

201328014A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田崎哲典

平成 26 (2014) 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 田崎哲典	3
TACO診断基準	
別表Ⅰ：容量負荷所見	
別表Ⅱ：TACO発症危険因子	
別表Ⅲ：肺傷害の指標	
TRALI診断基準	
TACO診断のアルゴリズム	
TRALI診断のアルゴリズム	
適正輸血の評価（案）	

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2報） 田崎哲典	19
2. TRALI、TACO 赤十字血液センターの取り組み 岡崎 仁 （資料）図、表	26
3. 輸血関連循環過負荷（TACO）発症に関する国際比較と症例収集 稲田英一 （資料）ポスター	41
4. TRALIの補足案 －TACOとの鑑別及び国際基準（Toronto,2004）の補完－ 桑野和善、荒屋 潤	52
5. 心臓疾患の貧血治療とTACO予防のための戦略 塩野則次	69
6. TRALI、TACOの報告状況 －平成24年度血液製剤使用実態詳細調査報告書より－ 藤井康彦 （資料）図、表	75

III. 研究協力者報告

1. 血管内容量の負荷による肺水腫の発生に関する研究 －TACOの発生機序の解明への基礎的研究－ 飯島毅彦	85
2. 輸血とSpO ₂ （東邦大学医療センター大森病院） 名取一彦	88
3. 抗白血球抗体報告書 中島文明	101

■ 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	東京大学医学部附属病院 輸血部
	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
	藤井康彦	山口大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者	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
	名取一彦	東邦大学医療センター大森病院 血液腫瘍科
	相羽恵介	東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科
	矢野真吾	東京慈恵会医科大学 腫瘍血液内科
	佐竹正博	日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
	中島文明	日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所研究開発部
	梶本昌子	日本赤十字社血液事業本部安全管理課副作用二係

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

1. ドナー血清中の白血球抗体と輸血後の急性呼吸障害との関連を評価する目的で、抗体検査、受血者のSpO₂、臨床所見の変化を調査している。輸血された血小板製剤282件中、33件(11.7%)が抗体陽性であった。現時点で、抗体陽性の受血者群に、有意なSpO₂の低下副作用の発生は確認されなかったが、更に受血者からインフォームドコンセントを得てHLA typingを行い、抗体の特異性との対比において、発症との関連を検討する。
2. TRALIはコンセンサスカンファレンスで規定された定義で、TACOはISBTの診断基準と赤十字血液センター独自に定めた診断基準で、赤十字血液センターに報告された症例の分類を試みた。その結果、TACOは2010年以降約50例で推移し、国際基準で分類した数と日赤独自の基準で判定した数の差があまりないことが判明した。
3. 心臓疾患患者が増加し、輸血医療においてTACOの予防は重要である。その戦略として、7項目が提示された。
4. TRALI診断の必須項目である“PaO₂/FiO₂ ≤ 300、SpO₂ < 90% (室内気)”に対し補足案を提示した。「輸血前値に対しPaO₂ 10 Torr以上の低下、もしくはそれに相当するSpO₂の低下」で、今後、意義と有用性を検討する。
5. 日本赤十字血液センターに報告されていないTRALI、TACO症例の状況を把握する目的で、平成24年度血液製剤使用実態詳細調査のTRALI、TACO症例に関する質問項目を抽出し解析を行った。TACOは「日赤報告なし」が1例であり、副作用として輸血部門に報告するという認識の欠如が理由と考えられ、啓蒙が必要である。
6. 家畜ブタ5匹を用い、TACOモデルの作成を試みた。段階的に晶質液、膠質液、輸血で負荷したが、心肺機能が正常な場合、3時間で予測循環血液量の2倍の負荷でも耐えられることが分かった。
7. TACOと診断された国内外の症例から、高リスク因子として高齢、体重の少ない患者(小児を含む)、慢性貧血、低アルブミン血症、腎機能障害、心不全の合併、分娩時大量出血が挙げられ、これらの輸血では血圧、心電図モニター、パルスオキシメータなどの使用が、早期診断と治療に重要と考えられた。今後、TRALI/TACOについて周知度を上げるために、ポスターを作成した。
8. 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を行った。今後、診断基準の有用性を検証し、パブリックコメントを求めるなどして最終的なガイドラインに仕上げる予定である。

研究分担者

岡崎 仁

東京大学医学部附属病院輸血部部長

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

藤井康彦

山口大学医学部附属病院輸血部副部長

A. 緒言

現在、最も重要な輸血副作用の一つである輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI) と、類似の症状を呈するも、治療や予防法が異なる輸血関連循環負荷 (transfusion-associated circulatory overload) 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が本研究班の最終目標である。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って問題となり易い。国際基準はあるものの鑑別に充分とはいえず、より有用性の高いガイドラインが必要である。これまでTRALI、TACOに関し国内外の情報を収集してきたが、わが国でも日赤のデータから、TRALI疑いとして調査依頼された中

