

# 厚生労働科学研究

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 (H24-医薬-一般-005)  
分担研究報告書

## 研究課題

### 日本、及び世界の輸血副作用と TRALI、TACO の現状把握

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

#### 研究要旨

【背景・目的】輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環過負荷 (TACO) はともに呼吸困難を主徴とする重篤な輸血合併症である。時として致命的となることがあり、看過できない合併症である。発症機序は全く異なるが臨床症状が似ているため、しばしば混同される。輸血中もしくは輸血後数時間で起こる呼吸困難、レントゲン上の肺水腫、酸素化能の悪化などが共通する特徴であり、臨床上の鑑別は時として非常に難しいことがある。TRALI の診断基準は世界的にも 2004 年のコンセンサスカンファレンスで規定されており、ほぼ統一されてきている。

TACO はかなり以前より認識されていた合併症であるが、輸血製剤に問題があるのではなく、輸血の方法に問題があるとされ、これまであまり問題とされてこなかった。しかし、患者の安全を守るという医療安全のコンセプトが世界的な流れとなってきた現状、輸血に関しても、輸血製剤の品質の問題だけでなく、使用量・使用方法について患者の安全という視点から考えることの重要性が認識されるようになってきている。国際輸血学会 (ISBT) のヘモビジランス (輸血監視体制) 部会においては、輸血副反応 (Adverse Events) として、製剤の適正な使用にもかかわらず副作用が起きた事例はもちろんであるが、不適切な使用により患者の安全が脅かされる事例についても報告し、輸血の安全性をより高めていく方向性が示されている。さらには、患者に対する被害はなかったものの、事故につながりかけないニアミス事例に関しても報告をするようになってきている。

そのような世界的流れの中で、TACO のように、医療ミスであるかどうかの線引きが極めて難しい副反応についてもしっかりと実態把握を行うことが必要であるとの認識は高まってきている。実際 TACO がどのような患者で起きやすいか、また輸血療法の指針にもとづ

いた輸血医療で起きることはないのかなど、様々な観点から実験的、統計的、臨床的解析が必要となってきた。

TACO の診断基準は世界的には ISBT のヘモビジランス部会で策定されたものが用いられているが、米国のバイオビジランスネットワークの基準ではやや異なったものを使用しているなど、必ずしも統一されていない。

TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定の研究を行うに際し、日本および世界における副作用報告の状況を、特に TRALI と TACO を中心に把握し、今後の研究の指標とすることを目的とする。

**【方法】** 日本赤十字社にて収集している副作用報告のなかで、TRALI および TACO の症例を現在の診断基準に基づき判定し、現状を把握する。現状把握のために、現時点では呼吸困難または TRALI 疑いと報告された副作用の中で TACO の基準に合うものを抽出するという形をとらざるを得ない。

さらに世界の副作用報告の現状を TRALI、TACO を中心に年次報告などに基づき把握する。

#### **【結果と考察】**

日本における TRALI・TACO を、呼吸困難を呈した副作用報告の中から抽出し発生数をまとめた。TRALI の年間発生数は約 20-30 例程度、TACO に関しては 2006 年以降の統計にはなるが、最近の 2 年では年間 50 例近くの症例が認められた。TRALI については供血者の白血球抗体についても検討し、約 3 割に抗体が検出された。

海外の国々で TRALI、TACO 両方ともデータ収集しているヘモビジランス報告を過去数年間分まとめて提示した。血漿製剤への男性由来血液の優先使用の方策がほとんどの国で施行されており、TRALI の発生数は減少傾向にある。しかし、発生数がゼロになったわけではなく今後もさらなる対策が必要になってくる。TACO に関しては国により症例数はかなりばらつきがあるが、元来副作用という範疇に TACO を入れていなかった国もあり、今後輸血の合併症として報告すべきであるとの認識が高まれば、報告数も増え、どのようなバックグラウンドを持った患者に多く発生しやすいかなどの解析が進むことが期待される。

#### A. 研究目的

TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定の研究を行うに際し、日本および世界における副作用報告の状況を、特に TRALI と TACO を中心に把握し、今後の研究の指標とすることを目的とする。

#### B. 研究方法

日本赤十字社にて収集している副作用報告のなかで、TRALI および TACO の症例を現在の診断基準に基づき判定し、現状を把握する。TACO に関しては現時点で臨床現場での副作用との認識が薄いため、呼吸困難または TRALI 疑いと報告された副作用の中で TACO の基準に合うものを抽出する。また、世界の副作用報告の現

状を TRALI、TACO を中心に年次報告などにに基づき把握する。

## C. 研究結果

### 1. 日本における TRALI および TACO の日赤への報告状況

日本赤十字社では1993年より副作用報告の症例を収集しており、その中でも TRALI の症例については1997年以降少数ではあるが確認されていた。しかし、2004年まで国際的に認められた TRALI の基準がなかったため、今回の報告では2004年以降にすべての報告症例の中から、国際的な基準に照らし合わせて TRALI と診断できた症例に関して状況を報告する。

また、TACO に関してはこれまであまり報告すべき輸血の合併症という認識がなかったためにほとんど報告されることはなかったが、TRALI の疑いの症例が増えるにつれて、その中でも肺水腫を呈する TACO と診断される症例が増えつつある。今のところ積極的に TACO の症例を集めているわけではないが輸血後に呼吸困難を呈する症例の中に少なからず TACO の症例が含まれていることが判明してきている。今回は2006年以降に呼吸困難を呈し、国際輸血学会 (ISBT) のヘモビジュランス部会の基準をもとに TACO と診断された症例の解析を行ったのでそれについて報告する。

#### 1-1. 日本における TRALI の症例について。

図 1-1 に日本赤十字社に輸血により呼吸困難を呈した副作用症例の推移を示す。図 1-2 に示すように非溶血性副作用全体の報告が2004年から約1600例で推移しているため、やや呼吸困難を呈する症例の報告数は増加傾向にあると思われる。

