

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
分担研究報告書

「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」

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

研究分担者：稲田英一 順天堂大学大学院医学研究科麻酔科学講座主任教授

研究要旨：輸血合併症の中で、輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload: TACO)は、比較的稀であるが、致死적인になる重篤なものである。しかし、国際的にコンセンサスが得られた診断基準がないことや、医療関係者の中でも認知度が低いことなどから、その報告例は多くはない。輸血により急性呼吸障害を起こした患者において、輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury: TRALI)を除外したものが、TACO である可能性があるとして診断されることがしばしばである。TACO の発症率は、対象患者や、国により大きく異なっており、0.003%~8%という大きな差異がある。本邦における発症率は、0.01~0.02%とされている。症例詳細な収集が困難であったため、文献的に TACO と診断された症例を国内外から収集し、考察を加えた。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により TACO となった症例が多いことにも注意が必要である。国際輸血学会(ISBT)が出した診断基準には完全に合致しない症候も認められることに注意が必要である。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る。今後は、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輸血関連急性肺障害(TRALI)に関するポスターを作成した。

A：研究目的

輸血合併症の中で、輸血関連循環過負荷(transfusion-associated circulatory overload: TACO)は、比較的稀であるが、致死적인になる重篤なものである。しかし、国際的にコンセンサスが得られた診断基準がないことや、医療関係者の中でも認知度が

低いことなどから、その報告例は多くはない。輸血により急性呼吸障害を起こした患者において、輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury; TRALI)を除外したものが、TACO である可能性があるとして診断されることがしばしばである。

TACO と考えられる症例を集積し、診断基準に反映する要件を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

ICU における個別調査および文献検索を行った。文献検索は PubMed および医学中央雑誌を用い、輸血関連循環過負荷、transfusion-associated circulatory overload、TACO、輸血関連急性肺障害、transfusion-related acute lung injury、TRALI、輸血合併症などをキーワードとして検索した。

C. 研究結果

1. TACO の国際的診断基準

TACO の定義としては、国際輸血学会 (International Society for Blood Transfusion; ISBT) のヘモビジランス部会が 2007 年に暫定的に定めた診断基準が用いられている¹。それによれば、

- ② 急性呼吸促迫 acute respiratory distress
- ③ 頻脈 tachycardia
- ④ 血圧上昇 increased blood pressure
- ⑤ 急性肺水腫あるいは肺水腫の悪化 acute or worsening pulmonary edema
- ⑥ 水分バランスの超過の証拠 evidence of positive fluid balance

の 5 項目のうち、4 項目以上が輸血中あるいは輸血後 6 時間以内に認められた場合に考慮すべきとしている。BNP 上昇は補助診

断としている。

2. 日本および国際的な報告状況

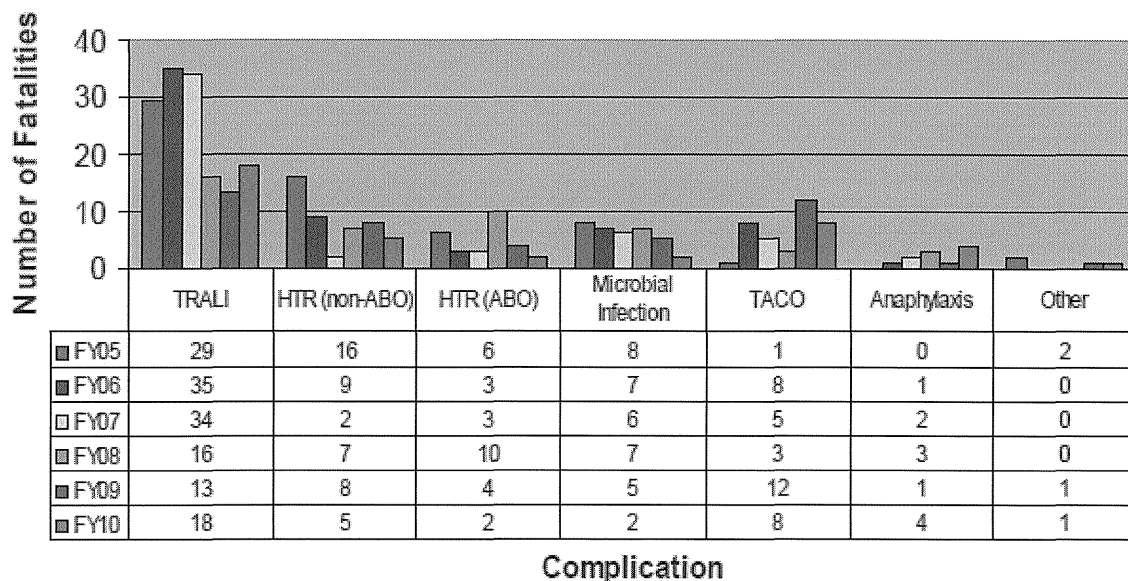
TACO 発生率は、0.0003% から 8% と報告により大きな開きがある。TACO の存在に関する認識の低さ、診断のあいまいさ、TRALI との混同などが関係していると考えられる。TACO と TRALI が混在している例もあるのではないかと推測されている。医師が、輸血時の循環血液量増加に対する利尿薬投与や強心薬投与など一般的な治療により対応できる病態として、ルーチンに治療している可能性もある。

日本輸血・細胞治療学会がヘモビジランスで把握している TACO の発生頻度は 0.01 ~ 0.02%、集中治療患者で 0.28% である²。

米国においては FDA が輸血による死亡率をまとめている³。TACO による死亡は 2005 年には 1 例であったものが、2009 年には 12 例、2010 年には 8 例報告されている (図 1)。TRALI による死亡者数よりも少ないこともみとれる。

日赤は独自の TACO の評価基準を定めている。2012 年 4 月から 11 月までに評価した TACO 症例について報告している⁴。評価対象症例は 41 件であったが、TRALI 否定後の心原性肺水腫 39 件が含まれていた。最終的に TACO と診断されたのは、23 件、その他が 18 件であった。

図 1：FDA に報告された輸血関連死亡者数の年次推移



オーストラリアの Australian Hameovigilance report でも、TACO の発生率は上昇しているものの、その報告は実際

よりもかなり低いと推測されている⁵(表 1)。

表 1：オーストラリア Hameovigilance report における輸血合併症発生率

Adverse event summary					
Adverse event	2008-09	2009-10	2010-11	All reports	
				Number	Per cent
FNHTR	154	158	321	633	52.4%
Severe allergic reaction	87	84	142	313	25.9%
IBCT	22	23	30	75	6.2%
Anaphylactoid or anaphylactic reaction	8	12	33	53	4.4%
TACO	6	12	24	42	3.5%
DHTR	4	8	10	22	1.8%
TTI	3	18	11	32	2.7%
AHTR	7	6	2	15	1.2%
TRALI	3	8	8	19	1.6%
PTP	-	2	1	3	0.2%
Total number of reports	294	331	582	1,207	100%

