

201427005B

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 24 ～ 26 年度 総合研究報告書

研究代表者 田崎哲典

平成 27 (2015) 年 3 月

# 目次

I. 総合研究報告（平成24～26年度）	
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）	
TACO診断のアルゴリズム	
TRALI診断基準	
TRALI診断のアルゴリズム	
II. 研究分担者報告 / まとめ	
1. 田崎哲典	..... 18
・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	
2. 岡崎 仁	..... 19
・日本、及び世界の輸血副作用と TRALI・TACO の現状把握	
・TRALI、TACO 赤十字血液センターの取り組み	
・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	
3. 稲田英一	..... 21
・現在の輸液療法におけるアルブミン製剤、ヒドロキシデンプンの位置づけ	
・輸血関連循環過負荷（TACO）発症に関する国際比較と症例収集	
・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	
4. 桑野和善、荒屋 潤	..... 23
・ALI/ARDS の病態と診断、治療における最近の知見 —特に輸血関連の ALI を視点として—	
・TRALI の補足案 —TACO と鑑別及び国際基準（Toronto,2004）の補完—	
・ALI/ARDS の最近の知見 —輸血関連 ALI を視点に—	
5. 塩野則次	..... 25
・循環器疾患における輸血及び TRALI・TACO	
・心臓疾患の貧血治療とTACO予防のための戦略	
・急性冠動脈症候群（ACS）における輸血トリガーと TACO	
6. 藤井康彦	..... 26
・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—	
・TRALI、TACO のわかり易い教育資料の作成	
7. 名取一彦	..... 26
・輸血療法によるSpO <sub>2</sub> の変化に関する後方視的検討	
III. 研究班会議 全議事録	..... 29
・平成24年度3回、平成25年度3回、平成26年度3回	
IV. 第139回 日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会 シンポジウム記録	..... 97
・TRALI / TACOの現状、最近の知見、診断基準の提案 —厚生労働省研究班報告—	
V. 研究成果一覧	..... 119
VI. 研究成果刊行物・別冊	..... 123

## 課題、研究班員

### ■ 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を行った。
2. ガイドラインの策定にあたっては、日本輸血細胞治療学会誌においてパブリックコメントを求め、また実際の症例を対象に修正を重ね、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)。
3. TACOは循環負荷の有無が重要な鑑別のポイントの一つではあるが、通常の輸血療法でも発症する可能性があり、最終診断は医師自身が、臨床と検査結果等から、ガイドラインの結果と矛盾しないこと確認した上で行うことが必要である。

### 研究分担者

岡崎 仁  
東京大学医学部附属病院輸血部部长  
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长  
藤井康彦  
山口大学医学部附属病院輸血部副部长  
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

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、何れも呼吸障害を主訴とする輸血副作用であるが、治療や予防法が異なり、生物由来製品感染等被害救済制度の適応では異なった措置がとられる可能性があり、正しい鑑別が必要である。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。パブリックコメントを募り、日赤に報告された副作用例で検証するなどして数回の改変を経、最終案が完成した。

### B. TACO診断のためのガイドライン

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する。適正輸血から外れた輸血療法で発症したケースは論外であるが、救命など、臨床的にクリティカルな状況での輸血は、情報が乏しい中で行われることから、評価が難しくなる。また、指針に沿って行われたとしても、受血者に潜在的な心機能障害があれば、TACOのリスクは高まる。これまで世界で発表されたTACOの診断基準は、重要な症状や検査所見は概ね網羅されているが、雑然としていて、客観性にも乏しい(表1)。

そこで研究班では、これまでに公表されたTACOの診断基準の全てに共通した項目、即ち、急性呼吸不全、胸部X線写真所見、循環負荷に、日赤の基準の発症時間を加え、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。特徴の第一は、TRALIとの

