

3. 稲田英一

■平成 24 年度： 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

研究要旨：麻酔科医が術中に使用する輸液製剤、特にアルブミン製剤とヒドロキシエチルデンプン (HES) の使用状況について、公益社団法人日本麻酔科学会安全委員会の日本麻酔科学会認定施設を対象とした調査結果を基に解析をした。調査結果の使用については同学会理事会の承認を得た。709 施設から回答があった。1000mL 以内の出血症例に関しては、HES 使用 1000mL 以内は 407 施設 (60.4%)、HES 使用制限無しは 183 施設 (27.2%)、アルブミン非使用 311 施設 (45.3%)、アルブミン制限無しは 182 施設 (26.5%) であった。1000mL ー大量出血症例に関しては、HES 使用 1000mL 以内は 223 施設 (33.4%)、HES 使用制限無しは 310 施設 (46.4%)、アルブミン使用制限無しは 429 施設 (60.1%)、アルブミン使用 500mL 以内は 106 施設 (14.8%) であった。麻酔中の出血と関係ない HES の使用に関して HES の使用は 505 施設 (84.2%)、アルブミンの使用は 99 施設 (16.6%) であった。出血量が 1000mL 以内の場合には、アルブミン製剤の使用しない率は 45.3% であったが、出血量が 1000mL 以上になると、アルブミン製剤の使用しない率はわずかに 6.4% となった。アルブミン製剤は出血量が循環血液量の 50% で使用を考慮すると厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」(平成 24 年 3 月改定版)にはあるが、アルブミン製剤はそこに至る前に多用されている状況がうかがわれる。麻酔中の低血圧発生時に、アルブミン製剤を投与している施設が 16.6% 存在した。術中出血が起きた場合、HES の使用率が高いことがわかった。血圧低下時には、出血量が多くなっても HES を使用する頻度が 84.2% と高いことが示された。出血量が多くなると HES の使用量については制限を設けない施設も多かった。

アルブミン製剤については国外よりも使用量 (赤血球製剤に対する比率) や、都道府県格差が存在し、適正使用がまだ十分に行き渡っていないことが推測される。今回のアンケート調査でも施設間差が多いことが示唆される。今後、さらにアルブミンの適正使用を推進していく必要があると考えられる。HES については、今後の中分子製剤の市販により、使用状況は変化するものと考えられる。

■平成 25 年度： 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

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、致死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ことと診断されることがしばしばである。TACO の発症率は、対象患者や、国により大きく異なっており、0.003%~8% という大きな差異がある。本邦における発症率は、0.01~0.02% とされている。症例詳細な収集が困難であったため、文献的に TACO と診断された症例を国内外から収集し、考察を加えた。TACO 発症の高リスク患者としては、高齢、体重の少ない患者 (小児を含む)、慢性貧血、低アルブミン血症、腎機能障害、心不全の合併などが含まれる。分娩時大量出血に伴う輸血により TACO となった症例が多いことにも注意が必要である。国際輸血学会 (ISBT) が出した診断基準には完全に合致しない症候も認められることに注意が必要である。高リスク患者の輸血にあたっては、血圧、心電図モニター、パルスオキシメータなどを使用して、血行動態変化や、酸素化の悪化を早期にとらえることが、早期診断と治療のために重要と考えられる。今後は、TACO に関する情報収集を促進し、予防や早期診断、早期治療につなげるためには、TACO についての周知度を上げることが重要であるとされる。広報のために TACO に重要な合併症である輸血関連急性肺障害 (TRALI) に関するポスターを作成した。

■平成 26 年度： 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、致死的ともなりうる。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ており、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。

TRALI / TACO

輸血を専門としている皆様にとって、TRALIやTACOは馴染みの用語でしょう。しかし、わが国には輸血実施施設が11,000以上あるといわれており、その90%は300床未満の医療施設です（平成26年度第1回血液事業部会適正使用調査会資料）。即ち、わが国の輸血実施施設においては、まだまだこれらの副作用が十分には認識されていないと考えるのが妥当でしょう。それは、輸血後の呼吸障害として赤十字血液センターに報告される副作用の中に、少なからずTACOと思われる患者さんが含まれていることから明らかです。TRALIとTACOは治療法や予防法だけでなく、生物由来製品感染等被害救済制度においても異なった対応がとられる可能性があり、鑑別は慎重でなければなりません。

このような背景から、平成24年に厚生労働科学研究費補助金で、「輸血療法における重要な副作用である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」が立ち上がり、このほどその案を策定しました。学会HP（パブリックコメント）にて是非、ご覧下さい。今後、研究班の報告書や論文としてもまとめる予定です。

我々は、研究班の目的を単にガイドラインの策定とせず、patient safetyの観点から、特にTACOが生じないような教育と啓蒙の重要性を訴えるべきと考え、輸血療法の指針の整備を主眼に活動してまいりました。その過程で、

班員である順天堂大学麻酔科学・ペインクリニック講座の稲田英一先生がポスターを作製して下さいました。既に全国の麻酔科指導病院、ICUに配布され、また学会等でも資料として会場に置かせていただきましたので、ご覧に

田崎 哲典

東京慈恵会医科大学附属病院輸血部
(厚生労働科学研究班代表)

なられた方もいらっしゃるかと思います。実に印象的で、一目で心に残るポスターです。是非、多くの施設でこのポスターを掲示され、TACOやTRALIを皆さんにお知らせし、適正な輸血を啓蒙していただきたいと思っております。



輸血をして呼吸状態が悪化したら
TRALI / TACO
を疑いましょう。

輸血中あるいは輸血後の重篤な合併症に輸血関連急性肺障害 (TRALI) や輸血関連循環過負荷 (TACO) があります。TRALIでは非心原性の肺水腫により、TACOでは心不全により、呼吸困難が起こります。これらの病態が出現した際は、輸血の中止を含めた適切な緊急処置が必要です。TRALIやTACOを疑った場合は、病院の輸血管理部門にご連絡下さい。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等トータルリーマーズ)研究費(研究費) 124-2322の補助金による成果を受けて作成

4. 桑野和善、荒屋 潤

■平成24年度： 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—

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策定されていないことに起因する。TRALI の診断基準は ALI/acute respiratory distress syndrome (ARDS) の定義に基づいている。しかしながら TRALI は、病態、発症状況、予後含め、他の原因による ALI/ARDS とは異なる特徴を併せ持つ。つまり TRALI の病態の理解と適切な診断を行う上で、他の原因による ALI/ARDS の病態との異同を明らかにすることは重要である。本年度は、ALI/ARDS の病態と診断、治療に関する最新の知見を、1994 年の American-European Consensus Conference (AECC) と 2012 年の Berlin 定義とをもとに検討した。さらに典型的な ALI/ARDS と TRALI の相違点を、病態と診断及び治療に分けて、それぞれ比較検討した。その結果、TRALI の定義と診断に関して、ARDS の Berlin 定義は PEEP の点から低酸素血症の判断に影響を与える可能性があった。輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の低下を補助診断基準とすることは有用と思われた。TRALI 患者の多くが 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めることも、補助診断基準として提唱すべきであると思われた。胸部 CT 所見は ARDS とは異なる経時的変化が予想された。Berlin 定義では循環過負荷の判断のための PCWP 測定は除外された。TACO との鑑別を念頭に頸静脈の怒張、聴診上の III 音、画像診断、心臓超音波検査、BNP の測定が実際の指標として使用できると思われた。また TRALI の病態からは、血管内皮と肺胞上皮細胞の傷害を、それぞれ別々に反映する血液バイオマーカーが存在すれば、診断上有用であると考えられた。TRALI 治療に関する報告は不十分であり、これを明確にするための今後の検討が必要である

■平成25年度： TRALI の補足案 —TACO と鑑別及び国際基準 (Toronto,2004) の補完—

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 についても 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。

■平成 26 年度： ALI/ARDS の最近の知見 —輸血関連 ALI を視点に—

研究要旨： 肺損傷に起因する非心原性肺水腫で、肺酸素化能障害を呈するものを ARDS(acute respiratory distress syndrome)とする概念が、1994 年に発表された(AECC 定義)。その後、AECC 定義における問題点を解決する目的で、2011 年の欧州集中治療学会において ARDS の新たな定義が提案された(ベルリン定義)。ベルリン定義が AECC 定義と異なる点として、①急性発症を 1 週間以内とした点、②acute lung injury(ALI)という用語を廃止し、mild (軽症)、moderate (中等症)、severe (重症) の 3 群に分類した点、③酸素化の評価に PEEP を必須とした点、④肺水腫の評価から肺動脈楔入圧を除外した点、⑤危険因子から直接損傷(肺胞上皮細胞)と間接損傷(血管内皮細胞)の分類をなくした点などが挙げられる。現在 ARDS はベルリン定義に基づいて診断され、臨床研究と検証作業が行われている。一方輸血関連急性肺障害 (TRALI) の診断基準は、2004 年に AECC の定義に基づいて作成されており、ベルリン定義の概念は反映されておらず、この点は今後の検討課題と言える。TRALI は輸血に起因し、間接損傷 (血管内皮細胞傷害) による非心原性肺水腫であり、ARDS の概念に含まれる。血液製剤中の白血球抗体 (HLA 抗体、HNA 抗体) や活性脂質等が病態に関与するとされ、動物モデルでの検討が行われている。輸血製剤使用に起因する ARDS は全体の 5%程度と少なく、また臨床現場での認知度の低さも影響し、特に本邦での TRALI の臨床病態に関する検討は十分ではない。他の原因の ARDS と比べて、TRALI は危険因子暴露後 6 時間以内と早期に発症し、72 から 96 時間以内に回復することが多く、また死亡率も 5 から 10%と比較的予後良好である。つまり TRALI に特徴的な病理所見や画像所見、診断に有用なバイオマーカー、さらには適切な治療法などの存在が示唆される。直接損傷と間接損傷を原因とする ARDS 病態の比較や、TRALI に関するこれまでの報告をもとに、呼吸器内科医としての視点からの TRALI 病態の理解を報告する。

