

TRALI, TACO 鑑別診断のためのガイドライン

田崎 哲典¹⁾ 岡崎 仁²⁾ 稲田 英一³⁾ 桑野 和善⁴⁾ 荒屋 潤⁴⁾
 塩野 則次⁵⁾ 藤井 康彦⁶⁾ 浜口 功⁷⁾ 星 順隆⁸⁾ 飯島 毅彦⁹⁾
 名取 一彦¹⁰⁾ 相羽 恵介¹¹⁾ 矢野 真吾¹¹⁾ 長谷川智子¹⁾ 中島 文明¹²⁾
 梶本 昌子¹²⁾ 佐竹 正博¹²⁾

キーワード：輸血関連急性肺障害，輸血関連循環負荷

はじめに

呼吸障害を主訴とする輸血副作用の中でも特に、輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI) と輸血関連循環負荷 (transfusion-associated circulatory overload; TACO) は、治療や予防法が異なること、生物由来製品感染等被害救済制度の適応を巡って問題となりうることから、正しい鑑別が必要である。平成 24 年より厚生労働省の研究班が国内外の基準と整合性を有し、臨床的にも使いやすく、客観的な診断を可能とするガイドラインの策定を進めてきた。パブリックコメントを募り、日赤に報告された副作用例で検証するなどして数回の改変を経、最終案が完成した。

TACO 診断のためのガイドライン

1) 国際的診断基準が確定され難い背景

TRALI として日赤に報告された症例の中に、少なからず TACO と思われる症例が存在する¹⁾。「適正」から外れた輸血療法で発症したケースでは、基本的な知識不足が背景にあると考えられ、教育・啓蒙の重要性は

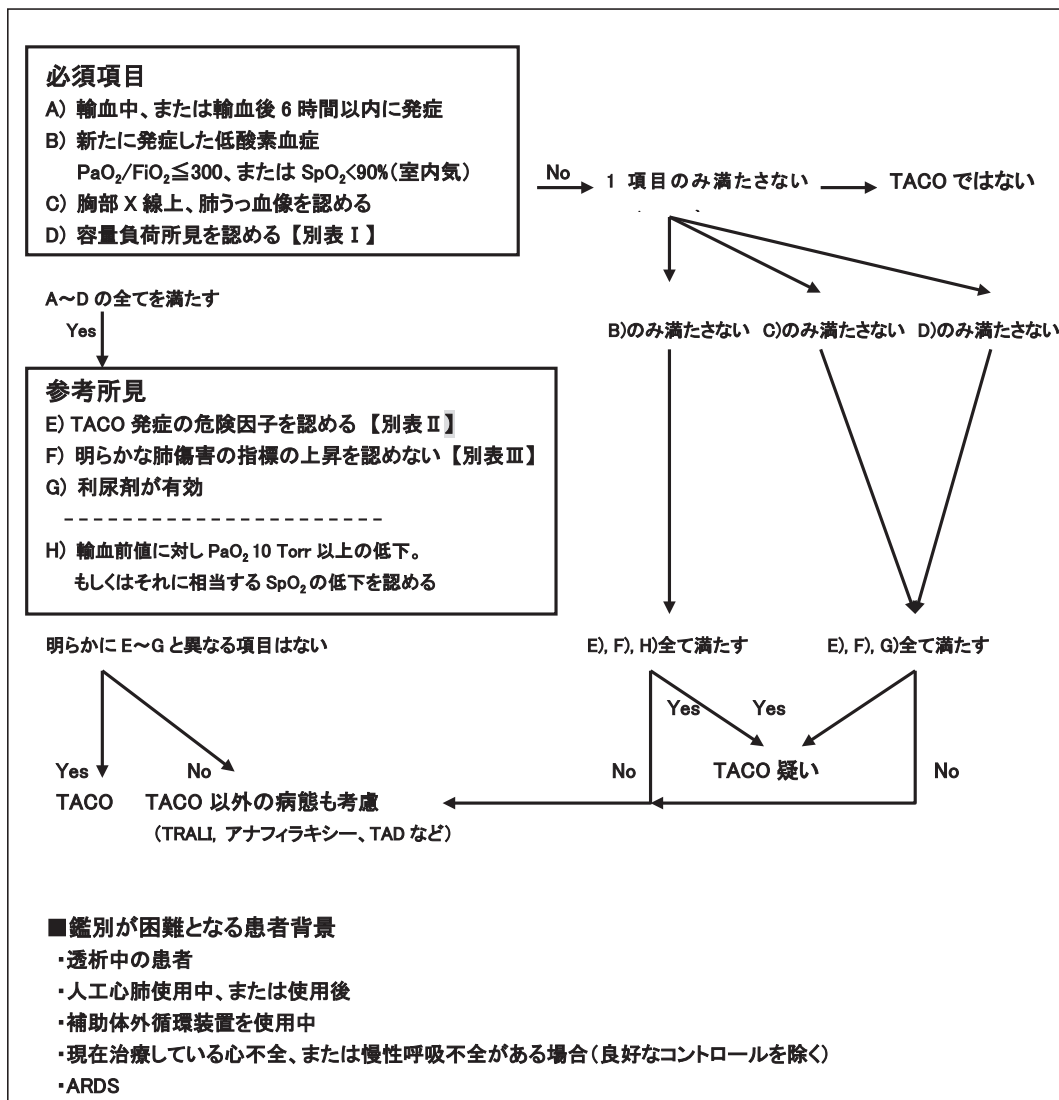
言わずもがなである。しかし、救命など、臨床的にクリティカルな状況での輸血は、情報が乏しい中で行われることから、評価が難しくなる。例えば、大量出血による循環血液量減少性ショックで搬送された患者に輸血をした場合を考えてみる。心肺機能が正常な成人であれば、急速輸血にも耐え、回復に向かうだろう。しかし、潜在的に心機能障害があったり、他院で大量に輸液が行われていれば、TACO のリスクは高まるし、仮にこれらの情報を事前に得て慎重に行っても、TACO は起こるかもしれない。これまで世界で発表された TACO の診断基準において、重要な症状や検査所見は概ね出尽くしており、後はその組み合わせであるが、雑然としていて、診断の絞り込みには使いづらい。上記のような患者背景が一因と思われるが、通常、TACO は著しい循環負荷が trigger の心不全とされていることから、これを核に他の項目も正しく重み付けし、客観性の高いガイドラインにする必要がある。

