

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 2 回班会議（会議記録）

■日時：平成 26 年 12 月 26 日（水）、18 時 00 分～19 時 10 分

■場所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5F A会議室

■出席予定者：田崎哲典、岡崎仁、桑野和善、荒屋潤、塩野則次、藤井康彦
佐竹正博、梶本昌子、中島文明（敬称略）

■主な話題内容次第

- 1) 研究班の事務連絡
- 2) 研究班のガイドラインとアルゴリズム（学会誌 Open Forum 用原稿）
- 3) 輸血前後の SpO₂ の変化
- 4) 白血球抗体検査の結果-平成 26 年度報告
- 5) TRALI and TACO 評価状況
- 6) アンケート「重篤な輸血副作用詳細報告」の解析
- 7) 平成 26 年度 研究計画－報告書（3 年間のまとめ）
- 8) その他
 1. 日本輸血細胞治療学会関東甲信越支部例会
 2. 合同班会議（H26.2.14）
 3. 第 3 回目班会議

■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 (内線 3125), FAX: 03-3431-2698

研究支援課：轟

■会議の進行

田崎：では、定刻になりましたので始めます。本日は年末のご多用の中、第2回、班会議にお集まりいただき、有難うございました。

まずは資料1をご覧ください。事務連絡です。既に研究費は概ね使われていると思いますが、それぞれ期日までに処理をお願いいたします。

資料2は研究班のガイドラインを学会誌のOpen Forumに投稿したいと思ひまして、その原稿案です。後方に指針とアルゴリズムを記しましたので、本文も含め、皆さんのご意見、修正などありましたらお願いします。なお、本日の会議に使用されると思われるISBT、日赤、Viogigilanceの各指針も載せましたので、適宜、ご参照願います。

資料3は東邦大での輸血前後のSpO₂の変化です。輸血前、15分後、終了後、終了6時間後の値がそれぞれ記してあります。一番右端の列の数値は輸血前SpO₂に対し、最も低下したSpO₂と差で、その数値の大きい順に並べたものです。例えば、最初の例では、FFPの受血者ですが、輸血前が97、15分後が95、終了時が92、6時間後が97ですので、最も低下したSpO₂との差は5で、その数値が記されているわけです。血小板製剤、赤血球製剤に対しても同様で、右の棒グラフはその低下度を横軸に、該当者数を縦軸に記したものです。FFPではN数が少ないのですが、最大2低下した患者さんが最も多く、血小板や赤血球製剤では0、即ち不変が最も多く、次に-1でした。輸血前値に対し、全く下がることなく、寧ろ上昇した例もありました。何れにしましても正規分布のようなグラフで、-5以上の低下した例も少なからず存在しており、これらの受血者の臨床症状と輸血の関連をカルテで丹念に調べていく必要はあろうかと思ひます。因みに、主な副作用であるアレルギーの有無のみを右側の方に記しましたが、Yesであった例において特にSpO₂が低下した、とはいえないと思ひます。本日のメインは中島さんと梶本さんの資料で、まずは資料の4をご覧ください。早速、中島さん、抗白血球抗体の報告書のところ、ご説明お願いいたします。

中島：はい、では説明をさせていただきます。HLAクラスI、クラスII抗体、HNA抗体などにつきまして、スクリーニングした結果です。報告書は今年度分の319検体で、昨年度は282検体でしたので、ほぼ300検体ずつということになります。試験方法、測定方法はこれまでと同じで、2ページの判定基準も副作用報告時の基準と同じです。抗体保有率の表をご覧ください。319検体中、抗体の陽性数は、HLA、HNA抗体の両方を合わせた数値ですが、37検体、11.6%でした。その殆どがHLA抗体で36件、11.3%で、平成25年度の検査結果と同率でした。その右がHNA抗体陽性率で、1件、陽性でしたので、0.3%と言うことになります。昨年も1件ありまして、HNA-3bでした。これは恐らくは本邦で最初の抗体でして、今回はHNA-3aでした。HLA抗体の内訳はClass Iが35例、11%で、Class IIが5例、1.6%でした。このClass IIですが、3ページにありますように、5例中、2例、J-223、J-241はシステムで調べましたところ、同一のドナーということでした。この様な献血リピーターの例は、詳しくは調べてはおりませんが、抗体陰性ドナーにおいてもあるのではないかとおぼれます。次に6ページをご覧ください。平成25年度と26年度の調査数を合算したものです。合計601検体検査し、抗体陽性例は70で11.6%でした。内訳はHLA抗体が68例11.3%、HNA抗体が2例0.3%で、この2例は先ほど申したとおり、HNA-3a、HNA-3bです。ドナーの抗体とTRALIの発症については、総評の中ごろに記しましたが、日赤でTRALIと診断された138例中、41.2%が陽性でした。研究班の検査も全く同じ方法で行っているわけですが、通常のドナー601例中、抗体陽性例は70、11.6%であり、TRALI発症例で陽性率が高値となっております。HNA抗体については、TRALI症例でも0.4%と低かったわけですが、研究班では既に2例が陽性となりましたので、0.3%となり、数値としては差がない結果となってしまいました。もともとHNA抗体は検出頻度が低いので、1例でも陽性になると、この様な結果になるのは、やむを得ないかと思ひます。少し戻り、5ページの(3)クロスマッチをご覧ください。平成25年度分で、抗体陽性の輸血を受けた患者さんのHLA型を調べ、抗体特異性と一致しているかを見たものです。5例調べ、2例が抗体の型特異性と患者さんのHLAが一致しておりました。1例と勘違いしてましたが、現在、2例です。表の備考に一致した型と蛍光強度を記しましたが、それぞれ5,000とか7,000で、それほど強い抗体価ではありません。この5例に関しては、サンプルを受け取った際、細胞を一部、凍結保存しておりますので、後で実際の反応性を見てみたいと思ひます。恐らく、弱い反応は見られると思ひますが、TRALIのような強い反応ではないと予測されます。クロスマッチの解釈に関しては、6ページの総評に書きましてように、TRALI症例ではHLA抗原頻度に基づく推計で約50%の一致率で、実際のクロスマッチでも50%でした。今回は、5例中2例で40%となりますが、これをどう解釈するかかです。まとめですが、現

在は抗体の有無と特異性ですが、今後、力価や臨床症状はどうであったかなどを調べれば、何らかの関連性が見えてくるのではないかと思います。私の説明は以上です。

田崎：有難うございました。今の説明にご質問などありますか。

岡崎：HNA-3aの抗体の強さ（蛍光強度 ICFA 法 Index 値 125.1）と HLA 抗体の強さ（BNV）は、単純に比較できるものなのですか。

中島：これを単純に比較することは難しいのですが、これまで HNA-3a で TRALI を起こした例がたしか、2 例ありますが、その症例と比較してさほど強くありません。年が明けてから、実際の抗体価をみてみようかと考えてます。患者さんの HNA の型とも関係すると思いますので、それも調べられると良いかと思います。

田崎：患者さんの検体の確保もなかなか難しいところがあって、できるだけお願いしたいとは思いますが、それから、昨年と今年、抗体の陽性率が殆ど同じというのには驚きましたが、N 数が大きくなると、このようになるのでしょうか。たまたまなのでしょう。

中島：私もびっくりしてます。

佐竹：やはり、たまたまというのではなく、区間推定などをきちんとしておくべきです。

田崎：そうですね。それと、やはり患者さんの症状やデータ、SpO₂などを丹念にみて、抗体を含んだ輸血の影響を評価することが重要かと思います。1 例は前回、話した通りで、特に症状など、変化はなかったようですが、今後の、方針、いかがでしょう。TRALI 症例から進めるのとは違って、健常ドナーの抗体スクリーニングから進めてますので、膨大な検体を扱う必要がありますが、この研究班も最後ですし、新たに検体を集め、検査を行うことも無理です。これまでのデータ、臨床などを、しっかり整理し、論文にできればと思います。

