

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 2 回班会議（会議記録）

■日時：平成 25 年 11 月 26 日（火）、18 時 00 分～19 時 45 分

■場所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5F A 会議室

■出席者（敬称略）：田崎哲典、岡崎仁、桑野和善、荒屋潤、塩野則次、飯島毅彦、浜口功
橋本志歩、梶本昌子
名取一彦（オブザーバー）

■話題内容次第

1) 自己紹介、研究班の事務連絡

・研究協力者として新たに梶本氏（日本赤十字社血液事業本部安全管理課）に加わっていただいた。また次年度から分担研究者として参加される名取氏（東邦大学血液腫瘍科）をオブザーバーに迎えた。事務連絡は田崎より資料①に沿って行われた。

2) 白血球抗体と呼吸障害（橋本、田崎）

・資料②に基づき、研究の概略が田崎より説明された。血液製剤中の白血球抗体の有無と副作用の有無について、現在、血小板製剤の受血者（病棟入院患者）を対象に検討中である。副作用については自覚症状の有無に関わらず、輸血前後の SpO₂ をモニターしている。

・ICU に入院中の患者（n=62）を対象に、血小板製剤（女性由来）の輸血前、中、及び輸血後 1 時間おきに 6 時間までの SpO₂ の変化と製剤中の抗体の有無についてパイロット的に検討した。輸血後 1 回でも基準値を下回った例が 26 例あった。SpO₂ の低下群と不変群とで、供血者の平均年齢に有意な差はなかった。

（田崎）新屋先生にお聞きしたいのですが、輸血後 1 回でも基準に合致した SpO₂ の低下があれば、呼吸障害有と判断して良いのでしょうか？

（荒屋）一度下がって、それが続かないと有意とはいえ、測定のブレでしょう。

（岡崎）酸素は使っているのですか？

（田崎）その詳細も今回は調べる時間がなく、単なるデータのみです。患者さんの呼吸の条件（酸素、respirator の有無など）はこれからチェックします。この SpO₂ の変化とドナーの抗体に何か関連があるのかも、これから検討します。なお、現在は腫瘍血液内科病棟で入院中の患者さんを対象に、データを集めているところです。まずは橋本さん、ドナーの抗体検査の結果をご説明願います。

（橋本）同種免疫によると思われる抗体は、No9、16、20、33 で、HLA 抗体の中に B82 がいくつか入っていますが、日本人には殆ど見られず、除いてよいものと思います。

（田崎）有難うございます。今後、カルテを参照し、また出来るだけ患者さんにお申し HLA typing を行うなどして、輸血と副作用について検討したいと思います。東邦大学におきましてもこのような例に関しましては、患者さんから IC をとられ、ご検討願います。なお、副作用が明らかに生じた例では、センターに副作用の調査依頼を願います。

（飯島）血小板輸血患者さんが対象ですが、術後でしょうか？

（田崎）そうです。＜後修正：全てが術後患者ではなく、一般の重症患者も含まれます＞

（飯島）心臓外科患者では血小板輸血で副作用を呈する方がいますが、このデータからは、そうでもないようですね。酸素が入っているためでしょうか。SpO₂ は高いようですが、P/F は下がっているかもしれませんね。

(岡崎) もう少し、データとともに患者の呼吸条件、病態など総合的に評価いたします。では、岡崎先生の資料に移ります。岡崎先生、お願いします。

3) TRALI update, AABB TRALI Workshop 他 (岡崎)

・資料③に基づき、わが国の最近の TRALI、TACO につて、岡崎先生より紹介があった。また、TRALI 対策 (男性由来血漿、HLA 抗体スクリーニングなど)、日赤の TACO の診断基準、及びその基準を用いた場合と国際基準を用いた場合とでの一致率について、説明があった。

・資料③の 5 ページで引用されている TRALI に関する AABB の Workshop 内容が、資料③追加で紹介された。

(岡崎) 先ず、TRALI ですが、年間、日赤では 160 例くらい評価してまして、そのうち TRALI +p-TRALI は最近 20 例くらいで、死亡例は昨年は 0 でした。これまでの患者総数は 309 例でその男女別内訳、原因製剤、患者年齢分布は図の如くです。男性が多く、製剤としては赤血球の関与が高くなってます。2 ページ目はこの 309 症例に輸血された血液製剤の白血球抗体陽性件数です。計 165 製剤で抗体陽性となり、ドナーの男女比は、50:115 で女性が倍です。交差試験の結果は表の如くです。

(岡崎) 表の、安全確保措置というのは、これら抗体陽性ドナーを献血者から除くということでしょうか？ 結果はお知らせしているのでしょうか？

(岡崎) 献血はしてもらってますが、使っていないということです。頻回に献血していただいているドナーにはお知らせすべきと考えてます。次のページは交差試験のまとめです。309 症例のうち 117 症例 (38%) において、抗体陽性血液が輸血され、交差試験では 46% が陽性でした。400mL 由来 FFP は殆ど男性ドナーからとなってます。

(岡崎) 女性の 400mL 献血由来の血漿もあると思いますが。

(岡崎) それらは血漿分画製剤用にまわしてます。日赤の HLA 抗体のスクリーニングの進捗と AABB 主催 Workshop の記事は、資料の如くです。TRALI 予防策として、献血ドナーへの対応、即ち血漿は男性由来とし、女性の場合は HLA 抗体陰性者を対象とするとの方針が記されてます。TACO の診断基準ですが、ISBT の基準は曖昧なので、日赤として、肺水腫、急性呼吸不全、循環負荷、輸血後 6 時間以内に発症の 4 つを必須項目としました。前回の会議でも問題になった TRALI と TACO の鑑別に重要な負荷に関しては、この班で良い基準を考えていただければと思います。日赤の基準と国際基準がどの程度一致するかを 50 例 (TACO 疑い 3、TRALI 否診 47) で、梶本さんに検討頂きましたが、47 例のうち日赤基準では 24 例が、国際基準では 30 例がそれぞれ該当しました。多くは overlap しましたが、一部は片方の基準しか満たさないものもありました。

(岡崎) 結果からは国際基準が甘いという印象ですが？

(岡崎) そうではないです。国際基準の頻脈や血圧上昇もそれなりに評価してますので。

(岡崎) 真ん中のカッコのその他には何が入るのでしょうか？

(岡崎) 必須項目を満たさない例で、心不全などの除外項目例や、判断が難しい肺水腫などです。

(岡崎) 所謂、TAD (transfusion-associated dyspnea) でしょうか。

(岡崎) そんなものですね。アレルギーなどの診断のついたものは別として。同様の比較を今年 1 月から 9 月までの症例で行ったのが、次のページにあります。

(岡崎) TACO は男性に多いような感じですが。

(岡崎) 半々でしょう。とにかく、この班でよい基準を作成いただければと思います。

(岡崎) 有難うございました。何とか皆さんのご協力で成し遂げたいと思います。「資料③追加」は岡崎先生の資料の一部ですが、最近では HLA Class II や顆粒球では HNA-3a の抗体が問題視されているようです。その他、PAS (platelet additive solution)、抗体の cutoff 値、抗体スクリーニングの対象をどうするかが議論になっているようです。スクリーニングは妊娠歴を有する女性ドナーをターゲットにするのが効率的ということですが、日本ではドナーに聞けませんので難しいところです。その他、岡崎先生にご質問が無ければ、資料④の飯島先生に移ります。

4) 血管内容量負荷と肺水腫 (TACO の発生機序の解明) (飯島)

・資料④に基づき、飯島先生より健康なブタを用いた TACO モデルの実験結果について説明があった。

・容量負荷に用いたのは、HES、輸液、輸血で、心機能、呼吸機能を評価した。

・輸血は HES に比較して十分な容量負荷効果が得られず、呼吸機能への影響も僅かであった。

・輸血の負荷で死亡した例が TACO といえるか、検討している。

(飯島) 岡崎先生と東大の実験室で行っているもので、輸血で TACO が再現できるかを検討して

ます。これと晶質液、そして HES ですが、HES は 11 月発売の MW13 万の高分子膠質液で、血管内停滞率が長いので負荷が効率に行えると考えて使いました。これらの 3 種を用い心機能、呼吸機能などをみました。循環血液量の 25、50、75、100%の負荷を 30 分おきに急速に行いました。因みにブタの循環血液量は色素を使って測定しますと、約 2L です。図 2 は負荷効果です。HES では順調に増えていますが、晶質液では殆ど変わらず、意外だったのは輸血です。前日にドナーブタから採血してありますが、これでは殆ど増えておりません。図 3 は心拍出量です。HES では順調に増えてますが、負荷が 50%を超えると横ばいで、これが最大限かなと思います。輸血は循環血液量の増加が無かったのと呼応するように、心拍出量も殆ど増えませんでした。入れた血液が循環に動員されていないといえます。図 4 は左室にカテを入れて、拡張能をみております。上昇は拡張能の低下を意味してまして、例えば HES を 50%以上負荷しますと、拡張の際の陰圧が下がらない、つまり十分に拡張できない状態になっています。所謂、非代償期に入っている状態かと思えます。輸血もリンゲル液も同様の経過でした。図 5 は呼吸機能です。輸血の場合、初期値は平均 P/F が 500 以上でしたが負荷とともに下がり、100%負荷では TRALI の基準値の 300 を切っております。ただ 1 件、心停止のブタがおりましたので、それが平均値を引っ張っております。このブタは 75%負荷時に血圧が低下しショックとなり、100%で心停止を起こしました。次のページは死亡例とその他の比較です。死亡例では容量負荷で血圧が急激に低下しショックになったわけですが、心拍出量もともと他のブタに比較しますと、やや落ちていたようで、負荷で更に下がっていきました。PA は肺動脈圧で上昇は右心不全を示しますが、肺高血圧の基準である 35mmHg を 25%の負荷で既に超えてしまっていて、十分に拍出ができない状態です。その左は左室拡張能ですが、どんどん上昇し左室不全を呈し、死亡時には測定不能となっております。P/F 値は死亡例で 50%負荷あたりから急激に低下してございました。以上、まとめますと、血液以外の容量負荷の場合、HES のデータが示しているように、それだけでは呼吸不全にはならない。輸血の場合も、非死亡例からは 80%の負荷までなら、心機能がしっかりしていれば、酸素化は悪くなりますが、呼吸不全に陥ることはない。次に、死亡の 1 例を TACO と考えてよいかです。もともと心拍出量がやや低下していたわけですが、輸血負荷に耐えられなかったわけで、人の場合も個体差はありましようが、このようにもともと心臓の予備能が悪い状態では、輸血で TACO に陥ることが示唆されます。従って TACO の診断では心機能の評価が重要になってくると思います。以上です。

