

表 3 TACO の診断基準 (日赤暫定案)

TACO の診断基準 (日赤暫定案) 1. 急性呼吸不全 : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ 又は、$\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air) 2. 胸部 X 線上で肺浸潤影を認める。 3. 輸液・輸血過負荷を認める。 4. 輸血中・輸血後 6 時間以内に発症 5. 血圧上昇 6. 頻脈 7. BNP、NT-proBNP 値を参考とする。 1～4 は必須とする。 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
--

表 4 TACO 診断基準 (暫定案)

TACO 診断基準 (暫定案)

■ 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、肺うっ血像を認める
- D) 容量負荷所見を認める (表 5)

■ 参考所見

- E) TACO 発症の危険因子を認める (表 6)
- F) 肺傷害の指標の上昇を認めない (表 7)
- G) 利尿剤が有効
- 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を認める。(室内気で 5%以上の酸素飽和度低下)。

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。

注 2) 必須項目 A)~D)をみたし、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)をみたし、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 を含む別病態の存在を考慮する。

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

注 5) 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。

注 6) 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。

表 5 容量負荷所見

容量負荷所見	
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. 過呼吸、かつ頻呼吸（>20 回/min）
② 検査所見：	1. BNP >200 pg/ml 2. PCWP >18 mmHg 3. CVP >12 cmH ₂ O 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. 心胸郭比の拡大
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。	

表 6 TACO 発症危険因子

TACO 発症危険因子	
■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：	24 時間以内の水分バランス+2L 以上
③左室機能評価：	③-1. 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）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（CKD の病期分類 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）	すべての各項目に対して（③は 1~3 のそれぞれに）、1 ポイントとし（計 8 ポイント、合計ポイントと TACO のリスクは、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は活動性出血がない場合とする。

表 7 肺障害の指標

肺傷害の指標（別表Ⅲ）

- ① 発熱、CRP、WBC の上昇
- ② 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、上昇がない場合、TACO を支持する。

表 8 TRALI 診断基準（暫定案）

TRALI 診断基準（暫定案）

■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
- 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 9「ARDS 発症の危険因子」）

■参考所見

- G) 48-96 時間以内の改善
- H) 肺傷害の指標の上昇を認める
- I) 利尿剤が無効
- J) 抗白血球抗体の存在
- K) 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を認める。（室内気で 5%以上の酸素飽和度低下）。

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

注 2) 必須項目をすべて満たし、参考所見 G)~I)をすべて、または J)を満たす場合は、TRALI と診断する。

注 3) 必須項目の D)以外を満たし、参考所見 G)~I)のうち 2 項目以上満たす場合は、TRALI を疑う。

注 4) 必須項目の F)以外を満たし、参考所見 G)~I)をすべて、または J)を満たす場合は、possible TRALI とする。

注 5) 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。

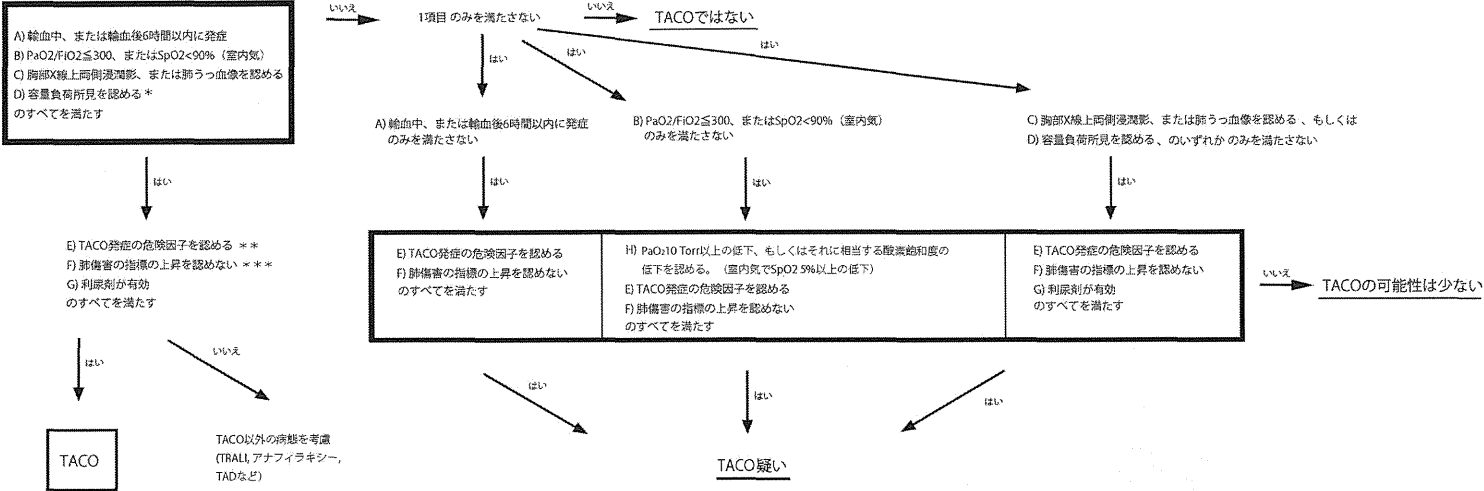
注 6) ARDS は Berlin 定義による。但し、輸血中~輸血後 6 時間以内に PEEP の増減や中止など、呼吸条件を変更した場合は、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 値も変動する可能性があり、正確には判断できない可能性がある。

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 TAD（輸血関連呼吸困難）とする。

表 9 ARDS 発症の危険因子 (ALI/ARDS 診療のためのガイドライン 第 2 版より改変)

