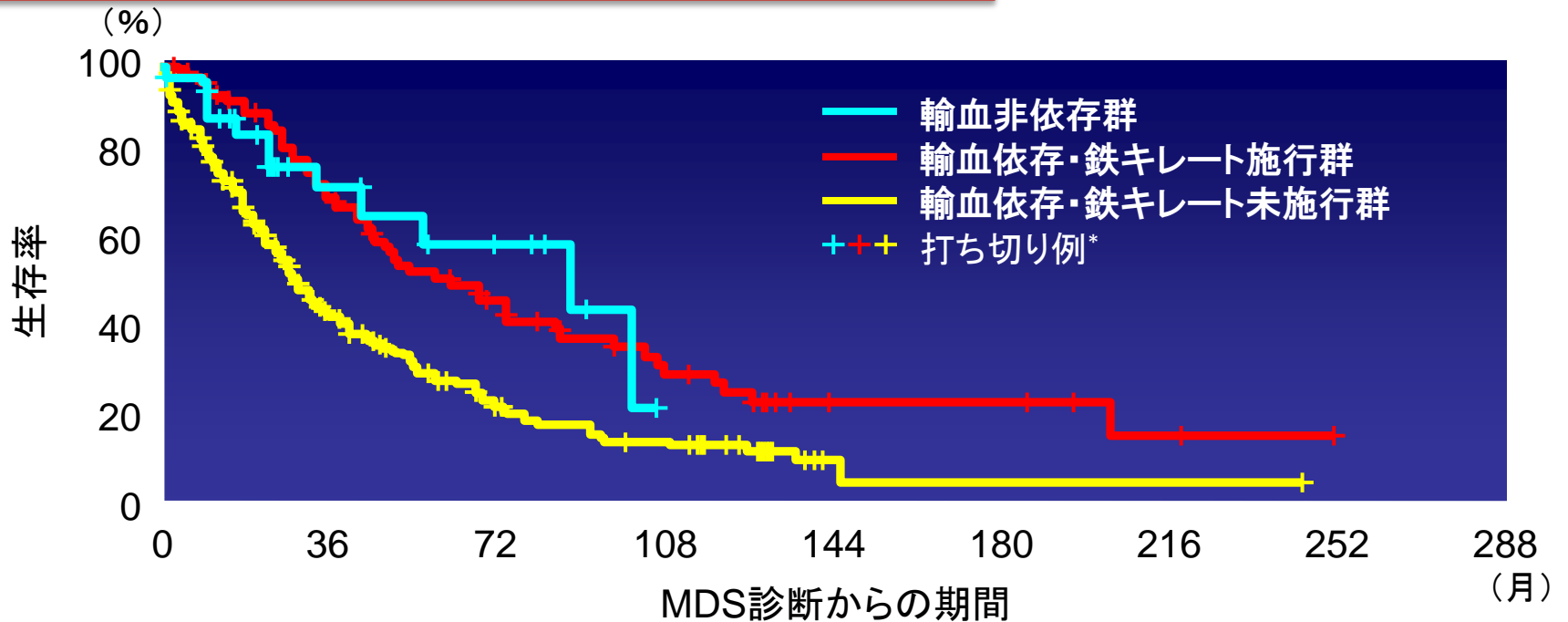
J Neukirchen Düsseldorf, Germany EHA 2012 #0359

