

用発生件数で、従来の報告の如く、血小板製剤での頻度が4.59%と最も高く、赤血球製剤1.07%、新鮮凍結血漿1.45%の順であった。

3) 女性血小板ドナーにおける白血球抗体の保有率

2年目の報告症例（11.7%、33/282）に対し、更にデータを追加したが、やはり頻度としては11.6%（70/601）と同率であった（表2）。抗体陽性のドナーの年齢分布と頻度を図4に示す。年齢の上昇とともに陽性率が高くなった。

4) 白血球抗体陽性血の受血者と臨床

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、受血者において、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、実際の患者凍結保管リンパ球とドナー血清を用いてクロスマッチをFCM法、ICFA法で行ったが、ペーパークロスマッチ陽性例においても、これらの方法では陰性と判定された（図5）。

表 2. 女性血小板ドナーの白血球抗体保有率

| | | | |
|-------|---------------|----------------|----------|
| N=601 | HLA、HNA抗体 | | |
| | 70 (11.6 %) | | |
| | HLA抗体 | 68例 (11.3 %) | HNA抗体 |
| | HLA class I抗体 | HLA class II抗体 | 2(0.3%)* |
| | 66 (11.0%) | 7(1.2%) | |

上記のうち、5例はHLA class Iと、class IIを重複して保有

*HNA-3b抗体は日本国内での第1例

図 4. 白血球抗体陽性ドナーの年齢分布 (N=57)

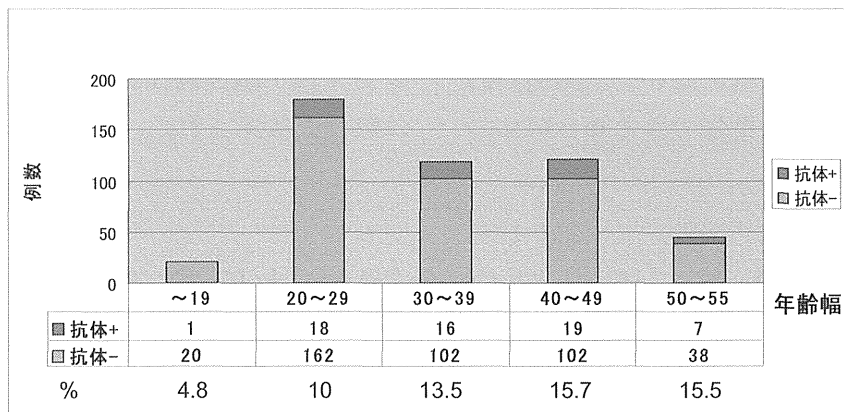
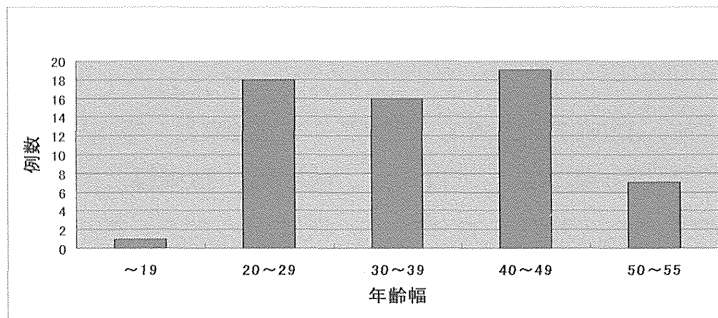


図 5.

Cell base cross-match (FCM, ICFA)

| | 2014/2/24 | 2014/6/5 | 2014/6/10 | 2014/7/11 | 2014/7/24 | 2014/9/16 | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----|-----------|-------|-----|-----------|-------|------|-----------|-------|------|-----------|-------|
| Recipient | J-149 | J-150 | J-151 | TC-01 | J-152 | J-249 | | | | | | | | | | | | |
| Donor | J-9 | J-73 | J-100 | T-110 | J-135 | J-66 | | | | | | | | | | | | |
| Lot | - | 01-0431-0231 | - | 01-0434-7402 | - | 01-0434-7724 | | | | | | | | | | | | |
| ABO | - | A | - | O | - | AB | | | | | | | | | | | | |
| gender | - | F | - | F | - | F | | | | | | | | | | | | |
| age | - | 42 | - | 34 | - | ? | | | | | | | | | | | | |
| | - | 70-0239-3641 | - | 70-0239-3641 | - | 70-0234-7456 | | | | | | | | | | | | |
| | - | 70-0234-7456 | - | 70-0234-7456 | - | 70-0237-8308 | | | | | | | | | | | | |
| | - | 70-0237-8308 | - | 70-0237-8308 | - | 70-0237-8308 | | | | | | | | | | | | |
| Recipient HLA Type x Donor HLA antibody results | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HLA-A | A2 | A*24:02 | 0 | A26 | A*26:03 | 0 | A24 | A*24:02 | 95 | A11 | A*11:01 | 0 | A24 | A*24:02 | 420 | A24 | A*24:02 | 39 |
| HLA-B | A24 | A*02:01 | 0 | A33 | A*33:03 | 15 | A2 | A*02:07 | 115 | A2 | A*02:01 | 01 | - | - | - | A26 | A*26:03 | 5,309 |
| HLA-C | B62 | B*51:02 | 193 | B62 | B*15:01 | 103 | B62 | B*15:01 | 54 | B62 | B*15:01 | 0 | B7 | B*07:02 | 0 | B44 | B*44:03 | 0 |
| | B5102 | B*15:01 | 91 | B44 | B*44:03 | 604 | B46 | B*46:01 | 0 | - | - | 0 | B52 | B*52:01 | 7,006 | B52 | B*52:01 | 30 |
| | Cw4 | C*15:02 | 0 | Cw9 | C*03:03 | 19 | Cw9 | C*03:03 | 0 | Cw4 | C*04:01 | 0 | Cw7 | C*07:02 | 62 | Cw12 | C*12:02 | 115 |
| | Cw15 | C*04:01 | 0 | Cw14 | C*14:03 | 58 | Cw1 | C*01:02 | 7 | Cw8 | C*08:01 | 0 | Cw12 | C*12:02 | 15 | Cw14 | C*14:03 | 208 |
| | | | (-) | | | (-) | | | (-) | | | (-) | | | (+) | | | (+) |
| FCM | | S/N ratio | Judge | | S/N ratio | Judge | | S/N ratio | Judge | | S/N ratio | Judge | | S/N ratio | Judge | | S/N ratio | Judge |
| CD3* | | 1.0 | (-) | | 1.1 | (-) | | 1.3 | (-) | | 1.2 | (-) | | 1.9 | (-) | | 1.0 | (-) |
| ICFA | | Index | Judge | | Index | Judge | | Index | Judge | | Index | Judge | | Index | Judge | | Index | Judge |
| class1-1 | | 0.4 | (-) | | 0.9 | (-) | | 0.8 | (-) | | 0.9 | (-) | | 1.3 | (-) | | 1.1 | (-) |
| class1-2 | | 0.7 | | | 0.6 | | | 0.6 | | | 0.9 | | | 0.9 | | | 0.7 | |