にTACOが少なからず含まれていることが判明した。潜在的には予想以上のTACOの存在が示唆されており、診断基準の速やかな策定と適正輸血の啓蒙が必要である。

2年目の各研究者のテーマ (表1)、その内容詳細は後述の如くであるが、最大の目標はガイドラインの策定である。国際基準や赤十字血液センター独自の基準などを参考に、研究班の案が完成した。今後はその有用性を検証し、修正しつつ最終的なガイドラインとして提示したい。

B. 各研究テーマとその概要

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2報)

TRALIの病態に白血球が関与しているが、白血球抗体を含む製剤の輸血で、全ての受血者に何らかの症状が起こるわけではない。発症に重要な因子は何か、例えば抗体 (血漿) の量、抗体価、抗体と受血者のHLA型のmatchingの度合い、など不明な点も多い。そこで慈恵会医科大学と東邦大学の病院で倫理委員会から研究の承認を得、保管された血小板製剤のセグメントを対象に白血球抗体のスクリーニング、及び陽性の場合には同定を行い、その製剤の受血者の臨床、SpO₂の変化を、抗体陰性の受血者のそれと比較し、白血球抗体と輸血の関連を検討しているところである。

現在、輸血された血小板製剤282件に対し抗体スクリーニングが行われ、33件 (11.7%) が陽性であった。抗体陽性の受血者において、有意に副作用が生じたかを診療録、SpO₂の推移などから評価している。また受血者からインフォームドコンセントを得てHLA typingを行い、抗体の特異性と対比において、発症との関連を検討している。

表 1. 各研究分担者のテーマ (3年間)

	2012年	2013年	2014年(予定)	総括
田崎	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)	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2報)	医療機関、国民への啓蒙、情報提供 ・Public comment ・論文、学会発表 ・パンフレット ・小冊子	TRALI, TACOの現状と、鑑別・治療に有用な指針の提示
岡崎	日本、及び世界の輸血副作用とTRALI・TACOの現状把握	TRALI、TACO 赤十字血液センターの取り組み	指針の有用性の検証(赤十字血液センターの依頼症例での検討—従来基準との比較—)	
稲田	現在の輸血量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	輸血関連循環過負荷(TACO)発症に関する国際比較と症例収集	指針の有用性の検証—周術期、ICU— ICUでの輸血副作用(ICUでTRALI/TACOの発症)	
塩野	循環器疾患における輸血及びTRALI・TACO	心臓疾患の貧血治療とTACO予防のための戦略	指針の有用性の検証—循環器疾患—(自施設症例検討)	
桑野 荒屋	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の補足案—TACOと鑑別及び国際基準(Toronto,2004)の補完—	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〕	
藤井		TRALI, TACOの報告状況—平成24年度血液製剤使用実態詳細調査報告書より—	TRALI, TACO アンケートのまとめ	
飯島 (協力者)	TACO (transfusion associated circulatory overload) 研究計画	血管内容量の負荷による肺水腫の発生に関する研究—TACOの発生機序の解明への基礎的研究—		
中島 (協力者)		抗白血球抗体報告書		
名取 (協力者)		輸血とSpO ₂ (東邦大学医療センター大森病院)		

2) TRALI、TACO赤十字血液センターの取り組み

赤十字血液センターにTRALIとして報告される症例の中はかなり循環負荷と思われる症例が存在する。海外でも同様の現象がおきており、改めて現状を把握し、特にTACOに関しては「通常の輸血療法でも心不全、肺水腫をとまなう呼吸障害が起き、受血者に重篤な被害が生じうる可能性を否定できない症例が存在することを周知徹底し、どのような危険因子が存在するのかを明らかにする」ことが必要である。評価に際し、TRALIはコンセンサスカンファレンスで規定された定義で、TACOはISBTの診断基準と赤十字血液センター独自に定めた診断基準を用いて分類を試みた。その結果、TACOは2010年以降約50例で推移し、国際基準で分類した数と日赤独自の基準で判定した数の差があまりないことが判明した。これから提案される研究班の基準も、これらの結果を反映し、国際基準との整合性も考慮したガイドラインであることが望まれる。

3) 心臓疾患の貧血治療とTACO予防のための戦略

心臓疾患患者に貧血が併存することは極めて多く、治療のために輸血が必要となるケースではTACOの発生が問題となる。しかし、輸血の副作用としてのTACOの認知度は低く、報告される数も少なく、心不全の増悪として治療されることも少なくない。従って臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要である。高齢者の増加、高血圧や不整脈疾患の増加に伴い、心臓疾患患者は増加している。輸血医療においてTACOの予防は重要であり、その戦略として、7項目が提示された。何れも重要な内容であり、研究班の基準を参考にTRALIとともに、的確な診断・治療だけでなく、予防にも重点を置いた適正輸血療法の広まりに寄与する提案といえる。