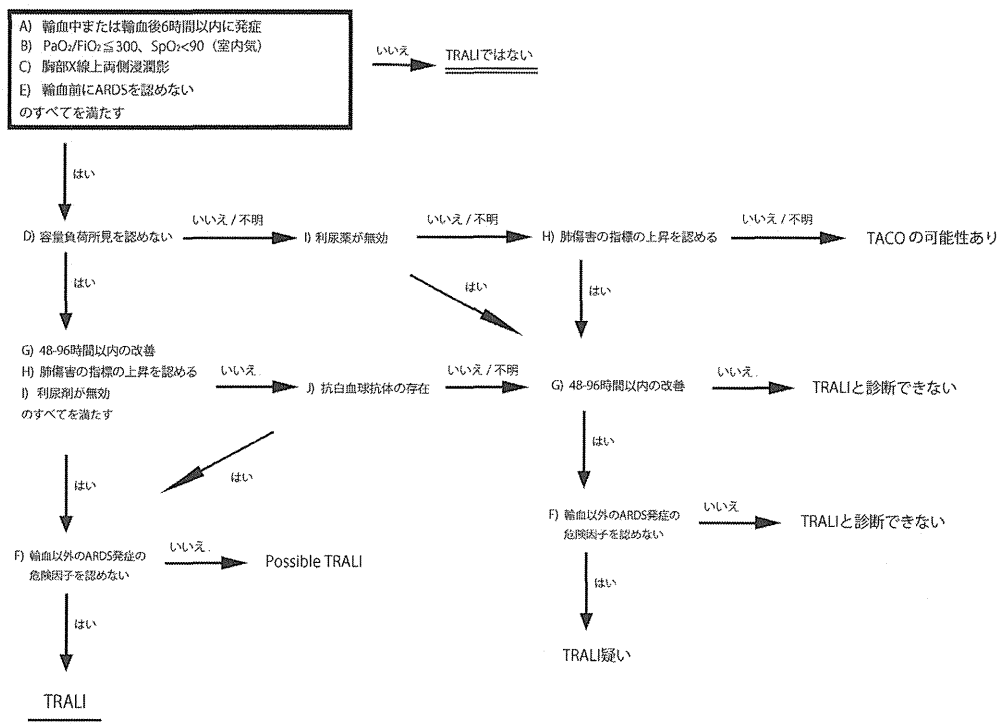
直接損傷	間接損傷
誤嚥	<u>重篤な敗血症</u>
肺炎	ショック
有害物質吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

表 10 TACO 診断のアルゴリズム



補足 * 容量負荷は 表5を参照
*** TACO発症危険因子は 表6を参照
*** 肺障害の指標は 表7を参照

表 11 TRALI 診断のアルゴリズム



補足：D)のみを満たさない場合、PaO₂ 10 Torr以上の低下、または室内気で酸素飽和度が5%以上低下した場合には有意な低酸素血症と考え、他の条件を満たせばTRALI疑いとする。

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. 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.
3. 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.
4. 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 transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion*. Jan 2009;49(1):13-20.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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.

分担研究報告書

心臓疾患の貧血治療と TACO 予防のための戦略

研究分担者：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

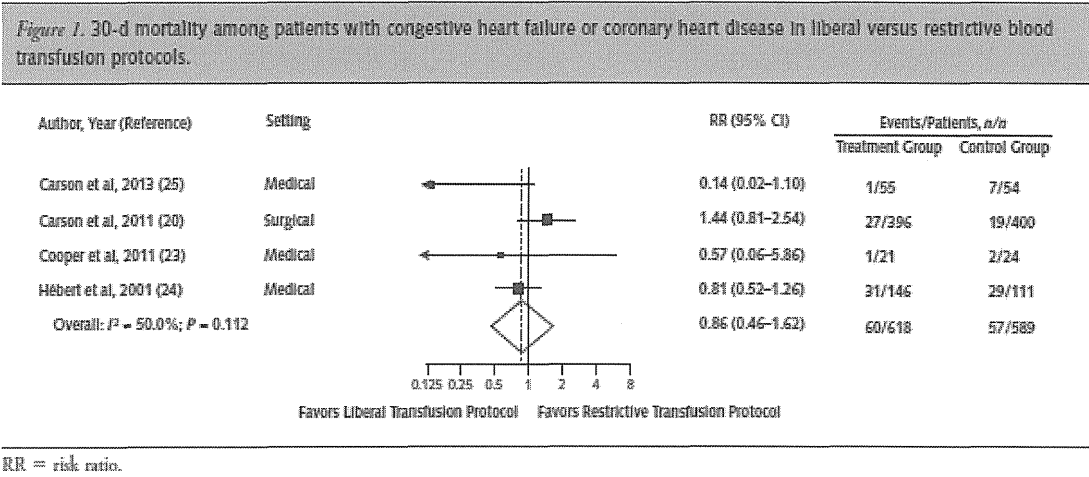
研究要旨

心臓疾患患者に貧血が併存することは極めて多い。貧血治療のために輸血が必要となるケースも多く、TACO (transfusion-associated circulatory overload; 輸血関連循環過負荷) の発生が問題となる。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い。心不全の増悪として治療されることが多く、臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要であると考えられる。また、TRALI と鑑別すべき重要な病態でもある。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おり、輸血医療において TACO の予防は重要である。

1. 心臓疾患患者の貧血治療と TACO

心不全患者のおよそ 1/3 は貧血である。貧血の併存の有無が、心臓疾患による入院期間の長期化や死亡率に関与しているといわれている。しかし、貧血は心不全状態の原因あるいは結果と深くかかわりを持っている。貧血により心不全が増悪することあれば、心不全によって腎機能障害、造血能低下、貧血の進行という場合も考えられる。腎臓機能、エリスロポエチン産生、うっ血による血液希釈、抗凝固療法による消化管出血、慢性炎症による消耗性貧血、鉄の吸収不良などのさまざ