65 歳以上の高齢者での発生が多いことも報告されている(表 2)。しかし、高齢者が輸血を受ける機会が多いことも考慮する必要があると考えられる。正確な発生頻度が把

握できていないため、結論を出すことは難しい。

表 2 : オーストラリアのヘモビジランスにおける症例の内訳

2009-10 Data Summary

2009-10 Data Summary (n=12)				
Age	Sex	Day of Transfusion		
0-4 years	- Male	2	Week day	6
5-14 years	- Female	4	Weekend	2
15-24 years	- Uncategorised	2	Unknown	-
25-34 years	-			
35-44 years	Facility Location	Time of Transfusion		
45-54 years	- Major City	6	Between 7am and 7pm	6
55-64 years	1 Inner Regional	2	Between 7pm and 7am	-
65-74 years	- Outer Regional	-	Unknown	2
75+ years	5 Remote	-		
Not specified	2 Very Remote	-		
Clinical Outcome Severity	Imputability	Blood Component		
Death	- Excluded	1	Whole blood	-
Life threatening	- Unlikely / Possible	4	Red cells	8
Severe morbidity	3 Likely / Probable	2	Platelets	-
Minor morbidity	5 Confirmed / Certain	-	Fresh Frozen Plasma	-
No morbidity	- N/A / Not assessable	1	Cryoprecipitate	-
Outcome not available	-	-	Cryodepleted plasma	-
NSW				
Number of reports	4			

2010-11 Data Summary

2010-11 Data Summary (n=24)				
Age	Sex	Day of Transfusion		
0-4 years	- Male	7	Week day	11
5-14 years	- Female	5	Weekend	3
15-24 years	- Uncategorised	2	Unknown	-
25-34 years	-			
35-44 years	Facility Location	Time of Transfusion		
45-54 years	1 Major City	9	Between 7am and 7pm	7
55-64 years	- Inner Regional	4	Between 7pm and 7am	5
65-74 years	4 Outer Regional	1	Unknown	2
75+ years	7 Remote	-		
Not specified	2 Very Remote	-		
Clinical Outcome Severity	Imputability	Blood Component		
Death	- Excluded	-	Whole blood	-
Life threatening	1 Unlikely / Possible	6	Red cells	10
Severe morbidity	9 Likely / Probable	7	Platelets	-
Minor morbidity	4 Confirmed / Certain	1	Fresh Frozen Plasma	4
No morbidity	- N/A / Not assessable	-	Cryoprecipitate	-
Outcome not available	-	-	Cryodepleted plasma	-
NSW				
Number of reports	10			

死亡は2008～2009年に1例、2009年～2010年、2009年～2011年は0例となっている。ほとんどの症例が、赤血球輸血によるものであると報告されている。

TACOに対する認識が高く、報告もよくされている国として英国が挙げられる。2012年の Serious Hazards of Transfusion

(SHOT)年次報告では82例の症例が報告され、詳細な解析がなされている⁶(表3)。

44名(53.7%)が70歳以上であり、メディアンは71歳(範囲 18～99歳)であった。50歳未満は21名(25.6%)であった。82例の報告はあるものの、可能性が高い(highly likely)とされたものが13例、

おそらく TACO であろう (probable) とされたものが 12 例しかないことにも注意が必要である。TACO による死亡の可能性 (possibly) があるのは 5 例、おそらく関係するであろう (probably likely) は 1 例であった。高齢のほか、心不全、腎機能不全、低アルブミン血症、過剰輸液・輸血負荷などが危険因子としてあげられている。

輸血後の TACO 発生時期は、0~2 時間が 37 名 (45.1%)、2~6 時間が 32 名 (39%)、6~24 時間が 10 名 (12.2%) であった。TACO の定義には輸血開始後 6 時間というものが含まれているが、さらにそれを超えた時間での患者の観察が必要であることが示唆されている。

赤血球輸血に関係すると考えられたのは 53 例であった。さらに 21 例では他の成分輸血も行われていた。53 例のうち、急性出血がなく赤血球輸血が行われていたのは 32 例であった。赤血球濃厚液 1 単位未満で TACO を発症したのは 14 例あった。メディアンの輸血時間は 3 時間 (範囲 1~5 時間) であった。比較的少量の赤血球濃厚液輸血で TACO が発症することにも注意が必要である。急性出血がなく輸血が行われた症例では注意が必要である。その例として、TACO を発症した例として鉄剤により治療されている貧血患者が挙げられている。日本でもワルファリンによる出血傾向の急速な治療として新鮮凍結血漿投与が推奨されているが、このような事例で TACO を発症した症例があることにも注意が必要である。

急性出血があり、赤血球輸血のほか、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液、クリオプレシピテートなどの輸血が行われた症例は 16 例あった。消化管出血や分娩時出血、外傷

などが含まれている。日本においても、消化管出血に対して輸血を行い TACO を発症した症例が報告されている⁷。

血行動態でも TACO の定義には血圧上昇が含まれているが、低血圧である症例もあることに注意が必要である。これは、急性出血患者に限ったことではないことにも注意が必要である。

高齢者のほか、体格が小さいものでも TACO を発症しやすいことが示唆されている。小児患者では、輸血量は単位ではなく、mL/kg として投与することが推奨されている。

もう一つの高リスク群として妊産婦出血がある。妊産婦の出血に対する輸血で TACO を発症した症例が 2008 年から 2011 年まで 15 例が報告されている。日本においては、フィブリノゲンの早期補充のため新鮮凍結血漿の投与が推奨されている。しかし、分娩に伴う出血に対して新鮮凍結血漿だけでフィブリノゲンを補充しようとする、大量投与が必要となってくる。日本でも、常位胎盤早期剥離を起こした妊婦に対しての輸血で TACO を発症した症例が報告されている⁸。

SHOT Annual Report 2012 で注目すべきもうひとつの点は、患者の治療・ケア責任者の変更による TACO の発生である。病院など施設間の移送や、病棟、集中治療室間での移送や、日勤帯から準夜間帯、夜間帯などのシフトに伴い、十分な患者の評価や治療方針などの伝達が不十分なために発症したと考えられる TACO の事例が報告されている。医療関係者間のコミュニケーションの改善も、TACO の予防には重要であると考えられる。

表 3 : 2012 年の SHOT 年次報告

DATA SUMMARY			
Total number of cases: 82			
Implicated components		Mortality/morbidity	
Red cells	53	Deaths due to transfusion	0
FFP	7	Deaths probably/likely due to transfusion	1
Platelets	1	Deaths possibly due to transfusion	5
Cryoprecipitate	0	Major morbidity	29
Granulocytes	0	Potential for major morbidity (Anti-D or K only)	0
Anti-D Ig	0		
Multiple components	21		
Unknown	0		
Gender	Age	Emergency vs. routine and core hours vs. out of core hours	Where transfusion took place
Male 39	≥18 years 82	Emergency 15	Emergency department 2
Female 43	16 years to <18 years 0	Urgent 20	Theatre 5
Not known 0	1 year to <16 years 0	Routine 47	ITU/NNU/HDU/Recovery 14
	>28 days to <1 year 0	Not known 0	Wards 39
	Birth to ≤28 days 0		Delivery Ward 4
	Not known 0	In core hours 35	Postnatal 0
		Out of core hours 47	Medical Assessment Unit 11
		Not known/Not applicable 0	Community 2
			Outpatient/day unit 5
			Hospice 0
			Antenatal Clinic 0