※ レシピエント凍結リンパ球を使用したFCM、ICFAクロスマッチは全て陰性。
 精製HLA抗原試薬の陽性反応 (J152xJ135、J249xJ66の赤太枠部分) は、マイクロピース上の変性HLA抗原の反応と考えられる。

5. 考察

血小板製剤の輸血前後で、SpO₂の低下が示唆された。しかし、白血球抗体陽性血の受血者群で統計学的に有意に低下するとのデータは今回も得られなかった。献血ドナー（女性）の白血球抗体の保有率は、従来報告の如く、年齢とともに高くなったが、抗体陽性血が必ずしも輸血副作用を惹起させるとは限らないこと、また輸血副作用において呼吸障害の頻度は高くないこと、などから献血ドナーの抗体検査をどの様に進めるか、また陽性ドナーに対すどう対応するかは難しいところである。更には今回の検討では抗体の特異性と患者HLA型のmatchingとが、臨床（特に呼吸器症状）とどのような関係があるのかを明確に示すことは出来なかった。しかし、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。

6. 結語

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、白血球抗体の有無が症状と関連するとの明確な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傾向は明瞭となった。

今回、血液製剤中の白血球抗体が副作用に関与するかを前向きに検討したが、明確な関係は示せなかった。患者のHLA型と血液製剤中の抗体特異性の一部に一致があり、抗体価が高く、ペーパークロスマッチで陽性であっても、実際の患者細胞を用いた検査では、陰性と判定された。また、抗体価の高い血小板製剤の輸血でも、臨床上は明らかな副作用を呈さなかったこと

は、抗体と副作用の関係を前方視的に観察することの難しさを示している。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、更に症例を増やして検討していく意義はあると思われた。

7. 健康危険情報

該当なし

8. 文献

該当なし

9. 研究発表

1) Tasaki T, Nakajima F, Hasegawa T, Satake M. The relationship between anti-leukocyte antibodies in blood and dyspnea in recipients. *Transfusion*, 54(suppl), 144A, 2014. (Philadelphia, USA, October 25-28, 2014)

2) 田崎哲典、長谷川智子、橋本志歩. 白血球抗体を含む血液製剤の輸血と受血者の呼吸障害の関連について. *日本輸血細胞治療学会誌*60(2), 328, 2014 (第62回日本輸血細胞治療学会総会、奈良、2014年5月15日～17日)

3) 鎌田裕美、中島文明、田崎哲典、塩野則次、佐竹正博、田所憲治. 輸血副作用報告されていない献血ドナーの白血球抗体保有率の調査. *日本輸血細胞治療学会誌* 61 (2)、242、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)

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 (H24-医薬-一般-005)
分担研究報告書

研究課題

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

研究分担者：岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者：梶本昌子、中島文明、佐竹正博 日本赤十字社血液事業本部

研究要旨

【背景】 輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環負荷 (TACO) はともに輸血後数時間で呼吸困難をきたす重篤な輸血合併症として知られている。臨床的な症状が似ているため、鑑別診断が容易ではなく、血液センターに TRALI として報告される症例の中に以前よりかなり循環負荷と思われる症例が存在していた。しかし、循環負荷は医療過誤との線引きが難しいうえ、輸血製剤自体に問題があることはないため、血液センターに積極的に報告すべき合併症とはこれまで認識されていなかった。しかし、TRALI の認知度が高まるにつれ、同じような臨床症状を呈する TACO が TRALI として血液センターに報告されることが多くなり、その中にはかなり重篤な症状を呈する例も少なからずあることが認識されてきた。海外でも同様の現象がおきており、TACO の報告が徐々に増加しつつある。

【目的】 赤十字血液センターに報告された副作用報告のうち呼吸困難を起こしたものに関して日赤独自の基準と研究班で作成した TRALI/TACO の診断基準案で同時に報告症例を評価した。

【方法】 2014 年 7 月以降、日赤に報告された TRALI 疑いの 75 症例を、日赤の基準と研究班の基準とで比較評価した。

【結果】 TRALI、possible-TRALI については、研究班で多少の modification はあるが、TRALI

の国際的な統一した基準を用いているため、両基準で概ね一致していた。しかし、TACO の評価基準は国際的に統一されておらず、日赤でも独自の診断基準を設けているため、診断基準により TACO 診断の評価が異なってしまう。日赤基準で TACO と評価された 20 例中、研究班の基準では 13 例が TACO とされ、7 例はその他となった。循環過負荷の判断をスコア化した今回の研究班の基準では、日赤基準や ISBT の国際基準で主観的に判断している部分を明確にできるというメリットはあるものの、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ないというデメリットもある。