5. 塩野則次

■平成24年度： 循環器疾患における輸血及び TRALI・TACO

研究要旨： TRALI (transfusion-related acute lung injury;輸血関連急性肺障害) は輸血後6時間以内に発症する肺水腫を伴う急性呼吸障害で、現在最も重要な輸血副作用の一つである。TRALIと鑑別を要すべき対象としてTACO (transfusion-associated circulatory overload;輸血関連循環過負荷) がある。研究班の最終目的はTRALIについて実態を明らかにし、その情報を広く国民・医療関係者に周知することである。そして鑑別として重要なTACOの診断・治療のガイドラインの策定することである。TACOは個々の心機能に対する相対的な過負荷に起因して発生するため、輸血前の心機能が影響してくる。循環器疾患を有する患者ではその病態によってTACOの発症閾値が異なる。循環器疾患における輸血について検討した。

■平成25年度： 心臓疾患の貧血治療と TACO 予防のための戦略

研究要旨： 心臓疾患患者に貧血が併存することは極めて多い。貧血治療のために輸血が必要となるケースも多く、TACO (transfusion-associated circulatory overload; 輸血関連循環過負荷) の発生が問題となる。輸血の副作用としての TACO の認知度は低く、報告される数も少ない。心不全の増悪として治療されることが多く、臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要であると考え。また、TRALI と鑑別すべき重要な病態でもある。高齢者の増加、高血圧や不整脈疾患の増加に伴い、心臓疾患患者は増加しており、輸血医療において TACO の予防は重要である。

■平成26年度： 急性冠動脈症候群 (ACS) における輸血トリガーと TACO

研究要旨： 心臓疾患患者では貧血が併存することが多いが、心機能と輸血のトリガーについてのデータは少ない。急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome ; ACS) 患者について輸血のトリガー値と心機能について検討したところ、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。低心機能の心臓疾患患者で輸血が必要となる場合、TACO の発生に十分注意する必要がある。TACO は個々の心機能に対する輸血の相対的過負荷に起因する心不全状態である。臨床現場では原疾患による心不全の増悪として診断・治療されることが多く、臨床医、ナーススタッフの啓蒙・教育が重要であると考え。また、TRALI と鑑別すべき重要な病態でもある。高齢者の増加、高血圧や不整脈疾患の増加に伴い、心臓疾患患者は増加している。潜在的な心臓疾患患者 (軽度の心機能障害や拡張障害性心不全など) も増えている。したがって、輸血医療において TACO の重要性は今後増加するものと思われる。

6. 藤井康彦

■平成 25 年度： 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。

■平成 26 年度： TRALI, TACO のわかり易い教育資材の作成
輸血関連急性肺障害 (TRALI)、輸血関連循環過負荷 (TACO) の知識不足によると思われる副作用発生時の臨床データ記録の不備等が指摘されている。このため TRALI、TACO のイラストを多用した分かり易い教育資材 (ガイドブック) を企画した。一般臨床医、看護師、臨床検査技師への知識の普及を重視し、日本輸血・細胞治療学会タスクフォース委員会と協力し、作成を行った。これらのガイドブックによる TRALI、TACO の正確に知識の普及により、ヘモビジュランスの精度が向上し、更に輸血の安全性も向上することが期待される。

7. 名取一彦

■平成 26 年度： 輸血療法による SpO₂ の変化に関する後方視的検討
輸血による副作用の中で、本邦では感染性因子に対する制御は有効な方法で最低限のリスクまで下げることができた。今回輸血療法後の SpO₂ の変化を計測することにより輸血の呼吸機能に及ぼす影響、Transfusion-related acute lung injury (TRALI)、Transfusion associated circulatory overload (TACO) についてのスクリーニング検査としての有用性を検討した。2013 年 11 月から 2014 年 12 月までの 13 ヶ月の期間中、東邦大学医療センター大森病院血液・腫瘍科で入院治療した造血器疾患の中で、輸血療法を施行した症例を対象とした。SpO₂ 計測方法は、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 点を測定点とした。濃厚血小板輸血では 19 例(1.91%)に副作用があった。輸血直後の SpO₂ について、濃厚血小板輸血後の変化で直後の値と 6 時間後の SpO₂ の変化ではわずかながら多い傾向を示した。また赤血球液輸血も同様の傾向を示した。得られたデータをグラフにすると、赤血球液、濃厚血小板液ともに正規分布を示した。観察期間中の入院症例では TRALI、TACO ともに発症なく、SpO₂ の分布も正規分布を示して、本邦での輸血療法の安全性を確認した。今後輸血療法の際は SpO₂ を 6 時間後まで計測し、継続して安全性を確認していく。

Ⅲ. 研究会議 全議事録

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）

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）

平成 24 年度、第 1 回班会議（会議記録）

開催日時：平成 24 年 6 月 22 日（金）、17 時 30 分～19 時 30 分

開催場所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5F A 会議室

出席者：田崎哲典（研究代表者）

岡崎仁、桑野和善、荒屋潤、塩野則次（分担研究者）

星順隆、浜口功、藤井康彦（研究協力者）

欠席者：稲田英一

【話題、内容の要約】

1. 初回の meeting にて、自己紹介があった。稲田先生から、肝移植にて出席困難との連絡があった。
2. 研究班の主旨¹⁾、年間スケジュール²⁾、研究費の概要³⁾ など、田崎より説明。**資料 1**
 - ・初年度は輸血副作用、特に TRALI、TACO の現状を把握し、各血液製剤使用上の問題点、注意点を TRALI、TACO の視点で考察し、適正輸血に向けての提言を行う⁴⁾。
 - ・2 年目は研究班の主目的である、TRALI、TACO の早期診断・治療のためのガイドラインを策定する⁵⁾。
 - ・3 年目は策定したガイドラインが各臨床の場面において、実際に使えるかを検証し、利用価値を高めるべく修正し、最終案とする⁶⁾。
3. TRALI、TACO の概説が田崎よりあった。**資料 1**
 - ・p13：研究班のテーマ遂行に向けての全体像であるが、必要に応じ修正する。
 - ・p 10～12：感染症研究所の資料はまだ、進行中の内容にて、この会議のみに限定して使用する（浜口先生）⁷⁾。
4. 各出席者から今年のテーマ、アイデアについて、発言があった。**資料 2**
 - 1) 田崎
 - ①献血ドナーの有する白血球抗体の特徴、及びそれを輸血された場合の臨床⁸⁾
 - ②輸血副作用（特に呼吸器障害）を呈した患者に使用された製剤の後方視的評価⁹⁾
 - 2) 岡崎先生
 - ①国内外の情報が資料 Dr 岡崎に基づき、紹介された。

【会議内容の詳細】

- 1) 詳細は資料 2, p7~の研究費交付申請書に記載の内容を参照。
- 2) 資料 1, p1 の如くで、計 3 回の会議を予定する。2 回目は後日調整するが、3 回目はできれば来年 2 月頃の「合同班会議」に合わせる。
- 3) 6 月 21 日に入金があった。各研究者の金額は、抗体の検査や実験を考慮し、資料 1, p1 としたが、不足(必要)分は田崎まで願いたい。交通費は藤井先生以外は都内にて出せないが、日当は可能である。しかし、額(1,000~1,500 円)などから、考慮しないことで了承された。
- 4) 既存の TRALI (Toronto) の基準にも修正すべき点がありそうで、特に TACO の基準が問題である。治療も含め ALI の最新知見から、輸血との関連を整理する。臨床においては循環器、呼吸器疾患、及び周術期、ICU 患者における呼吸器障害の診断に有用であることが望まれ、白血球抗体検査、動物モデルの実験データが、指針の策定に反映されるとよい。
- 5) ガイドラインがヘモビジランスの確立に寄与できること、輸血副作用の救済制度の判定に有用であることが求められる。そのためにも、輸血総合アンケートなどを利用し、現状を正しく把握しておくことが必要となる。
- 6) 班員だけでなくパブリックコメントを求めるなどして、利用価値を高める必要がある。
- 7) 現在のヘモビジランスは、大学病院や 300 床規模の病院など、一部の医療機関からの情報に基づくものであり、必ずしも全体を把握してはいない。バッグ数から推すに、全国の約 10% くらいである。また、資料 1, p 10~12 に TRALI や TACO の例数が記載されているが、報告致であり確診かは不明である。従って、データはあくまでも、モニタリングのレベルと受け止めるべきで、寧ろ、日赤のデータを基に検討すべきである。この研究班のガイドラインがヘモビジランスの確立に役立つものになることが望まれる(浜口先生)。
- 8) 岡崎先生コメント

