


【スライド2】

利益相反はありません。

第24回 東京都輸血療法研究会
利益相反の開示
筆頭著者名：岡崎 仁

**私の今回の演題に関連して、
開示すべき利益相反はありません。**

【スライド3】



輸血副反応

輸血副反応ですが、このように海外の国際輸血学会のシエーマでは、このAdverse Eventというものの中にはAdverse Reaction、Incident、Near Miss全部含まれていて、こういうものを一括してAdverse Eventというような概念となっております。国際分類では感染性の副反応と溶血性の輸血副反応、それから非溶血性の輸血副反応というような分け方をしているので、日本でもこのような分け方を今後やっていくべきかと思っています。

【スライド4】

輸血副反応（Transfusion Reaction）

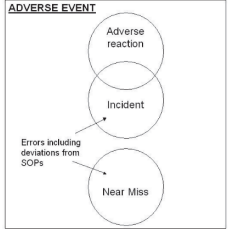
右に示す国際輸血学会のシエーマでは Adverse Eventの中に、Adverse ReactionとIncident（この両者は重なる部分がある）および、Near Missが含まれるという概念

従来、輸血の副反応は輸血を行った時間との関係で即時型と遅延型の区別をされ、その機序の違いから免疫学的と非免疫学的と区別されていた。

国際分類では下記のように分類されている

- ・感染性副反応
- ・溶血性輸血副反応（即時型と遅延型）
- ・非溶血性輸血副反応

ADVERSE EVENT



【スライド5】

診断項目表、昔作ったものですが、TRALIとTACO、多少重なる部分があって非常に判別が難しいということで、本日の話を聞いていただければと思います。

輸血副反応の診断項目表

項目	アレルギー反応 (重症)	TRALI	TACO	急性溶血性反応	遅発性溶血性反応	細菌感染症
発熱						
悪寒・戦慄						
熱感・ほてり						
掻痒感・かゆみ						
発赤・顔面紅潮						
発疹・荨麻疹						
呼吸困難						
嘔気・嘔吐						
胸痛・腰痛・腰部疼痛						
頭痛・眩暈感						
血圧低下						
血圧上昇						
動悸・頻脈						
血管痛						
意識障害						
赤褐色尿 (血色素尿)						
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

【スライド6】

日赤では、2021年にTRALI、TACOの評価基準を変えました。TRALIの診断基準がType I、Type II というふうに変ったこと、それからTACOの国際基準がこのようになってくることから、少しこの評価基準に基づいて今、日赤に上がってくる呼吸困難症例を評価しております。

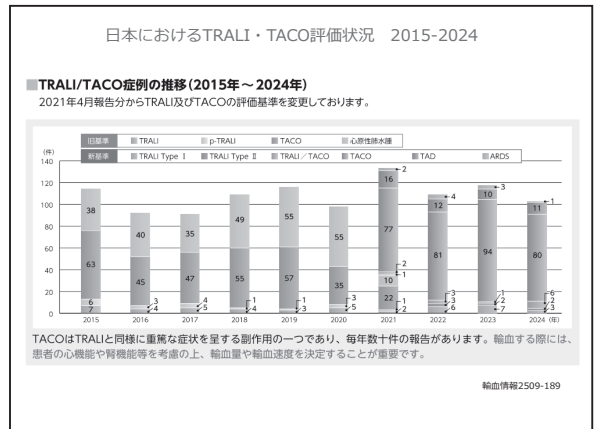
TRALI/TACOの評価基準 (日本赤十字社)

輸血関連急性呼吸障害 (TRALI)	a. i. 急性発症 ii. 低酸素血症 (P/F ≤ 300 または SpO ₂ < 90% (room air)) iii. 肺野上部肺野水腫の明らかな証拠 iv. 腎臓は、概算入腎量、概算出力、または尿量で、LAH の証拠がない、または LAH が存在する場合は、低酸素血症の主な原因ではないと判断される b. 輸血中または輸血直後に発症 c. ARDS の血漿因子との時間的関係なし 【現行の TRALI と同等】
TRALI Type II	a. TRALI Type I のカテゴリー a 及び b に記載されている発症 b. 輸血前 12 時間の安定した呼吸状態 (輸血前から ARDS 危険因子が存在していたが、輸血 12 時間前からの呼吸機能が安定していた状態) 【現行の p-TRALI が含まれる】
TRALI/TACO	TRALI と TACO が両方関与している、または TRALI と TACO の区別ができない a. 急性または悪化している呼吸不全の証拠 b. 急性または悪化した肺水腫の証拠 c. 心血管系の変化を示す証拠 d. 体液過剰の証拠 e. 血清 NT-proBNP の上昇 (a または b 及び c を満たし、c → e を含む 3 つ以上当てはまる) 【現行の TACO 及び除外項目に該当するため TACO と評価される場合あり】
輸血関連循環超過症候群 (TACO)	a. 急性または悪化している呼吸不全の証拠 b. 急性または悪化した肺水腫の証拠 c. 心血管系の変化を示す証拠 d. 体液過剰の証拠 e. 血清 NT-proBNP の上昇 (a または b 及び c を満たし、c → e を含む 3 つ以上当てはまる) 【現行の TACO 及び除外項目に該当するため TACO と評価される場合あり】
急性呼吸器症候群 (ARDS)	輸血前からあった ARDS の悪化
輸血関連呼吸困難 (TAD)	主に輸血後 6 時間を超えて発症した肺水腫等
その他	上記以外

https://www.jrc.or.jp/mr/reaction/non_hemolytic/trali_taco/

【スライド7】

これが2015年から2024年のTRALI、TACOの評価のグラフですが、大体重篤な副作用で呼吸困難を呈するようなものは100件近く報告されていて、ここで(2021年)診断基準が変わったのですが、この緑と紫の部分が循環器、いわゆる心不全みたいなものと考えていただければいいと思います。TRALIに関しては、前から対策が取られてきたので減ってきてはいるのですが、年間10例ぐらいあるかないかという感じになっています。



【スライド8】

死亡例だけ集めたものですが、アメリカでもここ数年はTRALIとTACOに関しては、TRALIがTACOの半分ぐらいです。そうするとやはり臨床的に重要なのはTACOのほうがかなと思われるわけです。

アメリカFDAにおける2018-2022年度の輸血関連死亡症例数

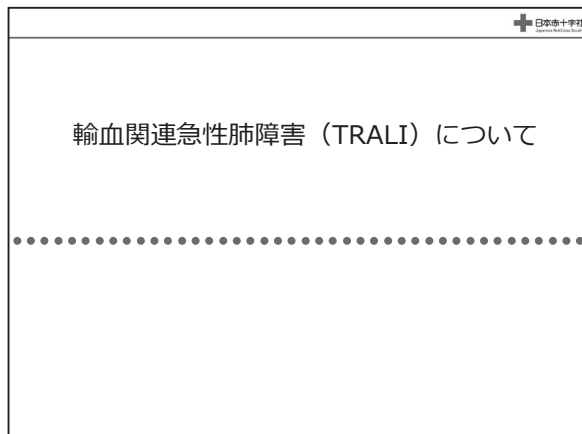
Table 3: Transfusion-Associated Fatalities by Complication, FY2018 – FY2022

Complication	FY18 No.	FY18 %	FY19 No.	FY19 %	FY20 No.	FY20 %	FY21 No.	FY21 %	FY22 No.	FY22 %	Total No.	Total %
Anaphylaxis	2	6%	2	5%	6	21%	4	10%	4	13%	18	10%
Contamination	7	23%	1	2%	4	14%	5	12%	1	3%	18	10%
HTR (ABO)	2	6%	4	9%	2	7%	5	12%	0	0%	13	8%
HTR (Non-ABO)	4	13%	11	25%	2	7%	2	5%	6	20%	25	14%
TACO	12	39%	12	27%	8	27%	15	36%	13	44%	60	34%
TRALI	4	13%	12	27%	6	21%	7	16%	3	10%	32	18%
Transfusion Reaction, Type Not Determined	0	0%	2	5%	1	3%	3	7%	2	7%	8	5%
Other	0	0%	0	0%	0	0%	1	2%	1	3%	2	1%
Total	31		44		29		42		30		176	

Note: FY2018-FY2022 only includes cases with an imputability of definite, probable, or possible
*FY2018-FY2022 numbers combine both TRALI and Possible TRALI cases