【結論】

TACO は TRALI と違って製剤が原因となっていると考えられていないので、その判断が臨床的な判断にゆだねられることが多い。今後、国際的な ISBT の診断基準の改定が行われる予定であるので、研究班の TACO の診断基準もそれとの整合性をとりつつ、TRALI との鑑別を行える、治療法の選択に役立つような臨床現場重視の診断基準を目指す必要がある。

A. 研究目的

輸血関連急性肺障害 (TRALI) と輸血関連循環負荷 (TACO) はともに輸血後数時間で呼吸困難をきたす重篤な輸血合併症として知られている。臨床的な症状が似ているため、鑑別診断が容易ではなく、血液センターに TRALI として報告される症例の中に以前よりかなり循環負荷と思われる症例が存在していた。しかし、循環負荷は医療過誤との線引きが難しいうえ、輸血製剤自体に問題があることはないため、血液センターに積極的に報告すべき合併症とはこれまで認識されていなかった。しかし、TRALI の認知度が高まるにつれ、同じような臨床症状を呈する TACO が TRALI として血液センターに報告されることが多くなり、その中にはかなり重篤な症状を呈する例も少なからずあることが認識されてきた。海外でも同様の現象がおきており、TACO の報告が徐々に増加しつつある。赤十字血液センターに報告された副作用報

告のうち呼吸困難を起こしたものに関して日赤独自の基準と研究班で作成した TRALI/TACO の診断基準案で同時に報告症例を評価した。

B. 研究方法

2014 年 7 月以降、日赤に報告された TRALI 疑いの 75 症例を、日赤の基準と研究班の基準とで比較評価した。

C. 研究結果

TRALI 2 症例、possible-TRALI 4 症例については、研究班で多少の modification はあるが、TRALI の国際的な統一した基準を用いているため、両基準で概ね一致していた。しかし、TACO の評価基準は国際的に統一されておらず、日赤でも独自の診断基準を設けているため、診断基準により TACO 診断の評価が異なってしまう。日赤基準で TACO と評価された 20 例中、研究班の基準では 13 例が TACO とされ、7 例は

その他となった。循環過負荷の判断をスコア化した今回の研究班の基準(表1)では、日赤基準や ISBT の国際基準で主観的に判断している部分を明確にできるというメリットはあるものの、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ないというデメリットもある。循環過負荷という臨床的にも判断の難しい状態を客観的に評価するためのスコア化については、診断基準を現場で活用することによりデータの欠損値が減り、より実際の臨床に役立つように改善される可能性はある。

D. 考察

診断基準を策定するにあたり、急性の疾患において重要なことの一つは診断が治療に直結することである。しかもだれが判断してもそれほど大きな間違いがないような客観性を持ったものにする必要がある。

現在の TRALI の診断基準が必ずしもそうなっていないのは、呼吸管理以外に有効な対処方法がないためであるが、TACO の場合は利尿剤・血管拡張剤など循環器用の薬剤を使用することにより病状の改善が期待できるため、その診断基準は治療に直結するものでなければならない。

TRALI も TACO も本来、肺毛細血管内皮細胞の透過性の亢進が基本的な病態であるので、臨床症状は似ている。血管透過性の亢進を予防したり治療したりすることができない現状では、TACO の場合その原因となる静水圧の上昇は治療対象となる。

TRALI と TACO は病態がお互いにはっきりと区別できるものでないため、どの

程度 TRALI のファクターがあつて、どの程度 TACO のファクターがあるかを症例ごとにしっかりと診断しないといけないところに、診断基準を決めるうえでのむずかしさがあると考えられる。

E. 結論

TACO は TRALI と違って製剤が原因となっていると考えられていないので、その判断が臨床的な判断にゆだねられることが多い。今後、国際的な ISBT の診断基準の改定が行われる予定であるので、研究班の TACO の診断基準もそれとの整合性をとりつつ、TRALI との鑑別を行える、治療法の選択に役立つような臨床現場重視の診断基準を目指す必要がある。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Terada C, Mori J, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Effects of riboflavin and ultraviolet light treatment on platelet thrombus formation on collagen via integrin α IIb β 3 activation. **Transfusion** 2014 54:1808-16

2. Abe T, Shimada E, Takanashi M, Takamura T, Motoji K, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions. **Transfusion** 2014 54:1953-60

3. Maeda T, Noguchi T, Saito S, Yoshioka R, Horibe E, Miyanaga S, Seguchi S, Kanaumi Y, Kawai T, Okazaki H, Miyata S: Impact of heparin-induced thrombocytopenia on acute coronary artery thrombosis in patients undergoing PCI. **Thromb Haemost** 2014 June 12 Epub ahead of print

4. Okazaki H, Ishikawa O, Iijima T, Kohira T, Teranishi M, Kawasaki S, Saito A, Mikami Y, Sugiura A, Hashimoto S, Shimada E, Uchikawa M, Matsuhashi M, Tsuno NH, Tanaka M, Kiyokawa N, Fujimoto J, Nagase T, Tadokoro K, Takahashi K: Novel swine model of transfusion-related acute lung injury. **Transfusion** 2014 Jun 26 Epub ahead of print

5. Mishima Y, Tsuno NH, Matsuhashi M, Yoshizato T, Sato T, Ikeda T, Watanabe-Okochi N, Nagura Y, Sone S, Kurokawa M, Okazaki H. Effects of Universal vs Bedside Leukoreductions on the Alloimmunization to Platelets and the Platelet Transfusion Refractoriness. **Transfus Apher Sci** 52:112-21, 2015

