

れたくないドナーもいるでしょう。正しく答えてくれるかもわかりません。従って、女性全体に検査を行う場合は、この検査で妊娠歴がわかるかもしれないことを事前に話す必要があります。そうでないと PC や PPP は採血できなくなります。

**田崎：** 外国ではどうですか。妊娠歴の質問は。

**Dr 岡崎：** 米国では問題ないようです。絞らないと全部検査することになり、コストの問題も絡んできます。しかし仮に陽性者 1% を除外するとすると、何千人ものドナーが減ることになり、安定供給の面からは危惧されます。保存中に蓄積する脂質ですが、日本の赤血球、血小板の保存期間は短いで、心配ないと思います。一応、東大の検査部で、検査をしてもらったことはあります。TRALI の和訳は呼吸器学会のガイドラインに「障害」とあり、それを使用しています。学会で異なるのも、ある程度やむを得ないかと思いません。

**Dr 藤井：** 内科学会では傷害の方です。

**Dr 岡崎：** そうですね。損傷に統一した方がよい但也有りますが。「障害」でいいのでは。TRALI の動物モデルについては既に HLA 抗体の投与で再現性良く TRALI を発症させるミニブタを作成しています。X線所見だけでなく、BAL でも病理的にも確認できています。Transfusion のレフリーからは追加実験を指摘され、行っているところです。TACO の動物モデルは結構難しく、血管内容量負荷をブタ同士の血液で行う前に、HES で可能か、スワングアンツや CVP でモニターしてやってみました。心不全はできるのですが、すぐに良くなってしまいます。また、ブタの血型には A 型だけでなく O 型があるようで、クロスしないと型違いで溶血が起こるので、供血ブタを探さねばならず、思いのほか大変です。なお、研究協力者として昭和大学の歯科麻酔科教授、飯島先生をお願いします。実験計画書はできているので出させていただきます。最後ですが TACO のアンケート調査を行って欲しいと思います。日赤ではできないし、TACO は過誤に近いので、匿名でないと出してくれないのではと思いますが。

**田崎：** どうして集めましょうか。

**Dr 藤井：** 先ほどのアンケート調査に TACO を入れてもらえばよいのでは。

**Dr 岡崎：** 質問項目を、輸血後呼吸不全としてでも良いのかと思います。

**Dr 藤井：** 輸血部の担当者が記入するので、単純に TACO と質問すれば良いと思いますが。

**Dr 岡崎：** 問題は TACO の診断基準ですね。ISBT の基準がいい加減です。資料の最後に日赤暫定案を載せました。1 番から 7 番までにおいて、4 番までを必須としました。2 番の胸部 X 線所見は両側とはしませんでした。3 番の循環負荷では、前日、当日、翌日の輸液や輸血、尿量などを記入してもらい、in out のバランスをみたいと思います。血圧の上昇や頻脈は書いてないものもあり、基準からは抜きました。BNP は参考です。ISBT の基準も暫定案の 1、2、3、5、6 のうちの 4 つが同じなので、大きな差はないと思っています。また、除外基準を設けてみました。もともと心不全や腎不全などがある患者では TACO に注意することは当然で、このような患者に過剰な輸血を行えば、重大な結果を招きますよ、と啓蒙するという意味もあります。この暫定案で、厚労省の輸血療法の「基準」に従って輸血をしたにもかかわらず、心不全を起こした症例が集められると思います。今年の 4 月から内部で使っています。ISBT の TACO 基準に比べ、狭い基準範囲ということになります。

**田崎：** なかなかこの基準では集まらないのでは。先ほどのブタの話ではありませんが。

**Dr 岡崎：** そんなことはないですよ。

**Dr 藤井：** 逆に、この除外項目にあるような病態の患者に、輸血で TACO を起こしている症例を集め、いかに不適切な輸血が行われているのかを知らしめるのもよいのでは。

**Dr 岡崎：** この暫定案はあくまでも日赤の内部の基準で、もともと心不全などのリスクを有する患者を除外したものです。班としてどういう基準で TACO を集めるかはこれからの検討課題でしょう。私の研究テーマからは少し外れますが、除外項目を除けば多くは ISBT 基準と重なると思いますので、参考にさせていただければと思います。

**Dr 藤井：** 輸血学会のアンケート調査に循環負荷や除外項目を組み込めば良いのでは。

**田崎：** それで大丈夫でしょうか。TACO のアンケートを別にとる必要は。

**Dr 岡崎：** どちらでも良いとは思いますが。アンケート数が多くなるのも問題ですので、組み入れていただければそれで。

**Dr 藤井：** 先生（田崎）に提示しますので、ここを直して欲しいと言って下さい。しかし、あまり大幅に修正されるとコストがかかりますので、1 項目くらいにした方が良いでしょう。ただ、そこそこの出費は覚悟してください。数十万くらいは。

**田崎：** TACO に関しては今回、塩野先生がメインですので、アンケート内容を見ていただくのが良いと思いますが。

**Dr 藤井：** では、私から送りますので。ただ、あくまでも輸血部のアンケートなので quality の面で、臨床の先生方の評価に耐えうるものが心配です。従ってこれとは別に、対象を麻酔科や外科などの先生として行うという手もあるかもしれません。

**Dr 岡崎：** TACO のアンケートとは申しましたが、その内容や方法までは、今のところ案はありません。ただ、4月から8月までで日赤が把握している TACO は、TRALI が否定され TACO と判断された 23 例と、最初から TACO として報告された 1 例の計 24 例です。この中で日赤の暫定基準を満たすものが 11 例、満たさないものが 13 例でした。つまり、ほぼ半数はもともと臨床的な心不全がないにも関わらず、輸血で心不全を起こしたことになります。そのような例を 1 年程度集め特徴を解析しようと考えてます。それで注意すべき患者がわかればと思います。また、「呼吸困難調査票」の矢印のところですが、臨床的心不全の有無、輸血後の水分バランス、食事の有無などをチェックいただき、参考にしたいと考えております。

**Dr 藤井：** TRALI の診断の際、心不全を除外し、また TACO でも除外すると、輸血後呼吸不全の患者は何なんでしょうね。

**Dr 岡崎：** その他です。TACO が日赤に報告されることは殆どありません。呼吸困難・TRALI 疑いの中から、TRALI を選び、それ以外においてアナフィラキシーなのか循環負荷かなど、原因を判断し、最終的に循環負荷を選んで解析しています。

**Dr 塩野：** TACO の診断基準で、「3. 輸液・輸血過負荷を認める」とありますが、どういう基準で判断するのですか。

**Dr 岡崎：** 難しいのですが、例えば in-out balance でかなり in が多くなっているとか、輸血後の胸部 X 線写真で CTR の増大などで、主観が入らぬようにしないといけないと思いますが。

**Dr 塩野：** 確かにこれがないと、他の 3 つは TRALI と同じですから、判断基準をはっきりしないとイケませんね。

**Dr 岡崎：** 例えば胸部 X 線写真で、影の性状も診断基準に入れたいとこなのです。肺門中心性の血管陰影増強なら心不全とか、肺泡性陰影が主なら TRALI、Kerley's B line では心不全などです。しかし、実際にはそこまでは無理ではないかと思えます。

**Dr 塩野：** 診断する際の基準ですので、やはりどの様に解釈するのが問題だと思いますが。

**Dr 岡崎：** そのために ISBT の基準では、血圧上昇や頻脈が基準に入っているのかと思えます。TRALI では血圧の上昇は、通常はないので。

**Dr 塩野：** 先ほど総合アンケートは輸血部の技師さんが答えるということでしたが、何の基準をもって答えるのか、技師さんができるのかですが。

**Dr 藤井：** 出来ないですね。ただ、輸血総合アンケートは厚生労働省の委託事業として学会が毎年やっているもので、輸血部としても慣れているでしょうから、今回の TACO についても答えて貰えるとは思いますが。ただ、問題は意義のあるデータが集まるのかということです。

**Dr 塩野：** そこですね。技師さんに微妙な判断ができるのかということです。輸液・輸血の in-out とか、特に除外項目の心不全ですが、何をもって心不全とするか。利尿剤やジギタリスの内服か。高齢者なら今、降圧剤を皆飲んでます。慢性呼吸不全も年寄りならあります。

**Dr 岡崎：** 細かくいうと、例えば循環器内科とそうでない科では、診断基準が違うこともありましよう。細かすぎると進まないの、この暫定案の作成時は、呼吸器内科や心臓外科、血液内科、センターの所長など、4～5人で集まって、この程度でどうかとして決めました。1年後に再評価することになっています。それをこの研究班で議論して貰えればと思います。

**田崎：** そですね。ぜひ、我々の班で対応したいですね。現時点では TACO を担当の塩野先生に中心になって進めて貰いたいと思います。アンケートは検査技師が書くことが多いと思いますが、TACO のように臨床的な問題を技師が判断するのは難しく、輸血部医師の指示や輸血療法委員会で討議するなど、ステップを踏んで、最終結果を輸血部技師が書くのかと思えます。何れにしても、「早期診断治療」に役立つガイドラインの作成を目指しましょう。

**Dr 藤井：** 全てがきちんと段階を踏んで提示された症例かは怪しいので、輸血部で整理して、使えるモノのみ拾っていくということが大切なのかと思えます。

**Dr 岡崎：** 診断基準の BNP は測定可能なものは測っていますし、3番の負荷の項目以外にも、TACO を診断する上でご参考にさせていただければと思います。

## 5. 稲田先生のテーマについて

**田崎：** 詳細、有難うございました。その他、無ければ、次に稲田先生ですが、「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—」をお願いしようと思えます。

## 6. 塩野先生のテーマについて

田崎： 続いて、塩野先生ですが、既に TACO については、ご発言頂いております。私が冒頭で申しました「患者検体の確保」も含めて、お願いします。

Dr 塩野： 頂きました文献読ませて頂きました。TACO の文献を検索しましたが、英文では少しはあるのですが、和文ではなかなか見つかりませんでした。TACO 自体が医療過誤との境界にあるためかもしれませんが。また我々循環器医や心臓外科医が扱っている症例は殆どが心臓に問題がある方ですので、それらを除外し、心臓が元気で循環が良好な方に TACO が生じた症例を集めようとするれば、少ないと思います。TACO の基準が岡崎先生から出ていますが、まずはそれで集めて、その後どうするか、例えば予防や治療ですね。ただ、戻って、やはり循環器疾患を全く除外して良いのかとも思うのですが..。