白血球抗体のターゲットは、HNA 抗体の頻度が低いことから、HLA 抗体であろうが、マイクロビーズを用いたルミネックス法は高感度ではあるが高価で screening には使用できない。現在、ELISA 法にて 3,000 検体程度、男女、年齢別に検討しているが、感度、再現性に問題がある。方向としては、高抗体価のドナーを排除することを考えているが、即ち、これらにおいて副作用を呈し易いことが知られているが、では抗体価の低い血液製剤の輸血ではどうなるのかのデータが無い。その点で、本検討は意義があるかもしれない。抗体価の件で付け加えるなら、どこに cut-off 値を置くかが問題である。輸血歴のない男性を平均として、その 2SD、3SD、4SD... のどこまでを陰性とするか。副作用との関連が定かでないのに、抵抗抗体価のドナーも含め、抗体を有するドナーを全て引っかけるのは、解釈を誤り、不安の助長に繋がりがかねない。ドナーの抗体の有無、抗体価だけでなく、副作用の発生には受血者の HLA 型にもよると考えられるからである。抗体の特異性、受血者の HLA typing となると更に検討は複雑になるが...。(岡崎先生)

9) 藤井先生コメント

供血者の検体を基本的に全例保管することはわかったが、受血者の血液の sampling のタイミングについて何らかの基準が必要か。またどの様な方法で測定するかで、陽性率が異なる可能性がある。採血のタイミングについては、症状、特に呼吸器症状を呈した症例に対し、精査の意味で sampling は問題ないであろう。患者のためでもあり、「副作用の場合、日赤精査のため血液検体を確保する」としての包括合意は問題ない。あえてこの研究用に基準を設ける必要はないであろう。この際、抗体の特異性を調べ。さらに患者の HLA 型をチェックすることが望まれるが、血清学的 typing よりも、DNA typing が必要であろう。事前の IC は必要である。測定法については、真の陽性率を見たいなら高価ではあるが高感度のビーズ法がよいが、今回は ELISA(or MPHA)でチェックできる程度の抗体、すなわち抗体価が高いと思われる抗体を見出すことで良いのではないかと。(藤井先生)

検査対象の N 数はいくら程を考えればよいか。抗体の検出頻度は顆粒球で 1% 位であるが、HLA 抗体であれば、それよりも頻度は高く、20% 程度なので.....。山口大学では受血者数は年間 3,000 例くらいであるが.....。慈恵医大の場合、年間使用量が 15,000 単位で一人あたり 4 単位平均とすれば、4,000 人くらいであろうが、その***%行えば良いような気もするが。逆に副作用の発生頻度から推定すると、浜口先生の資料では重篤な TRALI や TACO は***%と希ではあるが、軽微な例は 3% であれば、数百人程度を先ず行えば、見通しはつきそうである。(藤井先生) 検査法の感度にもよりますが、抗体の保有率を正確に把握するのであれば、高感度な方法が望ましいでしょうが、副作用はやはり高抗体価の輸血で起こりやすいようなので、低感度な測定法でも、即ち高い抗体価の例を pickup できれば、副作用との関連は推測は可能なのではないかと考えます。ただ、実際に副作用は希ですので、高抗体価の例に遭遇するには、

数百では無理かも。。。また、考え方として、低抗体価でも、受血者との HLA マッチ度にもよるとすれば、副作用を呈した患者に対して輸血された血液の抗体の有無を、高感度でしかも、HLA をタイピングしてドナーとの関連を推定するのも一法かと思われます。

8、9) 星先生コメント

まず対象とする製剤を、母数に対して他の製剤に比し副作用の多い血小板製剤に絞ってはどうか。(星先生)

FFP に関しては 2 単位製剤は殆ど 99%以上が男性由来で TRALI は起こりえない。5 単位の FFP は男女比は、1 : 1。1 単位は 7 割くらいが女性由来か、従って小児科領域では女性由来が使用される。赤血球製剤は TRALI に関しては頻度は少ない。従って、PC は女性比率が都内では 3 ~ 4 割くらいであり、他の製剤に比し TRALI が起きやすいという点で、対象とする意味もある。(山口、愛知 C は 1 単位は選択して、100%男性由来にしている。需要の少ない、規模の小さいセンターだからできるのかも。5 単位製剤を使用しているのは、広島大、九大、慈恵? では、今後、2 単位製剤を推奨する?? でも、そんなに重篤な TRALI は報告されてないし、実際、年間 500 万単位の輸血で 20 ~ 30 例くらいであるから、滅多にないのは事実である) (藤井、岡崎、星)

岡崎

①TRALI and TACO, overview 資料 2、資料岡崎

国内外の紹介。Toronto の基準 (2004 年) 以降の我が国での昨年までの症例数と死亡例数は資料 Dr 岡崎のごとくである。未報告例もあろうから全てを表しているかは定かでないが、重篤な例の報告体制はかなりしっかり、確立されているので、かなり正しい数値であろう。ただ、最近の報告では ICU にて、1.8 ~ 8.1% といった報告もあり、重篤な特に外科系では多いのではないかと考えており、under-reporting の可能性はある。また、血液センターには重篤な症例しか報告されないもので、軽症例がどのくらいあるのかわからない。例えば、呼吸器症状はあるが、胸部レ線には現れてないなどがあるので、診断基準に合わないもので、TRALI と考えられる症例を pickup できる基準であればと思う。死亡例は possible TRALI を含め 17 例であるので、年間 2 ~ 3 例ではないか。海外ではヘモビジュランス体制がしっかりしているところでは情報が集まるが、認識のないところでは全く不明である。米国の ARC やイギリスの SHOT、オランダ、フランスなどはしっかりとしており、そのデータに基づき FFP を男性由来にするとかして、死亡を減らすなど、対応に役立っている。我が国でも遅まきながら、昨年从那様な体制に移行しつつある。

Toronto の規準は ALI/ARDS のそれを参考に改変しつくられたものであるが、臨床所見がメインであり、マーカーなどもなく雑多な印象がある。昨年のヨーロッパの集中治療学会で ALI の診断規準の見直しが、米国やヨーロッパの主導で提唱されており (ベルリンの definition)、それによつては TRALI の規準の見直しも行われる可能性がある。TRALI は基本的には ALI であり心不全の合併は除くというのが規準であり、定義上は TACO との依存例はない。しかし、実際にはあるので、診断基準をどうするか、「ゴミ箱的な規準」とするか、「何れでもない」とするか難しいところである。循環と呼吸は相互に関連しているので、日赤に報告される例でも症状、所見では判断が付きにくいものも多い。治療で、例えば利尿剤が有効でないので、TRALI であるといったこともあろう。

なお、救済制度からすると、副作用が会議に上がってきたとき、基本的には赤十字の調査票が最終決定に重要で、ややおかしいと思われても、現時点では TRALI との診断であればそれに従い、救済する方向にあるのは事実である。問題は TACO を救済の対象にするのかの判断が難しい。死亡例では患者側の立場で救済の方向に動くことが多いが、そうでない場合は「輸血の適正使用」が判断の一規準になる。即ち、その輸血が「適正使用」の範囲内であったかが問われ、その中で結果として起こった副作用はやむを得ないと考え、救済の対象とする方向にはある。従つて、新しい規準を策定する場合は、「適正輸血」と判断できるような診断項目が入ると助かる。現時点では TRALI と考えられる症例が主であり、明らかな TACO を救済の対象に、という症例はあがってはいないが、どうみても TACO と考えられる症例がきた場合や、何れとも明確に診断されない症例がきた場合、判断となる診断基準があるとよい。提出されるまでに、白黒がはっきりされると助かるのだが。。。 (笑い) (Dr 星)。明らかに TACO による副作用に対しては、死亡例でも救済はされていない。赤十字が TACO とした例があったが、救済外であった (Dr 岡崎、星)。日赤の中で一昨年から、TACO の内部診断基準を作成する目的で、どの様な症例が over load になりやすいかを、心不全や腎不全、慢性呼吸不全など、明らかな臨床所見を呈してないのに TACO となった例を対象に検討をしているところである。つまり、それ程輸液など、入れてもいないのに心不全になった例を対象に、特徴を内部基準に反映させようとしている。その視点でいうと、心臓外科の塩野先生は、「心不全が無いのに TRALI になる患者の特徴」について、何かお考えがあろうか? (田崎)

心不全といっても様々なレベルがある。軽症ながら、一応、日常生活を行っている人もいれば、手術を受ける患者もいる。何れも輸血が必要であればそれを行うので、当然この方々も呼吸障害などの輸血副作用を呈することがある。自分たちは基本的には心臓が悪い方々を治療の対象にしているので、外科系に関わらず最初から心不全例や呼吸不全例を除いて、TACO の新しい診断基準といっても、現実的ではないのではないか。従って新しい TACO の規準を作る場合、心不全例をどう取り込むのかがやっかいである。(塩野) <TRALI の定義上は、心不全例を除くということであるが、最初から心不全の方が輸血で重篤化した場合、じゃ TRALI とするのかと言えば、そうではないだろう。>