6. Matsuhashi M, Tsuno N, Iino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. Advances in granulocyte test methodologies. **Vox Sang** ISBT Science Series 9: 246-252, 2014

7. Tsuno N, Matsuhashi M, Iino J, Nagura Y, Okazaki H, Santoso S. The importance of platelet antigens and antibodies in immune-mediated thrombocytopenia. **Vox Sang** ISBT Science Series 9: 104-111, 2014

8. Kaneko M, Wanaka K, Tsuno N, Kanno N, Nonobe R, Takahashi C, Matsuo T, Okazaki H, Yatomi Y. The diagnosis and

management of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Japan. **Vox Sang** ISBT Science Series 9: 210-216, 2014

9. 岡崎 仁: TACO (輸血関連循環過負荷) の病態と鑑別 自己血輸血 27:1-8, 2014

10. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害 輸血副反応ガイド Version 1.0 46-49, 2014

11. 岡崎 仁: 輸血関連循環過負荷 輸血副反応ガイド Version 1.0 50-53, 2014

2) 学会、研究会発表

1. Tsuno NH, Matsuhashi M, Hasegawa K, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, Takemura N, Sugawara Y, Kokudo N, Sanstoso S, Okazaki H. Human Platelet Antigen (HPA)-4 Incompatibility in Live-Donor Liver Transplantation. **33rd International Congress of ISBT**, Seoul, Korea May 31-June 5, 2014

2. Matsuhashi M, Tsuno NH, Hasegawa K, Tamura S, Kaneko J, Aoki T, Takemura N, Sugawara Y, Kokudo N, Santoso S, Okazaki H. Antibodies against Human platelet antigen(HPA)-4b impairs live-donor liver transplantation. **XIIIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology** Bad Homburg, Germany July 3-6, 2014

3. Iino J, Matsuhashi M, Tsuno NH, Fujimoto M, Masuzawa A, Murakami A, Ono M, Okazaki H. Alloantibody production

in the neonate receiving polytransfusion.
XIIIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology Bad Homburg, Germany July 3-6, 2014

4 . Okazaki H. Novel method: Mixed Passive Hemagglutination Assay. Comparison with current standard methods. **XIIIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology** Bad Homburg, Germany July 3-6, 2014

5 . Sato T, Okochi N, Masamoto Y, Yoshizato T, Ikeda T, Matsuhashi M, Iino J, Mishima Y, Masuda A, Tsuno NH, Okazaki H. The high CD34+ cell count in pre-mobilization peripheral blood predicts an earlier start of leukapheresis and a sufficient CD34+ cell yield in autologous hematopoietic stem cell transplantation patients. **AABB annual meeting 2014**, Philadelphia, PA, USA Oct 25-28, 2014

6 . 岡崎 仁 : 教育講演 EBM に基づいた TRALI の診断・治療 第 62 回日本輸血・細胞治療学会 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

7 . 名倉 豊, 津野寛和, 大川龍之介, 野尻卓宏, 徳原康哲, 松橋美佳, 矢富 裕, 高橋孝喜, 岡崎 仁 : 自己血液の保存前白血球除去がリゾフォスファチジン酸増加の抑制に及ぼす影響についての検討 第 62 回日本輸血・細胞治療学会 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

8 . 津野寛和, 岡崎 仁 : シンポジウム

4 ガイドラインの見直し 赤血球濃厚液の使用指針の見直し 第 62 回日本輸血・細胞治療学会 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

9 . 名倉 豊, 津野寛和 岡崎 仁 : 保存期間および保存前白血球除去が自己血液中のリゾリン脂質濃度に及ぼす影響についての検討 第 62 回日本輸血・細胞治療学会 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

10 . 松橋美佳, 津野寛和, 伊井野潤子, 名倉 豊, 曾根伸治, 岡崎 仁 : 新生児期に抗 HLA および抗 E 抗体を産生した一症例 第 62 回日本輸血・細胞治療学会 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

11 . 澤田良子, 名倉 豊, 曾根伸治, 津野寛和, 岡崎 仁 : HBs 抗原定量試薬に関する 4 社の比較検討 第 46 回臨床検査自動化学会 神戸 2014 年 10 月 9-11 日

12 . 岡崎 仁 : シンポジウム 1 HLA 抗体と輸血・移植医療 HLA 抗体と TRALI 第 21 回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム 松山 2014 年 10 月 18 日

13 . 岡崎 仁 : 適正使用 東大病院での取り組み 第 13 回東京都輸血療法研究会 東京 2014 年 11 月 4 日

14 . 岡崎 仁 : TRALI と TACO 第 32 回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会 福井 2014 年 11 月 8 日

15. 岡崎 仁：TRALI/TACO の現状、最近の知見、診断基準の提案－厚労省研究班報告－ TRALI/TACO overview 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

16. 佐藤智彦, 牧 宏彰, 津野寛和, 池田敏之, 岡崎 仁：超音波装置を用いた自己血貯血における循環血液量変化の解析 第28回日本自己血輸血学会学術総会 東京 2015年3月6-7日

17. 池田敏之, 川端みちる, 片山真登香, 高柳俊作, 牧 宏彰, 佐藤智彦, 津野寛和, 岡崎 仁：人工股関節全置換術における出血リスク要因の検討とオーダーメイド型貯血予測システム HAPADOS の構築～自己血輸血における PBM 実現のための一環として～ 第28回日本自己血輸血学会学術総会 東京 2015年3月6-7日

18. 片山真登香, 佐藤智彦, 牧 宏彰, 高柳俊作, 津野寛和, 池田敏之, 岡崎 仁：アンケート紙法による自己血貯血後の身体症状の調査とそのリスク因子の検討～ゼロリスクの貯血を目指して (第1回予備調査報告)～ 第28回日本自己血輸血学会学術総会 東京 2015年3月6-7日