(田崎) 有難うございました。心機能がしっかりしていれば輸血のみでは、そう簡単には TACO にはならないということですね。ご説明の中で、輸血で容量負荷が得られにくい原因として、血液が循環に動員されないとの内容だったかと思いますが、もう少しお願いします。

(飯島) 解釈が難しいのですが、古い血液ではないので、どこかには存在しているわけです。心拍出量が増えないところをみると、容量血管に留まり、末梢にプールされたと考えてますが、詳細は良くは分かりません。

(田崎) 死亡例も含めて考えますと、やはり輸血前の心機能の評価が TACO の診断には重要であるということになりますが、循環器の先生からコメントいただけますか。

(塩野) やはり先ほどから問題となっている、負荷をしても増えない、というのがわかりにくいのですが、Volume としてはあるわけなので。

(飯島) 25%あたりまでは入れた分、増えるのですが、それ以上は増えない。測定は色素を用い dilution で行ってますので、例えば過剰に輸血をして末梢にたまると、入れた色素がそちらに行かない。つまり two compartments の状態では、希釈の度合いが低下しませんので、循環血液量は増えてないという解釈になってしまうのかもしれませんが。

(田崎) 実験はもう少し続けていただけるのですか？

(飯島) これで一区切りとして、まとめたいと思ってます。

(田崎) 後で TACO の診断基準の検討になるのですが、やはり、今回の実験結果は輸血前の心機能の状態を正しく評価することの重要性を示したものだと思います。つまり輸血の一押しで心不全が顕性化した場合、それを TACO として扱うのか、それとも元々の病態の単なる延長とするのかということです。実際、このような状態で、かつ輸血が必要な患者さんはたくさんいらっしゃるわけですので、予め心不全は除外するという基準が妥当のような気もしますが。

(岡崎) 前後の BNP の値が参考になるかもしれませんね。

(塩野) 輸血前の心拍出量を測定してますね。

(飯島) Output と PA も測定してますが、output がやや少ない以外は左室圧も含め、他のブタと変わりありませんでした。ブタは若いブタです。

(田崎) 有難うございました。次に、資料⑤です。

5) 輸血学会アンケート項目 (藤井、田崎)

・日本輸血細胞治療学会のアンケート内容の適切性について、藤井先生から頂いた資料⑤を検討した。(藤井先生欠席にて、田崎から説明)

・平成 25 年度血液製剤使用実態調査票において、「TACO の経験有」と記した場合は「別紙」の質問にも回答いただくことになっているが、その質問項目である「輸血前後の水分バランス」について、修正が必要かが話題となった。その結果、回答者の主観によらない回答となるように、例えば「発症前 24 時間の水分バランスが +2L 以上」、などとすべきであるとの意見があり、修正可能な範囲で藤井先生にお願いすることとなった。

(田崎) 質問内容と回答欄についていかがでしょうか。

(飯島) これですと主観が入りますね。麻酔科領域での水バランスは体重増加と予後についてしばしば語られ、例えば 2kg 増などといった数値で示せると良いと思います。

(田崎) そうですね、例えば水分過剰に印をつけた場合、「詳細記入」の欄に、具体的な根拠を数値で書いてもらうか、体重の $\times\times$ kg の増加、或いは $\times\times$ L の水分過剰といったようにですね。

(岡崎) 質問の、「輸血前後の水分バランス」との聞き方も分かりづらいですね。

(田崎) 確かに、前なのか、後なのか、前と後の比較か、期間の明示も無いようです。或いは、発症前 $\times\times$ 時間以内のバランスでしょうか。

(飯島) 例えば、前に脱水があった場合、その後に 3L 負荷しても問題ないわけですよ。

(田崎) 質問、解答欄ともに藤井先生と相談してみます。その他、いかがでしょう。

(名取) 胸の写真のところですが、写真を撮った場合に、その所見で肺水腫の有無を尋ね、次の質問に進むということでしょうか、ただ果たして皆、撮りましょか。先ず、写真を撮ったかを尋ねるべきでは。

(田崎) 呼吸障害が起これば診断にレントゲン写真を撮るのは当然と考えます。ただ、軽度の場合は撮らないでしようし、もし臨床の現場でそこまで行わなかったとすれば、TACO の正しい診断はできないということになりますね。あくまでも撮ったとして、肺水腫の有無を尋ねていますので。なお、質問の項目、順序に関しても、見直すべきか藤井先生と相談してみます。あまり大きな手直しは難しいようですが。

<追加:「別紙」の各質問は、「TACO 発生」に○をつけた場合の追加質問です。従って既に TACO と診断したわけですから、別紙 4-10~4-14 の回答は診断基準の「必須項目」ですので、すんなり答えられねばなりません。つまり、胸部写真が無いというのは、ありえないと考えます。但し、今回の当班の「案」では、そのような欠如があっても「参考所見」を加味することで補えられるのではないかと考えて記されています。>

6) TACO と TRALI の鑑別 (新屋、塩野、岡崎、田崎)

・資料⑥に基づき田崎より説明があり、TACO の診断基準案を検討した。TRALI に関しては、基本的には国際基準に従い、当班ではそれをより使い易くするために、参考所見で補った。

6-1) TACO

・TACO の診断基準では先ず、ISBT でも日赤基準でも、以下の 3 項目は共通に重要としており、必須項目と考えた。即ち、①急性呼吸不全 (血ガス)、②胸部 X 線所見 (浸潤影)、③負荷所見 (輸液・輸血) である。もう 1 項目の④としては、日赤基準の、「輸血中・後 6 時間以内の発症 (ISBT では補助とした項目)」とした。即ち、基本的には、日赤の TACO 評価基準の必須 4 項目を採用した。その他、日赤基準では 3 項目 (血圧上昇、頻脈、BNP 値) を挙げている。これらの内、ISBT では血圧上昇、頻脈を重要項目に、BNP の上昇は補助項目に挙げている。しかし、これらは何れも定義に入れるべき項目ではないと考え、寧ろ TRALI との鑑別に最も重要な「③負荷所見」の有無を評価する具体的な指標として、「別表」の中にまとめ入れた。以上より、TACO の診断基準の「必須項目」は①~④の 4 項目からなり、①~③に比し、評価が困難な④に関しては、それを補うため、「別表」を参照して判定するという形をとった。

・別表「容量負荷所見」は、3 つの大項目 (水分過剰負荷、臨床、検査) からなる。水分負荷の定義は、発症前 24 時間の水バランス $>+2L$ 、臨床所見として、血圧上昇、頻脈を含む 5 項目を、検査所見として BNP を含む 6 項目を挙げた。これらを総合し、「容量負荷の有無」を定義した。

・TACO の診断で重要なのは現症だけではなく、輸血前の患者の状態を正しく評価することである (発症の危険因子)。また、TRALI との鑑別で重要な項目として、肺傷害の指標の上昇が無いということである。更に、利尿剤が有効であれば TACO の可能性が高い。また、必ずしも臨床の現場

では血ガスがチェックできるとは限らず、SpO₂の低下度でも評価できるようにした。以上より、必須項目に次いで重要な、或いはそれを補完する指標を、「参考所見」として4項目挙げた。なお、その中の発症の危険因子、肺傷害指標については、分かり易いように別表に示した。

・TACOは循環負荷をトリガーとする心原性肺水腫、呼吸困難であるが、事前に心機能の低下した患者では、通常の所謂、適正輸血を遵守しても発症を防げない可能性がある。相当に慎重に行っても発症した場合、それをどう診断するかは難しい。混乱を避けるために、最も紛らわしい3項目(人工心肺、補助体外循環、心不全/慢性呼吸不全)を、除外項目として扱った。

・実際の運用として、TACOと診断するには、まずは4つの必須項目を満たさねばならない。その中の容量負荷の有無は別表により判断する。この全てを満たしても、明らかに参考所見と異なるものがある場合、TRALIも含め、TACO以外の病態も考慮する。逆に必須項目の基準に合致しない項目がある場合は、基本的にTACOの診断は困難であるが、参考所見を考慮し、TACOを疑うことも必要である。その他、基準に当てはまらない呼吸障害をまとめてTADとした。また、心不全など、鑑別が困難な病態を除外項目として3つ挙げた。

6-2) TRALI

・基本的にTorontoの基準(2004年)で評価する。即ち6つの必須項目、全てが揃うことを必要条件とする。更に確実な診断が可能ないように、本研究班では参考所見を示した。参考所見も一致すればTRALIと確診される。

・輸血製剤中の白血球抗体(参考所見に挿入)の存在は必須項目に入っていないが、TRALIの診断補助に重要である。そこで、必須項目が合致し、白血球抗体が証明されれば、他の参考所見が揃わない場合でも、TRALIを疑うようにした。

・必須項目において、輸血以外にARDSの危険因子がある場合、possible TRALIと分類される。ただ、その場合でも白血球抗体が証明されれば、一応TRALIについて再考する。

・必須項目の血ガス値はSpO₂の変化度で評価できるようにした。

・ARDSの診断基準はBerlin definitionによるが、これにはPEEP or CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ が入っている。従って、PEEPの増減や中止でP/F値が変わる可能性があり、その場合は正確な診断は困難とした。

・その他、基準に当てはまらない呼吸障害をまとめてTADとした。

6-3) アルゴリズム

・以上からTACO、TRALIの診断に至るアルゴリズムを提案する。初案-1では、まず両者に共通な条件項目を示し、それに合致しないものは少なくともTRALIは否定される。次に、両者の鑑別に最も重要と考えられる容量負荷所見の有無で、有りの場合はTACOの方向へ、無しの場合はTRALIの方向へ、基本的に、向かう。その途中でTACOと確診するために、4つの参考所見の有無を問う。全てクリアした場合、TACOとするが、参考所見と明らかに異なる場合、一步戻ってTRALIの方向に向かわしめる重要な所見がないかを、検討する。同様に、TRALIの診断に到達するまでも参考所見を関門として挿入し、最終は、輸血以外のARDSの危険因子の有無で、TRALIかPossible TRALIかを区別する。途中、明らかにTRALIに合致しない項目がある場合は、TRALI、TACOも含め、別の病態も考える。なお、国際基準にはないがTRALIの診断に重要な白血球抗体の有無を、両者の鑑別や分岐点の方向性の決定に用いた。初案-2では、負荷所見無しでも、参考所見によってはTACOの方向に再考可能のように、また逆にTACOの方向に進んだ場合も、参考所見に明らかに不一致な項目があればTRALIの方向に進むように工夫した。

(田崎) TACOの診断基準、及びTRALIは診断基準を補完する参考所見について、説明しました。特に黄色で示した所は、先生方とメールで遣り取りした中で、若干問題となったところです。数値の妥当性も含めて意見いただければと思います。TACOとTRALIがきちんと鑑別出来、治療にも有用であることが大事で、かつ使い易く、これまでの国際基準との整合性を保った基準であることが望ましいわけですね。あまり複雑で利用しづらいと困るし。