TACO の診断基準の作成に話が及んだが、自分としては、日赤で「心不全がなかったのに適正な輸血や輸液で心不全症状を呈する方々の特徴を検討している」という紹介をしたかっただけである。現実的には、当然、予め心不全や呼吸不全の方もいるので、輸血で ALI が生じた場合は TACO か TRALI かを評価している。(岡崎)

さて、TACO の診断基準であるが専門家が居ないところで ISBT のワーキンググループ (自分もそのメンバーであるが) 作成したものであり、いい加減である (資料 1 の p 6, US Biovigilance も含め)。診断基準を甘くして広く、多く集めようとしているのかもしれないが、何れにしてもその規準では、カナダもしっかりデータを集めているが、7年で 508 例が TACO で (全副作用の 4.4%)、その内、7例 (1%強) が死亡とされる。(米国は輸血関連死亡の 15%、5年で 24 例) 日本でも 3~4年間のデータを集めたが、死亡例はないようである。TRALI として提示された多くは TACO で、70 歳以上の例では 60%が TACO とか、似かよったデータとなっている。Active に集めればもっと集まりそうではある。

血液製剤に関する白血球抗体のスクリーニングに関しては、既に述べたように FFP では進行中であるが、血小板に関しては世界でも中にはスクリーニングしてから提供しようとしているところもある。通常は HLA 抗体であるが、陰性であれば顆粒球抗体も調べるよとしてしているところもあるようである。<HLA 抗体を吸収するようなカラムの開発はないか? 田崎> まだプリント ver ではないが、各国における予防の取り組み (規準、検査など) を Vox Sanguinis にて紹介がなされている (日本の取り組みは Dr 岡崎が担当)。日本のようにアフエレーシスのみで集めているとことと、そうでないところでは対応も異なる。(岡崎)

どの様な例が重篤化するかについては、日赤には重篤な例しかあがってこないもので、難しい。また保存期間との発症への関係言われているのは、活性脂質であるが、一研究班からの報告のみで真偽は不明であるが、血小板では 5日保存、赤血球であれば 42 日保存でないと上昇しないものであり、日本では関係ないのではと思う。しかし、調べないとわからないので今後の検討課題である。血漿のドナーから女性を除くことの意義はやってみないとわからないのであるが、昨年 10 月ほどから FFP の 2 単位製剤に関しては男性由来であるので、経過を 1~2 年、報告数を注視したい。保存前の白血球除去の意義に関しては、意義があるのではないかと報告もあるが、導入前のデータと比較することしかないで、前後のデータがきっちり評価されないかぎり、難しいのではないか。文献的考察にならざるを得ないのでは。なお、韓国から 2 例の白血球除去製剤でも TRALI が発生したとの報告がある。この場合、これまでのドナー由来の白血球抗体ではなく、逆に所謂、患者の有する抗体とドナーの白血球の反応であるので、白血球除去後の残存した僅かな白血球で本当に TRALI が生じたかは、もう一度ドナーを呼び出し、ドナーの DNA typing をしなければならぬし、受血者の白血球抗体の特異性を検査する必要があり、結構、骨の折れる作業となる。ALI の和訳に関しては、呼吸器学会の ARDS ガイドラインでは、慣例として TRALI に関しては障害の字を用いて居るので、それでよいでしょう、ということにはなっているが、麻酔科学会や集中治療学会では損傷、傷害を使用しており、トレンドではあるので、変えても良いとは思っている。しかし、薬剤性肺障害はこの障害を使用しているの、輸血もそれで統一性がとれてよいのではないかとも思っている。

最後に動物モデルであるが、TRALI に関しては米国 (ARDS 大家マイケルマッセイ?) で 2006 年にネズミモデルが作成されている (journal of clinical investigation(JCI)に発表)。これは LPS でプライミング後に Mo-Ab を大量に注入し、ねずみに肺傷害をつくっている。また、白血球由来で細菌をトラップする DNA から放出されるヒストンや血小板が TRALI に関与してるなども、同じ JCI で主張している。しかし、人で同じ機序で TRALI が起こっているかは不明である。これに対し、日赤では昨年からミニチュアピーク? を使用して、東大との共同研究でモデルを作成し、今度の 9 月のヨーロッパの呼吸器学会で発表する予定で、論文も作成中である。レ線、ARDS を呈することは確認されている。現在、これを用いて治療を検討しているところであるが、田崎が準備した資料にもあるように、これまで ARDS の治療として有効な方法は見あたらない。活性化プロテイン C も発売中止となつたし、現在の治療法の流れは自分も不確かであるが、抗凝固剤などが検討されているようではある。TRALI の治療としてやってみないとわからない、また、TACO に関しても、輸液の量 (HES) や希釈 (インドシアニングリーン) を変え、またスワンガンツカテを入れ、例えば豚の血漿を用いるなどして、麻酔科の先生にも入っていただいて、検討しているとこ

ろである。生理学的パラメータ、ブタ BNP の測定、左室の拡張不全のモニタリングなど、色々と考えているが、このデータを基に基準を作成するというのは困難かもしれない。研究費も抗体検査の他に、この実験に使用させて貰いたい。輸液と輸血の違いなど、基本的なことも含めて、検討したい。(岡崎) 期間が短いので難しいかもしれないが、先生の実験データが新指針の基盤、裏付けになるようなものであると嬉しい。(田崎)

ALI の基準が変わるとの話でしたが、現在の基準で問題となる点は何か(藤井)

全体の中での話であり、やや漠然としているので、どこをどういうふうに変えるかというのは難しいのでは。(桑野?)

ALI を起こす原因として、輸血はマイナーな原因であり、頻度としても少ないといのは正しい認識ですよ。(藤井)

僅かだと思います。しかし、認識の違いや診断する病院で異なることもまた事実のようである。例えば ICU では頻度が高いなどの報告もその様な背景があるように思われる。どこに注目するかよって、実際はもう少し頻度が高いのではと考える。なお、ALI の診断基準が変わると決まったわけではない。今月だったか、JAMA の online 版で、ALI という言葉をやめ、ARDS を mild, moderate, severe の 3 段階に分けてはどうかとの提案があるようである。(岡崎)

稲田先生(本日、ご欠席)へのお願いとしては、最終的には周術期、ICU(内科疾患も含めて)において、呼吸障害と輸血の関連を示していただき、作成された指針がこの様な状況下においても有用であることが望まれるわけですが、ともあれ初年度は血液製剤の使用法について、特にアルブミン製剤の適正使用について考察いただきたい。先ほど、岡崎先生がご指摘のように、基準(視点)の置き方で発生率が異なる可能性があるし、実際、ICU での発症は 1.8~8.1% と高いとの報告もあるようです。しばしば、術中のアルブミンの関しては麻酔科と担当科(術者)との意見が食い違うこともあり、困惑する。どちらが術中輸液、輸血の主導権を握るのかは定かではないが、何れにしても、浸透圧の維持においては一致しているようである。当院でもアルブミン製剤は定数保管ですので、通常のオーダーであれば、輸血部である程度のコントロールといいますが、指示は出せるのですが、術中の場合は困難なんですね。(田崎)

術中に輸血やアルブミンの使用を指示する外科医もいるし、麻酔の管理上も、術後に肺障害が危惧される場合にはそれらの使用もあろう。外科医としては術中に肺に負担が来るといのは nervous になるので、Hb や浸透圧の維持についてはお願いすることもある。(塩野)

何れにしても、周術期は肺障害が、特に通常の輸血中において生じた場合は、TACO によるのか、TRALI かは難しい判断を迫られることも多いので、in-out や術中のパラメータなどでその辺の判断ができる指針であることが望まれる。最近、資料の如く FFP での TACO も危惧されているようです。(田崎)。

では、塩野先生ですが、最終的には TACO の診断基準の策定ですが、1 年目ですので、循環器領域において、TACO や TRALI の視点で血液製剤の使用をまとめていただければと思います。最近、潜在的に FFP が TACO の原因になっているのでは、との報告が TRANSFUSION(資料)にありました。一方、AABB からは、状態が安定していれば、例え coronary syndrome でも Hb を 10g/dL などと高く保つ必要はなく、7~8g/dL と通常の制限の中で対応しても良いとの論文が出ております。(田崎)

赤血球の輸血に関し、Hb 値をどこまで下げても可能かという点において、具体的なデータを持っているわけではないが、自己血患者を多く扱っていたころ、術後 Hb 値を 7g/dL 前後で管理しておりますと、術後に体の浮腫が特に高齢者においてよろしくない。循環動態がそれなりに安定していても、術後に吐血例もあり、今は比較的高く保っている。自己血のメリット、デメリット種々あるが、高齢者では早めに Hb や浸透圧を比較的高く保つことで、吐血などの合併症も少なくなっているようだ。ただその具体的なレベルに関しての具体的な数値は持っていない。私がこの研究班に加わるに際し、術中、術後の製剤による肺障害について、TRALI を知っているかを、現場の医者(心臓外科の医局員)に尋ねたところ、殆どいなかったが、これが現実ではないかと思う。救命救急センターの医師に尋ねても同じかと思う。自分は心臓が悪い患者を扱っているので、輸血をすれば肺がむくむ、XP で肺が白くなるというのは当然と思っている。自分だけでなく、救命や循環器の医師もそうではないかと。従って、その中に TRALI が潜在している可能性があるのでは、まずは TRALI 自体の存在を啓蒙していくことが必要ではないかと思う。そうすれば、TRALI の症例数も増えるのではないかと思う。ただ、じゃ、現場で治療はどうするかという場合、呼吸器管理をして ARDS を考えステロイドを使用するか、心不全であれば利尿剤やカテコラミンを使うことで対処するわけだが、治療まで含めると難しいだろう。TACO に関しては、輸血が必要な疾患(心不全も含め)がベースにあるので、輸血後に肺障害を生じた場合、over load かそれとも TRALI か、もともとの心不全の増悪かの判断は難しいと思われる。即ち、もともと心不全の患者は TACO になりやすい状況にあるので、その増悪か、それとも TRALI が主役なのかは難しいと思われる。TACO で TRALI もあれば、心不全で TACO もあろう。心不全と TACO の区別はできないのでは。診断基準の策定では苦慮するところろかと思う(塩