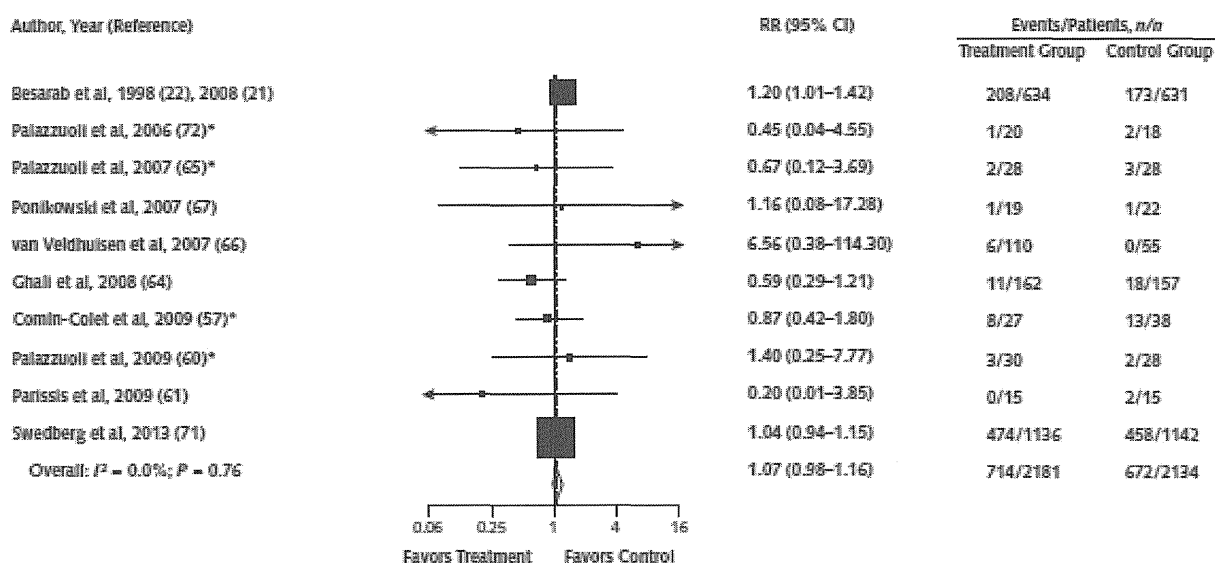
まな要因が貧血おとび心不全の相互に関与している。心臓疾患患者の貧血治療は輸血、鉄剤投与、エリスロポエチン投与などの治療法が選択される。Knsagura¹⁾ らは心疾患患者の貧血治療について以下の様にレビューしている。ヘモグロビン値閾値 10g/dl のリベラル閾値 とより厳格な輸血方針閾値、8g/dl の文献的比較検討している。結論として、リベラルな閾値 (10g/dl) のプロトコールは患者の短期死亡率(30 日)を改善しなかった。(Fig 1)



輸血に関して、全体を通していくつかの報告ではリベラルな輸血(10g/dl)プロトコールは 30 日の短期死亡率を、厳格な輸血プロトコール (閾値 8g/dl) に比較して、低下させることはなかった。(RR,0.94[95 % CI,0.61 to1.42]:I²=16.8%)内科的治療では、厳格輸血は死亡率を低下しなかった。外科治療に伴う周術期では、リベラルな輸血プロトコール(10g/dl)は短期死亡率を低下しない。しかしながら、心血管イベントの発生は厳格輸血(閾値 8g/dl)で起こる可能性がある。周術期においてリベラル輸血プロトコール(10g/dl)は入院中の心筋梗塞の発生率を低下させる。

別の大規模解析では厳格な輸血プロトコール(8g/dl)で心疾患患者の早期死亡率が低下した (RR,0.85[CI,0.70 to 1.03])。また貧血患者に対する鉄剤投与は、日常生活の QOL 改善、運動対応能の改善に効果があった。エリスロポイエチン系の薬剤投与は、中等度の心疾患患者にとってメリットは少なく、深部静脈血栓症など副作用の可能性が高くなる。(Fig 2) エリスロポイエチン系の投与は心疾患の死亡率を改善しない。急性冠疾患の患者には高い閾値での輸血(10g/dl)のベネフィットがあると考えられる。

Figure 2. All-cause mortality among patients with congestive heart failure or coronary heart disease treated with erythropoiesis-stimulating agents versus control treatment.



RR = risk ratio.
* High or unclear risk of bias.

TACO は単に、幼少児患者や高齢者における輸血量の過負荷あるいは輸血速度の過剰による結果なのかどうかはいまだ議論があるところである。また、基礎疾患として軽度の心不全、拡張障害性心不全（いわゆる EF preserved heart failure）があるような場合、心不全の増悪と診断すべきか、TACO と診断すべきか判断に非常に苦慮する。TACO の定義も輸血を契機とした心不全も含めて TACO と定義するのかどうか、種々の報告があるがきわめて不明瞭感がぬぐえない。いちばん最新の定義は C. Andrzejewski²⁾ らによる TABLE 1 であろう。以下そのレビューの概要を紹介する。

それによれば、以下の 6 つの兆候のうち、輸血終了から 6 時間以内に、3 つ以上の新たな兆候の発生あるいは兆候が存在するケースと定義している；

1. 急性の呼吸障害(呼吸困難、起座呼吸、咳嗽)
2. BNP の上昇
3. CVP の上昇
4. 左心不全の兆候
5. 水分・輸液バランスの過負荷
6. 胸部レ線で肺うっ血像

TACO 発生の契機の大部分は、輸血量の過

負荷や輸血速度の過剰が原因であるかもしれない。そして、それらは臨床的に心不全の増悪として治療が開始されていると思われる。個人的には心不全、TACO、TRALI は Fig. 3

