

201427005A

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田崎哲典

平成 27 (2015) 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 3
田崎哲典
- 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

II. 研究分担者報告

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 17
ついて（第3報）
田崎哲典、岡崎仁、塩野則次、名取一彦、中島文明
佐竹正博、矢野真吾、相羽恵介、長谷川智子
2. 研究班作成の TRALI、TACO の診断指針を利用し血液センターに 24
報告された副作用症例の解析
岡崎 仁、梶本昌子、中島文明、佐竹正博
3. 輸血関連循環過負荷（TACO）発症に関する国際比較と診断基準に 31
よる比較
稲田英一
4. ALI/ARDS の最近の知見 —輸血関連 ALI を視点に— 44
桑野和善、荒屋 潤
5. 急性冠動脈症候群（ACS）における輸血トリガーと TACO 52
塩野則次
6. TRALI、TACOのわかり易い教育資材の作成 65
藤井康彦
7. 輸血療法によるSpO₂の変化に関する後方視的検討 73
名取一彦

III. 研究協力者報告

1. 輸液および輸血過負荷にともなう呼吸機能の低下 血性ショックの影響..... 79
—TACO（Transfusion associated circulatory overload）—
飯島毅彦、近藤良一、井戸田佳史、増田陸雄、寺西麻依
小平貴博、小林直樹、松橋美佳、津野寛和、岡崎 仁
2. 平成26年度抗白血球抗体報告書 82
中島文明

■ 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	順天堂大学大学院医学研究科 麻酔科学講座
	桑野和善	東京慈恵会医科大学 内科学講座 呼吸器内科
	荒屋 潤	東京慈恵会医科大学 内科学講座 呼吸器内科
	塩野則次	東邦大学医療センター大森病院 輸血部
	藤井康彦	山口大学医学部附属病院 輸血部
	名取一彦	東邦大学医療センター大森病院 内科学講座 血液・腫瘍科
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
	相羽恵介	東京慈恵会医科大学 内科学講座 腫瘍・血液内科
	矢野真吾	東京慈恵会医科大学 内科学講座 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
	長谷川智子	東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部

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. 輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI) と、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。3年目は、ガイドライン初案について、パブリックコメントを日本輸血細胞治療学会誌において求め、また実際の症例を対象に検討を重ね、最終案を策定し、同学会誌に投稿した (同会誌61 (3) に掲載予定)。
2. 血液製剤中の白血球抗体が有意に副作用を惹起させるかについては、現時点では、明言できず、両者の相関について、前向きに有意な関連を示すには、相当数の症例に対し、多角的な評価が必要と思われた。(研究代表者 田崎)
3. TACOについての研究班ガイドラインの特徴は、循環過負荷の判断をスコア化することで、日赤基準やISBTの国際基準に比し、判断を客観化させるという点にある。しかし、判断基準となる情報が不足しているとスコアに反映されず、十分な評価が難しくなるというデメリットが生ずる。従って、輸血を行う施設に対し、正しい輸血管理の啓蒙が必要である。(研究分担者 岡崎)
4. TACO発症に関する国際比較では、コミュニケーションエラーの関与が示唆されており、TACOのガイドラインを更に精度の高いものにしていく上でのkey wordになると考えられた。(研究分担者 稲田)
5. TRALIやTACOの診断において、発症時間や間接的障害を証明するバイオマーカーの意義、血液製剤中の白血球抗体の役割などが提示された。また、ARDSの定義の変更に伴い、TRALIも用語、定義含めた変更についての再検討が提案された。(研究分担者 桑野、荒屋)
6. 「心機能と輸血のトリガー」を急性冠動脈症候群患者で検討した結果、低心機能患者では輸血のトリガーが高値になる傾向が認められた。(研究分担者 塩野)
7. 日本輸血・細胞治療学会タスクホース委員会と協力し、TRALI, TACO のイラストを多用したわかり易い教育資料 (ガイドブック) を企画し作成した。(研究分担者 藤井)
8. 輸血前後のSpO₂の評価から、本邦の輸血の安全性が再確認できた。(研究分担者 名取)
9. 豚を用い出血を先行させ、それに過剰輸血で肺傷害が起こり易いかを検討した。その結果、心拍出量や呼吸機能への影響、共に差は認められなかった。(研究協力者 飯島)
10. 女性ドナー由来血小板製剤におけるHLA抗体の保有率は11.3% (70/601) であった。ドナーの抗体特異性と患者HLA型がペーパークロスマッチで一致していた症例に対し、実際に患者細胞を用いて検査したところ、必ずしも陽性とはならなかった。また、診療録でも明らかに副反応が生じたとの確証は得られなかった。(研究協力者 中島)