TRALI の症例は2004年から TRALI の診断基準をもとに TRALI と possible TRALI と判断された症例数を図2に示す。自発的な報告のため年により多少の変動はあるが、ここ数年は年間20-30例程度であり、死亡例は平均すると年2例程度である。

TRALI の診断基準には、白血球抗体の有無は含まれていない。しかし、TRALI の原因の一つとして考えられている白血球抗体は TRALI の症例で製剤中に3割強の確率で認められている。(図3)

2011年4月から全国の製造所での FFP-LR-2(400ml 全血採血由来)製剤の男性由来血液優先使用を開始しており、血漿製剤を原因とする TRALI の発生状況について調査中である。

また、現在血小板製剤、および FFP-LR-Ap(成分採血由来)血漿製剤について、TRALI 予防のための HLA 抗体のスクリーニングの検査導入に向けて検討を行っている最中である。

#### 1-2. 日本における TACO の症例について

TACO に関しては図 1-1 に示した呼吸困難の副作用で報告された症例から、ISBT

の診断基準（表1）に基づいて、TACOと  
考えられる症例を抽出した。図4に2006  
年以降のTACOと考えられる症例の数を  
提示する。最近2年ではTACOの発生は  
50例近くに達しており、今まで報告され  
ていなかったが、実はより多くの症例が  
報告されずにいた可能性が高い。年齢分  
布は輸血を受ける患者の年齢が高いため  
高齢者に偏っているが、比較的年齢が若  
い患者でもTACOが起きている。

## 2. 海外におけるヘモビジランスデー タから抽出したTRALI・TACOの報告症 例について

国レベルのヘモビジランス体制が整い、  
TRALI、TACOの症例の報告がしっかりと  
行われている国々の報告書から、海外に  
おけるTRALI、TACOの報告の実情につ  
いて検討を行った。

### ● 英国

英国ではSerious Hazards of Transfusion  
(SHOT)という組織が副作用情報を収集し  
解析し、Annual reportを毎年公開している。  
2011年のSHOTの報告書をみると、1996  
年から収集し始めたTRALIの症例は2003  
年をピークに徐々に減少している。英国  
では世界に先駆けてFFPを男性由来製剤  
から製造する方策を2004年から施行して  
おり、その効果が見られ、死亡例も徐々  
に減少している。（図5）

TACOに関しては2007年から収集し始  
めたので、それ以前のデータはないが、

ここ数年で増え続けており、2011年には  
年間71例の症例がTACOとされている。

（図6）このようなTACO症例の増加（今  
まで報告されていなかったものが報告さ  
れるようになったと考えられるが）に対  
して、英国では、血液疾患や輸血に関す  
るガイドラインを作成しているThe  
British Committee for Standards in  
Haematology (BCSH)が、TACOの予防  
に関する項目をガイドラインに追加した。  
その概要については資料1（原文と翻訳）  
に示すとおりである。

### ● 米国

米国ではFood and Drug Administration  
(FDA)が輸血による死亡症例を収集して  
いるが、国全体のヘモビジランスシステ  
ムに関しては未だ発展途上である。TACO  
の診断基準はバイオビジランスの診断基  
準が定められているが、ISBTの基準とは  
少し異なっている。（表2）

2007年から2011年におけるTRALIの  
死亡症例は91例となっており、死亡例全  
体の43%を占めている。米国でも英国と  
同様に血漿製剤の男性由来血液の優先使  
用を進めており、TRALI死亡例もそれに  
伴い減少傾向にある。TACOによる死亡例  
も毎年数例ずつ報告されており、2007年  
から2011年におけるTACOによる死亡症  
例は32例にのぼり、TRALIに次いで多く、  
死亡例全体の15%をしめるに至っている。  
（図7）

- オランダ

オランダではTRIPという第三者機関がヘモビジランスを担っているが、TRIPの2010年の報告においては、TRALIの発症数は17例で、2007年より血漿製剤の男性由来血液の優先使用を導入し徐々に発症数の減少が認められている。TACOに関しては、Circulatory overloadと分類されているが、2010年では47例と徐々に報告数が増えてきているように思われる。(図8)

- フランス

フランスでは国が主体となり、ヘモビジランスの体制を整えている。2009年のAfssaps(現ANSM)の報告を見ると、全体の報告数5902例中TRALIは42例(0.7%)、TACOは267例(3.5%)となっている。(図9)

- アイルランド

アイルランドのNHO(National Haemovigilance Office)の報告では、2000年からのヘモビジランスデータが記載されているが、TRALIの症例は多くないものの徐々に減少しているようではある。TACOに関しても比較的早い時期から症例を収集しており、全体で見ると総報告数の約1割がTACOであり、輸血合併症の中では決して見逃してはならない合併症であることがわかる。(図10)

- ニュージーランド

ニュージーランドのヘモビジランスデータは2005年から記載されているが、

TRALIに関しては2008年からMale donor FFPの施策を導入し、症例数は減少傾向である。TACOの症例も2005年から収集しており、報告症例全体の約3%程度がTACOとなっている。(図11)

#### D. 考察

TRALIとTACOの鑑別はなかなか難しいのが現状である。TRALIについてはARDS/ALIの診断基準を参考にして2004年に国際的な基準がしっかりと定まったので、今後はARDSのBerlin definitionという診断基準の改定にあわせたTRALIの診断基準の統一が国際的に図られていく可能性がある。TACOに関する診断基準はかなり曖昧で、一応ISBT working partyの診断基準を採用しているところが多いが、米国では独自の診断基準を定めており、国際的には統一されていない。

日本における副作用報告の件数は、非溶血性副作用に関してはだいたい頭打ちになってきており、年間約1600件程度とである。そのうち呼吸困難を呈するものが約1割程度含まれている。アレルギー症状に伴う呼吸困難、TRALI、TACOなどがその中に含まれるのであるが、TRALIは年間約20-30例程度、TACOは最近徐々に増えてきており、年間50例弱の報告となっている。問題点としては、TACOであるとして報告されることはほとんどなく、TRALI疑いとして報告される症例がほとんどであることである。明らかにTACOと考えられる症例は、起きたけれども直ってしまっ報告しないの