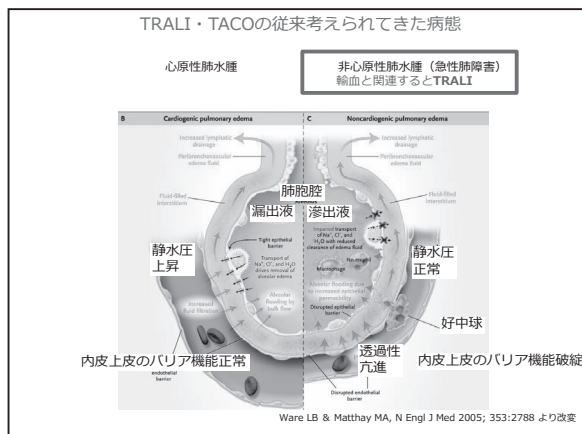
【スライド9】

まずTRALIについて。



【スライド10】

これは昔から出している図ですが、いわゆる非心原性の肺水腫なので、内皮細胞の透過性の亢進が主体であって、いわゆるこの静水圧というようなものは上がっていないということがありまして、特に内皮細胞の炎症などによって、この透過性が高まるというのがTRALIの特徴であります。



【スライド 11】

診断基準は2019年にType I、Type IIに変更がありました。Type Iは昔のTRALIと変わらないのですが、Type IIのほうに少し変更がありました。ARDSの危険因子を持つ患者、またはPaO₂/FiO₂が200~300のmild ARDSの患者で輸血後に悪化した場合というのが付け加わりました。昔はPossible TRALIと呼ばれていたものに変更があったということです。あと輸血前12時間の安定した呼吸状態というのも加わって、相変わらず危険因子は存在するというものをType IIと呼んでおります。

TRALIの診断基準

TRALI type I ARDSの危険因子を持たない患者で下記を満たす。

- a. i. 急激に発症
- ii. 低酸素血症 PaO₂/FiO₂ ≤ 300 または SpO₂ < 90% (room air)
- iii. 胸部X線、CT、エコー上、両側肺水腫
- iv. 左房圧上昇 (LAH) の証拠がなし。LAHがあってもそれが低酸素の主原因ではない

b. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症

c. 時間的に関係のある輸血以外のARDSの危険因子がない

TRALI type II ARDSの危険因子を持つ患者、またはPaO₂/FiO₂ 200-300のmild ARDSの患者で輸血により悪化した場合。

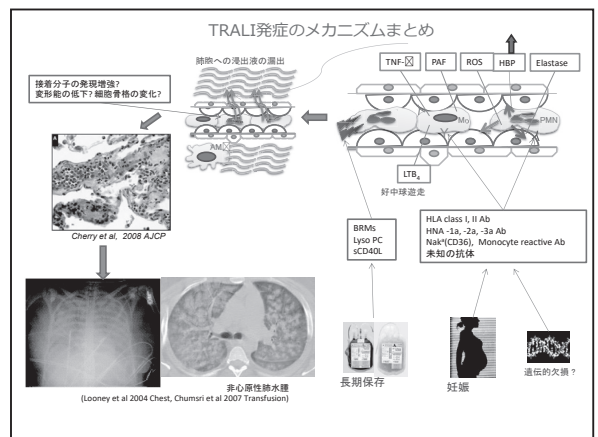
- a. type I の a.b.
- b. 輸血前12時間の安定した呼吸状態 (下記の危険因子は存在していたが)

ALIの危険因子	Direct injury	Indirect injury
	Pneumonia (肺炎)	Non-pulmonary sepsis (肺以外の感染症)
	Aspiration of gastric contents (嘔吐)	Major trauma (重大傷)
	Skeletal injury (骨折)	Neurotrauma (脳傷)
	Pulmonary contusion (肺挫傷)	Severe Burns (重度火傷)
	Pulmonary embolism (肺塞栓)	Non-Cardiogenic shock (非心原性ショック)
	Pulmonary vasculitis (肺血管炎)	Drug overdose (過量薬物投与)
	Drowning (溺死)	

Vlaar et al. Transfusion 59:2465, 2019

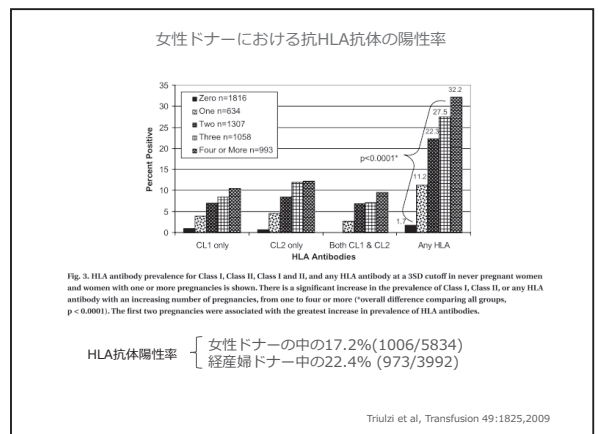
【スライド 12】

発症のメカニズムは、昔から同じような図を出しているのですが、HLAクラス I 抗体、クラス II 抗体、それからHNA抗体などが、妊娠・出産した女性の体の中でできて、その血液が抗体と一緒に血管の中に入って、最近では血管内皮細胞が炎症の主な主体だといわれています。後で少し実験データとかも見せますけれど、補体の活性化がやはりキーになっているのではないかと思います。



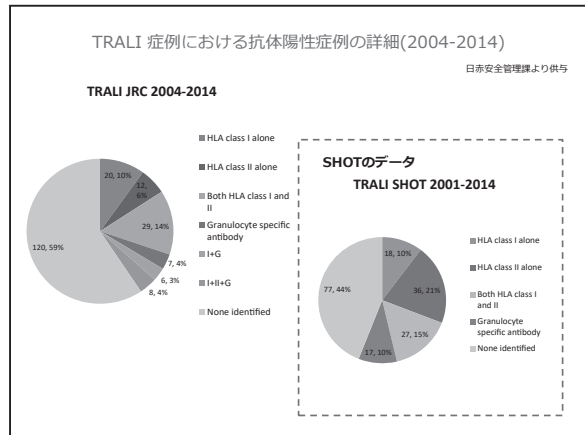
【スライド 13】

女性ドナーにおけるHLA抗体の陽性率ですが、経産婦のドナーの中だと大体4分の1ぐらい、2割から2割5分ぐらいの人の中にこの抗体があるということで、一見正常に思われる方の中でもこういう抗体を持っている方はいらっしゃるということでもあります。



【スライド 14】

TRALIにおける抗体陽性率の詳細というのは、SHOTのデータは少し抗体陽性率が高いのですが、日本のデータはずいぶん昔TRALIとTACOの判別があまり難しくできなかった時のデータもあるので、大体同じようなものだと考えていますが、HLA抗体、HNA抗体の陽性のドナーさんから得られた血液を投与した場合にTRALIが起きるのが大体TRALIの症例の半数ぐらいとなっております。



【スライド 15】

TRALIの主な原因としていわれているのが、HLAクラス I 抗体、クラス II 抗体、それからHNAの1a, 1b, 3aが主なものです。あとは最近CD36(Nak^a)抗体とかもTRALIの原因になるといわれています。そして組み合わせの種類の問題として、ドナーに抗体がある場合だけではなく、患者側に抗体がある場合も起きることがあるといわれていますので、症例としては珍しいと思います。

TRALIの原因となる抗体の種類

抗体の種類

- HLA抗体 HLA class I, HLA class II
- 顆粒球抗体 HNA -1a,-1b : CD16b=FcRγIIIb
HNA -2 : CD177
HNA -3a : CTL2
- その他 CD36(Nak^a)
- 単球抗体、特異性不明の抗白血球抗体など

組み合わせの種類

- ドナーに抗体がある場合 : 患者の白血球と反応
- 患者に抗体がある場合 : ドナーの残存白血球と反応(reverse TRALI)
- 複数のドナー間での不適合がある場合 : ドナー間での抗原抗体反応

保存前白血球除去により現在ほとんど考えなくてよいと考えられているが、患者のHLA抗体によりTRALIが起きたという報告もある。
Two Cases of Transfusion-related Acute Lung Injury Triggered by HLA and Anti-HLA Antibody Reaction. Lee et al. J Korean Med Sci 25:1398,2010
新たな機序として可溶性の好中球の表面上のCD177がproteinase 3とcomplexを作り、内皮細胞上のPECAM-1と結合し、活性酸素の産生を介して内皮細胞の透過性を増加する多量分子モデルも報告されている。
Transfusion of antigens to preimmunized recipients: a new mechanism in TRALI Bayat et al. Blood advances 5:3975,2021

【スライド 16】

抗体依存性のTRALIの動物モデルが最初にできたのが2006年ですが、マウスにMHCクラス I のモノクローナル抗体を注射したところTRALIができたといわれています。この34-1-2Sという抗体が非常に強力にTRALIを引き起こすのでこれしか使われておりません。

抗体依存性のTRALI動物モデル Mouse MHC class I mAb

●In Vivo Model (Immunological mechanism)

Mouse model

BLAB/c (H2 K^d) マウスに H2 K^d mAb (Anti-MHC class I mAb, 34-1-2S) を 4.5mg/kg i.v. injection.