鑑別に重要な容量負荷を客観的に評価するための表を【別表I】としてまとめたことである。臨床所見5項目と検査所見5項目からなり、臨床所見には血圧、脈拍数、呼吸数など、ベッドサイドで観察可能な項目を入れた。検査所見には従来より重要性が指摘されていたBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)を入れた。第二は、必須項目が全て揃わない場合でも、参考所見からTACOを疑うことを可能とした点であるが、その内の一つがTACO発症危険因子【別表II】である。また、肺傷害の指標【別表III】、利尿剤の有効性もTRALIとの鑑別に有用と考え、参考所見に入れた。第三は輸血中～後に心不全が生じて、TACOとの鑑別困難な患者背景を5項目提示したことである。第四は評価をアルゴリズムで可能にしたことである。

表1. 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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300mmHg or SpO <sub>2</sub> <90% (room air)	新たに発症した低酸素血症 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300mmHg or SpO <sub>2</sub> <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. TRALIの診断のためのガイドライン

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、TRALIの世界的な標準となっている。但し、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ことから（Berlin definition）、TRALIの呼称も変わる可能性がある。

研究班のガイドラインも、トロントのTRALI診断基準を必須項目としたが、TRALIの診断レベルを上げるために、5項目からなる参考所見を設けた。中でも供血者の白血球抗体の有無は重要な要素であり、必須項目を満たし、抗体陽性血が輸血された場合、TRALIはほぼ確実とした。その他、肺傷害の有無を推定するための指標【別表Ⅲ】、症状改善までの時間、利尿剤の有効性などを参考所見として入れた。また、仮に必須項目が全て揃わない場合でも、参考所見の組み合わせで、ある程度診断がつくように工夫した。例えば呼吸不全の指標であるP/F値が測定できない場合、「輸血前値に対しPaO<sub>2</sub> 10 Torr以上の低下、もしくはそれに相当するSpO<sub>2</sub>の低下（室内気では5%以上の低下が目安）」が満たされれば、TRALI疑いとした。これらをアルゴリズムで判断できるようにした。

### D. 研究班のガイドラインの評価

2014年7月以降、日赤に報告されたTRALI疑いの75症例を日赤の診断基準で評価後、研究班のガイドライン（初案）で評価し、結果を比較した（表2）。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。主な理由として、研究班が【別表Ⅰ】で循環負荷無と判定し、TACO以外を呼吸障害の

機序として想定した症例を、日赤では諸種の情報（年齢、基礎疾患、輸血速度など）から、総合的にTACOと判定したことである。また研究班でも循環負荷有と判定したが、白血球抗体陽性の輸血が行われたことなどから、最終的にはTACOとは判定されなかった例もあった。その他、日赤ではもともと心不全の悪化による肺水腫と判定した4例に対し、研究班ではTACOと判定された。そこで、容量負荷の基準である【別表Ⅰ】を改め、また容量負荷有と判断された場合は、参考所見のみで容易にTRALIの方向に進まぬよう、研究班のガイドラインを修正した。

ところでTACOは循環過剰負荷が特徴とはいえ、TRALI同様、通常の輸血療法でも発症する可能性がある。即ち、TACOの診断の難しさは、患者毎に「負荷」の意味が医学的に相対的で、それが社会的な被害救済制度とも繋がっていることである。従って「輸血による呼吸障害」が生じた場合、まずはTRALIの基準を当てはめてみるのが先で、TACOの基準はその次が良い。また、患者情報不足が誤判定に繋がることがあり、輸血によると思われる呼吸障害が生じた場合、医師は後からの評価にも耐えうる臨床・検査情報の収集と記録を抜かりなく行っておくことが必要である（表3）。

### E. 適正輸血の評価

「輸血療法の実施に関する指針」に沿って輸血を行っても、心不全症状を呈することがありうる。近年、高齢者の心不全の原因として拡張障害が指摘されているが、TACOがこの様な潜在的な心機能障害患者に起こり易いとすれば、事前の把握は困難であり、これを輸血過誤と決めつけるのは早計であろう。とはいえ、輸血前の患者状態を正しく評価することは、輸血療法の基本であるから、TACOの予防に【別表Ⅱ】が役立つと思われる。

表 2. 症例検討(日赤基準との比較)