であろうと思われる。アイルランドのヘモビジュランス報告にあるように副作用症例の1割程度がTACOであるような報告もあり、輸血を受ける患者の安全性という観点から考えるとTACOはしっかりと対処していかななくてはならない問題である。輸血を受ける患者の安全性を高めるという視点からTACOになりやすい患者のバックグラウンドを詳細に検討し、輸血療法の指針の改定も視野に入れたTACO症例の実態把握が今後是非とも必要である。

また、過剰な輸液と過剰な輸血の生体に与える影響が同じであるのかなどの実験的検討も今後必要になってくると思われる、生理機能の測定できるような大型動物を用いた実験系の構築も今後行う予定としている。

#### E. 結論

TRALIとTACOの発生状況について日本の状況と対策、また海外における発生状況と対策について調査した。今後はこれらの状況をふまえ、TRALI、TACOのそれぞれの合併症に特徴的な患者のバックグラウンドも明確にしながら、輸血療法の指針の改訂を視野に入れ、より正確な診断を行うための方法と、合併症が起こってしまった場合の治療についても考えていきたい。

TRALIの大型実験動物モデルはすでに確立されており、TACOの大型動物モデルも現在作成中である。これらを用いて、TRALI、TACOの前臨床的な研究も進め

ながら、病態の解明と治療の探索の検討を今後行う予定である。

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Araki T, Ishikawa Y, Okazaki H, Tani Y, Toyooka S, Satake M, Miwa U, Tadokoro K for the Japanese Red Cross GA Research Group: Introduction of glycated albumin measurement for all blood donors and the prevalence of a high glycated albumin level in Japan. **Journal of Diabetes Investigation** 3, 492-7, 2012

2. Okazaki H, Goto N, Momose S, Hino S, Tadokoro K: The Japanese Hemovigilance System. **Hemovigilance An effective tool for improving transfusion safety**. Edited by R.R.P. De Vries and JC Faber, Wiley-Blackwell, p159-67, 2012

3. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害 (TRALI) **臨床血液** 53:1776-83, 2012.

4. 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.

##### 2) 学会、研究会発表

1. Goto N, Momose S, Okazaki H, Hino S, Tadokoro K, Juji T: The eradication of TA-GVHD by haemovigilance. **14<sup>th</sup> International Haemovigilance Seminar**, Montreal, Canada, April 25-27, 2012

2. Shimada E, Shimoyamada T, Watanabe Y, Miyoshi Y, Anazawa M, Nakamura J, Abe T, Sato R, Tonami H, Suzuki Y, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Characterization of IgA deficiency, identified among patients who had experienced nonhemolytic transfusion reactions and among healthy blood donors. **XXXII<sup>nd</sup> International Congress of the ISBT**, Cancun, Mexico, July 7-12, 2012

3. Ogasawara K, Tsuneyama H, Uchikawa M, Okazaki H, Tadokoro K: KFL1 mutation in Japanese individuals with IN(LU) phenotype. **XXXII<sup>nd</sup> International Congress of the ISBT**, Cancun, Mexico, July 7-12, 2012

4. Okazaki H, Ishikawa O, Iijima T, Kohira T, Teranishi M, Kawasaki S, Saito A, Mikami Y, Horikawa A, Sugiura A, Hashimoto S, Shimada E, Uchikawa M, Matsushashi M, Tsuno N, Tanaka M, Kiyokawa N, Fujimoto J, Nagase T, Tadokoro K, Takahashi K: Novel swine model of transfusion-related acute lung injury (TRALI). **European Respiratory Society annual congress**, Vienna, Austria, Sep 1-5, 2012

5. Goto N, Momose S, Hino S, Tadokoro K, Hoshi Y, Uchida S, Okazaki H, Satake M. Transfusion transmitted hepatitis E in Japan. **15<sup>th</sup> International Haemovigilance Seminar**,

Brussels, Belgium, Feb 20-22, 2013

6. 岡崎 仁: TRALI の現状と経産婦ドナー除外の有効性. **第 60 回日本輸血/細胞治療学会総会** 郡山 2012 年 5 月 25-27 日

7. 佐々木佳奈、伊佐和美、小笠原健一、鈴木由美、内川 誠、岡崎 仁、田所憲治: Liquid array system (Luminex) による赤血球遺伝子タイピング. **第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会** 郡山 2012 年 5 月 25-27 日

8. 岡崎 仁: TRALI の予防対策を考える. **第 24 回北海道輸血シンポジウム** 札幌 2012 年 7 月 20-21 日

9. 中村淳子、中島文明、橋本志歩、鎌田裕美、清水まり恵、岡崎 仁、佐竹正博、田所憲治: LABScreen Single Antigen の Supplement ビーズによる性能検証. **第 21 回日本組織適合性学会大会** 東京 2012 年 9 月 15-17 日

10. 中島文明、清水まり恵、岡崎 仁、佐竹正博、田所憲治: HLA 適合血小板ドナー約 5 万検体から検出した HLA 型同定不能例の解析(I). **第 21 回日本組織適合性学会大会** 東京 2012 年 9 月 15-17 日

11. 清水まり恵、中島文明、柏瀬貢一、福森泰雄、田中秀則、岡崎 仁、佐竹正博、田所憲治: HLA 適合血小板ドナー約

5万検体から検出したHLA型同定不能例の解析(II). 第21回日本組織適合性学会大会 東京 2012年9月15-17日

12. 岡崎 仁: 輸血の肺合併症 (TRALIとTACOについて). 岐阜臨床輸血研究会 岐阜 2012年10月5日

13. 岡崎 仁: 教育講演: 輸血関連急性肺障害 (TRALI). 京都 第74回日本血液学会学術集会 2012年10月19-21日

14. 岡崎 仁: シンポジウム2, 免疫反応と輸血: TRALIとTACO. 日本臨床検査医学会第59回学術集会 京都 2012年11月29日-12月2日

15. 岡崎 仁: TRALI (輸血関連急性肺障害)とTACO (輸血関連循環過負荷) 神奈川県合同輸血療法委員会 横浜 2013年1月12日

16. 岡崎 仁: Hemovigilance: An effective tool for improving transfusion safety. 第27回 Transfusion Medicine Conference 逗子 2013年1月26日