後方視的研究



# デュッセルドルフ Registry

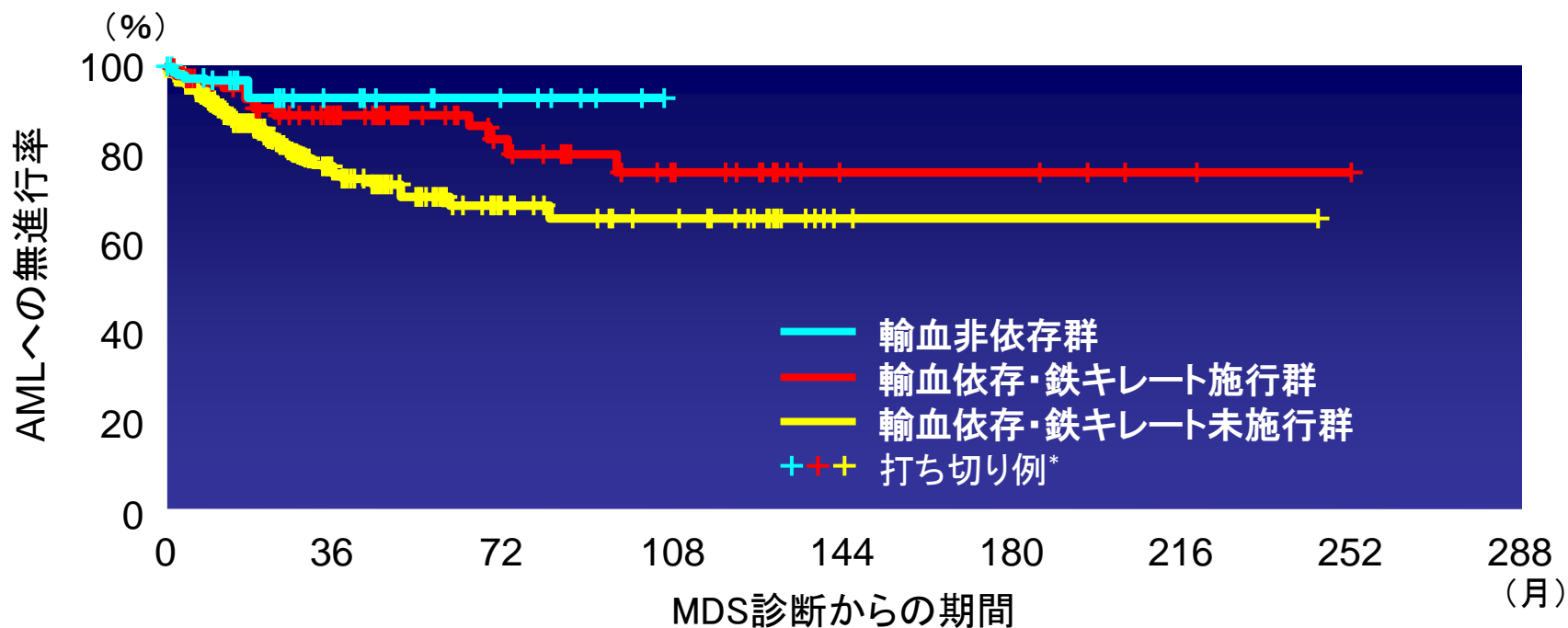
## 低リスクMDS患者のKaplan-Meier生存曲線



- ◆ 輸血非依存群の12例(27.9%)が死亡した。生存期間の中央値は88ヵ月であった。
- ◆ 輸血依存群のうち、鉄キレート未施行群の180例(62.3%)および鉄キレート施行群の51例(60.0%)が死亡した。**生存期間の中央値は、鉄キレート未施行群30ヵ月、鉄キレート施行群67ヵ月**であった。

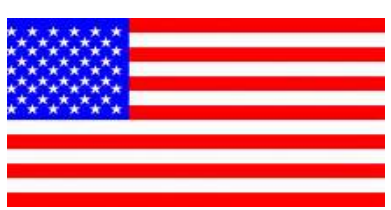
# デュッセルドルフ Registry

低リスクMDS患者のAML進行までの期間(Kaplan-Meier曲線)



輸血非依存群の2例(4.7%)、輸血依存群のうち、**鉄キレート施行群**の12例(**14.1%**)および鉄キレート**未施行群**の48例(**16.6%**)がAMLへ進行した。





