

201235038A

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する
早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田崎哲典

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに対する 早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究	…………… 3
田崎哲典	
(資料1) 臨床研究計画書	
(資料2) 個人調査票	
(資料3) 同意説明書	
II. 分担研究報告	
1. 輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の 関連について (第1報)	…………… 31
田崎哲典	
2. 日本、及び世界の輸血副作用とTRALI・TACOの現状把握	…………… 41
岡崎仁	
(資料) 図表	
(資料) TACOの予防 (BCSHガイドライン)	
3. 現在の輸液療法におけるアルブミン製剤、ヒドロキシ デンプンの位置づけ	…………… 61
稲田英一	
4. ALI/ARDSの病態と診断、治療における最近の知見 ー特に輸血関連のALIを視点としてー	…………… 70
桑野和善、荒屋潤	
5. 循環器疾患における輸血およびTRALI・TACO	…………… 84
塩野則次	
III. 研究協力者報告	
1. TACO(Transfusion associated circulatory overload) 研究計画	…………… 97
飯島毅彦	

■ 課題

輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究

■ 班員名簿

研究代表者	田崎哲典	東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部
研究分担者	岡崎 仁	日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 研究開発部
	稲田英一	順天堂大学麻酔科・ペインクリニック
	桑野和善	東京慈恵会医科大学 呼吸器内科
	荒屋 潤	東京慈恵会医科大学 呼吸器内科
	塩野則次	東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科
研究協力者	藤井康彦	山口大学医学部附属病院／再生細胞治療センター
	浜口 功	国立感染症研究所 血液安全性研究部
	星 順隆	国際医療福祉大学保険医療学部
	飯島毅彦	昭和大学歯学部歯科麻酔科

I . 総括研究報告

輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに対する早期診断・治療の ためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬-一般-005)

研究代表者 田崎哲典 東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部診療部長

研究要旨

TRALIとTACOは類似の症状を呈するも治療法や予防法が異なる故に、鑑別が重要である。特にTACOは循環負荷が原因であり、輸血過誤と判断されれば医薬品副作用被害救済制度適用外となるため、問題となり易い。国際基準は鑑別に充分とはいえず、より有用性の高いガイドラインの策定を目指して、研究班が組織された。最終的にはガイドラインが、両者の鑑別のみならず、わが国の輸血療法全般の適正化に寄与するものでなければならない。1年目に行った内容は以下の如くである。

1. 血液製剤による過剰負荷の現状と対策

TACOは輸血副作用として報告され難く、これは世界共通のことである。しかし呼吸障害として血液センターに報告された中にTACOが少なからず含まれていることが判明した。2年目は日本輸血細胞治療学会の総合アンケートにTACOの質問項目を追加し、詳細な解析、実態調査を進めるとともに、動物モデルを用いて、TACOの病態生理と診断治療に向けた検討を進めることとした。

2. TACOの診断基準の策定

国際輸血学会のTACO診断基準は不十分で、特に循環負荷の評価が問題である。出来るだけ侵襲性の少ない検査、日常的に行える診療手技などを補助とし、利用可能なガイドラインを目指したい。現時点でBNP、胸部CT、心臓超音波検査、及び診察では頸静脈の怒張、聴診上のIII音、輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の低下、症状改善までの経過、などがTRALIとの鑑別に、実際の指標として使用可ではないかと思われた。

3. TRALIとTACOの鑑別を可能とし、治療に有用なガイドラインの策定

ガイドラインの策定は研究班の中核課題である。TRALIの多くは自然に終息し、特殊な治療を要さないが、希に重症化し、年に数例の死亡報告があり、この軽症例と予後不良例の特徴の把握を試みている。診断においては上記項目の重要性が示唆されたが、可能なら気管支肺胞洗浄液(BALF)が有用である。アルゴリズムなどでmild TRALIも含め、段階的に評価・診断でき、病状に応じた対応が可能なガイドラインを目指す。

4. 血液製剤の適正使用 —循環器疾患、周術期—

TRALIやTACOは、特に血液・腫瘍・循環器疾患、及び周術期で生じやすい。TACOは急速大量輸血だけでなく、高齢者や新生児、また成人でも心肺機能の低下した患者では通常の輸血で発症しうる。即ちこれらの病態を回避するには適正な輸血療法の啓蒙が最も基本で重要といえる。この啓蒙法を2年度の目標の1つにしたい。

研究分担者

岡崎 仁

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 研究開発部長

稲田英一

順天堂大学大学院医学研究科麻酔科学講座教授

桑野和善

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科主任教授

荒屋 潤

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科講師

塩野則次

東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科、輸血部副部長

はあるが重大な副作用・合併症の初期症状であることがあり、注意しなければならない。

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI) は、「輸血中、あるいは輸血後6時間以内に発症する肺水腫を伴う急性呼吸障害」で、現在、世界でも最も重要な輸血副作用の一つとされている。図1はTRALIに関する論文の推移を年次別に集計したものであるが、年々増加傾向にあり、その関心の高さが伺える。但し、正確な頻度は不明である。赤十字血液センターの資料ではわが国では年間、数例がTRALIで死亡しているとのことであるが、軽症例では見逃されている可能性があり、そもそもTRALIの存在すら知らない医師もいると考えられるためである。また、TRALI以外にも類似の症状を呈する病態があり、中でも輸血関連循環負荷

(transfusion-associated circulatory overload; TACO) は治療方針が異なり、医療過誤の場合は生物由来製品感染等被害救