19. 牧 宏彰, 佐藤智彦, 津野寛和, 池田敏之, 岡崎 仁：自家末梢血造血幹細胞採取時期の最適化およびアフエレーシス機器の検討 第28回日本自己血輸血学会学術総会 東京 2015年3月6-7日

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

表 1

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. 呼吸窮迫症状 (過呼吸, かつ頻呼吸 (>20 回/min) ; 起坐呼吸 ; 咳)

②検査所見

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

①臨床所見 1 項目以上、②検査所見 1 項目以上、合計 3 項目
以上満たす場合、容量負荷ありとする。

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診断基準による比較

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、重篤であり、致命的ともなりうる。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。しかし、各国において TACO の認知度は高まってきたおり、報告例も増加してきている。そこで、英国、アイルランド、オーストラリア、米国などにおける TACO の現状について文献的調査と検討を行った。欧米においても TACO 症例の報告は不十分とされているが、本邦ではさらに報告例が少ないと考えられる。欧米における TACO 症例に本研究班の診断基準を当てはめた場合の診断精度について検討した。本研究班の基準は、感度は低いものの、特異度は高いと考えられる。TACO 発症においては、高齢や小児、低体重、左室機能低下、腎機能低下などのリスク因子に加え、医療従事者間のコミュニケーションエラーが関与することも、国際的報告から明らかになった。今後も、TACO についての周知度を上げ、TACO 症例の集積を進めていく必要がある。TACO 症例に関する情報を分析し、診断基準についても、さらに精度の高いものにしていく必要がある。

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、致命的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。

本研究班で作成した TACO 診断基準と、国際基準を比較し、その整合性について検討することを目的とした。

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。

本研究班における診断基準の詳細は別の報告書を参照のこと。

2. 英国における状況

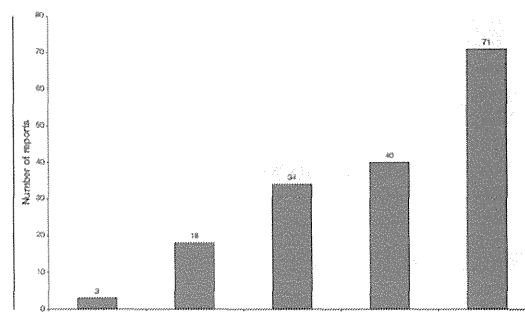
TACO に対する認識が高く、報告もよくされている国として英国が挙げられる。英国においても、TACO という病態が認識されるに連れ、その報告例も増加してきている。

1) SHOT における TACO 症例数

TACO の報告例は 2007 年にはわずか 3 例であったが、その後報告例は増加し続け、2010 年には 40 例、2011 年には 71 例、2012 年には 82 例が TACO として報告されている

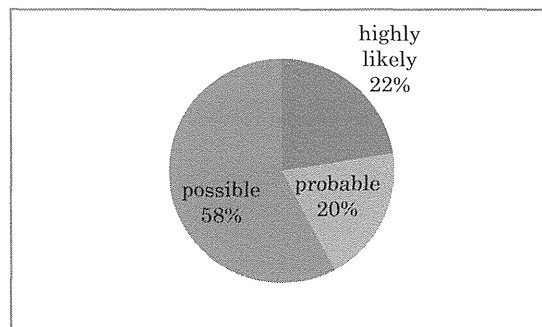
(図 1)。

図 1 : SHOT への TACO 報告症例数の年次推移



しかし、その全てで確定診断がなされているわけではない。2010 年の 71 例のうち、TACO である可能性が高いとされたのは 16 例 (22.5%)、おそらく TACO であろうとされたのは 14 例 (19.7%)、TACO の可能性があると考えられたのは 41 例 (57.8%) であった (図 2)。

図 2 : TACO である可能性



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 (表 1)。

表 1 : 2012 年の SHOT 年次報告

| DATA SUMMARY | | | |
|---------------------------|-----------------------|--|------------|
| Total number of cases: 62 | | | |
| Implicated components | | Mortality/morbidity | |
| RBC cells | 53 | Deaths due to transfusion | |
| FFP | 7 | Deaths probably/likely due to transfusion | |
| Platelets | 1 | Deaths possibly due to transfusion | |
| Cryoprecipitate | 0 | Major morbidity | |
| Granulocytes | 0 | Potential for major morbidity (Anti-D or | |
| Anti-D Ig | 0 | | |
| Multiple components | 21 | | |
| Unknown | 0 | | |
| Gender | Age | Emergency vs. routine and core hours vs. out of core hours | Where |
| Male | ≥ 18 years | Emergency | 15 |
| Female | 16 years to <18 years | Urgent | 20 |
| Not known | 1 year to <16 years | Routine | 47 |
| | >28 days to <1 year | Not known | 0 |
| | Birth to ≤28 days | In core hours | 35 |
| | Not known | Out of core hours | 47 |
| | | Not known/Not applicable | 0 |
| | | | Emergency |
| | | | Theatre |
| | | | ITU/ICU |
| | | | Wards |
| | | | Delivery |
| | | | Postnatal |
| | | | Medical / |
| | | | Commun |
| | | | Outpatient |
| | | | Hospice |
| | | | Antenatal |

2) 年齢別の検討

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。

3) TACO による死亡のリスク因子

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・輸血負荷などがリスク因
子としてあげられている。

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。

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。

4) TACO 発症リスクとしてのコミュニケーションエラー

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 の発症である。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。

5) TACO の発症時期

輸血後の TACO 発症時期は、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、さらにそれを越えた時
間での患者の観察が必要であることが示唆
されている。