日赤診断	N=75	研究班基準	
		TRALI基準	TACO基準
1) TRALI / p-TRALI	2 / 4	2 / 4	-
2) TACO	20		
2-0) TACO	9	-	9
2-1) TACO	4	TRALI疑い	その他
2-2) TACO	4	TRALI疑い	TACO
2-3) TACO	3	その他	その他
3) 心原性肺水腫(TACO以外)	15	TRALI疑い(1) その他(14)	TACO(疑) 7 その他(7)、不明(1)
4) その他	33	P-TRALI(2)、その他(31)	TACO(疑) 1 その他(30)、不明(2)
5) TACO疑い(その他)	1	-	その他(1)

表 3. 輸血で「呼吸障害」が生じた場合にチェックすべき項目

■ 必須

1. バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数、体温)
2. 臨床所見(呼吸態度、静脈怒張、聴診)と出現・継続時間
3. 他の副作用
4. 輸血(種類、速度)、水バランス、利尿剤の有無と有効性
5. 胸部XP(撮影のタイミング、座位・立位、所見)
6. 基本血液検査(血算、生化学(肝腎機能))CRPなど

■ 望ましい項目

1. BNP, NT-proBNP
2. CVP, PWP
3. 白血球抗体
4. SP-D, KL-6
5. 心臓超音波検査

情報不足が  
診断を困難  
にしている。

また、【別表Ⅱ】はTACOと判断した場合でも、その輸血療法が適切な範囲であったか否かを評価する指標として使えるかもしれない。例えば、既に輸液などで過大な負荷がかかっている場合、TACO危険因子レベルが高く、より慎重な輸血が求められてい

たわけであり、通常輸血を行って心不全が生じた場合でも、適切な輸血とは評価されない可能性がある。しかし、輸血前のTACO危険因子レベルが低く、循環負荷もない場合、通常輸血で生じた心不全は不可避であったといえる。何れにしても、今回の



研究班のガイドラインはTRALIとTACOの鑑別のみならず、patient safetyの観点で適正輸血の啓蒙という意味も込めて策定された。また、このような病態を不安視する余り、必要な患者に必要な輸血が行われなくなるような事態も避けねばならない。

## F. まとめ

TRALIの診断基準はほぼ確立している。しかし、TACOは未だコンセンサスの得られた基準はなく、TACOと判断された場合は不適切な輸血とされ、被害救済制度の適用から外れる可能性がある。従って、両者を鑑別する有用性の高いガイドラインが必要であるが、循環過負荷は受血者の心機能から見た場合、相対的なものであり、通常輸血でもTACOは生じうるから、診断が困難な場合も少なくない。研究班では、ガイドラインに必須目だけでなくそれを補足するための参考所見を設け、またアルゴリ

ズムで示すなどして、できるだけ客観性にとみ、正しい鑑別診断が可能にようにした。また、発症した場合、診断のみならず、輸血前の患者状態の把握にも有用にようにした。その意味で、研究班のガイドラインは適切な輸血療法を啓蒙している、ともいえる。但し、これらが機能するには正しい、十分な患者情報の収集がカギである。情報不足では、方向性を間違える。そして最終的な診断はやはり医師自身が、臨床と検査結果等から、ガイドラインの結果と矛盾しないこと確認した上で行うことが必要である。今後、更に症例を重ね、臨床の現場で使用されていく過程で修正していかねばならない。また、世界基準との整合性も図っていく必要がある。研究班のガイドラインが少しでも両者の鑑別診断、治療に役立ち、我が国の適正な輸血療法に貢献できれば班員の喜びである。

## 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  $\text{PaO}_2$  10 Torr 以上の低下、もしくはそれに相当する  $\text{SpO}_2$  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  $\text{SpO}_2$  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。

## 【別表 I】 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 cmH<sub>2</sub>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. 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。