2) 研究班の TACO ガイドライン (案)

これまでに公表された TACO 診断基準の全てに共通した点は、急性呼吸不全、胸部 X 線写真所見、循環負

- 1) 東京慈恵会医科大学附属病院輸血部
- 2) 東京大学医学部附属病院輸血部
- 3) 順天堂大学麻酔科ペインクリニック
- 4) 東京慈恵会医科大学呼吸器内科
- 5) 東邦大学医療センター大森病院輸血部
- 6) 山口大学医学部附属病院輸血部
- 7) 国立感染症研究所血液安全性研究部
- 8) 国際医療福祉大学保険医療学部
- 9) 昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門
- 10) 東邦大学医療センター大森病院血液腫瘍科
- 11) 東京慈恵会医科大学腫瘍血液内科
- 12) 日本赤十字社血液事業本部

〔受付日：2015 年 3 月 10 日，受理日：2015 年 4 月 10 日〕



補足:【別表 I】容量負荷所見

【別表 II】TACO 発症危険因子

【別表 III】肺傷害の指標

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

「鑑別が困難となる患者背景」を有する例では、臨床、検査、画像所見等から、総合的に判断する。

図1 TACO 診断のガイドライン (アルゴリズム)

荷であり、日赤の基準はこれらに発症時間を加え、4項目を必須項目としている。研究班もこれらを必須項目とし、更に診断を補うための参考所見(4項目)を加え、ガイドライン(案)とした(図1)。特徴の第一は、TRALIとの鑑別に重要な容量負荷を客観的に評価するための表を、【別表I】としてまとめたことである(表1)。臨床所見5項目と検査所見5項目からなり、各所見中1項目以上、合計2項目以上を満たした場合、容量負荷所見ありとした。臨床所見には血圧、脈拍数、呼吸数など、ベッドサイドで観察可能な項目を入れ、検査所見には従来より重要性が指摘されていたBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)を入れた。第二は、必