中島：地道にやる必要がありますし、そうしないと信頼のあるデータにはなりにくいと思います。

佐竹：信頼区間などを示してください。600 例ですと、そんなに悪くはないと思いますので。

中島：はい。

田崎：その他、後でも結構ですから、アドバイスがあればお願いします。次に、資料の⑤、カラーの資料ですが、梶本さんからご説明願います。

梶本：はい。まずは、日赤で行っている TACO と TRALI の評価状況です。11 月末の段階で評価が終了したものです。2014 年は副作用報告中 TRALI 疑いが 132 件、TACO 疑いが 4 件の、計 136 件が評価対象となりました。結果は、棒グラフにありますように、TRALI が 2 例、possible-TRALI が 6 例、TACO が 38 例でした。日赤の TRALI 評価の結果は、TRALI、p-TRALI、その他と分け、その他の内、心原性肺水腫と評価された症例と報告時「TACO 疑い」症例について、TACO の評価を行います。下の図がその経過で、TRALI 疑い症例 132 件の内、124 件は TRALI ではない、その他とされ、その内、61 件は心原性肺水腫で TACO の評価を行いました。TACO の評価を行った内の 37 例と、もともと報告副作用名が「TACO 疑い」であった 4 例中、1 例の、合わせて 38 例が、最終的に TACO と評価されました。その具体的な評価経過を次のページに示しました。評価対象は、TRALI 疑いからの 61 例と、最初から TACO 疑いの 4 例、合わせて 65 例で、日赤の TACO 必須項目、これは評価基準の①～④ですが、これを満たすものが 44 例ありました。その内、心不全や人工心肺、透析などの除外項目に該当する 6 例を除き、38 例を TACO と致しました。なお、カッコ内の数値は、ISBT の基準により、評価を行った場合、TACO と評価された数で、46 件でした。その下の図は、TACO とされた 38 例の患者背景で、今回は女性が多く、はば広い年齢にみられました。原因製剤としては、赤血球製剤が主で、76%でした。次のページですが、上の表は 136 件の日赤による評価結果と ISBT による評価結果で、その下は日赤と研究班の基準での評価結果です。研究班の基準での同時評価は 7 月から行いましたので、136 件のうち 75 件が対象となりました。日赤の基準では、TRALI が 2 件、possible TRALI が 4 件で、35 件は心原性肺水腫とされ、その内 20 件は TACO と評価されました。他の 15 件は TACO とは評価されず、その他とされ、その内、カッコの 5 例は TACO の必須 4 項目を満たしておりましたが、心不全などの除外基準があったものです。これら以外を、④その他とし、33 例が該当しました。TACO 疑いの報告が 1 例ありましたが、TACO との評価には至りませんでした。右が研究班の評価基準による結果ですが、一箇所ミスプリがありまして、TACO の診断基準による「TACO 疑い」の 9 例はゼロで、それらは全て TACO として下さい。まずは日赤評価による、TRALI の 2 例、p-TRALI の 4 例ですが、研究班の TRALI 基準による評価では前者が TRALI 疑いとされ、p-TRALI は一致しておりました。日赤基準で TACO とされた 20 例について、研究班の TACO 基準でも 13 例が同じく TACO と評価されましたが、7 例はその他とされま

した。一方、この 20 例に対し、研究班の TRALI 基準をあてはめてみますと、12 例はその他となりましたが、8 例は TRALI 疑いとなりました。また、日赤基準で TACO や除外項目を除いた心原性肺水腫（その他）は 10 例で、これに研究班の TACO 基準をあてはめてみますと、その他+評価なしが 7 例で、3 例が TACO と評価されました。この 10 例を、研究班の TRALI 基準で評価すると、9 例はその他で、1 例が TRALI 疑いとなりました。日赤基準で TRALI や TACO と診断されず、④その他とされた 33 例については、研究班の TACO 基準で 1 例が TACO となり、TRALI 基準では 2 例が p-TRALI となりました。次のページに、日赤と研究班で結果が異なった症例の詳細を示します。先ずは症例の概要です。輸血理由、原疾患、性別、年齢、製剤名などを記しました。日赤のところの備考は先生方のコメントの抜粋です。次のページが日赤と研究班の評価の詳細です。左の少し小さい表は前のページを移したもので、中央から右に、研究班による TRALI、TACO の評価結果を、必須項目、参考項目のそれぞれについて評価結果を表にしました。各項目の数値は、1 が Yes、2 は No、3 は判定不能/データなしです。先ず、最初の 2 例ですが、日赤では TRALI でしたが、研究班では TRALI 疑いとなりました。No550 は必須項目の D を満たさず、参考項目にも Yes はありませんでしたが、製剤から HLA 抗体が検出され、TRALI 疑いとなりました。患者さんは死亡されクロスはできませんでした。No832 は必須項目の全てを満たしましたが、参考項目は 1 項目のみの該当で、TRALI 疑いとなりました。なお、参考項目については、必須項目と参考項目を合わせて評価することとなっていますので、明らかに異なるかどうかを総合的に判断していただき評価結果としました。次に 3～10 番ですが、日赤では TACO と診断されましたが、研究班では TRALI の基準を用いると TRALI 疑いとなり、TACO の基準を用いると TACO となったり、その他となったりした群です。その内、3～5 番は、TRALI の必須項目を全て満たし、参考項目でも TRALI に矛盾した所見がないことから、TRALI 疑いとなっております。6～10 番までは、D（容量負荷）が 2（有）ですが、参考項目で献血者の HLA 抗体が陽性であったり、その他の条件が考慮され、TRALI 疑いとなりました。一方、TACO の基準で評価しますと、6～9 番は必須項目、参考項目とも条件に一致しており、TACO となりました。これらについては、日赤の TACO の評価時、評価が分かれた症例もありましたが、最終的にはレントゲン像、経過、BNP などから総合的に判断して TACO とされておりました。11～13 は日赤で TACO とされましたが、研究班では、その他となったものです。14 番以降もそのようにして日赤と研究班での評価を書きましたが、日赤基準では心原性肺水腫（その他）でしたが、研究班では TACO、TRALI 疑いとなりました。次のページは別表 I～III の具体的なスコアによる評価で、各数値の 1, 2, 3 の意味は同じです。最後のページは最初のページから外れた追加 2 症例で、日赤ではその他とされ、研究班では p-TRALI となったものです。以上ですが、結局 75 件評価し、20 件が TACO、1 件が TACO 疑いとなりました。以上です。

田崎：ありがとうございました。日赤と研究班の基準で、評価結果に乖離がありますね。ともあれ、最初から見てみますと、先ず日赤にも TACO 疑いとして報告、或は判断伺いがあるのでしょうか。4 例が最初から TACO 疑いとのことでしたが。

梶本：報告副作用名に TACO 疑いとして報告されたのが 4 件で、その他は TRALI 疑い、或はその他との鑑別を目的に TRALI として副作用報告され、TACO と判断されたものが多かったようです。ここ 2 か月は症例が多く、約半数は TACO の状態ですね。

田崎：医療機関では TACO と疑いつつ、一応、日赤に判断して貰いたくて TRALI 疑いとしてるのでしょうか。その上の棒グラフでは、最近は、多くが TACO のようですが。2006 年、2007 年は TRALI や p-TRALI が殆どであったわけですが。

岡崎：2004 年から少しずつ症例を集め始め、BNP を測定し出してからは TACO も徐々に増えました。BNP を測る前の時期、最初の 2008 年ごろまでは、どっちかなという症例で、寧ろ TACO っぽいのが、TRALI の方に入った例もあったかもしれません。

藤井：質問ですが、研究班のアルゴリズムを用いて、同じ症例が TACO となったり、TRALI となったりするというのは、何に起因するのでしょうか？

田崎：そこですが、例えば、症例 722 です。日赤の基準では TACO ですが、藤井先生のご指摘のように、研究班の TRALI 基準では TRALI 疑いとなり、また TACO 基準では TACO になってしまふところかと思えます。理由として、両者の鑑別に重要な循環負荷が、もしアリと判断されても、必ずしも TACO の方に進まないことがあることが一因かと思えます。この症例 722 は、別表 I によれば 5 項目が合ってますので循環負荷有となります。従って、TRALI は否定され、TACO の方に行くと考えるのが妥当です。ただ、TRALI のアルゴリズムを見ていただくとわかりますが、「D 以外を満たす」

場合、つまり容量負荷がある場合でも、他の必須項目を満たし、更に参考項目の G,H,I のうち 2 項目以上満たせば、TRALI 疑いの方に戻ってまいります。これは、別の必須項目でも同じで、flexible になっております。ただ、緩すぎても問題かと思えます。今回の症例から考えるに、ここを少しきつくすると、例えば TRALI 疑いに戻るには、G,H,I の全てを満たす、というような条件にすれば、TRALI 基準で循環負荷がある場合、簡単には TRALI には戻らないようになるのではと思います。梶本さん、今回まとめていただき、修正すべきところがあれば是非、ご指摘いただきたいと思えます。この基準については輸血学会の HP にて約 1 ヶ月、パブリックコメントを求めたのですが、何の意見もありませんでした。皆さん、ご覧になっているとは思いますが、図表が多く、やや難解であったのかもしれませんが。

藤井：そもそもこの診断基準を作った意図は、TRALI と TACO の診断が重ならぬようにするのが目的であったのではないのですか。

田崎：そうです。ですけれども、同じ症例でも TRALI の基準と TACO の基準で別々の診断となってしまうわけで、その原因として容量負荷ありとしながら、TRALI の方に戻るといったルートがあることが一因と考えているわけです。