Dr 岡崎： 先ず、広く症例を集めるという視点でいえば、最初は除外項目をそれ程、重視しなくても良いと思います。実施に国際基準でも循環器疾患を除外するとは言っていないので。

Dr 藤井： TACO で医療事故に相当するものは、日赤としては情報を公開しづらいのでは。

Dr 岡崎： 輸血療法の指針に則って行ったにも拘わらず TACO になった例、例えば Hb5.3 のおばあちゃんが輸血 1 バッグで TACO になった例では、輸血速度などが指針に記載してないので、小児では記載していますが、日赤としては基準を示すことを促す意味でも、提示することは大切かと思えます。

Dr 塩野： 心不全の定義、参考資料では BNP が 200 とか 300 辺りのようですが、我々の感覚でも異常値は 3 桁の場合に心臓が悪いのではと考えますので、注意すべき指標と思えます。

田崎： 私が準備した資料、今年の EHJ の心不全診断のアルゴリズムは、役立ちそうですか？

Dr 塩野： 全文、読み切れてないのですが、European Cardiac Association の定義では 300 以上ですか。日本の拡張型心筋症の心不全では 200 以上ですので、妥当かとも思えます。

田崎： これら心不全の基準を考慮し、TACO の基準を 2 年目にはまとめていただき、3 年目に検証するという方向でよいでしょうか。つまり、実際に血液センターに寄せられた症例にあてはめて使用し、うまく機能するか、その有用性を評価し、適宜修正するということで。

Dr 塩野： もう 1 件、輸血の trigger ですが。

田崎： 最近、FFP やアルブミンが TACO の原因として注目されています。また AABB からは、心疾患でも安定していれば、Hb 値は 7~8g/dL でも OK との報告がありましたので、循環器疾患患者の輸血について、少し舵を切らねばならないのかとも思えます。

Dr 塩野： 輸血の開始基準は、日赤ではどうなっていますか。

Dr 岡崎： 日赤では特に指摘してないと思えます。

Dr 塩野： 指針では。

田崎： 7 g/dL 辺りとしています。心不全など背景があれば 10g/dL でも良しとしておりますが。

Dr 塩野： 私は外科医ですので、ACS の患者で例えば心筋梗塞や不安定狭心症の患者を最初に診ることはないのですが、ガイドラインの 8g/dL 以下では輸血が良いというのは、酸素の供給と需要の関係によりまじょうが、ICU で安定していれば、その方針でよいのかと思えます。あくまでも一つの指標であり、臨床所見が重要です。もう一件、私の施設で輸血副作用患者の検体検査ができるかについては、輸血部や病院の倫理委員会で詰めておりませんので、なんともいえません。実際に輸血副作用を生じた患者では可能と思えます。昨年、TRALI 疑いの患者さんが出まして、採血し検体を日赤に提出しました。しかし、研究ということで倫理委員会に出す場合、当院は 2 ヶ月に 1 回ですので、次は 1 月かと思えます。

田崎： 当院の倫理委員会に出す各書類ができましたら、ご参考にしていただきたいと思います。検体検査に関しましては岡崎先生と相談します。我々のところのみで可能か、先生の施設でも検体検査にご協力いただかなくてはならないのかも含めまして。特に抗体陽性血液の受血者から、血液を採取することが最も問題で、NOであれば致し方ありません。

## 7. 荒屋先生のテーマについて

田崎： その他、ないようでしたら、荒屋先生をお願いします。資料③-5-1 です。今年は 1 年目で、最新の ARDS/ALI を TRALI を考慮しながらまとめていただければと思います。

Dr 荒屋： はい。TRALI 自体、我々はあまり経験がなく、他の先生にも聞いたんですが、あまりないようで、今回、文献などを読みまして素朴に、思ったことを挙げてみました。呼吸器学会の ALI/ARDS ガイドラインと比較しながら、診断と治療に関し、まずは診断の①症状に関してです。TRALI の症状は記載の如くですが、いずれも一般的に ALI/ARDS に認められる症状で、輸血とは時間的関連性以外に疑う根拠はないように思えます。最大の違いは、TRALI は重症化して 70% くらいは人工呼吸管理が必要との報告がある

ようですが、死亡率は5~10%と低く、80%は48~96時間以内に改善するのに対し、ALI/ARDSでは死亡率が軽症でも20%、重症では52%と高いのが特徴だと思います。つまりTRALIは呼吸不全が重い割には、肺の傷害自体は軽い印象があります。従って、診断の補助として発症までの時間と、発症から改善までの時間が、retrospectiveながら、挙げられると思います。下の方に考えたことをまとめましたが、病態が他の原因によるALI/ARDSと異なるのではないかと。即ち一因である抗体の入る量が少なく、それがなくなると炎症は収束してしまうのではないかと。また、プライミングの必要性や病原性物質の毒性が低い可能性も考えられると思います。更に透過性の亢進は強いが、またもとの状態に戻りやすいことから、内皮の障害は多少あっても上皮の障害は乏しいのかと、つまり細胞障害性は低いようでもあります。疑問点としては、TRALIは予後が良く、10~20%が不良とされていますが、それらに共通した臨床的特徴があるのかが興味あります。次のページの症状②ですが、一般にALI/TRALIはある原因となる先行疾患罹患後、12~48時間して発症し、遅発例では5日以降に発症するものもある。一方、TRALIは輸血後、比較的早く症状が出るのが特徴といえます。ただ、論文検索しますとdelayed TRALI syndromeというのがあり、輸血後6~72時間以降で予後不良とありました。皆さん、いかがでしょう。これは普通にARDSと思うのですが。また、Torontoでは基礎疾患がある場合、possible TRALIですが、それをTRALIの機序のtwo hit modelと考えれば、TRALIとなってしまいます。つまり、命名が少し複雑になってしまいますが、もっとTRALIの可能性を高く評価した命名、例えばprobable or likely TRALIなどしてもよいのではと思います。繰り返しになりますが、私としてはTRALIに特徴的な臨床症状は乏しく、時間的な経過が重要な気がいたします。

**田崎：** そこまでで、如何でしょう。Delayed TRALIといった概念が紹介されましたが。

**Dr 岡崎：** これは普通にARDSでしょう。ただ可能性として輸血による免疫変調immunomodulationで遅発的に発症するというものもあるかもしれません。しかし、そこまで深く考える必要もないでしょう。

**Dr 荒屋：** 回復が早いというのがTRALIの特長で、診断の手掛かりになると思います。

**Dr 岡崎：** それはあると思います。また、TRALIでは上皮の障害が乏しいというもの。ただ、血液センターで難しいのは、発症時期はわかるのですが、いつ改善したとか、いつまで遷延したといった情報が得にくいことです。

**Dr 荒屋：** 短期間で回復したという情報があると、自信をもってTRALIといえると思うんですけど。

**Dr 岡崎：** 確かにそうです。ただ、心不全でも早く改善してしまうものもあります。一応、除外されますが。逆に、2~3日、1Wくらいsevereな呼吸不全があり、その後はずっと回復してしまうものもあるようです。基礎疾患が何かで、かなり異なってくるようです。

**Dr 荒屋：** 基礎疾患の違いでTRALIの重症度にも違いが生ずるのではと思ったのですが。

**Dr 岡崎：** それはあると思います。First hitが何かということでしょう。

**田崎：** では続けて、診断に関してお願いします。

**Dr 荒屋：** 診断基準として、P/F < 300、これは室内気 (FiO<sub>2</sub>=0.2) ではPaO<sub>2</sub>=60Torrで、SpO<sub>2</sub>=90%ですが、そもそも呼吸器疾患を有している患者ではよく、このような低値を呈します。従いまして、例えば肺線維症での急性増悪を、酸素分圧の10 Torr以上の低下としているのを参考に、輸血前値に対し短時間で低下するところを押さえれば、診断の参考や症例を拾い上げるのに有用かと思います。輸血を受ける人で最初から低い人は少ないと思いますが、60 Torrまで下がらなくても診断の参考になると思います。SpO<sub>2</sub>の測定は容易ですし。

**田崎：** 岡崎先生のところではこの下がり幅が見られまじょうか。

**Dr 岡崎：** 実験的には見られますが、患者さんでは難しいです。実は報告症例の中には、PaO<sub>2</sub>が60以下、或いはSpO<sub>2</sub>が90%以下にならない例もあります。これらはTRALIでないと、はねてしまっていますが、軽症例ではあり得ると思います。

**田崎：** これまでの症例を対象に、下がり具合をしてみるのもよいかもしれませんね。

**Dr 荒屋：** 酸素化の指標をALIの基準をベースにしているために、このようになるのであって、低下度を指標にしてはと思います。基準を変えなくてはならなくなってしまうのですが。

**田崎：** 参考基準のような扱いが出来るかもしれませんね。

**Dr 荒屋：** 画像診断ですが、ALI/ARDSは原因やphaseで所見が異なります。即ち病理学的な変化に伴い、スリガラス状陰影から線維化が進めば網状影になるわけですが、TRALIですと急速に悪くなった場合に滲出はみられても、線維化まで進みませんので、器質的变化は起こらないと思います。TRALIの浸潤影は最初は下肺野に、その後全体に広がるとはされています。ただ、症例の経験が少ないのでわからないのですが、典型例でのHRCTの所見でTRALIにしか見られない所見、たぶんないと思いますが、その他、寧ろTRALIでは起こらない所見が把握できればと思います。また心不全の除外に、CTは有用だと思います。TRALIの画像所見に関し、文献が見つからなかったのですが、補助診断として役立つのではと思いました。