須項目が全て揃わない場合でも、参考所見からTACOを疑うことを可能とした点であるが、その内の一つがTACO発症危険因子【別表II】である(表2)。輸血前の状態を正しく評価できれば、TACOの診断がより確かなものになる。また、肺傷害の指標【別表III】(表3)、利尿剤の有効性もTRALIとの鑑別に有用と考え、参考所見に入れた。第三は輸血中~後に心不全が生じてても、TACOとの鑑別困難な患者背景を5項目提示したことである。第四は評価をアルゴリズムで可能にしたことである(表1)。紙面の関係で図表の詳細は、平成26年度の報告書を参照されたい。

表1 容量負荷所見【別表I】

①臨床所見				
1. 血圧上昇 (収縮期血圧 30mmHg 以上)				
2. 頻脈 (成人: 100 回/分以上, 小児: 年齢による頻脈の定義に従う)				
3. 頸静脈の怒張				
4. 胸部聴診異常 (III 音)				
5. 呼吸窮迫症状 (過呼吸, かつ頻呼吸 (>20 回/min); 起坐呼吸; 咳)				
②検査所見				
1. BNP>200pg/ml, NT-proBNP>900pg/ml				
2. PCWP>18mmHg				
3. CVP>12cmH ₂ O				
4. 心臓超音波検査 (左心室径拡大, 収縮能低下, 下大静脈径拡大と呼吸性変動低下)				
5. CTR の拡大				
注1) ①臨床所見を1項目以上, ②検査所見を1項目以上, 合計2項目以上満たす場合, 容量負荷ありとする。				
注2) 発症前24時間の水分バランスが+2l以上あった場合, その後の輸血で心不全が顕在化した場合でもTACOとする。これは輸血前の患者の状態を全体的に評価することの重要性を認識してもらうためである。				
注3) 小児の頻脈				
	区分	参考値	頻脈	
	新生児	生後4週以内	130~145	160以上
	乳児	1歳未満	110~130	161以上
	幼児	1~5歳	90~110	110以上
	学童	6~15歳	80~90	90以上
	成人		60~100	100以上
注4) BNP (NT-proBNP) の上昇は輸血前値に比し, 輸血後に1.5倍以上の上昇を目安とする。				

TRALI の診断のためのガイドライン

1) 診断基準の変遷

心機能が正常で循環負荷がないにも関わらず, 輸血後に呼吸障害を呈する病態は1950年代から知られていたが, TRALI との用語が初めて使用されたのは1983年 (Popovsky ら) である。1990年, Szazama らはFDA (米国食品医薬品局) に報告された過去10年間の輸血関連死をまとめ, ALI が ABO 型違い輸血に次いで, 2番目に重要な原因であることを示した。ただ, 当時はコンセンサスの得られた診断基準がなく, 臨床側の認識も低かったことから, 正確な頻度や予後は不明であった。ようやく2004年, カナダのトロントで行われた consensus conference で診断基準が策定され, TRALI の世界的な情報の収集が本格化した。なお, TRALI は輸血を trigger とする ALI であるが, 2011年, 欧州集中治療医学会の提案で, ALI/ARDS (急性呼吸窮迫症候群) は, ARDS mild, moderate, severe の3群に分類され, ALI の用語は廃されることになった (Berlin definition)²⁾。但し, これにより TRALI の呼称も変わるのかは不明である。

2) 研究班による TRALI 診断基準の補足 (案)