↓

Acute lung injury, 2hrで50%のマウスが死亡, 末梢好中球数減少。

Lung histology (WT)

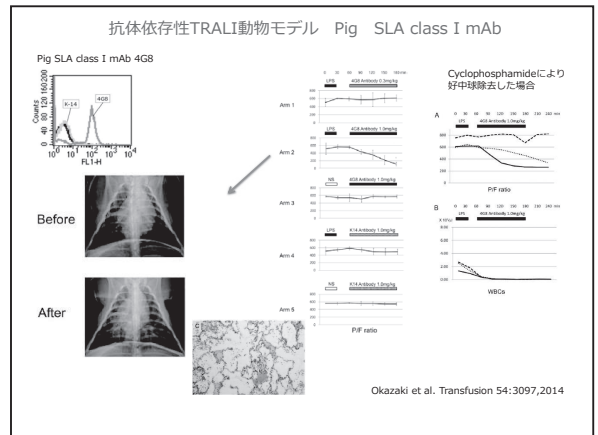
A B

A: control
B: MHC I Ab

Looney et al. J Clin Invest 116:1615,2006

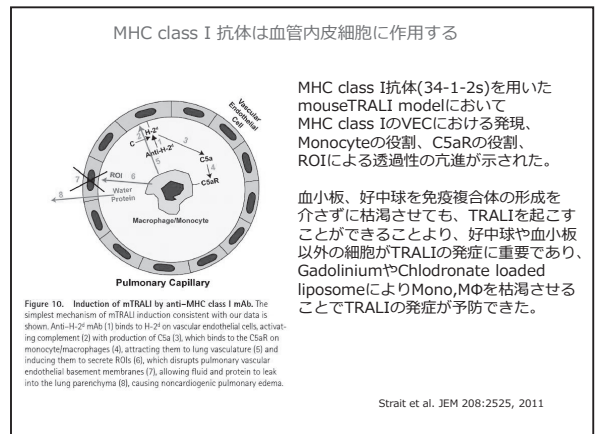
【スライド 17】

我々がブタでTRALIを再現した時にはこのPigのSLA、ブタのMHC抗体を使ってやると、レントゲン上も肺の水腫が確認できてPaO₂/FiO₂も下がるということでTRALIが確認できたという実験データも示しています。



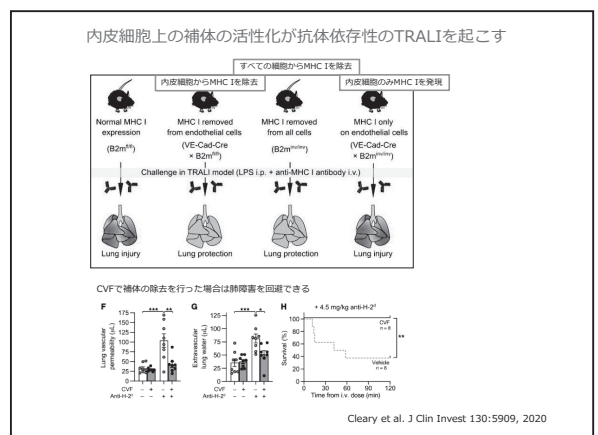
【スライド 18】

MHCのクラス I 抗体というのは、基本的には一番初めのマウスのモデルをもう少し詳細に解析したところ、内皮細胞において抗体が反応するということが大体分かってきて、それと一緒にMonocyteの役割が非常に大きいということが分かってきました。それから補体、C5aのレセプターの役割というのがTRALIの発症に関係するということに、実験的には今のところ落ち着いています。



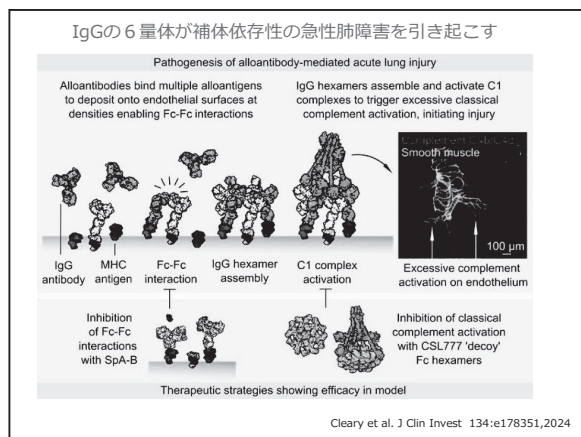
【スライド 19】

内皮細胞上の補体の活性化というのが抗体依存性のTRALIを起こすという実験が結構きれいに証明されていて、例えば内皮細胞からMHC I を除去するとTRALIが起きないようになるわけです。ですが、内皮細胞のみMHC I を発生するようなネズミを作ると、抗体投与によってTRALIがまた再現できるということから、内皮細胞上のMHC I の抗原が非常に大事であるということがこの実験によって示されました。Cobra Venom Factorというのは、補体を除去するようなものなのですが、これをやるとTRALIも起きにくくなるということで、やはり補体も大事であるということがこの一番初めに2006年に作られたネズミモデルで、14年後にこういうふうに証明されたわけです。



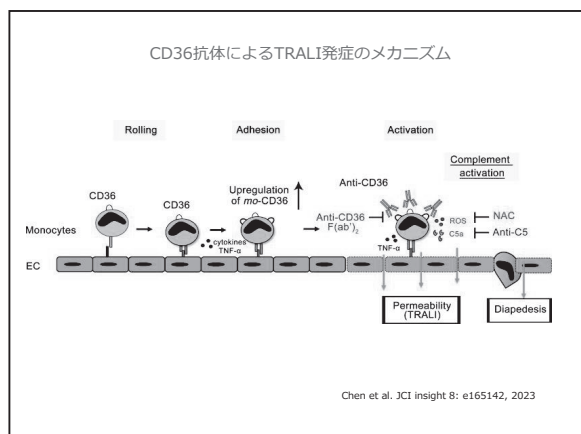
【スライド 20】

最近では変わったことも出てきて、IgGの6量体というのが補体依存性の急性肺障害を起こすというところが出てきていて、MHC Iにくっついた抗体が集まって、その上に補体がかくつくわけなのですが、IgGの6量体の上にこの補体がかくつかくつくとくるというように急性肺障害を引き起こすというモデルが出てきたり、



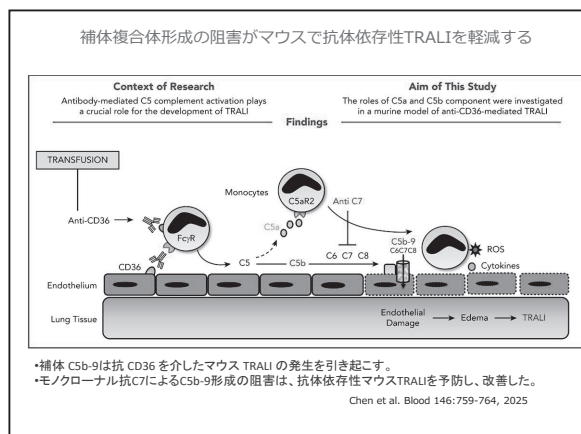
【スライド 21】

さっき言ったCD36抗体によるTRALIの発症のメカニズムのうち、例えばこのCD36抗体でMonocyteが刺激されて、もちろん内皮細胞も抗体がかくつくとはいわれているのですが、Monocyteにくっついて、ROS、いわゆる活性酸素を出したり、C5aを出したりということで透過性が亢進するというモデルも作られています。