(荒屋) 注意事項や数値は頂きました文献を参照して記しました。

(飯島) TACOも被害救済制度の対象ですよ。TACOと診断されると、直ぐ医療側の問題とされるのを私は危惧しています。輸血前にきちんと患者さんの心機能なりをスクリーニングしてないと、輸血でTACOになった場合、もっともそれを本当にTACOとって良いのか疑問ですが、本当は患者側に問題があったのに医療側の問題とされてしまうわけです。輸血を契機に心不全が顕性化した場合、明確な線が引けないわけで、何らかの形で輸血前に患者側の状態がどうだったのかを示す必要があります。例えばBNPが250以上の場合、もし輸血前の値も高かった場合、これをTACO

として良いのかということです。また、このような人が血圧が下がり、容量負荷しないと心臓がたち上がらないというときに、仕方なく輸血し、もし呼吸不全で死亡したとき、輸血副作用とはしないと思うんです。その辺を除外できるような基準が必要なわけです。TRALI の場合も ALI の危険因子を有するものは除外しているわけですよ。TACO は心不全の状態ですから、事前の心不全を除かないと、新たに輸血で起こったのかの区別がつかないわけです。

(岡崎) 日赤の基準に除外項目として心不全などを設けたのも、そのような理由で、心不全が無いにも関わらず TACO が発症する例を把握するためです。

(荒屋) 輸血前の患者の状態をどう評価するかですね。心不全を除くというのも良いかと思えます。

(岡崎) 臨床側に、TACO のような病態があるので、そのようにならないように適正な輸血をして下さいという意味もあろうかと思えます。

(田崎) さて、これ以上は時間も限られ、決められないと思えますので、もう一度考えて、案を提示します。輸血前の評価の基づいた診断基準が出来れば、国も救済制度の適否に利用できて良いと思えますが。

(塩野) TACO の診断基準の担当ということで、方針を確認したいのですが、心不全を除くということと、救済制度を考慮した内容ということでしょうか？ 補償に結びつけるのはちょっと…。

(田崎) 医療は誰も患者の為を考えて行っているわけで、その経過において TACO が生じた場合、TACO という病態の認識の無い医師と、認識しつつ行った医師とでは、責任の重軽は違ってくる可能性があります。つまり、この指針に TACO という病態を知らしめる啓蒙という役割と同時に、それを認識せずに発症した場合は責任が問われるかもしれないよ、といった注意喚起の 2 つの役割を含ませることは可能な気もします。最初から心不全を除けば、診断はよりクリアになる可能性もありましょうが、皆さんの言われるように心機能の悪い方も当然、沢山輸血されているわけですから、指針はその患者の輸血前の状態が評価でき、TACO と診断した場合、特に死亡した場合は、医療側に問題があったのか否かの判断がつくものであればベストと思えます。TACO、イコール医療側に責任有、という直線的な関係とはしない指針が望ましいと思えます。

(飯島) 制度の話を出したために混乱を招き申し訳ないのですが、提示されたアルゴリズムが大事で役に立つと思えます。ただ TACO に関し、条件を細かく決めてしまい、それに全て当てはまるのは TACO だということになると、TACO をある特殊な病態にしてしまうのではないかと思えます。日赤の基準がありますが、このくらい緩やかだと、輸血負荷が 1 つの trigger となったのでは、どうことになります。他の国際基準もおおざっぱです。数字は載っておらず曖昧な感じがしないでもないのですが、このくらいが良いような気がいたします。

(田崎) その通りかとも思えます。一方で、あまり複雑なのはどうかと思えますが、ある程度、数値を示す方が、判断の基準となって良いのではとも思えます。とにかくもう一度作成し直し、皆様に提示し、最終的にはパブリックコメントを募ることを考えております。やや混乱してますが、桑野先生コメントありでしょうか。

(桑野) 難しい作業であること、よくわかります。

(田崎) 有難うございます。予定時間も過ぎておりますので、資料⑦に移ります。

7) 平成 25 年度 各分担者研究テーマ (田崎)

・田崎より各班員の 2 年目のテーマについて、資料⑦により説明があった。

(田崎) 2 月 15 日に合同班会議が予定されておりますが、その後、今年度末、3 月末を目標に報告書の準備をお願いいたします。テーマは資料⑦ですが、これに拘らず本研究に関連したものであれば結構です。稲田先生はご多忙のようで、ご欠席ですが、私からお願いいたします。その他、ご意見が有りでしょうか。

(名取) 救済制度のところ、勉強になりました。

(田崎) 有難うございます。もう一度案を提示します。年内には班としての案を完成させたいと思えます。その他、無ければこれで終了いたします、長時間、有難うございました。

以上

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 25 年度、第 3 回班会議（会議記録）

■日時：平成 26 年 2 月 15 日（土）、9 時 45 分～11 時 30 分

■場所：国立感染症研究所 戸山庁舎 1 階第二会議室

■出席予定者：田崎哲典、岡崎仁、荒屋潤、塩野則次、藤井康彦、名取一彦、浜口功、飯島毅彦、佐竹正博、梶本昌子（敬称略）

■主な話題内容次第

- 1) 研究班の事務連絡
- 2) 白血球抗体と呼吸障害
- 3) 白血球抗体検査法の見直し
- 4) H24 年度調査報告
- 5) TACO と TRALI の鑑別（ガイドライン（案））
- 6) 平成 25 年度 各分担者研究テーマ
- 7) 3 年目計画

■会議の進行

田崎： 本日は大雪で条件の悪い中、お集まりいただきまして有難うございます。準備した資料は 2 部に分かれてまして、後の方の「参考」は飯島先生などから頂きましたご意見です。

先ず資料①ですが、事務連絡です。研究費の処理、書類の提出におきまして、宜しく願います。

資料②は私のテーマである白血球抗体を含んだ血液の輸血と副作用ですが、現在、輸血された血小板製剤のセグメントを用いて白血球抗体のスクリーニングを血液センターで行っていただいているところです。53 検体のうち、スクリーニング陽性が 9 件（9/53=17%）で、そのうち 5 件が免疫抗体と思われ、陽性率は 5/53 で 9%となります。血小板輸血は全て ICU で行われたわけですが、受血者 53 例の病態、疾患名、は表の如くです。前回の会議で指摘されました、酸素投与などの患者さんの呼吸条件ですが、抗体陽性者 5 名に対しては表の如くでした。Room air の方もいれば、respirator の方もいました。輸血時間、輸血前 24 時間の in-out バランスなども調べましたが、何れも著しく不適切な輸血・輸液はありませんでした。5 人の輸血前から、輸血終了までの 1 時間置きの SpO₂ のデータを表とグラフで示しました。我々の研究班で提案している、「初期値に比し、SpO₂ の 2%以上の低下が、異なる 2 点で見られた場合を有意とする」としますと、5 名中 3 名でそのような変化を示していました。表の網掛けの部分です。グラフは SpO₂ の、この 5 例の平均値とその他の 48 例の平均値の推移です。N 数が少なく、大きな変動の症例に影響されているので、あくまでも参考値ですが、前者で変動が大きかったのに比し、後者では 97%と一定でした。考察に記しましたようにまだ評価には問題が多いわけですが、SpO₂ の推移からは血小板製剤中に含まれた抗体が何らかの影響を及ぼした可能性があり、更に症例を重ねたいと思います。なお、受血者の HLA typing ですが、5 名のうち、亡くなられた方や他施設で follow up されている方もおられ、現在、1 名の患者さんから IC を得て typing を行うべく、作業を進めているところです。東邦大学でも同様の研究を進めていただいております、もう少しデータが集まるものと思います。今回は ICU の重症患者さんのデータですが、今後は病棟で輸血をされた患者さんの SpO₂ や臨床の情報も合わせて、総合的に評価をしたいと思います。

資料②はその病棟での輸血例における SpO₂ の変化で、東邦大から頂きましたデータです。輸血前、後の値で、網掛けのところが有意な低下といたしますか、2%以上の低下を示したところですか。現在、日赤で抗体スクリーニングを行って頂いてますので、東邦大と慈恵のデータをあわせ、抗体の有無と、SpO₂ の低下、臨床の変化を総合的に検討して、抗体の影響を考察したいと思えます。

岡崎： 表の SpO₂ のところ、2 番目と 3 番目にアフターがありますが、何が違うのですか？

田崎： Pre の次の after、After でしょうか、名取先生に聞いてみないと分からないのですが、たぶん最初の方は開始直後、或いは 5 分や、15 分後の値で、2 番目の値は終了後かと思えます。先生が来られたら尋ねてみます。

資料の④です。橋本さんが中央研究所から本社に移動になり、それに伴い、検査の方を HLA のトップである、中島さんが担当して下さることになりました。本日、この様な天候でご欠席かもしれませんが、検査の方法が少し変更となりましたので、私から簡単に説明いたします。基本的には当研究班の検査も、日赤の方法や判定法に準じて行い、検査対象抗体は HLA-class I&II、HNA-1~3 とし、スクリーニングを LABScreen Mixed から LABScreen Multi とし、交差試験を FCM 間接蛍光抗体法からペーパークロスマッチとするというものです。抗 HNA については日赤で 17 年間の副作用原因製剤 2,497 例を検討して、検出が僅か 10 例程度ですので、研究班で 300 検体をスクリーニングして頂いても、その中で抗 HNA が検出される確率はほぼゼロに近いのではと思えます。しかし、やってみないとわかりませんし、陽性の場合、皆さんと慎重に検討したいと思えます。中島さんが、2013 年の日赤のデータに基づき、当班の 300 検体を検査した場合の各抗体の陽性予測数を計算されました。裏面です。HLA-class I は約 10% が陽性として 30 件ですが、抗体確認試験では 5.6% と半分になるようです。同様に HLA-class II、HLA-class I&II が示されておりますが、抗 HNA についてはスクリーニング陽性でも、実際に抗体確認試験ではゼロではないかということです。300 検体の検査に要する費用も概算いただきました。来年度も継続できるかは、まだ厚労省から返事を頂いておりませんが、慈恵と東邦の症例を丁寧に検討し、2 年目の研究費で意義のある結果が出ればベストと思えます。中島さんが不在ですが、ご質問はありましようか。

なければ次に資料⑤です。藤井先生から頂いた資料で、平成 24 年度の輸血細胞治療学会によるアンケート調査結果です。先生もまだお見えになっていませんので、私から説明します。アンケートでは TACO の経験が 16 例、TRALI が 19 例でした。特に日赤に報告されない TACO の件数に関心があったわけですが、16 例中、更に症例報告書に詳細が記載されていた 11 例によれば、そのうち 8 例は日赤に報告され、2 例は不明です。報告されなかったのは 1 例に過ぎなかったようです。但し、これらの TACO が全て最初から TACO 疑いとして日赤に提出されたものか、TRALI 疑いとして報告したところ、日赤から TACO と判断されたので、アンケートには TACO と記したのかは不明です。なお、不完全な報告が中規模の病院に多かったようで、実態の把握は難しいようです。ただ、前回の班会議でも指摘されましたが、質問の仕方に工夫が必要であったのではとも思えます。例えば、「輸血前後の水バランス」は回答しにくいのではとも思いますので、次回には改善いただこうと思えます。岡崎先生に伺いたいのですが、日赤に最初から TACO 疑いとして報告される例はあるのでしょうか？