17. 岡崎 仁: TRALIとTACOの鑑別診断について. 第21回赤十字血液シンポジウム北海道会場 札幌 2012年2月2日

18. 岡崎 仁: 輸血の肺合併症について. 第23回長野県輸血懇話会 長野 2013年2月16日

- a. 急性呼吸不全
- b. 頻脈
- c. 血圧上昇
- d. 胸部 X 線上急性肺水腫もしくは肺水腫の悪化
- e. 輸液・輸血の負荷の証拠  
のうち4つを満たす。

輸血終了後 6 時間以内の発症。

BNP の上昇は TACO の診断の補助となる。

表 1 TACO (Transfusion associated circulatory overload)の診断基準  
—ISBT Haemovigilance Working Party (HV WP)—

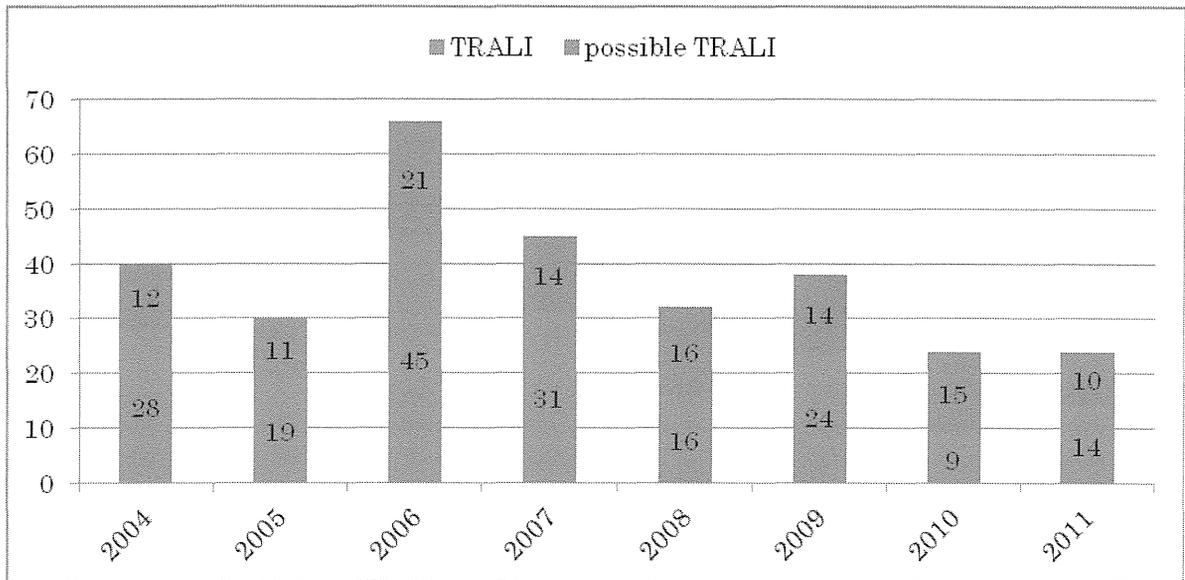
Characterized by new onset or exacerbation of > 3 of the following within 6 hours of transfusion:

- Acute respiratory distress (dyspnea, orthopnea, cough)
- Evidence of positive fluid balance
- Elevated BNP (Brain Natriuretic Peptide)
- Radiographic evidence of pulmonary edema
- Evidence of left heart failure
- Elevated CVP (central venous pressure)

表 2 TACO (Transfusion associated circulatory overload)の診断基準  
米国バイオビジランス



図 2. 日本における TRALI 発生状況 2004-2011



死亡例 4 1 5 1 2 1 3 0

2004年4月; Toronto, TRALI Consensus Conference

2004年10月 血小板製剤保存前白血球除去開始

2007年1月 赤血球製剤保存前白血球除去開始 (8月~新鮮凍結血漿)

図 3. 2004-2011 年における TRALI、possible TRALI ドナーHLA/HNA 抗体検査結果

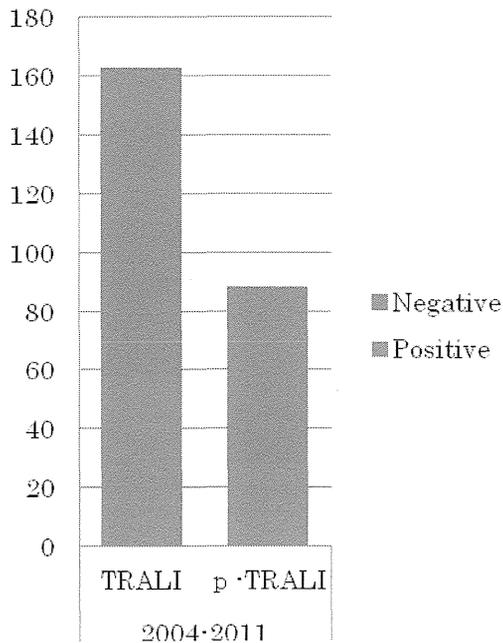
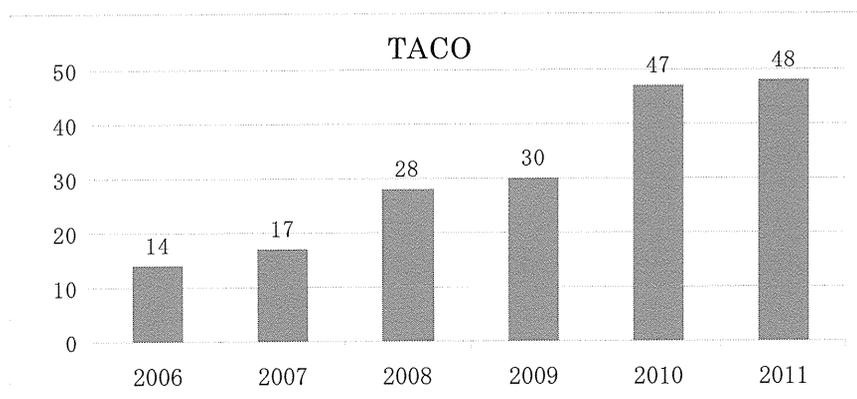