## 【別表Ⅱ】 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: 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。

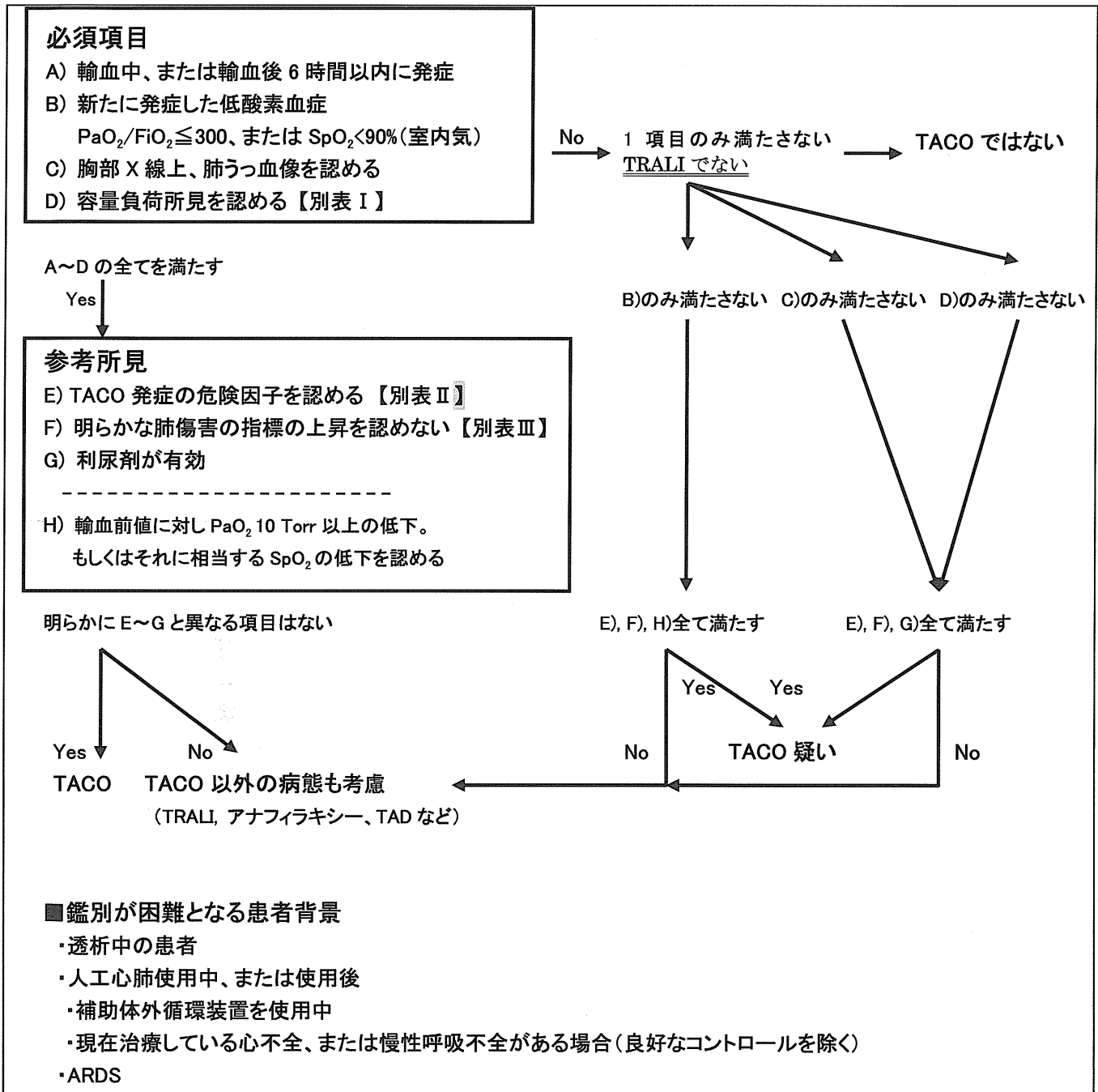
## 【別表Ⅲ】 肺傷害の指標

- 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。

## 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。

## 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)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、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【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  $\text{PaO}_2$  10 Torr 以上の低下。もしくはそれに相当する  $\text{SpO}_2$  の低下を認める。

注 1) TRALI の診断には、原則、必須項目 (A～F) 全てが揃わねばならない。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  $\text{SpO}_2$  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、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  値も変動し、TRALI を正しくは診断できない可能性がある。