TACO の発症時期について注意する必要が
ある。日本の診断基準では、発症は輸血中
または、輸血後 6 時かにならないとしているが、

2011年のSHOT報告では、輸血後6～24時間が8例(11.3%)含まれている。

このように発症時期を規定する時間によりTACOの発症頻度が異なることに注意する必要がある。

6) 血液製剤別の検討

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してTACOを発症した症例が報告されている。

7) 血行動態変化

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。

3. アイルランドにおける状況

アイルランドにおいても、TACOへの認知とは高まってきている。National Haemovigilance Office (NHO) at the Irish Blood transfusion Service (IBTS)がTACOやTRALIなど輸血関連呼吸器反応についての調査を開始したのは1999年のことである。輸血関連重大反応の報告は2006年までは職業的責任のもとにおけるものであったが、2006年には、the EU Directives 2002/98/EC and Commission Directive 2005/61/ECにより報告は義務化された。TACOやTRALIとは別に、2007年からは輸血関連呼吸困難 transfusion-associated dyspneaも報告カテゴリーに入れられた。今回は2000年-2010年の報告例についての解析である²⁾。

1) TACOの定義

TACOの定義はPopovskyらの提案したクライテリアによる。輸血中あるいは輸血後に起きたうっ血性心不全による急性肺水腫の症候の発生としている。輸血後の時間については、”within some hours”としているだけで、明確な時間の規定はない。症候としては、呼吸困難、チアノーゼ、頻脈、高血圧、肺水腫、下肢浮腫などが含まれる。肺水腫は、聴診上のラ音や胸部X線写真で診断する。

2) TACOの発生数(2000～2010年)

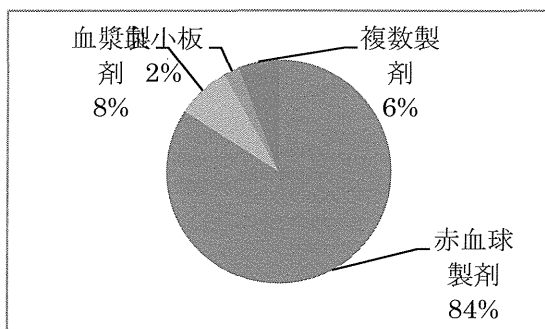
2000年～2010年の間に、輸血に伴う有害反応は1071例報告されているが、そのうちお221例(21%)がTACOであると診断されている。このうちの12例は、最初はTRALIとして報告されたが、その後の調査、レビ

ューにより TACO と診断された。

3) 血液製剤別の検討

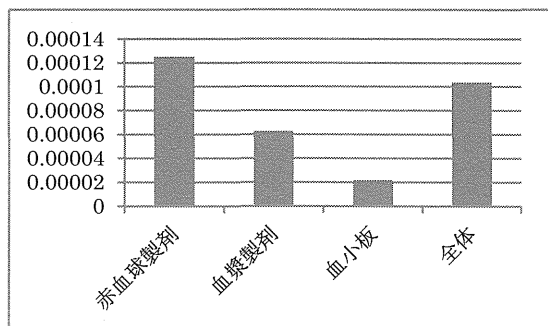
TACO に関連した血液製剤としては、赤血球製剤がもっとも多く、次いで血漿製剤、血小板製剤であった。複数製剤を投与されていた症例が 13 例あった。(図 3：TACO 症例における製剤別内訳)。

図 3：TACO 症例における製剤別内訳



輸血機会から考えると、9665 の輸血製剤投与に対して 1 例 TACO が発症する計算になる。輸血製剤別で見ると、複数血液製剤の投与を受けた 13 例を除くと、赤血球製剤によるものが最も頻度が高く 1/8,000、次いで血漿製剤 1/16,000、血小板製剤 1/46,300 となっている(図 4：輸血製剤別 TACO 発症頻度)。

図 4：輸血製剤別 TACO 発症頻度

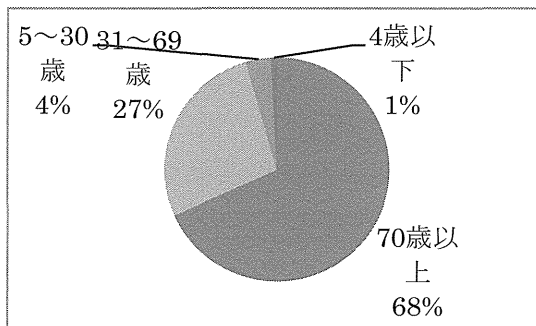


4) 年齢別検討

TACO を発症した 151 例 (68%) が 70 歳以上の高齢者であった。60 例は 31~69 歳、10 例が 30 歳以下であった(図 5：年齢別内訳)。

輸血を受ける機会は高齢者が多いことも関係するが、高齢者がリスク因子であることが示唆される。

図 5：年齢別内訳



5) 輸血量

輸血量過多による循環過負荷であり、輸血量が多いことが予測されるが、実際には TACO 発症までの輸血量の中間値は 250mL であった。輸血量には幅があり、60~9500mL であった。非常に少ない輸血量で TACO を発症した事例も多く報告されている。10 例は 100mL 未満の輸血で TACO を発症している。110 例 (50%) は 1 単位の輸血で TACO を発症している。そのうちの 106 例は赤血球製剤輸血によるものであった。1 単位で TACO を発症したうちの 81 例 (74%) は 70 歳以上の高齢者であった。

一方、中央値 1500mL (範囲 1000~9500mL) で発症した症例が 22 例 (10%) あった。6 例は 70 歳以上であった。9 例は、基礎疾患として心血管系疾患をもっていた。3 例が死亡したが、そのうちの 1 例は TACO によるものであった可能性がある。5 例は 30 歳未満の女性であり、分娩時の大量出血によるものであった。

6) 輸血速度

輸血速度が報告されていたのは 166 例 (75%) であった。そのうち 146 例が赤血

球製剤によるものであった。輸血速度の中央値は3~4時間であった。血漿製剤や血小板製剤の投与は、1単位あたり15~30分(20症例)から、2時間以上(3症例)と幅があった。中央値は30~60分であった。