のような概念と考える。

心不全を危険因子と考えるのか、TACO が輸血を契機とした心不全状態と考えるかで定義も異なってくるのではないと思われる。

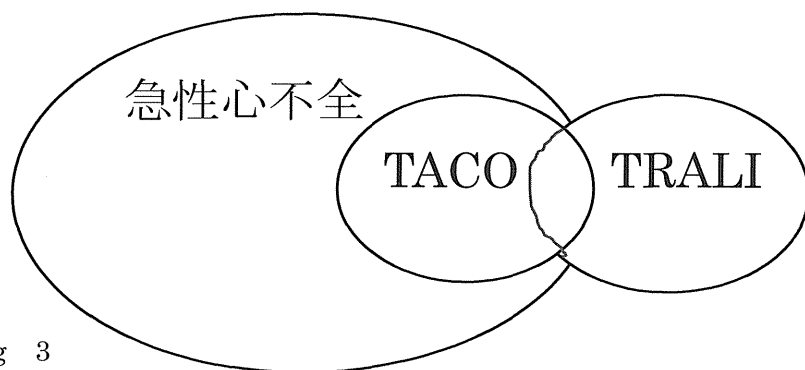


Fig. 3

2. TACO の発生頻度

US Medicare の報告によると 5 つの病院での統計で、整形外科手術（股関節手術）の 1% で TACO が発生した。幼少児患者、高齢者に発生頻度が高く、自己血の輸血でも TACO が発生していた。2000 年から 2004 年のデータでは 1360 例に 1 例の発生率であった。TACO の認識が徐々に高くなるにつれて、報告が増加しこの 3 年間の平均では 1566 例に 1 例の割合で発生している。FFP での発生は頻度が高く 4.8% で 68 例に 1 例ときわめて高い発生率を示している。年齢別では 18~49 歳では 6.9% であるのに対して 60~69 歳では 19.3% の 47783 例の case-control study のデータでは示している。女性、左心不全の既往、透析患者、人工呼吸器管理、昇圧剤の使用、水分バランスの過負荷がリスクファクターとなる可能性があり TACO が一度発生すると病院死亡率が 3 倍になる。2009 年、P.Robinllard³⁾ らによれば TACO 発生症例の平均輸血量は 2.11 単位であった。AABB の推奨輸血速度は RBC 4m l /min , FFP PLT 300ml/hr を推奨している。輸血速度に関する報告は少なく、TACO 発生時の平均輸血速度は 4.5 m l /min でその分布範囲は 0.9ml/min~48ml/min であった。左心不全兆候の患者では TACO の発生が高くなるが、特に抗凝固療法を施行中の急性出血に対する抗凝固療法としての FFP 投与で TACO 発生の危険性が高い。NT-proBNP あるいは BNP 測定は、TACO 発生の参考とはなるが特異的な検査とはならない、直前値と発生直後の二

つの検体のアセスメントは有意義である。

3. TACO へのアプローチ、ベットサイドでの監視の重要性について

TACO を予防するためのアプローチで、輸血治療中のベットサイドの患者観察 “bedside biovigilance” の重要性を強調すべきである。スタッフ教育と患者観察のバイタルサインのモニタリング、および記録が輸血副作用を未然に防ぐあるいは軽減するための要である。TACO の病態は輸血を契機とする心不全の発生と増悪であり、その臨床経過、時間的経過は多層的な病態を示す。非常に軽い前兆、から重症の心不全、生命危機的状态までである。これらの時相の変化は当然ながら輸血前の患者状態、随伴疾患および輸血量・速度によってそれぞれ異なる (Fig. 4)。したがって TACO をより軽症の時点で発見し、治療へと導くことが重要であろう。TACO の症状として TRALI とは異なり、発熱や低血圧はないと思われがちであるが、TACO が疑われた患者の 65% では輸血中に炎症性の反応や発熱が確認された。一般的に輸血によって体温は 0.6~0.8 度程度上昇する。これはカナダ、ケベック州の輸血サーベイランスでも証明されている。体温上昇と炎症反応のある患者であっても、TACO を除外してはいけない。

4. TACO の治療

TACO と診断されたら、可及的速やかに①輸血を停止する。②そのほか維持輸液も停止する。③呼吸状態を確認し必要があれば呼吸サポート（酸素投与、マスクサポート、気管内挿管、人工呼吸器管理）を開始する。④利尿剤の投与、循環動態の不安定な患者では慎重に投与しなければならない。透析が有効となる場合もある。TACO の前兆あるいは軽症の場合でも、輸血を再開しないほうがよい。

5. TACO を未然に防ぐために

①輸血の必要性と水分バランスについて検討する。

②TACO 発生の high-risk 患者（慢性心不全、腎不全 など）であるかどうか 担当医、担当ナースが検討する

③ガイドラインに沿った輸血速度と輸血量とする。

④輸血は 1 単位ずつ行い、複数単位の連続輸血を避ける。

⑤輸血時利尿剤投与の検討。

当然ながら、輸血中の患者観察と輸血後のベットサイドの観察が重要である。それに加

えて、電子カルテを使用している施設であれば、輸血時に担当医、担当 Ns に対して、リアルタイムにコンピューター支援下のアラート（TACO alert）Fig 5 を表示することも大きな助けになるであろう。

6. まとめ

以上から、TACO 発生を予防するための戦略は

1. 臨床医、ナーススタッフの輸血副作用に対する啓蒙と教育。
2. 電子カルテ上でのコンピューターサポート、ハイリスク患者に対する“TACO アラート”システムの活用。
3. 輸血中のベットサイドでの注意深い患者観察。
4. 輸血製剤の使用を最小限でゆっくりと投与する。
5. 同時輸液量の削減。
6. 1 単位ごとの輸血、連続複数単位製剤の使用を避ける。
7. ハイリスク患者では、予防的あるいは治療的な利尿剤投与を検討する