4) TRALIの補足案 —TACOと鑑別及び

国際基準 (Toronto,2004) の補完—

輸血後に発症した呼吸不全をTRALIと診断するには、臨床現場において明確にTACOの可能性が除外できねばならない。しかし、それぞれの定義に共通項があり、各項目を臨床的に判定することが困難な場合がある。つまり判定のための客観的指標の明示が必要である。そこで従来のTACOとTRALIの定義を基本に、各必須項目や参考所見の定義を詳細に規定しスコア化することで、より正確に病態を反映した診断基準となるような暫定案が提示された。作成に際し、特に工夫した点は

“ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ (室内気)”の補足案である。呼吸不全の定義は、より正確にかつ適切に判断される必要があるが、この基準では軽症例が除外される可能性がある。そこで当初、参考所見として“ $\text{PaO}_2 10 \text{ Torr}$ 以上の低下、もしくは SpO_2 が95%以上であれば SpO_2 2%以上の低下、 SpO_2 が94%以下であれば SpO_2 5%以上の低下”が提示された。しかし酸素飽和度の低下は測定誤差が生じることから、再現性、悪化の証明には輸血前から輸血終了6時間後まで1時間おきに測定し、基準が2回以上確認される場合に有意な低下とした。しかし、その様な変化は稀ではなく、また呼吸条件も測定期間、必ずしも一定でないことから、最終案の補足条件は、「輸血前値に対し $\text{PaO}_2 10 \text{ Torr}$ 以上の低下、もしくはそれに相当する SpO_2 の低下 (室内気では5%以上の低下が目安) を認める。」となっている。この経過は、平成24年度 総括・研究分担報告書、及び本誌の研究分担者報告に詳述されている。本件も含め、研究分担者は有用な提案をされており、正式なガイドラインになるには更に検討が必要である。

5) TRALI、TACOの報告状況 —平成24年度血液製剤使用実態詳細調査報告書より—

TRALI疑いとして血液センターに報告された中に、少なからずTACOが含まれていることは周知の事実である。例えば2011年

は177例の輸血後呼吸困難例中、TRALIが14例、possible-TRALIが10例であったのに対し、TACOは48例であった。即ち我が国の正確な状況を把握し、適正輸血の啓蒙に繋げる必要である。研究分担者は日本赤十字血液センターに報告されていないTRALI、TACO症例の状況を把握する目的で、平成24年度血液製剤使用実態詳細調査のTRALI、TACO症例に関する質問項目を抽出し解析を行った。TRALIは12例記載されており、すべて「日赤報告あり」との回答であった。TACOは「日赤報告なし」が1例であった。TACOの日赤未報告例を把握するのが目的であったが、典型例が1例のみとのことであった。TACOも徐々に臨床医に知られるようになってきていると思われるが、副作用として輸血部門に報告するという認識に欠けているため、正確な把握が困難な状況である。潜在的にはTACOはかなりの数に上ると思われ、啓蒙に研究班の役割も大きいと考える。

6) 血管内容量の負荷による肺水腫の発生に関する研究 —TACOの発生機序の解明への基礎的研究—

TACOに陥り易い患者背景が事前に把握できればTACOの予防に繋がる。研究分担者、協力者は家畜ブタ5匹を用い、TACOモデルの作成を試みた。段階的に晶質液、膠質液、輸血で負荷したが、心肺機能が正常な場合、3時間で予測循環血液量の2倍の負荷でも耐えられることが分かった。即ち、健常なブタでは相当量の循環負荷でも、そう簡単にTACOには陥らないことが明瞭となった。従って、TACOの診断には輸血前的心肺機能の評価が重要であり、それが把握可能なガイドラインの策定が必要であるといえる。この結果は、TACO診断基準の参考所見として、「TACO発症の危険因子」を問うことで、点数化し、その危険度が把握出来るようになってきている。なお、1匹が死亡したが、TACOが原因であったかを検討している。詳細は、研究協力者報告を参照されたい。

7) TACO 発症に関する国際比較と症例収集

※ TACOは国際的にコンセンサスが得られた診断基準がなく、医療関係者の中でも認知度が低い。そのため報告例は少なく、本邦における発症率は、0.01~0.02%とされる。症例の詳細な収集は困難であるため、TACOと診断された国内外の症例を基に考察した。

TACO発症の高リスク患者としては、高齢、体重の少ない患者（小児を含む）、慢性貧血、低アルブミン血症、腎機能障害、心不全の合併などが含まれる。分娩時大量出血に伴う輸血でTACOとなった症例が多いことにも注意が必要である。これら高リスク患者の輸血にあたっては、血圧、心電図モニター、パルスオキシメータなどを使用して、血行動態変化や、酸素化の悪化を早期にとらえることが、早期診断と治療のために重要と考えられた。今後、TACOに関する情報収集を促進し、予防や早期診断、早期治療につなげるためには、TACOについての周知度を上げることが重要であると考えられる。広報のためにTACOに重要な合併症であるTRALI / TACOに関するポスターを作成した。