藤井：ですから、診断が排他的になるように作ったのではないのですか。それとも重なっても良いと考えて作ったのですか。

田崎：そんなことはないです。できるだけオーバーラップしない方が良いに決まっています。ただ、症例を当てはめると、このようなことが起こったということです。私も最初から、スカッと分けられるとは思っていませんでしたし、ある程度はやむを得ないのかなと思ってはいましたが、やはり気になります。つまり、循環負荷有なら TACO、と言っておきながら、TRALI となったわけですから。そこの条件の甘さが、戻ってしまうことになる原因ではと思うわけです。そこをきつくすれば、日赤の結果と一致させることは、一部ですが、可能と思えます。ただ、そもいかなないのが、例えば症例 795 のような例で、これは日赤では心原性肺水腫ですが研究班の基準では TRALI 疑いでした。ご覧のように、TRALI の必須項目全て揃っていても TACO と評価されたわけで、コメントの欄には、「速度早い」とありますので、評価表のみで評価することの限界のような気がします。その他、どのようなコメントがあったかわかりませんが、「前の XP なし」とも記されていますが....。

梶本：そうですね。795 の TRALI の評価時のコメントでは、“XP 上、肺門中心性の血管陰影の増強、心陰影の拡大、CT 上の胸水の貯留、Kerley's B line の出現など、循環過負荷に合致する所見がある。但し、輸血前の胸部 XP が提供されていないので比較ができないが。”というコメントになっております。TACO の評価コメントは、先生方、微妙に異なっており、一人の先生は「心陰影の拡大はない。両側、浸潤影はあるが、容量負荷ありと断定するのは難しいのではないか」としてあります。また、別の先生は「92 歳、女性、MDS で、輸血前の Hb が 6.1。胸部 XP では肺門中心のうっ血像が認められ、TACO が強く疑われる。」としてあります。また「高血圧、糖尿病の超高齢、重度慢性貧血患者に対し、3ml/min の速度は速く、循環過負荷が生じて仕方がないのでは。」とした先生もいらっしゃいます。

藤井：そうしますと、今の研究班の基準では、報告内容に不備があるとポイントが上がらないわけですね。循環負荷のポイントが。

梶本：そうですね。

藤井：我々もよく経験することで、先生方からデータが上がってこない、それまでの結果ということになってしまいます。

岡崎：おっしゃるとおりで、ポイント制にすると、全体像を見れば TACO なのに、TRALI になってしまうことがあるという、いわば機械的に分けるのと、臨床的に評価するのでは、違いが生じうるというのが、このアルゴリズムの問題点かなという気がします。機械的に診断できるのであれば、医者はいらなくなってしまう。従って、このような曖昧さをどこで評価できるようにするのかというのが大事なわけですし、難しいところなのです。

藤井：データの欠損ですね。

梶本：それと、データの見方についても、このように評価すれば循環負荷になるが、そうでなければ TACO とまでは言えないのではないかとということもあります。同じポイントですが、先生によってはこれを負荷とする先生と、負荷にしない先生がいるわけです。岡崎先生は、結構シャープに切って下さるのですが。

藤井：空欄をどう埋めるかですか。アンケートの解析と同じですね。

田崎：梶本さんの説明を聞けば、そうかと思えますね。ゼロ、のポイントでも、臨床的には何らかの背景を有していることがあるわけです。別表 I は臨床と検査所見による容量負荷の評価表ですが、そのような背景が把握できるよう、スコアに反映できるよう、この内容をまた修正するというのは....。

岡崎：基本的には良くできています。これ以上いじっても、仕方がないでしょう。例えば、TRALI の参考所見の、「48-96 時間の改善」というのだから、TACO でもあるわけですよ。突っ込みどころは沢山ありますが、全体的にみると、それなりに評価できるものではないかと思えます。TACO と TRALI をきっちり分けるということが、如何に難しいかですよ。

藤井：研究班がそれを改めて示したということでしょうか。

佐竹：情報がないことへの対応、例えば何らかの係数をかけるなど、よくわかりませんが、何らかの操作をしないと不公平のような気も致しますね。

藤井：欠損データの扱いですね。

梶本：「ここがこうですと、このような可能性があります」というのが多くなりますと、評価も曖昧となり、TRALI ですか、TACO ですか、その他ですかとの問いに、結局はどれも強く主張できなくなり、その他が多くなってしまふような気もします。それをやや強引に分けると、このような結果になるといふことかと思えます。

岡崎：今回のは、症例を報告例から解析しているというところの問題でもあると思えます。今後、これを臨床の現場で活用してみても、実際とは合わない、使い勝手が悪いとなると、改善も必要かと思えます。

藤井：臨床の現場で、診断に使っていただけてみて、ということでしょうか。

岡崎：そうです。本当にこれが臨床で役立つのかを、検証してみないことには、何とも言えません。難しいのは、症例がそんなにいっぱいあるわけでもないことです。このようなことが診断できる病院では、このようなことが起きないのでは、と思えますし。

梶本：今回、日赤で TRALI と評価された症例は 2 例しかありませんでしたので、もう少し多ければ、また違った傾向が見えたのではないかとも思えます。

田崎：でも、多くは、日赤と研究班の診断基準で、一致したわけで、ここに挙げたものは不一致例でしょう。

梶本：全部が一致したわけではないですが、ここに挙げた例は、日赤と大きく判断が異なったものや、2 つの基準で差があったものです。

田崎：皆さんの知恵でここまで来た基準です。とりあえずこれを 3 年目のまとめとする予定ですが、もし、梶本さんの方から修正などがありましたら、後日でも結構ですのでお願いします。

佐竹：TACO と TRALI が、実際にメカニズムとして両方生ずる場合ということについては。

田崎：岡崎先生どうでしょう。

岡崎：TRALI の定義の仕方によると思えます。心不全の状態において、肺の細胞に何らかのメカニズムで傷害が起こっているときに、別の炎症機序で、更に血管の透過性が亢進し頑性化するということがあるかです。ただ、TRALI の機序はよくわかってないし、TACO も単にメカニカルな機序で透過性が亢進しているだけなのかがはっきりしてないわけで、そこがうまく切り分けられないと難しいと思えます。

佐竹：循環負荷がかかれば、更に TRALI が生じやすいということであれば、寧ろ両方に診断されることを positive にとらえても良いと思えますが。

田崎：二つが併存するという言い方は正しくないんでしょう、岡崎先生。

岡崎：併存するという人もいますけどね。

田崎：よく、書物に書いてありますよね。

藤井：ただ、この診断基準では併存できませんよね。

佐竹：診断基準とするためにですかね。

岡崎：そうです。ARDS は、基本的には心不全を除くわけですから。病態として、そのようなことがあるのかもしれませんが、そうすると何が何だか、更にわからなくなってしまいますよ。治療にもつながらなくなってしまいます。

田崎：ありがとうございました。書物には、併存という言葉を実感的に使ってしまうものもあるようです。すっきりしない気もしますが、時間も限られているので、次に進みます。藤井先生からアンケートの調査結果の報告です。資料⑥、お願いします。

藤井：輸血学会のアンケートですが、記載項目に空白欄が多く、解析を困難にしています。そもそも、

回答者がTRALIやTACOに対し、十分な知識があるのが疑問なケースも少なくありません。例えば、TRALI や TACO としながら、肺水腫や心拡大が正しく記載されていないものがありました。TRALI は全て日赤へも報告されていました。研究班としては、TACO の未報告例を探ったわけですが、2例で、それもあまり重篤な例ではなかったようです。結局、輸血学会が調査しても、TACO の未報告例はなかなか集めきれないというのが僕の印象でした。そもそも、輸血部にはあまり報告してくれないようで、日赤に報告するときには、ヘモビジランスという感覚ではなく、何か検査をしてもらえたらということで報告するのかと思います。従って主治医が TACO と思っているときには、なかなか書いてくれないし、日赤にも報告されないのではと思います。アンケート調査で TACO が集まらない理由と似たようなことかと思っています。以上ですが。

岡崎：それは日赤へ報告が匿名性でないからですよ。TACO 疑いとすれば、医療過誤ではないのといわれてしまいますから。SHOT の報告は匿名性で、そのようにすればもう少し集まるかもしれません。

田崎：その他なければ、藤井先生、ありがとうございます。3年目は、総括を私がまとめますので、先生方、簡単に今年度分、お願いします。あとは、豚の実験はいかがでしょうか？

岡崎：負荷した結果を、麻酔科関連の雑誌に論文を投稿したんですが、はねられました。今、追加で、プレシヨック状態にした豚に対して輸血するという方法で、あと数回やらせていただき、これらをまとめ、データを見て再投稿するか、検討するということです。3月中には終わる予定ですが、報告に間に合うかです。