3. 事例検討

集積できた症例で、詳細が比較的わかる症例について経過を報告する。

症例は 70 歳男性。体重 60kg。急性白血病に対する化学療法後の血小板減少症に対して血小板濃厚液 10 単位が投与された。投与開始 32 分後に血圧は投与前の 122/60 mmHg から 108/82mmHg に低下し、SpO₂ も 95% (酸素を鼻カヌレ 2L/分投与時) から、88% へと低下した。心拍数は 94bpm から 108bpm へと増加していた。胸部 X 線写真で浸潤影が認められたが、肺水腫としては非典型的であった。抗 HLA 抗体は陰性であった。本症例でも ISBT の診断基準の 4 項目は辛うじて満たすが、血圧上昇は認めていない。TRALI は否定的である。

SHOT 年次報告 2012 および SHOT 年次報告

2010⁹、SHOT 年次報告 2009¹⁰ に掲載された事例をいくつか提示する。

- 1) 高齢女性、上部消化管出血に対して赤血球製剤 2 単位、新鮮凍結血漿 2 単位、アフェレーシス血小板濃厚液 1 単位、晶質液 2323mL が投与された。輸血開始 2 時間後、40%酸素投与下で SpO₂ は 80% に低下した。胸部 X 線写真上、両側浸潤影が認められた。心拍数は 90~95bpm、血圧は 140/80 と 103/70 mmHg、中心静脈圧は 6mmHg であった。中心静脈圧は正常範囲内であり、血圧も低回しており、TACO の典型例とは異なる。
- 2) 65 歳女性、短腸症候群による体重減少、低体重、貧血 4.9 g/dL、腎機能不全があり入院した。夜間に 3 単位

- の赤血球濃厚液が投与された。輸血後2日後に肺水腫が認められた。ヘモグロビンは17.6 g/dLであった。患者の状態は悪化して死亡した。ヘモグロビン値から考えて輸血過剰であるが、発症はかなり遅い点、非典型的である。
- 3) 42歳の女性、体重69 kg。末期腎不全があり、上腕腋窩動脈バイパスグラフトのために入院した。術中出血量は約1L、輸液1Lに加え、低血圧であったため、赤血球濃厚液が4単位投与され、ヘモグロビン値は5.8 g/dLから9.3 g/dLへと上昇していた。まだ、95/57 mmHgと血圧が低めであったため、さらに2単位の赤血球輸血が1時間かけて行われた。ヘモグロビン値は16.2 g/dLであった。緊急透析が行われた。明らかな輸血過剰である。
- 4) 高齢女性、体重49.6kg。乳がん転移、貧血が有り、赤血球濃厚液3単位が輸血された。輸血開始12~24時間後に、息切れがあり、SpO₂は94~65%へ低下、心拍数は76 bpmから122 bpmへと増加し、血圧も168/87 mmHgから193/111 mmHgへと上昇していた。肺水腫が認められた。TACOの典型的な症例と考えられる。
- 5) 79歳女性、血液疾患のため、ヘモグロビン値7.5 g/dLの貧血があった。心不全、腎機能不全の既往があった。3単位の赤血球輸血が行われた。サテライト病院に転送され、十分な評価も行われないうちに、さらに3単位の赤血球輸血がそれぞれ、3時間、90分、2時間にわたって実施された。血圧が上昇してきていたにもかかわらず、輸血は継続されていた。
- 6) 83歳男性、慢性腎不全による貧血に対して赤血球製剤が2単位がそれぞれ1.5~2.5時間かけて行われた。3単位目の投与開始後、45 bpmの徐脈となり、その後、心停止を起こし、死亡した。剖検では左室不全、高血圧性心疾患、僧帽弁逸脱、高血圧性腎症が認められた。
- 7) 73歳女性、胃がんによる慢性貧血と、肺塞栓賞、低アルブミン血症があった。赤血球濃厚液2単位投与85分後に息切れ、背部痛、共通が有り、SpO₂は酸素投与にもかかわらず65%へと低下した。肺水腫が認められた。
- 8) 86歳女性、慢性骨髄性白血病による慢性貧血が認められ、た。心不全を合併していた。2単位の赤血球輸血が5時間で行われていたが、息切れ、140 bpmの頻脈、192/80 mmHgの高血圧が認められ、SpO₂も78%へと低下した。その後、死亡した。
- 9) 84歳男性、虚血性心疾患による心不全があり、フロセミド、イソソルビド、エナラプリルを服用していた。下血し、ヘモグロビン値は7.9 g/dLとなった。赤血球輸血3単位をそれぞれ3時間かけて投与された。内視鏡検査のため、服薬は中止していた。肺水腫となり、動脈血酸素分圧も45 mmHgへと低下した。その後、患者は死亡した。服用していた利尿薬の投与を中止したことが関与していると考えられる。
- 10) 91歳女性、慢性心不全、慢性腎不全があった。下血によりヘモグロビン値は8.1 g/dLとなった。赤血球濃厚液

- 1 単位が 5 時間かけて輸血され、フロセミド 80 mg が常駐された。翌朝、さらに 1 単位が投与されたが、SpO₂ が低下し、その後死亡した。
- 1 1) 85 歳女性、多発性骨髄腫、慢性貧血があった。ヘモグロビン値は 6.5 g/dL であった。2 単位目の赤血球濃厚液輸血後に息切れ、110 bpm の頻脈、好転打つが生じ、低酸素血症となった。11 日後に死亡した。
- 1 2) 帝王切開後の分娩時出血に対して、赤血球濃厚液 7 単位、新鮮凍結血漿 2 単位、血小板濃厚液の急速投与が行われた。肺水腫となり、SpO₂ は 85% へと低下した。低血圧であり、心拍数は 140 bpm と増加していた。胸部 X 線写真で肺水腫が認められた。フロセミドとノルアドレナリン投与で軽快した。心エコー図検査で左室機能は正常であった。
- 1 3) 69 歳の女性、多発性骨髄腫があり汎血球現象があった。狭心症、心房細動、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息を合併していた。血小板濃厚液と、2 単位弱の赤血球濃厚液投与後に低酸素血症、肺水腫を発症した。利用薬投与をしたが反応は不良で、その後死亡した。
- 1 4) 関節リウマチ、肺線維症、低アルブミン血症、貧血（ヘモグロビン値 7.4 g/dL）が存在した。赤血球濃厚液 1 単位が 4 時間以上かけて輸血されたが、息切れ、低酸素血症（動脈血酸素分圧 約 40 mmHg）、133 bpm の頻脈、高血圧 150/90 mmHg が認められた。酸素投与、持続気道陽圧、フロセミドが投与されたが、その後に状態が悪化して死亡した。
- 1 5) 29 歳の女性。壊死性筋膜炎による敗血症、播種性血管内凝固、低アルブミン血症があり、人工呼吸されていた。2000 mL 以上の輸血が 3 時間で行われ、輸液バランスは 1716 mL のプラスであった。SpO₂ は 88% に低下し、胸部 X 線写真上、肺水腫が認められた。フロセミド 50mg 静注に反応し、4 時間で 2280 mL の利尿が認められた。しかし、その後、状態が悪化し、5 日後に死亡した。
- 1 6) 61 歳の女性。大量消化管出血があり、ヘモグロビン値は 5.5 g/dL に低下した。赤血球濃厚液 6 単位と、新鮮凍結血漿 4 単位が輸血された。輸血終了後 6~12 時間して、息切れがあり、動脈血酸素分圧は 56 mmHg へと低下した。胸部 X 線写真上、肺水腫が認められた。心拍数は 98 bpm であったが、血圧は 87/40 mmHg と低下していた。その後、ARDS を発症し、死亡した。
- 1 7) 30 歳の女性。妊娠高血圧症候群があり緊急帝王切開を受けた。出血量は 3000 mL、播種性血管内凝固を発症した。コロイド 1500 mL、晶質液 3500 mL、赤血球濃厚液 9 単位 (2546 mL)、新鮮凍結血漿 4 単位 (1127 mL) が輸血された。息切れ、低酸素血症、肺水腫を認めた。心拍数は 82 bpm、血圧は 109/82 mmHg であった。利尿薬投与により状態は改善した。
- 1 8) 61 歳の女性。急性骨髄性白血病があり化学療法を受けた。出血はなかったが、ヘモグロビン値は 7.6 g/dL であり、血小板数も 2.2 万と減少していた。