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主任教授

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准教授

塩野則次

東邦大学医療センター大森病院輸血部部長

藤井康彦

山口大学医学部附属病院輸血部副部長

名取一彦

東邦大学医療センター大森病院内科学講座血液・腫瘍科准教授

A. 緒言

呼吸障害を主訴とする輸血副作用の中でも特に、輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI) と輸血関連循環負荷 (transfusion-associated circulatory overload; TACO) は、治療や予防法が異なること、医薬品副作用被害救済制度の適応を巡って問題となりうることから、正しい鑑別が求められる。平成24年より厚生労働省の研究班が国内外の基準と整合性を有し、臨床的にも使いやすく、客観的な診断を可能とするガイドラインの策定を進めてきた。日本輸血細胞治療学会誌にパブリックコメントを募り、また日赤に報告された副作用例を対象に検証し、数回の改変を経て、最終案が完成した (表1~5、図1, 2)。

同時に、各研究分担者は研究班のガイド

ラインが正しく機能するよう、独自の専門的視点から様々なアプローチをした。異口同音に適正輸血に対する啓蒙の重要性が指摘され、研究班では学会でTRALIとTACOをテーマにしたシンポジウムも開催した。これらの研究班活動が、少しでも我が国の適正な輸血療法の向上に寄与できればと願っている。

B. ガイドライン

TRALIについては2004年、カナダのトロントで行われたconsensus conferenceで診断基準が策定され、概ね世界標準となっている。しかし、TRALIとして日赤に報告された症例の中に、少なからずTACOと思われる症例が存在しており、TACOの診断基準の策定が急務となっている。これまで世界でくつかのTACOの診断基準が発表されたが、症状や検査所見が雑然として使いづらい (表6)。研究班では、TACO診断基準の全てに共通した点が、急性呼吸不全、胸部X線写真所見、循環負荷であることから、これらに発症時間を加え、4項目を必須項目とし、更に診断を補うための参考所見 (4項目) を加え、ガイドライン (案) とした。これに対しパブリックコメントを日本輸血細胞治療学会誌において求めるとともに、2014年7月以降、日赤に報告されたTRALI疑いの75症例を対象に、日赤の診断基準と研究班のガイドライン (案) とで評価し、結果を比較した。TRALI、possible-TRALIについては、両者ともトロントのTRALI診断基準を基本としており、概ね一致していた。しかし、日赤の診断基準でTACOと評価された20例中、13例は研究班でもTACOとされたが、7例はその他となった。詳細は岡崎研究分担者の報告に譲るが、これらを基に更に修正をして策定したのが、掲載の最終案である。但し、これも今後、症例を重ね、また国際基準の確立とともに、修正が必要になると思われる。実際、現時点で、TACOは循環過剰負荷が特徴とはいえ、

表 1. TACO 診断基準(案)

■ 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、肺うっ血像や心陰影の拡大を認める
- 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 A) は症例によっては 6 時間を越えて、12 時間以内の発症もありうる。また 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。

注 7) 輸血による呼吸障害が疑われた場合、先ず TRALI 診断基準で評価する。その後、本基準で評価し、TACO とされた場合でも、結果と臨床・検査所見全体が矛盾しないかを最終確認する。

表2. 容量負荷所見【別表 I】

<p>①臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) <p>②検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. BNP >200 pg/mL、NT-proBNP >900pg/dL 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 1 項目以上、②検査所見を 1 項目以上、合計 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。

注 3) 小児の頻脈

区分		参考値	頻脈
新生児	生後 4 週以内	130~145	160 以上
乳児	1 歳未満	110~130	161 以上
幼児	1~5 歳	90~110	110 以上
学童	6~15 歳	80~90	90 以上
成人		60~100	100 以上

