

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
- 平成 24 年度血液製剤使用実態詳細調査報告書より -

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）

Table 1-2 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「血圧148/87 213/122、脈拍86 130、SpO₂96 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、ほとんど行われなれないと思われる。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

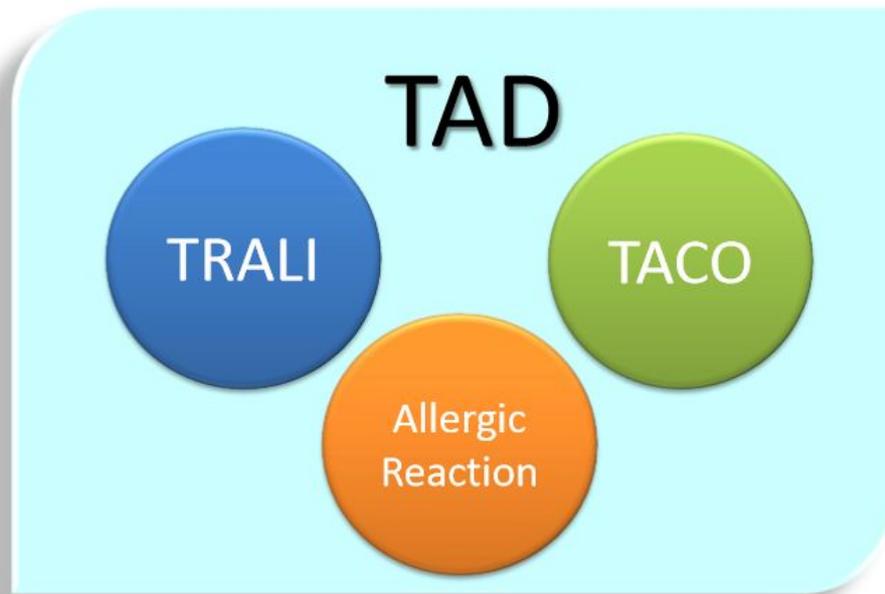


Figure 1 Transfusion associated dyspnea (TAD)

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、左大腿骨頭部骨折	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	脾頭部癌術後、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

Table 2-2 TRALI, TACO症例報告詳細

症例	SpO ₂ の変化	酸素投与	血圧変化	脈拍の変化	発熱の有無	肺水腫	肺水腫(詳細)
TRALI 1			(-)	(-)	(-)	有	
TRALI 2	146.4→105.3	0 → 5 l	127/75 → 179/85	93 → 107	36.8→37.5	有	すりガラス陰影
TRALI 3	100%→80%		(-)	(-)	(-)	有	気管内チューブ肺水腫様液体
TRALI 4	60	10L	88→173	72→116	36.6→38.6	有	両側性
TRALI 5	96→70	15L	106/66→152/81	95→150	37.0→38.6	有	肺うっ血あり
TRALI 6	(-)		128/78→86/56		(-)	有	びまん性の透過性低下
TRALI 7	95→76	0→3→10→15L	154/83→237/13	95→131	(-)	有	両側びまん性浸潤影
TRALI 8	90→80		100→70	(-)	(-)	無	
TRALI 9	98.9→91.8	マスク10L/min	123/51→164/60	80→108	(-)	無	
TRALI 10	95	FiO ₂ 0.35	(-)	(-)	38	有	
TRALI 11	95→93	0→3L/分マスク	(-)	74→135	36.7→38.4	有	両側性浸潤影
TRALI 12	100→90台	挿管中→FiO ₂ 0.6	(-)	(-)	(-)	有	左右上葉～中葉透過性低下
TACO 1	99.6→92.3	10 l/min	98→68	144→130	(-)	有	
TACO 2							
TACO 3	99→81	人工呼吸管理	100→70	(-)	(-)	有	両側性
TACO 4	95→87		(-)	51→60～70	(-)	無	
TACO 5	→70	0L→RM 15L	121/58→183/97	122→140	37→38.4	有	両側上葉までうっ血像強く
TACO 6	96→80		148/87→213/122	86→130	(-)	有	
TACO 7	99→100%→85%	吹きつけ15リットル	115/73→140/88	100→120	(-)	有	
TACO 8	(-)		(-)	(-)	(-)	有	左肺
TACO 9	98→73	O ₂ 5L/min	116/64→137/83	105→125	(-)	有	片側性浸潤影
TACO 10	95%→84%	2l/m→5l/m	136/61→150/86	98→120	36.6→38.3	有	浸潤影あり(両側性)
TACO 11	99.3→92.5	FiO ₂ 50%→マスク8L	(-)	120→103	(-)	有	両側性浸潤影

Table 2-3 TRALI, TACO症例報告詳細

副作用	症例	心拡大	心拡大(詳細)	NT-proBNP(pg/mL)	輸血前後の水分バランス	製剤顆粒球抗体	製剤HLA抗体	患者血液中HLA抗体
TRALI	1	無				(-)	(-)	(-)
TRALI	2	有				(-)	(-)	IgM性
TRALI	3	無				(-)	(-)	(-)
TRALI	4	有	CTR 49%→55%			未検査	未検査	(-)
TRALI	5	無				(-)	class I、class II 抗体陽性	(-)
TRALI	6	有	CTR 50%→60%			未検査	未検査	(-)
TRALI	7	無			in/outは1854/1650	(-)	(-)	class I 陰性、class II 陽性
TRALI	8	無				未検査	未検査	(-)
TRALI	9	無				未検査	(-)	(-)
TRALI	10	無				(-)	(-)	(-)
TRALI	11	無		輸血前1111.0pg/ml	輸血前高度の脱水	(-)	class I 陽性	(-)
TRALI	12	無				未検査	未検査	class I 陽性
TACO	1	有		輸血前5.300pg/ml		(-)	陽性	(-)
TACO	2							
TACO	3	有	CTR58%			未検査	未検査	(-)
TACO	4	無				未検査	未検査	陽性
TACO	5	有	CTR評価困難			未検査	未検査	未検査
TACO	6	無				未検査	未検査	未検査
TACO	7	無			前日:輸血360ml、輸液480ml、尿量948ml→当日:輸血200ml、尿量1275	(-)	(-)	(-)
TACO	8	有	CTR55%→64%			(-)	(-)	(-)
TACO	9	有	58.0%(立位)⇒52.4%(臥位)		輸血量500ml+輸液量700~1000ml⇒尿量 500ml	(-)	(-)	(-)
TACO	10	無			前日:輸液300ml、当日:輸血3500ml、輸液300ml、翌日:輸液300ml(ECOM除水)	未検査	未検査	未検査
TACO	11	無		88→834pg/ml	IN6880ml/OUT900ml	(-)	(-)	class I、class IIともに陽性