岡崎： 来ますけど、めったに無いです。

田崎： そうですか。TRALI を否定したいと思えますか、一応、TRALI 疑いとして検査を行う過程で、TACO との診断がなされるということでしょうか。

岡崎： 検査もなかなか保険診療の中では難しいわけですので、日赤に TRALI 疑いとして、来るものもあるでしょうね。

田崎： 有難うございます。前回の班会議でも指摘されましたが、アンケートの質問の仕方が、「輸血前後の水分バランス」では分かりにくく、例えば発前 24 時間の水分バランスといった、もう少し具体的な方が良いのではと思いましたが、今年度は既に修正が無理なようで、このままの形での質問と、解析となります。

次、資料⑥です。本日のメインテーマです。各先生方のご意見は、「参考」と記した別資料にまとめました。事前にメールに添付した資料と異なり、配布資料はカラーではありませんが、既に修正すべき点として、皆さんの意見が一致したところは直してあります。各ページ上段が修正前の暫定案で、下段が修正後の最終案です。ここで検討頂きたいところは灰色のところですか。先ず、岡崎先生のご指摘で、修正可と思われるところは、TACO の診断基準の必須項目の c) で、胸部 X 線の所見は「両側浸潤影」ではなく、「肺うっ血像」に、注 5) の「アレルギー反応」は「アナフィラ

キシ―反応」にしました。問題は TACO の除外項目です。5項目挙げましたが、全部にしる一部にしる、また修正するにしる、これらを入れた方がはっきりして良いという意見と、これはあくまでも日赤が一見正常な患者に何故、TACO が発症するのかを炙り出すために設けた項目であり、除外しない方が良いのではという意見があります。岡崎先生、診断基準に除外項目を入れるのは、良くないですか。

岡崎： 僕は入れなくて良いのではと思ってます。もともと日赤では、少し絞ろうと、つまりこれらを入れると複雑だし、診断も難しくなるし、また隠れた心不全を引っ張り出すという意味で、除外項目を設けたわけです。世界的にも除外項目はありません。

田崎： そうでしたね。塩野先生、如何ですか。先生は、除外項目を設けた方が、はっきりして良いという意見でしたが。

塩野： 私が危惧するのは、この TACO のガイドラインが世に出たとき、TACO を心配しすぎて輸血が必要な患者にも、躊躇して輸血が行われなくなるのでは、或いはタイミングが遅れるのではということです。私自身は TACO の臨床経験がないのですが、例えば心不全患者が貧血で来院されたとき、臨床的に輸血が必要なのに、TACO を危惧し過ぎて輸血を躊躇する、制限し過ぎるというのは、まずいと思います。もし、輸血後に患者さんが最悪、死亡された場合、TACO の基準にひっかかってくるのは良くないと思います。TACO は輸血後の蕁麻疹や発熱と同等というより、常に医療過誤との関連が問題視されます。臨床医としては、できれば TACO という診断がつかない方がよいと思いますので、心不全患者は予め除外しておくべきではと思います。

田崎： 飯島先生、如何でしょうか。

飯島： 私も、塩野先生と似たような考えです。そもそも、TACO の診断基準は TRALI の診断基準と並べて出すものではないと思います。TRALI は血液製剤自身に問題があるので基準が必要なわけですが、TACO は医療行為の問題と捉えるわけです。極端に言えば、そもそも TACO というのは真にあるのかも疑問です。つまり同じ輸血でも心臓が耐えられる人とそうでない人がおり、たまたま潜在的に心不全がある人に輸血したら、それを契機に心不全が悪化したとう病態が TACO と思うのです。TACO の診断基準を出したとき、pure に輸血で心不全が起こるというふうに捕らえられて良いのかという心配があります。稲田先生がご提案のように、これまで TACO と診断された症例を、もう一度、洗い出してはどうかと思います。TACO が本当に心臓が悪くない患者に起こったのかを調べてみてはと思います。実際には TRALI と TACO がきちんと区別されてないのではないのでしょうか。胸のレントゲン写真や経緯、in-out バランスからの判断であり、確定診断とはいえないと思います。TACO の診断基準を作るのはよいのですが、TACO とはどのようなものかという性格付けを一緒に記した方が良いと思います。決して医療過誤的な問題ではなく、輸血を契機におこる心不全で、もともと心不全のある患者も含みますと付記した方が良いと思います。

田崎： お二人の意見では、必要な輸血を躊躇させるような基準ではまずいということですね。所謂、適正輸血をした中で生じた TACO はやむを得ない。もともとベースにあった心不全が顕性化したということ、或いは心不全が起こるような潜在的背景があったということですね。飯島先生の実験でも、健常ブタでは相当に輸液を負荷しても簡単には心不全にならないようですし。死亡したブタが一匹ありましたが、もともと診断がつかない、拡張不全のような背景があったのかもしれない。そういう意味では、飯島先生のご指摘のように TACO の性格付けのコメントを診断基準の除外項目に付記した方が良いような気がします。

飯島： カナダのトロントのカンファレンスで診断基準を作成したとき、項目が少なかったんです。つまり広く情報を集めるためです。それから症例が集まり、その中で病態がはっきりしてきたということがあります。TACO も同じで、まだ世界中で病態が分かってないわけですから、症例を集めるという意味でも基準は緩くして、いろいろな報告を集め、それから徐々に絞っていく、revise していくというのが良いかと思っています。

田崎： そうすると、岡崎先生が示された日赤の基準あたりが良いということでしょうか。

飯島： それでも良いと思います。救済制度の適応とならないと明記して。

田崎： TACO と診断された場合は救済制度の対象ではないですね、岡崎先生。

岡崎： なりません。

飯島： 塩野先生のご指摘の如く、輸血で心不全が起こるという注意喚起は良くないと思います。医療行為にかなり影響を与えることになるので。

田崎： お考え有難うございます。私が危惧するのは今、日赤に TRALI 疑いとして精査依頼され

ている症例の2～3割は TACO という診断がなされているわけです。勿論、TACO を疑いながらも、TACO とすると医療過誤扱いになるというので、或いは TRALI を否定したくて TRALI 疑いとして依頼されるのかもしれませんが。何れにしろ、臨床の現場では、判断しづらい、或いは迷っているようで、混乱しているようにも思えます。間口を広げ症例を集め、病態を明らかにしていくのも重要ですが、もう少し TACO と絞れる診断基準を提示できないかとも思います。ただ、これからご意見を伺うわけですが、あまり細かくきっちり数値で固め過ぎるのも良くないわけです。救済制度の会議では日赤の判断が重要な意味を持つと聞いてます。今回の我々の基準が出れば当然、重要な指針となるはずですが。会議では、輸血副作用に詳しい委員ばかりではないと思いますので、その方々の判断基準、手引きとしてこのガイドラインは利用されると思います。最初に戻りますが、岡崎先生、除外項目も入れてよいですか。

岡崎： この班でそういうような基準とするのであれば、それはそれでよいと思います。日赤の基準とも整合性がありますし。日赤でも、もともと心不全のある患者では、“TACO ではないけれど、心不全”と診断することもあります。TACO と診断をつけると、“あなたはもともとあった潜在的な心不全を見逃したのではないのでしょうか”、というメッセージとなるので、極力 TACO との診断は慎重にしています。ただ、明らかに入れすぎの例がみられ、先生は先ほど2～3割としてましたが、5割くらいはあると思います。

田崎： そんなにありますか。飯島先生からの質問ですが、TACO との診断は単に循環負荷が証明されれば良いのか、それとも負荷+呼吸器症状と、呼吸障害が生じて初めて TACO と診断されるのでしょうか。世界的にはどうでしょうか。

岡崎： 世界的なコンセンサスとしては得られてないかもしれませんが、実際に報告されるのは呼吸器症状を呈してからでしょう。呼吸器障害が生じたので報告したら、TACO ではないかと。症状がなければ、報告されないでしょう。

田崎： 飯島先生のご指摘ですが、terminology では circulatory overload ですから、輸血で負荷の所見、つまり CVP や WP、或いは血圧の大きな上昇をもって TACO といえるのかですね。

岡崎： ISBT の基準では、肺のうっ血像がなくても、それらのデータで TACO と診断されます。

田崎： でも ISBT の基準では資料にあります、やはり acute respiratory distress と記されていますが。

岡崎： 入ってますが必須ではないわけです。診断は定義に示された5項目全てでなくて良いので。レントゲンを撮っていれば、殆どはそれに何らかの影があります。

田崎： TACO の定義、或いは診断基準が曖昧な中で、研究班としてはガイドラインを出さねばならないのですが、現時点では除外項目を残して進めたいと思います。その方が分かりやすいので。また、飯島先生ご指摘の如く、間口を緩やかにするのが良いのではという件ですが、班の案は必須項目4つと除外項目から成っていますが、基本的には日赤の基準と同じで、必ずしも条件を厳しくしたわけではありません。つまり日赤基準では必須4項目の他に血圧上昇、頻脈、BNP が選べるようになっているのに対し、班案では血圧上昇などを参考所見としてまとめただけです。その中の数値はやや細かいので、皆さんで検討の余地は在りますが。

さて、もう1件、塩野先生からのご質問ですが、TACO 診断基準の「注4）4-1. A（輸血中、または輸血後6時間以内に発症）の条件のみが不一致の場合は、参考所見のE（TACO 発症危険因子）かつF（肺傷害指標）で代用できる」のところですが、そうしますと例えば6時間過ぎた場合でもE、Fが満たされれば、TACO と診断できるのかです。まず荒屋先生、コメントありますか。

荒屋： もう少し幅があっても良いのかと思ひまして。

塩野： 例えば夕方に輸血をして翌日、呼吸困難を呈し、レントゲンで肺うっ血像がある場合、それをどう考えるのか。6時間を過ぎているので、TACO とは診断されないということになるのでしょうか。

荒屋： 輸血以外に誘引があった場合は別ですが、無い場合、TACO を疑っても今の基準では6時間以内でないので TACO との診断はできなくなってしまいます。

岡崎： その他、症状は6時以内に起こったが、レントゲンは8時間後だったなど、いろんなことが想定されます。要は初発症状が6時間以内であれば、レントゲンがそれ以降でも良いのかと思います。6時間が特に科学的な根拠があるわけではありませんが、6時間を過ぎてレントゲンで診断されたものについては、たしかに診断基準には当てはまりませんが、輸血による心不全の可能性が