注 4) BNP (NT-proBNP) の上昇は輸血前値に比し、輸血後に 1.5 倍以上の上昇を目安とする。

表3. 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

注1)①～⑤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7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ポイント(軽度)、2～3ポイント(中等度)、4ポイント以上(高度)とする。中等度(2ポイント)以上を危険因子ありとする。

注2)⑤は活動性出血が無い場合とする。

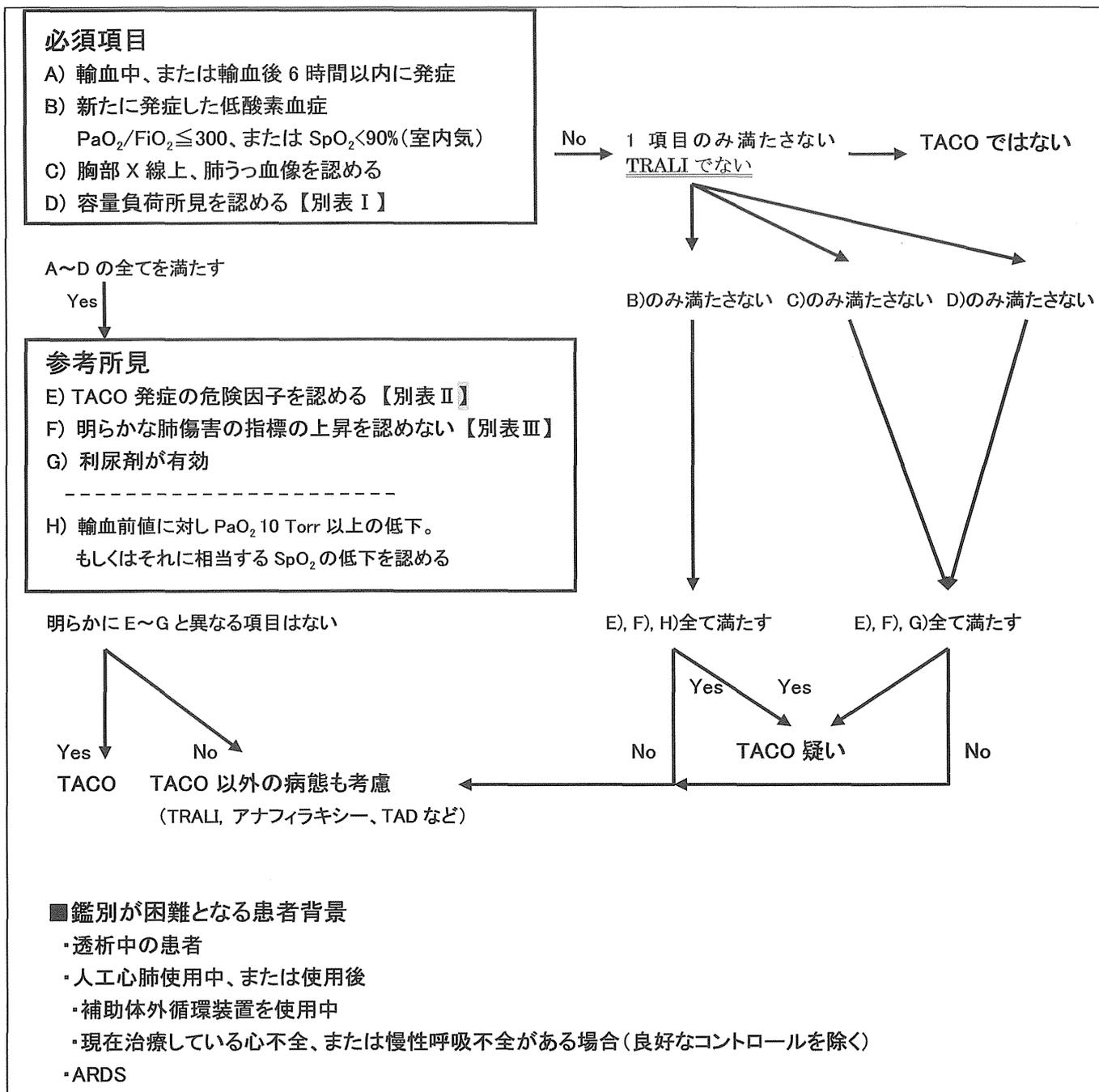
表4. 肺傷害の指標【別表Ⅲ】

- 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。

図 1. TACO 診断のガイドライン(アルゴリズム)