図 4. 日本における TACO 発生状況 2006-2011 (ISBT HV WP 診断基準)



男：女=52.7%:47.3% 年齢中央値：73.0 才

* 年齢分布		* 製剤の種類 (重複有り)	
0-17:	3.3%	赤血球製剤	146
18-49:	6.5%	血小板製剤	41
50-59:	11.4%	新鮮凍結血漿	23
60-69:	20.6%		
70+:	58.2%		

図 5. SHOT report 2011 (英国) : TRALI

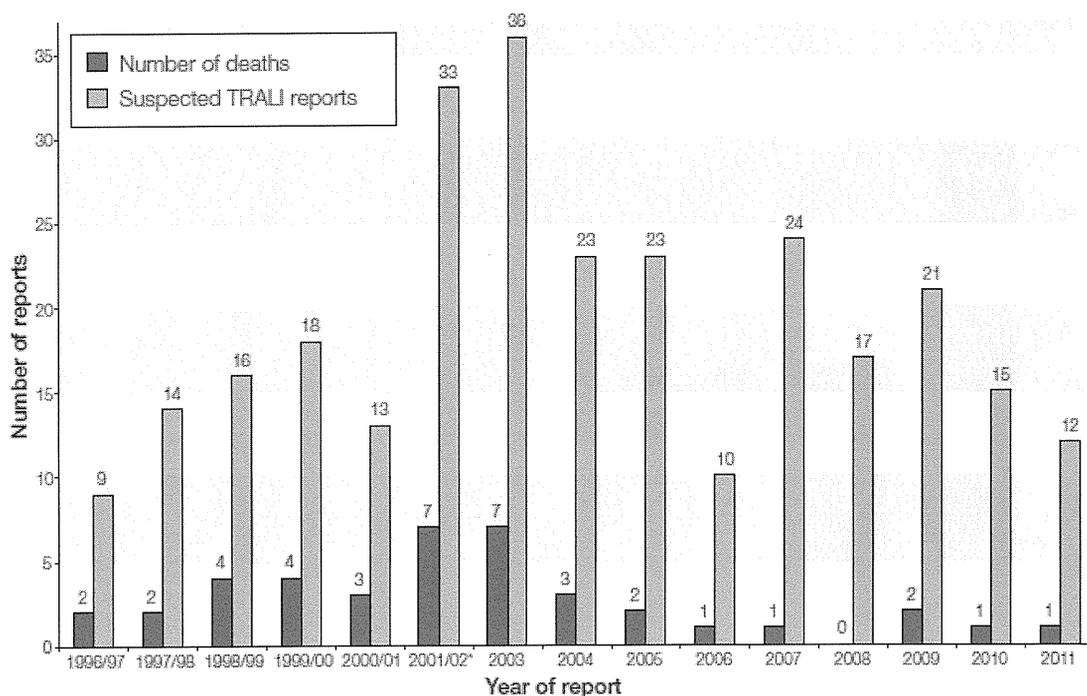


図 6. SHOT report 2011 (英国) : TACO

DATA SUMMARY					
Total number of cases: 71*					
Implicated components			Mortality/morbidity		
Red cells		58	Deaths due to transfusion		0
FFP		3	Deaths <i>probably/likely</i> due to transfusion		0
Platelets		2	Deaths <i>possibly</i> due to transfusion		2
Multiple components		8	Major morbidity		24

Gender	Age	Emergency vs. routine and core hours vs. out of core hours	Where transfusion took place
Male 26	≥ 18 years 66	Emergency 26	A&E 1
Female 44	16 years to <18 years 1	Routine 41	Theatre 7
Not known 0	1 year to <16 years 1	Not known 4	ITU/NNU/HDU/Recovery 11
	>28 days to <1 year 1	In core hours 34	Wards 45
	Birth to ≤28 days 1	Out of core hours 36	Community 2
	Not known 0	Not known 1	Outpatient/day unit 4
			Not known 1

\*There were 71 cases in 70 patients

TACO case probability (ISBT criteria)*	Number of cases
Highly likely	16
Probable	14
Possible	41
<b>TOTAL</b>	<b>71</b>