7) 転帰

転帰が報告されたのは220例であったが、161例(73%)は回復した。28例(13%)は、入院、集中治療室入室、手術延期、心筋梗塞発症などの重大な合併症を起こした。31例(14%)が死亡した。しかし、TACOそのものによるであろうと考えられたのは5例(2%)であった。76%は基礎疾患として存在した心血管系疾患による死亡と判断された。

31例中、23例は赤血球製剤輸血を受けていた。4例は血漿製剤、4例は複数の血液製剤を投与後に死亡した。多変量解析により、死亡リスクは、赤血球製剤以外の血液製剤の輸血をした場合に高かった(OR、2.74、95%CI、1.06-7.12、 $p=0.037$) TACOによる死亡と考えられる5例について検討すると、死亡リスクは赤血球製剤に加えて他の血液製剤を投与した場合に高くなった(RR、7.97; 95%CI 1.33-47.7)。2例の死亡は、ワルファリン過量投与に対する血漿成分の大量投与、1例は急速投与に関連していた。

表2：TACOによる死亡例の内訳

| 年齢(歳) | 性別 | 輸血量(mL) | 血液製剤 | 利尿薬投与 |
|-------|----|---------|-------|---------------|
| ≥70 | 女性 | 250 | 赤血球 | 輸血前・後(投与量不十分) |
| ≥70 | 男性 | NA | S/D血漿 | 輸血中 |
| 63 | 男性 | 500 | 赤血球 | 輸血前・後 |

| | | | | |
|----|----|--------------|--------|-----|
| 83 | 男性 | 1600/7hr | S/D血漿 | なし |
| 63 | 女性 | 500/30~40min | 新鮮凍結血漿 | 輸血後 |

8) 利尿薬投与

TACOの治療には利尿薬がしばしば用いられる。基礎疾患として心血管系疾患、心不全などがある患者では、利尿薬が投与されている。

TACOと報告された221例のうち2例は不明であったが、199例(90%)で利尿薬が投与されていた。輸血前の投与が43例、輸血中が34例、輸血後が162例であった。

31例の死亡例のうち25例は心血管系疾患後合併していた。

死亡のリスク因子として、輸血前から利尿薬使用(OR、2.49; 95%CI、1.03-6.01)があった。これは、患者の心血管系疾患、心不全に関与していたものと考えられることができる。

利尿薬投与に関しては、ボラス投与よりも持続静注のほうが治療効果が高いと示唆されている。

9) ヒューマンエラーの関与

注意すべきは、TACOと診断された19例(21%)にヒューマンエラーが原因であったり、発症に関与していたことである。7例では複数のヒューマンエラーが関係していた。

ヒューマンエラーには

- ◇ 輸血モニタリングは輸液バランスについて病院ポリシーに従っていなかった。
- ◇ 医療者間のコミュニケーションエラーがあった；輸血前の利尿薬投与忘れ、赤血球輸血キャンセルの見逃し、2人の医師による輸血オーダーによる過剰

輸血

◇ 輸血前評価や、循環過負荷切迫状態の見逃し

などがあつた。さらに、4例ではヒューマンエラーと関係してシステムエラーも関与していた。システムエラーには

◇ ジュニアスタッフが不要な輸血に関して質問するという組織の土壌の問題

◇ 経験不足の医師に対する指導不足が含まれた。

他の輸血合併症と比較し、TACOの場合にはヒューマンエラーが関与している割合が3倍も高かつた。

10) National Haemovigilance Office (NHO) at the Irish Blood transfusion Service (IBTS)のまとめ

TACOの頻度は、Quebec hemovigilance systemにより報告された1/6,268(2010年)よりも低い³。また、サブグループで見ても、整形外科患者における発生率1%⁴や、集中治療患者の2%⁵よりも低い。TACOの治療に必要な利尿薬投与がされていない例が20例あることから示唆されているように、TACOの病態が十分に把握されておらず、報告が不十分となっている可能性がある。

高齢者が多いことは他の国と同様である。高齢者や小児、体重が少ない患者では、輸血量が少ない場合にもTACOを発症する可能性があることには注意が必要である。産科出血に対して大量輸血が行われた症例でTACOが多いことも注意を要する。

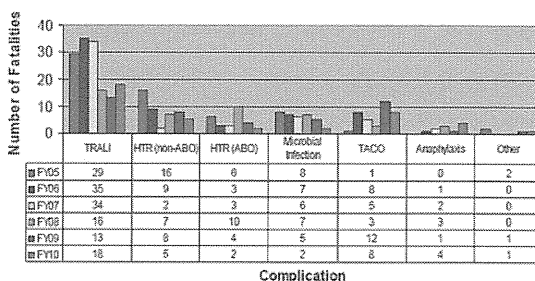
この報告で興味深いのは、TACOの発症にコミュニケーションエラーや、輸血の適応判断の誤り、輸血中・後のモニタリング不足などヒューマンエラーが関与していたことである。

TACOについては、病態や危険因子についての教育を実施するとともに、輸血の適応や輸血開始後の看視の強化などが必要であることが強く示唆される。

4. 米国における状況

米国においてはFDAが輸血による死亡率をまとめている。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6)。TRALIによる死亡者数よりも少ないこともみてとれる。