【スライド 22】

このCD36抗体というのはMonocyteにくっつくだけではなく、内皮細胞にもくっついて、補体C5から9の複合体が内皮細胞に穴を開けるもの、これをもってその内皮細胞の透過性を亢進するといわれているわけですが、この途中のC7の抗体というのを投与するとこの透過性の亢進がなくなるということから、やはりその補体というのがこの病態にはかなり関係しているのではないかとされています。



【スライド 23】

HNA-3a抗体は、CD36と同じように内皮細胞にくっつくといわれていて、内皮細胞異常のHNA-3aの抗原に対してくっついているということで、これも補体の活性まではいわれていませんけども活性酸素として透過性を亢進すると実験的には示されています。

HNA-3a抗体は直接、血管内皮細胞に作用する

Human anti-HNA-3aがmouseの血管内皮細胞上に発現しているCTL2と反応することが判明し、mouse TRALI modelをhuman HNA-3a抗体で作成できた。
好中球の必要性に関してはGr-1抗体による好中球の枯渇によりTRALIの発症が抑制できるかどうかを調べ、好中球がなくてもTRALIの発症が起こることが判明した。
血管内皮のROSの重要性を調べるため、NOX-2欠損mouseを使用しTRALI発症が抑制されることが示された。

Bayat et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33:2538, 2013

【スライド 24】

今言ったMHCのクラス I、CD36、HNA-3a、これは内皮細胞に作用するのですが、HLAのクラス II、いわゆるMHCのクラス II抗体というのは、抗原が基本的にはB細胞、Monocyte、それから活性化された好中球などにしか発現していないので、どうやってクラス II抗体がTRALIを引き起こすのかというのは、一番初めのマウスモデルが作られてから5年後に、ラットの肺を取り出して人間のHLAのクラス II抗体、人間の好中球、人間のMonocyteを使って肺に灌流するというモデルを作った人がいて、それでこのように病理学的にはTRALIを再現できるということを示しております。

MHC class II Abによるex vivo Rat model

LPS pre-treatment
hu Neu + hu Mono

Sachs et al. Blood 117:689,2011

【スライド 25】

このようなことで、HLAのクラス I、クラス II抗体、HNA抗体、CD36抗体に関しては、かなり機序が解明されてきています。抗体非依存性のTRALIモデルも作られていて、このお話は割愛しますが、LPSを投与されたラットに古い赤血球、もしくは古いPCを入れると肺にTRALIが起きるという実験結果です。

抗体非依存性のTRALI動物モデル (Rat)

Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model
Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model

LPS または生食を前投与されたRat
取り出した肺を換気し、以下に示す条件で灌流する。
a) fresh human plasma
b) plasma from stored blood (new: day 0)
c) plasma from stored blood (old: day 42 RBC or day5 PC)
d) lipid extract from plasma of old blood

肺動脈圧と肺重量をモニター
LPS(1st hit) + c) d) (2nd hit) → 肺障害

Silliman et al. J Clin Invest 101:1458,1998
Silliman et al Transfusion 43:633,2003

【スライド26】

これは羊に古い血小板を入れてTRALIが起きるということなのですが、血小板の期限が延長になったので、少し古い血小板が市場に出回っているということで、ちょっとこら辺は気にしなくてはいけなかなと思っています。この抗体非依存性のTRALIというのは、抗体依存性のTRALIよりも少し軽症であるともいわれていて、それほど気にする必要はないのかなとは思っています。

抗体非依存性のTRALI動物モデル (羊、血小板製剤)

Table 1. TRALI in an *in vivo* ovine model. In an *in vivo* ovine two-event model TRALI was defined as a positive result for both histological pulmonary oedema and hypoxaemia occurring during the experiment

1st event + 2nd event	n	Pulmonary oedema		Hypoxaemia		TRALI	
		Mean grade	# Positive	# Positive	# Positive	% Positive	
Saline + saline	3	0.7	1	0	0	0	
Saline + d1-PLT-S/N	3	1.3	2	1	1	33	
Saline + d5-PLT-S/N	3	1.7	2	0	0	0	
LPS + saline	3	1.0	1	0	0	0	
LPS + d1-PLT-S/N	5	1.5	3	2	1	20	
LPS + d5-PLT-S/N*	5	1.9	5	4	4	80	

TRALI, transfusion-related acute lung injury; LPS, lipopolysaccharide.
*LPS infusion as a first event followed by the subsequent transfusion of d5-PLT-S/N as the second event predisposed the sheep towards the development of TRALI (P = 0.022 vs. saline + d1-PLT-S/N, saline + d5-PLT-S/N, and LPS + d1-PLT-S/N).

Tung et al. Vox Sang 100:219, 2010

【スライド27】

今、臨床的に日本を含めた先進国では、女性の血漿を使わずに男性の血漿を血漿製剤に優先的に使おうということを行っています。アメリカでも2007年から2008年の間で行ったわけです。そうするとTRALIの発生率が半分ぐらいに減るということがあって、非常に効果的だということが証明されていて、これによってこれ以降、かなりTRALIの症例は減っているわけです。

TRALIの大規模臨床研究

2006/5~2009/8までのMayo clinicとUCSFの輸血された患者を対象としたTRALIの頻度を探るための前方視的観察研究とTRALIの危険因子を探る症例対象研究。

▶ TRALIの頻度
2.54/10,000 (2006-7 男性由来血漿導入以前)
0.81/10,000 (2008-9 男性由来血漿導入後)

Toy et al. Blood 119:1757, 2012

【スライド28】

この大規模な臨床の研究が元となって、世界各国でも女性の血漿を使わずに男性の血漿を使おうということになっているわけですが、製剤側だけの因子ではなくて患者側の因子ももちろんTRALIに関係します。できるだけ抗体価が高いものは入れないようにしようということで、少しリスクを低減しようということが先進各国では行われているわけです。

TRALIの大規模臨床研究

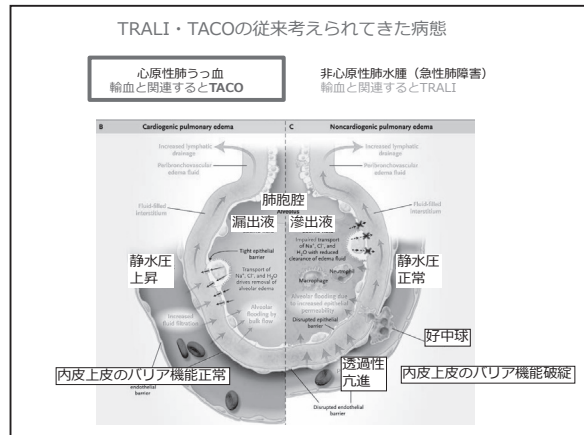
▶ TRALI発症の危険因子
患者側：輸血前的高IL-8血症
肝臓手術 (移植)
慢性アルコール中毒
ショック
人工呼吸装着中の高い気道内圧
習慣的喫煙
正のFluid Balance

製剤側：MFI>1500のHLA class II cognate抗体の量 (血漿量 x 抗体力価)
(OR 3.2 per 10-fold increase; p=0.002)
NBG ratio>27.5のHLA class II cognate抗体を含む製剤の量
(OR=1.92 per 100ml increase; p=0.03)
HNA抗体陽性 (GIFT) を含む製剤の量
(OR=1.71 per 100ml increase; p=0.004)
(古いRBC製剤、non-cognate or weak HLA class II抗体、HLA class I抗体、Lyso PC、サイトカイン等は危険因子ではなかった)

Toy et al. Blood 119:1757, 2012

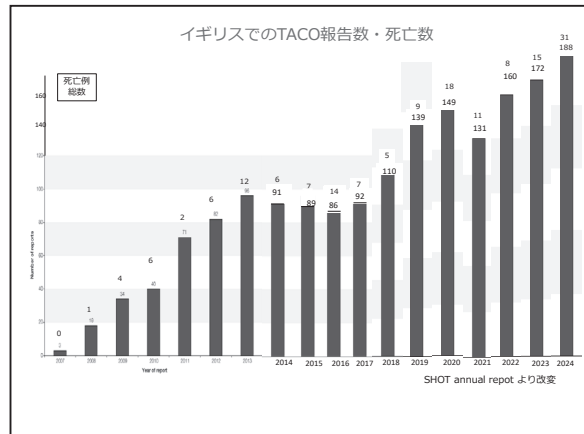
【スライド 32】

TACOに関しては先ほどのTRALIと違って、内皮細胞の透過性の亢進はあるのですが、これは静水圧の上昇、すなわち肺毛細血管のほうの静水圧が上昇することによって、漏出液がしみ出してくるということで肺水腫が起きるといのが、TACOの基本的な機序となっております。