A. 研究目的

わが国の血液製剤の安全性は世界でも最高水準にあるが、依然として様々な副作用に遭遇する。呼吸障害もその一つで、稀で

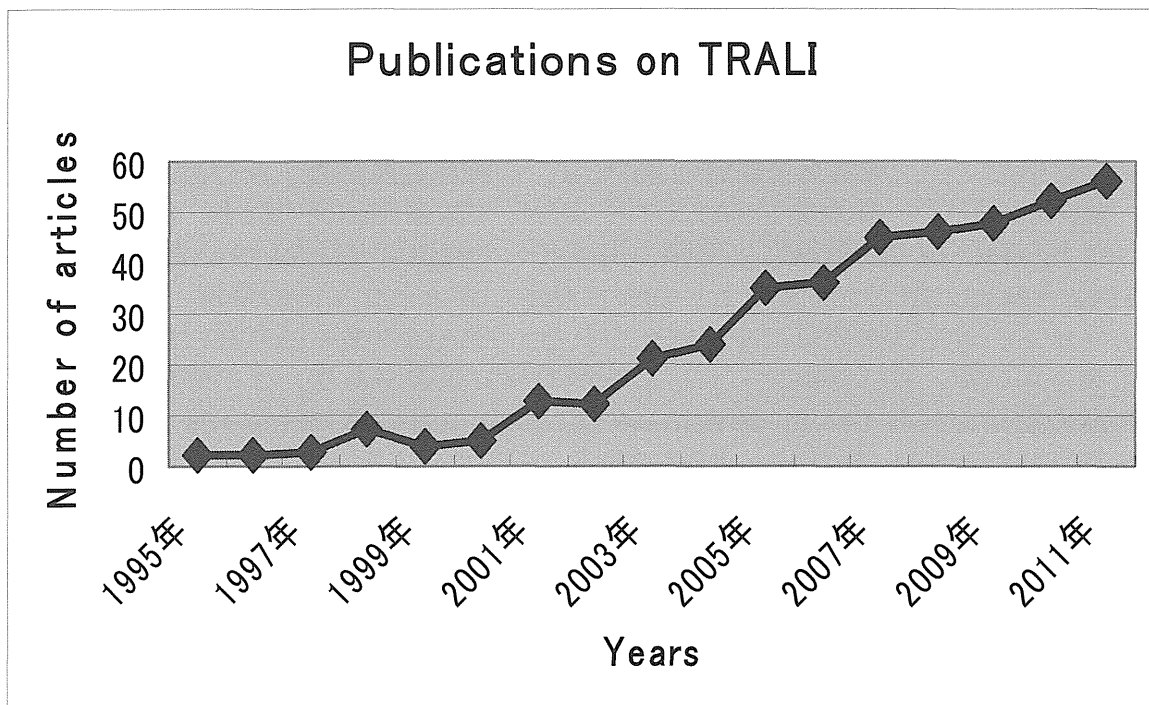


図1. TRALIに関する論文数の年次推移 —PubMedより著者作成—

済制度の適用範囲外となりうるので、鑑別としても重要である。

本研究班の主目標は、TRALIとTACOを正しく鑑別し、適切で速やかな治療を可能とするガイドラインの策定であるが、医療

機関や国民に広くこの輸血副作用を知ってもらうことで、例えば献血者の適切な選択、より安全で適正な血液製剤の使用といった、より広い意味でのわが国の輸血医療の向上に繋がるものと期待される（表1）。

表1. 研究班の目的

1. 現在、最も重要な輸血副作用であるTRALIにつき、軽微な例も含め実態を明らかにし、情報を広く国民、医療関係者に周知する。
2. TRALI、TACOの早期診断・治療が可能となるガイドラインを策定する。
3. ドナーの抗白血球抗体と副作用の関与を明らかにし、血液製剤の国内自給を妨げない、安全性の高い献血ドナーの選択に資する内容とする。
4. 輸血後呼吸障害を呈した患者の原因を分析し、抗白血球抗体の関与を評価する。
5. アルブミン製剤を含む輸血用血液の適正使用に寄与する。
6. 救済制度の判断基準となるべく、厚生労働行政にも有用なガイドラインとする。

B. 方法

ガイドラインの策定が主目標であるが、その前にわが国、及び世界のTRALI、TACOの現状を把握し、もう一度、輸血副作用としての重要性、及び診断治療に於ける問題点を整理する必要がある。即ち、TRALIについてはconsensus conference（2004年、Toronto）の診断基準が知られているが、一因とされる抗白血球抗体がないなど不十分であり、更にTACOでは基準そのものを見直す必要性が指摘されているためである。既に男性より抗体の保有頻度が高いとされる女性を、血漿成分のドナーから除くことの妥当性が報告され、わが国でも400mL由来の血漿はほぼ男性のドナー由来となっている。しかし、輸血副作用患者が生じた場合にはじめて、ドナーの血液が検査され、白血球抗体が証明された場合に臨床との関連を強く疑うするというのでは不十分である。もし、白血球抗体を含む輸血を受けた患者が何らかの呼吸器障害を呈することが実際に示されれば、これらの対応の妥当性はより強調され、ドナーの抗白血球抗体のスクリーニング検査の検討も血液製剤の国内自給を妨げない形で進むのではなかろう

か。

ガイドラインを策定した後は、それが実際の臨床に使用可能で、両者の鑑別に有用かを検証しなければならない。パブリックコメントを得るなどして、適宜、修正も必要となろう。TACOのtriggerとしては過剰・急速な輸血が指摘されており、これらの病態を医療関係者に周知することは、輸血療法の適正化に繋がるであろう。また、厚生労働行政では輸血副作用に対し、生物由来製品感染等被害救済制度の適用を巡り、しばしば両者の鑑別が問題となっており、その判断規準としても有用な指針でなければならない（表2）。

この様にガイドラインの策定はその前後においても、様々な意義を伴うことから、各班員がそれぞれに専門分野を担当するとともに、それらを合体してわが国の輸血医療の向上に寄与するものになるよう、作業を進めたい（図2）。そこで総合的に進めるため、向こう3年間の計画をたてた（表3）。またそれによって期待される効果を表4に示した。

表 2. 目的達成に向けた方法

1. 赤十字血液センター、日本輸血細胞治療学会総合アンケート、国際輸血学会報告、その他、国内外の様々な資料から、わが国、及び世界のTRALI、TACOに関する情報を収集し、現状を把握する。
2. わが国の献血ドナーにおける抗白血球抗体の保有率、保有者の特徴を把握する。
3. 抗体を含む血液製剤の輸血とTRALIの関連を後方視的に調査する。
4. 輸血副作用、特に呼吸困難を呈した患者に使用された血液の抗白血球抗体を調査する。
5. 内科、外科、周術期における血液製剤の使用と、呼吸・循環障害の関連を調査する。