**Dr 岡崎：** ARDS の診断基準を見ましても、実際は胸水を伴う症例もあります。

**Dr 荒屋：** volume が負荷されても肺胞隔壁 (?) が傷害されなければ、肺内にはたまって、胸水はたまらない。特に、短期に症状が出る TRALI では、胸水は少ないと想像しています。

**Dr 岡崎：** したがって CT を撮るとそういう症例が多く、もし胸水があると他の原因を考えるわけです。ただ、呼吸状態が悪いと CT が取れないということもあります。

**Dr 新屋：** 診断にこれを組み入れていただくと良いと思います。

**田崎：** CT が撮られてない場合も、診断は可能ではありますね。

**Dr 岡崎：** 勿論です。CT があればなお良いです。撮っていれば CD を出してくれます。

**Dr 新屋：** 多くは ALI/ARDS に特徴的な血液異常は示しません。今回のガイドラインでは BNP200 以下で ALI/ARDS 疑うとしています。1200 以上は心原性肺水腫です。また KL-6 は間質性肺炎のマーカーで、肺胞上皮障害で上がりますので、ARDS でも間質性肺炎ほどでないにしても上昇すれば指標となりうるかと思えます。ただ、TRALI は短時間ですのでどうかと思えます。通常、TRALI では内皮の傷害はあっても、上皮の傷害は殆どないと思われしますので、炎症性サイトカイン、接着分子、増殖因子、凝固関連因子、及び一過性の好中球減少、低補体、低アルブミンなどが TRALI で報告されているようです。ARDS との差があるかが興味ありますが、参考にはなっても、TRALI の診断、治療、予後判定に決め手となるようなバイオマーカーにはなり難いと思われれます。ARDS では気管支鏡を行うことが多いのですが、TRALI に特異的な BAL の所見、例えば好中球数が ARDS より少ない、といった所見が得られると面白いかもしれません。宿主側の genetic factors に関しても、ARDS では報告されていますが、TRALI ではどうなのかということです。

**田崎：** 研究のテーマとして大変に興味があります。しかし、一般の病院で診断に運用していく場合、例えば BALF を評価するというのは難しいと思えますが。

**Dr 新屋：** そうですね。次に心不全の除外ですが、ガイドラインでは安全性の点で PCWP は除き、聴診、視診、胸部 X P, エコー、BNP で評価するとしています。但し、左室 EF が正常でも心不全が除外できない、或いは BNP が高値でも左室機能正常な TRALI も報告されており、注意が必要です。透過性亢進による非心原性肺水腫ではチューブ内分泌物の蛋白濃度が、血清濃度に比し 0.7 から 0.75 以上とされ、参考になるかもしれません。利尿薬は TACO では有効で TRALI では循環負荷がないので原則使わないということですが、鑑別は難しいのではと思えます。何れにしても最初に心不全例を除外しても、TRALI か TACO かの判断が困難で、TRALI+TACO を考慮しなければならない症例があるのではと思えます。次に治療ですが、薬剤性の肺障害では酸素化の程度でステロイドを使用しますが、ALI/ARDS では皆さんご存知の如く、ステロイドについては確固たるエビデンスがなく、基本的にあまり有効でない。原因により多少、有効かもしれないといったところです。TRALI では多くは酸素などの supportive care がメインで、まれに人工呼吸管理でよくなっているようですが、重症例ではステロイドが有効かもしれません。使うとすれば、開始基準や量、期間など、ある程度の指針は必要なのかと思えます。ただ、これを決定するようなデータがないのではないかと思います。治療②の人工呼吸ですが、ALI/ARDS のガイドラインにはかなり書いてありますが、TRALI では細かく規定する必要もないのかと思えます。また水分バランスですが、循環不全では利尿剤等でマイナスに保つことが推奨されていますが、TRALI ではそれは不要とされています。

以上、まとめですが、診断においては発症までと、改善までの時間が重要と考えました。Delayed TRALI は ARDS でよい。基礎疾患がある場合、Toronto では possible TRALI ですが、もう少し高く評価して probable TRALI などとしても良いのではと思えます。TRALI に特異的な症状はないように思えます。酸素化については、酸素分圧として輸血前後で 10 Torr 以上の低下が診断基準になりうるかと思えます。画像では、TRALI に特徴的所見というより、出にくい所見を考えた方が良いのではと思えます。TRALI の診断、治療に特異的なバイオマーカーがあると良いのですが、難しいと思えます。BAL はできればということになります。Genetic factor として宿主の要因を考えても良いのかと思えます。循環負荷をどこまでとるか、その際の指標をどうするが問題です。治療は、酸素の投与開始基準を SpO<sub>2</sub><90 あたりとするか。ステロイドは、重症例では基準があっても良いと思えます。大体以上です。

**田崎：** 大変、コンパクトにまとめて頂き有難うございました。何かご質問、ありませんか。

**Dr 岡崎：** KL-6 ですが、検体があった患者さんで測定しましたが、はっきりした傾向は示さなかったと思えます。またカドヘリンも測定しましたが役に立ちませんでした。

**Dr 荒屋：** データの測定スパンはどのくらいでしたか。

**Dr 岡崎：** 輸血後 1 日ぐらいでの測定でした。検体があるものでした。

**Dr 荒屋：** 上皮の障害があまりないということを示すマーカーがあると良いと考えていました。

**Dr 岡崎：** どちらかという BAL の所見の方が有用ではないかと思うのですが。

**Dr 荒屋**： そういう意味で BAL を挙げました。上皮の障害があまりないということを証明できないかと思ひまして。

**Dr 岡崎**： ただ、問題は出来るかといことでしょう。そこまではどうかと…。

**Dr 桑野**： 要するにどこまでやるのか、それは、症例数にもよりましよう。また調べる内容も変わるでしょう。例えばCTでも、SpO2が下がらなくてもCTでは所見がある場合もあります。つまりCTを行ったとしても、所見としてどこまで取るのかです。

**Dr 岡崎**： 輸血従事者で呼吸器疾患に精通した人が殆どおらず、ご指摘のレントゲンの読みすら十分でない。そうしますとCTを撮るといっても、いったい何を・・・ということになります。であればARDSの診断基準をそのまま利用した方が良いということになりますし、ALI/ARDSの診断基準が変われば、こちらにも変わることになると思ひます。

**Dr 桑野**： 軽い症例を拾おうとすれば、中間ぐらいのところで、例えばSpO2がある程度下がったところで判断し、そのような人ではCTを入れて、きちんと判断するというのが一番良いのかと思ひますが。

**田崎**： 診断基準に戻ってしまいますが、ベルリンの定義でARDSの診断基準は大きく変わるのでしょうか。

**Dr 桑野**： そんなには変わらないですね。具体的な数値を決めようという動きはありますが。

**田崎**： TRALIの診断基準も変わってしまうのでは、また厄介なことになりますね。

**Dr 岡崎**： もともとARDSはALIに包含されていたものであり、今の動きはARDSのOxygenationを3段階に分けるとい話です。つまり、mild, moderate, severeというふうに分けて、重複がないようにしようということです。確かに、いろいろなfactorsを入れようと考えたようですが、結局は使えないからというので止めたのではないかと思ひます。従ってあまり変わらないと思ひます。

**田崎**： 桑野先生、浜口先生、ご追加ありませんか。そのほかの先生方も。もしなければ長い時間、有難うございました。大変に勉強になりました。今後ですが、この会議では決めかねる件もいくつかありましてし、12月中には2年目の継続申請もしなければなりません。1年目の報告書の作成も含め、メールでいろいろとお願いすることになります。どうかよろしく願ひます。本日は長い時間、有難うございました。

以上

記録：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 3 回班会議（会議記録）

開催日時：平成 25 年 3 月 2 日（土）、15 時～16 時 50 分

開催場所：東京慈恵会医科大学 外来 B 棟 6F セミナー B 会議室

出席者：田崎哲典（研究代表者）

岡崎仁、稲田英一、荒屋潤（分担研究者）

浜口功、藤井康彦、星順隆（研究協力者）

オブザーバー：飯島毅彦、矢野真吾（H25 年 4 月から 研究協力者）

欠席者：桑野和善、塩野則次

敬称略

### 【話題、内容の要約】

#### 1. 自己紹介

- ・飯島先生より自己紹介があった。

#### 2. 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（経理事務等）、研究分担者・協力者の変更と追加につき、田崎より説明があった。経理事務書類は 3 月 30 日までに慈恵医大に送付いただくようお願いしたい。

#### 3. 1 年目のまとめと継続申請

- ・資料②に基づき、厚生労働省に提出した今年度の報告書と次年度の申請書に関し、田崎より説明があった。

#### 4. 本年の研究テーマと来年以降の目標確認

- ・資料③に基づき、田崎より説明があり、来年度から分担研究者として藤井先生に、日本輸血細胞治療学会アンケート（輸血業務に関する総合的調査）の評価を担当いただきたい。

#### 5. 研究計画書、同意説明書、個人票、覚書

- ・現在、資料④を慈恵医大倫理委員会提出し、最終判断を待っている段階であるとの説明が、田崎よりあった。

#### 6. MPHA による screening 結果と今後の抗体検査

- ・パイロット的に副作用を呈した血液も含め、94 検体につき検査したところ、陽性は 1 件のみであった。また、更に 1547 検体を screening したところ、2 例が陽性であった（資料⑤）。今後、感度や特異度などを考慮し、血液センターとどの様に検査を進めていくかを詰める必要がある（田崎）。

#### 7. TRALI, TACO アンケート

- ・今年度の日本輸血細胞治療学会アンケート（輸血業務に関する総合的調査）調査項目に

TACOを入れていただいた（資料⑥）。藤井先生にはその評価をお願いしたい。また、平成25年度から新しい研究班が立ち上がり、副作用の収集がより適切に行われるようであり、その活動によりこれまで以上にTACOの把握を期待したい。

#### 8. 動物実験

・飯島先生より資料⑦の説明があった。家畜豚を用いた実験では、単に膠質液を負荷しただけでは心不全豚は作成しがたいことから、診断基準には背景因子の考慮が必要ではないかとの意見が出された。

#### 9. 日赤に報告された症例の解析、報告書（資料⑦；Dr 桑野、Dr 荒屋）

・現在、経験している症例（最初はTACOを疑ったが、BALからはTRALIでは？）から、診断の難しさを再認識した。なお、血液センターに報告された症例を、本研究班が検討の対象とすることは個人情報保護上もできない（Dr 岡崎）。