8) 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

研究班の中核である。世界で使用されているTRALI、TACOの診断基準、赤十字血液センターの基準を参考に、それを補完し、両者の鑑別が可能なガイドライン（案）を作成した（本章末）。

TACOについては国際輸血学会の基準があるが不十分で、特に循環負荷の評価法が曖昧である。研究班では「必須項目」として4項目を挙げ、その中でTRALIとの鑑別に重要な容量負荷所見については「別表I」という形で負荷の有無が判断できるようにした。その際、日常の臨床で確実に入手できる所見（血圧や脈拍数の変化など）や、検査値（CTRの拡大、BNPなど）を以て評価が可能になるようにした。また、通常はI

CUなどで測定されるPWP（肺動脈楔入圧）なども組み合わせた。基本的には「必須項目」が満たされればある程度、診断は可能であるが、TRALIとの鑑別を視野に、それを補完する形で4項目の「参考所見」を追加した。上述の如く、患者の心肺機能がTACO発症に重要な因子であることから、その評価のために、参考所見には「TACO発症の危険因子」を「別表Ⅱ」として入れた。また、肺傷害の指標もTRALIとの鑑別に重要であるため、これも「別表Ⅲ」として加えた。その他、利尿剤の有効性や、呼吸状態の評価（補足）にPaO₂やSpO₂の低下度を組み入れたことが特徴である。

TRALIに関しては既にしっかりした国際基準があり、必須項目で診断が可能であるが、TACOと同様にそれを補完する「参考所見」を設けた。特に白血球抗体の有無は重要な要素と考え、必須項目に加え、これが証明されればほぼ確実とした。

これらはアルゴリズムで判断が可能となるようにした。今後は各項目がそれぞれに正しい指標となり、ガイドライン全体がTRALIとTACOの鑑別に有用かを検証していく。過去の症例や、これからの輸血後の呼吸器症状を呈した受血者の診断にあてはめ、機能するかを評価し、修正していくことが必要である。特に、判断をポイント制にしたところは、注意すべきと考えている。

ところで、TACOは輸血過誤に近く、明らかに不適切な輸血が原因と判断された場合、救済制度の適応とならない。逆に指針

に沿った輸血でTACOが生じた場合、必ずしも不適切とはいえない。寧ろ、TACOとは通常の輸血で生ずる心不全、肺水腫と言って良く、その啓蒙が重要となる。この、「適正輸血」を判断する試みとして、TACO発症危険因子と容量負荷の有無を組み合わせ、それが評価できるような表を策定した。診断基準の最後に案を載せたが、これも同時にその有用性を検証していきたい。研究班のみならず、パブリックコメントを求めるなどして最終的なガイドラインに仕上げ、これを周知し、研究班の活動がヘモビジュランスの報告などで目に見える形となることを期待したい。

C. 診断基準

本章末に掲載

D. 結語

各研究分担者が知恵を出し合い、最大の目標である診断基準（案）が策定できた。今後はまだ研究半ばの課題も残っているが、それらを進めつつ、本案に対してはパブリックコメントを求め、また本案が既報告症例や新症例に対し、正しく機能するかを検証するなどして、最終的なガイドラインとしてまとめる予定である。

E. 健康危険情報

該当無し

TACO 診断基準 (案)

平成 26 年 5 月 11 日 策定

■必須項目

- A) 輸血中、または輸血後 6 時間以内に発症
- B) 新たに発症した低酸素血症 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (室内気)
- C) 胸部 X 線上、肺うっ血像を認める
- D) 容量負荷所見を認める【別表 I】

■参考所見

- E) TACO 発症の危険因子を認める【別表 II】
- F) 明らかな肺傷害の指標の上昇を認めない【別表 III】
- G) 利尿剤が有効
- H) 輸血前値に対し PaO_2 10 Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する SpO_2 の低下を認める。

■鑑別が困難となる患者背景

- ・透析中の患者
- ・人工心肺使用中、または使用後
- ・補助体外循環装置を使用中
- ・現在治療している心不全、または慢性呼吸不全がある場合 (良好なコントロール例を除く)
- ・ARDS

注 1) TACO の診断には、原則、必須項目 (A~D) 全てが揃わねばならない。なお C) を 6 時間以降に確認できた場合は輸血による心不全を疑う。

注 2) 必須項目 A)~D) を満たし、参考所見 E)~G) において明らかに異なる項目がない場合、TACO と診断する。

注 3) 必須項目 A)~D) を満たし、参考所見 E)~G) において明らかに異なる項目がある場合、TACO の他に、TRALI を含む別の病態の存在を考慮する。