野)。

来年の TACO 基準の策定に向けての 1 年目ですが、容易でないとの予想は感じるのですが…。要は心不全と TACO、あるいは TRALI を区別する指標が何かということになりましょうが、例えば資料 1 の p6 の TACO の体液のバランスの過剰は、どの様に測定、評価するのでしょうか。(田崎)

術中、術後の輸血量と尿量の差でしょうか。所謂、in と out ということで。(塩野)

もともとベースに心不全がある人に輸血をする場合の指標については、今の指針を少し見直してもらってはどうか。<藤井先生のアンケートに、輸血の trigger を、疾患(病態)別に考慮すべきか、考慮するとすれば、具体的な数値は? をアンケートで尋ねてはどうか? 田崎> Hb 値だけでなく、例えば輸血の速度に関し、どういう疾患ではどういうスピードで行うなど、要望になりましょうが。あくまでも通常の輸血(術中や緊急時を除く)でということですが、今の指針や AABB の基準でも、その辺は記載がない(疾患に対する速度)。Trigger や投与量(目標値)は指針にはありますが、どの程度のタイムスパンで上げていくかは記載がない。その基準作りも一案ではないか。(岡崎)

知りたいのは循環不全がある場合でかつ輸血が必要な場合に負荷がかかるわけであるが、どの程度まで負荷をかけても可能か、安全かという予測(判断)は可能なのか? 量だけでなく、***ml/hr までなら可能、それ以上は過剰負荷といった指標を提示できるのであろうか?(星)

輸液や輸血の速度について、疾患毎に指針となるような、提示するようなアイディアは今のところはない。皆、経験的に速度を考え、対応しているだけかと思う。その他の指標としては、CVP や肺動脈の wedge pressure などでしょうか?(塩野)<これから策定する指針が広まるには、多用されるには、あまり難しい指標を上げるのは、好ましいとはいえないのでは?(田崎)>

一般に、通常の成人の 1 回の輸血では 2~3 時間で入れるとか、1 回の輸血で 10mL/kg というになっているかと思いますが、新生児の領域では、入れること自体が負荷をかけることになるので、6 時間とか 10 時間といったダラダラした時間で小児科医は輸血をしている。受血者側の能力があればもっと速やかに入れられるし、そうでない場合はやはり緩速に輸血しなければならないでしょう。どの程度のキャパがあるかを前もって、循環動態から推測することは難しいのであろうか?(星)

前もって予測する指標は無いと思う。負荷に影響うける心機能や腎機能が悪くない、即ち over load に耐えうる臓器機能の患者であれば、ある程度の余裕はあるが、どこまでなら大丈夫かの指標は無いと思う。(塩野)

この様な状態なら、輸血速度を***に落とすべきといった指標が出ると、輸血がやりやすくなる。(星)我々のところには、年間、輸血後呼吸障害の患者は 170~180 例であり、TRALI は 20 例程度で、その殆どは循環不全であるが、できれば BNP (NT-proBNP) を輸血の 1 日前と、1 日後で測定されるとよい。日赤に集まる症例の BNP をみると、前置が既に高い。NT-proBNP の高値は指標になると思われる。(岡崎) BNP は負荷がかかって、どのくらいで上昇するのか(塩野)

負荷がかかって、結構早めに上昇する。例えば、前値が 1000 で輸液後に 5000~とかの例もあり、相当早く上昇するようである。日赤では、BNP は半減期が短く、血漿検体のため、血清での測定が可能な NT-proBNP を外注で測定しているだけであるが、副作用報告用紙に輸血前に心不全がないとの欄にチェックがあっても、NT-proBNP を測定すると基準値を大きく上回っている症例もあり、既に心不全があったのではないかと思われる例もある。従って、全例に対し輸血前に測定することの義務づけは困難であるが、では何か別に良いマーカーが無いかを考えているところである。(岡崎)

循環器の先生は BNP を測定するようですが、NT-proBNP は腎障害があると溜まって高値になるので<排泄が全て腎臓>、BNP を測定することが多いようですが、既に高値の例に対しても輸血は結構行われているわけで..。(藤井)<BNP も NT-proBNP も腎障害では上昇するが、後者が程度は著しい。NT-proBNP は腎障害の指標でもある>

現在、NT-proBNP を測定する理由としては、腎障害がある無いで選んでるのではなく、血清での測定が可能なことで、ストレスがないことによるのであり... <BNP は血漿検体にて>(岡崎)

病棟などでも、循環器では BNP をルチンに測定していると思いますが、結構高くても輸血を行っていると思われるが、これくらいであれば大丈夫とか思って、輸血してみると胸部 X P で真っ白くなった例もあるようで TRALI かななどと話していたりしますが。心臓外科領域でも、BNP は測定されているでしょうし、高い状態で輸血もされているのかと思いますが、輸血前の指標とされてましようか?(藤井)

輸血が頻回に行われているところで、BNP が測定されているのか不明である。消化器内科などでは、測定してないと思いますが.....。(藤井)

輸血をする科でも、BNP を測定している科と、そうでない科に分かれているようですね。(岡崎)

基本的に BNP は心不全の指標であり、保険上は月に 1 回の測定が認められているのであり、循環器領域でもそんなに頻回には測定されていないのではないかと思います。例えば外来で心不全のコントロールの指

標として、BNPを測定していますので、入院中に具合が悪くなって、或いは輸血前に測定などはしてないと思います（塩野）

何れにしても、戻りますが当方として知りたいのは輸血の基準ということで、藤井先生にお聞きしますが、「指針」の解釈において、速度に関しては特に註釈はつけてはおりませんでしたよね。（田崎）

当然、そこまでは言及はしてなくて、イギリスのSHOTからの死亡例では、2006年に junior resident がとんでもない速度で輸血をし、over transfusion になり死亡したれいが紹介されている。よくよく調べると2006年の報告では junior resident が原因の incident が100例くらいあって、常は考えられない速度で輸血しているケースがあったようです。（藤井）

急速輸血とは？（星）

ヘパロックから採血して検査したHb値を参考に、それが希釈された値とは認識せず、急速に輸血をしてしまった例や、山口大では貧血患者に急速輸血した例として、患者が消化管出血と思って、実際には進行の胃癌で慢性的な貧血にあったことを認識せずに、急速に入れてしまった例などがある。（藤井）

塩野先生には従って、難しいとは思いますが、病態と受容能力など、輸血の基本かと思いますが臨床でも、それを知りたいようですし、救済においても重要な評価の判断の基準になりそうですので、是非とも大変かと思いますがご検討をお願いします。（田崎）

では次に、桑野先生と荒屋先生に、1年目のテーマなどをお願いしたいところですが、私としては一応、ARDS/ALIの病態、診断、治療の最近の知見とは致しました。先生方のご研究、文献的でも教科書的でも良いかとは思いますが。基準の国際的な見直しも検討されているようですし、来年の研究班の最終目標である、TACOとの鑑別に有用な指針の策定に向けての土台となる案があれば、お願いします。本日のこれまでの意見や提案を踏まえてのお考えでも結構ですが、輸血の副作用としてのALIに関して如何でしょうか。（田崎）

今のTRALIの診断基準は、ARDS/ALIの診断基準に基づいているので、ある程度完成した副作用、重篤なモノしか、上がってこないのではないかと。軽微な例は上がってこないと思います。それをも集めるのであれば、今の診断基準ではダメで、それとは関係なく、輸血後に有害事象を生じたモノを全て上げて貰い、即ち薬剤性の肺障害を思い浮かべるわけですが、その中で予め、輸血後の肺障害に特徴的なポイントを決めておいて、それに合致したものを、軽度なTRALIとして拾うしかないのではないのでしょうか。例えば、症状、検査所見、CTなどを評価することです。薬剤性肺障害でも、軽いものに関しては、症状はあるがCTでは所見がないもの、逆に症状はないがCTでは所見があるモノなどがある。乖離もあるので、ある程度はprospectiveに条件を設定しないと、軽度な症例を把握することは難しい。Prospectiveな指標としては、症状として、咳、労作時の息切れ、聴診での異常音、以前に比べての息切れの増強などでしょう。血清学的にはBNPは重要な所見で、必ず心不全との鑑別が必要になりますから。また、無症状で胸部XPでは所見に乏しくても、CTではしっかり出ていることもありましょう。ただ、全て、皆にやっってくださいと言うのはどうでしょうか。難しいのでは。（桑野）