田崎：わかりました。先生は、今年は研究班と日赤の基準で、症例を比較することを梶本さんとやっていただけだと思います。藤井先生は教育をテーマにお願いします。私もできるだけカルテを見て、輸血患者の臨床のデータを集め、まとめたいと思います。そんな感じで、3年目の報告をお願いします。それと、来年の2月、私も、支部例会を担当することになり、皆さんにもお願いしているわけですが、抄録を1月中旬までに提出いただければと思います。一般演題が集まっておりません。1月には集まると思いますが、それでも集まりが悪い場合は、先生方にもお願いすることもあるかもしれません。あとは、合同班会議、2月14日、感染研で行われますが、我々の班会議は行いません。時間のある先生方、ご参加お願いします。3回目の班会議はこれから日程を調整しますが、終了後、皆さんと慰労会でも行おうかと考えております。そんなことで3年間を締めくくりたいと思います。ところで、TRALI という言葉は、なくなるんでしょうか。ALI という言葉が外されて、ARDS mild, severe などと表現しているようですので、気になりました。桑野先生、いかがでしょう。

桑野：既に、そのような表現になっておりますが、TRALI については、わかりません。

田崎：ありがとうございます。塩野先生、何かご発言ありますか。

塩野：検体の件ですが、12月一杯で終わりにしようと思いますが、いかがでしょう。

田崎：中島さん、いかがですか。

中島：今回、まとめた時点以降に届けられた検体が、殆ど、東邦大からですが、男女合わせて約500検体あります。その内、女性に絞っても200件くらいはあります。

田崎：試薬はあるんですか。

中島：これまで頂きました試薬は殆ど使いきってます。これから200件を行うと、凄い額になります。

田崎：その200件を検討して、どのような意義が得られるかでしょうね。これまでの、結果を考えれば、200件をスクリーニングするより、寧ろ陽性血の輸血を受けた患者さんの検体の確保が重要ですよ。

中島：そうですね。どちらかというとも患者さんの検体を確保していただき、クロスをするなどのデータをとった方が、意味がありますよね。

田崎：過日、名取先生の話では、結構、severe な患者さんが多くて、検体の確保が大変であるとおっしゃってました。

塩野：検体を取れないことはないんですが、厳しい状態の方が多く、お亡くなりになられる方もいらっしやいます。お話しすれば、いただけるとは思いますが。では、輸血のサンプルはよろしいですか。

田崎：そうですね、そちらは。患者さんの検体の確保の方、大変でしょうが、患者さんの負担のないように、確保をお願いします。後は、いかがでしょう。なければ、今回は終了とします。有難うございました。

文責：田崎哲典

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 3 回班会議（会議録）

■日時：平成 27 年 3 月 27 日（金）、18 時 00 分～19 時 00 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、稲田英一、桑野和善、荒屋潤、塩野則次、藤井康彦
名取一彦、飯島毅彦、浜口功、佐竹正博、中島文明、梶本昌子

（敬称略）

<会議内容要約>

- 1) 研究班の事務連絡として、利益相反報告の提出、および、研究分担報告書の 4 月末日までの提出についてのお願いがあった。（資料①）
- 2) 研究班作成の TRALI / TACO ガイドラインとアルゴリズムについて、最終案が提示された。（資料②）
- 3) 輸血と呼吸障害について、以下の 3 点について、検討が行われた。
 - 3-1. 慈恵医大における輸血副作用（2014 年）の特徴... 症状別、製剤別頻度は全国の報告と概ね一致していた。（資料③）
 - 3-2. 血小板輸血前後の SpO₂ の検討... 統計学的有意差がみられた。（資料④）
 - 3-3. 白血球抗体を含む輸血と含まない輸血の臨床への影響... 単に抗体を含むだけでは、副作用との明瞭な関連を示すことは困難であった。（資料⑤）
- 4) 患者細胞を用いたクロスマッチ結果について報告があった。...ペーパークロスで陽性でも、実際に患者細胞を用いた場合、必ずしも陽性になるとは限らないことが判明した。（資料⑥）
- 5) 3 年目の総括、研究分担報告書について、各研究者のテーマの検討が行われた。（資料⑦）
- 6) その他として、資料⑧～⑪を基に、研究班の今後、実績の報告（論文化）などについて、意見が交わされた。

【会議の詳細】

田崎：診療等で遅れる先生方いらっしゃいますが、時間ですので、3年目第3回の班会議を始めます。お集まりいただきありがとうございます。今回は最後の班会議で、終了後懇親会を予定しておりますので、何とか1時間で終了したいと思います。まずは資料①、事務連絡です。利益相反報告につきましては、ほぼ全ての方が提出済と、研究支援課の轟さんから伺っておりますので、後は研究分担報告書の提出を4月末日までをお願いします。内容等の詳細については、会議の最後で相談させてください。

資料②は研究班の診断ガイドラインとアルゴリズムです。皆さんと何度も検討した結果ですので、ここでは改めて内容には触れませんが、今後は臨床に用いて、その意義を検証し、必要に応じて修正が必要かとは思いますが、ただ、気になりましたことは、確かにパブコメを輸血細胞治療学会HPにて求め、意見がなかったわけですが、周術期や救命においてはTACOが問題となりうることを考えますと、救急救命に携わる先生方など、更に広く意見を求めても良かったかなと思いましたが。岡崎先生に尋ねましたところ、今回はこれで良いのではとのことで、今後、適宜、改善したいと思います。

次に、資料③をご覧ください。慈恵医大の症状別輸血副作用の頻度です。2014年は計226件の報告があり、頻度では発疹・蕁麻疹が半分以上で、その他、血圧上昇や発熱、といった順になっております。呼吸困難は7件で、それほど報告件数としては多くはありません。その下が、使用した製剤別のバッグ数や単位数で、副作用の件数、頻度は、血小板が最も高く、2,940バッグの使用数において、135件の副作用ですから、4.59%となります。赤血球は6,360バッグ使用され、68件の報告数でしたので、1.07%でした。FFPは1,579バッグ、23件で、1.45%でした。これは、一般に報告されている製剤別の副作用頻度と、大きな乖離はないかと思いますが、浜口先生、いかがでしょう。

浜口：ほぼ、同じような数値かと思えます。

田崎：ありがとうございます。先生方がその症状を輸血副作用と認識するか否かにもよるかと思えますが、傾向として、大きな乖離はないと思えます。報告資料③は以上ですが。

岡崎：呼吸困難7例の原因製剤は。

田崎：大事なことですが、今、手元に資料がないので、後で報告いたします。

次に資料④です。血小板輸血後のSpO₂の変化で、慈恵医大693例と東邦大976例、合わせて1,669例の結果です。合同班会議の際も提示した資料で、単純に輸血前後の変化をみたわけですが、統計学的には、輸血後にSpO₂は下がる、と考えて良いのかと思えます。その下が、実際のSpO₂変化量と該当する患者数の棒グラフです。44.2%は輸血前後、まったく変わらなかったのですが、32.1%が低下し、逆に23.7%が上昇したという結果でした。次のページは、日赤中島さんからいただいた資料で、これも既にお示ししておりますが、601名の女性血小板献血者における、白血球抗体の保有率です。70例、11.6%が陽性で、多くはHLA class Iに対する抗体でした。その下が、年齢別の実人数と頻度で、年齢とともに頻度が高くなるのが改めて証明されました。次が、気になります抗体陽性血液の輸血とSpO₂の関係です。慈恵医大の症例のみですが、白血球抗体陽性の血小板を輸血された群と、陰性の群で、その前後のSpO₂に統計学的な有意差はみられませんでした。例数も少ないので、多くした場合に差が出るのか、別の要因があるのか、検討の余地はあろうかと思えます。その下の表は、前にも提示しました中島さんからの表で、ペーパークロスマッチの結果ですが、これに関しては、具体的に後で、患者細胞を用いた結果と合わせて、資料⑥でご説明いただくことにいたします。

次に資料⑤です。抗体陽性の血液を輸血された場合、何らかの症状、SpO₂の変化などがあったのかを、診療録で調べてみました。その前に、資料には患者さんの氏名やイニシャルは記されておきませんが、IDを削除し、先生方だけの資料として下さい。真ん中より左は白血球抗体スクリーニングで陽性となったドナーの情報で、性別、年齢、抗体の特異性などが記されております。赤は強陽性、黄色は中等度陽性、無色は弱陽性の検体です。右半分が患者さんの情報で、輸血時間、輸血前後のSpO₂の変化、副作用の有無などを記しました。HLA typing結果は、患者さんからICを得て新たに採血した血液で検査した結果と、既にHLA適合血小板などの使用の過程で検査済の結果を載せました。最初のページのJ-135ですが、強陽性の抗体を含む血小板輸血が