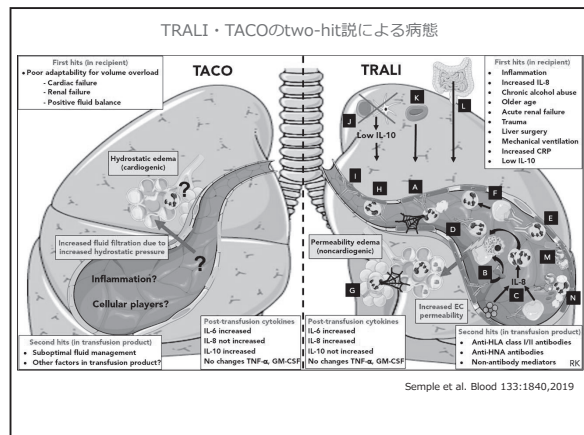
【スライド 33】

イギリスのSHOTの、Serious Hazards of Transfusionのレポートなのですが、一番新しい2024の統計では188名のTACOが報告されて、31名が死んでいるということで、かなりショッキングなデータではあるのですが、日本の半分ぐらいしか輸血していないところで日本の2倍近く報告例があるので、ですからこの辺は気を付けなくてははいけないのかなと思います。日本ではそんなに死亡例は出ていませんけども、かなり注意しなくてははいけないのかなということです。



【スライド 34】

two-hitと呼ばれるものがTRALIだけではなくてTACOのほうでも、少し炎症がある方などには、先ほど言った入れ過ぎではないけれども普通の輸血の量でも起きるようなことというのは、もしかしたらベースに内皮細胞の透過性がやや亢進しやすい状態が炎症などによって起きている可能性ということも考えられてはいます。



先ほど一番初めにお示した日赤の診断基準では、輸血後6時間以内としているので、この2018年のISBTやAABBが作っている診断基準とはちょっと時間的な差異があるのですが、TRALIと合わせるということで日本では6時間以内のものをTACOと呼びましようとしています。あとは診断基準的には一緒です。

TACOの頻度というのは大体どれくらいあるかということなのですが、イギリスの報告はもちろん自発的な報告なのですが、それでも200例報告があるということで、実際調べてみると約1%にTACOと思われるものがあるというのが、色々な各国の報告で出てきています。

こちらも発生率は1%。いろいろプロスペクティブに検証すると1%ぐらいには起きているというようなことであります。

【スライド 38】

TACO Revised ISBT-IHN-AABB Case Surveillance definition (2018)

TACO(サーベイランスのための診断)と分類される患者は、輸血中もしくは輸血後12時間以内に以下のA)または/および B)を呈し、A)~ E)のうち3項目以上を満たす必要がある。

- A) 急性の呼吸窮迫もしくは呼吸窮迫の悪化を呈する。
または/および
- B) 臨床的身体所見もしくは胸部レントゲンによる急性の肺水腫もしくは肺水腫の悪化。
- C) 頻脈、血圧上昇、頸静脈怒張、末梢の浮腫を含む予期されない心血管系変化。
- D) 正の輸液バランス、利尿剤による反応と症状の軽減、輸血前後の患者の体重の変化などを含む循環過負荷。
- E) NP値 (BNPもしくはNT-pro BNPの値) の輸血前より1.5倍の上昇。輸血後のNPが正常の場合にはTACOの診断基準と合致しない。輸血前後でNPの値を測定することはTACOの診断に役立つ。

【スライド 39】

RED-III研究からの輸血副作用に関する多施設共同研究

4ヶ所の病院で2014年の7月から12月までの6か月に18歳以上の入院患者に対して58,487バッグの輸血製剤が27,846回の輸血に使用され記録されている。

この中からランダムに4857回の輸血の記録を選び解析した後方視的研究。

1ヶ所の病院につき1月当たり約200件の輸血について6か月間分調査し、4857件の輸血につきスクリーニング用調査用紙を記入

重症な輸血副作用の疑い
4,022件のより詳細な調査票の記入と専門家による裁定

重症な輸血副作用
30件の発熱反応と14件のアレルギー反応はこれ以上の調査なし

TACO 39件、possible TRALI 4件、血圧低下 1件、アナフィラキシー 1件、その他 4件 (imputability: definite or probable)

残りは輸血と無関係 (not related) (43件) もしくは関係する可能性がある (possible) (10件)

TACOの頻度は約1%

Hendrickson et al. Transfusion 56:2587-2596, 2016

【スライド 40】

Active surveillanceアルゴリズムを使ったTACOの発生率と臨床的特徴に関する施設共同研究

4ヶ所の病院で2014年の9月からすべての輸血された成人患者を12時間以内に撮影されたCXPをもとにスクリーニングし、専門家委員会により判定を行った。4982人の入院患者に対して、3412回のCXP撮影があった。

Transfusion episodes (n = 14,300)

4982 patients transfused 38,837 blood components

Algorithm alerts assessed for eligibility (n = 3412 alerts)

Excluded (n = 3115 alerts)

- 1542 did not have pulmonary edema
- 1521 had no blood transfusion
- 421 had stable pre-existing edema
- 292 had no chest x-ray
- 164 no change in oxygenation
- 43 had pulmonary edema related to recent lung transplantation
- 32 were on ECMO
- 13 had imitators of pulmonary edema

57 patients with Transfusion-associated Pulmonary edema enrolled

50 TACO

29 TRALI or possible TRALI

2 TACO/TRALI

16 Other

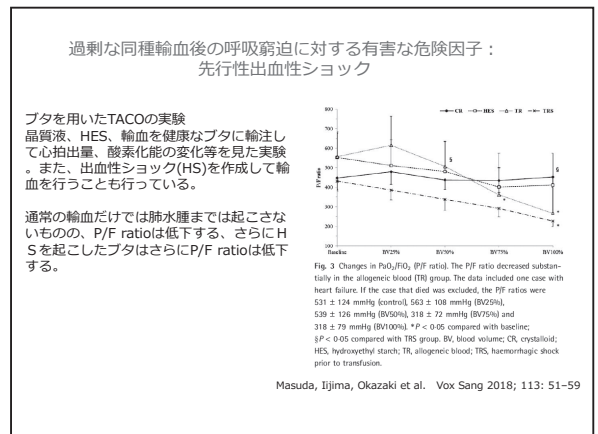
発生率は約1%であった。これは従来の報告と同様。

24時間以内に酸素化が改善している症例が多かったのがTACOの特徴であった。

Roubinian et al. Vox Sang 112:56-63, 2017

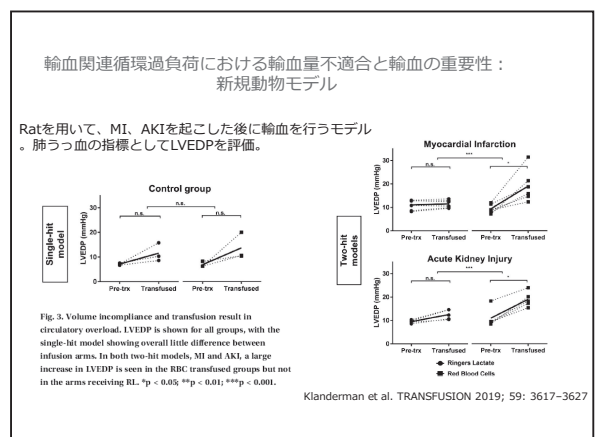
【スライド 41】

われわれもTACOを再現できないものかと思っ
てブタを使って研究したことがございま
す。出血性ショックを起こしてそれに晶
質液、もしくはHES、それから血液をほか
のブタから取ってきて輸血するみたいなこ
ともやったのですが、健康なブタだとあまり
起きない。これは健常な心肺機能を持って
いるブタだとあまりTACO、肺水腫までは起
こさない。いわゆるホメオスタシスが働いてかなり対処できるということが分かりました。