確かに輸血は大都市圏だけで行われているのではないし、高度な検査ができない地方の医療機関でも行われているので、そこでも軽いTRALIをpickupできるには、難しい指標よりは先生がご指摘になった症状をまずは手がかりに探すのが良いのかもしれませんね。（田崎）

胸部CTなどは良い指標ではないかと思えます。田舎でも殆どの病院でありましょうから。薬剤性肺障害の評価でも胸部CTの評価は不可欠ですし、全例に出ますので。（桑野）

1年目としては、従って、TRALIの診断基準の補助基準を独自に提案するとすれば、即ち、軽度なTRALIもpickupできるようなモノとするには、それを拾い上げる指標を考慮しなければならず、それを考慮して最近のARDS/ALIの知見とは別にまとめていただくようになりましょうか。勿論、輸血を視点にしてということになりましょうが。また、もう1点は治療ですが、輸血のALIとそれ以外のARDS/ALIの治療において差はあるのでしょうか。（田崎）

全ては呼吸管理になります。特効薬はないですね。（桑野）

何れにしても、最近の知見をまとめていただくことになりましょうが、炎症（損傷）マーカーとして所謂、KL-IやKL-6、SPDなどもあるようですが、TRALIの診断基準のマーカーになりましょうや。（田崎）

おそらくはTRALIでもARDS/ALIに伸展するような例では上昇すると思われるが、軽症では上がらないのではないかと思う。仮にであるが、未だ見つからないような肺傷害があつて、それらのマーカーも上昇しないが、胸部レ線であらうじて所見があるといったモノもあるかもしれません。（桑野）

以上が、分担研究者のご意見でしたが、研究協力者よりさらに本研究班に対するご提言をいただければ有り難いです。

私たちが行ってますヘモビジュランスというのは、輸血副作用のサーベイランスで、基本的には数値のみを収集しているため、もともとどの様な症例・疾患・病態の患者なのかという具体的な詳細な情報はわかり

ませんし、それはもともと集めないということで行っている。従って、広げての解析は困難であり、トレンドをみていくことかと考えている。唯一、特徴といえば、TRALI との診断がつかなくても、呼吸障害という形では数としては上がってくるので、何かしら TRALI に対する対策がとられた場合、その後の状況をトレンドとして把握し、一定期間において、効果をチェックすることはできるかな（対策の有効性）。もう一つですが、我々のヘモビジランスの目標は約 10%を限度にきちんとモニターしていき、これ以上広げる予定はありませんが、その 10%をレベルアップしていくことが重要と考えている。即ち、ここで策定されるガイドラインを現場に啓蒙していき、その効果を、少し時間がかかるかもしれないが、watch していけるかなと思います。そして、3年目の時にどのような状況になったかをデータとして出せると思います。＜そのデータにより、最終ガイドラインの精度を更に高め、或いは改善して使用可能なものに version up していくことが可能となるし、ヘモビジランスのレベルアップにもつながる＞（浜口）

よくわかりました。我々の作業とリンクして、ただガイドラインを作成して終わりというのではなく、作成したガイドラインがどの様にヘモビジランスに有効なのかを客観的に回収された数値できちんと把握できるのは、良いことですね。問題は、ガイドラインの啓蒙の仕方かと思いますが。＜指針が実際の症例の判定・評価に有効かも含めて＞（田崎）

問題はガイドラインがどの程度現場に反映されるかかだと思います。その反映の評価は、場合によっては輸血調査でということになりましょうが、TRALI/TACO は専門家でないとわからないとの現場の認識も多いと思いますので、規準は現場も望んでいるところでしょう。諦めている方も多いかと思いますので、ハードルを低くした基準であれば、もっとこれらの副作用を身近に感じて、報告も多くなりましょうし、予防や早期の治療にも有用になるうかと思えます。（浜口）

では星先生。（田崎）

「救済」というのは、あくまでも「適正」に輸血をして生じた副作用に対して、ということなのですが、判断の基準は基本的には「指針」をベースに行ってますので、これにないと、例えば先ほどの TRALI/TACO の鑑別などでは、輸血の速度に関する記述が「指針」にはありませんので、難しいわけです。例えば、上がってきた報告書に示された輸血量/速度が適切なかの判断が、困難な場合も多いのです。従って、もう少し、きめの細かい、分かり易い、区別が可能なガイドラインがあると TRALI と TACO の評価がしやすくなるのではないかと。（星）

そういう意味では、3年目でしょうが、策定されたガイドラインが実際の救済の評価に使用されて、使いやすいのか、有用なのかを検討いただき、修正すべき点を直していく作業を続けることで、より質が高まるのかと思えます。（田崎）

日本輸血細胞治療学会では、毎年、輸血部門の人たちを対象に総合アンケート調査を行っており、その中に TRALI/TACO が発生しましたか、という項目を設け、任意に報告していただいている。調査は 2004 年から始まりましたが、2008 年以降、解析されてなく、やらねばならないということで藤生先生にその役割を振ってきました。これまで、私は主に異型輸血の調査をメインに行ってきましたので担当してなかったのですが、TRALI/TACO も含め、きちんとしなかつたものですから、今回、私が担当で 2008 年から 2011 年までをレビューすることになったので、まだ始まっていないのですが、気づきました点があれば、お話しさせていただきたいと思えます。逆にこの研究班からアンケート調査の際に、質問（調査）して欲しい項目があれば、藤井先生を介して、学会にお願いして、項目に含めることも可能かと思う。何れにしてもこれからかと思えますので、方向性のみ話しました。（藤井）

ありがとうございます。当研究班で、今回の会議も含め、質問やら、アンケートに加えて欲しいな用等がありましたら、先生にメール等で適宜アドバイスをいただきたいと思えますので、よろしく願います。

（田崎）

荒屋先生、遅れましたが、自己紹介をお願いします。（田崎）

慈恵医大呼吸器内科の荒屋と申します。TRALI/TACO に関しては勉強不足で、今、文献を読んでいる状況ですが TRALI は治療に反応して、ARDS/ALI に比し予後がよいのかなというイメージがあります。また、基礎疾患として ARDS/ALI を来すような疾患を有している患者では、TRALI の鑑別が難しいのかなと言う感じを持っております。診断に関してもこれらを区別するような規準ができればと思えます。（荒屋）

以上、その他なければ終了します。内容はまとめて、後日、メールします。また、2 回目以降の予定も、先生方のご都合を考慮し、決めたいと思えますのでよろしく願います。＜田崎＞

文責 田崎

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）

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）

平成 24 年度、第 2 回班会議（会議記録）

開催日時：平成 24 年 11 月 10 日（土）、16 時～18 時 30 分

開催場所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5F D1 会議室

出席者：田崎哲典（研究代表者）

岡崎仁、桑野和善、荒屋潤、塩野則次（分担研究者）

浜口功、藤井康彦（研究協力者）

欠席者：稲田英一、星順隆

敬称略

【話題、内容の要約】

1. 研究班の事務連絡

- ・資料①に基づき、年間スケジュール、研究費の使用、研究協力者の追加案（矢野真吾先生、東京慈恵医大 腫瘍血液内科）につき、田崎より説明があった。

2. 各分担研究者のテーマ

- ・各研究者の 3 年間のテーマの確認を行った（資料②）。

3. 田崎関連

- ・ドナー白血球抗体と輸血副作用の発症、及び輸血副作用（特に呼吸障害）における白血球抗体の関与を調査する。その際、使用済み血液（バッグ内やセグメントの残血）を検査に用いるにあたり、厚労省の「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」（資料②-3）の取り扱いが議論となり、岡崎先生より、日赤で検討したいとの発言があった。
- ・受血者の血液検査を行う際、インフォームドコンセント（IC）が必要である。その様式を含め、研究全般の大学倫理委員会での審査に必要な書類の検討が行われた。（資料③-1）
- ・パイロット的に、呼吸障害を含め、輸血副作用を呈した患者に投与された血液（輸血部に回収された残血）100 検体を、HLA/血小板抗体を MPHA でスクリーニングしたところ、1 例のみ陽性となった。
- ・浜口班のオンライン輸血副作用報告によれば、3 製剤の中で血小板製剤が最もバッグあたりの副作用頻度が高かった。また、TRALI、TACO に関連する症状である血圧上昇、呼吸障害、胸痛、動悸の報告件数について、参加全病院、及び慈恵医大での件数について説明があった（資料④-1-1）
- ・日本輸血細胞治療学会の輸血業務に関するアンケート調査から、TRALI の報告件数が示されたが、診断の過程が曖昧であるとの意見が出た（資料④-1-3）。

4. 岡崎先生関連

- ・TRALI and TACO, overview として国内外の情報が資料で示された。

- ・診断治療、及び血液事業における問題点と対策が示された。その中で TRALI、TACO のいずれの基準にも当てはまらない TAD (transfusion associated dyspnea) という分類の紹介があった。TRALI 対策としては FFP-LR2 がほぼ男性由来となったこと、HLA 抗体のスクリーニングが検討されていること、などが紹介された。
- ・TRALI、TACO の動物モデル実験について、概略が説明された。
- ・TACO の診断基準案が示されたが、情報の収集にアンケート調査が提案された。