あるといった別枠があっても良いような気がします。

田崎： では、診断基準としては、発症が6時間以内と明示し、その方が ISBT の基準とも整合性がありますし、その後にレントゲンで所見があったものについては、TACO との診断はできないが、輸血での心不全が疑われる、と言った注を付記したいと思います。レントゲン写真の撮影時間までは規定しませんので、6時間過ぎて出た症状に関しては、キリが無いので、扱わない方がよいと思います。それにしても TACO という言葉が出ると厄介ですよ。医療過誤とのニュアンスになりますので。最新案の注4)は、TACO と表現しない、何か良いアイデアはありませんかね。例えば先ほどの輸血による心不全、循環負荷などですが、同じでしょうか。

荒屋： TACO が否定できない、というのは。

田崎： 疑うより、否定できないが、やや控えめかもしれませんね。飯島先生、如何でしょう。

飯島： 岡崎先生のご意見のように、発症と時間との関係は重要ですから、6時間というのを入れておくのが良いと思います。免疫反応ではないので、早いはずですよ。6時間以降に発症するものは、TACO 以外の原因を考えるべきだと思います。

田崎： そうですね。やはり6時間以内の発症を基準とし、それ以降の場合、E,F の条件があった場合は、循環負荷を否定できない、と言った内容にしたいと思います。荒屋先生もご検討願います。後日、修正案を提示します。

飯島： それと、参考所見のHですが、今回、先生もこれで輸血前後の呼吸障害を評価されてますが、これですと厳しすぎると思います。PaO₂の10以上の低下は結構ありますし、SpO₂が95%以上のとき、2%以上の低下がある場合も少なくないわけです。100%の人が98%になっても、含まれるわけですから。参考所見のHは必須項目のBで十分だと思いますが。

荒屋： 臨床診断の幅を広げ、基準を満たさない症例を拾うという意味で設けてみました。

田崎： 例えば5%以上などと、%の幅を広げてやるというのはどうですか。

飯島： Bで十分と思いますが、TRALIにはないですよ。

田崎： いや、TRALIにも当班のアイデアとして、参考所見に入れております。後ろのTRALIの診断基準を見てください。必須項目は動かさませんが、参考所見のKにこれがあります。岡崎先生いかがでしょうか。

岡崎： 要するに何を目的にこれを設けているかです。症例を拾うといっても、SpO₂の値だけですし、酸素の条件も分かりませんので、混乱するのではないかと思います。例えば10torr以上の低下といった場合、もともとP/F値が300以下の悪い症例ではどう考えるのか、更に輸血悪化した受血者を探すのか。SpO₂が95%以上でも酸素が変われば低くなります。日赤では、実際はもともとP/F値が300以下の例では、診断できません、としてTRALIの診断基準から除外します。

田崎： この指標は、私の理解では、血ガスが必ずしも測定できないので、それをSpO₂で代用できないかということから、荒屋先生の発案で始まったような記憶があります。つまり、S状の酸素解離曲線で、SpO₂の下がり具合からpO₂の低下が予測されるので、これにより輸血による軽微な呼吸障害も把握できて、研究班としても良いアイデアではないかと思ったわけです。

荒屋： 10torr以上というのは、いわゆる間質性肺炎の急性増悪の指標でして、そこから10torrという数値をもってきました。もう一つの理由は、田崎先生の話の内容です。

岡崎： 酸素の投与条件が一定としての低下度ということですね。そういう意味では良く分かりません。

田崎： では、荒屋先生にはもう一度、岡崎先生のご指摘された酸素の条件など入れ、このアイデアが使えるか、それとも飯島先生のご意見の如く、Bのみで十分か、低下度%の幅を広げれば利用可能か、なども含め、もう一度ご検討願います。

次に、別表Iの容量負荷所見です。メールで示した黄色のマーカーのところは、皆さん、意見が一致しており、最新案のように変更したいと思います。収縮期血圧の変化を20mmHgから30mmHg以上とし、頻脈のところは小児の場合にも言及しました。それと”New ST-T change”は削除しました。問題はBNP, EF, CTRの各数値です。まずはBNPですが、日赤基準では必須項目ではありませんが、主要項目に含まれています。この班では別表Iの容量負荷所見の1つとして扱っています。その値ですが、別表Iは>250pg/mlで、別表IIの危険因子では>200pg/mlとなっており、混乱するのではという岡崎先生のご意見です。別表Iは容量負荷所見ですので、私は危険因子より高めに設定しても良いような気がいたします。そもそもBNPはone point値だけでなく、その変

化が重要なのかとは思いますが、岡崎先生どうでしょう。

岡崎： どの診断基準に合わせるかという問題で、250 というのは日本のガイドラインとは合いません。

飯島： 最近では NT-proBNP も測定されているので、それを入れるかどうかということと、1.5 倍の増加を負荷有とするところも再検討の必要があります。例えば 50 が 1.5 倍の 75 になっても負荷有とはいわないと思いますが。

岡崎： 一つの文献を参考に、かつ数値で決めるというのも問題です。ISBT では BNP の上昇を参考にするとしています。“BNP や NT-proBNP 値の上昇”として、敢えて数値は出さない方が良いと思います。

飯島： もう一つ、最初の①水分過剰負荷ですが、麻酔科では出血バランスと水分バランスを別に出します。この場合は出血バランスを用い、輸血がどれほど過剰であったかを示す方が良いと思いますし、診断する先生もその情報が知りたいのではないかと思います。

田崎： そうしますと、この評価は術中のことにしか、使えなくなるのではないのでしょうか。

飯島： 出血ゼロの場合はそうです。ゼロに対し、2L 以上の輸血ということです。2L という、かなりの量ですが。

田崎： 病棟の輸血では難しいですね。

飯島： 術後、水分バランスが 2L 以上になることはしばあります。でも情報として知りたいのはやはり輸血バランス、つまり出血量に対し、どのくらい輸血が過剰であったのかということかと思えます。

田崎： そうかと思いますが、通常いわゆる in-out バランスというのは、輸液も輸血も全て合算しての in と、出血などの出た量全ての差ではないのですか。

飯島： 違います。別々です。

田崎： もう一度戻りますが、これは容量負荷所見です。つまり、TACO とと思われる症状が出たとき、真に容量負荷があったのかを遡って確認する指標です。発症 24 時間以内に負荷があったかどうかですから、輸血に限らなくても、輸液を含めて 2L 以上でよいのではないですか。出血ゼロの場合、輸血だけで 2L は多いのではないのでしょうか。

飯島： 水分バランスが多くて肺水腫が起こっているのは TACO ではなくて、輸液負荷での肺水腫だと思います。従って、輸血バランスが大事であると思えます。

塩野： この容量負荷所見は TACO とと思われる症状が出た患者さんが、発症までの 24 時間以内で in-out バランスがオーバーになっていたということ因子として評価して下さいということかと思えますので、水分と輸血のトータルを負荷としてよいのではと思います。術後では水分バランスが 2L 以上というのは、特に長時間手術では結構ありますが、術後の患者さんではなく、普通の病棟などでの TACO を考える負荷の指標なので、私は水分バランスという大まかな表現でよいのではと思います。

飯島： 例えば別表 I の所見というのは、輸血を入れてどうなったか、つまり血圧の上昇や頸静脈の怒張、PCWP の上昇などは入れたことが患者に負荷になったかどうかという指標です。しかし、①は入れたことによってどうなったかということではなくて、危険因子です。

田崎： 真の危険因子は次の別表 II で扱ってます。つまり、高齢者や輸血前の過剰な輸液、速い輸血など、まだ症状はみられないが、このような状況や内容は TACO の誘因となりますよ、TACO の素地を作ってますよということを示しているわけです。

飯島： そうです。別表 II の危険因子に、輸血前の水分バランスが入っていることは良いと思えます。しかし、別表 I の①水分バランスの所は、②、③の所見と性格が違うと思えますので、除いても良いと思えます。

塩野： 別表 II の危険因子に水バランスが入っていますので、別表 I のは除いても良いと思えます。

飯島： そう思います。水分バランスは別表 II の方のみで良いと思えます。

田崎： そうですか。それにより、別表 I は負荷所見のみになるというわけですね。では、水分バランスの件は、別表 II の危険因子のみ、残すことにしますか…。では、戻って、BNP の 1.5 倍はどうしますか。塩野先生、循環器の先生としてはどうでしょうか。

塩野： 通常、外来に通院している患者さんの心不全を評価する際に、どこまで上がっているかはみえますが、特に 1.5 倍というのは気にしてはいないと思えます。一般的には心不全のガイドラインにあるように、200 を超えていれば心不全を考えるということなので、参考値が示してあればよい

と思います。

田崎： 200 でも良いということでしょうか。

塩野： 私は良いと思います。

田崎： では200で統一します。1.5倍のコメントのところですが、荒屋先生としては、輸血前に既にBNPが高い患者さんでは、輸血による負荷をどう評価したらよいか分かりにくいので、何らかの指標が必要だろうということで、1.5倍というアイデアを示されたのかと思います。これまでの話で、この1.5倍のコメントのところ、削除してよいでしょうか。次のCTRも53%と数値で示していますが、数値で縛らない方がよいでしょうか。塩野先生も単にCTRの拡大という表現でよいのではとしています。

岡崎： いいんじゃないでしょうか。写真の撮りかたでも変わりますし。

田崎： そうですね。そうしますと、一番下の注3)の写真撮影の条件も削除します。EFも幅を持たせるという意味で、45%以下とせず、心不全ガイドラインの40~50%としましょうか。

岡崎： そうしますと、①が削除され、注1)と注2)は変えないとダメですね。

田崎： そうですね。もう一度、書き直して提示します。

さて、別表Ⅱの発症危険因子ですが、飯島先生のご指摘では、TACOの除外項目に心不全を入れているのに、ここで③左室機能評価として慢性心不全を取り上げるのは矛盾しているのではないかということですが、いかがでしょうか。慢性心不全という言葉を除くだけではダメでしょうか。或いは、③-1の条件全てを削除しても、残りの項目で心不全という診断がつきそうですので、そういう意味からしますと、③左室機能評価の項目は心不全を探しているようなものになってしまいます。

岡崎： 慢性心不全という言葉は除いても良いと思います。

田崎： ではBNPのみ残し、慢性心不全は除きます。それと、③-4左室収縮機能が保持された心不全ですが、そもそもこの拡張不全というのは、心不全のカテゴリーに含まれるのでしょうか。含まれるとすれば、この項目自体を除く必要が出てくるかもしれません。ただ、輸血前にこの拡張不全が分かってない場合は、入れておいても良いということになりますか。つまり、輸血後に心不全を生じた際に、retrospectiveに実は背景に拡張不全があったということが判明することは、あってもよいと思います。何れにしても、心不全と言う言葉が残ると、宜しくないような気がします。