注 4) 必須項目 A)~D) のうち 1 項目のみ不一致の場合、参考所見 E)~H) において以下の条件を満たせば TACO を疑う。

4-1. B のみが不一致の場合、参考所見の E かつ F かつ H が満たされる場合

H) それに相当する SpO_2 の低下とは、“室内気で 5%以上の低下”を目安とする

4-2. C のみが不一致の場合、参考所見の E かつ F かつ G が満たされる場合

4-3. D のみが不一致の場合、参考所見の E かつ F かつ G が満たされる場合

注 5) TRALI、TACO、アナフィラキシー反応などの診断基準には合致しないが、輸血により呼吸困難が惹起されたものは TAD (輸血関連呼吸困難) とする。

注 6) 輸血の過剰負荷を契機に発症する心不全をあえて TACO と命名したのは、patient safety の観点から注意を喚起するとともに、TACO が生じないように輸血療法の指針を整備するためである。TACO は実際には主に潜在的な心機能障害のある患者に輸血を契機に発症する病態であり、輸血は慎重に行う必要があるが、同時に輸血が必要な患者に心不全を怖れて輸血がされないという under transfusion のリスクも考慮されねばならない。

容量負荷所見【別表 I】

①臨床所見

1. 血圧上昇（収縮期血圧 30 mmHg 以上）
2. 頻脈（成人：100 回/分以上、小児：年齢による頻脈の定義に従う）
3. 頸静脈の怒張
4. 胸部聴診異常（III 音）
5. 呼吸窮迫症状（過呼吸、かつ頻呼吸（>20 回/min）；起坐呼吸；咳）

②検査所見

1. BNP >200 pg/ml
2. PCWP >18 mmHg
3. CVP >12 cmH₂O
4. 心臓超音波検査（左心室径拡大、収縮能低下、下大静脈径拡大と呼吸性変動低下）
5. CTR の拡大

注 1) ①臨床所見を 3 項目以上、かつ②検査所見を 2 項目以上満たす場合、容量負荷ありとする。

注 2) 発症前 24 時間の水分バランスが+2L 以上あった場合、その後の輸血で心不全が顕在化した場合でも TACO とする。これは輸血前の患者の状態を全体的に評価することの重要性を認識してもらうためである。

TACO 発症危険因子【別表Ⅱ】

■輸血前患者評価

- ①年齢：3歳以下、または70歳以上
- ②輸血前の水分バランス：輸血前24時間以内の水分バランス+2L以上
- ③左室機能評価
 - ③-1. 慢性心不全 (BNP >200pg/ml)、または急性心筋梗塞後 (4週間以内)
 - ③-2. 胸部X線 (輸血前8時間以内) で心拡大、または胸水貯留
 - ③-3. 心臓超音波検査 (左心室径拡大,収縮能低下,下大静脈径拡大と呼吸性変動低下)
- ④腎機能評価：eGFRの高度以上の低下 (eGFRが29以下)

■輸血状況の評価

- ⑤輸血速度：>5ml/kg/hr
- ⑥輸血前利尿薬投与：輸血前患者評価で、TACOリスクが存在するにも関わらず、投与なし

- 注1) ①～⑥すべての各項目に対して (③は1～3それぞれに)、1ポイントとし (計8ポイント)、合計ポイントによるTACOのリスクは、0ポイント (無)、1～2ポイント (軽度)、3～4ポイント (中等度)、5ポイント以上 (高度) とする。中等度以上を危険因子ありと判断する。
- 注2) ⑤は活動性出血が無い場合とする。

肺傷害の指標【別表Ⅲ】

- ①炎症：発熱、CRP、WBCの上昇
- ②肺上皮細胞傷害の指標：SP-D及びKL-6の上昇

- 注1) 臨床では発熱やCRP、WBCの上昇が重要である (他項は未検査のことが多い)。
- 注2) 肺傷害の有無は、①～②を総合して評価し、明らかな上昇がない場合、TACOを支持する。

TRALI 診断基準

■ 必須項目

- A) 輸血中、または輸血後 6 時間以内に発症
- B) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (室内気)
- C) 胸部 X 線上両側浸潤影
- D) 容量負荷所見なし【別表 I】
- E) 輸血前に ARDS を認めない
- F) 輸血以外の ARDS 発症の危険因子を認めない (表「ARDS 発症の危険因子」)

■ 参考所見

- G) 48～96 時間以内の改善
- H) 明らかな肺傷害の指標の上昇を認める【別表 III】
- I) 利尿剤が無効
- J) 供血者に抗白血球抗体の存在
- K) 輸血前値に対し PaO_2 10 Torr 以上の低下。もしくはそれに相当する SpO_2 の低下を認める。

注 1) TRALI の診断には、原則、必須項目 (A～F) 全てが揃わねばならない。

注 2) 必須項目を全て満たし、かつ参考所見 (G～I) を全て、または少なくとも J) を満たす場合は、TRALI (ほぼ確実) と診断する。

注 3) 必須項目の B) 以外を満たし、かつ参考所見 K) を満たす場合は TRALI を疑う。

K) それに相当する SpO_2 の低下とは、“室内気で 5%以上の低下”を目安とする

注 4) 必須項目の D) 以外を満たし、かつ参考所見 G)～I) のうち、少なくとも 2 項目以上満たす場合、または少なくとも J) を満たす場合は、TRALI を疑う。