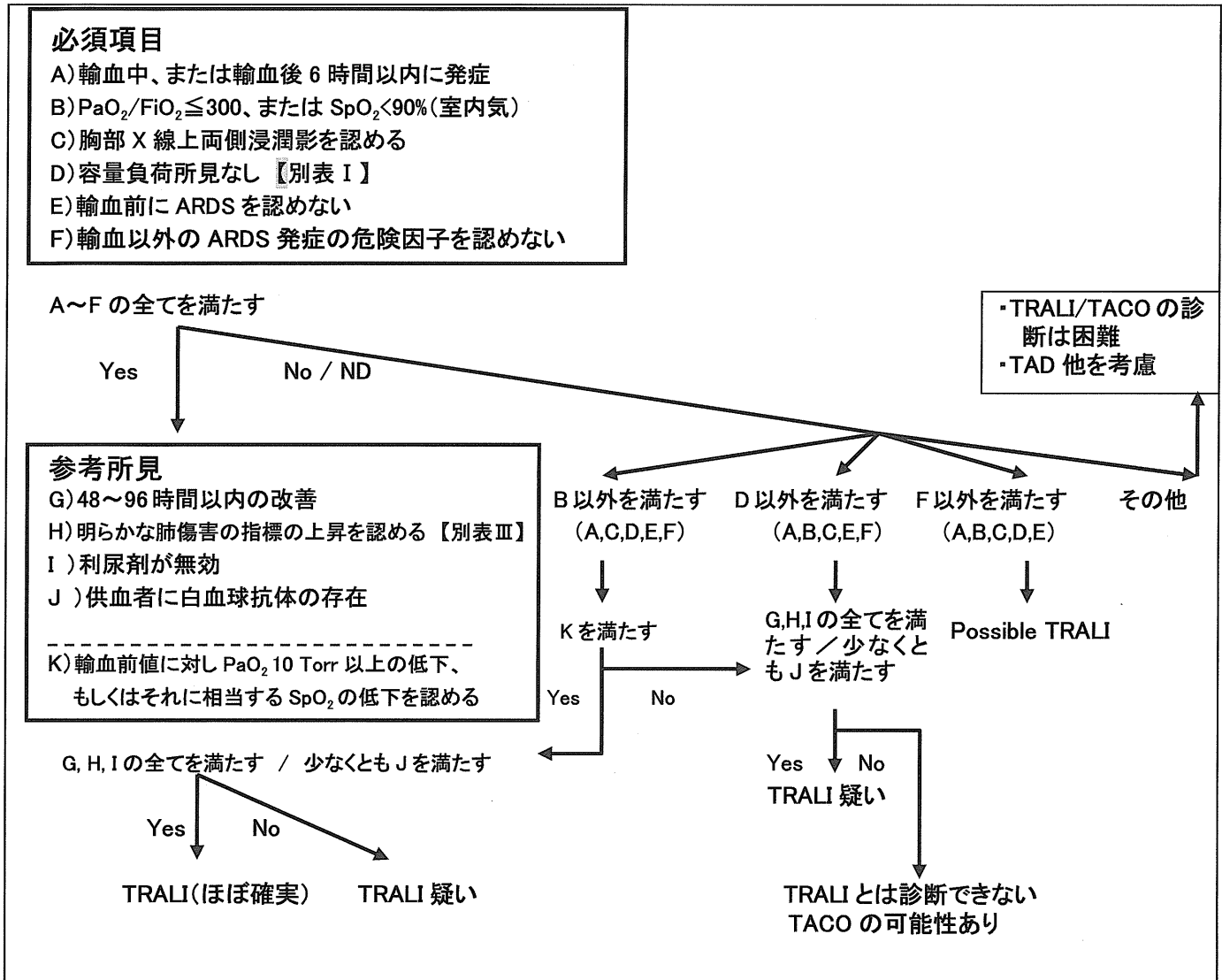
注 7) TRALI、TACO、アナフィラキシー反応などの診断基準には合致しないが、輸血により呼吸困難が惹起されたものは TAD (輸血関連呼吸困難) とする。

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 診断のガイドライン(アルゴリズム)



### 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

補足:【別表 I】容量負荷所見

【別表 III】肺傷害の指標

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

ND(not determined)