岡崎： 左室収縮機能が保持された心不全が、循環器の先生方においても、十分にコンセンサスが得られているのか、疑問です。

飯島： 拡張不全という言葉でなく、拡張障害としてはどうかと思います。拡張能障害という言葉もありますが概念的ですので。

岡崎： 要は、評価されているか、されてないかの問題かと思います。事前に評価されて無いものをどう書くかでしょう。外しても良いかと思います。確定的なものでもないのです。

田崎： そうですね。外しましょうか。でも、くどいようですが、例えば左室収縮能を保持した拡張障害、という表現でもダメでしょうか。・・・(失笑) 分かりました、削除しましょう。

さて、別表Ⅲは肺傷害の指標ですが、あまり検査しないサイトカインやICAM-1, E-selectinは除外し、しばしば用いるCRP, WBC, SP-D, KL-6くらいを残しましょうということでよいかと思います。TRALIの診断基準についてはしっかりしたものがありますので、それを研究班で修正することはありませんが、岡崎先生のご指摘で参考所見の白血球抗体の語の前に、“供血者の”を付記しました。また、アレルギーはアナフィラキシーとしました。

アルゴリズムに関してはこれまでのご意見、修正等を踏まえて、各表の内容と矛盾がないように書き直したいと思います。できるだけ分かり易いようにしましたが、一部しんどいところがあるので、ご指摘いただければと思います。TACOは先ずAからDが全て満たされることが第一であり、かつE,F,Gが満たされればTACOと確診します。AからDの1項目のみが満たされない場合は、各条件のもと、TACOを疑います。TRALIに関しても同じです。以上で主要なことは終わりですが、名取先生が到着されましたので、一件確認したいのですが、先生の作られた資料で、preの次にafterが2つ続いているのですが、どういう意味でしょうか。

名取： 最初のafterは輸血開始後15分以内で、次のAfterは輸血終了時ということです。

田崎： 分かりました。先生のところでも検体を集め、血液センターでスクリーニング、陽性の場合同定いただいていると思いますが、患者さんのHLA-typingもセンターでお願いしますので、検体の確保を宜しくお願いします。最終的にはこれらの結果と臨床所見とを合わせて評価願います。

名取： 11月から参加し、輸血後6時間で検査などもしていますが、今のところセンターから連絡

はありません。患者さんの中にはお亡くなりになった方もおられ、抗体陽性血を受けたとしても、HLA typing はできないこととなります。それと検査の項目ですが、先ほど SpO₂ の評価が厳しいとの意見があり、私もそう感じたのですが、そうしますと参考所見の検査はどうでしょうか。血液や胸の写真などですが、全てが網羅できない場合でも、例えば第一希望とか、第二希望とかがわかれば、翌日に病棟患者なら検査の指示は可能です。ただ、月に一度しか検査できない検査もありますし、外来患者は無理ですが。これらは研究分担者の判断でよいのでしょうか。

田崎： 何の検査をどこまで行うかですが、私としては最低 SpO₂ は確実に追いたいと思います。各別表と、資料②に検査項目を記載してありますが、資料②の患者評価は SpO₂ 以外は、バイタル、血算、生化学など、通常、輸血後には行う検査かと思います。別表の項目は、寧ろ発症した場合に、TRALI か TACO かを鑑別する意味でも、行うことが望まれる項目です。可能であれば全てきっちり行うことが望ましいわけですが、実際には難しく、特に別表はやはり何らかの症状がみられた時に行うということの良いかと思います。

名取：わかりました。

田崎：では、資料⑦です。2年目はこのようなテーマでまとめて頂ければと思います。来年は発表やペーパーにするなどして、3年間のまとめをしたいと思います。最後の資料、「参考」に本日、合同班会議で話すスライドを載せました。以上ですが、梶本さんには日赤のデータを用い、このTACOの基準で果たして、これまでの評価と整合性が保てるのか否か、ガイドラインが正しく機能するか、更に修正が必要かも含めてご検討頂ければと思います。それと、藤井先生がいらっしゃいましたが、アンケートの結果は結局、日赤に報告された以外のTACOは殆どなかったということでしょうか。

藤井：輸血学会の調査の重み付けという点で、もしかすると日赤に報告されないTACOが集まるのかなと期待したのですが、1例のみでした。殆どのTACOの症例は血液センターにTRALIとして報告し、センターでTACOと診断されたもので、センター例と重複しており、学会の調査から独自にTACOの症例を見出すことはできませんでした。特に300床くらいの病院からの報告は未記入など、qualityに問題があり、残念でした。

田崎：有難うございました。本日、中島さんは欠席でしたが、検査に関しては先ほど概略を説明しましたとおりで、300検体の検査でどのくらいの抗体陽性率が予測されるのか、また費用などを申しましたが、佐竹先生から追加のコメントありでしょうか。

佐竹：死亡例もあるようですので、そういう意味ではリアルタイムで検査をするのが良いのかもしれませんが…。また、ダイレクトクロスマッチですが、非特異反応もありますので、ペーパークロスマッチが効率的といえると思います。

田崎：有難うございます。中島さんの資料④の後ろですが、300検体をLABScreen Multiでスクリーニングした場合、陽性率を10%としますと、陽性検体数は30の予測ですが、LABScreen Single Antigenでの最終陽性率はさらのその半分くらいになるだろうとのことでしたので、その理由に非特異というのが一部関与しているということでしょうか。確かに、これまで53検体、スクリーニングしていただき、陽性は9検体でしたが、実際に同種抗体と判断されたのはその半分の5検体でしたので。今後、検査結果、臨床所見など、情報が出揃うと思いますので、またご相談させて頂きたいと思います。以上、私の準備した資料は以上ですが、その他、何かありますか。無ければこれで終わります。長時間有難うございました。

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 26 年度、第 1 回班会議（会議記録）

■日時：平成 26 年 7 月 30 日（水）、18 時 00 分～19 時 20 分

■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、岡崎仁、荒屋潤、塩野則次、名取一彦、浜口功、飯島毅彦
佐竹正博、中島文明、梶本昌子
佐藤智彦（オブザーバー）

（敬称略）

■主な話題内容次第

- 1) 研究班の事務連絡
- 2) 2 年目の総括
- 3) 白血球抗体と呼吸障害
- 4) TACO の診断基準について（ISBT）
- 5) TACO と TRALI の鑑別（診断基準・アルゴリズム）
- 6) 輸血前後の SpO₂
- 7) 平成 26 年度 研究計画
- 8) その他
 - ・輸血支部例会 関東甲信越（H27.2.21） シンポ案：TRALI & TACO
 - ・特許
 - ・ポスター（稲田）
 - ・啓蒙、パブコメ

【参考資料】

1. 平成 25 年度総括分担報告書
1. 合同班会議スライド（感染研にて、岡崎）
2. 輸血細胞治療学会総会（奈良にて、田崎）

■連絡先

輸血部：田崎

〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部

TEL: 03-3433-1111

研究支援課：轟

■会議の進行

田崎： 本日はご多忙の中、お集まりいただきまして有難うございます。先ず、お手元の平成 25 年度の研究報告書をご覧下さい。既に皆様には配布しておりますが、その報告書には岡崎先生の図表が全て抜けておりましたので、急遽、それを入れて印刷し直しました。部数が少ないのですが、ご了承下さい。本日のメインは梶本さんの報告になるかと思えます。出来るだけ最終案に近づけたいと思えますが、先ずは順番に資料①から始めます。本年度の研究費と内訳です。私の考えとしては、透明性を確保するために、各先生方の研究費の額を互いに分かるよう、具体的に提示しております。今年は 3 年目ですので、中島さんお願いしている抗体や HLA 検査、報告書作成などを考慮し、私どもに多く配分し、岡崎先生、飯島先生はブタの実験をやらないとして、減らしました。実験は行わないということで良いでしょうか。

岡崎： 少しやろうかと考えてますが、恐らくこの費用内で大丈夫かと思えます。

田崎： わかりました。後は、藤井先生に若干、上乘せしました。経理処理に関しては資料の通りで、来年の 3 月 27 日までに書類を慈恵医大の研究支援課宛に送付願います。以上が事務連絡ですが、不明な点は研究支援課の轟さんまでお願いします。次に資料②をご覧下さい。私が行っている検討で、女性のドナー由来血小板製剤が白血球抗体を含む場合、副作用が起こりやすいかをみているものです。製剤のセグメントを用いた抗体のスクリーニングと同定、受血者の HLA typing は血液センターで行ってもらっていますが、なかなか受血者の検体の確保が容易ではありません。図は抗体陽性血の受血者と陰性血の受血者の、輸血前後の SpO₂ の変化です。6 時間後に陽性血の受血者で低下しているようですが、統計学的な有意差はありません。因みに、これは今年の奈良で行われた総会に提示したのもで、その全資料は最後の参考⑧に記載しております。なお、参考④は岡崎先生が、本年度第 1 回目の合同班会議で発表された内容です。資料②の 2 枚目は、中島さんから頂きました資料です。ドナーの抗体スクリーニングと同定、及びそのドナー由来血小板製剤の受血者の HLA typing の結果です。中島さん、ご説明宜しく願います。

中島： 赤十字の中島と申します。製剤の抗体陽性例に対し特異性を調べ、その血液を輸血された患者さんの中で HLA 型を検査することができた 5 例について、マッチしているかしてないかをみってみました。右から 2 列目ですが、抗体は患者さんの B52 という抗原に対し反応するであろうという、紙の上でのクロスマッチですが、結果でした。その他は全て、一致はありませんでした。現在のところはこれだけです。

田崎： 有難うございました。東邦大の名取先生のところでも進めて頂いているところですが、N 数も少なく、もう少し続けたいと思えます。従いまして、意義を見出すことも難しいのですが、次のページに患者さんの輸血情報をカルテから引っ張り出し、記しました。先ほどのドナーは J135 で、情報内容は患者さんの年齢、疾患名、血小板 10 単位製剤の保存期間、輸血の時間、輸血前後の SpO₂ の変化などです。カルテも見ましたが特に副作用なく終了したようです。患者さんの B52 と抗体の特異性のマッチングのみでは、必ずしも副作用として現れないのは当然でしょうが、続けてみます。佐竹先生如何でしょうか。

佐竹： 沢山やっても、統計学的な評価は難しいと思えます。

岡崎： 私のところでも以前、TRALI やアレルギーでない副作用例の中からクロスマッチ陽性のものを見出そうとしましたが至難の業で、600~700 例で確か 3 例くらいでしたので、一般の人での検討は更に難しいと思えます。