#### 10. 循環器疾患における輸血及びTRALI/TACO

・Dr 塩野の準備した資料⑨が示された。洗浄赤血球がTACOの回避に有効ではないかとの文献については、一報告のみでは評価できないとの意見があった（Dr 岡崎）。

#### 11. 啓蒙法と評価法、小高論文／m3.com

・m3.comに小高論文が引用されたが（資料⑩）、評価の対象、基準など、国別に差があり、この数値だけで“わが国が外国より輸血副作用が多い”とする評価は妥当でないとの意見があった（Dr 浜口、Dr 岡崎）。

#### 12. 最近の報告（NEJMほか）

・上部消化管出血患者への輸血は、むしろ制限した方が予後が良いとの論文が紹介された（田崎）。

#### 13. 周術期のアルブミン製剤の使用

・Dr 稲田より、麻酔科学会のアンケート結果の説明があり、膠質液の導入が進みつつある中で、大量出血時には相変わらずアルブミン製剤が使用されていることが明らかになった。

#### 14. その他

・次年度から研究協力者となるDr 矢野から自己紹介があった。

## 【会議内容の詳細】

### 1. 研究班の事務連絡（田崎）

今年度、第3回目の班会議を始めます。先ず資料①の年間スケジュールです。経理関係書類は3月30日までに慈恵医大まで送付願います。通帳の解約は「無利息型」では不要で、継続して使用可です。ただ、その場合、通帳自体の送付は不要ですが、全頁のコピーは提出して下さい。なお、既に2年目の継続申請をしており、通れば研究費の交付申請をします。研究費で国際学会等へ出張される先生は、事前に「外国旅費行程表」を提出して下さい。研究報告書は5月末までに提出しなければならないので、原稿は3月末を目処に作成して下さい。

さて、次年度から山口大学の藤井先生にはアンケートを担当いただきたく、分担研究者としてお願いすることにしました。また新たに2人の先生にメンバーに加わっていただくことにしました。昭和大学の飯島先生と、まだお見えになってませんが本学の矢野先生です。飯島先生、少々、自己紹介をお願いします。

**飯島:** 昭和大学の飯島です。輸血に関してはこれまで、献血ドナーの抗白血球抗体と副作用の関係を統計的に解析してまいりました。岡崎先生がTRALIの動物実験を始められてから、私も加わり抗白血球抗体の投与によるTRALIのモデルの作製と一緒にやってまいりました。昨年からはTACOの実験も始めたところ



です。

**田崎:** 有難うございました。後ほど詳細は資料でご説明いただきたいと思います。その他、事務的などころはお読みいただきまして、資料②です。初年度の報告書と継続申請書です。既に先生方にはメールで詳細を提示している通りで、最後に先ほど申しました「外国旅費行程表」がありますので、使用してください。資料③は3年間のテーマで、これまでも示したものです。今年は既に提出された先生もおられますが、報告書の作成、宜しく願いいたします。この研究班の最終目的は TRALI、TACO の鑑別に資するガイドラインの作成ですので、できれば次年度の早い段階で、6~7月頃でしょうか、第1回目の班会議を開き、その際に初案が提示されるとありがたいです。それを修正し、実例で機能するかを検証しつつ、またパブコメなども募集し、最終案に持っていければと思います。次に資料④です。慈恵医大における研究は倫理委員会の承認を得、臨床研究審査委員会をパスすることが必要で、それに提出した資料です。研究計画書の中の患者のワークシートは、前回の会議で岡崎先生から指摘されたところを修正したものです。複数本の輸血が行われた場合でも、副作用や検査値と輸血の時間的關係が分かるよう書き換えました。本日は東邦大の塩野先生がご欠席ですが、慈恵だけでは検体の収集が困難なことも想定し、これを利用し東邦大でも実施可能かを検討いただこうと考えてます。資料⑤はこれまで慈恵でパイロット的に、ドナー血中の抗 HLA 抗体の有無を MPHA 法でスクリーニングしたものです。通常は血小板抗体の検査に用いているものですが、幾分、抗 HLA class I 抗体もチェックできることから行ってみました。陽性は稀で、検出感度や抗原の特異性の問題も影響しているものと思います。従って最初から血液センターで検査いただくのが良いような気もいたします。資料⑤の3ページは、事前に岡崎先生と確認すべきでしたが、検体検査の方法と手順です。ドナー血の検査ですが、慈恵では輸血後のバッグを全て回収してますので、バッグ内残血を凍結保存し、それを後日、まとめて assay すればよいと思います。或いは製剤の出庫時にセグメントを3本程度確保し、後でそれを利用して抗体検査をしても良いかもしれません。問題は患者さんの血液の採取です。輸血副作用を呈した患者さんに検査用の採血をお願いすることは容易と思います。しかし、抗体陽性血液の受血者からの採血は、やや難しい場合もあると思います。何れにしても、まずは IC から行わねばなりません。患者の抗体の検査だけであればクロス用に輸血部に届けられた血液を利用する手もありましようが、HLA typing にはやはり直接採血させていただく必要があります。もう少し、検査項目と必要量、方法を岡崎先生と相談します。そのような血液を輸血された患者さんの情報、つまり臨床やデータについては、カルテでチェックしたいと思います。抗体陽性血の輸血でも必ずしも副作用は生じないわけですが、量か、抗体価か、抗体と受血者の HLA 型の matching の度合いか、報告者の認識の問題かなど、新たな知見が見つければと思います。最も望ましい研究の方法としては、白血球抗体陽性血の受血者と陰性血の受血者の副作用を前向きに調査するのが良いのですが、血液センターでは白血球抗体のスクリーニングは行っておりませんので、まずは検体を保管し、それを検査して陽性になった血液の受血者の状況を後で把握するという手順にしたわけです。もう一つの問題点はコストです。研究費は限られてますし、検査を行っていただく方の負担も考慮し、検体数、検査項目なども含めて岡崎先生と相談したいと思います。ここで、岡崎先生にお聞きしたのは、もし抗体陽性ドナーの情報、例えば年齢や性別が知りたい場合は、教えてもらえるのでしょうか？ 妊娠歴は無理でしょうし、そもそも問診にはないわけですが。

**岡崎:** それは大丈夫だと思います。確かこの前も調べたと思います。

**田崎:** それと、献血者の抗体の陽性率ですが、MPHA でみただけですが、低いようですが。

**岡崎:** 感度が高いビーズ法でスクリーニングすれば陽性率は高くなると思います。ただ、陽性、陰性をどこで線引きするか、即ち cut off 値をどこに置くかは決まっているわけではないので、まずは副作用に関係しそうな抗体価の高い血液を対象とし、pick up した方が良いでしょう。

**田崎:** 強い抗体のみを pick up するという点からすると、MPHA 法でもよいような気がしますが。

**岡崎:** 感度が低い場合の問題として、重要な抗体をきちんと引っ掛けることができるかということになります。特に特異性からは MPHA のカバーする範囲は狭いので、外れてしまう可能性が高いと思います。従って、ビーズ法でスクリーニングし、cut-off 値をやや高めに設定することが良いと思います。それに MPHA では HLA Class II 抗体はチェックできませんので。

**田崎:** そうですね、Class II 抗体での報告もありますし…。皆さん、どうでしょうか。アイデアとしては悪くないと思うのですが、手順がやや曖昧ですのもう少し詰めたと思います。

**飯島:** 私も同じようなことをやりましたが、問題は副作用のチェックです。通常のチェック表では蕁麻疹や発疹などは把握できますが、呼吸機能に関してはガスを測定してないと評価できないと思います。P/F が300以下のケースがあったとしてもフェイスマスクで酸素を投与してますと、パルスオキシメータだけでは検出できないんですね。ガスを測ってやると P/F がチェックできますので、下がっている場合は白血球抗体との関連が示唆されるのであって、皮膚症状などからのみでは検出レベルは良くないと思います。

**田崎：**貴重なご意見、有難うございます。私の頭では SpO<sub>2</sub> で良いのかと思っておりました。強い呼吸器障害ではガスも測定すると思いますが、通常はガスまでは…。

**飯島：**どのような患者さんを対象にするか、内科の患者さんであれば別ですが、術後ですと酸素を吸わせてますから、SpO<sub>2</sub> が例えば 97 あればあまりチェックしないわけですね。でも P/F が 300 以下のこともあります。従って出来れば、ガスが分かれば良いと思います。

**田崎：**前回の会議で出たのは、一般の、例えば内科的疾患による貧血の改善を目的に輸血した時に、軽い呼吸器症状がどのくらいの頻度で起こっているのか、その中で軽症の TRALI を把握できないかということでした。副作用報告は先生方の判断によるところがあり、慈恵での輸血後呼吸器障害は、年間せいぜい 10 例程度です。しかし実際には潜在例もありましょうから、もっと多いのではと思います。

**飯島：**FFP の投与は出血量の多い症例ですが、Mayo と UCSF の前向きの研究では P/F が 300 以下になる例が十数%出るようです。ガスを測定しているから把握できるわけで、実際にはかなりの頻度で呼吸器障害が生じている可能性があります。術後ですと呼吸状態が悪くなっても当然と思われがちですが、TRALI の視点で注意深くチェックする必要があるかと思えます。

**田崎：**有難うございました。検査も含めて考えさせてください。次に資料の⑥ですが、TRALI と TACO のアンケートです。日本輸血細胞治療学会が毎年行っている調査で、これまで TRALI に関する質問はあったのですが、TACO はありませんでした。そこで、今年から藤井先生に入れていただいたわけです。また、先生からは過去のアンケート結果をファイルで頂き、今回の会議までにまとめようとしたのですが、出来ませんでした。藤井先生には来年度、この辺をまとめていただきたいと思えます。

**藤井：**これまで TACO という項目がなく、TRALI 疑いのところに TACO のような症例が報告されていたようです。ただ、これらは volume 負荷との認識がない症例で、今回 TACO という項目を設けましたので、どの程度の報告があるのか注目しているところです。つまり病院側で volume 負荷による呼吸器障害と認識したケースがどの程度あるのかです。今年一年かけて、そのような症例を掘り起こしてみたいと思えます。

**田崎：**以前、先生が麻酔科や循環器の医師の視点で、TACO がどの程度の頻度で生じているのかを、アンケートで調べてはどうか、という提案をされましたが、それと重なりますか。

**藤井：**それとは別です。今年も、来年もアンケートはやりますが、できるだけちゃんと集めたいので、学会を通し輸血部門に、「日赤に報告してないものも含め、院内での TACO の収集と報告をお願いします」とお願いしようと思えます。浜口先生の研究班からもアピールして頂くとありがたいです。