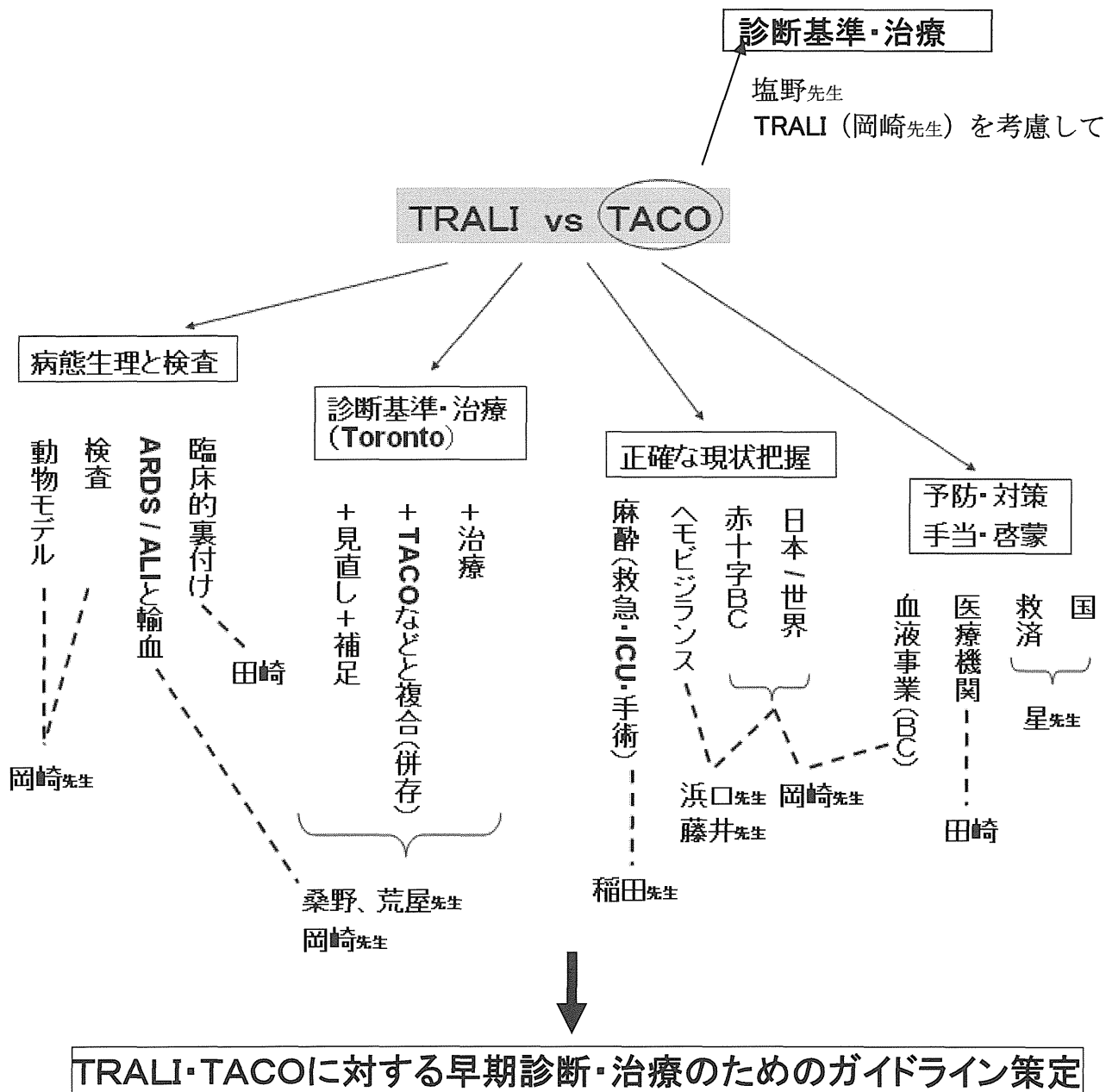


図 2. 各研究班員の役割

表 3. 各研究班員のテーマ (3年間)

	2012年	2013年	2014年	総括
田崎	白血球抗体と呼吸障害 ・ドナーの抗体と副作用 ・副作用患者の抗体	白血球抗体と呼吸障害 (継続) ・論文、学会発表 ・Public comment ----- ・TACO, TRALI アンケート	医療機関、国民への啓蒙、情報提供 ・パンフレット ・小冊子	TRALI, TACO の現状と、鑑別・治療に有用な指針
Dr 岡崎 (Dr 飯島)	TRALI, TACO overview ・世界の現状 ・国内の現状 ・対策 (血液事業)	TRALI, TACO の動物実験 ・Immune TRALI ・循環負荷モデル ----- 赤十字血液センターの取り組み ・男性由来血漿の意義 ・TAACO(非心不全例での発症) ・HLA 抗体 screening ほか	指針の有用性の検証 ・血液 C 依頼症例で	
Dr 稲田	周術期の血液製剤使用法 -特にアルブミン製剤の適正使用- ・膠質輸液の考え方	周術期 [ICU] の輸血副作用 -特に呼吸障害を呈する患者-	指針の有用性の検証 -周術期、ICU- ----- ICU での輸血副作用 (ICU で TRALI の発症頻度が高い?)	
Dr 塩野	循環器疾患での輸血療法 -製剤使用の要点- ・FFP, アルブミンと TACO ・輸血の trigger 値	TACO の診断基準 (案) ・スコア化? ・アルゴリズム?	指針の有用性の検証 -循環器疾患- (自施設症例)	
Dr 桑野 Dr 荒屋	ARDS/ALI up to date ・病態、診断、治療 ・TRALI の位置づけ	TRALI の補足案 -国際基準 (Toronto, 2004) を補完し、TACO との鑑別に資する指針- ・Toronto 基準の問題点、補完 ・TACO との鑑別 ・TACO が共存する場合 ----- ・薬剤性肺傷害と輸血	指針の有用性の検証 -呼吸器疾患- (自施設症例) 【TRALI を考慮した内科的輸血】	
Dr 藤井		・TRALI, TACO アンケート	TRALI, TACO アンケートのまとめ	

表 4. 期待される効果

1. TRALI、TACOの鑑別を可能とし、早期診断・治療に益するガイドラインを策定し、広く医療機関に周知し、これらの病態に対する認識を高め重症化の防止に役立てる。
2. 血液製剤の国内自給を妨げずに、安全性の高い献血ドナーが選択可能となる。
3. 救済制度でTRALIかTACOかの判断のよりどころとなる。
4. アルブミン製剤を含む輸血用血液の適正使用の推進に寄与する。

B-1) 血液製剤使用後の呼吸障害と白血球抗体

研究代表者の施設では年間、約13,000バッグの製剤が使用され、使用後は全ての空バッグが輸血部に回収される。そのバッグ内残血を保管し、10件程度まとめて抗白血球抗体の有無を検査し、陽性の場合製剤を特定し、一般の献血ドナーの抗体陽性率を推定する。また、陽性ドナーの情報は個人が特定できない形で赤十字血液センターから提供いただく。抗体陽性の血液が輸血された患者については診療録を閲覧し、輸血後に呼吸困難などのTRALIを示唆する症状がなかったかを後方向視的に調査し、抗体と臨床症状の関連を評価する。

逆に、輸血後に呼吸器症状を呈した患者に対しては、抗体の有無など原因を考察する。この調査は少なくとも2年間実施し、最終年度に製剤中の抗体と臨床への影響を考察する。これらを進めるには院内の倫理委員会の承認が必要であり、研究計画書、個人調査票、同意説明書などを準備した【資料1、2、3】。(田崎、岡崎)

B-2) 日本、及び世界の輸血副作用とTRALI、TACOの現状把握

初年度は血液センターのデータ、世界各国からの報告、文献から現状を分析し、TRALIに関してはTrontoの診断基準をベースに、それを補完する形のより精度の高い、汎用性に富んだ規準に改変すべく方向を定める。またTACOに関しては、輸血療法上の過誤に起因する場合もあり、データの収集は難しいことが予想されるが、これ