注 5) 必須項目の F) 以外を満たし、かつ参考所見 G)～I) のうち、少なくとも 2 項目以上満たす場合、または少なくとも J) を満たす場合は、possible-TRALI とする。

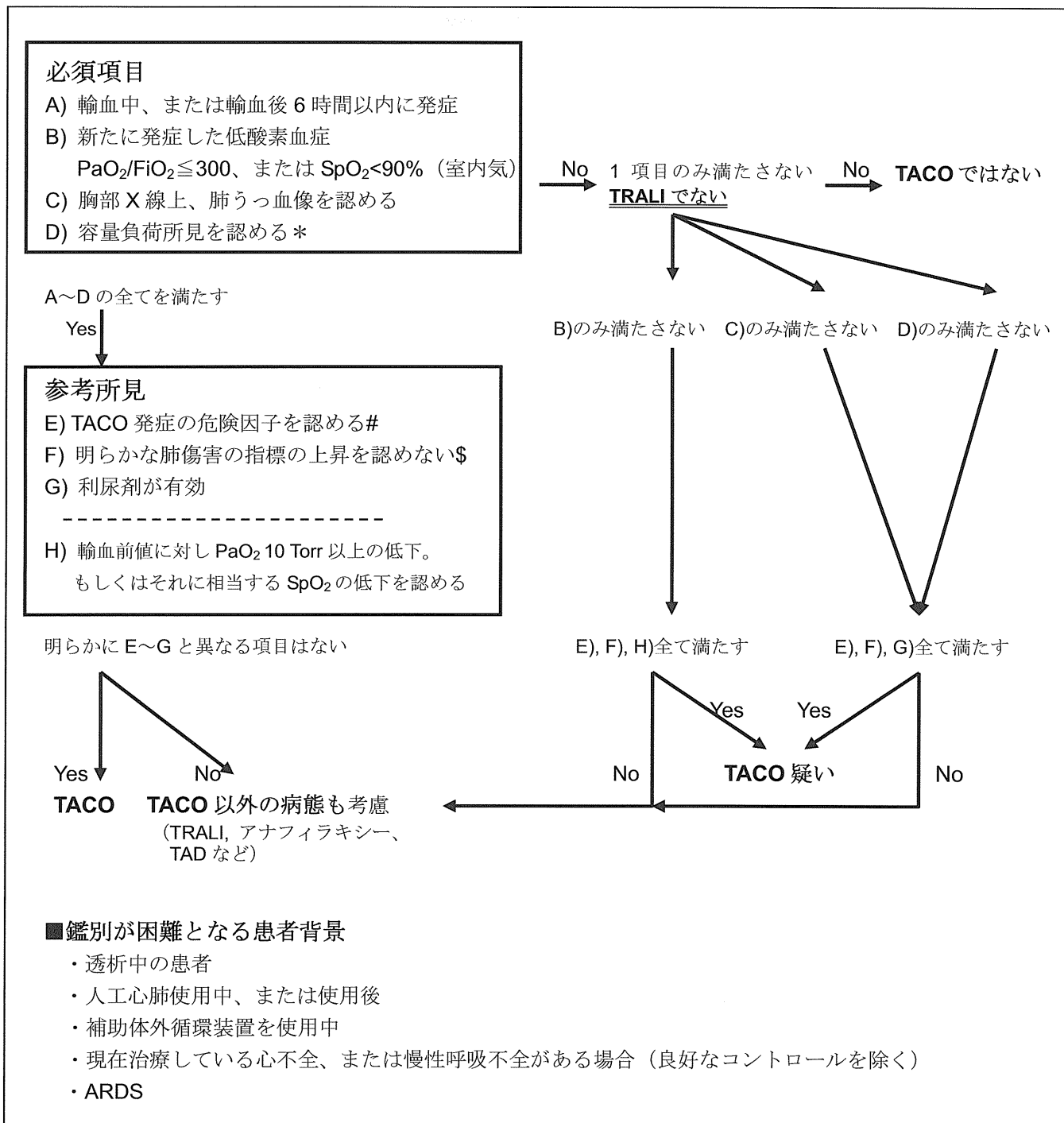
注 6) ARDS は Berlin 定義による。但し、輸血中～輸血後 6 時間以内に PEEP の増減や中止など、呼吸条件を変更した場合は、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 値も変動し、TRALI を正しくは診断できない可能性がある。

注 7) TRALI、TACO、アナフィラキシー反応などの診断基準には合致しないが、輸血により呼吸困難が惹起されたものは TAD (輸血関連呼吸困難) とする。

ARDS 発症の危険因子

直接的肺傷害	間接的肺傷害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物質吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