為されてます。抗体はいくつかの抗原に反応し、B52 に対しても反応しております。受血者は B52 を有してますが、輸血前後の SpO₂ に変化はなく、また診療録にも、「アレルギーなどの症状なく終了」と記されており、輸血による明らかな反応は確認されませんでした。

藤井：BMT 後と書いてある症例がありますが、auto でしょうか、allo でしょうか。

田崎：たぶん、allo かと思いますが、診療録に記載がありませんでした。（他施設で BMT を受けた場合も含め）先生の方で別に、HLA type は把握しているのかもしれませんが、カルテには記載がありませんでした。

藤井：要するに、調べられなかったということでしょうか。Broad な抗体のようですので、一致の可能性も高いと思いますが。

田崎：そうです。先生方に問い合わせるなどして、調べれば分かると思います。時間がなく、すみません。次のページの J-184 ですが、輸血後 39.8℃の発熱がありました。抗体の特異性と患者の HLA 型とに、関連はありませんでした。

中島：患者さんが抗体を持っていたのでは。

田崎：そうですね。ただ、現在、ドナーの白血球は除かれているわけですから…。頻度的にはどうでしょうか。

中島：ただ、完全に除かれているわけでもないのです。

藤井：今の、少ない白血球の混入では、発熱は出ないだろうという認識でしょうか。血小板に対する抗体や、あるいは保存中に蓄積したサイトカインの関与はあろうかと思いますが。

田崎：保存前白血球除去になってから、発熱副作用が減少したというのは、エビデンスとして正しいわけですね。いずれにしても、原因は分かりませんが、J-184 は血小板輸血で発熱がみられたという症例でした。J-246 も患者さんは HLA-A2 を有し、輸血には抗 HLA-A2 を含む血小板が使用されましたが、報告書に副作用の記載はありませんでした。J-66 が唯一、今回の検討で、抗体と患者さんの抗原が一致し、副作用を呈した症例でした。患者さんは HLA-A26 を有し、輸血された血小板にはこれに対する抗体が含まれておりました。カルテには、38.6℃の発熱、顔面や背部に発疹が見られ、ソルコーテフを使ったと記載してありました。以上のように、データは少なく、一部、不十分なところはありますが、抗体の特異性が患者の抗原と一致しても、必ずしも副作用が生ずるとは限らず、また、抗体を含む血小板輸血が行われても、多くは症状や SpO₂ に変化はないということが、現時点でのまとめかと思います。質問ありませんか。では、時間もないので、資料⑥をご覧ください。中島さんから頂いたレポートで、実際に凍結保存しておいた患者さんの細胞を用いたクロスマッチの結果です。では、ご説明をお願いします。

中島：6 列あります。患者さんの検体が確保され、HLT tying ができたものです。3 段のうち、一番上が前回提示したのですが、患者さんの HLA 型と、各抗原と反応するドナー抗体の強さ、抗体の特異性をみたものです。いわゆるペーパークロスマッチ段階の結果で、右の 2 列は BNV 3,000 以上を陽性としてますので、J-135 のドナー抗体は B52 に、J-66 は A26 に強く反応すると予想されました。この患者さんの細胞を凍結保存しておりましたので、後日、cell base assay をしようということで、下の 2 段にありますように、flowcytometry 法と日赤で開発した ICFA 法、antigen capture 法ですが、これで判定しましたところ、結論としては全て陰性ということになりました。最上段の LABScreen は microbeads を用いた検査で、感度は良いのですが、beads 上の変性した HLA が約 10%あるとされ、これと非特異的に反応するため、最上段のような強い反応となってしまうことが知られております。従って、最終的には cell base の反応結果が重要ではあります。なお、右から 2 番目の受血者 J-152 では、FCM 基準では陰性でしたが、1.9 と陽性に近い値ではありました。簡単ですが、以上です。

田崎：ありがとうございます。患者さんの細胞は凍結保存しておかれたのですが、その影響はないのでしょうか。

中島：ここに示した結果はサンプルと血清の反応ですが、勿論、血清や細胞の陽性コントロールをおき、反応するところと、反応しないところときちんとデータを取って、補正してあります。従って、assay 上の問題ではないと思います。

田崎：反応の強さと副作用の程度は、やはり相関するのでしょうか。

中島：それは岡崎先生がまとめた論文でも示されておりまして、特に TRALI に与している抗体では反応が強いことが判明しております。その場合の LABScreen の蛍光値は、軽く 10,000 は

超えるようです。

田崎：なるほど。それと、TRALI に関係しやすい抗体といいいますか、特異性は知られているのでしょうか。

中島：それに関しては、まだ十分には把握されておりません。

田崎：今回のデータからは、ペーパークロスマッチの陽性、陰性という結果と実際の臨床とは別と考えるとよいのでしょうか。

中島：まったく意味が無いというわけではないと思います。ひとつの状況証拠にはなるとは思います。ただ、やはり結論に言及できるまでには至らないと思います。

田崎：抗体があり、かつ一致しても、症状が出たり出なかったり、その辺が、やはり釈然としないわけで、これが例数が少ないためなのであれば、症例を増やして検討をすることしかないのかも知れませんが。

中島：抗体があつて、ヒットしているからといって、必ずしも副作用が生ずるとは限りません。患者さんの状態にもよりましょうし。

田崎：少なくとも TRALI を発症した症例においては、抗体の関与は約 4 割ということはいえるということでしょうか。

中島：約 4 割に抗体陽性の血液が輸血され、実際にヒットしていたのは、その約半数ということになります。

田崎：抗体陽性血液が必ずしも副作用に関与しないとすると、今回の結果が血液事業にどのような意味を持つのか、難しいところですが。少なくとも、副作用に関与した抗体の保有者はドナーから除外されると思います。現時点での日赤の陽性ドナーに対する考え方はどのようなになってますか。

中島：少なくとも強い抗体を持っているドナーは排除しようということで、色々検討はしているところですが、どのように絞り込んでいくかということが難しいところで、まだ足踏み状態です。

田崎：ありがとうございました。皆さんの方からご質問などありませんか。血液事業だけでなく、勿論、患者さんの副作用に絡んでくることですので、難しいとは思いますが。我々の今回の検討がドナー select や副作用の軽減に寄与できると良いのですが。私としては、可能ならもう少し、患者さんの検体を集めてみようかとは思っております。

藤井：抗体の評価、cut off 値の設定について、外国では、例えば TRALI の予防として、ある cut off 値を設けているなどということはありませんか。

中島：検査方法や目的で cut off 値も異なってきますし、ドナーの選択においては、明確には決まっております。欧米においても TRALI を予防するための cut off 値はないと思います。

田崎：今後の方針ですが、このまま行っても長いトンネルから抜け出せないような気がします。私としては、スタートの時点では、研究期間に何らかの新しい知見が得られるのではと思ってましたが、甘いものではなかったようです。

中島：相当に長い歳月をかけてやらないと難しいのではないかと思います。ただ、今回検討しました数百件の検体は、副作用のない集団からのデータですので、ノーマルコントロールとして考えると、意義が大きいと思います。

田崎：そうですね。血小板輸血前後の SpO₂ をチェックするという、単純な作業だけでも、それなりのデータが出るわけですから、通常の輸血で起こっている事をそのまま把握するということの重要性がわかります。何れにしろ、中島さん、佐竹先生や岡崎先生からのご意見をいただきながら、何らかの形でまとめたいと思います。

塩野：確かにこれは HLA 抗体陽性血小板輸血でも、症状は出なかったというデータですが、日赤の方で、副作用を生じた例では抗体がどうなのか、患者さんの HLA との一致率などは分かっていますか。

中島：発症例では抗体検出頻度は有意に高く、全ての患者さんの型が調べられているわけではありませんが、計算上、その半分はヒットするといえます。

飯島：私も、これはすごく意味のあるデータだと思います。これだけペーパークロスマッチで一致しているものが見つかったわけですが、臨床的に発症しないということは、所謂、two hit theory といえますか、何らかの他の修飾因子がないと発症しないということ推測することに繋がると

思います。

田崎：なるほど。診断名だけではなく、もう少し患者さんの背景を詳しく調べないとダメということかと思います。化学療法を受けるなど、何らかのダメージを受けたところでの輸血ですので。後は、担当医に患者さんの状況を聞くのも手かもしれませんね。同じ病名でも背景が異なりましようから。何れにしましても、先生方より良いコメントを頂きありがとうございました。時間も無いので、今年のテーマに移ります。資料⑦をご覧ください。今年は最後なので、総括報告書も作らねばなりません。それは、これまでの先生方の報告書をまとめて、私が行いますが、研究分担報告書は、提出いただかなくてはなりません。資料⑦に、各班員に4月末日までにレポートしていただきたいテーマ案を書いてみました。私は白血球抗体を含む血液製剤の輸血と副作用についてまとめてみたいと思います。既に藤井先生からは、「TRALI、TACOの分かりやすい教育資料の作成」というテーマで、報告書をいただいております。また、荒屋先生からも、先般、支部例会のシンポでご発表いただきました内容を「ALI/ARDSの最近の知見 一輸血関連ALIを中心に」というテーマでまとめていただき、提出いただいております。岡崎先生は、梶本さんと共に、研究班のガイドラインの意義を日赤の基準による評価と比較して、まとめていただくということでよいでしょうか。