補足:【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

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

「鑑別が困難となる患者背景」を有する例では、臨床、検査、画像所見等から、総合的に判断する。

表5. 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) $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 、または $SpO_2 < 90\%$ (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) 全てが揃わなければならない。なお、J) は、供血者の白血球抗体の特異性が受血者の抗原と一致することが望ましい。

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) 以外を満たす場合、即ち、輸血以外の ARDS 発症の危険因子を認める場合は、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、 PaO_2/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。

注 8) 輸血による呼吸障害が疑われた場合、先ず TRALI 診断基準で評価する。もし TRALI と評価された場合でも、結果と臨床・検査所見全体が矛盾しないかを最終確認する。

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

TRALI同様、拡張障害型心不全などでは通常の輸血療法でも発症する可能性がある。従って「輸血による呼吸障害」が生じた場合、まずはコンセンサスが得られているTRALIの基準を当てはめてみるのが先である。TACOの基準はその次が良いが、患者の情報不足が多いと、判断が難しくなることが考えられ、臨床・検査情報の収集と記録を抜かりなく行っておく必要がある。

TRALIは輸血をtriggerとするALIで、トロントの基準が国際的に用いられているが、2011年、欧州集中治療医学会の提案で、ALI/ARDS(急性呼吸窮迫症候群)は、ARDS mild、moderate、severeの3群に分類され、ALIの用語は廃されることになった(Berlin definition)。このため、TRALIの呼称も変わる可能性がある。

表6. 様々なTACOの診断基準

項目	ISBT	US Biovigilance	日赤	研究班	ISBT(Seoul)
1.急性呼吸不全	○	○ 呼吸困難 起坐呼吸 咳	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg or SpO ₂ < 90% (room air)	新たに発症した低酸素血症 PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300mmHg or SpO ₂ < 90% (room air)	○
2.胸部X線写真	肺水腫 (急性～増悪)	肺水腫	肺浸潤影	肺うっ血像	肺水腫増悪 心陰影拡大
3.循環負荷	正の輸液バランス	正の輸液バランス	輸液・輸血過負荷	容量負荷所見	○ ・正の輸液バランス ・利尿剤有効
4.発症時間			輸血中・後6時間以内	輸血中・後6時間以内	輸血後6時間(稀に12時間)以内
5.血圧上昇	○		○	(別表)	○ (or PWP増)
6.頻脈	○		○	(別表)	
7.BNP NT-proBNP		○	○	(別表)	○ 輸血前値の1.5倍以上
8.左心不全		○			
9.CVP		○		(別表)	
補足 (TACO診断の要件)	輸血後6時間以内に4項目以上	輸血後6時間以内に3項目以上	1～4は必須 除外項目 ・透析中の患者 ・人工心肺視聴中・後 ・補助体外循環装置使用 ・心不全、慢性呼吸不全	1～4は必須 参考所見4 (図2)	主所見 (1～3) 副所見 (5, 7) <確定診断> ・主所見 (1～3) or ・主/副所見の各2項目以上

○: 項目に一致の内容

BNP: brain natriuretic peptide

CVP: central venous pressure

C. 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3報)

TRALIと診断された症例において、約40%に白血球抗体が陽性の血液が輸血されていると報告されているが、血液製剤中の白血球抗体がどの程度の頻度で臨床症状を惹起させるかの、前向きな検討は少ない。

これまで女性の血小板ドナー (n=601例) に対し、抗体スクリーニングを行った。70例 (11.6%) が陽性で、抗体陽性率はドナーの年齢とともに高くなった。抗体陽性血小板の輸血を受けた患者 (n=23) と陰性血小板の輸血された患者 (n=134例) において、輸血前後のSpO₂の変化を比較したが、両群間で有意な差は認められなかった。抗体陽