TACO 診断のアルゴリズム



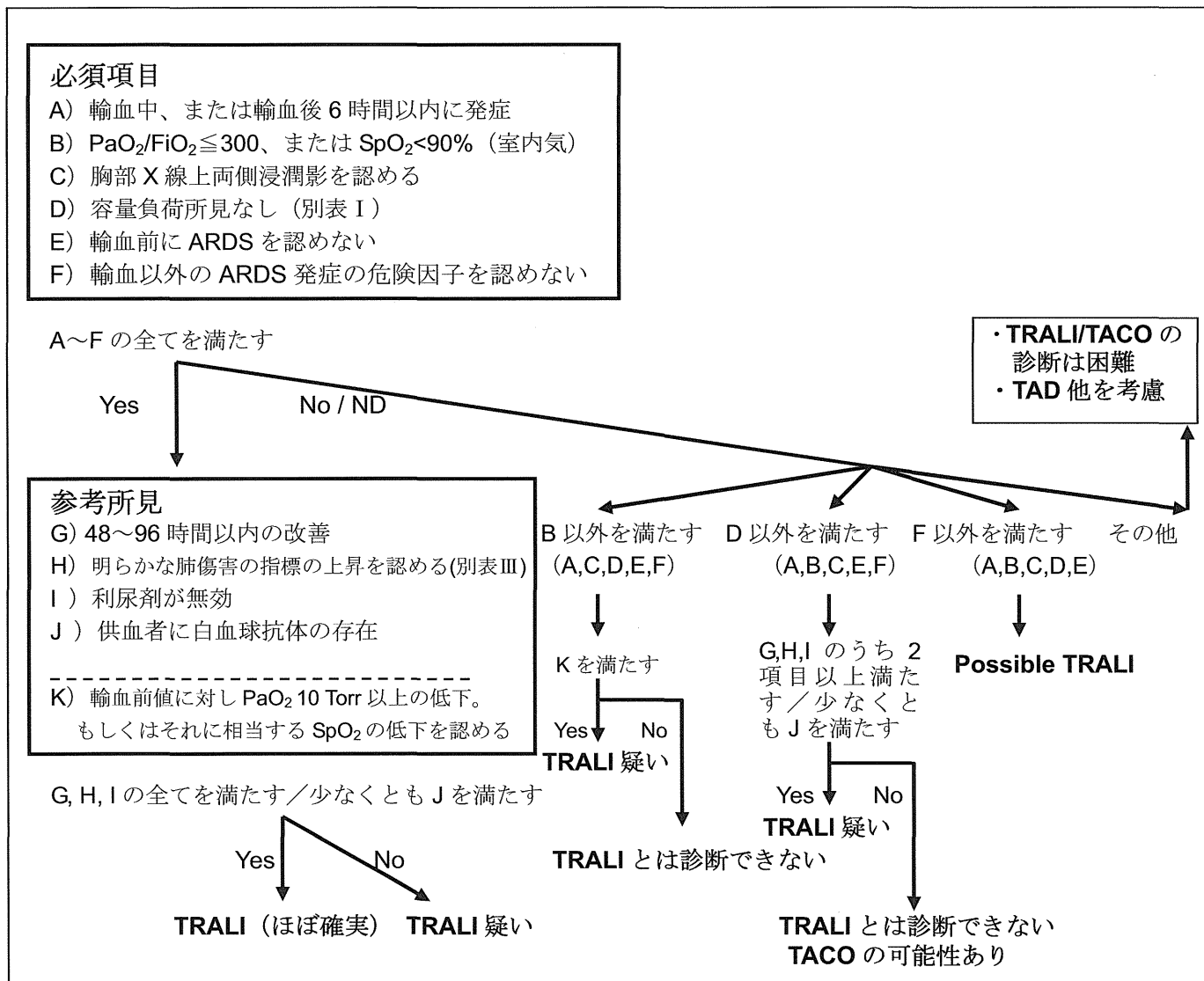
補足：*容量負荷所見は【別表 I】

TACO 発症危険因子は【別表 II】

\$ 肺傷害の指標は【別表 III】

TAD (transfusion associated dyspnea, 輸血関連呼吸困難)

TRALI 診断のアルゴリズム



ARDS 発症の危険因子

直接的肺傷害	間接的肺傷害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物質吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

補足：*容量負荷所見は【別表 I】

\$ 肺傷害の指標は【別表 III】

TAD (transfusion associated dyspnea, 輸血関連呼吸困難)

ND (not determined)

適正輸血の評価（案）

TACO と診断された場合でも、それが適正な範囲の輸血療法であったか否かの判断基準として、以下を提案する。なお、“容量負荷あり”とは、「発症前 24 時間の水分バランス+2L 以上」とする。

TACO 発症危険因子 (②を除いたポイント合計)	容量負荷あり	容量負荷なし
高度 (≥ 5)	×	▲
中等度 (3～4)	▲	△
軽度 (1～2)	△	○
無し (0)	△	○