も血液センターにTRALIとして報告された中で、明らかにTACOと判断された例を対象に、特徴などを把握し、ガイドラインの策定に繋げる。

なお、見通しとして、鑑別としての要点を把握し、2年目に繋げる。例えば検査値や画像所見の特徴を取りこみ、診断に至る条件をスコア化し、治療に向けアルゴリズムで示すなどして、客観性、汎用性を高める。(岡崎)

B-3) 周術期、血液製剤の使用法 —アルブミン製剤、膠質輸液を含む—

周術期は呼吸・循環管理が重要であり、特に大量出血に対しては相当量の輸血、輸液が入るため、TACOが生じやすい。ガイドラインが周術期にも使用可能なものにするには、基礎的なデータの収集と現状解析が必要である。国内自給の視点では特にアルブミン製剤が問題となっており、TACOを惹起し易いとの報告もあることから、まずはアルブミン製剤の使用法を膠質液のそれと比較して、TACOが回避できるような、適正な周術期輸血療法の提言を目標とする。(稲田)

B-4) ALI/ARDSの病態と診断、治療における最近の知見 —特に輸血関連のALIを視点として—

TRALIの国際基準を補完する形の、TACOとの鑑別を容易にするガイドラインの策定が目標であるが、その前にARDS/ALIの最新の知見を把握しておく必要がある。呼吸器内科領域ではARDS/ALIの原因として肺炎が重要で、輸血はマイナ

一な原因であろう。自然に終息し、特殊な治療を要さない場合も多い。しかし、重症化してからでは対応が後手になる。TACOとの鑑別診断が可能でかつ、治療の方針が速やかにわかるガイドラインが必要である。初年度の最新知見を基に、次年度早期に診断、治療へのアルゴリズムを提示頂き、最終年度の臨床における有用性の評価に繋がりたい。(桑野、荒屋)

B-5) 循環器疾患における輸血および TRALI、TACO

国際輸血学会のTACOの診断基準は、不十分で改善を必要としている。TRALIとの鑑別を容易にする汎用性の高いガイドラインの策定が、本研究班の主目的であるが、1年目は特に循環器疾患において、どの様に血液製剤が使われ、TACOに繋がるような使用法につき現状を把握する。即ち最近、新鮮凍結血漿 (FFP) によるTACOの報告や、心疾患における輸血のtriggerが従来値より低く設定されるなど、更に慎重な使用法を促す報告があるためである。これらをヒントに、また動物実験や血液センターのデータなどを参考に、早めに原案を作成し、パブリックコメントを経て、最終的なガイドラインの完成に繋がりたい。(塩野)

C. 結果

C-1) 血液製剤使用後の呼吸障害と白血球抗体

慈恵医大における研究は倫理委員会の承認を得、臨床研究審査委員会をパスすることが必要で、【資料1、2、3】の提出後、初年度末までに「承認」が得られなかったため、研究班2年目の早々に検体の収集、抗体検査などを進める方針である。慈恵医大のみでは検体数の確保が不十分である可能性があり、東邦大(塩野先生)でも実施可能かを検討いただく予定である。

そこで、倫理委員会からの「承認」が得られるまで、パイロット的にドナー血中の抗HLA抗体の有無をMPHA法でスクリー

ニングすることにした。本法は通常、血小板抗体の検査に用いているものであるが、HLA class I抗体も一部チェックできることから、試行した。詳細は分担研究者報告で示したが、陽性率は0.13%と稀であった。

C-2) 日本、及び世界の輸血副作用と TRALI、TACOの現状把握

血液センターに“呼吸困難”として報告された症例から、わが国に於ける TRALI・TACOの発症件数を推測すると、TRALIは年間約20-30例、TACOは最近の2年では年間50例近いと考えられた。TRALIを発症した原因製剤において、約30%に白血球抗体が検出され、TRALIの原因としての重要性が再認識された。

一方、海外の状況も先進国においては、ほぼ明らかになった。例えば米国ではTRALIが輸血関連死亡の43%であり、ヘモビジランス体制がしっかりしているところでは血漿製剤のドナーとして男性を優先とするなど、対策も進んでいる。わが国においても同様の体制に移行しつつあり、副作用の低減化が期待される。TACOの実態については、国別に基準を設けるなど、国際的な診断基準が曖昧であること、輸血副作用としての認識に差があること、背景に過誤医療が潜伏している可能性があること、などから海外においてもデータが集まりにくい。米国は輸血関連死亡の15%とされ、わが国でも正しく情報を集め、予防に繋げる必要がある。

C-3) 周術期、血液製剤の使用法 — 現在の輸液療法におけるアルブミン製剤、ヒドロキシデンプンの位置づけ—

術中のに使用する輸液製剤、特にアルブミン製剤とヒドロキシエチルデンプン(HES)の使用状況について、日本麻酔科学会認定施設を対象とした調査結果をお示しいただいた。

アルブミン製剤については適正使用がまだ不十分で、施設間差が多いことが示唆された。HESについては、中分子製剤の市販により、使用状況は変化するものと考えら

れ、今後の動向を注目する必要がある。

C-4) ALI/ARDS の病態と診断、治療における最近の知見 —特に輸血関連の ALI を視点として—

詳細は報告書の如くで、輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の低下、臨床症状改善までの経過が、補助診断基準になりうると思われた。TACO との鑑別では頸静脈の怒張、聴診上の III 音、画像診断、心臓超音波検査、BNP の測定が有用と考えられた。但し、治療についてはこれまでステロイドが多く用いられてきたが、無作為臨床試験で有効性が確立された薬剤はない。2年目以降はこれを中心に TACO との鑑別診断、治療が可能なガイドラインの作成を目指したい。

C-5) 循環器疾患における輸血および TRALI、TACO

TACO の trigger として急速・大量輸血が挙げられ、特に心肺機能の低下した高齢者や小児では要注意である。しかし、健常人も含めこの様な処置を要する critical な病態では、TACO と診断されても”大量”は結果論であり、また輸血前の心機能と輸血負荷との相対的な力関係による。最近、いくつかの輸血開始基準が提案されているが、まずは TACO を回避するための輸血前の状態（心肺機能）を考慮した指針が必要であり、それらに沿った輸血でも TACO が生じうることから、その際には TACO と判断でき、治療に繋がるようなガイドラインであることが現実的と思われる。

C-6) 家畜ブタを用いた TACO の基礎的実験

家畜ブタを用い、輸液負荷とうっ血性肺水腫の発生に関し、基礎的な実験結果が示された。BV160%の負荷でも心機能の破綻には至らず、今後は引き続き HES の効果と、輸血を用いた TACO の発症について、検討いただく予定である。