5. 稲田先生関連

- ・「周術期の血液製剤使用法 ―特にアルブミン製剤の適正使用―」につき、まとめて頂く予定であるとの発言があった (田崎)。

6. 塩野先生関連

- ・TACO の診断基準を策定する上での問題点などが示された。
- ・輸血開始の基準、検体確保に関して意見が述べられた。

7. 桑野、荒屋先生関連

- ・テーマである、「ARDS/ALI 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―」について、診断、治療上、問題となりやすい点、及び事前に解決 (明確化) すべき点、更に有効と思われる点につき説明があった。

その他、3 回目の日程、研究費の使用、継続申請に関する提出書類、等については、後日、メールにて確認することとなった。

【会議内容の詳細】

1. 研究班の事務連絡 (田崎)

田崎: 稲田先生、星先生はいずれも都合で出席できないとの連絡がありました。今後のスケジュールですが、第 3 回目は、できれば合同班会議 (平成 25 年 2 月 9 日) に合わせて行うのがよいわけですが、田崎は都合悪く、また後日メールで日程の調整をしたいと思います。また当班からの発表に関しても岡崎先生と相談したいと思います。(資料①)

Dr 浜口: 合同班会議の目的は情報の共有化で、全ての班が出席、発表をしているわけではありません。本班は 1 年目で、データも出てないので、無理にというわけではなく、可能ならどんなことをしているのかだけでもお示しいただくと有難いです。

田崎: 2 月末には通帳を解約し、収支決算報告書の提出をお願いします。(注: 12 月 3 日、当大学研究支援課千葉さんから、3 月末日との連絡ありましたので、訂正願います) 研究費は既に提示のごとくで、研究協力者にも消耗品代として 20~30 万円程度の提供ができるようにしたいと思います。(注: 本件は、既に 4 月 18 日のメールで提示のごとく、研究協力者に対しては 7 万円 (消費税等を含む) が限度、ということでした。お詫び申し上げます) 交通費は藤井先生のみです。日当に関しては既にお送りしている書類をご使用下さい。受血者の採血が必要になるため、次年度の研究協力者として、当院腫瘍血液内科の矢野真吾先生にお願いしたいと考えています。(注: 内諾は得られました)

2. 各分担研究者のテーマの概略

田崎: 私は白血球抗体の移入と輸血副作用の発症、及び副作用を呈した患者における白血球抗体の関与につき検討したいと思います。岡崎先生にはわが国と世界の現状、対策などをまとめて頂きたいと思います。稲田先生には TRALI、TACO の回避を視野に入れた周術期の血液製剤 (アルブミンを含む) の使用法につきまとめて頂く予定です。塩野先生には循環器疾患における血液製剤の使用法ですが、次年度の TACO の診断基準に繋がるような内容ですと助かります。桑野先生、荒屋先生には TRALI の視点で最新の ALI/ARDS を解説いただき、次年度は、既に存在している国際的な TRALI の診断基準に、TACO との鑑別が可能なような、指標を追加、補完する形で、作成いただくとありがたいです。(資料②-1)

3. 田崎のテーマについて

田崎： 先ずパイロット的に MPHA 法で約 100 件のドナー血漿（使用済バッグ内残血）をスクリーニングしたところ、1 件のみ陽性となりました（資料未提示）。特異性は不明ですが、やはり抗 HLA 抗体と臨床との関係を正しく評価するには検査法、感度、N 数も大きくなければならず、血液センターの協力は不可欠です。また、本研究では受血者の採血も含むため、IC の取得が必要であり、大学の倫理委員会に申請する資料を整えてみました（研究実施計画書 資料③-1-1；同意説明書 資料③-1-2；血液センターと試料等の取り扱いに関する覚書 資料③-1-3；患者別ワークシート 資料③-1-4）。また、検査対象検体は使用後の残血とはいえ厚労省の「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に沿って研究実施申請書を準備すべきと考え、書類を作成しました（資料②-3-1）。岡崎先生、このような使用後残血の取り扱いについては、どう対処すべきでしょうか。

Dr 岡崎： 病院に売った血液は血液センターの関与するところではないのでは。

Dr 藤井： 山口大でも学生の実習に用いる血液について、いちいち倫理委員会には提出していません。ただ、残った血液を研究用に使用する場合は、提示すべきだと思います。

Dr 浜口： この件は学内には提示しておいた方がよいかもしれませんね。

田崎： わかりました。一応、書類を準備します。後で、血液センターの考え方につき岡崎先生からお願いいたします。資料③-1-1 は大学の倫理印会に提出する研究実施計画書です。3 ページに流れの図がありますが、抗体陽性ドナーの血液を輸血された患者さんの臨床をカルテで調査するというものです。検査は血液センターにお願いすることになると思いますので、別に岡崎先生と詰めたいと思います。また TRALI、TACO 関連の輸血副作用を呈した患者さんの抗体をチェックする予定ですが、慈恵医大で多い年で 10 件程ですので、例えば塩野先生の東邦大で、患者検体を集めて頂くことが可能か、後でお聞きしたいと思います。資料③-1-2 は患者さんへの同意説明書、資料③-1-3 は試料を血液センターで検査するための覚書で、これも細部は岡崎先生と後で詰めたいと思います。資料③-1-4 は患者ごとのワークシートです。

Dr 岡崎： ワークシートですが、一度に複数製剤を使用した場合に副作用に関与した製剤がわかるよう、複数製剤が記載でき、輸血開始と副作用発症時刻がわかるとよいです。

田崎： 岡崎先生のご意見を反映したケースカードに作り直します。最後に資料④-1-1 です。これは浜口先生のオンライン副作用をまとめたもので、赤血球製剤では約 0.5%、FFP は 0.8%前後、血小板は、既に発刊されている小高さんの論文が初期のデータということもあってか、4~5%とでしたが、最近では 3%程度 のようです。全体では 1%弱といったところです。TRALI、TACO 関連の症状、例えば血圧上昇、呼吸障害、胸痛、動悸ですが、2 ヶ月毎の集計はグラフのごとくで、2007 年から 2012 年 10 月までの合計では呼吸器障害が約 500 件と最も多く、原因として血小板が約半分を占めています。次は血圧上昇で、原因の 80%は赤血球製剤です。胸痛や動悸の原因も赤血球製剤が主因のようです。慈恵医大のみの輸血後呼吸器障害の件数は、年に多くて 10 件で、慈恵医大のみでは例数が不十分だと思います。

Dr 浜口： 今回の論文のレフリーからは、「頻度が高すぎる。外国のヘモビジュランスの報告の、場合によっては 10 倍も高い」と指摘されました。どこまでを副作用とするかが問題ですが、例えば TRALI では、我々は年間数件把握しております。これは日赤の約 1/10 くらいで、参加病院の血液製剤の使用量から我々がモニターしている割合は約 10%と考えていますので、整合性のあるデータといえます。難点は TRALI の患者さんを追いかけるのが難しいことです。

Dr 岡崎： 基準が国によって異なるので、比較は難しいかもしれませんが、きちんと行くとこのくらいの頻度ではと私も思います。

田崎： 資料④-1-3 は日本輸血細胞治療学会のアンケート結果です。傾向として報告率が高くなりつつあるようですが、TRALI の認識が広まっていると解釈してよいのでしょうか。

Dr 藤井： その前にアンケートの項目ですが、以前、私が属していた星班で既に TRALI に関しアンケート調査が行われ、2005 年には資料④-1-2 のような項目も含まれていました。ただ複雑で解析が滞り、今年の春、私が引き受けたのですが、やはり大変でそのままになっているというのが実情です。データは 4、5 年分ありますが、診断が何を基準に、どこで誰によって行われたか、も明確ではありません。血液センターに報告されてない症例もあり、アンケート結果は正確な TRALI 例というより、呼吸困難例がこのくらいあるという程度の情報でしょう。

田崎： わかりました。アンケートは毎年、600 から 1,700 の施設から頂いているようなので、仮に 1,000 として、TRALI を 30 件としますと、わが国では輸血施設が 1 万数千ですから、年に 10 倍の 300 例は生じているということですかね。血液センターに報告された例数を差し引けば、報告されてない TRALI (疑い) 例が出るのか.....。

Dr 藤井： 学会アンケートの回収率は約 50%で、詳細なコメントを記載しているのがその内の 10~20%程度です。調査対象病院は 800 くらいでしょうか。

田崎： 次の学会アンケートはいつ頃ですか？ 私の今回の資料は学会の HP から入手したもので、TRALI の有無しか判らないのですが、詳細を知ることができますか？

Dr 藤井： 来週の木曜日（15 日）に会議があります。アンケートの項目はほぼ決まっていると思います。ただ、先生（田崎）が示された項目と一致しているかは定かではありません。結果は今年のだけでなく、過去の分も持っています。私が担当していたとき質問を作り、アンケートに入れ、その後、田中先生が解析して下さったのですが、1 年で give up されたようで責任を感じています。私から先生（田崎）に結果を送りますので、木曜日までにコメントを下さい。