TRALI に関する研究班のガイドラインも, トロント

表2 TACO 発症危険因子【別表II】

■輸血前患者評価	
①年齢	: 3歳以下, または70歳以上
②輸血前の水分バランス	: 輸血前24時間以内の水分バランス+2l以上
③左室機能評価	
③-1.	慢性心不全 (BNP>200pg/ml), または急性心筋梗塞後 (4週間以内)
③-2.	胸部 X 線 (輸血前8時間以内) で心拡大, または胸水貯留
③-3.	心臓超音波検査 (左心室径拡大, 収縮能低下, 下大静脈径拡大と呼吸性変動低下)
④腎機能評価	: eGFR の高度以上の低下 (eGFR が29以下)
■輸血状況の評価	
⑤輸血速度	: >5ml/kg/hr
注1) ①~⑤すべての各項目に対して (③は1~3それぞれに), 1ポイントとし (計7ポイント), 合計ポイントによる TACO のリスクは, 0ポイント (無), 1ポイント (軽度), 2~3ポイント (中等度), 4ポイント以上 (高度) とする。中等度 (2ポイント) 以上を危険因子ありとする。	
注2) ⑤は活動性出血が無い場合とする。	

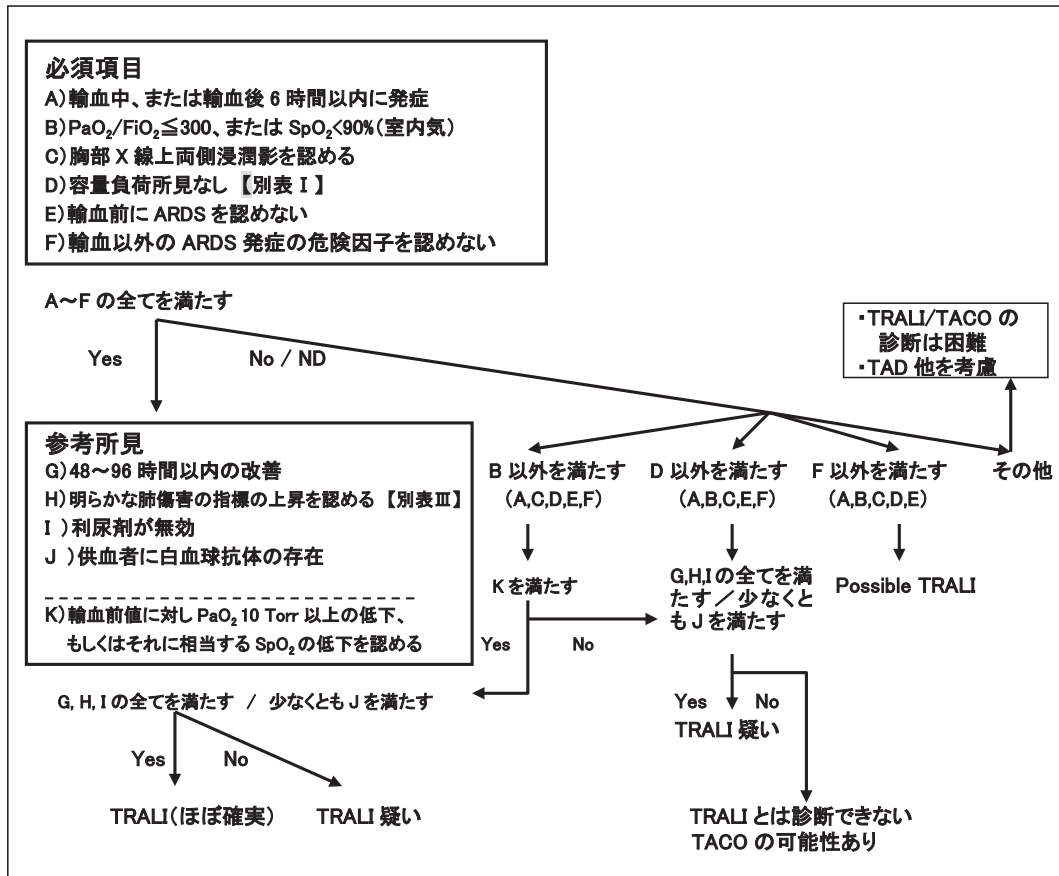
表3 肺傷害の指標【別表III】

①炎症	: 発熱, CRP, WBC の上昇
②肺上皮細胞傷害の指標	: SP-D 及び KL-6 の上昇
注1) 臨床では発熱や CRP, WBC の上昇が重要である (他項は未検査のことが多い)。	
注2) 肺傷害の有無は, ①~②を総合して評価し, 明らかな上昇がない場合, TACO を支持する。	