赤血球濃厚液 2 単位目を輸血中に息切れ、心拍数 110 bpm の頻脈と喘鳴が出現した。血圧上昇は認めなかった。胸部 X 線写真では肺下部に浸潤影を認めた。胸部 X 線写真の所見としては、非典型的である。

1 9) 65 歳の女性。急性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と診断され、新鮮凍結血漿 2636 mL が輸血された。1 単位は 15~30 分かけて投与した。輸血 3 日目に息切れと喘鳴が認められ、血圧は 170/95 mmHg と上昇した、心拍数は 92 bpm であった。直前 24 時間の輸液バランスは 3787 mL ポジティブであった。フロセミド 80mg を静注し、症状は改善した。

2 0) 62 歳の患者。急性骨髄性白血病に対して、赤血球濃厚液 1 単位を 2 時間、1 プールの血小板濃厚液を 30 分かけて輸血した。直前 24 時間の輸液バランスは 3119 mL ポジティブであった。急に息切れを感じ、循環虚脱が起きた。この症例は、TRALI として報告されたが、ISBT の診断基準からは TACO である可能性が高い。この症例では ARDS を合併していた可能性もある。

以上の症例をみると、ISBT の診断基準を完全に満たしている症例は少ないようである。TACO 発症にはさまざまな血液製剤が関与していることがわかる。頻脈の発生頻度は高い。しかし、過剰輸液を示す輸液バランスが報告されていない例のほうが多い。高血圧となる症例は明らかな輸血過剰 (ヘモグロビン値の大幅な上昇) などを除いては頻度が低いと考えられる。このような過剰輸血は、息切れなどの症状の出現、血行

動態変化やヘモグロビン値の上昇などの検査を行い患者の病態を正しく把握していれば、十分に予防可能であったと考えられる。高リスク患者の輸血時にはパルスオキシメータを使用し、酸素飽和度の低下傾向を見逃さないようにすることも、早期診断には有用であると考えられる。

D. 考察

TACO の発生頻度は国や報告時期などにより異なるが、TACO に関する認識度が上昇するにつれ、TACO の報告例数も増加する傾向がある。ISBT の診断基準は有用であるが、それだけでは TACO と診断を確定できない症例も多く存在する。SHOT の年次報告にあるように、TACO と確定診断された症例のほか、TACO である可能性が高い、中等度ある、軽度あるといったものも含まれている。TACO と診断するためには、まず医療従事者の TACO に関する認知度を高める必要がある。そのために、広報のための TACO と、鑑別診断上しばしば問題となる TRALI についての全国配布用のポスターを作成した (図 2)。

TACO の予防のためには、TACO 発症の高リスク患者とされる、高齢、小児を含む体重の少ない患者、慢性貧血、低アルブミン血症、腎機能障害、心不全の合併に注意する必要がある。分娩時大量出血に伴う輸血により TACO となった症例が多いことにも注意が必要である。

TACO の早期診断のためには、頻脈や血圧上昇などの血行動態変化を早期に発見するために、血圧計や心電図モニター装着が重要であると考えられる。息切れなどの症状を認める前に、酸素化の悪化を早期に発

見するためパルスオキシメータによる酸素飽和度モニターも需要と考えられる。ISBTの基準がすべての症例で完全に満たされるわけではないが、心拍数増加、血圧上昇、酸素飽和度低下などが認められた場合には、TACOを疑って、輸血速度の低下や中止、胸部X線写真撮影などを行うべきである。

慢性貧血患者に対する赤血球濃厚液輸血、血小板減少症に対する血小板濃厚液輸血、ワルファリン効果拮抗のための新鮮凍結血漿投与など、循環血液量が正常な患者における輸血においては、TACOへの注意が重要である。特に前述したTACOの高リスク患者では厳重な注意が必要である。

急性出血を起こしている患者における赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液の急速投与時にもTACOに対する注意が必要である。特に分娩時出血に対してフィブリノゲンを含む凝固因子補充のために大量の新鮮凍結血漿投与を行う場合には、TACOの発生に注意する必要がある。これら急性

出血の症例では、TACOの診断基準にある血圧上昇が認められないことが多いことにも注意が必要である。ショックに伴う肺障害、心機能低下、腎機能低下などによりTACOのリスクも上昇すると考えられる。

G. 研究成果発表

1. 第65回日本産科婦人科学術講演会：「産科危機的出血への対応ガイドライン」の背景と今後の方向性、2013年5月10日、札幌市
2. 日本臨床麻酔学会第33回大会：シンポジウム「危機的出血への対応の現状と今後の方向性」、2013年11月、金沢市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし。

¹ Popovsky, MA. Transfusion-associated circulatory overload. ISBT Science Series 2008, 3:166-169

² 日本輸血・細胞治療学会：基準/ガイドライン、<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>

³ Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion annual summary for fiscal year 2012

⁴ 梶本昌子、相馬静穂、茂木聡幸、水戸瀬利行、後藤直子ほか：日赤で評価した輸血関連循環過負荷（TACO）症例について。日本輸血細胞治療学会誌 2013；59：272