性血小板の受血者において、26例が診療録で輸血前後の臨床を把握できたが、抗体の強弱と副作用の有無に関連はなかった。その一因が両者のHLAの一致度にあるのではと考え、受血者中、HLAの型が判明した14例に対し、ドナーの抗体特異性との比較をペーパークロスマッチにおいて実施したところ、3例が少なくとも1座に一致を認めた。1例(HLA A26一致)は、診療録に38.6℃の発熱を認めたとの記載はあったが、他の2例は特に問題なく血小板輸血が行われた。その後、実際の患者リンパ球とドナー血清を用いてクロスマッチを行ったが、陰性と判定された。以上より、これまでの検討では血液製剤中の白血球抗体が必ずしも副作用を惹起させるとは言えず、また患者のHLAと抗体の特異性の一致があっても有意性は示せなかった。但し、TRALI発症者においては、明らかに抗体陽性血が輸血されており、今後、可能であれば更に症例を増やして検討すべき課題である。(研究代表者 田崎)

2) 研究班作成の TRALI、TACO の診断指針を利用し血液センターに報告された副作用症例の解析

血液センターに報告された副作用症例報告に対し、研究班のガイドラインと日赤独自の基準での評価を比較した。研究班のガイドラインの特徴は、循環過負荷の判断をスコア化することで、日赤基準やISBTの国際基準に比し、判断を客観化させるという点である。しかし、判断基準となる情報が不足しているとスコアに反映されず、十分な評価が難しくなるというデメリットが生ずるので、輸血を行う施設に対し、正しい輸血管理の啓蒙が必要といえる。(研究分担者 岡崎)

3) 輸血関連循環過負荷 (TACO) 発症に関する国際比較と診断基準による比較

TACO発症に関する国際比較では、コミュニケーションエラーの関与が示唆されており、TACOのガイドラインを更に精度の高いものにしていく上でのkey wordになると考えられた。(研究分担者 稲田)

4) ALI / ARDS の最近の知見 —輸血関連

ALI を中心に—

TRALIやTACOについては、意外にも呼吸器疾患を専門とする医師には、十分には認識されていない。今回の検討から、専門的視点で発症時間の重要性、間接的障害を証明するバイオマーカーの必要性、血液製剤中の白血球抗体の役割などについて、意見が示された。また、ARDSの定義の変更に伴い、TRALIに関しても用語、定義含めた再検討の必要性が提案された。(研究分担者 桑野、荒屋)

5) 急性冠動脈症候群 (ACS) における輸血トリガーとTACO

心臓疾患患者を扱う循環器医の視点で、“心機能と輸血のトリガー”を急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome ; ACS) 患者について検討がなされた。その結果、低心機能患者では輸血のトリガーが高値になる傾向が認められた。従って、TACOの発生に十分注意する必要がある、臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要であるといえる。特に今後、高齢者、高血圧や不整脈疾患の増加に伴い、潜在的な心臓疾患患者も増えると考えられ、TACOの重要性はますます高まると予測される。(研究分担者 塩野)

6) TRALI、TACOの分かり易い教育資材の作成

TRALI、TACOの一因として、病態についての知識不足が指摘されている。また、輸血に関連し十分な臨床データ、記録が欠如しているため、発症した場合の診断を難しくさせている。そこで、日本輸血・細胞治療学会タスクホース委員会と協力し、TRALI、TACO のイラストを多用したわかり易い教育資材 (ガイドブック) を企画し作成した。正確な知識の普及で、ヘモビジュランスの精度が向上し、さらに輸血療法の安全性も向上することが期待される。(研究分担者 藤井)

7) 輸血療法による SpO₂ の変化に関する後方視的検討

そもそも輸血で呼吸障害が生ずるのかを、輸血前後のSpO₂の変化を指標に検討した。血液・腫瘍科の入院治療患者、延べ2,307例

に対し、輸血開始直前、開始直後15分以内、輸血終了時、輸血後6時間の4点で測定した。血小板輸血では19例(1.91%)に副作用があったが、TRALI、TACOともに発症なく、本邦での輸血療法の安全性が確認された。

(研究分担者 名取)

8) 輸液および輸血過負荷にともなう呼吸機能の低下、出血性ショックの影響—TACO (Transfusion associated circulatory overload)

豚を用い、出血を先行させ、それに過剰輸血で肺傷害が起こりやすいかを検討した。その結果、出血性ショックの先行は容量負荷に対する呼吸機能および心機能には影響を与えなかった。以上より、TACOの病態発生には出血の先行は大きな影響は与えないものと考えられた。(研究協力者 飯島)