# 低リスクMDS患者600例における 鉄キレート療法と臨床アウトカムとの関連： 36ヵ月時点におけるレジストリ解析

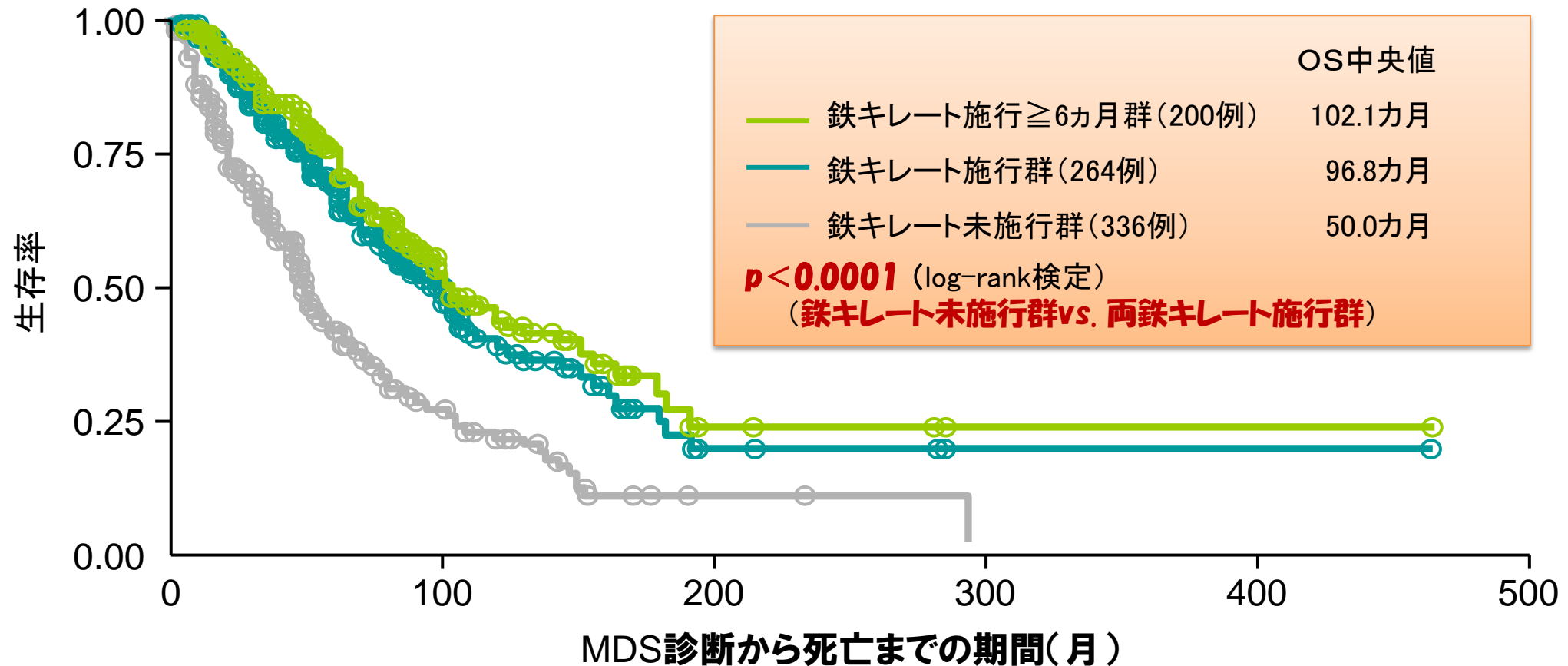
Roger M. Lyons ASH 2012 #3800

- 鉄キレート療法施行・未施行の輸血依存性低リスクMDS患者の臨床アウトカムデータを前方視的に収集することを目的として、米国におけるレジストリ研究を開始した。
- 本報告は、全米107施設より試験登録後2年以上経過した低リスクMDS患者600例を対象とした5年間の非介入型レジストリ研究である。
- 初回の患者登録から36ヵ月時点における収集データの概要を報告した。

## 組み入れ基準

- 年齢 $\geq$ 18歳
- 低リスクMDS (WHO基準, FAB分類, かつ/またはIPSS分類に基づく)
- 以下の輸血または血清フェリチン値の基準を少なくとも1つ満たす患者
  - 血清フェリチン値  $> 1,000\mu\text{g/L}$
  - 赤血球輸血の累積量  $\geq 20$ 単位
  - 継続中の輸血量  $\geq 6$ 単位/12週

# OS (Kaplan-Meier曲線)



- ◆ 追跡期間36ヵ月時点において、169例(28.2%)の患者は試験を継続中。431例(71.8%)は中止(死亡(345例[57.5%])、追跡不能(61例[10.2%])、その他(25例[4.2%]))。
- ◆ 死亡: 鉄キレート未施行群212例 (63.1%)、鉄キレート施行群133例(50.4%)、鉄キレート施行 $\geq$ 6ヵ月群93例(46.5%)