TABLE 1

Case definition* and pathogenesis	Diagnosis and patient risk factors
New onset or exacerbation of three or more of the following within 6 hr of cessation of transfusion: • Acute respiratory distress (dyspnea, orthopnea, cough); • Elevated BNP; • Elevated CVP; • Evidence of left heart failure; • Evidence of positive fluid balance; • Radiographic evidence of pulmonary edema. Severity ratings*: nonsevere, severe, life-threatening, death, not determined; Imputability*: definite, probable, possible, not determined, doubtful, ruled out. *Centers for Disease Control National Healthcare Safety Network Biovigilance Module. January 2013 Pathogenesis: Increased hydrostatic pressure in the pulmonary blood circuit leading to extravascular fluid accumulation in the lungs.	Transfusion recipients unable to effectively physiologically process a HT FC due to either high infusion rates and/or volumes or an underlying cardiac, renal, and/or pulmonary pathology. Signature features include dyspnea, orthopnea cyanosis, rales, tachycardia, cough, headache, increased BP, hypoxemia, CXR consistent with pulmonary edema. Risk factors include but are not limited to cardiac or renal dysfunction; younger and advanced aged patients; female sex; severe anemia (i.e., expanded plasma volume); positive fluid balance; and HT involving multiple products including plasma and PLTs. TACO is common (perhaps approx. 1% of transfusions) and significantly impacts recipient outcomes. Need for patient transfer to higher acuity care settings, longer lengths of stay, and fatal outcomes recognized. TACO remains underreported, in part due to inconsistent definitions, recognition bias of only most severe cases, and the lack of a gold standard diagnostic test. NP hormone levels may be of value.¹² No single sign, symptom, or laboratory test pathognomonic for TACO.

BP = blood pressure; CXR = chest X-ray.

Fig 4

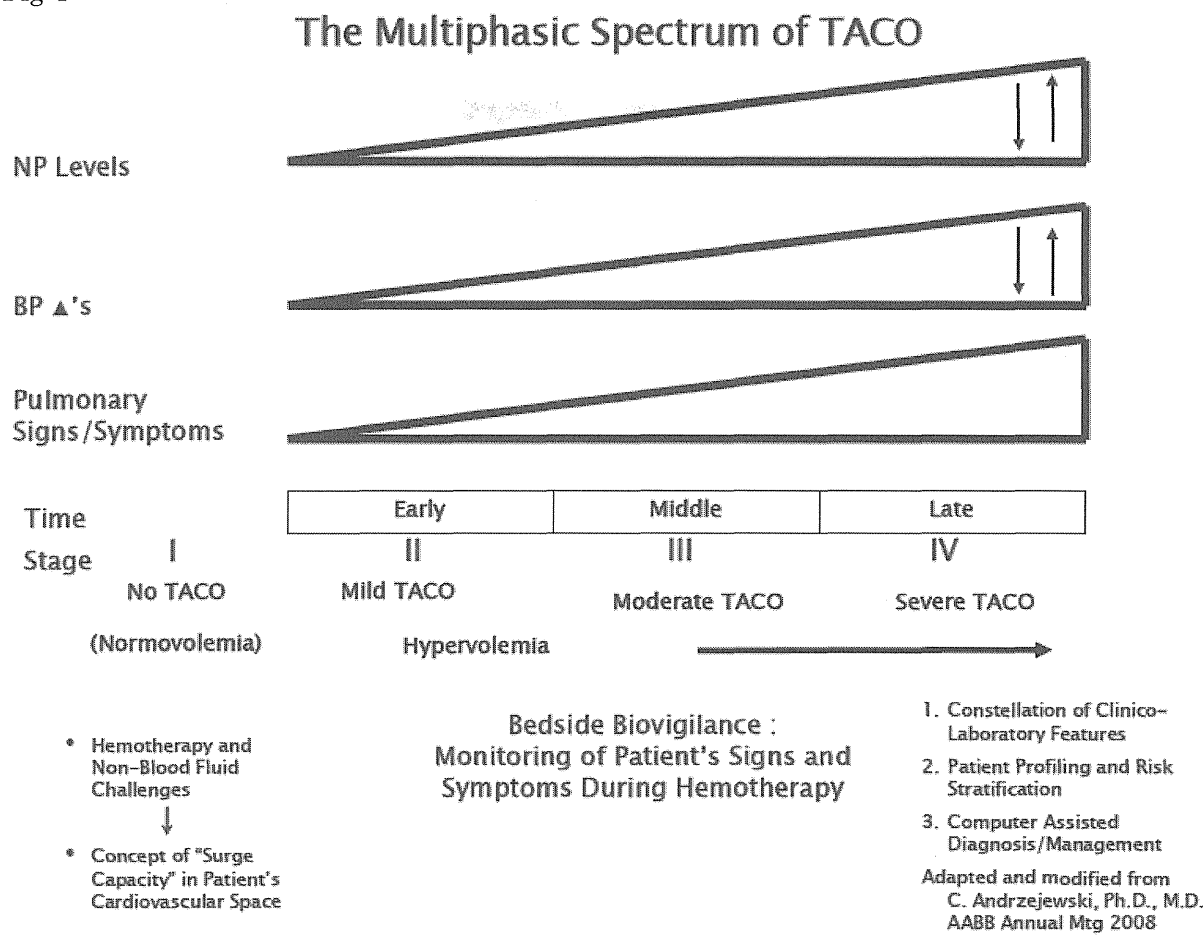
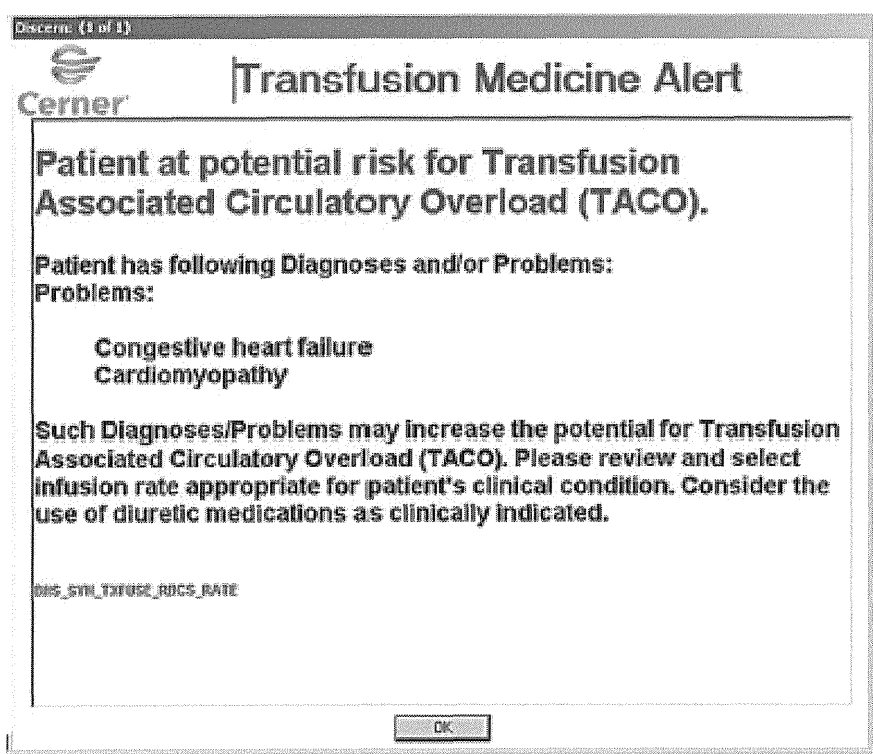