**田崎：**浜口先生、情報や症例の収集で良いアイデアがありますでしょうか。

**浜口：**実は 4 月からヘモビジランスの研究班が新しく立ち上がりますので、TRALI や TACO も含め、データの解析をしっかりとしたいと思います。現在、全国の大学病院の約半数に参加していただけていますが、すぐに情報を集めたいという場合、約 10 施設ぐらいからは直ぐにデータが提供してもらえるのではと期待します。岡崎先生や藤井先生も一緒ですのでご相談しながら。

**藤井：**この前、TACO のような患者さんがいて、循環器の先生に TRALI かも知れないので、この調査書を出してもらえませんか、といたしましたら、いいですと断られました。そんな例も含め少しずつ集められればと思えます。

**星：**これまでヘモビジでデータを集めてこられたわけですが、実際にあそこに挙げられた症状から TRALI や TACO がひっかかってくるのか、どうでしょうか。

**藤井：**今のシステムは症状項目と重要な診断項目からなっていますが、TACO と診断された例は少ないようです。

**浜口：**そうですね、日赤報告の 10% として、日赤では 30 例くらいですから、うちに挙がってくるのは年間数件です。ただ、それが正しい診断であるか、検証が難しいのが難点ですし、症状の項目から、それらを捕まえるというのは無理な気がします。ただ、呼吸困難の項目も、重症と軽症とに分けますと少しは見えてくるかもしれませんので、次の研究班でやってみたいと思えます。たしか、岡崎先生の前回の資料に年次推移があって、血漿ドナーが男性主体になって報告件数が急に低下したというのがあったと思えます。

**藤井：**なかなか全体像が把握できないですね。

**浜口：**なんとかその辺をやってみたいと思えます。

**田崎：**あの質問項目の中で、特に TACO を強く示唆させる項目は何でしょうか。

**藤井：**血圧上昇と呼吸困難でしょうか。この 2 つを持った症例が怪しいということになりますが、あの質問の回答表から、その症例を選び出すことはできません。その辺が限界なので、実際に TACO の症例を報告してもらってます。それが年間数件ということですが、あくまでも全体像を外から見ているにすぎず、本当に知りたいところは分かりません。

**田崎：**輸血単位数が記入されると、循環負荷がはつきりするような気もしますが、無理ですし。現時点では、

項目の組み合わせもできないので、難しいところです。

**飯島：**TACO の診断は胸のレントゲンが大きいウエイトを占め、「ここの長さが何センチ」という具合で、私のところでは診断してましたが、それに当てはまる症例でも、TRALI を否定することができないものがあります。実際にそのような例を調べますと、実は抗顆粒球抗体を含んだ血液が輸血されたという例がありました。特に、術後は仰臥位で写真を撮りますので、心臓が大きく測定され、皆、基準の長さを超え、TACO となってしまいます。このように TACO の診断基準が曖昧ですので、そのような中に呼吸障害の原因が TRALI ということもあるのではと思います。以前、私の施設で 5,000mL 以上の出血例を調べ、TACO があるかを調べたところ、輸血量が 10,000mL 以上で CTR の高い例が 1 例あり、TACO かとも思いましたが、それでも、これは TACO と自信を持つていうことはできませんでした。胸のレントゲンだけではダメで、結局は in-out バランス、輸血の負荷量、レントゲンなどで判断することになるかと思っています。

**岡崎：**副作用の調査では原則、in-out バランスを書いてもらってます。それと輸血後、1 日以内、できれば前があれば、その BNP 値、レントゲン所見、特に CTR と陰影の性状、例えば肺門中心性か肺泡性かななどを総合して判断しています。日赤で紹介される呼吸困難例は全国で約 150 くらいで、どちらかという overload が多いようです。ISBT の診断基準を満たすような TACO は 50 例くらいで、TRALI は 20 例くらいです。TRALI はまれで、overload がかなりあるようですが、それをきちんと detect できる方法は先生方が示された以外に思いつきません。

**荒屋：**TACO の症例で気管支肺泡洗浄を行った例はありますか？これはまだ確定ではないのですが、実は、今日、ICU にいる患者さんで BAL をやってみました。輸血後の呼吸困難で画像は完全に butterfly だろうと、つまり volume 負荷だろうと思っていたのですが、だんだん具合が悪くなり、BAL のオーダーがありました。既に挿管されていて、そこから行った気管支肺泡洗浄の結果は、この写真のように、殆ど 80% が好中球でした。

**岡崎：**肺炎の所見はないのですか。

**荒屋：**ないのです。最初の画像は完全に butterfly ですが、今、TRALI かなと思ってみているところです。

**岡崎：**BNP はどうですか。

**荒屋：**今、測定してるところです。

**岡崎：**難しいですね。普通、心不全だけでは好中球は出ないですから。

**荒屋：**我々も、最初、画像から完全に TACO と思ってましたが、細胞数も  $1 \times 10^7$  と多く、しかも 80% は好中球です。

**岡崎：**あとは輸血との時間的な関係ですね。

**荒屋：**何回か輸血されてます。最初の症状が起ってから輸血されてますので。

**岡崎：**最初に心不全があり、輸血などの負荷がかかり、その後、輸血して免疫学的な反応が起き好中球が増えたという可能性はどうでしょう。そのような例は、基準では ARDS とは呼ばない、つまり心不全は除外することになってますので。悩ましいところです。確定診断に BAL を全例にやることになっては大変ですから。

**荒屋：**呼吸器内科的には、できる人に対しては BAL をやりたいとは思ってます。

**岡崎：**挿管された患者さんでないといけないですね。今回は 10mL を 3 回くらいですか。

**荒屋：**50mL 2 回です。2 回目ではやや血性でした。

**藤井：**日赤への報告例で BAL の結果はありますか。

**岡崎：**殆どないです。検査項目もつけてません。殆どやってませんから、項目を設定すること自体、意味が無いのではと思います。

**田崎：**本日、塩野先生はご欠席ですが、この TACO の診断基準は塩野先生を中心にと考えております。ただ一口に診断基準を作る、といっても難しいようですね。今回のように臨床的には TACO でも検査をすると矛盾する結果が出ることもありますし。いずれにしても、藤井先生にはアンケートのまとめを宜しくお願いします。また、今度立ち上がる浜口先生の研究班でも、TRALI、TACO の実態が把握できると良いと思います。そのためにも、われわれの班で複雑でない、かつ検査も最小限で、汎用可能な診断基準を作らねばならにわけです。では、資料⑥のアンケート関係は終わりにしまして、資料⑦の動物実験につきまして、飯島先生にお願いします。

**飯島：**これまで、TRALI の実験を東大で行ってききましたが、今度は容量負荷による呼吸困難について家畜ブタで実験しています。いくつかの循環のパラメータを手がかりに、輸液での負荷を行いました。晶質液では負荷にならないので、日本で発売されてない、分子量 13 万という大きな膠質液を用い、血管内停滞時間が長くなるようにして行ってみました。その時に呼吸機能がどうなるかという、極めて基本的な実験です。この後で輸血を負荷してみようと考えてます。家畜ブタを用い、イソフルランで麻酔し、動脈圧、左室圧、

SwanGanz で CO を測定し、輸液路もとりました。測定項目は記載のとおりで、左室圧が抜けてますが、あと DDG アナライザーを用い血液量の増加を色素希釈法で測定しました。各カテーテル挿入後、HES130、これは血管内停滞時間が数時間ある膠質液ですが、循環血液量の 25%、50%、75%を投与し、血液量の増加、血液ガス、心機能、呼吸機能を見ました。結果ですが、子豚の循環血液量を色素希釈法で 1.8L と推定し、その 25%、つまり 450mL ずつ負荷し、容量負荷が出来ているかを確認しました。図 1 です。赤いラインは Hb の希釈の度合いから、またブルーラインはジアグノグリーンの希釈度から求めた循環血液量で、最初の 2L から徐々に上がってます。大体、両者、同じ値で、最終的には 3,800mL にまで上がり、循環血液量の 90%程度の負荷となります。人ですと、5L の人に 4.5L くらい負荷した状態です。図 2 は心機能です。左室拡張期圧は赤で、HES の負荷で最初は下がりますが、75%位の負荷から上昇に転じ、非代償性変化を呈してます。ただ、コントロールとはあまり変わってないので、負荷はされているが、非代償性心不全とはいえないかもしれません。緑色の dp/dtd は左室下降脚の微分値で、時間当たりの圧の低下度を示します。赤と同じような変化で、50%くらいの負荷から心拡張力が不良になっているようです。ブルーの CVP は 0 から、150%負荷の時点で 20 まで上がってます。Output は紫で、心拍出量は最初、上がってますがその後は、変わっておりません。図 3 は PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> です。ALI の基準は 300 で、最初の正常 500 からだんだん下がってはおりますが、100%である 1.8L の負荷でも 300 は下回らず、呼吸不全は再現できておりません。最後の 150%を超える負荷で初めて 250 位と ALI の診断基準まで下がりました。他にも何例かやりましたが同じ結果で、健常のブタに血中に停滞しやすい HES を循環血液量の 100%程度負荷しても P/F はそれ程下がらないという結果になってます。現在、同時に輸血でやっていますが、動物に TACO を再現させることは容易でないという結果です。以上です。

**田崎:** 有難うございました。先生方からご質問はありませんか。この結果を、TACO の診断基準を作成する際に、どう利用していくかですが。

**稲田:** 正常な心臓では確かにこのような負荷に耐えうると思いますし、やはり TACO が必ずしも循環負荷だけではなく、例えば輸血の際にアシドーシスがあるなど、何らかの患者側の要因を加味する必要があるのかもしれません。

**飯島:** 人間の心臓は強く出来ていて、弁疾患など、何らかの問題がないと再現できないのかなという気がいたします。

**藤井:** このブタは人間でいうと、何歳ぐらいなのでしょう。

**飯島:** 大きいブタでは、輸液量や輸血量が多くなるので、生後 3ヶ月ぐらいでしたか。人で何歳に相当するかは分かりませんが、若者といってよいと思います。

**藤井:** SHOT の報告ですと TACO は小児や新生児、あるいは老人が殆どで、その間の年齢層は少ないようです。病気を持っている方は別ですが。壮年期より思春期くらいですか。

**岡崎:** ブタと人間の成長をどう比べるかは分かりませんが、20~30kg ですので、新生児ではなく小学生くらいかと思います。

**田崎:** 輸血での実験はどうですか。

**飯島:** ブタにも血液型があり、A 型か O 型かで、クロスを行ってやっています。似たような結果ですが、ただ、HES に比し、血液増量効果が不良で、HES のように負荷がかからないのです。測定法の問題もあるのかもしれません。採血 1 日後の新鮮血液でやっはいるのですが。