図6: FDAに報告された輸血関連死亡者数の年次推移



5. オーストラリアにおける状況

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(表3)。

表 3 : Annual SHOT

Report 2012 Supplementary Information
Chapter 4: Summary of Main Findings and
Cumulative Results

| Year/ Category | ICCT | ADU | HSE | Anti-O | ATR | HTR | Allo | TRALI | TACO | TAD | PTP | UCT | TA- GvHD | TTI | CS |
|-------------------|------|-----|------|--------|------|-----|------|-------|------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|
| 2012 | 252 | 145 | 916 | 313 | 372 | 42 | 65 | 11 | 82 | 16 | 1 | 8 | 1 | 3 | 11 |
| 2011 | 247 | 145 | 325 | 249 | 587 | 40 | 54 | 12 | 71 | 35 | 2 | 2 | 0 | 0 | 42 |
| 2010 | 200 | 110 | 238 | 241 | 510 | 33 | 25 | 15 | 40 | 35 | 1 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 2009 | 282 | 82 | 195 | 166 | 406 | 47 | 0 | 21 | 34 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 |
| 2008 | 262 | 76 | 130 | 137 | 300 | 55 | 0 | 17 | 18 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 28 |
| 2007 | 164 | 50 | 115 | 63 | 114 | 23 | 0 | 24 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 2006 | 198 | 51 | 74 | 77 | 85 | 34 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 2005 | 252 | 67 | 79 | 87 | 68 | 26 | 0 | 23 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| 2004 | 262 | 56 | 54 | 67 | 34 | 43 | 0 | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 2003 | 252 | 23 | 43 | 24 | 36 | 25 | 0 | 36 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| 2001/2002* | 303 | 0 | 0 | 43 | 48 | 47 | 0 | 33 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| 2000/2001 | 173 | 0 | 0 | 17 | 31 | 35 | 0 | 13 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 1999/2000 | 188 | 0 | 0 | 12 | 33 | 24 | 0 | 18 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 1998/1999** | 131 | 0 | 0 | 4 | 34 | 30 | 0 | 16 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | 3 | 9 |
| 1997/1998 | 107 | 0 | 0 | 3 | 24 | 25 | 0 | 14 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 1996/1997 | 63 | 0 | 0 | 0 | 24 | 23 | 0 | 9 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| TOTAL | 3338 | 828 | 1582 | 1624 | 2763 | 585 | 148 | 295 | 245 | 94 | 93 | 10 | 14 | 72 | 110 |

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りと考えられる。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 4 : 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=112) | | |
| Age | Sex | Day of Transfusion |
| 0-14 years | Male | 2 Blood only |
| 0-14 years | Female | 6 Blood only |
| 15-24 years | Unspecified | 3 Unspecified |
| 25-34 years | Unspecified | 1 Blood only |
| 35-44 years | Major City | 6 Between 7am and 7pm |
| 35-44 years | Other Regional | 2 Between 7am and 7pm |
| 45-54 years | Other Regional | 1 Unspecified |
| 55-64 years | Remote | 2 Unspecified |
| 65+ years | Very Remote | 2 Unspecified |
| Clinical Outcome Summary | | |
| Death | Unspecified | Blood Component |
| Life threatening | 1 Unspecified | 6 Blood only |
| Severe morbidity | 0 Unspecified | 2 Unspecified |
| Mild morbidity | 4 Unspecified | 2 Unspecified |
| No morbidity | 4 Unspecified | 2 Unspecified |
| Outcome not available | 1 Unspecified | 1 Unspecified |
| Number of reports | 112 | 112 |

7. 症例検討：診断基準による比較

これまで SHOT 年次報告 2012 および SHOT 年次報告 2010⁸、SHOT 年次報告 2009⁹ に掲載された事例やその他の症例など国際文献などから集積した TACO 症例に対し、今回本研究班で定めた TACO の診断基準を当ては

| 2010-11 Data Summary | | |
|-----------------------------|----------------|-----------------------|
| 2010-11 Data Summary (n=24) | | |
| Age | Sex | Day of Transfusion |
| 0-14 years | Male | 0 Blood only |
| 0-14 years | Female | 0 Unspecified |
| 15-24 years | Unspecified | 2 Unspecified |
| 25-34 years | Unspecified | 0 Unspecified |
| 35-44 years | Major City | 1 Blood only |
| 35-44 years | Major City | 0 Between 7am and 7pm |
| 35-44 years | Other Regional | 4 Between 7am and 7pm |
| 35-44 years | Other Regional | 1 Unspecified |
| 35-44 years | Remote | 2 Unspecified |
| 65+ years | Very Remote | 0 Unspecified |
| Clinical Outcome Summary | | |
| Death | Unspecified | Blood Component |
| Life threatening | 1 Unspecified | 6 Blood only |
| Severe morbidity | 0 Unspecified | 2 Unspecified |
| Mild morbidity | 4 Unspecified | 2 Unspecified |
| No morbidity | 4 Unspecified | 2 Unspecified |
| Outcome not available | 1 Unspecified | 1 Unspecified |
| Number of reports | 24 | 24 |

6. 日本における状況

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⁶。

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⁷。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。

めて検討した。

1) 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。

2) 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、血圧も低下しており、TACO の典型例とは異なる。

3) 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。

4) 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。

5) 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。

6) 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。

7) 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。

8) 73 歳女性、胃がんによる慢性貧血と、肺塞栓症、輸液過剰、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、胸痛があり、SpO₂ は酸素 3L/分投与にもかかわらず 65%へと低下した。血圧は 177/82mmHg へと上昇するとともに、140 bpm の頻脈を認めた。肺水腫が認められた。4 日後に死亡した。

9) 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、高度の浮腫があった。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。頸静脈怒張が認められ、胸部X線写真上肺水腫が認められた。その後、死亡した。

10) 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。赤血球濃厚液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、持続気道陽圧と利尿薬治療が行われたが、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。

11) 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が静注された。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。

12) 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、203/110 mmHgの高血圧が生じ、低酸素血症となった。11日後に死亡した。

13) 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。

14) 69歳の女性、多発性骨髄腫があり汎血球減少があった。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。利尿薬投与をしたが反応は不良で、その後に死亡した。

15) 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。

16) 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。

17) 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。