Fig 5



7. 引用文献

1. Kansagara D, Dyer E, Englander H, Fu Rongwei Freeman M, Kagen D. Treatment of anemia in patients with heart disease. *Ann Intern Med.* 159; 746-757, 2013
2. Andrzejewski Jr C, Casey M.A, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 53; 3037-3047, 2013
3. Robillard P, Itaj K, Chapdelaine A. Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO): The new leading cause of transfusion-associated fatalities reported to the Québec Hemovigilance System. Available from: TACO-data-2000-2008-Poster-ISBT-2010.

8. 発表

論文

1. 塩野則次, 渡邊善則：末梢動脈疾患での使い方、プロスタグランディン製剤. *内科* 112, 541-544, 2013
2. Shiono N, Fujii T, Kawasaki M, Ookuma S, Sasaki Y, Katayanagi T, Masuhara H, Tokuhiko K, Ozawa T, Horie A, Sekiya H, Watanabe Y. Frequency of detection of oral pathogenic

bacteria in patients undergoing surgery for infectious endocarditis: Is blood exposed to oral bacteria on a daily basis? *J Clin Exp Cardiology (an open access journal)* 4:7, 2013 (DOI:10.4172/2155-9880.1000254)

3. 益原大志、藤井毅郎、徳弘圭一、小山信彌、佐々木雄毅、片柳智之、大熊新之助、片山雄三、布井啓雄、小澤司、塩野則次、渡邊善則. 血管外科における人工合成ペプチド止血剤 (TDM-621) の使用経験-基礎実験と臨床応用- 血管外科、32、13-17、2013
学会発表

1. Shiono N, Fujii T, Katayanagi T, Ozawa T, Kawasaki M, Horie A, Sekiya H, Watanabe Y. Circulating blood is frequently exposed to periodontal bacteria. 3rd International Conference on Clinical & Experimental Cardiology. Chicago, UAS. 2013 4.16

2. 小澤司、塩野則次、片柳智之、佐々木雄毅、大熊新之介、原真範、藤井毅郎、中山智孝、小島靖子、三井一賢、小原明、佐地勉、与田仁志、渡邊善則、小山信彌：AML を合併した Down 症、C-AVSD に対するクジラ型パッチ・人字型縫合を用いた two-patch 法. 私のこだわりの手術手技: Complete AVSD に対する術式. 第 43 回の本心臓血管外科学会学術総会、東京、2013.2 月

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
分担研究報告書

研究課題

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

研究分担者 藤井 康彦 山口大学医学部附属病院輸血部副部長

(研究要旨)

日本赤十字血液センターに報告されていない輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO) 症例の状況を把握するために、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。重篤な症例報告表には TRALI として 12 例が記載されたが、すべて「日赤報告あり」と回答があった。TACO として記載された 11 例中 8 例で「日赤報告あり」と回答があり、「日赤報告なし」1 例、不明 2 例であった。TACO の日赤未報告例は典型例 1 例のみであり、輸血部門へ報告が必要であることを周知しなければならない。

A. 研究目的

輸血関連急性肺障害 (TRALI) については副作用知識の普及とともに、日本赤十字血液センターへの自発報告数が増加した。しかし、報告のための書類作成等が煩雑であるなどの理由で、報告率が低い傾向があった。一方、輸血関連循環過負荷 (TACO) に関しては、過剰な輸血により肺水腫が生じることは以前より知られていたが、TACO という名称の輸血副作用であるとの認識に乏しい状況であった。

本分担研究で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ことを目的とした。

B. 方法

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。

C. 結果

1. 調査回答率

平成 24 年度血液製剤使用実態詳細調査のアンケート依頼施設は主として病床数 300 以上の 1074 施設であり、745 施設 (69.37%) から回答があった。