**田崎:** そうしますと、健常な方といいますか、心肺がしっかりしている人に輸血だけで TACO は起こりにくいということになりますと、やはり背景因子を考慮しなければならないということかと思えます。前回、岡崎先生が示された TACO の診断基準では、心不全を除く、というのがありましたが、どうでしょうか。

**岡崎:** 稲田先生がご指摘のごとく、何か別の factors がないと起こらないのではと思います。

**飯島:** 救済制度の話が前から出てますが、本当に輸血の負荷のみで起こった例は殆ど無いのではと思います。何らかの因子が存在しているのかどうか。他の因子が明らかな場合は、対象とならないと思います。

**稲田:** 正常な状態で負荷するのと、一度、ショックになった状況で負荷するのとでは、違うのではないかと思います。ストレスを加え、例えば脱血してまた戻し、また脱血しては戻すといったことではどうでしょうか。少しでも臨床に近い形で。

**飯島:** そうですね、一度、引っ張って、ショック負荷をかけて、その後、自己血輸血をするといった方法でしょうか。ただ、ショック後、どこで戻すかというところは難しいかもしれませんね。

**稲田:** あんまりひどいショックですと、そのまま逝っちゃうでしょうし、正常ブタでは、なかなか心不全は作れないでしょうし。臨床のデータを TACO で集めることは結構難しく、関連病院でも調べましたが TACO との診断がついた例はありません。先生方の動物実験で示せばよいのですが。

**田崎:** いわゆる、弁膜症のようなブタはあるのでしょうか。

**飯島：**一緒にやってる心臓外科の先生と相談したのですが、ペーシングして、300 くらいの heart rate で一晩おくと拡張型心筋症になるようなんですが、あまりやりたくないですね。単に拡張型心筋症によるうっ血性心不全のモデル作りになるだけで。

**藤井：**私のところで一例、TACO と診断された症例がありました。いわゆる胃の BorrmannⅢで慢性の貧血の患者さんだったんですが、消化器医が急性の出血と判断し、輸血したわけですが、基本的には鉄欠での慢性貧血に対し循環負荷をかけた例ですが、ブタでは高拍出性心不全のモデルは可能でしょうか？

**岡崎：**それは、少しづつ血液を抜き、それを続ければそのような状態がつかれるのでは。

**飯島：**高本班で血小板製剤の抗白血球抗体と呼吸不全の関係を調べていて、放射線科医が画像から TACO ではないかと診断した症例が 10 例くらいあり、因子分析をしたところ、抗顆粒球抗体が因子として出たんですね。つまり、画像では TACO と診断された中に TRALI が入り込んできたわけですが、ですから、純粋な TACO というのはないのではと思うのです。

**田崎：**ですから救済の話も難しくなるんですね。

**星：**当初、TACO と TRALI をどうやって分けるのか、TACO は副作用でなく合併症つまり、人的な overload ではないのかとういうことが問題になってました。ただ、昨年あたりから赤十字も含めて TACO も副作用に入れ、救済の対称にするとういうに話になってる。。。

**岡崎：**いや、TACO は輸血副作用とはいえない。。副作用として納得したというわけではないと思いますが。日赤は患者さんが安全に輸血を受けることを基本に、その際、問題となる副作用、合併症を出来るだけ少なくするというコンセプトでやっておりますので、救済してもらえることは良いと思いますが、それと TACO が副作用か合併症かという話とは別と思いますが。

**星：**いずれにしても、どこで線引きするかが難しいわけで、この班による診断基準は救済にも影響すると思います。これでよりクリアな判断ができればと思っています。

**田崎：**センターに上がってくるのは、殆ど TRALI の症例でしょうから。

**岡崎：**そうですね。ただ、ちょっと入れすぎたかもしれない、或いはどっちか分からないという症例もあります。

**田崎：**星先生のところに集まるのは、やはり TRALI がメインでしょうが、日赤に比べると TACO もありましようし、それらでは TACO になりやすい臨床的背景もあるのでは。

**星：**もともと心臓が悪いとか、結構な年の方もいます。

**田崎：**岡崎先生のところでは、そのような背景がないのに TACO となる症例の特徴を把握しようとしていると前回、うかがいましたが。

**岡崎：**背景がないわけではなく、隠れてみえてない、例えば拡張不全型心不全などでして、今、藤井先生の話された慢性貧血は見逃しの類かと思います。

**田崎：**見逃しというと、医療側の問題になりますが。

**岡崎：**それは、輸血前に行うべき評価項目としてチェックリストにないのか、あるのに行わなかったのか。例えば、もし BNP を測定してください、とあるのにやってなければ見逃しでしょうし、記載がなければ見逃しとはいえないでしょう。今の輸血医療のスタンダードのレベルがどこまで求めるかによります。

**田崎：**今日は循環器の塩野先生がいらっしゃらないので、ご意見が伺えないのですが、先生を中心に皆さんと知恵を出して、TACO のガイドラインを作りたいと思います。その他、飯島先生の実験のご説明につきまして何かありませんか？

**飯島：**今回、お示しいただいたアイデアを加味して、進めてみたいと思います。それから、今思ったのは、TACO というのは量が問題なのであれば、血液製剤の副作用というよりは、その量を入れたことに対する問題だと思うんです。例えば 5% のブドウ糖を大量に入れて水中毒になり脳障害を起こした場合、5% ブドウ糖の副作用ではなく、入れた人の問題ですね。輸血もそうで、輸血副作用に含めるのは疑問で、救済制度の対象にはならないと思います。

**田崎：**その判断をどうするか、ジャッジする基準が必要というわけです。

**岡崎：**今度、浜口先生がヘモビジランスの班を作られますが、世界的には、そのようなエラーも含め、出来るだけ輸血全般を改善しようというのが、ヘモビジの考え方です。つまり製剤による副作用の予防だけでなく、TACO は副作用の範疇ではないわけですが、輸血療法も含めて是正しようという考え方です。TACO を集めることは、over transfusion の現状把握と対策に役立つだけでなく、under transfusion にも繋がります。従って、これを日本の中でちゃんと捉えることは大事なことと思っています。

**浜口：**輸血を受けた側の有害事象は副作用として出てきますが、出てこないようなものも含め、是正していくというのがヘモビジの考え方です。ただ病院の協力がどこまで得られるのか、厳しいところがありますが、少しずつそのような方向性にはあると思います。

**田崎:** そのほか、なければ資料⑧です。荒屋先生が既に報告書を作成されましたが、先生から何かご追加などありましょか。

**荒屋:** 内容自体は前回の資料を基に記載したもので、特に新しいものはありません。問題は TACO や TRALI の症例経験がないことで、研究センターや知り合いの医師に相談したのですが、誰も症例がないようでした。これから診断や治療に関しまとめたいと思うのですが、もし画像だけでも結構ですので、検討させていただきたいと思うのですが。

**岡崎:** 画像は一応、発症前後を CD で送っていただいているのですが、前がなかったり、CT のみだったり、プリントした画像しかない、臥位か立位か、どのような条件で撮られたのか不明なものもあり、様々です。明らかな心不全、例えば Kerley B line があるようなものは、心不全として除外してますが、判断しにくいのも少なくありません。呼吸器の分野でこのような症例は出ませんし、僕も経験がありませんでした。術後に起こっても麻酔科で処理され、あがってこないし、治ればそれまでですし、見逃されやすいところではあると思います。

**荒屋:** 重症でも、軽症でも、特徴的な所見を検討させていただければ、こういうときは重症化するのではないかと、少しでも参考になるのかなと思ひまして。

**岡崎:** ICU や麻酔科と協力した方が集めやすいのではと思います。

**藤井:** われわれも血液センターに報告する症例の殆どは、術後や救急の集中治療部管理の患者で、麻酔科の範疇のケースです。それ以外で TRALI の疑いは殆どありません。

**田崎:** 呼吸器内科の先生も経験したことがないとうことであれば、例えば血液センターの症例を見せて頂くことは出来ましょか？

**岡崎:** それは、難しいですね。公開するには同意をとらねばならないし、そもそも個人情報の管理からは漏洩になりますので。それは無理ですね。

**田崎:** わかりました。その他、荒屋先生から、ご追加等なければ、次の資料⑨です。本日、塩野先生は欠席ですが、資料は頂きました。1年目のテーマであります、「循環器疾患における輸血及び TRALI/TACO」について、まとめて頂きました。まだ、完成してないようですが、1件質問があるようです。塩野先生の資料の最後に、TRANSFUSION の論文がありますが、「白血球除去の導入で TRALI が減少したというのは分かるが、洗浄赤血球で TACO が回避できたとの理由が分からない」との事でした。岡崎先生、コメントありますか？

**岡崎:** この論文、知ってますが、本当に結論として述べてよいのか、正しいのか、この報告だけでは分かりませんね。

**田崎:** 有難うございます。塩野先生の報告についてはこのくらいにして、資料⑩です。既にこれまでの会議でも示しましたが、浜口先生のところから報告された、ヘモジタランスによるわが国の輸血副作用について、m3.com にも載っておりますので、ご紹介します。特に血小板の副作用が多いとの事でしたが、何か反響はありましたか？ その理由などをどのように考えたらよいのかも含めて。