9) 平成26年度抗白血球抗体報告

女性ドナー由来血小板製剤におけるHLA抗体の保有率は11.3% (70/601)であった。ドナーの抗体特異性と患者HLA型がペーパークロスマッチで一致していた症例に対し、実際に保管していた患者細胞を用いて検査した。方法はflowcytometry法と日赤で開発したICFA法、antigen capture法で行った。しかし、何れも陰性であった。また、田崎はこれらの受血者に何らかの副反応が生じたかを診療録で調査したが、有意な差は認められなかった。(研究協力者 中島)

D.結語

TRALI、TACOを鑑別する有用性の高いガイドラインの策定を試みた。今後、症例

を重ね適宜、修正が必要と思われるが、基本は輸血前の患者状態の状態を正しく評価し、適切な輸血療法を心がけることである。その意味で、啓蒙の重要性が各研究分担者から指摘され、ポスターの作成や、学会誌への論文掲載、シンポジウムの開催なども並行して行ってきた。これらの活動が、少しでも両者の鑑別診断、治療に役立ち、かつ我が国の安全で適正な輸血医療に寄与できればと願っている。

E. 健康危険情報

該当無し

F.研究発表

1. 論文発表

1) 田崎哲典：TRALI・TACOの早期診断と治療ガイドライン. 医学のあゆみ 253 (8)、2015 (印刷中)

2) 田崎哲典：TRALI、TACO鑑別診断のためのガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌 61 (3)、2015 (印刷中)

2. 学会発表

1) 田崎哲典. 研究班作成の診断基準とアルゴリズム. 第139回 日本輸血細胞治療学会関東甲信越支部例会 東京、2015年2月21日.

2) 田崎哲典. TRALI / TACOの診断基準とアルゴリズム. 日本輸血細胞治療学会誌 61 (2)、189、2015 (第63回日本輸血細胞治療学会総会、東京、2015年5月28日～30日)

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3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 輸血部部長
塩野則次 東邦大学医療センター大森病院 輸血部部長
名取一彦 東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科 准教授
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
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. 血小板製剤の輸血前後で、SpO₂の低下が示唆された。しかし、白血球抗体の有無と症状との関連を明確に示すデータは得られなかった。
2. 血小板献血女性ドナーの白血球抗体の保有率は11.6% (70 / 601) で、前回の報告例に更に症例が加わり、年齢と共に陽性率が高まるとの傾向は明瞭となった。
3. 患者のHLAと血液製剤中の抗体特異性、**matching**の程度を評価するなどして、前向きに、血液製剤中の白血球抗体が副作用に関与することを証明しようとしたが、現時点では、明確な関連は示せなかった。しかし、TRALI発症例では明らかに抗体陽性血が輸血されており、今後、更に症例を重ね検討していく意義はあると思われた。

1. 緒言

TRALI (transfusion-related acute lung injury, 輸血関連急性肺障害) の発症者において、使用製剤の約 40% に白血球抗体が検出されている。しかし、白血球抗体を含む製剤を輸血された患者が必ずしも呼吸障害を呈するとは限らない。TRALI の報告頻度から考え、寧ろ相当に低いと考えるのが妥当である。しかし、発症例と非発症例の違いがどこにあるのか、については必ずしも明確ではない。現在、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、TACO (transfusion-associated circulatory overload, 輸血関連循環負荷) との鑑別を可能にするガイドラインの策定を進めているが、それと並行して、血液製剤中の白血球抗体の臨床的意義を、前向きに検討してきた。

これまでの検討で、血小板献血女性ドナーの白血球抗体の保有率が明らかとなったが、抗体陽性血の輸血と臨床については明確な結論が出ないままである。3 年目においても、輸血副作用、特に呼吸障害との関連を明らかにすべく、出来るだけ症例を重ねることとした。

2. 目的

女性由来血小板製剤中の白血球抗体をスクリーニングし、陽性の場合には特異性を同定し、その血液製剤の受血者の臨床症状を診療録で調査する。同時に、受血者の同意を得て HLA 型を調べ、matching の程度と呼吸器症状との関連を明らかにする。