2. 症例数のみの質問項目

TRALI(23 例)、TACO(16 例)の症例数のみの報告があった。(Table 1-1, Table 1-2)

Table 1-1 TRALI（症例数のみ報告）

		施設数	合計値
「(1)ある」場合、症例数 (症例／年)	1～299 床		
	300～499 床	8	9
	500 床以上	11	14
	全体	19	23

質問内容：過去 1 年間（2012 年 1 月～2012 年 12 月）に輸血関連急性肺障害(TRALI)を経験されましたか（疑い例も含む）

Table1-2 TACO（症例数のみ報告）

		施設数	合計値
「(1)ある」場合、症例数 (症例／年)	1～299 床		
	300～499 床	5	6
	500 床以上	10	10
	全体	15	16

質問内容：過去 1 年間（2012 年 1 月～2012 年 12 月）に輸血関連循環過負荷(TACO)を経験されましたか（疑い例も含む）

3. 重篤な副作用症例報告表に記入された事例

1) TRALI（12 例）

全例（12 例）で「日赤報告あり」と回答があった。しかし、日赤により「TRALI が否定された」と回答があった事例が 3 例、確定診断例 1 例（リンパ球交差適合試験陽性）とコメント欄に記載されていた。本アンケート調査では TRALI の日赤判定結果の質問項目はなかった。

心拡大を認めると記載されたのは 2 症例であった。NT-proBNP が輸血前高値とコメント欄に記載されたのは 1 症例であった。本アンケート調査では NT-proBNP の日赤測定値を記入する質問項目はなかった。また、SpO₂ の低下を認めるが、肺

水腫がない 2 症例が TRALI の項目で記入されていた。

2) TACO（11 例）

11 例中 8 例で「日赤報告あり」と回答があり、「日赤報告なし」1 例、不明 2 例であった。1 症例で TRALI として日赤に副作用調査の依頼を行ったが、「TRALI 否定」とコメント欄に記載された。

心拡大を認めると記載されたのは 5 症例であった。NT-proBNP が輸血前高値とコメント欄に記載されたのは 1 症例であった。また、SpO₂ の低下を認めるが、肺水腫がない 1 症例が TACO の項目で記入されていた。症例 6 は「血压 148/87→213/122、脈拍 86→130、SpO₂ 96→80」の

変化を認め典型的な TACO 症例であるが、「日赤への報告なし」回答されている。

(Table 2-1, Table 2-2, Table 2-3 参照)

D. 考察

TRALI、TACO の症例数のみの質問項目では、回答内容の確認ができないため、重篤な症例報告表に記載された症例の解析が有用と思われる。

平成 24 年度血液製剤使用実態詳細調査では、TRALI として呼吸困難、SpO₂ 低下を認める症例が肺水腫を認めない 2 症例が報告されている。国際輸血学会のヘモビジランス委員会では輸血に関連する呼吸困難として「輸血関連呼吸困難」、Transfusion-associated dyspnea (TAD) というカテゴリーを用意している(Figure 1)。前述の 2 症例は TAD とアレルギー反応のいずれかに相当する症例ではないか推測される。NT-proBNP が輸血前より高値の症例では潜在的な心不全として「TRALI ではない」と判定されるケースが多いと思われる。しかし、TACO の定義も現時点で統一された見解がないため、肺水腫を認めた症例であっても、日赤判定にて「TRALI ではない」とされた症例がすべて TACO とは診断されないことになる。肺水腫を認め「TRALI ではない」とされた症例は、TACO か TAD のいずれかに分類される可能性が高い。

TACO については日赤未報告例が集積されることを期待したが、典型例 1 例のみであった。日赤に副作用報告された症例はほとんどの症例が TRALI と報告されたと思われる。輸血・輸血の過剰により心不全の悪化・肺水腫の生じることは、

一般臨床医も認識している。しかし、このような病態が輸血副作用との認識はほとんどなく、輸血部門、血液センターへの副作用報告は、ほとんど行われなと思われる。輸血療法の安全性向上のためには TACO が輸血副作用であり、輸血部門へ報告が必要であることを周知しなければならない。

E. 結論

TRALI 以上に TACO の副作用調査への報告率が低い可能性が明らかとなった。TACO が輸血副作用であり、輸血部門へ報告が必要であることを周知しなければならない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤井康彦 輸血関連急性肺障害、臨床検査 2013(Vol. 57 No. 8), 893-898

2) 友田豊, 東谷孝徳, 遠藤輝夫, 小野智, 金光靖, 岸野光司, 国分寺晃, 児玉建, 竹ノ内博之, 寺内純一, 石井規子, 寺西節子, 西野主眞, 久田正直, 湯本浩史, 万木紀美子, 佐藤進一郎, 紀野修一, 藤井康彦, 大戸斉 冷式抗体保有患者への対応抗原陽性赤血球製剤輸血:多施設共同研究による冷式抗体の臨床的意義の評価 日本輸血細胞治療学会誌 2013, 59(5): 733 -739.