\* Cases where TACO was observed between 6 hours and 24 hours are also included

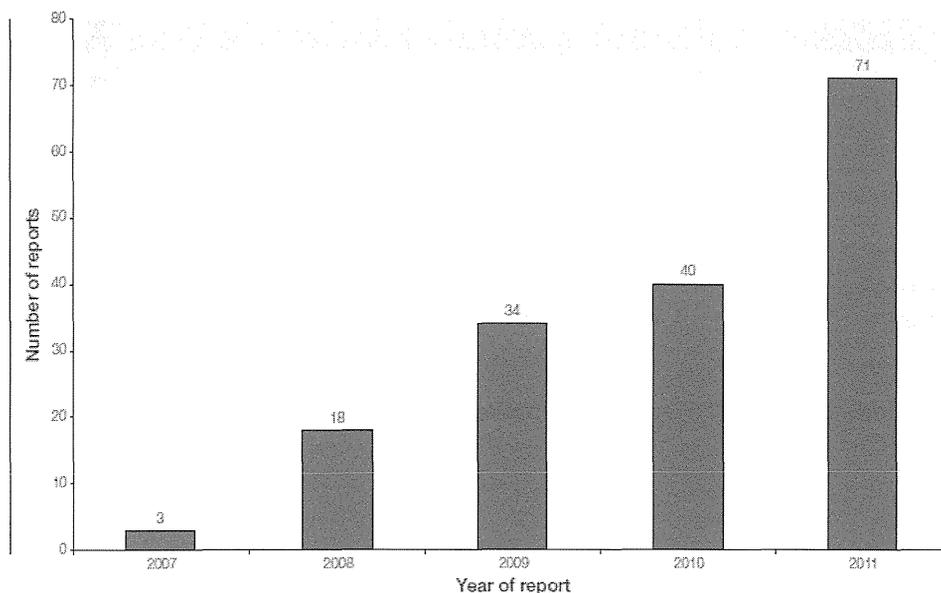


図 7 : 米国

Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion

Table 1: Transfusion-Related Fatalities by Complication, FY2007 through FY2011

Complication	FY07		FY08		FY09		FY10		FY11		Total	
	No.	%	No.	%								
TRALI*	34	65%	16	35%	13	30%	18	45%	10	33%	91	43%
HTR (non-ABO)	2	4%	7	15%	8	18%	5	13%	6	20%	28	13%
HTR (ABO)	3	6%	10	22%	4	9%	2	5%	3	10%	22	10%
Microbial Infection	6	12%	7	15%	5	11%	2	5%	4	13%	24	11%
TACO	5	10%	3	7%	12	27%	8	20%	4	13%	32	15%
Anaphylaxis	2	4%	3	7%	1	2%	4	10%	2	7%	12	6%
Other	0	0%	0	0%	1**	2%	1**	3%	1**	3%	3	1%
Totals	52	100%	46	100%	44	100%	40	100%	30	100%	212	100%

\*These numbers include both "TRALI" and "possible TRALI" cases<sup>10,11</sup>

\*\*Other:

FY2009: Hypotensive Reaction<sup>12</sup>

FY2010: Graft vs. Host Disease (GVHD)

FY2011: GVHD

図 8 : オランダ

TRIP annual report 2010 Hemovigilance Extended

version

Table 1 Transfusion reactions reported to TRIP, 2003-2010

Reaction	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Grade 2 or higher #	No. hospitals with reports in 2010
NHTR	318	345	435	490	452	453	488	491	6	77
Mild febrile reaction	326	341	375	363	328	275	359	332	4	66
AHTR	8	14	9	19	11	18	18	20	6	12
DHTR	19	14	12	14	11	18	8	7	5	6
TRALI	7	9	17	25	31	21	13	17	12	15
Anaphylactic reaction	8	21	26	19	54	65	71	72	18	27
Other allergic reaction	132	171	219	222	202	171	181	181	0	43
Circulatory overload	7	6	27	34	31	39	42	47	17	32
Post-transfusion purpura	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
TA-GVHD	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemosiderosis	0	0	3	5	3	5	2	4	1	2
New allo-antibody	244	428	571	607	601	610	756	789	1	62
Other reaction	54	64	67	61	55	101	136	159	16	52
Post-tf bacteremia / sepsis§	9	5	10	7	19	37	55	41	4	25
Post-tf viral infection	5	7	8	7	7	7	4	1	0	1
Total TR	1137	1425	1779	1873	1805	1819	2133	2161	90	90
Total grade 2 or higher#	35	76	86	108	102	130	102	92	92	50
Total reports*	1268	1547	1984	2130	2081	2052	2410	2501	92	91

# imputability certain, probable or possible

§ up to and including 2007: bacterial contamination; see remarks about revised definitions in section 3.2

\* Total transfusion reactions and incidents

図 9 : フランス

France Annual Haemovigilance Report 2009 (ANSM: 旧 Afssaps)

Table 30. Evolution of the number of grade 1 to 4 and imputability 2 to 4 RARs, enquiry closed, over the 2000-09 period

Diagnosis	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2000-09*
appearance of irregular antibodies	1,426	1,427	1,349	1,201	1,266	1,430	1,627	1,732	1,686	1,800	5.69
FNHTR	1,768	1,854	1,817	1,762	1,068	1,003	1,202	1,439	1,501	1,508	5.68
allergy	1,364	1,400	1,379	1,545	1,598	1,443	1,319	1,375	1,337	1,362	5.37
immunological incompatibility including ABO	353	305	259	257	292	288	258	284	238	316	1.08
TACO	28	20	21	12	17	14	12	11	13	11	0.06
viral infection	174	180	168	209	191	208	219	253	277	267	0.82
TRALI	219	189	100	54	44	24	15	8	3	3	0.25
bacterial infection	1	1	9	18	24	34	37	47	54	42	0.10
other (immediate or delayed)	40	21	16	35	13	6	8	11	9	10	0.06
Unknown**	72	80	54	58	59	38	53	50	52	66	0.22
Unknown**	363	424	387	394	901	1005	745	565	552	528	2.23
Total	5,780	5,881	5,538	5,533	5,456	5,479	5,483	5,764	5,709	5,902	21.51

\* average number of RARs between 2000 and 2009 per 10,000 LBP's distributed

\*\* Unknown diagnoses constituted a significant portion of all RARs, i.e. 6 to 18% depending on the year in question. The strong growth from 2004 to 2006 should be put into perspective with the change in tool for the declaration of RARs (e-FIT) and its opening to a higher number of declarants. Furthermore, when the data from the old GIFIT database (2000 to 2004) was recovered, a large portion of the diagnoses were reclassified as FNHTRs when signs of shivering and/or fever were observed (ISBT consensus criteria, Vancouver, August 2002).