D. 考察

1. 血液製剤中の白血球抗体と副作用について

白血球抗体と輸血副作用、特に呼吸障害～TRALI の関係については、既に様々な角度から研究されており、実際に血漿のドナーを男性に限ることで、発症が抑制されていること自体が、その証明でもある。しかし、抗体のスクリーニングの導入や、陽性ドナーを献血者から全て除くことには、輸血用血液の確保やコストの面で容易には受け入れられない。抗体陽性血の輸血が必ずしも副作用を惹起するとは限らない。抗体（血漿）の量か、抗体価か、抗体と受血者の HLA 型の matching の度合いか、輸血してみないと判らないというのが現実である。軽症例では見逃されようし、観察者が TRALI という病態に認識が及ばない可能性もある。

最も望ましい研究方法としては、ランダム化は不可能としても、もし事前に輸血用血液中の白血球抗体の有無が判っていれば、それらの受血者の臨床、血清生化学検査値、画像などを前向きに比較することで、両群の評価が可能となる。しかし、現在、血液センターでは白血球抗体のスクリーニングは行ってないため、まずはドナー検体を全て保管し、それらを後で検査し、陽性になった血液の受血者の状況（臨床、検査値）を評価するという手順とせざるを得ない。

班会議において2件、問題点を指摘された。1つは検査（白血球抗体、HLA）のコストと方法である。現時点で確認されている、或いは原因抗体として頻度の高いものをターゲットに検査を組み、カットオフ値を定めるなど、効率よく限られた研究費を有効に活用すべきという点である。もう1つは輸血後の副作用評価である。術後であれば基本的検査項目、臨床評価は類似していると思われるが、病棟入院患者では差が生じやすい。特に血ガスが Key になるとの指摘があった。強い呼吸障害があれば、病棟患者では SpO₂ の他に、血ガスも測定すると思われるが、術後では酸素が投与され

ていることが多いので、例えば SpO₂ が 97 あれば血ガスまではチェックしない。P/F が 300 以下のケースでもフェイスマスクで酸素を投与すると、パルスオキシメータだけでは検出できないということである。倫理委員会に提出した計画書、同意説明書には、血ガスまでは言及しておらず、血ガス測定を軽症例に行うには問題がある。桑野・荒屋班員の提案された、輸血開始前後での酸素飽和度の低下度が指標にならないか、再検討すべきである。

以上の如く、輸血用血液中の白血球抗体の呼吸障害への影響を正しく評価するにはいくつかの問題点があり、それらを解決しつつガイドラインの策定に結びつけられればと考える。

2. ヘモビジランスと適正輸血

世界の主要国から輸血副作用の統計を入手できるのも、reporting system が構築されているためである。ヘモビジランスはフランスで提唱されヨーロッパ諸国で採用されているが、単に輸血副作用を集め、再発や拡大防止に繋げることが目的ではなく、現在は輸血に於いて患者の安全を守るという視点で、過誤や輸血療法なども含めた、輸血医療全般の改善を目指しての活動になりつつあるとのことである。その意味で、各国の情報を共有できることは有り難いことであるが、逆にわが国のデータもしっかりと集め世界に発信するとともに、それに基づいた対策を講じ、評価するという体制が望まれる。これまでも血液センターで副作用が収集されてきたが、どちらかというところ重症例が主で、軽症例が把握されず、その中でも重大な問題が潜んでいる可能性がある。研究班により、TRALI と TACO の鑑別に有用なガイドラインが策定されても、この啓蒙と報告システムの広がりがないければ、一方通行で終わってしまう。ガイドラインが真に診断や治療に利用され、TRALI や TACO が減少、ないしは回避されるようになって初めてその意義が生ずるのであって、策定しただけでは意味がない。

3. ガイドラインの策定に向けて

研究班に求められている最重要任務である。初年度の検討から、問題点も少なくないことが明らかとなった。特に TACO については一応 ISBT の診断基準はあるものの、曖昧なこともあり、また TACO そのものが医療過誤である可能性もあり、各国とも正しく把握してない可能性がある。例えば循環負荷（体液バランスの過剰）、頻脈、血圧上昇などでは、基準が不明瞭であり、国際的に統一されないと評価のしようがない。「過剰」は輸液でも輸血でも、同じ基準（量）で規定して良いものか。また、受血者の心肺機能により、同体格の患者に同量を同速度で輸血したとしても、TACO が起こるかどうかは予測が付きにくい。つまり患者背景により、発症の閾値が異なるので、心肺機能のレベルによる輸血量法の標準を示す必要性もあろう。

一方、TRALI に関しては Toronto の規準が世界的にも受け入れられているが、臨床所見が主で、補助的なマーカーが診断の正確度を高めるのに必要であり、研究班のガイドライン策定のポイントとなる。TRALI は基本的には ALI で心不全の合併は除くのが規準であり、定義上は TACO との併存はない。しかし、心不全にも程度があり、必ずしも患者背景が正確に把握されて輸血が行われるとは限らず、全てを TACO とするには無理があろう。逆に心不全があり、TACO と診断され、利尿剤を使用したが無効がない場合、TRALI かもしれないということもあろう。

何れにしろ、TRALI と TACO の鑑別が容易でない例も少なくないと思われるが、出来るだけ侵襲性の少ない検査、日常的に行える診療手技などを駆使して、両者が鑑別可能なガイドラインの策定を目指したい。これまでの中で、BNP、胸部CT、心臓超音波検査、及び診察では頸静脈の怒張、聴診上のIII音、輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の低下、症状改善までの経過、輸血・輸液出納バランスなどが実際の指標と

して使用可ではないかと思われた。これらをスコア化するなどして、TRALI、TACO、何れとも確診出来ない(疑い)に分けるか、或いは条件をYES/NOで選択させ、アルゴリズムで診断至るようにするなどして、治療も含め客観的に汎用性の高いガイドラインが望ましい。

4. 研究班の活動と血液事業、生物由来製品感染等被害救済制度

ガイドラインの策定が主目的であるが、白血球抗体陽性血の輸血と臨床の評価も併せて評価したい。これにより予防策であるドナーの抗白血球抗体のスクリーニング、過去にTRALIの原因となった献血者の除外、多産女性からの血漿成分の採血回避などが妥当かを、コスト、国内自給への影響等も総合し提案できればと考える。

また、生物由来製品感染等被害救済制度の給付は「適正輸血」が条件である。TACOは過剰輸血が一因であるが、患者背景の相違から一律に線引きする分けにはいかない。例えば、緊急事態では、救命が優先され、結果として過剰と判断される場合がある。拡張不全型心不全や高拍出性心不全では、事前に診断することが難しい。研究班としては、可能なら従来の「輸血療法の実施に関する指針」、「血液製剤の使用指針」において、もう少し患者の病態に沿い、輸血量や速度などに対しても、適切な範囲で指標を示してはどうかと考える。