⁵ http://www.blood.gov.au/pubs/2013-haemovigilance/section8.html#_Toc367683877

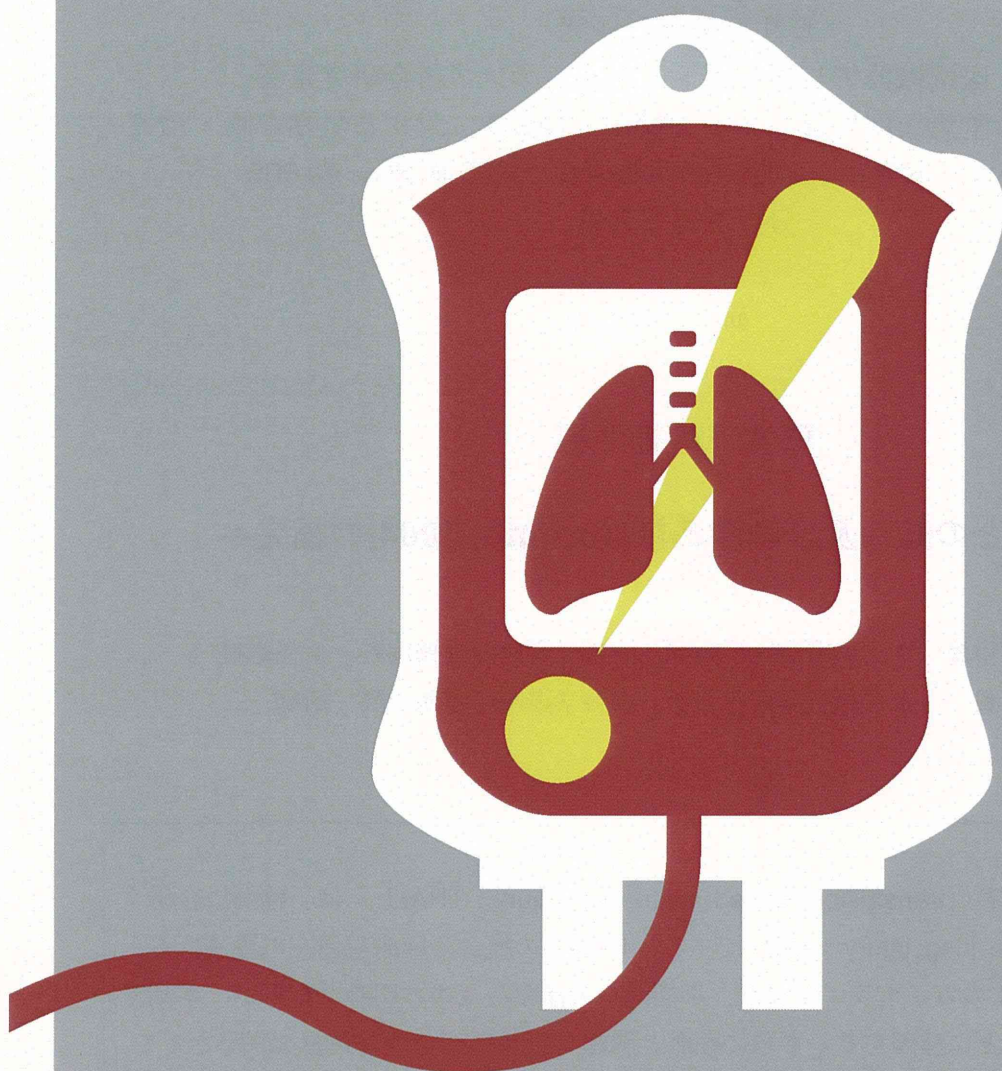
⁶ <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2013/08/SHOT-Annual-Report-2012.pdf>

⁷ 鬼松幸子、氏家知佳、塩田知里、山本直子、船本庚申ほか：赤血球濃厚液輸血開始後に起きた重篤な呼吸不全を輸血関連循環過負荷(TACO)と診断し、救命しえた消化管出血症例。日本輸血細胞治療学会誌 2012；58：473-8

⁸ 富田雅俊、高橋完明：常位胎盤早期剥離にて帝王切開術施行後の輸血により輸血関連循環過負荷(transfusion associated circulatory overload: TACO)をきたした1症例。日本周産期・新生児医学会雑誌 2011；47：165-9

⁹ <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2011/10/SHOT-2010-Report1.pdf>

¹⁰ <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>



輸血をして呼吸状態が悪化したら

TRALI / TACO

を疑いましょう。

輸血中あるいは輸血後の重篤な合併症に**輸血関連急性肺障害 (TRALI)**や**輸血関連循環過負荷 (TACO)**があります。TRALIでは非心原性の肺水腫により、TACOでは心不全により、呼吸困難が起こります。これらの病態が出現した際は、輸血の中止を含めた適切な緊急処置が必要です。**TRALIやTACOを疑った場合は、病院の輸血管理部門にご連絡下さい。**

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 H25-医薬-一般-005
分担研究報告書

研究課題

TRALI の補足案

—TACO との鑑別及び国際基準(Toronto, 2004)の補完—

研究分担者：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

研究分担者：荒屋 潤 東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科 講師

研究要旨

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) は、輸血に合併する急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) である。TRALI の概念の臨床現場への浸透は不十分で、これは TRALI のガイドラインなど、早期診断・治療のための明確な指針が、本邦で策定されていないことに起因する。さらに輸血と関連した呼吸不全の代表的な原因として、TRALI 以外に輸血関連循環過負荷 (transfusion-associated circulatory overload : TACO) が存在し、臨床的にこれらの鑑別が困難な症例も認められることが事態をさらに複雑にしている。つまり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 TACO の可能性を除外できる必要がある。TRALI に関しては 2004 年に Toronto から報告された定義が、また TACO に関しても International Society of Blood Transfusion (ISBT) が示す定義がそれぞれ存在し、実際に用いられている。しかしながら、TACO と TRALI の定義の間には共通項も多く、さらにそれぞれの項目を臨床的に判定することが困難な場合もあり、かつ判定のための客観的指標が明確に示されていない。つまり、これらの定義がそれぞれの病態特異性を正確に反映し、かつその鑑別に有用な診断ツールであるとまでは言えないのが現状である。そこで今回、従来報告されている TACO と TRALI 定義を基本とし、必須項目を明確化するだけでなく、必須項目を補完するための参考所見を詳細に規定し、場合によってはスコア化した。そのことで正確に病態を反映した診断基準となるように暫定案を作成した。今回提示する診断基準は、実用性を含めて今後さらに変更や改訂等検討が必要であるが、試案として特に TRALI を中心にここに報告する。

1. 諸言

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) はその名の示す如く、輸血により引き起こされる急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) である。輸血と関連した呼吸不全をきたす代表的な病態として、輸血関連循環過負荷 transfusion-associated circulatory overload : TACO) も存在し、臨床的にそれらの鑑別が困難な症例も認められる。従来報告では TRALI は TACO に比べて頻度が低く、実際本邦での検討結果からも TRALI は TACO の半分程度の発症頻度であることは、鑑別上重要な点である。つまり輸血後に発症した呼吸不全を TRALI と診断するには、臨床現場において簡便に TACO の可能性を除外できる必要がある。TRALI に関しては 2004 年に Toronto から報告された定義が¹(表 1)、また TACO に関しても International Society of Blood Transfusion (ISBT) が示す定義 (表 2) がそれぞれ存在し、実際に用いられている。しかしながら、それぞれの定義は項目数が少ないものの、臨床的に簡便に判定することが困難な場合が多く、さらに TACO と TRALI の定義の間には、共通項も多い。つまりこれら定義が、それぞれの病態特異性を正確に反映し、かつ鑑別に有用とまでは言えない。