図 10 : アイルランド

NHO report 2008/9

Year	IBCT /SAE	AA	TACO	DHTR	STTI	TRALI	PAD	Unusual/ Unclassified	AHOSTR <sup>1</sup>	TAD <sup>2</sup>	Hypotensive Reaction <sup>2</sup>	Total
2000	31	22	8	2	7	-	-	1	14			85
2001	69	35	16	1	2	3	3	3	12			144
2002	87	31	10	9	3	2	5	-	8			155
2003	115	23	14	9	4	1	6	-	8			180
2004	126	35	15	4	3	-	7	-	24			214
2005	173	22	25	5	6	-	3	-	32			266
2006	187 (32 <sup>3</sup> )	29	34	4	8	2	0	0	40			304
2007	115 (32 <sup>3</sup> )	40	18	6	4	0	0	5	34			222
2008	147 (53 <sup>3</sup> )	41	39	4	8	1	0	6	40	2	2	290
2009	157 (46 <sup>3</sup> )	28	18	14	4	0	0	3	39	3	1	267
Total	1207	306	197	58	49	9	24	18	251	5	3	2127

<sup>1</sup> Prior to 2006 Acute Transfusion Reactions (both Acute Haemolytic Transfusion Reactions and Febrile Non Haemolytic Transfusion Reactions) were reported as Acute Haemolytic or Other Severe Transfusion Reactions (AHOSTR).

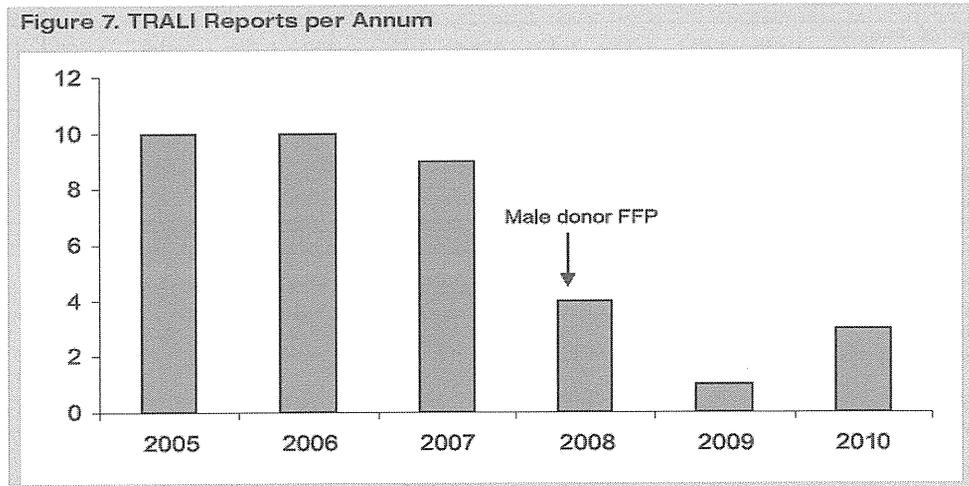
<sup>2</sup> Collection of these reports commenced only in 2008

<sup>3</sup> Denotes Mandatory SAE. Two blood establishment errors were also included on ANSARE.

図 11 : ニュージーランド

National Haemovigilance Program annual report: New Zealand

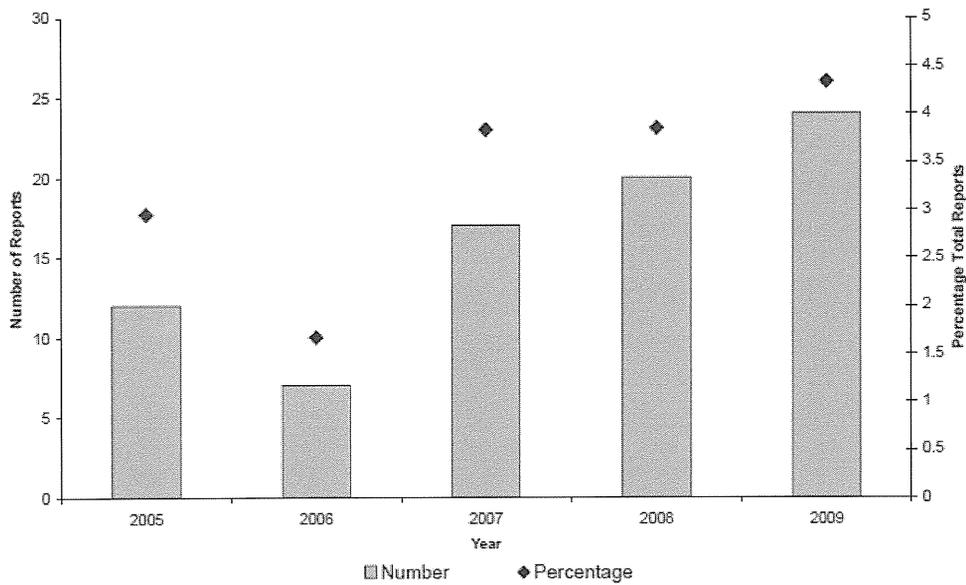
### TRALI



2011年は3例。

### TACO

Figure 13. Total Annual Report of TACO 2005 - 2009



2010年は13例(2.3%)、2011年は19例(3.5%)となっている。

資料1：英国

・ British Committee for Standards in Haematology (BCSH)のガイドラインに追加となったTACOの予防に関する項目。(2011年8月)

(原文)

**British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Guideline on the Administration of Blood Components Addendum August 2012  
Avoidance of Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) and Problems Associated with Over-transfusion.**

The Serious Hazards of Transfusion (SHOT) 2010 Annual Report recommends that the existing BCSH guidelines for the Administration of Blood Components should be supplemented by an amendment dealing with measures to avoid the development of TACO and over-transfusion, particularly in vulnerable patients, including pre-transfusion clinical assessment, rate of transfusion, fluid balance, regular monitoring of haemoglobin (Hb) and prescription of diuretics.

This recommendation follows a number of incidents reported to SHOT where there was found to be inadequate medical assessment of patients during the prescription and monitoring of the transfusion episodes. Salient findings included the following:

Lack of attention to fluid balance, particularly in elderly patients >70 years and those with concomitant medical conditions that predispose to TACO: cardiac failure, renal impairment, hypoalbuminaemia and fluid overload.

A lack of appreciation that the rate of transfusion is another risk factor in the development of TACO.