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。

## Ⅱ. 研究分担者報告 / まとめ



各研究分担者のテーマ（3年間）

	2012年	2013年	2014年	総括
田崎	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1報）	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2報）	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） ・ Public comment ・ 学会誌論文 ・ 学会シンポジウム ・ 医学雑誌論文	TRALI, TACO の現状と、鑑別・治療に有用な指針の提示
岡崎・梶本	日本、及び世界の輸血副作用と TRALI・TACO の現状把握	TRALI、TACO 赤十字血液センターの取り組み	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	総括
稲田	現在の輸液療法におけるアルブミン製剤、ヒドロキシデンプンの位置づけ	輸血関連循環過負荷（TACO）発症に関する国際比較と症例収集	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	総括 ポスター
塩野	循環器疾患における輸血及び TRALI・TACO	心臓疾患の貧血治療と TACO 予防のための戦略	急性冠動脈症候群（ACS）における輸血トリガーと TACO	総括
桑野 荒屋	ALI / ARDS の病態と診断、治療における最近の知見 —特に輸血関連の ALI を視点として—	TRALI の補足案 —TACO と鑑別及び国際基準（Toronto,2004）の補完—	ALI/ARDS の最近の知見 —輸血関連 ALI を視点に—	総括
藤井		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-	TRALI、TACO のわかり易い教育資料の作成	総括
名取			輸血療法による SpO <sub>2</sub> の変化に関する後方視的検討	総括
飯島	TACO (transfusion associated circulatory overload) 研究計画	血管内容量の負荷による肺水腫の発生に関する研究 —TACO の発生機序の解明への基礎的研究—	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—TACO (Transfusion associated circulatory overload) —	
中島・佐竹		抗白血球抗体報告書（平成 25 年度）	抗白血球抗体報告書（平成 26 年度）	

## 1. 田崎哲典

### ■平成24年度： 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1報）

1. TRALI、TACO の鑑別に有用なガイドラインの策定にあたり、①献血者の白血球抗体の保有率、②抗体を有する血液を輸血された場合の臨床症状の有無と白血球型との関連、③輸血後に呼吸困難を呈した患者の抗体保有の有無と特徴、を明らかにすべく、基礎的な研究を計画した。
2. 著者らの施設で正式な研究承認が得られるまで、パイロット的に副作用を呈した製剤などの保管検体の抗HLA抗体の有無をMPHA法でスクリーニングしたところ、陽性率は0.13%であった。
3. 実際に研究を進めるにあたっては、研究のデザイン、検査法、輸血後の副作用評価法、検査対象患者などについて、再検討を要する点が指摘され、それらを修正しつつ実施することになった。
4. TRALI、TACOと関連ある輸血副作用の件数等を、2007年11月より始まったインターネットを利用したオンラインによる副作用報告システムから入手し、著者らの施設と比較した。
5. TRALI については比較的正しく情報が収集されているが、TACO に関しては十分でなく、ガイドラインがそれらを啓蒙し、わが国の輸血量法の向上に繋がることが期待される。

### ■平成25年度： 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2報）

1. 献血ドナー（女性）の白血球抗体の保有率は11.7%（33 / 282 ）で、32例中、31例はHLA抗体であった。白血球抗体の保有率は、必ずしも年齢と共に高くなるとはいえなかった。N数が不十分であり、更に症例を重ねていく。
2. 白血球抗体陽性血小板の受血者が、抗体陰の受血者に比し、SpO<sub>2</sub>の低下や輸血副作用出現が有意との証明は、現時点ではできなかった。
3. 輸血後に呼吸困難を呈した受血者において、その原因、特に血液製剤中の抗体の有無と、陽性の場合には特徴を調べ、副作用との関連を明らかにしていく。
4. 今後、受血者の輸血臨床を診療録で確認し、患者背景や呼吸条件を確認すると共に、HLA検査を継続し、抗体の特異性と副作用の関係を検討する。

### ■平成26年度： 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）

1. 血小板製剤の輸血前後で、SpO<sub>2</sub>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、前回のデータに症例が加わり、今回の結果からは年齢と共に陽性率が高まるといえる。
3. 患者のHLAと血液製剤中の抗体特異性、matching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すべく試みたが、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、更に症例を増やして検討していく意義はあると思われた。