田崎： 有難うございます。いずれにしても診断過程が曖昧である以上、概数把握のための参考資料でしょうか。

Dr 藤井： 輸血側からのアンケートには限界があるので、麻酔科や外科といった臨床サイドからの見方も必要かと思えます。

田崎： わかりました。私の方は以上です。残りの期間、抗体のスクリーニングを続け、同時に岡崎先生とも相談し、次年度に向けてしっかりとしたデータを出し、発表したいと思えます。ついでも恐縮ですが、先生方におかれましても発表される場合は厚労省の本研究班の補助金で行われたことを明記いただければと思います。利益相反の件も最近は細かいようですので。その他、先生方からアドバイスなどありましたらお願いします。

Dr 浜口： ヘモビジランスの観点からしますと、この研究班でこれからガイドラインができると思えますが、我々は全体の 10%をモニターしておりますので、出来上がったガイドライン等を現場に feed back してもらい、よりよい方向に結びつくと思えます。そしてデータなどで目に見える形で臨床的な成果が現われればよいと思えます。

田崎： 有難うございます。現場への feed back については前回の会議でもご指摘いただいたことです。ぜひ啓蒙し、成果が形に表れるよう進めたいと思えますので、アイデアなどお願いします。その他、なければ岡崎先生に次、お願いします。先生からの文献等の膨大な資料は別に PDF で皆様に送りましたので、本日はカラー印刷のまとめの資料でお願いします。

4. 岡崎先生のテーマについて

Dr 岡崎： 私の 1 年目のテーマである、TRALI and TACO, overview と、次年度の実験的な内容も含めて話します。TRALI の診断基準は既に世界で使用されているものがありますが、TACO の基準はいいかげんです。日赤には年間、1600 から 1700 件の輸血副作用報告があり、その一割くらいが呼吸困難で、それについては呼吸困難調査票に記入して貰っています。例えば資料のように 2011 年は 177 件で、そのうち TRALI が 14 件、possible TRALI が 10 件でした。死亡例は多少の変動はありますが、2 例程度です。日赤には 2004 年以前のデータもありますが、Toronto の基準が示されたのが 2004 年ですので、それ以降のデータを示しました。2006、2007 年は多くなっていますが、心不全の症例が少し入っていたかもしれません。この頃から心不全の除外に輸血前後の患者血液の Bpro-BNP 測定し始めました。従って年間、20~30 例くらいです。血液製剤からの白血球の除去は、血小板製剤が 2004 年から、赤血球・血漿が 2007 年からですが、これが TRALI の発症に影響を与えたということはないような気がします。

田崎： 死亡例が毎年、約 2 例ということですが、TRALI だけでなく、possible TRALI もあるんですね。

Dr 岡崎： そうです。むしろ possible TRALI が多いかもしれません。診断、死亡と輸血との関連は何人かの先生に集まってお話し決めてます。例えば TRALI を発症し 1 ヶ月後に多臓器不全で死亡した例は含まれておりません。枠を広げれば多くなるかもしれませんが、輸血が直接的な原因として死亡した例しか含まれておりません。ドナー由来白血球抗体の関与ですが、海外からは 8 割から 9 割に関与しているとの報告があります。わが国では図の様に 3 割程度が antibody-mediated TRALI で、主に HLA 抗体です。但し患者のリンパ球とクロスマッチしているわけでもありません。では残りの 7 割は何が原因かということになります…。何れにしても TRALI の診断基準に抗体が含まれておりませんが、定型的なものはそれほど診断に苦慮してはなりません。問題は TACO で、日赤に報告された症例の約 3 割が循環負荷と思われれます。前回の会議でも示されましたが、2006 年に TACO の診断基準が ISBT から出されました。ただ「・急性呼吸障害 ・頻脈 ・血圧上昇 ・胸部 XP での肺水腫 ・明らかな循環負荷； この内 4 項目が輸血後 6 時間以内に見られた場合、TACO とする。BNP の上昇は補助診断となる」は、あまりにもいい加減で、具体的な数値もありません。一応、頻脈は 90 以上、血圧上昇は 160 を超えた場合や前置より 30 以上の上昇とし、報告された TRALI 疑いや呼吸困難の中でこのような基準を満たすものを拾ったところ、グ

ラフのごとくで、2011年では48例になりました。更に日赤で、後から示しますが、今年の4月にTACOの診断基準を作り、これで判断しています。男女比はほぼ同率で、年齢中央値が73歳、70歳以上が半数以上でした。製剤としては赤血球製剤が、使用本数も多いわけですが、メインでした。

田崎： 本数はどうですか。

Dr 岡崎： 単位数が多ければその危険性はありましようが、輸液との関連も重要で、大量の輸液後に、わずかの輸血で、それが一押しとなって心不全になる場合もあるようです。また、輸血前のBNP高値例ではその危険が高いといえます。診断されてない高齢者の拡張不全型心不全が背景にあるのでは、と個人的には思っています。以上が日本の状況ですが、次にTACOの症例を積極的に集めている外国のレポートを示します。UKは2003年に血漿を男性由来メインに使用するようになり、現在ではTRALIは半減し、死亡も1例くらいです。逆にTACOは徐々に増え、2011年は71例になっています。医療過誤との区別が難しく、どのように集めているのかはわかりません。BCSHのガイドラインにTACOの予防が追加されました。アメリカでは死亡例だけですが、TRALIは徐々に減っています。2007年から男性由来の血漿をメインに使用し、2008年にはほぼ100%が男性由来で、半減の理由と考えられます。TACOに関しては、2007年から5、3、12、8、4例で、トータル32例がTACOで死亡していますが、発生数は実際にはこの何十倍でしょう。オランダは資料4の如くで、2008年に男性由来血漿を導入して後、TRALIの報告例は少なくなっているようです。TACOは40例以上に増えています。フランスは表の如く、2009年はTACO 267、TRALI 42となっています。アイルランドはTACOを2000年から集めていて、10年で197例と多く、TRALIは9例と少ないようです。ニュージーランドは2008年に男性由来血漿の導入でTRALIは10例から4例以下に半減し、TACOが2010年は13例となっています。以上が世界の状況で、次に問題点を整理してみました。第一に診断基準で、輸血との関連性の強さは、主治医の先生に書いていただいています、多くは明らかに関連ありとしています。3段階ですが、世界的にはimputabilityで5段階に分けているところが多いようです。また、TRALIでもTACOでもない呼吸困難をゴミ箱的にTADとしています、わが国では決まっておられません。「TRALIとTACOの並存」が論文で散見されますが、ALIは心不全ではないので並存はありえないとしたいところです。例えば心不全の患者が血管内皮の障害で輸血後血管の透過性が亢進したとしても、いずれが原因かは区別がつかえません。従ってTRALIの診断では心不全を除外しています。

田崎： 腎不全も除外していますか。

Dr 岡崎： 除外していません。ALIの診断基準では心不全無しということです。

田崎： そうしますと輸血後の呼吸障害は、TRALI、TACO、それ以外と大きく3つの分類ということになりますか。

Dr 岡崎： そうです。勿論、アナフィラキシーなどでも呼吸障害は生じますし、原因がわかるものはそう診断してよいと思いますが、大きく分けるとすれば、TRALIやTACO以外ということになります。最初に話しましたが、2011年の輸血後呼吸障害は177例で、TRALI 14、possible TRALI 10、TACO 48ですので、残りはゴミ箱的な診断となるわけです。データが揃ってないなどの場合もです。次に診断に関し、BNPの追加案ですが、保険では月に1回のみ検査で、輸血前後の検査は無理です。前後値の比は鑑別に役立たないとの報告もあります。ただ、潜在的な心不全が見逃され易い高齢者、低体重、腎不全などでは、輸血前に測定し、高い場合は輸血速度、量等を考慮すべきとは思っています。男性血漿の優先については2010年7月から始まり、2011年4月にはFFP-LR2は殆ど100%男性由来となり、これが全体の70から80%を占めています。しかし、FFP-LR1は圧倒的に女性が多いですし、成分献血由来のFFPは、男女比がほぼ半々になっています。従ってFFP-LR2以外は女性由来が入る可能性があります。

Dr 藤井： 山口は男性由来が来ているようです。

Dr 岡崎： 現在、ブロックで対応していますので、全国的にというわけにはいきませんが・・・。

Dr 藤井： 神奈川は70%くらいと聞いたことがあります。50%というのは全国平均ですか。

Dr 岡崎： そうです。

田崎： 200ml由来において各ブロックで違うのは何故ですか。資料③-2ですが。

Dr 岡崎： FFPを凍らせるまでの8時間という縛り、つまり収集時間の地域差、作業時間、コストなどが関与しています。次にドナーのHLA抗体スクリーニングですが、女性を主に考えています。ただ、HLA抗体の陽性率は低コストパフォーマンスも良くないので、ドイツではPC初回のドナーに対してはスクリーニングしていると聞いたことがあります。米国をはじめ他国では行っていません。現在、ELISAで3,000例程度、HLA class I, II抗体の検査を行いました。試薬やカットオフ値等の問題があり未だしっかりしたデータは出ていません。献血者の減少や安定供給に支障が出ないよう、慎重に進めたいと思います。

Dr 藤井： 妊娠歴が聞けるとよいのですが、sensitiveな問題ですね。

Dr 岡崎： こっちは聞きたいです。子供さんを預かる献血ルームもありますし...。しかし、流産や、聞か