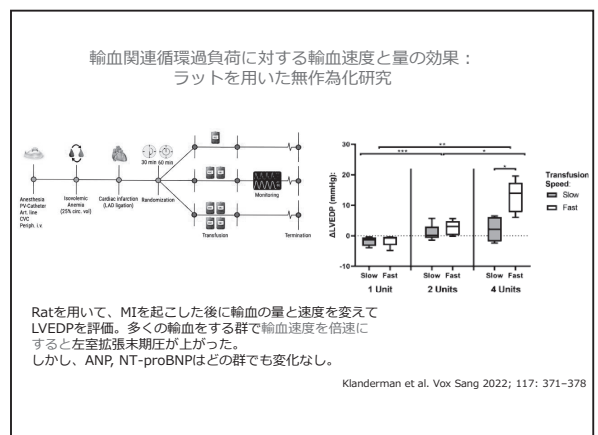
【スライド 42】

では、例えば腎不全を起こしたり心筋梗塞
を起こしたりしたラットを用いた動物に
輸血を行う場合というのがどうなのかとい
うことを検証すると、やはりTACOが起きや
すくなるということが動物モデルでもいわ
れています。



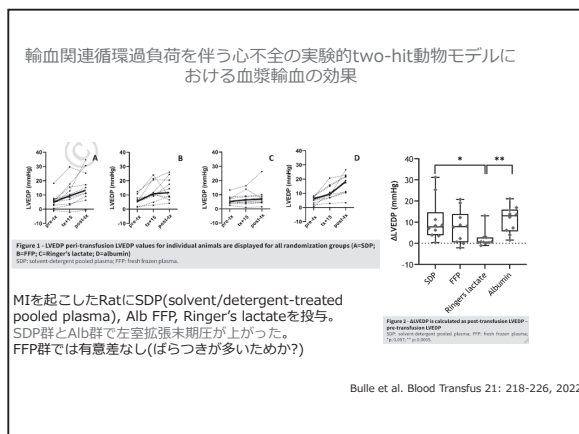
【スライド 43】

それから単に量だけではなくて速度を上
げると起きやすいということもあって、量
を増やすともちろん起きやすくなるはなり
ますが、それに合わせて輸血速度を倍速に
するとかかなり拡張末梢期圧、これいわゆる左
室の拡張期圧、これによって肺水腫の程度と
いうのを間接的に表現しているわけですが
これもこれが上がってくるということで、こ
ういうことがあるので、例えば途中から速度
を上げるだとか、時間がないから、早く帰
りたいから輸血速度上げちゃえみたいな、そ
ういう輸血のやり方というのが、非常に危
ないなというのがこの実験でも分かって
くるわけです。



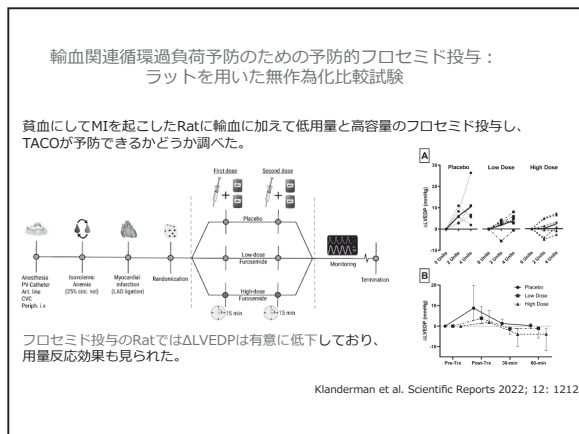
【スライド 44】

ちょっとこの辺は飛ばします。



【スライド 45】

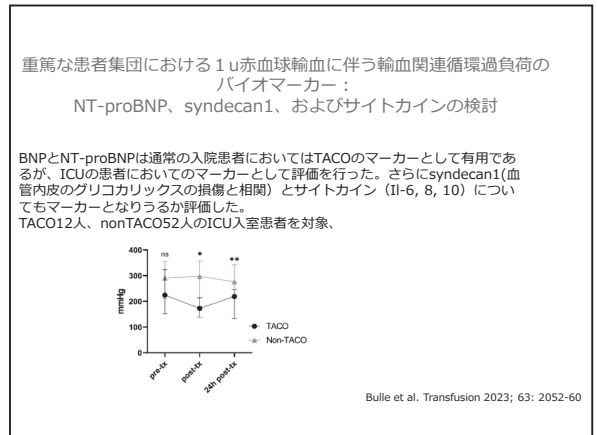
フロセミド、いわゆる利尿薬を投与するとTACOの予防ができるのかということなのですが、低用量・高用量のフロセミドを投与して予防ができるかどうか。いわゆるMIを起こしたラットなので危険因子はあるわけですが、投与後も有意に低下するということが分かっているので、いろいろ反応的に多い量の利尿薬を投与したラットにお



いてはTACOが予防できたということはあります。ただ本当に臨床でやっていいののかどうかに関しては、臨床的な実験ではないので、まだ未解決で、後のところで述べるようにガイドラインでも利尿薬に関してはあまり強い推奨にはなっていません。

【スライド 46】

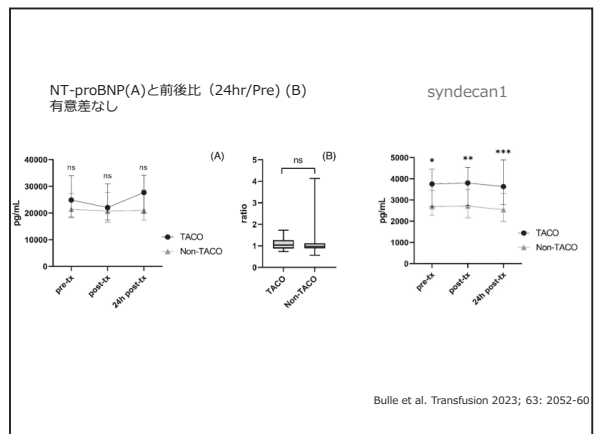
TACOのマーカースとしてNT-proBNPとかBNPなどがあります。前後で比較すると非常に上がっている症例が多いのですが、保険診療上1カ月に1回しか測れないということもあって、日赤で輸血前後のNT-proBNPを測らせていただいているのですが、それが上昇するとやはりTACOの可能性が高くTRALIの可能性は低いということがあります。



ARDSの診断基準の中にもNT-proBNPとかBNPを測ることを推奨するというのが、それほど推奨度は高くないのですがいわれています。この実験ではもう1つ先ほど言ったグリコカリックスの一種であるsyndecan I というのを測っています。これが変わるかどうかということで、TACOとそうじゃないものを比較したということがあります。

【スライド 47】




これはヒトの実験ですが、ICUに入院したTACOのヒトとTACOではないヒトを比べてみると、syndecan I がTACOのヒトが高いということが分かっている、NT-proBNPかBNPはあまり変わらなかったのですが、これだけ少し高いということで、内皮細胞の障害が元々ある人ではやはりTACO起こしやすいのではないかとということが実験的に調べてみるとヒトでもいわれるわけです。



【スライド 48】

TRALIは臨床的に予防するのは非常に難しいのですが、TACOは臨床で従事しているらっしゃる看護師さんやお医者さんが予防できるものなので、SHOTでTACO pretransfusion check listを作っています。心臓、肺、ウォーターバランス、こういうものをどんどんリスクアセスメントをしましょうということです。日本語に訳している文字が小さいの

TACO pretransfusion check list (SHOT)改訂版
 特に50歳以上の患者、50kg以下の体重の患者にはリスクアセスメントを行うよう推奨されている。出血していない成人の患者には体重を考慮した赤血球輸血の量の調節をするよう推奨している。
 Figure 20a.1: Updated TACO pre-transfusion risk assessment

TACOのリスクアセスメント		YES	NO
	患者が下記の病態を有しているか? 心不全の診断、うつ心性心不全、左室不全、大動脈弁狭窄症、他の心臓病		
	患者が定期的な利尿薬投与を受けているか?		
	患者に重症の貧血があるか?		
	患者にちもとも肺水腫があるか?		
	患者に未診断の呼吸困難があるか?		
	輸液が臨床的に有意にポジティブバランスか?		
	患者に輸液しているか(もしくは24時間以内に輸液がされたか)?		
	末梢性の浮腫があるか?		
	低アルブミン血症があるか?		
	有意な腎障害があるか?		
リスクが存在する場合		YES	NO
輸血の必要性について見直しましょう。(リスクが有益性を上回っているか?)			
問題が調査され、治療されるか解決されるまで、安全に輸血が回避できますか?			