5. 2年目の体制へ

3年計画の2年目は、研究班として作業、行動する重要な時期である。1年目で問題となった、①軽微な症例の収集、特に報告され難いTACOの実態調査、②院内における患者検体の確保、③動物実験によるTACOモデルの作成、において、それぞれ①藤井先生(山口大)、②相羽、矢野先生(慈恵医大)、③飯島先生(昭和大)、に特にご協力いただくことになった。

E. 結語

TRALIの鑑別の対象としてTACOが重要である。類似の症状を呈するも治療法や予防法が異なり、特にTACOは循環負荷が原因であり輸血過誤に近く、医薬品副作用被害救済制度の適用をめぐる問題となり易い。国際基準はあるものの鑑別に充分とはいえ、研究班ではより有用性の高いガイドラインの策定を目指して、様々な観点から作業を進めている。最終的にガイドラインが両者の鑑別のみならず、わが国の輸血療法全般の適正化に寄与するものでなければならない。

F. 健康危険情報

該当無し

研究実施計画書

研究課題：輸血後の急性呼吸障害とドナー血清中の抗白血球抗体の関連について

1. 研究の経緯・背景

TRALI (transfusion-related acute lung injury; 輸血関連急性肺障害) は、輸血中、或いは輸血後 6 時間以内に発症する肺水腫を伴う急性呼吸障害で、現在、最も重要な輸血副作用の一つである。発症機序に好中球が重要な役割を担っている。即ち、ドナー由来の抗白血球抗体が受血者の白血球と反応し、或いは既に化学療法を受けている担癌患者など重篤な患者では血管内皮細胞が傷害を受け好中球が粘着・集積し、これら白血球の活性化で放出されたサイトカインやエラスターゼ、活性酸素などが毛細血管を破綻し、透過性の亢進をもたらした肺水腫に至らしめると考えられている。

最初の報告は 1951 年 (Barnard) で、1983 年 (Popovsky) に初めて TRALI との言葉が登場した。1990 年、Sazama らが FDA (アメリカ食品医薬品局) に過去 10 年間の輸血関連死を報告したが、その際、輸血をトリガーとする急性肺障害が ABO 型違い輸血に次ぐ 2 番目の原因であることが示され、TRALI の輸血臨床における重要性が明確となった。2004 年、Toronto での Consensus conference で世界的な診断基準が策定され、2005 年には日本輸血学会で現状報告が行われ、徐々にその意義は広まった。しかし診断基準は現在の検査・診断法や、その後の症例の蓄積を考慮した場合、必ずしも臨床に即したものとはいえず、特に鑑別の対象として TACO (transfusion-associated circulatory overload; 輸血関連循環過負荷) が重要である。即ち、TACO は過剰、或いは急速輸血によって生ずる循環負荷が原因である。輸血手技的な問題が背景に存在する心原性肺水腫であり、過誤に近いこともあり、副作用として報告されがたい。また、生物由来製品感染等被害救済制度の適応を巡っても問題となっている。因みに 2010 年、赤十字血液センターに輸血後呼吸困難として精査依頼があったのは 168 例で、そのうち 9 例が TRALI、15 例が possible TRALI と判断され、死亡は 3 例であった。わが国の年間受血者数を約 120 万人とすると、死亡率は約 3/120 万ということになるが、赤十字血液センターへの報告は比較的重症例が多く、発症頻度は軽症例も含めると更に高いものと思われる。更なる問題は、その中に詳細に検討すると TACO である症例が少なくなかったことである。

そこで TRALI に関しわが国の実態を明らかにし、TACO との鑑別を容易にするガイドラインの策定等を目的として、平成 24 年度、厚生労働科学研究 (輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究 (H24-医薬一般-005)) がスタートした。本研究はその一環として、TRALI の一因とされるドナー血液中の抗白血球抗体の頻度と輸血臨床 (副作用) との関係を明らかにすることを目的としている。この結果は、上記ガイドラインの作成、ドナーの適切な選択と予防法の確立に寄与し、より安全性の高い輸血療法に繋がるものと期待される。

2. 目的

研究班の最終目的は、現在、最も重要な輸血副作用である TRALI につき、軽微な例も含め

実態を明らかにし、情報を広く国民、医療関係者に周知すること。そして鑑別として重要で、しばしば救済制度の適応でも問題となるTACOとの鑑別・治療を可能とするガイドラインの策定である。その過程で重要なのが血液製剤中の抗白血球抗体と輸血副作用の関係で、双方向的に両者の関係を明らかにすることで、ドナーの適切な選択と予防法の確立が成し遂げられ、より安全性の高い輸血療法が行われると期待される。

即ち、当院における具体的な本研究の要点は、抗白血球抗体を含む血液製剤を輸血された患者がどの程度の頻度、重度で呼吸器障害を生ずるのか、逆に軽症例も含め呼吸器障害を呈した患者に輸血された血液製剤中に、抗白血球抗体はどの程度の頻度、特異度で存在するのかを明らかにすることである。

3. 対象

本人の同意が可能な 20 歳以上の患者で、抗白血球抗体陽性血液の受血者、及び輸血後呼吸困難を呈した患者。

4. 方法

当院では年間、約13,000バッグの製剤が使用され、使用後は全ての空バッグ（通常は僅かながら残血がバッグ内やチューブ内に残っている）が輸血部に回収される。また、輸血後には輸血副作用の有無と、「有」の場合は症状や治療が記載された「輸血実施記録」が輸血部に回収される。従って、まずは回収されたバッグ内残血を全て輸血部にて冷凍保管し、後日抗白血球抗体を検査する。次に抗体陽性となった血液が輸血された患者が、輸血後に呼吸困難などのTRALIを示唆する症状がなかったかを診療録で調査し、抗体と臨床症状の関連を評価する。

また逆に、輸血部に回収された報告書から輸血副作用、特に呼吸障害（軽症も含む）を呈した患者を pickup し、どの様な血液製剤が使用されたのかを、抗白血球抗体の有無を含め調査し、副作用との関連を推定する。

1) 献血ドナーの抗白血球抗体について、頻度と輸血副作用との関連

1-1) 輸血用血液製剤中の抗白血球抗体の頻度と特徴

- ・基本的に輸血部に回収されたバッグ内残血、全てを輸血部にて凍結保存する。その際、製剤名、番号、採血日、使用日を記録する。
- ・抗体スクリーニングを混合受身凝集法（MPHA）で実施し、陽性検体は赤十字血液センター（BC）で抗体の特異性を検査する。（MPHA法の感度は低いので、最初はスクリーニングも血液センターで、Flow PRA法で行う予定）
- ・同一検体はBCで、より感度の高いマイクロビーズ法で抗体の特異性同定などを行う。
- ・抗顆粒球抗体に関しては、BCで主に輸血副作用を呈した患者検体に関して実施する。
- ・陽性検体ドナーの情報（性別、年齢、etc）を、可能な範囲でBCから入手する。
- ・以上より、わが国の献血ドナーの白血球抗体の頻度・特異性をおおよそ推定する。また、抗体陽性血液の輸血と副作用の関連を考察する。