2. 学会発表

1) Fujii Y, Shimodaira S, Tasaki T, Asai T, Matsuzaki K and Inaba S: PRACTICAL GUIDE TO PREVENT TRANSFUSION ERRORS IN

HOSPITALS (24th International

Congress of the ISBT meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 26 December 1-4 , 2013) (Vox. Saguinis Supplement 2 105; 48, 2013)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

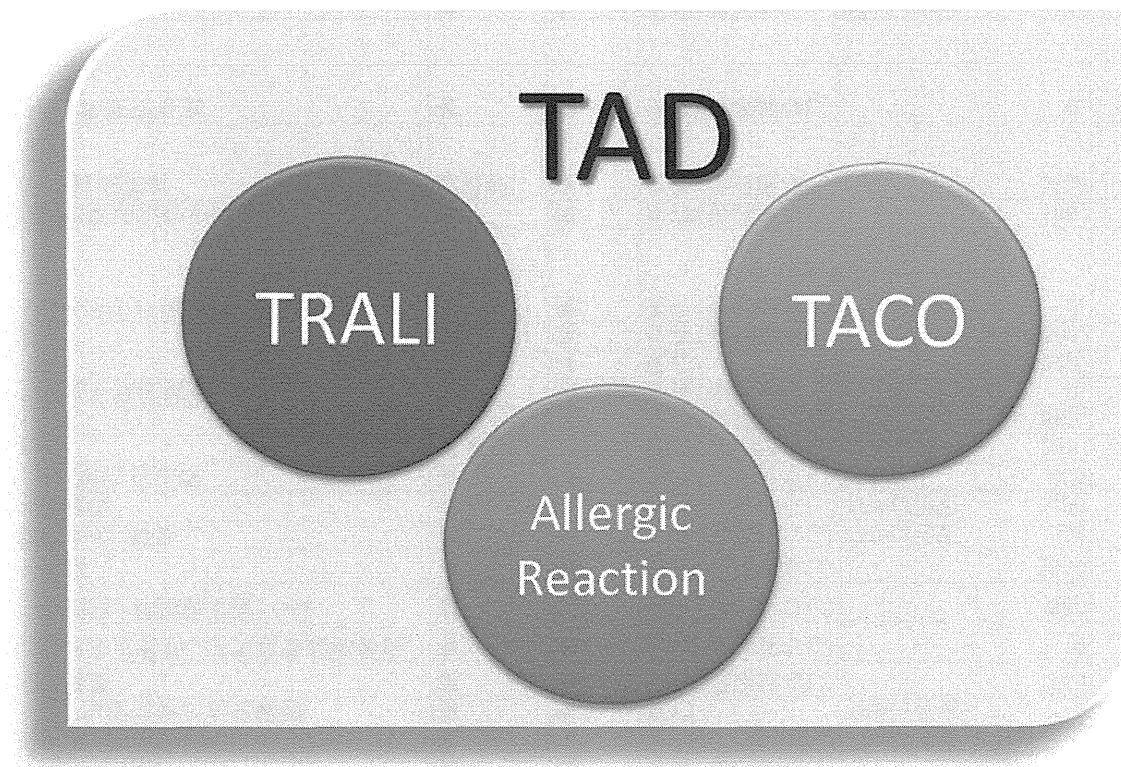


Figure 1 Transfusion associated dyspnea (TAD)

TAD is characterized by respiratory distress within 24 hours of transfusion that does not meet the criteria of TRALI, TACO, or allergic reaction. Respiratory distress should be the most prominent clinical feature and should not be explained by the patient's underlying condition or any other known cause.

(PROPOSED STANDARD DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE OF NON INFECTIOUS ADVERSE TRANSFUSION REACTIONS, ISBT Haemovigilance working party, June 2013)

Table 2-1 TRALI, TACO症例報告詳細

副作用	症例	原疾患	日赤報告	厚生労働省直接報告	転帰	日赤判定	赤血球輸血量(mL)	凍結血漿輸血量(mL)	血小板輸血量(mL)	副作用発現時間
TRALI	1	再生不良性貧血	有	無	生存(後遺症なし)		0	0	200	150
TRALI	2	AML	有	無	生存(後遺症なし)		0	0	200	120
TRALI	3	右上腕骨病的骨折	有	無	生存(後遺症なし)		280	0	0	102
TRALI	4	急性骨髄性白血病	有	無	生存(後遺症なし)		280	0	0	480
TRALI	5	肺小細胞癌、肺結核	有	無	生存(後遺症あり)	TRALI確定	0	0	200	70
TRALI	6	肺胞出血、血栓性微小血管障害	有	無	死亡	TRALI否定	0	300	0	20
TRALI	7	多発性骨髄腫	有	無	生存(後遺症なし)		140	0	0	10
TRALI	8	右大腿骨転子部骨折、左大腿骨頸部骨折	有	無	生存(後遺症なし)		10	0	0	5
TRALI	9	絞扼性腸閉塞、腎機能障害、OMI	有	無	生存(後遺症なし)		560	0	0	240
TRALI	10	多発性外傷	有	無	生存(後遺症なし)		3360	1680	0	360
TRALI	11	腭頭部癌術後、再発	有	無	生存(後遺症なし)	TRALI否定	560	0	0	60
TRALI	12	腹部大動脈瘤	有	無	生存(後遺症なし)	TRALI否定	1400	450	1000	120
TACO	1	急性リンパ球性白血病	有	有	生存(後遺症なし)		560	0	200	120
TACO	2	皮膚筋炎	記載なし	記載なし	生存(後遺症なし)		280	0	0	210
TACO	3	乳がん	有	無	生存(後遺症なし)		560	0	200	45
TACO	4	特発性再生不良性貧血	有	無	生存(後遺症なし)		0	0	50	30
TACO	5	MDS-RA	有	有	死亡		280	0	0	646
TACO	6	食道癌	無	無	生存(後遺症なし)		560	0	0	180
TACO	7	カサバツハ・メリット症候群、脾血管腫、DIC	有	無	生存(後遺症なし)		0	0	200	120
TACO	8	人工股関節置換術後のゆるみ	有	無	生存(後遺症なし)		140	0	0	180
TACO	9	胃潰瘍 2型糖尿病	記載なし	有	生存(後遺症なし)		480	0	0	270
TACO	10	肺胞出血、急性腎不全	有	無	生存(後遺症なし)		0	3150	0	320
TACO	11	肝細胞癌	有	無	生存(後遺症なし)	TRALI否定	560	480	0	120