岡崎：はい。支部例会などの資料を参考にまとめてみたいと思います。

田崎：今度の総会でもこのテーマが取り上げられてますので、宜しくお願いします。稲田先生は如何でしょうか。今回は症例を提示いただきましたが。

稲田：私ども、大学病院で何万という患者さんを扱っていて、そのデータからは「TACOはゼロ」なのです。結局どういうことかということ、心電図、CVP、エコーなど、モニターでしっかりと管理下された環境においてはTACOは起こりえないということなのではと思います。症例はICU以外で起こっているようです。そこで、研究班の診断基準について、私が考えていることは、この基準を海外に持っていった時に、通用するのかという問題です。今回の診断基準はかなり厳しいもので、特異度としては高いけれど、診断の感度としては落ちてくると考えますので、そのところの折り合いのつけかたが難しいと思います。海外では、輸血後12時間ないし24時間後もTACOと扱われている症例もありますので、その辺の扱い方も問題の一つと考えております。また、海外では、きっちりTACOというより、probably TACO、possibly TACOという、緩く、曖昧さを残す診断基準となっているようです。その辺を視点にまとめてみたいと思います。

田崎：有難うございます。今回の飯島先生のブタの実験からも明らかになりましたように、恐らくは健常な方に相当な輸血の負荷をかけても、そう簡単にはTACOは生じないというのが推測されます。逆に通常の輸血でもTACOが起こりうることは、つまり、輸血前の患者さんの状態の評価が重要ではないかということです。それも含めて把握できるかが難しいところで、確立したTACO以外をどのように拾うかが、感度の問題でもあると思います。その意味で、副作用が起こらぬよう、まずは輸血に当たっての基本を啓蒙しようというのも、研究班のガイドラインの目的であったかと思います。

稲田：ICUの患者さんの輸血と副作用の解析を難しくしているのは、例えば心臓の手術を受けた患者さんがいて、腎不全を合併している患者さんもいる。それらの中には更に、人工呼吸器でのサポートを受けている患者さんもいるなど、複雑で何らかの問題を抱えている方ばかりであるということです。

田崎：そうですね。呼吸障害においては、救済制度の適応も絡むので、更にややこしくなりますね。何れにしましても、研究班のガイドラインの問題点を臨床、及び世界基準の視点でまとめていただければと思います。大事なところなので、宜しくお願いします。塩野先生は、支部例会でご発表の、「急性冠動脈症候群（ACS）における輸血及びTACO」でよいでしょうか。

塩野：はい。

田崎：名取先生は、最も多くの血液を使用している診療科ですが、呼吸障害も余りないしレントゲンも殆ど撮らないということですから、今回の輸血前後のSpO₂のまとめでも良いですし、内科的輸血と副作用、及びその対応全般に言及していただいても結構です。

名取：教えていただきたいと思います。

田崎：はい。それと、中島さんからのこれまでの班会議に提出されたレポートですが、それらを報告書を掲載してよいでしょうか。後から再度、確認させていただきますが。

中島：はい。

飯島：私のところは。

田崎：先生に提出の義務はないのですが、もし、その後の実験結果について、ご提出可能なのであれば、お願いいたします。

飯島：いつまでですか。

田崎：4月30日までに頂けると有難いです。

その他の資料ですが、⑧は支部例会と総会のシンポのテーマです。⑨は学会 e-News に載せた稲田先生の作成されたポスターで、評判良く、ダウンロードして利用、啓蒙していただければと思います。⑩は会誌の open forum に投稿した研究班のガイドラインです。丁度、「医学のあゆみ」からの依頼原稿も TRALI / TACO がテーマでしたので、内容が重複しており、気になっております。「医学のあゆみ」の方は、図表が6つまででしたので、TRALI と TACO の診断基準などを表でまとめたものとし、会誌の方は図表が5つまででしたので、アルゴリズムでまとめました。形は違いますが、内容はほぼ同じですので、二重投稿とみなされるかもしれませんので、現在、査読中ですが、会誌の編集委員会に尋ねてみようかと思っております。資料⑩はその「医学のあゆみ」のテーマです。岡崎先生が編集された特集ですが、研究班の成果として、今度の研究報告書に転載したいと思い、雑誌編集室に問い合わせましたところ、著者に確認して了解されれば、OK とのことでした。岡崎先生、浜口先生、桑野先生、飯島先生、塩野先生、いかがでしょうか。各先生方、OK とのことですので、報告書に載せたいと思います。

岡崎：皆さん、有難うございました。

塩野：医学のあゆみと、分担報告書の内容が、かぶりますが。

田崎：問題ないでしょう。研究分担報告書の方は、業績の報告ですので、二重投稿ということにはならないと思います。寧ろ、先ほど申しました私の方が問題かもしれません。会誌の編集長に問い合わせてみます。せっかく皆さんと纏め上げたガイドラインであり、アルゴリズムですので。ただ、取り下げるべき、といわれればそれに従うしかありませんが。以上が私が準備した資料ですが、その他、先生方から何かご意見や提案などありませんでしょうか。なければ、これにて終了します。長い間、本当にありがとうございました。

以上

文責：田崎哲典

IV. 第139回 日本輸血・細胞治療
学会 関東甲信越支部例会

シンポジウム記録

第 139 回

日本輸血・細胞治療学会 関東甲信越支部例会

日時：平成 27 年 2 月 21 日(土) 午後 1 時 30 分～17 時 30 分

場所：タワーホール船堀（小ホール）

例会長：田崎哲典(東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部)

主催：日本輸血・細胞治療学会 関東甲信越支部

<シンポジウムプログラム>

16:15～17:30 シンポジウム

座長 稲田英一（順天堂大学 麻酔科学・ペインクリニック）

『TRALI / TACO の現状、最近の知見、診断基準の提案 —厚労省研究班報告—』

1. TRALI / TACO overview

岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部

2. TRALI / TACO に対する赤十字血液センターの取り組み

梶本昌子 日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課

3. ALI / ARDS の最近の知見 —輸血関連 ALI を視点に—

荒屋 潤 東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

4. 急性冠動脈症候群(ACS)における輸血および TACO

塩野則次 東邦大学医療センター大森病院 輸血部

5. 研究班作成の診断基準とアルゴリズム

田崎哲典 東京慈恵会医科大学附属病院 輸血部

— 討論 —

2015-02-21
第139回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会
シンポジウム

TRALI/TACOの現状、最新の知見、診断基準の提案
— 関東支部研究報告会 —

TRALI/TACO overview

東京大学
東京大学医学部附属病院輸血部 岡崎 仁

輸血副作用の診断項目表

項目	アレルギー反応 (発症)	TRALI	TACO	急性溶血性 反応	遅延性溶血性 反応	細菌感染症
発熱						
悪寒・起瘧						
熱感・痒み						
顔面赤・呼吸困難						
両肺・肺野陰影						
両肺・肺野陰影						
両肺・肺野陰影						
呼吸困難						
血圧低下						
浮腫・肺水腫						
動脈・静脈						
意識障害						
尿量減少						
赤痢血尿 (急性溶血)						
輸血開始後発症時間の目安	24時間以内	6時間以内	6時間以内	24時間以内	1~28日以内	4時間以内

■ 必須項目 ■ 除外項目

東京大学 4

SHOT report 2013 contents

2013 Shot Report Contents

1. Preface
2. Introduction of the Shot Hematology Reporting System ... Akira Nishida and Fumiko Kubota
3. Shot System and Organization ... Fumiko Kubota
4. Summary of Shot Frequency and Current Status ... Akira Nishida and Fumiko Kubota
5. Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
6. Analysis of Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) ... Akira Nishida and Fumiko Kubota
7. Analysis of Transfusion-Associated Acute Lung Injury (TRALI) ... Akira Nishida and Fumiko Kubota
8. Analysis of Transfusion-Associated Dyspnea (TAD) ... Akira Nishida and Fumiko Kubota
9. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
10. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
11. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
12. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
13. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
14. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
15. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
16. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
17. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
18. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
19. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
20. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
21. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
22. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
23. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota
24. Summary of Shot Frequency and Characteristics ... Fumiko Kubota

Pulmonary Complications

22. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)
23. Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO)
24. Transfusion-Associated Dyspnea (TAD)