更に並行して、2 大学病院において、血小板製剤の輸血前後で SpO₂ がどのように変化するか、特に抗体陽性血の受血者と陰性血の受血者で有意な差があるかを検討する。

3. 方法

既に平成24年度、平成25年度の総括・研究分担報告書で詳細を示しているため、ここでは省略する。なお、今回は輸血副作用において、呼吸器症状を呈する患者割合を東京慈恵会医科大学附属病院（慈恵医大病院）のデータを基に再調査した。他のデータは東邦大学医療センター大森病院（東邦大病院）のデータも含めている。本研究は両大学病院において学内の倫理委員会の承認を得ている。

4. 結果

1) 血小板製剤輸血前後の SpO₂ の変化

図1は輸血前のデータを基準に、輸血後にどのように SpO₂ が上昇、或いは下降したかを、具体的な数値で求め、分布をグラフで示したものである。計1,669例（慈恵医大病院 693例、東邦大病院 976例）において、44.2% は不変であった。前値より低下した群が32.1%、上昇した群が23.7%で、低下した群がやや多かった。図2は前後の値に対し、群間での有意差を検定したところ (t検定)、輸血前値に対し、輸血後は有意な低下を示した。図3は白血球抗体陽性の血小板製剤を輸血された群と陰性血の受血者群における SpO₂ の平均値の変化である。輸血前、輸血後、及び前後において、2群間で有意な差は見られなかった。なお、図3は慈恵医大病院の患者のみを対象とした検討である。

2) 輸血副作用における呼吸障害の頻度

図4は、2014年、慈恵医大病院における副作用を、症状別に分類したものである。年間、226件の報告があり、呼吸困難は7例（約3%）であった。原因製剤別では、赤血球製剤と血小板製剤がそれぞれ3例で、新鮮凍結血漿が1例であった。表1は各製剤の使用バッグ数と、副作

図 1. 血小板輸血前後のSpO₂の変化

N=1,669例 (慈恵医大 693例、東邦大 976例)

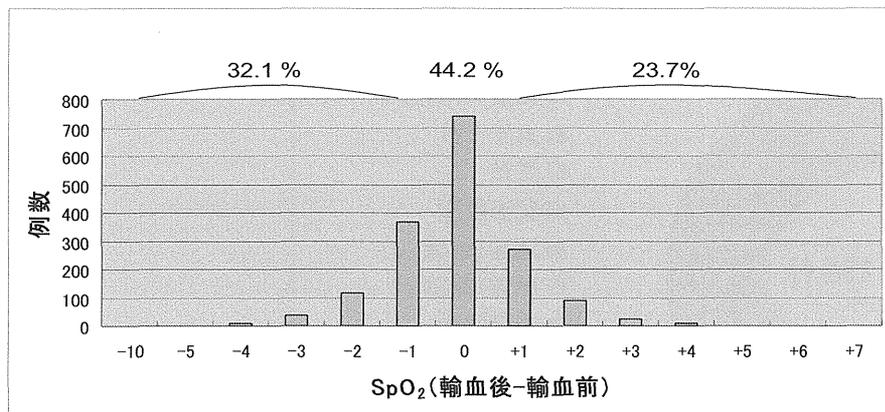


図 2. 血小板輸血前後のSpO₂の変化

N=1,669例 (慈恵医大 693例、東邦大 976例)

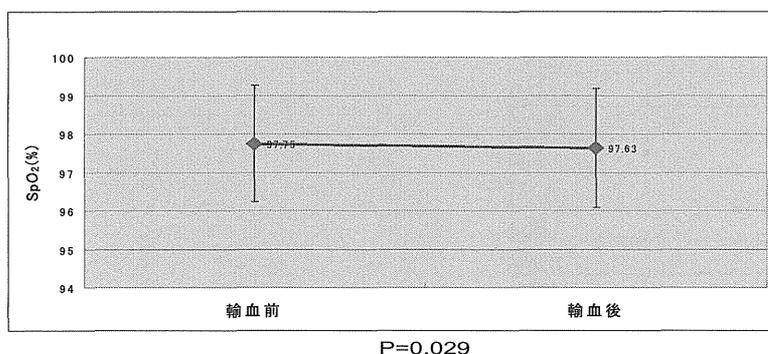


図 3. 血小板輸血前後のSpO₂の変化

白血球抗体陽性血の影響

(抗体陽性血受血者 23例、抗体陰性血受血者 134例)