**浜口:** これまでの日赤や我々のデータからしますと、捕らえ方の問題ではないかと思ひます。捕らえる人がどこに力点を置いているか、重要なものだけを報告する人と、軽いものまで含めてきっちり捕らえる人の差ではないかと思ひます。日本では輸血部の先生方が基準に沿って、しっかりと捕らえているので、数としてはこのような結果になるのではと思ひます。ただ、長年にわたってデータを取ることが重要で、このデータ自体の重み、信頼度も含めて検討したいと思ひます。例えば、輸血と関係なく最初からあったのに、或いはたまたま同時に症状が出たので輸血副作用とされてしまった、といったものもあろうかと思ひます。いずれにしても、このデータは日本の状況、平均を表していると思ひますが、単に日本は外国に比較して副作用頻度が高いと強調されると困ります。

**岡崎:** 副作用のデータについては、ヨーロッパを中心に世界中から集められていますが、国によって集め方が異なりますし、対象も全部のところもあれば、重大なもののみのところありますので、それをまとめて、「海外に比べて」という表現は良くないと思ひます。

**田崎:** わかりました。では、次の資料⑪です。NEJM に最近掲載された消化管出血に対する輸血についてです。自由な輸血に比し、開始基準を Hb 値で 7g/dL まで下げた方が、予後が良いという報告です。塩野先生担当の循環器疾患患者が対象ではないのですが、輸血の trigger ということで興味ある記事でしたので、載せてみました。以上が私の準備した資料、全てですが、稲田先生から、ご説明があるようですので、宜しくお願いいたします。

**稲田:** 日本麻酔科学会が昨年、全国の約 1,200 の専門医のいる認定施設を対象に行った、術中出血と輸液、アルブミン製剤の使用に関するアンケート結果を示します。約 700 の施設から回答がありました。5 ページですが、11 歳以上の成人の手術で 500ml 以上の出血例は全部で 11,666 例あり、図 1 のように、1,000mL

以内の場合、HES を使用しないと回答したのは 4.7%で、他は使用するとしており、概ね 1,000mL 以内、つまり出血相当量の HES を使用しているところが約 60%となっておりました。また、このような出血でも、約 27%は制限を設けずに使用しているようです。6 ページの図 2 は 1,000mL 以上の出血の場合です。HES を使用しないとしたのは 1.5%のみで、殆ど HES を使っているようです。量も、通常使用可としている 1,000mL 以内としたのは約 30%くらいで、46.4%は制限なく使用していることがわかります。アルブミン製剤は、図 3 ですが、出血が 1,000mL 以内では 45.3%が使用しないとしてますが、逆に、この程度の出血でも半数以上は使用している実態がわかりました。使い方としては HES を 1,000mL 程度使用しても効果が得られない場合にアルブミンを使用するというのが、8.7%でした。図 4 は出血が 1,000mL を超えた場合ですが、アルブミンを使用しないとしたのは 6.4%に過ぎず、殆どが使用し、それも 60%は制限なく使用するとしております。

7 ページがまとめです。1,000mL 以下の出血でも半数以上はアルブミンを使用しているとしており、予想以上でした。HES 製剤については、以前より広く使用されているようです。指針では、HES やアルブミン製剤は相当量の出血の際に使用することになっていますが、現場では少量でも使用しているようです。大量出血の場合、今回は最高 44,950mL でしたが、6.4%は全く使用しないとし、60%以上は制限なく使用しているようです。また、HES を 1,00mL 使用した後で、アルブミンを使用するところも 18.6%と多いようでした。麻酔中、血圧が低下した場合、出血とは関係なくとも、84.2%は HES を使用しているようで、先ほどの NEJM の restrictive therapy 或いは、early goal directed therapy (EGDT) といった概念の普及で、HES 製剤が広く使用されつつあるのかと思います。一方、アルブミンについては、保守的な施設とそうでない施設に二極化しているようです。先ほどの飯島先生のお話の中分子量 HES 製剤がわが国で使用されるようになれば、またアルブミン製剤の使用も変わるのではと思いますし、そのような場合の経時的な追跡も必要と思います。

**田崎：**飯島先生、コメントありでしょうか。

**飯島：**大量出血ではやはりアルブミンが使われていますが、そうでない場合、徐々に HES も広く使われているようで、麻酔学会が投与量の基準を緩和したことが一因かと思います。今年 HES130 が出ますので、アルブミンも、また輸血使用量も減るのかなと思います。

**稲田：**アルブミン製剤がどのくらい減らせるのかにつきましては、5 ページの表 4 を見てください。HES130 により、総量で 1 ヶ月、338,640mL のアルブミンが削減できるかもしれないという試算です。

**岡崎：**血圧の維持では、アルブミンが HES より良いというのが一般のようですが。

**稲田：**施設により、考え方やアルブミン製剤の availability が異なっております。例えば輸血管理料ですが、適正使用ということで、アルブミン製剤がオペ室から引き上げられ、輸血部で管理している施設では、使用に際しては理由を書かないと入手できない、などと難しくなっています。両方あればアルブミンが使われ易いので。

**岡崎：**アルブミンが HES より効くということでしょうか。

**稲田：**アルブミンの方が血管内に長く残ることや、寧ろ HES の腎障害や凝固障害を危惧して、アルブミンが使用されてきたと思われます。しかし、危機的な出血では 1,000mL を越えて HES を投与してよいとしており、逆に細胞外液の大量投与、つまり出血の 4 倍量とかサードスペースへの移行を考慮した輸液の問題が明らかになってきたこともあって、HES が見直されてきたと思います。

**星：**そうしますと、現在は麻酔科では HES の使用は一般的になってきたとしてよいのでしょうか。当初、HES を使用すると後の処置が悪いし、その後にアルブミンを使うのであれば、最初からアルブミンを使用したって同じだろうとの意見が慈恵ではあったのですが。

**稲田：**そうですね。従来は 500mL 以上の出血で入れようかとしてたものが、最近はそれ以下でも使用するようになりましたね。

**星：**それと、今度、高濃度 HES が認可になるんですか？

**飯島：**今年中に出ると思います。

**星：**そうですね。それが使用できない時代、我々、困ってたことがありました。顆粒球採取の際、高濃度のものが必要でしたので。一方、高濃度の HES は肝臓などに蓄積し、分解されず臓器障害を起こすことも危惧されていたわけです。

**飯島：**それは大丈夫かと思えます。アミラーゼで分解され、血管内停滞は長いですが、体内蓄積の問題は心配ないと思います。ただ、痒みや大量使用の際の腎障害が今、議論のところかと思えます。高浸透圧の作用で。

**稲田：**腎排泄性ですので、これによる尿細管障害とされ、低分子量より中分子量のものが、その作用は高いとの報告があります。先ほど、TACO のところの診断基準で、過剰輸血という言葉がありました、その

判断が我々、できません。輸血後、Hb 値が 15g/dL であれば、明らかに過剰でしょう。しかし、現在、輸血後、昔の所謂 10g/dL を越えるような状況は殆どありません。

**飯島**：例えば大量出血では血圧を上げるために輸血を行いますが、そのような状況では出血量をガーゼに浸み込んだ量から評価することは困難で、とにかく輸血を行い、結果論として、「多かった」と分かるわけです。入れている間は、それが過剰かは全く分かりません。心臓を動かすことが第一で、輸血をするわけです。それを医療過誤といわれると、つらいものがあります。

**稲田**：ICU 患者で 5% などの報告がありますが、本当か分かりません。

**岡崎**：大学病院など、しっかり管理された施設では少ないと思いますね。一般の市中の病院で起こる例が多いと思います。

**田崎**：色々とお難うございました。1 年目はそういうことで、報告書をお願いいたします。最後になりましたが、当院の腫瘍血液内科の矢野先生、一言お願いいたします。

**矢野**：はじめまして。腫瘍血液内科の矢野と申します。今回、サンプルを集めということで、研究協力者として参加させていただきます。毎日のように輸血はしておりますが、TRALI や TACO の経験はなく、今日のディスカッションを聞いていてなるほどなど、勉強させていただきました。大事なことなので、できるだけ協力したいと思いますので、宜しくお願いします。

**田崎**：有難うございました。また、予定時間よりオーバーしてしまいましたが、最後にご意見などありませんか。

**稲田**：研究費を頂いておりますが、実験をされている飯島先生に配分を考慮して頂ければと思います。

**田崎**：承知しました。どのくらいの研究費が得られるか、分かりませんが、検討させて下さい。その他、なければ以上で終わりにしたいと思います。本日は有難うございました。

以上

記録：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 25 年度、第 1 回班会議（会議記録）

■日時：平成 25 年 6 月 29 日（土）、10 時 30 分～11 時 45 分

■場所：国立感染症研究所戸山庁舎会議室

■出席者：田崎哲典（研究代表者）

岡崎仁、荒屋潤、塩野則次、藤井康彦（研究分担者）

佐竹正博、橋本志歩（研究協力者）

■話題、内容の要約

### 1. 自己紹介、事務連絡

➤ 2 年目のスタートとなり、新たに協力者として参加される佐竹先生、橋本さんを含め、自己紹介があった。

### 2. 年間スケジュール、研究費、経理関係書類、事連絡先などの説明があった。（資料①）

➤ 2 回目の班会議は 11 月に（後日、調整）、3 回目は合同班会議にあわせ、来年 2 月 15 日（土）に予定。

### 3. 昨年の総括研究報告が提示された。（資料②）

### 4. 2 年目の目標、各研究者のテーマ案について説明があった。（資料③）

#### ➤ 田崎

- ・学内の倫理委員会の承認を得た。東邦大でも実施可能か、検討いただく。
- ・ドナーの検体を全て集め保管し、白血球抗体をスクリーニングする。陽性検体は同定し、受血者の臨床をカルテ等で評価する。
- ・輸血後、呼吸器症状を呈した患者では、検体を確保し、臨床・他の検査所見から、TRALI との関連を評価する。
- ・検査は血液センターで実施願うが、検査法、検体量、数、対象など、経費を考慮した詳細の詰めが必要である。

#### ➤ 岡崎

- ・動物実験と赤十字血液センターの取り組みについてまとめていただく。

#### ➤ 稲田

- ・周術期の輸血副作用、特に呼吸困難についてまとめていただく。

#### ➤ 塩野

- ・TACO の診断基準を作成いただく。

#### ➤ 桑野、新屋

- ・TACO と鑑別可能な TRALI の診断基準の補足を願います。

#### ➤ 藤井

- ・日本輸血細胞治療学会アンケートをまとめていただく。

<発言>

(田崎) 血液製剤中の白血球抗体が臨床にどのような影響を及ぼすかは、種類や抗体価、受血者の HLA 型など、様々な要因が関与するのかなと思います。そもそもわが国における抗体陽性者の頻度はどのくらいなのでしょう？ 赤血球の不規則抗体は 1%前後で、それより高いと思いますが。