# 鉄キレート療法

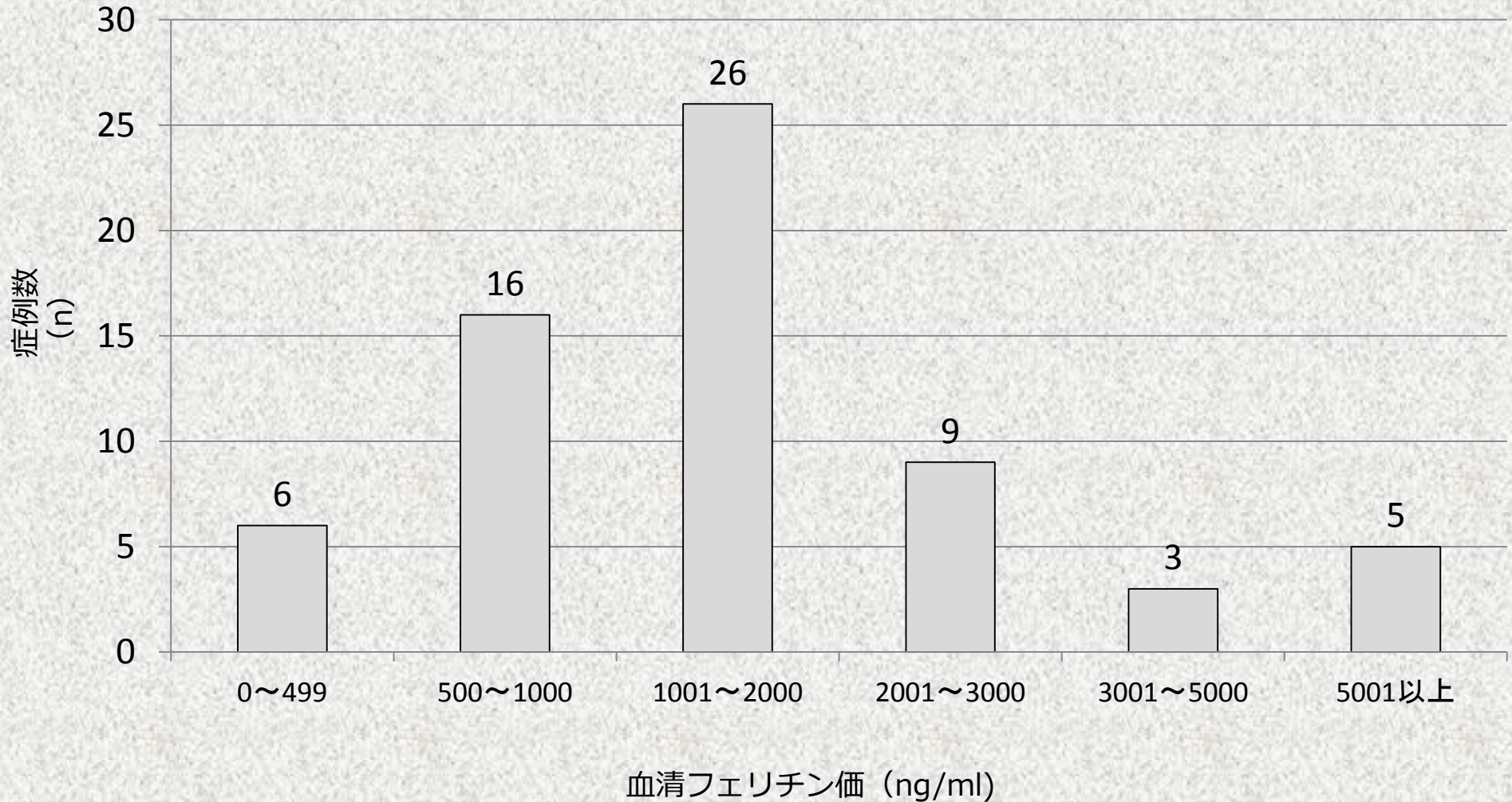
- デフェラシロクスと治療ガイド
- 血清フェリチン値は下がるか？ ⇒ YES
- 臓器障害は改善するか？ ⇒ YES
- 有害事象と継続率は？ ⇒ 不良
- 造血の改善は認められるか？ ⇒ YES
- 造血が改善する機序は？
- MDSの予後と  
白血病の進行への影響は？ ⇒ YES



# 輸血後鉄過剰症の診療ガイド

輸血後鉄過剰症診断基準	<ul style="list-style-type: none"><li>・<b>総赤血球輸血量20単位以上</b> および</li><li>・<b>血清フェリチン値 500ng/ml以上</b></li></ul>
鉄キレート療法開始基準	下記の1と2を考慮して鉄キレート療法を開始する <ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>総赤血球輸血量40単位以上</b></li><li>2. 連続する2回の測定で<b>血清フェリチン値 &gt; 1000ng/ml</b></li></ol>
鉄キレート療法開始基準の解説	下記のような場合には、鉄キレート療法の開始にあたり、総輸血量および血清フェリチン値の両方を考慮し、総合的に判断する。 <ul style="list-style-type: none"><li>・慢性的な出血や溶血を伴う場合</li><li>・現在輸血を受けていない場合 (造血幹細胞移植や薬物療法が奏効した例)</li><li>・輸血とは無関係に血清フェリチン値が慢性的に高値を示す合併症がある場合(スティル病、血球貪食症候群、悪性腫瘍など)</li></ul>
維持療法	・鉄キレート療法により、 <b>血清フェリチン値を500～1000ng/mlに維持する</b>