中島： 現在、300 位、検体が溜まっていますので、またやってみようと思っています。

田崎： お願いします。難しいとは思いますが、やってみないとわからないので。では、資料③です。5 月 31 日からソウルで開催された ISBT の資料で、岡崎先生から頂いたものです。TACO の revised definition が提案され、先ず定義では、輸血後 6 時間以内というのが基本ですが、12 時間までも生じうるということが追加されています。重要な所見は 3 つで、急性呼吸障害、肺水腫（急性 or 増悪）と X 線写真で心陰影の拡大、そして循環負荷です。補助診断として、BNP（輸血前の 1.5 倍）、平均動脈圧 or 肺動脈楔入圧の上昇の 2 つです。これらを基に TACO との診断は、重要な所見 3 つか、或いは 2 つと補助所見 2 つで、決まることになります。それで良いですか、岡崎先生。

岡崎： まだ議論中で改訂される可能性があります。例えば心陰影の拡大は立位と臥位で異なり、僕やシンガポールのミッキーさんも疑問を呈しています。外されるかもしれません。BNP についてはイギリスの人が、測定してないと言っていました。急性呼吸障害と肺水腫は OK ですが、循環負荷までは議論してません。臨床的に判断するのだと思えます。

田崎： 表の old のところの頻脈や血圧の上昇は除かれたのでしょうか。

岡崎： そうです。アムステルダムでの会議で提案されたようですが、経緯はわかりません。

田崎： 確定したのであれば、我々の基準もそれに沿って進める必要がありますので。

岡崎： アメリカのバイオビザランスの基準もこれとは違います。これが決まればアメリカも変えるかもしれませんが、今のところは世界的に統一されたものはありません。6 時間と 3 つの features が研究

班と同じなので良いと思います。

田崎： 有難うございます。では本日のメインの資料④です。梶本さんから頂きました資料、私が並べ変えてしまいましたが、梶本さんの良いような順番でご説明願います。研究班の基準を基に梶本さんが「評価票」を作成し、最近の 20 例を対象に、日赤の評価票によるものと比較したものです。

梶本： 先ず、横のカラーの資料の 2 枚目で、評価例全てのまとめ、詳細です。各症例に対する研究班と日赤の評価表による比較で、TRALIやTACOの診断基準の必須項目は黄色で、参考所見はグリーンで、また容量負荷、TACO 危険因子などの項目を評価する別表 I、II、IIIは青で示しております。A,B,C,D, などの欄にある各数値は、先生の評価によるもので、「1」は該当した、「2」は該当しなかった、「3」は情報不足や判断不能という意味です。横のカラー資料の 1 枚目は別表によるスコアを示し、3 枚目は評価結果の比較です。では資料④の最初に戻って下さい。これは 7 月 28 日の段階での診断基準と別表で（資料④の 7 ページまで）、これに基づいて今回は評価票を作成し（資料④の 8 ページ）、症例の検討をいたしました。最初的评价票、別表（資料④の 8~10 ページまで）のところの数値は、Yes=1, No=2, 不明/データ不足=3 という意味です。なお、その過程で質問に対しチェックに迷うケースや、情報が得られないケースが色々あったので、少しずつ調整し、最終的には（案）と書きましたカラーの評価票と別表を、今回、提案したいと思います。因みにこの（案）では、別表 I の①臨床所見の、3. 頸静脈の怒張、4. 胸部聴診異常（III音）、5. 呼吸窮迫症状は殆ど「3」でしたので除きました。別表 II の輸血情報の評価のうち、⑥輸血前利尿薬投与、及び別表 III の②肺上皮細胞傷害の指標も、同様の理由で除きました。また別表 I、II、IIIによるポイントのつけ方ですが、別表 I での“容量負荷有り”は、初案では「①臨床 3 項目以上、②検査 2 項目以上で、合計 5 項目以上」を条件としましたが、厳しすぎるようでしたので、「①臨床、②検査ともに 1 項目以上で、かつ合計 3 項目以上」としました。別表 II での“TACO 発症危険因子有り”は、初案では「3 ポイント以上」でしたが、「2 ポイント以上」としました。別表 III の肺障害の指標は、②の SP-D、KL-6 が全て不明でしたので、①の CRP、WBC で評価することにしました。では具体的に白黒で印刷した最初的评价票（資料④の 8~10 ページ）で行いました結果について、説明いたします。横のカラー資料の 2 枚目、最初の症例 550 をご覧ください。日赤では TRALI と評価したものです。研究班の TRALI の基準では、必須項目 A~F のうち、D（容量負荷）以外は全て満たしております。D は別表 I によれば 3 ポイントで、初案では負荷なしで「1」の評価となりますが、改訂案では負荷有りでは評価は「2」となり、D を満たさなくなります。この場合、G,H,I,J で再評価することになりますが、J（白血球抗体陽性）を満たすため、クロスマッチはしてありませんが、最終的には「TRALI 疑い」となり、日赤と同じ評価となります。従って、TACO の診断基準での評価は行って降りません。次に症例 591、608 で、これらは日赤では p-TRALI となったものです。研究班の基準では、F 以外全て満たしていましたが、その場合の参考所見 G~J での評価が不明でした。ただアルゴリズムからは p-TRALI としました。

田崎： そうです。F は、輸血以外の TRALI 発症危険因子がない、ということですので、これが「2」ということは何らかの因子があるわけです。従って、岡崎先生とも話しましたが、アルゴリズムのごとく、A~E が揃っていれば、それで直接、p-TRALI として良いと思います。

梶本： 日赤と研究班の違いについては、症例 563 を見てください。日赤の TACO の基準である必須 4 項目を満たしていましたが、人工心肺使用中ということで TACO とはせずに、心原性肺水腫としたものです。研究班の TRALI の基準では、D,F が不一致にて、“TRALI/TACO の診断は困難”となりましたし、TACO の基準では A~D の必須 4 項目が合致していますので、“鑑別が困難となる患者背景”を今回は考慮してませんので、TACO となっています。

田崎： 有難うございました。私が気になったのは 4 番の例です。日赤では心原性肺水腫と判定してありますが、研究班の TRALI 基準では A~F を全て満たしております。即ちもっとも重要な D（容量負荷所見）は別表 I によれば 2 ポイントで、新旧の両基準においても“容量負荷なし”と評価されますので、アルゴリズムでは TRALI の方向に進みます。更に参考所見の G~K を考慮すると、一部が不一致ですので、TRALI（ほぼ確実）というよりは、TRALI 疑いとなります。TACO の診断基準でみますと、容量負荷がないので、当然 TACO という診断にはなりません。因みに別表 I は当初、荒屋先生の提案で、臨床評価項目に頸静脈の怒張、胸部聴診異常 III 音、呼吸窮迫を挙げてましたが、これらの情報を加味すると基準が厳しすぎるということで、新基準案ではこれらを除き、容量負荷の評価がしやすいようにポイント設定をしたわけです。それでもこの症例は容量負荷はないと判断されたので、寧ろ方向としては TRALI かなと思いました。日赤の心原性肺水腫の評価との乖離が気になりました。後の症例は、日赤と研究班の評価がほぼ一致しているようでしたが。

岡崎： あくまでこの判断は日赤にあがった情報を基に行われたものです。先ほど除いた項目でも、例えば頸静脈の怒張が有るか無いかは、on site で分かるわけですから、除いたことが本当に良いのかは分かりません。しかし、寄せられた情報から判断しなければならぬので、研究班の容量負荷基準は評価が厳しすぎて、全部、肺傷害側にシフトしてしまうために、除いたということです。現在の日赤の評価基準もこれで良いのかは考えなければならぬと思います。先生が危惧された 4 番目の症例の日赤評価

ですが、たぶん事前に BNP が高いとか、レントゲンで肺門中心性の肺水腫といった、隠れた情報が加味された結果だと思います。評価項目でポイントがいくつという前に、既にそのような明らかな所見があれば、心原性肺水腫という診断になるということです。

梶本： 479 番ですが確かに先生の評価では、レントゲン所見、NT-proBNP が輸血前は 5,250 で、後が 14,900 になったということで、CTR も 44% から 50% と軽度拡大しており、もともと心不全が存在した可能性が否定できないとしております。ただ、輸液の負荷については不明瞭でしたので、TACO とまでは評価しなかったようです。

岡崎： ISBT の基準で頻脈や血圧上昇が除かれたのも、非特異的ということからではないかと思えます。容量負荷の判断が難しいのは臨床の先生方も気付いていることでしょうし、それを更に紙ベースで評価するわけですからなおさらです。

梶本： それと別表Ⅱ TACO の危険因子の輸血状況の評価のところですが、“輸血前利尿薬投与”は報告された情報からは分からないので除きました。

岡崎： 別表Ⅱは TACO のリスクの評価なのに、項目に“TACO リスクが存在する…”とあるのはおかしいのも、除いた理由です。

田崎： 診断基準の条件に使いやすさというのがあろうかと思えます。ポイントをそろばんで弾いて白黒つけるのには限界がありますし、あまり細かすぎても仕方ありません。“直感”というのが臨床医にはありますので、評価がそれにマッチするというのは重要なことかと思えます。省いたけどやはり必要とか、項目として新たに追加すべきというようなことがあるかもしれませんので、もう少し症例を重ねたいと思います。何れにしろ、初期よりは整理され、すっきりと使いやすくなってきていると思います。

岡崎： そうですね。寧ろ省き過ぎたかもしれませんが、もう一件、別表Ⅲの肺傷害の指標ですが、SP-D や KL-6 を測定した症例は全く無いので、これも省いて良いかと思えます。ただ、発熱、CRP、WBC だけでの評価なのに、表名が“肺傷害の指標”というのはおかしいのでは。

田崎： 如何ですか、ご提案された荒屋先生としては。

荒屋： 最初は、その他にもサイトカインなどがありました。徐々に除かれ、かろうじてこの 2 項目が残ったわけです。僕達はよく測定しますが、一般には測らないかもしれませんね。ただ、ではその他に肺傷害の指標は何かという...。肺傷害という言葉を変えてはどうでしょうか。

岡崎： CRP などは炎症ですね。そうすると、“炎症の指標”というのはどうでしょう。でも、もともと炎症があった患者もいるでしょうし、そうすると“炎症の増悪”ですかね。それに肺の炎症か、他に原因があるのかもしれないし...。確かに KL-6 は間質性肺炎で測定しますが、直ぐには結果が出ませんから、そうするとやはり CRP くらいですか。

田崎： 呼吸器ご専門の先生方が難しいということではありますが、血液内科の名取先生は何かご意見は。

名取： 今挙げられた検査は、例えば抗がん剤ではブレオマイシンや大量エンドキサンの使用時でしょうが、レントゲン写真は MDS や aplastic anemia で感染など、何かが起こったときにのみ撮るだけです。何かが起こらないと撮りません。入院したときくらいで。我々は血液、循環器の先生は心電図、呼吸器の先生はレントゲン。それぞれ、基本となる必要な情報が別ですから。