(橋本) 対象によりましようが。

(田崎) そうですね、女性、特に妊娠回数とともに高くなりましようから。(後記：ドイツでは妊娠を経験した女性では 9.8%との報告あり。また妊娠回数とともに高くなり、5 回以上では 15%とも) 研究班では、その他、完全に出来上がった TRALI だけではなく、軽度の呼吸困難例にどのくらい抗体が関与しているのか、またそれで TACO と鑑別が可能かをもはっきりさせたいと考えてるわけです。

(橋本) 先ほどのドナーの抗体陽性率ですが約 5%です。検査の感度にもよりましようが。

(田崎) やはり、赤血球抗体より高いですね。佐竹先生、コメントありましようか。

(佐竹) 抗体が入ったときには、僅かでも酸素飽和度が下降するかもしれませんね。

(田崎) 前回、荒屋先生ご指摘の、下がり幅の重要性も考慮し、できるだけ輸血前後の SpO<sub>2</sub> をしっかりチェック頂こうと思います。さて、岡崎先生には前回、国内外の詳細なデータを示して頂きましたが、東大に移られ実験は如何でしょう。前回の飯島先生のお話ですと、輸液の負荷のみでは健常豚で心不全モデルは作りづらいのではとの話がありました。

(岡崎) 晶質、膠質輸液と、更に輸血を用いての結果が、秋頃には出るのではと思います。

(田崎) それは有難いです。ということで岡崎先生には、実験と、できれば(所属の変更で難しくなってしまったのかも知れませんが) 赤十字血液センターの取り組みについて、2 年目はお願いしたいところです。稲田先生には、周術期における輸血副作用、特に呼吸障害についてまとめていただこうと思います。緊急輸血では TACO が起こり易いでしょうし、重症患者を抱える ICU では TRALI が生じ易い環境かと思えますので。塩野先生には引き続き TACO の診断基準を検討いただきたいと思えます。既に、本日の配布資料に、先生から頂きましたアルゴリズムの文献もありますが、ISBT の基準を補強し、TRALI と鑑別可能な利用価値の高い基準に完結されると良いと思えます。新屋先生からは今回、一つのアイデアを頂きましたが、TRALI の国際基準を補う形で願います。藤井先生はアンケートですが、私にメールがありました。

(藤井) 理事長が半田先生に代わりましたので、アンケートの解析データを本研究班に提供して欲しいとの依頼メールの件です。

(田崎) 承知しました。以上で今年目標を終わりにして、資料④です。

## 5. 「輸血副作用と白血球抗体」について、田崎より説明があった。(資料④)

- 検体の assay は血清で、単独が良いが、コストも含め、詳細は別途、相談する。
- 輸血前後のデータは確実に把握する。可能であれば、途中、或いはしばらくして SpO<sub>2</sub> を測定し、無症状患者において、SpO<sub>2</sub> の低下が輸血後に起こるのかを把握する。

<発言>

(田崎) 私のところの具体的な件です。検体は血漿でも血清でも良いのか、検査に検体量はどのくらい必要なのか、コストや手間を考え複数検体をまとめて検討するというのは可能か、希釈されましようが、如何でしょうか、橋本さん。また、使用済み血液バッグ内検体を assay するより、製剤の出庫前にセグメントを取っておき、それを使用するというのは。

(橋本) 基本は 1 検体ずつで、血清ですね。ビーズ法でやれば。

(田崎) コストがかかる検査なので研究班で、効率的にやれる範囲で行いたいと思えますので、またご相談させて下さい。

(藤井) 使用製剤全てを対象とするのですね。製剤の種類、例えば TACO との鑑別も考慮し赤血球もか、血漿は成分製剤か 2 単位製剤か、また対象患者は...

(田崎) 全製剤を対象にしたいと思えます。FFP は、うちは 450mL 成分が殆どです。対象は最も多く使用している腫瘍血液内科で、それに新屋先生の呼吸器内科、そして外科・麻酔科系、それと...

(藤井) 要は stable な患者の輸血前後の SpO<sub>2</sub> のデータ、臨床をきっちり記録することが大事で、外来患者も然りです。終了後のみのチェックということもありますので。外来患者は直ぐに帰宅さ

せるでしょうから、しばらく観察することも出来ないわけで、出来れば途中のチェックを行い、無症状の患者の情報も含めて集めるべきです。従来の方法ですと約2～3%くらいでしょうか。それをどう統計処理するか。また熱が出ると SpO<sub>2</sub> が下がりますが、無症状で SpO<sub>2</sub> のみが下がる人がいるのか、興味はあります。最も、測定しないかぎりわからないので、「無い」というのも、一つの結果とは思いますが。

(塩野) 末梢で消費されるためかと思いますが、何れにしろ免疫反応と考えると、輸血後の経過のチェックが大事ですね。

(田崎) 呼吸器内科では輸血自体少ないですが、自分のところでなくても、他科から輸血後の呼吸障害について、直接問い合わせは無いですか。少ない症例を丁寧に見ていくことでしょうか。

(荒屋) ないですね。

## 6. 「TRALI の補足案」について、Dr 荒屋より説明があった。(資料⑤)

- ▶ 胸部レ線でも、呼吸状態でも、輸血前のデータが正確でないと評価が難しい。
- ▶ 現場では、輸血に伴って生じた呼吸障害を TRALI か TACO の何れかに決め付ける傾向がある。
- ▶ TACO も輸血前の患者状態を正しく評価する必要がある。

<発言>

(田崎) 有難うございました。では資料⑤に、荒谷先生、ご説明願います。

(荒屋) はい。先ずは急性発症で PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><300 or SpO<sub>2</sub><90%(room air) です。これらが NO でも PaO<sub>2</sub> の低下度、変化が 10Torr を超える場合は、再び TRALI の再考にもどります。胸部レ線の所見、循環負荷を評価し、ここで TACO かどうかを判別する上で、「スコア化」が可能かもしれません。TACO が否定されれば、risk factor の有無で TRALI か、possible TRALI になるというものです。

(田崎) スコア化に有用と思われる項目ですが、前回の荒屋先生のご提案を、その右の方にまとめました。発症まで、それから終息までの時間の重要性を示されたと思います。岡崎先生、コメントありましようか。

(岡崎) レ線で影がないと、アレルギー反応との鑑別となりますが、あっても比較の対象となる写真が4ヶ月前といった古いものではダメで。輸血前の写真で影が無かったことを示さないと。それと、もともと血ガスが悪い患者がいますが、それらをどう、TRALI と TACO、その他、アレルギーなどと鑑別するかです。

(田崎) そうですね、要所要所でその辺が鑑別できるようなアルゴリズム、或いはスコア化ができると良いですね。

(藤井) そのような患者さんに説明をする場合、immune TRALI か possible TRALI かを分けて説明する必要があると思うんです。例えば肺炎の患者では、既に内因性に呼吸状態が悪いわけですから、たまたま輸血しただけであり、直ちに呼吸障害を TRALI と決め付けるのは問題です。現場では、輸血後の呼吸障害を TACO か TRALI かとして、かつ、救済制度がらみでは、患者さんに直ぐに TRALI と話してしまうのでは。丁度、根拠も無いのに C 型肝炎患者に、輸血歴があるからといって原因を輸血に結びつけるのと似たようなことかと思えます。そんなに頻度は高くないんですから。

(佐竹) 最後の一押し。

(田崎) 輸血前の状態をしっかりと把握してないと、例えガイドラインに沿ってやったからといって、安全というわけではないし、患者には発症の閾値というものが別々にあるわけですから。それと救命、緊急性ですね。

(塩野) TACO も同じように、ベースに心臓や腎臓が悪いといった患者に、輸血が引き金になることがあるんだと思うわけです。

(藤井) 輸血の立場からすると、外科の患者さんに輸血で TACO になる例が多いということは、重要なインフォメーションになるかとも思います。

(塩野) 外科では救命のために、輸液や輸血が必要ということですので、あとはどこで線引きするかということかと思えます。

## 7. 「TACOの補足案」について、討論した。(資料⑥)

- 患者の病態別に、段階評価で示せるような案が良い。

<発言>

(田崎) ではその TACO ですが、資料⑥をご覧ください。図3は Crit Care Med からとった図ですが、最上の枠内の3項目は TRALI と共通で、その下の枠内の3、4、5項目は、TACO と TRALI を分かつのに使えそうです。その他、次の Transfusion (図2) や ISBT (表1)、米国バイオビジランスの表2が参考になると思います。表1と表2の共通は、急性呼吸不全と輸液・輸血負荷で、他は異なってます。なかなか TACO の基準は容易なようで、難しいですね。とはいっても研究班も2年目ですので、早めに診断・治療に有用な案を作成いただき、実際の臨床に当てはめて、修正を加え、妥当な指針にしたいところです。メールですすめて、次の会議では正式案が提示できればと思います。

(塩野) 基準も、ICUに入院し Swan Ganz が入っていて、CVP が測れるような患者さんではそれ程難しくはないとして、外来患者などが輸血後呼吸困難を呈した際に、TACO と診断がつくような指針ですよね、問題は。

(岡崎) 具体的な病態別に基準を作成してはどうでしょう。

(田崎) 形としてはいくつかの段階評価が良いかもしれませんね。

(藤井) 段階評価といえば、例えば肺水腫が生じたとして、それに輸血がどの程度(何%)関与したのかを示すというのも一案かと思います。

(佐竹) ガス交換の障害に過剰負荷がどの程度関与したかということでしょう。

(田崎) とにかく作成の基準を明確にして作成したいと思いますので、ご協力願います。

## 8. 症例検討を行った。(資料⑦)

- 慈恵医大において、輸血後呼吸困難を呈し、赤十字血液センターに精査依頼を行った症例について、検討を行った。

## 9. その他

- 2回目の班会議は年内(11月頃)に行うべく、後日、日時を調整する。
- 本日、13時から、合同班会議が行われるので、参加可能な先生方は、出席願いたい。

以上