ANNUAL SHOT REPORT 2024より改変引用⁴⁸

で、後でホームページを見ていただければ分かるのですが、心不全の診断があるか、元々肺水腫があるか、呼吸困難がないか、ポジティブなバランスになっていないか、低アルブミンがあるか、いろいろチェックリストがあります。こういうものに1個でも丸が付けばやはりリスクが存在するというので、本当に輸血が必要なのかどうかをもう一回考えましょう、それからそれが解決されるまで輸血はちょっと延期できませんかということを行っています。

【スライド 49】

この輸血用指示コードは急性貧血なのか、重症で症状を伴う慢性貧血なのか、そういう時にどういうふうにするかみたいなのところを、目標のヘモグロビン値や投与のアドバイスというのを書いてはいます。日本にあるかどうか分からないのですが、この1単位というのは基本的には日本でいうところの赤血球2単位です。

赤血球輸血を実施する場合:適切な対応と投与量が処方されていることを確認すること(成人)

輸血用指示コード	目標ヘモグロビン値	投与量のアドバイス
急性貧血 (R2)	輸血後の目標Hb 7-9 g/dl	体重に基づく投与量(最大2u)
急性貧血 (R3:急性心筋梗塞、冠動脈病変)	輸血後の目標Hb 8-10 g/dl	体重に基づく投与量(最大2u)
重症で症状を伴う慢性貧血 (R7)	Hb目標値なし 最低限の輸血	通常 1u のみ
通常の輸血 (R4)	個別に定めたHb目標値	体重に基づく投与量(最大2u)

TACOを軽減するためのその他の措置:適切な対応を割り当てること	チェック
各輸血単位(赤血球)後に患者を診察し、貧血の症状を確認する。追加輸血は必要か?	
体液バランスを測定すること	
予防的利尿剤の投与を考慮する(適切な場合/禁忌でない場合)	
酸素飽和度を含むバイタルサインを注意深く監視する	

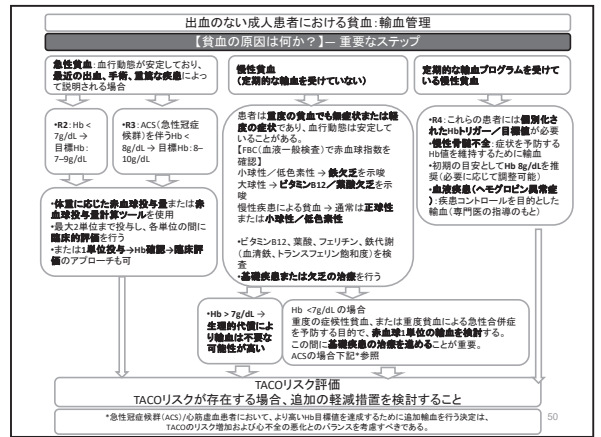
Name (PRINT):	成人と新生児の生理学的差異により、乳児はTACOのリスクが異なる可能性がある。 体重に基づいて投与量を算出し、上記の注意事項を遵守すること。
Role:	
Date:	
Signature:	

TACO=transfusion-associated circulatory overload; MI=myocardial infarction; ACS=acute coronary syndrome; Hb=haemoglobin
 ANNUAL SHOT REPORT 2024より改変引用⁴⁹

あとはTACOを軽減するためのその他の措置や適切な対応を割り当てることということを、ちゃんとチェックしてやりましょうと言っています。これは成人のものなので小児に関してはまた別だとは思いますが、このようなチェックリストを作って病棟でやっているというところがあります。

【スライド 50】

出血のない成人に関してどうやって貧血・輸血管理を行うかというところを、フローチャートにしてTACOのリスクを評価するというようなものもあります。詳しくは最新のSHOTレポートを見ていただければいいと思います。英語ですが、最近ChatGPTとかで訳してもらえば日本語になるのでやっていただければと思います。



【スライド 51】

TACOの注意喚起です。全然減ってきていないのでTACOの注意喚起その2というのを2025年に出させていただきます。これも見ていただければ分かりますが、このようなものを使って周知徹底するということが非常に重要であると思っています。

TACO注意喚起その2

輸血情報 2502-185

輸血関連速達通負荷(TACO)の危険因子について

TACOの発症を予防し、利便性の向上により重症化を防ぐための注意喚起

輸血関連速達通負荷(TACO)とは、輸血中に発生する急性呼吸不全(ARDS)に類似した状態であり、患者が呼吸困難を呈します。TACOの発症は、輸血中に肺血管圧が急激に上昇し、肺動脈圧が急激に上昇することによって起こります。TACOの発症は、輸血中に肺血管圧が急激に上昇し、肺動脈圧が急激に上昇することによって起こります。TACOの発症は、輸血中に肺血管圧が急激に上昇し、肺動脈圧が急激に上昇することによって起こります。

TACOの危険因子

輸血関連速達通負荷(TACO)の発症を予防し、利便性の向上により重症化を防ぐための注意喚起

輸血関連速達通負荷(TACO)の発症を予防し、利便性の向上により重症化を防ぐための注意喚起

【スライド 52】

最後に科学的根拠に基づく輸血有害事象対応ガイドラインが改訂されたので、これについてお話をいたします。

科学的根拠に基づいた
輸血有害事象対応ガイドライン
改訂第2版

日本赤十字社

第1版の後、5年ぐらいたったので改訂しましょうということで改訂させていただきました。新たな輸血副反応に関する文献というのはあまり多くなくて、

【スライド 53】

輸血有害事象（副反応）に関する国内外の文献のうち、初版の検索範囲（1999年～2017年3月）以降から2023年9月までに発表されたものを検索し、2,707件（内訳：溶血性輸血反応 729件、アナフィラキシー等 906件、TRALI 899件、TACO 173件）が抽出され、75件が1次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な文献はハンドサーチ文献として追加し、二次選択にてそれぞれのCQに対するエビデンスレベルと推奨レベルを「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」2）に準拠して決定した。

●文献収集状況

	一次選択	ハンドサーチによる追加	二次選択	対象文献
溶血性輸血反応	18	7	5	5
アナフィラキシー等	37	12	19	19
TRALI	16	1	1	1
TACO	4	0	2	2

本ガイドラインでは、CQごとにシステマティックレビューチームと診療ガイドライン作成グループの委員をそれぞれ下記のように任命し、全体を統括する委員長を設置した。

	システマティックレビューチーム	診療ガイドライン作成グループ
溶血性輸血反応、TRALI	藤原、佐藤	岡崎
アナフィラキシー等	柳沢、藤原	加藤、大石
TACO	中山	池田、岡崎

53

Mindsガイドラインに基づいて作成したのですが、

【スライド 54】

エビデンスレベル・推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」2）に準じて、

推奨の強さは、
「1」：強く推奨する。
「2」：弱く推奨する（提案する）

アウトカム全般のエビデンスの強さ（A, B, C, D）を併記。
A（強）：効果の推定値に強く確信がある
B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

54

アナフィラキシーに関してだけ少し変わりました。アナフィラキシーショックの治療としてアドレナリンの筋肉注射、これを1Aとしたというところが推奨度としては変わっています。あとは細々したところなのでアナフィラキシーに関しては飛ばします。後で見てください。輸血細胞治療学会誌の2025年の第3号に載っています。

【スライド 55】

アナフィラキシー等 CQ（治療）

CQ 2-1: 輸血によるアナフィラキシーショックの治療にアドレナリン投与は有効か？

輸血によるアナフィラキシーあるいはアナフィラキシーショックの治療として、迅速なアドレナリンの筋肉注射が推奨される。(1A)

解説: 輸血開始後4時間以内に発症するアレルギー性輸血副反応(Allergic transfusion reaction: ATR)の中で、生命に危険を与え得る全身性の重篤な過敏反応であるアナフィラキシー(蕁麻疹・掻痒・紅腫などの皮膚症状、口腔粘膜の腫脹、喘鳴・呼吸困難などの呼吸器症状、虚脱性虚脱や反復嘔吐などの消化器症状など)や、血圧低下や意識障害を伴うアナフィラキシーショックに対する第一選択の治療として、アドレナリンの大腿部中央外側への迅速な筋肉注射が、多くのガイドラインで強く推奨されている。アドレナリン投与の有効性を検討した前向き研究はなく、2019年の本ガイドライン初版での推奨度は(1C)とされたが、多くのガイドラインで推奨度が(1A)となっていることを考慮し、改訂第2版ではアドレナリン投与の推奨度を(1A)とした。