1-2) 抗体陽性血液の輸血と輸血副反応、特に呼吸障害の発生について

- ・抗体陽性血液の受血者に対し、以下のデータ・所見等をカルテから得る*。

臨床：疾患、基本情報（性別、年齢、輸血・妊娠歴）、副作用症状の有無

副作用「有」の場合、症状（特に呼吸困難）、発症までと持続時間、治療、輸血情報：輸血種類、量、保存期間、

検査：血算、CRP、SpO₂、BNP、BP、BT、胸部 XP・CT

HLA <and 顆粒球型>タイピング**

<*> 通常は輸血による呼吸器症状の出現は希であるから、受血者に上記の項目が全て実施されているわけではない。

<**> 抗体を含む輸血でも発症がまれな理由として、患者白血球抗原と抗体の反応性、抗体の量と力価などが挙げられ、これらで活性化能に相違が生ずると考えられている。従って患者の白血球型のタイピングが必要であり、抗体を含む輸血を受けた患者からインフォームド・コンセント IC を得、タイピング用として 10ml の採血をお願いする (p4、5) IC の補足を参照)。検体は下記のごとく仮番号をつけ、個人が特定できぬようにして BC で検査を行う。

- ・抗体陽性血の受血者名、及び上記、各情報をデータベース化した後は、患者 ID、氏名は削除し、仮番号（便宜的に付けた通し番号、連結可能匿名化）をつけて個人を同定できないようにし、統計表として用いる（別紙、ワークシート参照）。即ち、純粋に輸血による副作用（呼吸器症状）の有無と、輸血中の抗白血球抗体の関連を検討することを目的とするためである。

2) 輸血副作用、特に呼吸障害を呈した患者の特徴と抗白血球抗体の関与

2-1) 軽症例

- ・輸血部に回収された「輸血実施記録」から、呼吸困難などの TRALI 関連症状を呈した患者を pickup する。
- ・カルテから情報を収集する。項目は、上記に同じ。
- ・輸血された血液の残血（凍結保管）に対し、抗白血球抗体をチェックし症状との関連を推定する。
- ・輸血副作用の原因検索、及び本研究の主旨を説明し、IC を得、採血する。項目は、上記に加え、TACO などの病態と鑑別するため、BNP など、必要な検査も行う。
- ・検体及び各情報の取り扱いは 1-2) 同様、データベース化し、患者 ID、氏名を削除し、仮番号を付けて個人を同定できないようにして、統計表として用いる。

2-2) 重症例

- ・重篤な副作用の場合はこれまで通り、精査目的に主治医に赤十字血液センター指定の調査依頼書（別紙、副作用・感染症記録）に詳細を記載していただき、患者検体と共に提出する。（この場合、調査依頼書には患者イニシャル、生年月日、及び輸血、検査、臨床、その他の情報が提供されるが厚生労働省への報告義務であり、本研究とは別扱いとする。なお、抗白血球抗体についての情報は本研究に含める。）

3) 研究デザイン：白血球抗体陽性血液の輸血と輸血副反応（特に呼吸障害の発生）については前方視的調査研究であり、輸血副作用（特に呼吸障害）を呈した患者の原因検索は後方視的調査研究

4) 評価

1) Primary endpoint：TRALI の発生頻度

輸血用血液中の抗白血球抗体と副作用の関連

2) Secondary endpoint : 輸血用血液製剤中の抗白血球抗体の陽性頻度

輸血に伴って生ずる呼吸障害と抗白血球抗体の関連

3) 付随評価 : 献血ドナーにおいて、特に血漿製剤を男性由来に限定することの根拠を明らかにする。その場合、血液事業への影響を推察する。

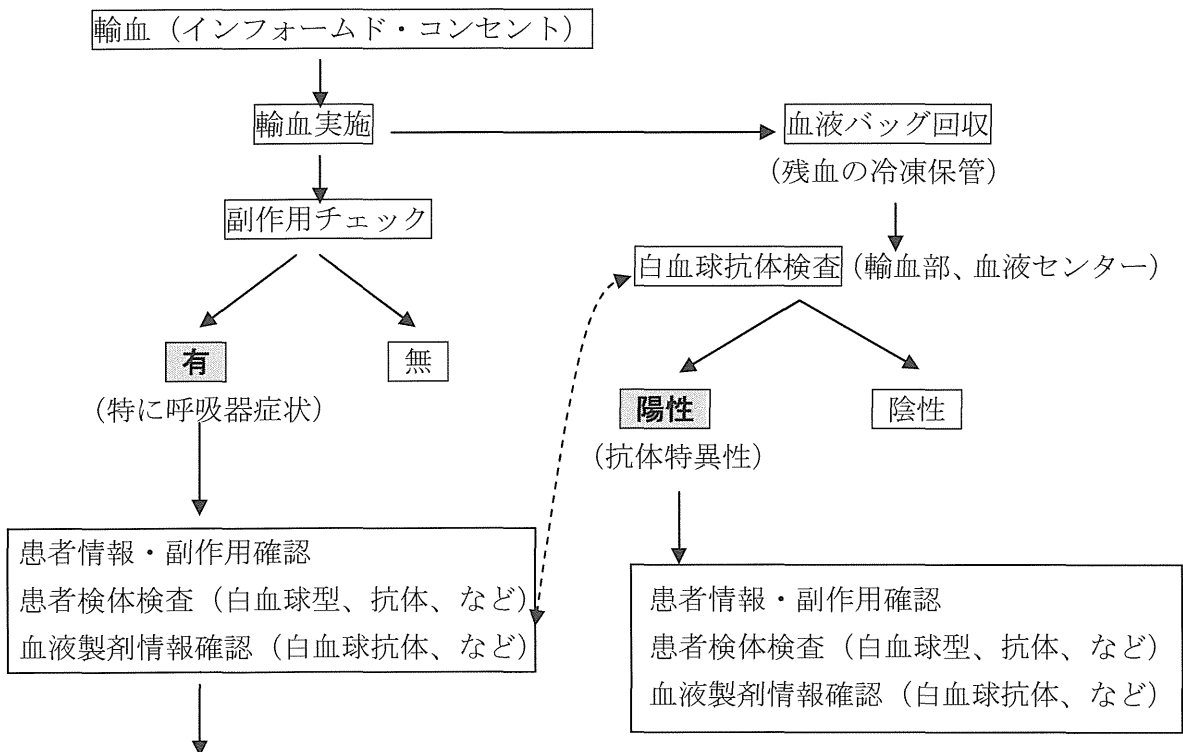
5) インフォームド・コンセント (IC)