×：明らかに不適正
▲：不適正を疑う
△：不適正が否定できない
○：適正

但し、下記を除く。

- ・救命のため
- ・急速、大量の出血への対応
- ・緊急で輸血前検査が不十分
- ・輸血前に患者の呼吸・循環機能の評価が困難

適正輸血の評価は、
診断基準から外し、
検討課題とする。

II. 研究分担者報告

平成24年度 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

血液製剤使用後の呼吸障害と白血球抗体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 (第2報)

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
研究分担者 岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部部长
塩野則次 東邦大学医療センター大森病院 心臓血管外科、輸血部副部长
研究協力者 中島文明 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所研究開発部 参事
佐竹正博 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 副所長
矢野真吾 東京慈恵会医科大学腫瘍血液内科 講師
相羽恵介 東京慈恵会医科大学腫瘍血液内科 教授
名取一彦 東邦大学医療センター大森病院血液腫瘍科 診療部長
長谷川智子 東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部技師長

研究要旨

1. 献血ドナー（女性）の白血球抗体の保有率は11.7%（33/282）で、32例中、31例はHLA抗体であった。白血球抗体の保有率は、必ずしも年齢と共に高くなるとはいえなかった。N数が不十分であり、更に症例を重ねていく。
2. 白血球抗体陽性血小板の受血者が、抗体陰の受血者に比し、SpO₂の低下や輸血副作用出現が有意との証明は、現時点ではできなかった。
3. 輸血後に呼吸困難を呈した受血者において、その原因、特に血液製剤中の抗体の有無と、陽性の場合には特徴を調べ、副作用との関連を明らかにしていく。
4. 今後、受血者の輸血臨床を診療録で確認し、患者背景や呼吸条件を確認すると共に、HLA検査を継続し、抗体の特異性と副作用の関係を検討する。

1. 緒言

TRALI (transfusion-related acute lung injury, 輸血関連急性肺障害) は、その一因として白血球の関与が挙げられており、発症者においては使用製剤の約 1/3 に白血球抗体が検出されている。実際、血漿のドナーを抗体保有率の低い男性に限ることで発症が抑制されている事実は、その証でもある。しかし、逆に白血球抗体を含む製剤を輸血された場合、どの程度の頻度でこのような症状が起こるのか、発症する場合に重要な因子は何か、など不明な点も多い。例えば抗体(血漿)の量、抗体価、抗体と受血者の HLA 型の matching の度合い、などであり、事前に予測は困難である。血液事業上もリスクのある製剤(ドナー)は回避すべきであるが、それをどの様にとり捨選択するのか、それにかかるコストや、輸血医療への影響も考慮しなければならない。

今般、厚生労働省の研究班が「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)」をスタートさせた。これは TRALI が TACO (transfusion-associated circulatory overload, 輸血関連循環負荷) と、臨床は似ているが病態も治療方針も異なるため、臨床現場でこれらの鑑別を可能にし、適正な輸血療法を促すガイドラインの策定が目的である。

そこで、TRALI、TACO 研究の一環として、これらの推進に寄与することを念頭に、“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”をスタートさせた。

2. 目的

女性由来血小板製剤中の白血球抗体について、頻度、輸血副作用との関連、特に抗体特異性と受血者 HLA 型の matching 程度の呼吸器

症状への影響などについて明らかにする。白血球抗体の重要性が示されれば、ガイドラインの診断基準項目としての重み付けがより高まり、血液事業への貢献も期待できる。

3. 方法

既に平成24年度の総括・研究分担報告書で詳細は示しているが、主な流れは図1の如くである。白血球抗体の検査法と結果の詳細は、研究協力者報告を参照されたい。以下は要点である。

なお、本研究は東京慈恵会医科大学附属病院(J病院)と東邦大学医療センター大森病院(T病院)において学内の倫理委員会の承認のもと、行われている研究である。

1) 血小板製剤中の白血球抗体

血小板製剤のセグメントを保存し、白血球抗体のスクリーニングを赤十字センターで行う。陽性検体は抗体の特異性も検査する。これにより、女性ドナーの白血球抗体の保有頻度、抗体保有者の年齢分布が明らかとなる。なお、血液製剤は、血漿成分が多く、輸血副作用の頻度が他の製剤に比し高い血小板とした。また、抗体を有する可能性が高い女性ドナー由来とした。

2) 血小板製剤受血者の臨床

血小板製剤の受血者に対しては、病棟看護師の協力のもと、経時的に動脈血酸素飽和度(SpO₂)を輸血6時間後まで測定してもらい、呼吸器症状やその他の副作用の有無は担当医師にチェックし、診療録に記録して貰う。

3) 血小板製剤中の白血球抗体の有無と臨床

抗体陽性血受血者よりインフォームドコンセント(IC)を得てHLA typingを行い、抗体の特異性と副作用の関連を明らかにする。具体的には製剤中の抗体の有無と副作用の有無から対象を4群に分け、製剤中の抗体と副作用の関連に関し、考察を行う(図1)。