TACO は輸血による容量負荷が主な原因であり、輸血前後の体液バランスや循環動態を十分に把握することが、診断上極めて重要な手がかりとなる。また多くの症例で発症危険因子が存在する点も重要な鑑別点

となり得る。そこで今回、従来報告されている TACO 及び TRALI の定義を土台とし、それぞれの必須項目や参考所見に関する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を作成を試みた。今回提示する診断基準案は今後実用性を含めてさらに変更や改訂等検討が必要であるが、試案としてここに報告する。

2. TACO 診断基準について

1). TACO 診断基準案

日赤暫定案 (表 3) を基本として必須項目を挙げ (表 4)、さらに容量負荷所見に関しては別に詳細に規定した (表 5)

A) 輸血中または輸血後 6 時間以内に発症 : TACO 及び TRALI に共通する事項として重要である。

B) $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 、 $SpO_2 < 90\%$ (室内気) : 呼吸不全の定義に関する部分であり、より正確にかつ適切に判断される必要がある。しかしながらこの基準では軽症例が除外される可能性がある。そこで参考所見として H) $PaO_2 10$ Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する酸素飽和度の低下 (室内気) を挙げた。これは 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% 以上の低下に相当する。しながら酸素飽和度低下に関しては測定誤差の可能性を考慮し、室内気で 5% 以上の低下を有意とし、かつ再現性を持って一定期間持続もしくは悪化する必要があると考えている。具体的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、基準を満たし

た酸素飽和度の低下は少なくとも測定期間中は継続し、2回以上確認される場合に有意な低下と判断する。

C)胸部 X 線上、肺うっ血を認める：輸血前の X 線との比較が望ましいが、少なくとも呼吸状態が悪化した際には速やかに X 線撮影を行うことが望ましい。可能であれば専門家による評価が求められる。

D) 容量負荷所見:容量負荷を正確に評価することは TACO の診断上極めて重要であり、表 5 に示すように規定した。

①臨床所見としては ISBT の定義と日赤暫定案を参考に、まず血圧上昇（収縮期 30mmHg 以上）と頻脈を規定した。さらに一般的な容量負荷の身体所見としての頸静脈の怒張や胸部聴診異常（III 音）、に加え過呼吸、かつ頻呼吸 (>20 回/min) を挙げた。

③検査所見について、BNP や NT-proBNP 値の測定は、客観的指標として重要であり、TACO 診断における補助的役割はこれまでも報告されている^{2,3}。ALI/ARDS 診療のためのガイドライン（社団法人日本呼吸器学会）でも急性肺障害（ALI）において BNP ≤200pg/ml であるとされており、腎機能障害に伴う高値の場合を除けば、BNP 値が 200pg/ml 以上の高値になれば、容量負荷所見としてよいと考えられる。また PCWP>18 mmHg、CVP>12 cmH₂O、及び心臓超音波検査での収縮能（EF）の低下、CTR（心胸郭比）の拡大は、いわゆる左心不全兆候である。実際の TACO 診断における有用性は明らかでない。ただ心臓超音波検査での平均 EF は TACO 患者で平均 44%(27.8~54.8) に対し、TRALI では平均 60%(58.0~68.0) と、鑑別診断上有用である可能性は報告されている⁴。基本的に、臨床所見を 3 項目以

上満たしかつ検査所見を 2 項目以上満たした場合、容量負荷ありと判定する。

参考所見に関して：

必須項目以外に参考所見を挙げる目的は TACO の診断を確実にすることであり、さらに必須項目を 1 つ満たさない場合に TACO の診断を補助する意味がある。さらに TRALI との鑑別の点からも重要であると考えている。

E) TACO 発症の危険因子（表 6）

■ 輸血前患者評価

年齢：3 歳以下はリスクであり、特に心不全、治療を要する程度の腎機能障害、低アルブミン血症などの危険因子が存在する場合には、TACO 発症の危険性がさらに高まると考えられている⁵。Quebec hemovigilance (2000 年~2006 年): TACO の 64%は 70 歳以上で、平均年齢は 60 歳 (8~89 歳)。SHOT データでは、約 60%は 70 歳以上であった⁶。以上より 3 歳以下、また 70 歳以上は TACO 発症の危険因子であると言える。

輸血前の水分バランス：

輸血前 24 時間以内の過剰な水分バランスは、TACO 発症の危険因子とされている。TACO を発症した膝または股関節の関節置換術後患者では、平均 2480ml の過剰な水分バランスが報告されている⁷。最近の ICU 患者 901 名のプロスペクティブな検討では TACO 発症患者の過剰な水分バランスは 1.4L に対し、コントロール群では 0.8L と報告されている⁸。つまり輸血前 24 時間以内 1L 以上の過剰な水分バランスは TACO 発症リスクである可能性があり、2L 以上ではそのリスクがさらに増大することが示唆される。そこで輸血前 24 時間以内の水分バ

ランス+2L 以上はリスクとした。

左室機能評価：輸血前の左室の収縮能の低下は、TACO 発症の重要な危険因子である。最近の報告では、左室機能不全を認めた場合、TACO 発症のリスクは約 8 倍と報告されている⁸。急性心筋梗塞後（4 週間以内）、胸部 X 線上の心拡大や胸水貯留、心臓超音波検査による左心室径拡大、収縮能及び拡張能、下大静脈径と呼吸性変動の検討は、TACO 発症の危険性を左室機能から評価する上で重要である。

腎機能障害：TRALI 患者に比べ、TACO 発症患者において腎機能障害が高率に認められるが(42.1% vs 68.0%)、その因果関係までは確立していない⁴。しかしながら腎機能障害〔高度以上の低下 (eGFR が 29 以下)〕の存在は、TACO 発症の危険因子である可能性がある。

■ 輸血状況の評価

輸血速度に関しては、赤血球輸血では 2～4ml/kg/hr が一般的な速度である。2ml と 5ml 間での PCWP 値上昇の比較検討では、それぞれ 17.2% と 29.2% であり有意差は認めなかった⁹。しかしながら緊急輸血でない場合や、TACO 危険因子の存在する症例では 2ml/kg/hr 以下の速度が選択されるべきである⁶。活動性出血に対する緊急輸血を除き、5ml/ kg/hr 以上のスピードでの輸血は TACO 発症の危険因子と考えられる。

予防的利尿薬の投与：フロセミドは静脈注射の場合、効果発現までは 5～30 分で約 2 時間効果は持続する。一方内服の場合は効果発現まで 30～60 分で、4～6 時間効果は持続する。輸血前患者評価で TACO 危険因子が存在する場合には、効果発現までの時間と持続時間を考慮した上で、輸血前のフ

ロセミド投与が望ましい⁶。つまり危険因子が存在するにも関わらず、利尿剤の投与が行われていないことは、TACO の危険因子と考える。これら危険因子各項目の存在を 1 ポイントとし、合計 0～2 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 TACO のリスクを評価する。中等度以上を危険因子ありと判断する。

