

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は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. 緒言

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) PaO₂/FiO₂ < 300、SpO₂ < 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) 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(室内気)を挙げた。これは SpO₂ が 95% 以上であれば SpO₂ 2%以上の低下、SpO₂ が 94% 以下であれば SpO₂ 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。

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。

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にあり、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 1 L 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。
- 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。
- 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) PaO₂/FiO₂ < 300、SpO₂<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、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。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にあり、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) 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）：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。

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 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 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

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 human bronchial epithelial cells (HBEC). European Respiratory Society International Conference; Barcelona, Spain 2013 (poster presentation)

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: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, or $SpO_2 < 90\%$ on room air</p> <p> Nonresearch setting: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ or $SpO_2 < 90\%$ 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>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>	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																
<p>(Toward an understanding of TRALI consensus conference 2004)</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>Transfusion 2004;44:1774-1789. ¹</p>																

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>
--

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 : PaO₂/FiO₂ 300mmHg 又は、SpO₂ < 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) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 、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	
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）
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．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
年齢： 3 歳以下、または 70 歳以上
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
左室機能評価： -1．急性心筋梗塞後(4 週間以内) -2．胸部 X 線（輸血前 8 時間以内）心拡大、または胸水貯留 -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）
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
輸血速度： > 5ml/kg/hr
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（ 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) は活動性出血がない場合とする。

表 7 肺障害の指標

<p>肺傷害の指標（別表）</p> <p>発熱、CRP、WBCの上昇</p> <p>SP-D及びKL-6の上昇</p> <p>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）。</p> <p>注2）肺傷害の有無は、～を総合して評価し、上昇がない場合、TACOを支持する。</p>

表 8 TRALI 診断基準（暫定案）

<p>TRALI 診断基準（暫定案）</p> <p>必須項目</p> <p>A) 輸血中、または輸血後 6 時間以内に発症</p> <p>B) $PaO_2/FiO_2 < 300$、または $SpO_2 < 90\%$（室内気）</p> <p>C) 胸部 X 線上両側浸潤影</p> <p>D) 容量負荷所見なし</p> <p>E) 輸血前に ARDS を認めない</p> <p>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」）</p> <p>参考所見</p> <p>G) 48-96 時間以内の改善</p> <p>H) 肺傷害の指標の上昇を認める</p> <p>I) 利尿剤が無効</p> <p>J) 抗白血球抗体の存在</p> <p>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）。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、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。</p> <p>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。</p>

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 肺炎 有害物質吸入 肺挫傷 溺水	重篤な敗血症 ショック 多発外傷 熱傷 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