岡崎： 心不全で炎症所見が強くなるという人もいますけど、いずれにしても科によって要求する情報が異なるので混乱の原因となっているわけです。

田崎： 表名と項目については今日は纏まりませんので岡崎先生、荒屋先生とで、また他の皆さんも良いアイデアがあればお寄せ頂き、決めたいと思います。その他、梶本さん、ご追加や集計して困ったことなどありませんでしたか。

梶本： 頂いたご意見で別表、評価票を修正し、最新の version でチェックしようかと考えております。あと気になったのは、“鑑別が困難となる患者背景”の扱いと、“TACO 発症の危険因子”のスコアです。また、アルゴリズム、特に参考所見の扱いで、迷うところがありました。例えば、日赤では抗白血球抗体の検査は、TRALI を疑わせるような所見かなり揃ってないで行わないので、研究班のアルゴリズムで抗白血球抗体陽性なら TRALI の方向に進むところは、やや違和感があります。必要な情報の収集については、日赤の調査票を変えれば、得られる可能性はあります。臨床側がやってない検査は無理ですが。従ってどうしても keep すべきというのがあれば示していただきたいと思えます。

岡崎： 抗白血球抗体については、特異性を加味するといったことを付け加えれば、より良いと思えます。女性では約 30% は陽性ですので、抗体の存在だけの条件では、すこし大雑把過ぎると思えます。

中島： 抗体が存在するというだけではダメで、マッチしていることを示す必要があります。

岡崎： クロスマッチ陽性なら、それに越したことはありません。

田崎： 色々と提案されましたので、それを整理して、少なくともこの研究班内でコンセンサスが得られるような案にしたいと思います。また、メールで伺いますので、宜しく願います。飯島先生からは、先般、丁寧にご意見とアルゴリズムの修正案（飯島案）を提示いただきましたが、それに変わるとなりますと別表やその項目、スコアの修正も必要になります。時間も限られていることから、申し訳ありま

せんが、今回提示した案を進めたいと思います。

飯島： それで結構です。今、輸血を契機に呼吸障害が生じたということを問題にしているわけですが、私が思うに TRALI は特異的な病態と思うんですね。つまり輸血後の呼吸障害の病態は様々で、その中で TRALI と診断できたもの以外、その中には p-TRALI、TACO、その他いろいろでしょうが、区別がつきにくい状態にあると思います。従って TRALI と TACO を並列に考えるよりは、TRALI を如何に抽出できるかが、被害者救済制度を考えた場合でも、診断基準を作る際に重要なところだと思います。

田崎： そうしますと TACO は、どちらかというところ除外診断のようになるのでしょうか。

飯島： 先ずは TRALI を除外し、その他の輸血後急性肺傷害という中において、循環過負荷によって起こった肺傷害か、もともと循環障害があり輸血を契機に悪化したのかを判断することになるのだと思います。その区別は難しいと思います。BNP が高くても輸血前から高かったかもしれません。

田崎： そうしますと TACO の診断は受身的な感じになってしまい、国としては救済制度を考えた場合、積極的に TACO を診断する指針を求めているのかとも思いますが。

飯島： 救済制度に関しては TRALI かと思います。例えば、80 歳の患者さんに呼吸障害が生じた場合、循環過負荷で生じたのか、輸血のやり方を変えれば回避できたのか、分からないわけです。

岡崎： TACO を救済するという方向で国は動いているのでしょうか。

田崎： そうではありません。TACO との診断がはっきりすれば救済の対象ではありません。私の説明が悪かったのですが、救済の対象にならないことをはっきりさせるには、積極的に TACO という診断がつく方が良いのかと思ったわけです。

飯島： TACO は色んなところで診断されていますが、case report は殆ど無いんです。つまり除外していくと、「循環過負荷」が残ったということです。TRALI ではなく、それ以外ということであり、並列するものではないと思うんです。もし明らかに循環過負荷で生じたという症例があればレポートされるはずだと思いますが、見当たりません。医療過誤という側面があるのも確かですが。

岡崎： TACO の問題は輸血前の患者さんの評価が甘かったという問題ともいえます。がんが非常に非常識に入れた場合は別として、そうでないのに心不全が生じた場合は輸血前の評価が問われると思います。診断する、しないの問題ではなく、そのようなことが生じないように啓蒙するというのが、この診断基準の目的でもあると思います。

田崎： そうですね、輸血前の評価が大事で、心不全を恐れて必要な輸血が行われなかったということになってはならないと思います。

名取： 輸血前の評価ですが、Hb 値で言えば 8g/dL 辺りが開始基準かと思いますが、各医師でばらばらなんです。僕は患者さんの QOL を考え、高めにしていますが、医局では 6g/dL を切ったら行うという具合です。心電図をとろうが、心エコーをやろうが、貧血で hyperdynamic なわけですよ。輸血前の評価といわれて、ドキッとしたのですが、頻脈でも安静臥位にすれば、普通の心電図がとれますし、Hb 値が 7g/dL 前後ですと、EF も良く出ます。

岡崎： EF が良いのは分かります。高齢になると拡張障害も出てくることがあるので、そのときの診断です。今の医学レベルでは難しいと思いますが、循環器領域では問題になってまして、心不全の半分は拡張障害ともいわれています。それが肺水腫を起こす原因と思ってます。その診断が心エコーだけでは、よっぽどのエキスパートでなければ、わからないと思います。循環器専門病院もあれば、そうでない病院もあるわけですから。

田崎： 輸血はいろいろな病院で行われているわけで、指針の目標の一つもこの副作用の啓蒙にあると思います。稲田先生が作られた poster は結構評判で、希望者もいますので、学会の HP から DL できるようになればと思います。では資料の⑤です。東邦大学の症例で、輸血前、開始時、終了時、輸血 6 時間後の SpO₂ の変化です。⑤-1 は血小板製剤、⑤-2 は赤血球製剤ですが、これで何か言えることがありましたか。抗体陽性の血小板輸血を受けた患者さんに有意に SpO₂ の低下が多かったなどですが、先生のところでも、抗体陽性の血小板輸血を受けられた患者さんから IC を得て、HLA typing をされていると思います。

名取： そのような患者さんの半分ほどは、既に亡くなられております。そうでない方でも、2~3 名、末期で同意が得られにくい状況にあり、断念しました。残りの患者さんで、取得を試みます。

田崎： お願いします。資料⑤は SpO₂ の変化で、前回、その変化の意義を疑問視する意見がありました。一応、必須項目の B) が不明瞭な場合を考慮し、研究班としては参考所見として残しておきました。前値に対し、2%以上の低下を示した例を網掛けで示しているということでしょうか。

名取： はい。資料の Yes はアレルギー症状を呈した例です。ただ、それも含め、SpO₂ が低下した例でも自覚症状は全く無いです。

田崎： 私なりに SpO₂ の変化を図にしてみました。資料⑤-1 の最後ですが、これは血小板輸血前値に対し、輸血後にどの程度 SpO₂ が変化したかを 438 例でみたものです。不変が 140 例と最も多いのですが、2%以上の低下は 61 例 (13.9%) で見られ、逆に上昇したケースもあり、全体としてヒストグラムは正規分布のような形になりました。図⑤-2 は赤血球製剤での図ですが、同じような形でした。どちらかに

偏っていれば輸血の影響を示す根拠になるのでしょうか、一方向も＋方向も同じような広がりでしたので、この図からは飯島先生がご指摘のように、輸血の影響は無いということになりましょうか。ただ、これを続ける中で、呼吸障害の原因が輸血であるという例が1例、2例出ると思いますので、引き続きお願いします。

塩野： つまり、これだけの患者さんに血小板を10単位、20単位入れても、肺傷害といますか、酸素の取り込みには影響ないと解釈してよいのでしょうか。

田崎： 多くは問題ないのでは。どなたか、コメントありますか。

佐竹： 意味が無いのではなくて、変わらないということを示している可能性があり、寧ろ、意外な感じで、これはこれとして positive なデータとして良いのではないですか。それと、Yes のところがアレルギー症状の例ということですが、一般に報告されている頻度に比し、少ないのでは。

田崎： 有難うございます。特に赤血球製剤ではゼロということでしょうか。

名取： 記憶では日赤に検査依頼した1例のみです。これは、当科の受血者の半分からのデータで、外来患者さんの場合、輸血6時間後は測定できませんから、終了時と15分後しかデータが取れてないので、省いてあります。

田崎： 面白いデータだと思いますので、もう少し継続をお願いします。次の資料⑥は今年度のテーマですが、残り1年もないので、診断基準の策定と、それを用いた評価、それと啓蒙がメインでしょうか。浜口先生、当初は、早めに公にして、ヘモビジランスのデータ収集に変化が生ずるか、見たいということでしたが、時間が無いようです。

浜口： これまでの議論で TACO の診断というのは色んな要素が入って、難しいのかなという感じを受けてます。残された時間を考えると、輸血の安全性をどう保っていくかという根本のところにも焦点を絞り、例えばこのような患者さんには輸血をすべきでないという、極端ですが、事前の評価ができる基準、臨床の先生方が安全な輸血療法を行う上で役に立つツールとして活用しやすいアルゴリズムを2014年版として出していただければ良いと思います。

田崎： コメント、有難うございます。3年目は一応、表には書きましたが、これまでのまとめ、症例の検討、啓蒙、アンケートなど、先生方がやり易いテーマでお願いいたします。最後に、資料⑦ですが、来年2月に私が支部例会を担当することになりまして、今、計画を立てているところですが、TRALI/TACO のシンポを考えております。司会を稲田先生か飯島先生にお願いして、演者とテーマは記載の如くで、討論も含め90分かと思っております。本件は、皆様には全く相談しないで今、初めて提案させて頂いたところで恐縮ですが、ご意見、アイデアがあればお願いします。それから厚労省から、特許がらみの研究があれば、公にすることへの可否を知らせて欲しいとのことでした。班員の皆様に特にそのようなことを危惧する事項が無ければナシで進めたいと思います。本日は東大から佐藤先生がご参加されてます。ご紹介忘れまして申しわけございませんでした。何か、コメントや感想などありませんか。岡崎先生、佐藤先生にお手伝いいただいて、研究を進めるのですか。

岡崎： 自己血輸血に関する研究を少し始めてます。また、この研究班は今年で終わりですが、来年以降に繋がるようになればと思い、佐藤先生にも参加いただきました。血液内科の先生です。

佐藤： どういうものか初めてでしたので、ついていくのに一杯でした。

田崎： 有難うございました。その他、ご発言はありませんか。

岡崎： 次の会議はいつ頃でしょうか。

田崎： 合同班会議が、たしか支部例会と重ならないような日で、2月かと思っておりますので、その前に行いたいと思います。11月前後かと思っておりますが、なお、日時はメールで調整させて下さい。その他、なければこれで終わりに致します。お忙しいところ、遅くまで有難うございました。

文責：田崎哲典