F) 肺障害の指標の上昇を認めない (表 7) :

これは特に TRALI と鑑別上重要な項目であり、炎症の指標、肺上皮細胞及び基底膜障害の指標、血管内皮細胞傷害の指標に分類している。(ALI/ARDS 診療のためのガイドライン (社団法人日本呼吸器学会) を参考とした) しかしながらこれら項目の中には、臨床現場での測定が一般的でないものも含まれる。そこで発熱、CRP や WBC の上昇が炎症の指標として重要と思われる。また SP-D 及び KL-6 は肺上皮細胞傷害や基底膜障害の指標となり得るが、TACO と TRALI 鑑別における有用性は検討されていない。これら肺障害の指標を総合的に評価し、上昇を認めないことは TACO の診断を支持する参考所見となると思われる。

G) 利尿薬が有効であることは、容量負荷の存在を支持する所見である。

H) PaO₂ 10 Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する酸素飽和度の低下を認める。(室内気で SpO₂ 5%以上の低下は有意と考える)。これに関してはすでに B)の項目で詳細に説明している。

● 除外項目にかんして

透析中の患者、人工心肺使用中・後の患者、補助体外循環装置を使用中の患者、現在治療をしている心不全又は慢性呼吸不全がある場合には、輸血のみが原因と判断するこ

とは臨床的に困難と思われ、除外することが適切と考えた。(日赤暫定案を参考にした)

以上から TACO 診断基準の運用案を以下にあげる。

- TACO の診断には、原則 A)~D)の必須項目が揃わねばならない。
- 必須項目 A)~D)をみだし、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。
- 必須項目 A)~D)をみだし、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 を含む別病態の存在を考慮する。
- 必須項目 A)~D)のうち一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。
 - ✓ B のみが不一致の場合、参考所見の E、F、H が満たされる場合
 - ✓ C みが不一致の場合、参考所見の E、F、G が満たされる場合
 - ✓ D みが不一致の場合、参考所見の E、F、G が満たされる場合
- 酸素飽和度低下は、輸血前から輸血終了 6 時間後まで 1 時間おきに測定し、基準を満たした酸素飽和度の低下が異なる 2 点で認められた場合に有意な低下と判断する。
- ただし 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 TAD (輸血関連呼吸困難) とする。
- 除外項目
 - ・透析中の患者
 - ・人工心肺使用中・後の患者

- ・補助体外循環装置を使用中の患者
- ・現在治療をしている心不全又は慢性呼吸不全がある場合

3. TRALI 診断基準について

輸血中または輸血後 6 時間以内に発症する低酸素血症、及び胸部 X 線上の両側浸潤影は、TRALI と TACO に共通する臨床所見と考えられる。しかしながら TACO の診断基準で述べた、容量負荷所見、TACO 発症危険因子、肺障害の指標などの厳密な評価が TACO との鑑別上重要である。

一方、治療反応性に関しては、利尿剤の有効性が明らかな場合には TACO の可能性を示唆するが、TRALI の場合も約 80%の患者は 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めるため、比較的速やかな臨床症状の改善を TRALI と TACO の鑑別の指標とするには、慎重な検討が必要である。しかしながら比較的速やかな臨床症状の改善は、少なくとも他の要因による ARDS との鑑別上は重要である。つまり発症までの時間だけでなく、48-96 時間以内の改善も TRALI 診断基準の参考所見として有用と考えている。

1). TRALI 診断基準案 (表 8)

A)輸血中または輸血後 6 時間以内に発症：
TACO 及び TRALI に共通する事項として必要である。

B) $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 、 $SpO_2 < 90\%$ (室内気)：
急性呼吸不全の定義に関する部分であり、厳密に ARDS の Berlin 定義に従うとすれば 5 cmH₂O 以上の PEEP 下での測定値となり、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、 PaO_2/FiO_2 値も変動する可能性があり、正確には判断できない可能性がある。しかし

ながら、基本的には ARDS を想定した呼吸不全状態であり、診断時には BIPAP を含め 5 cmH₂O 以上の PEEP 下での判定が望ましい。また TACO と同様に参考所見として K) PaO₂10 Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する酸素飽和度の低下を認める。室内気で SpO₂ 5%以上の低下は有意と考えるを加えた。

C)胸部 X 線上両側浸潤影：輸血前の X 線との比較が望ましいが、少なくとも呼吸状態が悪化した際には X 線撮影を行う（発症後速やかに撮影）。可能であれば専門家による評価が求められる。

D)容量負荷所見なし：TACO の診断基準で用いた容量負荷所見（表 5）を用いて、容量負荷ありと判定できないことを確認する。

E)輸血前に ARDS を認めない：これは具体的には輸血前に B~D を満たす所見を認めないという意味となる。

F)輸血以外の ARDS 発症の危険因子を認めない（表 9）

以上 A)~F)までの所見をすべて満たすことが TRALI の確定診断上必須である。

参考所見に関して：

参考所見を挙げる目的は TRALI の診断を確実にすることであり、一方ですべての必須項目を満たさない場合に TRALI の診断を補助する目的がある。

G) 48-96 時間以内の改善：TRALI の場合も約 80%の患者は 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めることが、他の原因による ARDS との鑑別上も重要である。

H) 肺傷害の指標の上昇を認める：TACO との鑑別上重要であり、（表 7）を用いて、総合的に判断する。

I) 利尿剤が無効：TACO との鑑別上重要。

J) 抗白血球抗体の存在：TRALI を疑う重要な要因であり、他の参考所見と比べ、その診断的価値は高い。原則測定が望ましいが、一般施設での測定は困難な状況にある。TRALI を疑った症例では日赤医療センターへの相談が必要である。

K) PaO₂10 Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する酸素飽和度の低下を認める。
（室内気で SpO₂ 5%以上の低下）：TACO 診断基準の B)の項目で述べている。

以上から TRALI 診断基準の運用案を以下にあげる。

- TRALI の診断には、原則 A)~F)の必須項目が揃わねばならない。
- 必須項目をすべて満たし、参考所見 G) H) I)のすべて、または J)を満たす場合は、TRALI と診断する。
- 必須項目の F 以外を満たし、参考所見 G) H) I)のすべて、または J)を満たす場合は、possible TRALI とする。
- 必須項目 B)のみを満たさない場合、K)を満たす場合は TRALI を疑う。
- 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、PaO₂/FiO₂ 値も変動する可能性があり、正確には判断できない可能性がある。
- 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。

TACO,TRALI 診断アルゴリズム（表 10、11）
まとめ

以上 TACO 及び TRALI の診断基準の暫定案について詳述したが、実際の使用にはやや

煩雑となる可能性がある。しかしながら、発症予防のための臨床的知見を得る上で、さらには医療過誤の点からも、より厳密な参考文献

1. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion*. Dec 2004;44(12):1774-1789.
2. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. Jul 2005;33(7):1538-1548.
3. Li G, Rachmale S, Kojicic M, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. Feb 2011;51(2):338-343.
4. Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, Ness PM, Shan H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*. Jun 2008;48(6):1143-1150.
5. Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*. May 2006;34(5 Suppl):S109-113.
6. Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al. The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between

診断が求められていることを考慮した。実臨床における煩雑性、有用性、確実性などの検討は今後の重要な課題である。

- transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion*. Jan 2009;49(1):13-20.
7. Skeate RC, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol*. Nov 2007;14(6):682-687.
8. Alam A, Lin Y, Lima A, Hansen M, Callum JL. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med Rev*. Apr 2013;27(2):105-112.
9. Nand N, Gupta MS, Bhutani JC, Gupta SP, Sharma M. A comparative study of conventional vs rapid speed of blood transfusion in cases of chronic severe anemia. *Angiology*. Sep 1985;36(9):617-621.