## 2. 岡崎 仁

# 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

3年間の総括

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

TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定の研究を行うに際し、日本および世界における副作用報告の状況を、特に TRALI と TACO を中心に把握するため、1年目の課題として、日本赤十字社で収集している副作用報告のうち TRALI および TACO の症例の現状を把握することとした。さらに世界の副作用報告の現状を TRALI、TACO を中心に年次報告などに基づき検討した。日本における TRALI の年間発生数は約 20-30 例程度、TACO に関しては 2006 年以降の統計にはなるが、最近の2年では年間 50 例近くの症例が認められた。海外の国々で TRALI、TACO 両方ともデータ収集しているヘモビジランス報告を過去数年間分まとめて提示した。

2年目の課題としては TRALI、TACO に対する赤十字血液センターの取り組みとして、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評価した。TRALI の診断に関してはコンセンサスカンファレンスで規定された通りの診断基準を用い、TRALI、possible TRALI に分類した。TACO に関しては ISBT の診断基準と日赤独自に定めた診断基準を用いて分類を試みた。日赤独自の基準は日赤内で TACO 診断基準検討会を立ち上げて一応のコンセンサスを内

部で得たものを用いた。日赤での TACO の診断基準を作る際の基本的スタンスとしては、「通常の輸血療法でも心不全、肺水腫をともなう呼吸障害が起き、受血者に重篤な被害が生じうる可能性を否定できない症例が存在することを周知徹底することにより、どのような危険因子が存在するのかを明らかにする」ことを目的にしている。2012 年の 1 月から 2013 年 9 月までの副作用症例について評価し、TRALI 症例は評価した 311 例 (2012 年 181 例、2013 年 9 月まで 130 例) のうち 27 例 (TRALI 13 例、possible TRALI 14 例)、国際基準で判定された TACO 62 例、日赤基準 47 例であった。日赤独自の TACO 診断基準の実行可能性を検証し、研究班の TACO 診断基準の策定にもある程度この診断基準を参考にしていただき、日本における TACO の診断基準案を提唱することとした。

3年目の課題としては研究班で策定した TRALI、TACO の診断基準案を 2014 年 7 月以降、日赤に報告された TRALI 疑いの 75 症例を用いて日赤の基準と研究班の基準とで比較評価した。TRALI、possible-TRALI については、研究班で多少の修飾はあるが、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います。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 とされた。

TACO は TRALI と違って製剤が原因となっており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。

#### ■平成 24 年度： 日本、及び世界の輸血副作用と TRALI・TACO の現状把握

【結果と考察】日本における TRALI・TACO を、呼吸困難を呈した副作用報告の中から抽出し発生数をまとめた。TRALI の年間発生数は約 20-30 例程度、TACO に関しては 2006 年以降の統計にはなるが、最近の 2 年では年間 50 例近くの症例が認められた。TRALI については供血者の白血球抗体についても検討し、約 3 割に抗体が検出された。

海外の国々で TRALI、TACO 両方ともデータ収集しているヘモビジュランス報告を過去数年間分まとめて提示した。血漿製剤への男性由来血液の優先使用の方策がほとんどの国で施行されており、TRALI の発生数は減少傾向にある。しかし、発生数がゼロになったわけではなく今後もさらなる対策が必要になってくる。TACO に関しては国により症例数はかなりばらつきがあるが、元来副作用という範疇に TACO を入れていなかった国もあり、今後輸血の合併症として報告すべきであるとの認識が高まれば、報告数も増え、どのようなバックグラウンドを持った患者に多く発生しやすいかなどの解析が進むことが期待される。

#### ■平成 25 年度： TRALI、TACO 赤十字血液センターの取り組み

【結論】TRALI の症例の検討および予防対策の効果の検証、今後の更なる予防対策の必要性について更なる検証が必要である。

日赤独自の TACO 診断基準の feasibility を検証し、ある程度症例が集まったところで危険因子の抽出や、国際基準との整合性などの検討を今後行いたいと考えている。また、当研究班の TACO 診断基準の策定にもある程度この診断基準を参考にしていただき、日本における TACO の診断基準案を提唱していければよいと考えている。

#### ■平成 26 年度： 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

【結論】TACO は TRALI と違って製剤が原因となっており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。