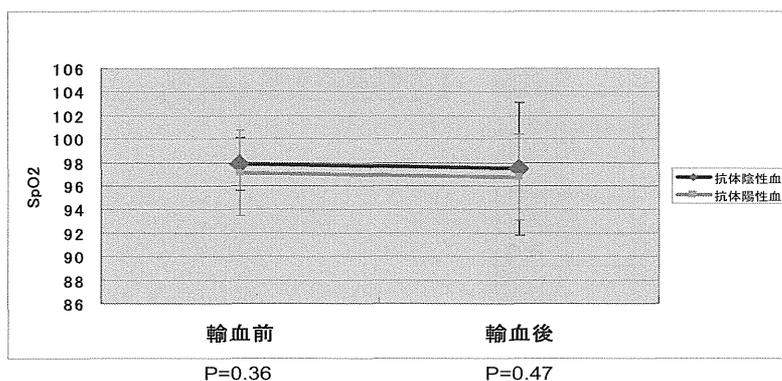
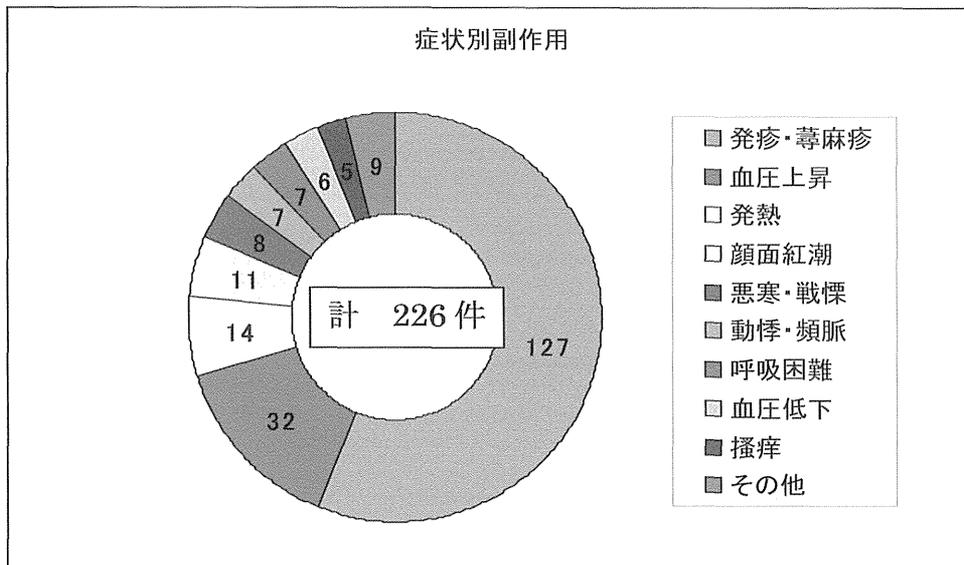


図 4. 症状別輸血副作用 (2014年 慈恵医大病院)



2014年		RBC	FFP	PC
1月	バック数	484	105	260
2月	バック数	560	172	208
3月	バック数	648	201	271
4月	バック数	520	133	242
5月	バック数	488	83	240
6月	バック数	559	127	192
7月	バック数	558	132	202
8月	バック数	385	115	199
9月	バック数	549	162	266
10月	バック数	526	136	270
11月	バック数	500	104	319
12月	バック数	583	109	271
	計	6,360	1,579	2,940

2014年		RBC	FFP	PC
1月	単位数	950	355	2,650
2月	単位数	1,085	522	2,076
3月	単位数	1,259	657	2,740
4月	単位数	1,022	407	2,485
5月	単位数	967	299	2,415
6月	単位数	1,105	425	1,927
7月	単位数	1,104	467	2,066
8月	単位数	755	402	2,020
9月	単位数	1,086	519	2,587
10月	単位数	1,040	424	2,708
11月	単位数	997	348	3,190
12月	単位数	1,155	314	2,730
	計	12,525	5,139	29,594

血小板：135件 (4.59%)
 赤血球：68件 (1.07%)
 新鮮凍結血漿：23件 (1.45%)

表 1. 輸血副作用(原因製剤別)