の TRALI 診断基準を必須項目とした (図2)。特徴の第一は, 上述の如く, 容量負荷所見の有無を客観的に評価するための表を【別表I】としてまとめたことである。第二は TRALI の診断レベルを上げるために, 5項目からなる参考所見を設けたことである。中でも供血者の白血球抗体の有無は重要な要素であり, 必須項目を満たし, 抗体陽性血が輸血された場合, TRALI はほぼ確実とした。その他, 肺傷害の有無を推定するための指標【別表III】、症状改善までの時間, 利尿剤の有効性などを参考所見として入れた。第三は, 仮に必須項目が全て揃わない場合でも, 参考所見の組み合わせで, ある程度診断がつくように工夫したことである。例えば呼吸不全の指標である P/F 値が測定できない場合, 「輸血前値に対し PaO₂ 10Torr 以上の低下, もしくはそれに相当する SpO₂ の低下 (室内気では5%以上の低下が目安)」が満たされれば, TRALI 疑いとした。第四はこれらがアルゴリズムで判断できるようにしたことである。

研究班のガイドラインの評価

2014年7月以降, 日赤に報告された TRALI 疑いの75症例を日赤の診断基準で評価後, 研究班のガイドライン (初案) で評価し, 結果を比較した。TRALI possible-



ARDS 発症の危険因子

直接的肺傷害	間接的肺傷害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物質吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

補足:【別表 I】容量負荷所見

【別表 III】肺傷害の指標

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

ND(not determined)

J) は、供血者の白血球抗体の特異性が受血者の抗原と一致することが望ましい。

図2 TRALI 診断のガイドライン (アルゴリズム)

TRALI については、両者ともトロントの TRALI 診断基準を基本としており、概ね一致していた。しかし、日赤の診断基準で TACO と評価された 20 例中、13 例は研究班でも TACO とされたが、7 例はその他となった。主な理由として、研究班が表 2(【別表 I】)で循環負荷無と判定し、TACO 以外を呼吸障害の機序として想定した症例を、日赤では諸種の情報(年齢、基礎疾患、輸血速度など)から、総合的に TACO と判定したことである。また研究班でも循環負荷有と判定したが、白血球抗体陽性の輸血が行われたことなどから、最終的

には TACO とは判定されなかった例もあった。その他、日赤ではもともと心不全の悪化による肺水腫と判定した 4 例に対し、研究班では TACO と判定された。そこで、容量負荷の基準である【別表 I】を改め、また容量負荷有と判断された場合は、参考所見のみで容易に TRALI の方向に進まぬよう、研究班のガイドラインを修正した。

ところで TACO は循環過剰負荷が特徴とはいえ、上述の如く、TRALI 同様、通常の輸血療法でも発症する可能性がある。即ち、TACO の診断の難しさは、患者

毎に「負荷」の意味が医学的に相対的で、それが社会的な被害救済制度とも繋がっていることである。従って「輸血による呼吸障害」が生じた場合、先ずは TRALI の基準を当てはめてみるのが先で、TACO の基準はその次が良い。また、患者情報不足が誤判定に繋がることがあり、輸血によると思われる呼吸障害が生じた場合、医師は後からの評価にも耐えうる臨床・検査情報の収集と記録を抜かりなく行っておくことが必要である。

適正輸血の評価

「輸血療法の実施に関する指針」に沿って輸血を行っても、心不全症状を呈することがありうる。TRALI、アナフィラキシーなどが否定され、臨床所見、経過、検査結果から TACO が疑われる場合、それを全て不適切な輸血療法と断じて良いであろうか。近年、高齢者の心不全の原因として拡張障害が指摘されているが、TACO がこのような潜在的な心機能障害患者に起こり易いとすれば、事前の把握は困難であり、これを輸血過誤と決めつけるのは早計であろう。とはいえ、輸血前の患者状態を正しく評価することは、輸血療法の基本であるから、TACO の予防に【別表 II】が役立つと思われる。