There is over-transfusion due to a lack of consideration of the patient's body weight when prescribing red cells. Whilst there is uncertainty over the correct dose of red cells given the weight of the patient, the notion that one unit of red cells gives an increment of approximately 1g / dl Hb can at best only be applied to a 70-80 kg patient, and for patients of lower body weight the prescription should be reduced.

There is over-transfusion in patients with minor but ongoing blood loss, owing to the lack of regular monitoring of the Hb after every 2-3 units of red cells.

(SHOT 2011)

Whilst the BCSH Guideline for the Administration of Blood Components (2009) was not intended as a guide to the appropriate use of blood components, it does

provide guidance to the prescription and administration of blood components. The BCSH Transfusion Task Force agree that guidance to prevent TACO and over-transfusion needs to be strengthened. Therefore the following recommendations are made:

The decision to transfuse must be based on a thorough clinical assessment of the patient and their individual needs. The rationale for the decision to transfuse and the specific components to be transfused should be documented in the patients' clinical records.

This clinical assessment should include an evaluation of the patient's age, body weight and concomitant medical conditions that predispose to TACO: cardiac failure, renal impairment, hypoalbuminaemia and fluid overload. These factors should be documented in the patients' clinical notes and should be considered when prescribing the volume and rate of the transfusion, and in deciding whether diuretics should be prescribed.

For patients identified at risk of TACO, a written request should be made that during the administration of blood components, specific attention should be given to monitoring the patient for signs of circulatory overload, including fluid balance. The rate of transfusion should be carefully assessed, as TACO can occur after only one unit of red cells in at risk patients.

As a general guide, transfusing a volume of 4ml/kg will typically give a Hb increment of 1g/dl. The concept that one unit of red cells gives a Hb increment of 1g/dl should only be applied as an approximation for a 70-80 kg patient. For patients of lower body weight the prescription should be reduced.

Paediatric transfusions should be prescribed in mls. This may also be appropriate for very low body weight adults, as may the use of smaller volume paediatric packs. This should be discussed with the hospital transfusion laboratory, and specific guidance given to the clinical staff administering these unfamiliar components.

Single unit red cell transfusions are recommended where possible, especially in non-bleeding patients.

An indication of whether the transfusion achieved the desired effect (either post transfusion increment rates or improvement in patient symptoms) should be documented in the patient's clinical records. In the absence of significant ongoing blood loss, further units should not be prescribed without monitoring the

patients Hb. In patients with minor but ongoing blood loss, Hb should be regularly monitored, as a minimum after every 2-3 units of red cells.

Organisations should have a protocol for the investigation and treatment of suspected TACO.

(翻訳)

英国輸血標準委員会

輸血用血液製剤の投与ガイドライン

2012年8月 追補

輸血関連循環過負荷(TACO)及び過量輸血に関連する問題の回避

2010年のSHOT年報において、TACO及び過量輸血を防止するための対策を、特にこれらを発症しやすい患者に関して、輸血前の臨床評価、輸血速度、水分バランス、ヘモグロビン濃度の定期的な監視及び利尿薬の処方を含めて、現在のBCSHのガイドライン「輸血用血液の投与」に追加で盛り込むことが推奨された。

本勧告は、輸血の処方及び輸血中のモニタリングで、患者の医学的評価が不適切と思われたSHOTに報告された多数の症例を受けたものである。特徴的なのは以下の点である。

- 特に70歳以上で、心不全、腎不全、低アルブミン血症や過量輸液等、TACOを起こしやすい医学的状況を伴う患者について、水分バランスの配慮が欠けている。
- 輸血速度がTACOのリスクになるという認識の欠如
- 赤血球製剤輸血処方時に、患者の体重を考慮しないことによる過量輸血が発生している。患者の体重に基づく赤血球の投与量については不明確な点もあるが、1単位投与してHbが1g/dL上昇するのは体重が70-80kgの患者であり、体重が少ない患者の場合は処方量を減じる必要がある。
- 少量の出血が進行中の患者において、毎回2~3単位輸血後に定期的なHbの測定をしなかったことから、過量輸血になった例がある。

(SHOT 2011より)

2009年発行のBCSHの輸血用血液製剤の投与ガイドラインは輸血用血液の適切な使用を目的としたものではなかったが、輸血用血液の処方及び投与のガイド

スとなるものであった。BCSHの輸血作業部会は本ガイドンスに対し、TACO及び過量輸血防止の強化が必要であるという意見で一致した。それゆえ、以下の勧告を策定した：

- 輸血実施の判断は、患者の臨床評価及びそれぞれの必要性に応じて行わなければならない。輸血の実施及びどの製剤を輸血するかの判断に係る根拠は、患者の診療録に記載する。
- 臨床評価には、患者の年齢、体重と併せて、TACOを起こしやすいとされる心不全、腎不全、低アルブミン血症や水分過多等の医学的状态を含めること。ハイリスクの患者においては、たった1単位の輸血でもTACOを発症することがあるので、輸血速度は慎重に評価すること。
- 大まかな基準として、体重1kgあたり4mLの輸血でHbは1g/dL増加する。1単位の赤血球輸血でHbが1g/dL上昇するという考えは、体重70-80kgの患者にのみ適用されるものである。体重の少ない患者に対しては処方量を減じること。
- 小児への輸血はmL単位で処方すること。これは低体重の大人にも適用でき、このような場合には小児用の低容量のバッグを用いてもよい。本件については医療機関内の輸血部門と話し合い、通常と異なる製剤を投与することになるので臨床スタッフに対しても特別な注意喚起を行うこと。
- 特に出血を認めない患者に対しては、可能な限り、赤血球の輸血は1単位で実施すること。
- 輸血終了時に予測した効果(輸血後の増加率や患者の状態の改善)があったかどうかを、患者の診療録に記載する。継続する失血がなければ、患者のHbの測定をせずにさらに処方すべきではない。少量だが継続する出血がある患者については、定期的に(少なくとも2~3単位投与ごと)Hbを測定すること。
- 施設はTACO発生時の観察項目や治療について、プロトコールを策定すること。