東京大学 2

TRALI/TACO CXP シーマ

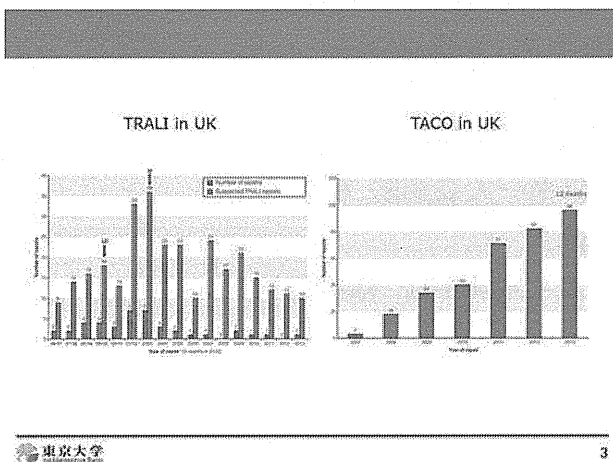
TRALI/ARDS

肺野陰影

TACO/心不全

心陰影拡大
胸水貯留
小葉間質陰影
肺門部血管影増強
Kerley's B line

東京大学 5



日赤に寄せられた副作用報告数と頻度

輸血製剤別副作用報告数(頻度) (2012年)

製剤	血小小板製剤	赤血球製剤*	血漿製剤
供給本数	821,680	3,472,160	993,670
副作用等	249件 (約1/ 3,400)	163件 (約1/ 21,000)	105件 (約1/ 9,500)
発熱反応	57件 (約1/ 14,000)	119件 (約1/ 29,000)	5件 (約1/ 200,000)
血圧低下	47件 (約1/ 48,000)	54件 (約1/ 64,000)	13件 (約1/ 76,000)
アナフィラキシー	96件 (約1/ 8,600)	28件 (約1/ 120,000)	24件 (約1/ 41,000)
アナフィラキシーショック	97件 (約1/ 8,500)	40件 (約1/ 87,000)	22件 (約1/ 45,000)
呼吸困難	56件 (約1/ 15,000)	61件 (約1/ 58,000)	26件 (約1/ 45,000)
TRALI	11件 (約1/ 820,000)	31件 (約1/ 1,280,000)	1件 (約1/ 990,000)
TACO	2件 (約1/ 410,000)	16件 (約1/ 220,000)	1件 (約1/ 990,000)
その他	37件 (約1/ 22,000)	67件 (約1/ 52,000)	57件 (約1/ 200,000)
計	609件 (約1/ 1,400)	891件 (約1/ 6,000)	249件 (約1/ 4,000)

東京大学 6

TRALI

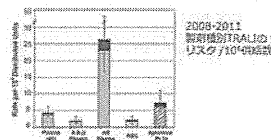
TRALI 残されたリスク

抗体依存性のTRALIについて

日本ではFFP-LR240はほぼ男性由来となったが、FFP-LR120, 480については対策が立てられていない。

日本でも海外でも血小板製剤については対策が遅れている。
AABBは2016年10月1日までに成分血小板製剤に対するTRALIのrisk-reductionの方策を導入することを勧告している。

AB型の血漿の「簡便な供給」のため女性由来のAB血漿を作らざるを得ず、アメリカ赤十字の試算ではリスクはA, B, Oに比べ14倍とされている。



AABB Association Bulletin #14-07, 2014
Eder et al. Transfusion 53:1442, 2013

TRALI リスク削減の方法

AABBの勧告では・・・

血漿製剤、成分血小板製剤、全血製剤は男性ドナー、及ぼ妊婦経験のない女性もしくは直近の妊娠後のHLA抗体検査が陰性とされたドナー由来とすること。

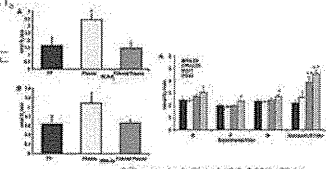
その他の方法について

SD処理血漿

血漿をプールするため抗体の力価が薄まるため、現在までTRALIの発症が報告されていない。

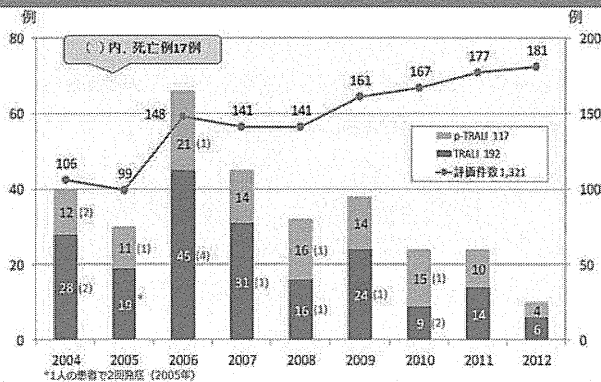
抗体除去フィルター

実験的に白血球除去フィルターに抗体除去機能をつけたものが開発されている。抗体だけでなく、Lipid priming activityの軽減効果もあり。



Silliman et al. Blood 123:3488, 2014

TRALI and possible TRALI (2004-2012)



possible TRALI is transfused ARDS?

2006-2009年のUCSFとMayo Clinicの輸血後低酸素血症の前方視的研究から派生した。control 163例とpTRALI 145例のnested case control study

TABLE 2. Multivariate model of recipient and transfusion risk factors for pTRALI by survey logistic analysis

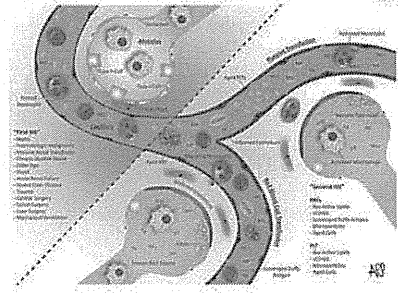
variable	OR	95% CI	P value	
Concomitant recipient factors, in addition to the ALE risk factors already temporally related to the onset of ALI	17.3	2.8	65	<0.001
Exposure to donor blood	4.2	1.97	19.8	0.0014
Duration of plasma vs. red-cell or platelet transfusion	4.6	2.0	10.7	<0.001
Fluid balance before transfusion, increments per liter	1.02	1.00	1.04	<0.001
Transfused plasma volume > 400 mL per unit of FFP prior to transfusion and before transfusion	0.47	0.08	2.7	0.39
Leak supply (transfusing)	0.77	0.06	7.7	0.82
Results of single additions of transfusion factors to the above multivariate model				
Presence of plasma or whole blood from female donor(s)	0.62	0.28	0.3	0.20
Number of units (only components) transfused during or within 6 hr of ALI	0.99	0.99	1.12	0.96
Number of RBC and whole blood units transfused during or within 6 hr of ALI	0.78	0.59	1.02	0.079

慢性アルコール中毒、習慣的喫煙、輸血前のショック、輸血前の輸液のプラスバランスが有意なリスク因子として抽出されたが、輸血に関連する有意な因子は抽出されなかった。

Toy et al. Transfusion 2014 on line

抗体非依存性TRALIに関して

患者側のリスク



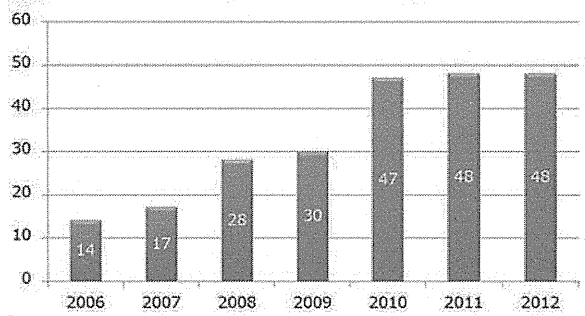
製剤のリスク

Fig. 1 Transfusion-associated circulatory overload (TACO) is characterized by acute or worsening respiratory distress within 6 hours of transfusion (some cases may occur up to 12 hours), with the following features: ...

Peters et al. Blood Reviews 29:51, 2015

日本におけるTACO発生状況 2006-2012

TACO (ISBT HV WP診断基準)



ARDSに対する新たな治療の試み

Mesenchymal Stem/Stromal Cells for ARDS Phase 1/2 trial START (Stem cells for ARDS Treatment) trial

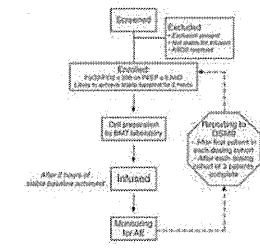
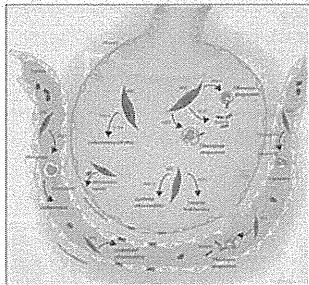


Figure 1 Flow diagram for the phase 1 component of the START trial.