- ・輸血そのものは治療の一環であり、法的義務である事前の輸血同意書の取得は済んでいる。本研究に関する同意書は、白血球抗体を含む輸血を受けたと判明した時点で取得し、採血を行う。即ち、全受血者に対し輸血前に本研究を目的とした IC の取得は行わない。献血ドナーにおける白血球抗体の保有率は低く (約 1% でドナーの性別、製剤、検査法やカットオフ値で異なる)、実際にこのような血液でも副作用の発生はまれであるためである。
- ・受血者の情報はカルテに記載の範囲で提供いただく。
<補足> 抗白血球抗体陽性血でも、受血者に呼吸困難などの副作用が生ずることは希である。抗体陽性血輸血による TRALI の発症頻度は 0.59% との報告があり、それが白血球抗体と受血者抗原の適合度によるのか、抗体の力価によるのかなど、明確な証拠はない。抗白血球抗体の中でも抗顆粒球抗体の関与は高いとされるが (約 50%)、抗 HLA 抗体に関してはその特異性が受血者の HLA 型と一致した場合に TRALI を発症したとの報告があるが、普遍性に乏しい。何れにしる患者の HLA タイピングは証明の一助になりうる。
- ・重篤な輸血副作用の場合は、薬事法で医療機関は医薬品製造販売業者、厚生労働省へ詳細を報告しなければならない。その場合は、従来通り受血者から速やかに検査用血液を採取させていただき、専用の調査依頼書とともに提供し原因の究明を行う。

6) 先行研究

特になし。

【研究方法の全体の流れ】



に該当する患者において、検査採血を依頼する。

5. 目標件数と予定期間

1) 献血ドナーの検査と受血者の検査

検査検体数：700 件

抗体陽性血受血者数：20 例（抗 HLA 抗体）、7 例（抗顆粒球抗体）

根拠：献血ドナーの抗 HLA 抗体の保有率を 3%とした。妊娠を経験した女性では 17～40%と高く、出産回数が増えるに従い更に高くなるとの報告がある。他方、抗顆粒球特異抗体については必ずしも検査法が確立しておらず、対象によっても異なるが、0.1～1%と低い。男女、輸血歴、妊娠回数で差がないとの報告もある。今回、MPHA 法で抗 HLA 抗体をスクリーニングするが、700 件中 20 件が陽性血と推定され、この血液を輸血された患者 20 例が HLA タイピングの対象と考えられる。抗顆粒球抗体については、陽性率 1%として、7 例がタイピングの症例となる。

2) 輸血副作用、特に呼吸障害（軽症も含む）を呈した患者の特徴と抗白血球抗体の関与 対象患者数：10 名

根拠：当院における呼吸困難を伴う輸血副作用は年間、約 10 例である。この内、約 5 例は重篤と予測され、更に詳細な原因検索を BC に依頼することになる。その際、輸血に用いた血液製剤のみならず、患者の血液が必要となる。

3) 症例が集まらない場合の対応

上記の如く献血ドナーの白血球抗体の陽性率は低く、症例が集まらない可能性がある。TRALI は必ずしもドナーの保有する白血球抗体が原因とは限らず、受血者の有する抗体がドナーの白血球と反応して生ずる場合もある。抗体の保有は、妊娠を複数回経験した女性や、輸血歴を有する患者に多いことから、逆にこのような患者を対象として抗体のスクリーニングを行い、陽性者の輸血後の臨床評価を行うことも検討すべきと思われる。

4) 予定期間：2013 年 2 月（倫理委員会通過後）～2014 年 12 月 31 日（2 年間）

6. 実施場所

東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部（MPHA による検体検査）

東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科病棟（採血、輸血副作用調査）

東京慈恵会医科大学附属病院 腫瘍血液内科病棟（採血、輸血副作用調査）

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 研究開発部、責任者 岡崎 仁（検体検査）

7. 安全性の確保

輸血に関する同意書は既に提出されており、副作用に関しても説明済みである。血液製剤中に抗白血球抗体が存在するか否かは、現在、事前にスクリーニングされてないので不明であり、これは全ての受血者に共通の条件である。即ち、本研究は通常の輸血療法の中での調

査、検討である。

但し、抗白血球抗体陽性血の受血者の HLA を調べるため、同意の得られた患者に約 10ml の採血をお願いする。採血は日常診療で行われている行為であり、通常の検査採血の際に、一緒に行っていただくので、安全面での不利益は無いと考えられる。

なお、従来より輸血で重大な副作用が生じた場合は厚生労働省への報告義務も生じうる。速やかな原因検索と対応のため本人の了承を得、血液を別に約 10ml 採血させていただく。

8. この研究に参加する利益と不利益

本研究班の最終的な解析結果が献血ドナーの適切な選択、わが国のより安全な血液製剤の使用に大きく貢献することは期待される。しかし、今回の患者にとって、抗体陽性血液の輸血がどのような問題を生じたのか、或いは生じなかった場合は、何故、生じなかったのかについて、推測は可能となるが、直ちに本人に直接的な利益はない。但し、今回は副作用が無くても、過去の輸血で副作用があった場合や、今後、輸血を行う場合の副作用発生時の原因として、この情報は参考になると考えられる。

輸血副作用、特に呼吸・循環器症状や発熱を呈した患者にとってはその原因が明らかとなり、今後、再び輸血する場合は、予防薬を投与する、赤血球製剤の場合は血漿を除去して輸血するなどの方策を講ずることが可能となる。

不利益といえば、検査用の採血（約10mL）が1回増えることである。

なお、採血を拒否された場合でも、今後、輸血療法が必要な場合は従来どおり慎重に実施し、副作用が生じた際には適切に対応することには変わりはない。

9. 費用

抗白血球抗体、及び白血球型の検査に要する費用は厚生労働科学研究費を使用するので、このための患者負担は無い。輸血、及びそれによる副作用については保険診療内で対応され、重篤な場合は救済制度が適応となる。

10. 検体やデータの取り扱いについて

抗体陽性血の受血者名、及び各情報をデータベース化した後は、患者 ID、氏名は削除し、仮番号（便宜的に付けた通し番号、連結可能匿名化）をつけて個人を同定できないようにし、統計表として用いる。

検体も仮番号をつけ、BC にて検査を行う。検査後、もし残余検体があれば本研究目的以外の使用は禁止とし、直ちに適切に処分してもらおう。また、採血後、本研究に不参加の意思が示された場合、未検査の検体も直ちに処分する。血液センターで検体の解析後、その結果（データ）は研究代用者に回収され、データの解析が行われる。

以上、純粋に輸血による副作用（呼吸器症状）の有無と、輸血中の抗白血球抗体の関連を検討することを目的とする。

[備考] 厚労省の「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」の取り扱いについて

平成24年8月1日付けで、厚生労働省医薬食品局長より上記指針が提示された。岡崎先生より輸血後の残血、セグメントはこの指針の対象外との説明があり、当研究において「指針」にある研究実施申請書は提出不要と判断された。