また、【別表 II】は TACO と判断した場合でも、その輸血療法が適切な範囲であったか否かを評価する指標として使えるかもしれない。例えば、既に輸液などで過大な負荷がかかっていたら TACO 危険因子レベルが高く、より慎重な輸血が求められていたわけであり、通常輸血を行って心不全が生じた場合でも、適切な輸血とは評価されない可能性がある。しかし、輸血前の TACO 危険因子レベルが低く、循環負荷もない場合、通常輸血で生じた心不全は不可避であったといえる。何れにしても、今回の研究班のガイドラインは TRALI と TACO の鑑別のみならず、patient safety の観点で適正輸血の啓蒙という意味も込めて策定された。また、このような病態を不安視する余り、必要な患者に必要な輸血が行われなくなるような事態も避けねばならないことを付記した。

まとめ

TRALI の診断基準はほぼ確立している。しかし、TACO は未だコンセンサスの得られた基準はなく、TACO と判断された場合は不適切な輸血とされ、被害救済制度の適用から外れる可能性がある。従って、両者を鑑別する有用性の高いガイドラインが必要であるが、循環過負荷は受血者の心機能から見た場合、相対的なものであり、通常輸血でも TACO は生じうるから、診断が困難な場合も少なくない。研究班では、ガイドラインに必須項目だけでなくそれを補足するための参考所見を設け、またアルゴリズムで示すなどして、できるだけ客観性にとみ、正しい鑑別診断が可能ないようにした。また、発症した場合、診断のみならず、輸血前の患者状態の把握にも有用ようにした。その意味で、研究班のガイドラインは適切な輸血療法を啓蒙している、ともいえる。但し、これらが機能するには正しい、十分な患者情報の収集がカギである。情報不足では、方向性を間違える。そして最終的な診断はやはり医師自身が、臨床と検査結果等から、ガイドラインの結果と矛盾しないことを確認した上で行うことが必要である。今後は更に症例を重ね、臨床の現場で使用されていく過程で修正し、ガイドラインが少しでも両者の鑑別診断、治療に役立つよう努めたい。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：このガイドライン策定は、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)研究代表者 田崎哲典、により行われた。

文献

- 1) 岡崎 仁：輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究。平成 25 年度総括・分担研究報告書，2014，26—40。
- 2) Ranieri VM, et al: JAMA, 307: 2526—2533, 2012.

A GUIDELINE FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TRALI AND TACO

*Tetsunori Tasaki*¹⁾, *Hitoshi Okazaki*²⁾, *Eiichi Inada*³⁾, *Kazuyoshi Kuwano*⁴⁾, *Jun Araya*⁴⁾,
*Noritsugu Shiono*⁵⁾, *Yasuhiko Fujii*⁶⁾, *Isao Hamaguchi*⁷⁾, *Yasutaka Hoshi*⁸⁾, *Takehiko Iijima*⁹⁾,
*Kazuhiko Natori*¹⁰⁾, *Keisuke Aiba*¹¹⁾, *Shingo Yano*¹¹⁾, *Tomoko Hasegawa*¹⁾,
*Humiaki Nakajima*¹²⁾, *Syoko Kajimoto*¹²⁾ and *Masahiro Satake*¹²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Tokyo Jikei University Hospital

²⁾Department of Blood Transfusion, The University of Tokyo Hospital

³⁾Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Juntendo Medical School

⁴⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

⁵⁾Division of Blood Transfusion, Toho University Medical Center, Omori Hospital

⁶⁾Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital

⁷⁾Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases

⁸⁾International University of Health and Welfare

⁹⁾Department of Perioperative Medicine, Division of Anesthesiology, Showa University, School of Dentistry

¹⁰⁾Division of Haematology and Oncology, Department of Medicine, Toho University Medical Centre

¹¹⁾Division of Clinical Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

¹²⁾Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society

Keywords:

Transfusion-related Acute Lung Injury, Transfusion-associated Circulatory Overload

©2015 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://yuketsu.jstmct.or.jp/>