Wilson et al. Lancet Respir Med 2:1016, 2015
Liu et al. Ann Intensive Care 4:22, 2014

TACO proposed revised definition (2014)

Transfusion-associated circulatory overload (TACO)

Cases of TACO are characterized by acute or worsening respiratory distress within 6 hours of transfusion (some cases may occur up to 12 hours), with the following features:

Primary features (主要特徴)

- Evidence of acute or worsening pulmonary edema with bilateral infiltrates. 両肺野の浸潤性の陰影の出現もしくは悪化
- An enlarged cardiac silhouette on chest imaging. 胸部X線に心影の拡大
- Evidence of fluid overload. Evidence of fluid overload could be a positive fluid balance; a response to diuretic therapy combined with clinical improvement. 水分過剰の証明

Features to support diagnostic ones (診断的証拠)

- Elevated BNP or NT-pro BNP to more than 1.5 times pretransfusion value (if available) 診断的証拠としてBNPやNT-proBNPの上昇
- Increase in mean arterial pressure (MAP = [(1/3 x diastolic) + systolic] / 2), or increased pulmonary wedge pressure. Typically the mean arterial pressure is raised, often with widened pulse pressure; however hypotension may occur (in cases of acute cardiac collapse). 平均動脈圧の上昇

Confirmed cases (definite/probable) should show at least two primary features or one in combination with two supportive features. Cases with only one primary feature (e.g. without chest imaging) may be reported as possible or probable TACO depending on supporting features.

In ICU patients who may be receiving positive pressure ventilation with varying degrees of PEEP (positive end expiratory pressure) pulmonary edema may be difficult to diagnose at higher levels of PEEP or indeed become apparent if PEEP is reduced or removed.

重症ICUで管理されている患者。

TACO

保存前白血球でTACOの頻度が減少?

TRALI

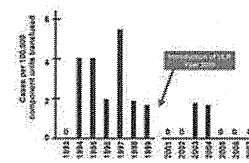


Fig. 1. The annual incidence of TRALI before 1993-1997 and after 2000-2007 (the introduction of universal leukoreduction (ULR) in the year 2000) is shown. No cases of TRALI were reported in 5 of the 7 years after the introduction of ULR, compared with only 1 of 7 years before the introduction of ULR in which cases of TRALI were not reported.

TACO

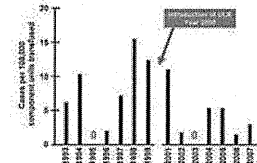


Fig. 2. The annual incidence of TACO before 1993-1997 and after 2000-2007 (the introduction of universal leukoreduction (ULR) in the year 2000) is shown. The incidence rate rose to 16 cases per 100,000 components transfused in 7 of the 7 years after the introduction of ULR, compared with only 2 of the 7 years before the introduction of ULR.

Blumberg et al. Transfusion 50:738, 2010

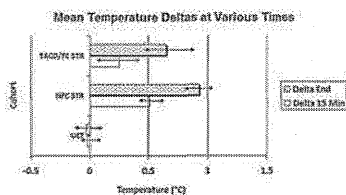


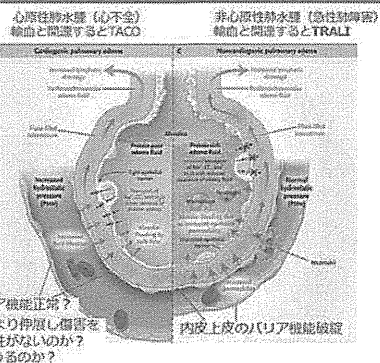
Fig. 2. Mean temperature deltas with 5% CI at select times during HT in various cohorts of patients receiving RBC transfusions. NCT = non-Blood challenge cohort; open bar = mean temperature at 15 minutes post transfusion; filled bar = mean temperature at end of transfusion. Lines with arrows represent the range of the 95% CI of the temperature deltas for the indicated cohorts at the select peritransfusion time points. All variable pairwise combinations tested were significant at $p < 0.05$ (see Table 4 in Andrejewski et al.¹⁶ for full details).

Andrejewski et al. Transfusion 53:2037, 2013

Acute Respiratory Distress Syndrome		
Timing	Within 1 week of a known clinical insult of new or worsening respiratory symptoms.	
Chest imaging (CXP or CT)	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules.	
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present.	
Oxygenation	Mild	Moderate
	200 mm Hg $< P_{aO_2} / F_{iO_2} \leq 300$ mm Hg with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O	100 mm Hg $< P_{aO_2} / F_{iO_2} \leq 200$ mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
		Severe
		$P_{aO_2} / F_{iO_2} \leq 100$ mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

心不全、水分過負荷だけでは説明できない呼吸不全。
→心不全、水分過負荷を除外はしていない。

JAMA 307:2526, 2012



TRALI・TACOの診断基準は、その副作用の性質上、臨床で迅速な対応を求められるため患者にとって有益なものとなる必要がある。

*TRALIに関しては現時点で有効な薬物治療が存在しないため、人工呼吸器の設定やECMOの適応を含め、適切な呼吸管理を行うことが重要である。診断基準は健康被害救済制度の適正な活用にとっても重要である。

*possible TRALIについては考え方を整理する時期に来ている。

*TACOはすべてが均一な病態でない可能性もあり、それぞれの患者に応じた対応が迫られ、臨床的に役立つ診断基準を作ることはかなり困難である。病態に対するさらなる基礎的・臨床的検討が必要と思われる。

TACOは単なる心不全とは異なる可能性

肺毛細血管の静水圧が上昇している場合は血管や白血球の浸透が軽度であっても肺水腫を引き起こす?

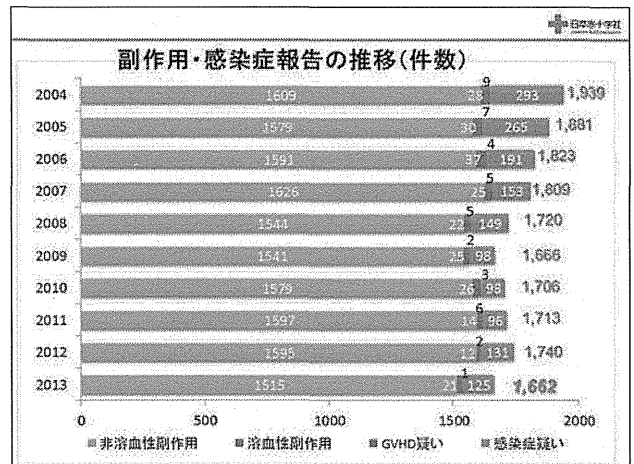
- *抗体の力価が低くてそれだけではTRALI様の病態を引き起こさない場合。
- *抗体非依存性TRALIの原因があり、それだけでは肺水腫を引き起こさない場合。



TRALI / TACOに対する 赤十字血液センターの取り組み

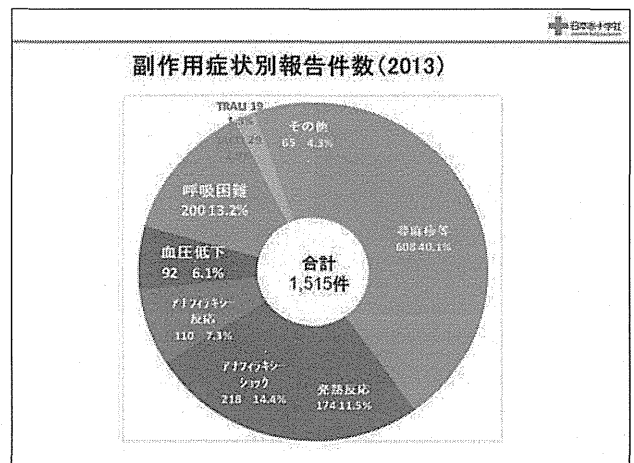
日本赤十字社
血液事業本部安全管理課
橋本 昌子

日本赤十字社
Nippon Red Cross Society



本日の内容

- I. 副作用、TRALI・TACOの発生状況
- II. 赤十字社によるTRALI対策



I. 副作用、TRALI、TACOの発生状況

輸血関連急性肺障害 (TRALI)

概念
輸血後6時間以内(多くは2時間以内)に急性の非心原性肺水腫を伴う呼吸困難を呈する重篤な非溶血性輸血副作用
適切な処置をしないと死亡する場合もある

診断基準(2004)

- > ALI(急性の肺障害)
 - ・急激に発症 ・低酸素血症
 - ・胸部X線上両側肺野の浸潤影
 - ・左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない
- > 輸血以前にALIがない
- > 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- > 時間的に関係のあるALIの危険因子が他に存在しない

危険因子

膿瘍、肺炎、有害物吸入、肺挫傷、溺水、重症敗血症、ショック、多発外傷、創傷、急性肺炎、心臓バイパス、薬物過剰投与

possible TRALI