4. 健康危険情報
該当なし。

5. 研究発表

1. 論文

1. Takasaka N, **Araya J**, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, Wakui H, Yoshii Y, Yumino Y, Fujii S, Minagawa S, Tsurushige C, Kojima J, Numata T, Shimizu K, Kawaishi M, Kaneko Y, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa

T, Nishimura S L, Nakayama K, and **Kuwano K**. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of IGF-signaling is involved in the regulation of HBEC senescence. *J Immunol*. 2013 in press

2. **Araya J**, Hara H, **Kuwano K**. Autophagy in the pathogenesis of pulmonary disease. *Intern Med*. 2013;52(20):2295-303..

3. Saito N, Shimizu K, Kawaishi M, **Araya J**, Nakayama K, **Kuwano K**. A survival case of invasive thymoma accompanied by acute fulminant myocarditis. *Respirology Case Reports*. 2013 in press.

4. Hara H, **Araya J**, Ito S, Kobayashi K, Takasaka N, Yoshii Y, Wakui H, Kojima J, Shimizu K, Numata T, Kawaishi M, Kamiya N, Odaka M, Morikawa T, Kaneko Y, Nakayama K, **Kuwano K**. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke induced-bronchial epithelial cell senescence. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 2013 Nov;305(10):L737-46.

5. Kojima J, **Araya J**, Hara H, Ito S, Takasaka N, Kobayashi K, Fujii S, Tsurushige C, Numata T, Ishikawa T, Shimizu K, Kawaishi M, Saito K, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Hano H, Arai S, Miyazaki T, Kaneko Y, Nakayama K, **Kuwano K**. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) expression in alveolar macrophages in COPD. *Respir Res*. 2013 Mar 5;14:30.

6. Kan-o K, Matsumoto K, Inoue H, Fukuyama S, Asai Y, Watanabe W, Kurokawa M, **Araya J**, **Kuwano K**,

Nakanishi Y. Corticosteroids plus long-acting beta2-agonists prevent double-stranded RNA-induced upregulation of B7-H1 on airway epithelium. *Int. Arch. of Allergy and Immunology*. 2013;160 (1):27-36.

7. **Araya J**, Kojima J, Takasaka N, Ito S, Fujii S, Hara H, Yanagisawa H, Kobayashi K, Tsurushige C, Kawaishi M, Kamiya N, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura SL, Kawabata Y, Hano H, Nakayama K, **Kuwano K**. Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013 Jan 1;304(1):L56-69.

2. 解説

1) 桑野和善, 荒屋 潤, 原 弘道
IV 特発性間質性肺炎の病態に関する知見。1. テロメア, 老化
日本胸部臨床 72 巻 増刊号: 2013 年 8 月号

3. 発表

1) Naoki Takasaka, **Jun Araya**, **Kazuyoshi Kuwano**. SIRT6-induced activation of autophagy inhibits CSE-induced bronchial epithelial cell senescence European Respiratory Society International Conference; Barcelona, Spain 2013 (oral presentation)

2) Saburo Ito, **Jun Araya**, **Kazuyoshi Kuwano**. Parkin-mediated mitophagy is involved in cigarette smoke extract (CSE)-induced cellular senescence in

表 1 Toronto 定義 2004年

<p>TABLE 1. Recommended criteria for TRALI and possible TRALI</p> <p>1. TRALI criteria</p> <p>a. ALI</p> <p>i. Acute onset</p> <p>ii. Hypoxemia</p> <p> Research setting: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air</p> <p> Nonresearch setting: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air or other clinical evidence of hypoxemia</p> <p>iii. Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph</p> <p>iv. No evidence of left atrial hypertension (i.e., circulatory overload)</p> <p>b. No preexisting ALI before transfusion</p> <p>c. During or within 6 hr of transfusion</p> <p>d. No temporal relationship to an alternative risk factor for ALI</p> <p>2. Possible TRALI</p> <p>a. ALI</p> <p>b. No preexisting ALI before transfusion</p> <p>c. During or within 6 hr of transfusion</p> <p>d. A clear temporal relationship to an alternative risk factor for ALI</p> <p>(Toward an understanding of TRALI consensus conference 2004)</p>	<p>TABLE 2. Risk factors for ALI*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Direct lung injury</th> <th>Indirect lung injury</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aspiration</td> <td>Severe sepsis</td> </tr> <tr> <td>Pneumonia</td> <td>Shock</td> </tr> <tr> <td>Toxic inhalation</td> <td>Multiple trauma</td> </tr> <tr> <td>Lung contusion</td> <td>Burn injury</td> </tr> <tr> <td>Near drowning</td> <td>Acute pancreatitis</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Cardiopulmonary bypass</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Drug overdose</td> </tr> </tbody> </table> <p>* The incidence of ALI varies considerably among these conditions and may be as high as 40 percent for intensive care unit-related cases of septic shock and aspiration or as low as 2 percent for cases of cardiopulmonary bypass and intensive care unit-related drug overdose. The incidence and mortality of ALI in association with various defined risk factors has been summarized recently.³</p> <p>TABLE 3. Clinical symptoms and/or events observed in some TRALI cases</p> <p>Dyspnea Fever Hypotension Tachypnea Tachycardia Frothy endotracheal aspirate Mechanical ventilation required to support oxygenation Onset within 2 hr of transfusion</p> <p style="text-align: right;">Transfusion 2004;44:1774-1789. ¹</p>	Direct lung injury	Indirect lung injury	Aspiration	Severe sepsis	Pneumonia	Shock	Toxic inhalation	Multiple trauma	Lung contusion	Burn injury	Near drowning	Acute pancreatitis		Cardiopulmonary bypass		Drug overdose
Direct lung injury	Indirect lung injury																
Aspiration	Severe sepsis																
Pneumonia	Shock																
Toxic inhalation	Multiple trauma																
Lung contusion	Burn injury																
Near drowning	Acute pancreatitis																
	Cardiopulmonary bypass																
	Drug overdose																

表 2 International Society of Blood Transfusion (ISBT)による TACO の定義

<p>ISBT definition of TACO</p> <ul style="list-style-type: none"> •Acute respiratory distress •Tachycardia •Increased blood pressure •Acute or worsening pulmonary edema on frontal chest radiograph •Evidence of positive fluid balance <p>TACO is characterised by any 4 of the following occurring within 6 hours of completion of transfusion. An elevated BNP is supportive of TACO.</p>
--