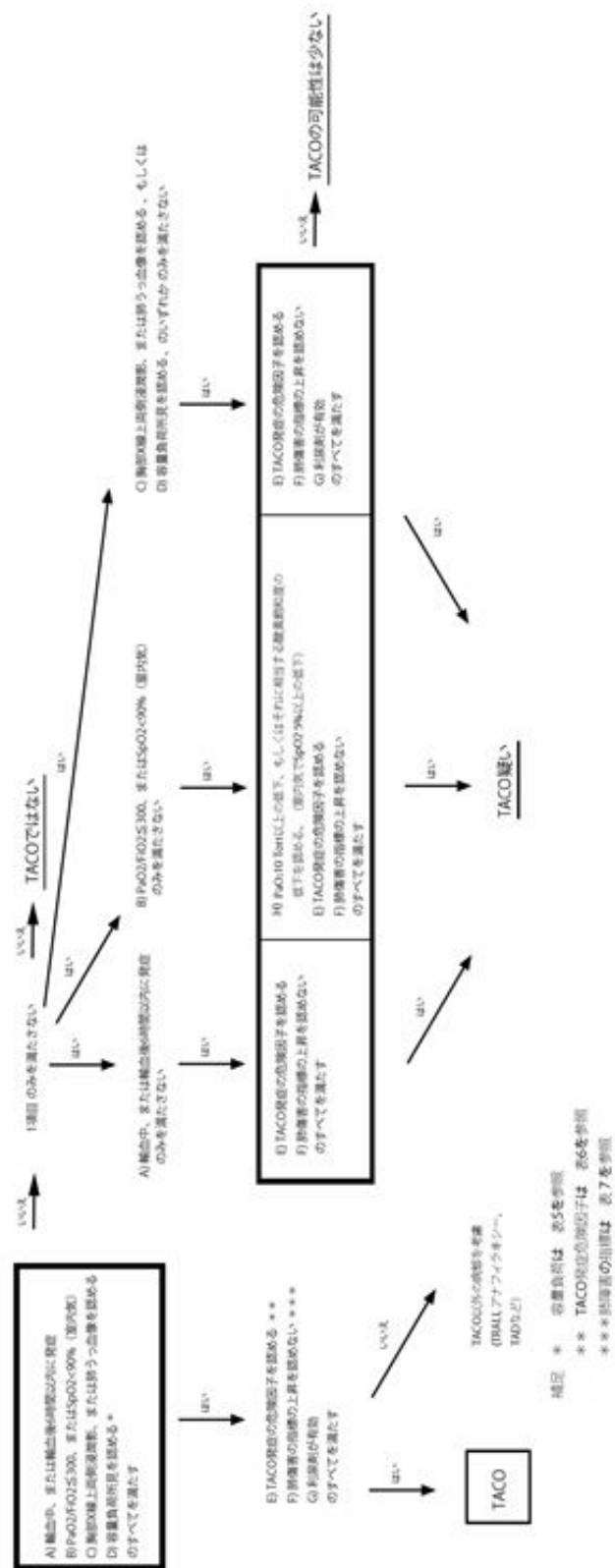
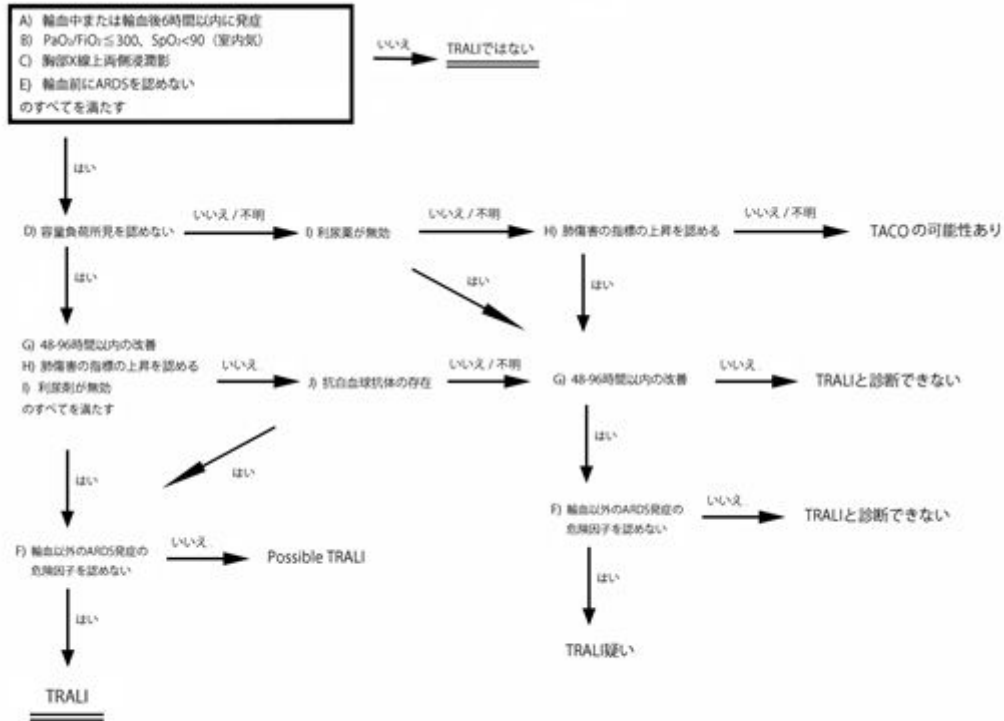


表 11 TRALI 診断のアルゴリズム



補足：E)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.