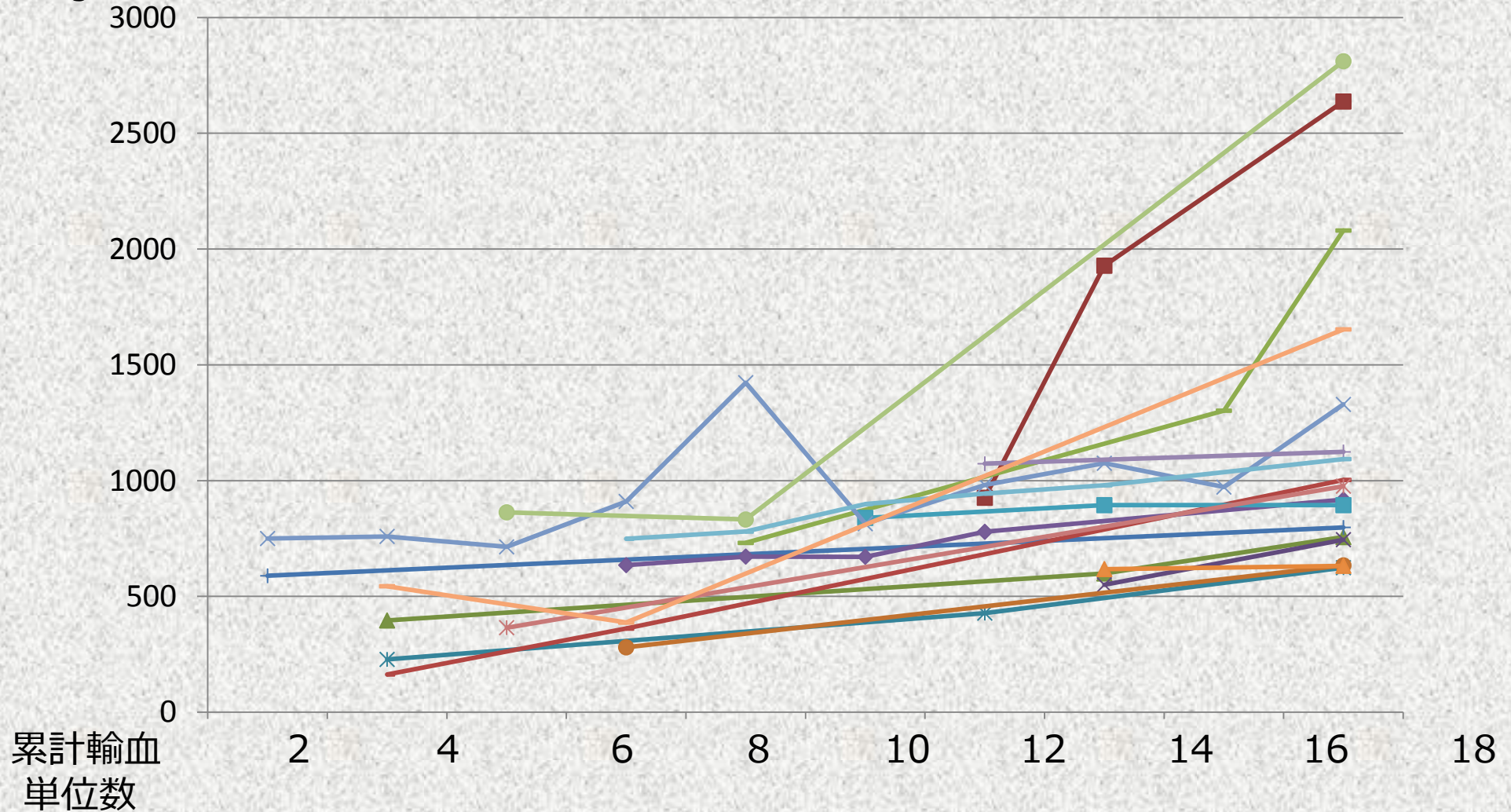
## 赤血球20単位輸血時の血清フェリチン値の分布 (n=65)



# 当院の現状

## 輸血単位数と血清フェリチン値の関係

血清フェリチン値  
【ng/ml】



## 赤血球20単位輸血時の輸血に関連すると考えられる臓器障害の出現頻度

	症例数	臓器障害を有する患者数 (%)
全症例	65	37(56.9)
血清フェリチン値 500ng/ml未満	6	1(16.7)
500～999ng/ml	16	7(43.8)
1000ng/ml以上	43	29(67.4)

輸血後鉄過剰症

まとめ

鉄キレート療法

有効

しかし、鉄キレート剤は  
有害事象が多い  
継続率が低い

鉄キレート療法で鉄を除去し、①臓器障害を改善し、②造血回復を認め、③抗腫瘍効果があるなら

できるだけキレート剤を長期間投与するために、

1) 血清フェリチン値が高くなる前に

2) 副作用が出にくい、少ない投与量で開始するのが望ましい。