55

【スライド 56】

CQ 2-2-1: 非溶血性輸血反応の治療に抗ヒスタミン剤は有効か？

輸血によるアナフィラキシーの二次治療として、あるいは皮膚を中心とするアレルギー性輸血副反応の治療として、抗ヒスタミン剤の使用が推奨される。(1C)

解説: 輸血開始後4時間以内に発症するATRの中で、アナフィラキシーに対する第二選択の治療として、あるいは、掻痒感、紅潮、蕁麻疹などの皮膚症状を中心とする軽度のアレルギー反応の治療として、H1抗ヒスタミン剤(クロルフェニラミンまたはジフェンヒドラミン静脈投与、セチリジン経口投与等)の内服や静脈注射は、多くのガイドラインで推奨されている。

56

【スライド 57】

CQ 2-2-2: 非溶血性輸血反応の治療にステロイド剤は有効か？

輸血によるアナフィラキシーあるいはアナフィラキシーショックの二次治療として、ステロイド剤の使用が推奨される。(1C)

解説: 輸血によるアナフィラキシーあるいはアナフィラキシーショックの二次治療として(アナフィラキシー発症後6~12時間後に出現する二相性反応の予防として)、グルココルチコイド(ヒドロコルチゾンやメチルプレドニゾンなどの静脈注射、プレドニゾン内服等)の使用は、多くのガイドラインで推奨されている。

ただし、その効果は立証されていない。

57

【スライド 58】

CQ 2-3-1: 輸血のアレルギー性副反応の予防に抗ヒスタミン剤は有効か？

アレルギー性副反応歴がない場合には、輸血前に抗ヒスタミン剤を使用しないことが考慮される。(2B)
頻回のアレルギー性副反応歴がある場合には、輸血前に抗ヒスタミン剤を使用することが考慮される。(2D)

解説: 輸血前の抗ヒスタミン剤投与群とプラセボ群とを比較した研究のシステマティックレビューおよびメタ解析では、抗ヒスタミン剤投与群でのアレルギー性副反応発症率がプラセボ群より高いとする報告も含まれ、総じてATRへの抗ヒスタミン剤の予防投与の有効性は認められていない。頻回の赤血球輸血を要する血液疾患患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験では、抗ヒスタミン剤の予防投与で蕁麻疹の発症率がやや低かったが(修正オッズ比0.263, 95%CI 0.101~0.689)、輸血に伴うアレルギー性副反応への有効性は認められなかった。さらに、2つの観察研究でも抗ヒスタミン剤の予防投与の有効性は示されていない。英国のガイドラインでは、抗ヒスタミン剤の予防投与は弱く推奨されているが、アレルギー性副反応歴がない患者への抗ヒスタミン剤の予防投与は示されていない。これらの報告から、アレルギー性副反応歴がない場合には、輸血前に抗ヒスタミン剤を使用しないことが考慮される。

一方で、血小板輸血に伴うアレルギー性副反応では、抗ヒスタミン剤を含む抗アレルギー剤の予防投与の有効性を示した報告もあり、欧米のガイドラインでは、重症アレルギー性副反応の既往およびアレルギー性副反応を頻回に発症している患者に対して、抗ヒスタミン剤の予防投与を弱く推奨している。

以上より、アレルギー性副反応歴がある場合には、その発症・重症化リスクから、抗ヒスタミン剤の予防投与が考慮される。

58

【スライド 59】

CQ 2-3-3: 輸血の発熱性副反応の予防にアセトアミノフェンは有効か？

発熱等の輸血副反応歴がない場合には、輸血前にアセトアミノフェンを使用しないことが考慮される。(2C)
頻回の発熱等の輸血副反応歴がある場合には、輸血前にアセトアミノフェンを使用することが考慮される。(2D)

解説: 輸血前のアセトアミノフェン投与群とプラセボ群とを比較した研究のシステマティックレビューおよびメタ解析では、発熱等の輸血副反応歴がない患者へのアセトアミノフェンの予防投与は、発熱や悪寒などの発熱性副反応の発症予防に有効でないことが示されている。頻回の赤血球輸血を要する血液疾患患者を対象とした二重盲検ランダム化比較試験でも、アセトアミノフェン投与による発熱性副反応の予防効果は認められなかった。さらに、欧米のガイドラインでは、アセトアミノフェンの予防投与は推奨されていない。これらの報告から、発熱等の輸血副反応歴がない場合には、輸血前にアセトアミノフェンを使用しないことが考慮される。

一方で、発熱等の輸血副反応歴がある患者では、アセトアミノフェンの予防投与の有効性を示した報告はないが、発熱性副反応の頻回発症リスクなどを踏まえて、欧米のガイドラインではそれが弱く推奨されている。

以上より、頻回の発熱等の輸血副反応歴がある場合には、輸血前にアセトアミノフェンを使用することが考慮される。

59

【スライド 60】

CQ 2-4: 輸血のアレルギー性副反応の軽減(予防)に血液製剤の洗浄は有効か？

血小板輸血のアレルギー性副反応を繰り返す場合、あるいはアナフィラキシーショックなど重篤な副反応の発症歴がある場合には、輸血のアレルギー性副反応の軽減(予防)に血小板製剤の洗浄が推奨される。(1C)

赤血球輸血のアレルギー性副反応を繰り返す場合には、赤血球製剤の洗浄が考慮される。(2D)

解説: 洗浄血小板製剤は、血漿を含む濃厚血小板製剤と比べて、輸血に伴うアレルギーやアナフィラキシー反応の発症率が低いことが前向きランダム化試験で示されている。また、濃厚血小板製剤の輸血でアレルギーやアナフィラキシーを繰り返す患者では、洗浄血小板製剤の使用によりアレルギー性副反応の発症率が減少することが観察研究で示されている。

2017年以降、本CQに関する新たな前向き試験は報告されていないが、2021年の「洗浄血小板の使用ガイド」(改訂第6版)では、その適応について、「血小板輸血による輸血副反応が2回以上観察された場合、ただし、アナフィラキシーショックなどの重篤な副反応の場合は1回でも観察された場合」と明記されており、欧米のガイドラインでも同様に推奨されている。

赤血球輸血によりアレルギー性副反応を繰り返す患者に対して、洗浄赤血球製剤のアレルギー性副反応の軽減効果に関する報告は限られているが、洗浄赤血球製剤の使用が多くのガイドラインで推奨されている。

60

【スライド 61】

TRALIに関しては低用量のステロイド剤は使用が考慮されるということで、推奨度は低いのですが2Cで、これはARDSのガイドラインに基づいて決めています。もちろんTRALIの治療としてARDSの治療をしなくてはいけなくて、薬物療法だけではなくて例えば呼吸器の設定の問題や、重症であればECMOを使う、理学療法的なところや、伏臥位にする、といったいろいろなことがあるわけですが、それらと組み合わせて薬物療法はこれが考慮されるということになっています。

CQ 3-1: TRALI (transfusion-related acute lung injury: 輸血関連急性肺障害) の治療にステロイド剤は有効か？

TRALI の治療として、低用量のステロイド剤 (メチルプレドニゾロン 1~2mg /kg/day 相当) の使用が考慮される。(2C)

解説: TRALI は輸血に伴って起こる急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の一つであり、基本的に ARDS の治療に準ずる治療が必要となる。TRALI の治療に関する少数例の観察研究において、ステロイドは全例に使用されているが、死亡につながる有害事象は起きていない。
一方、日本の ARDS 診療ガイドラインおよび 1 件の ARDS に関するシステマティックレビューでは、適切な呼吸循環管理、体位・輸液・酸素・筋弛緩などの他の治療法に併記される形で、薬物治療として低用量のステロイドの使用が推奨されている。
「ARDS 診療ガイドライン 2016」が 2022 年に「ARDS 診療ガイドライン 2021」として改訂され、低用量ステロイドの治療の推奨度が 2A から 1B に上げられたとともに、ARDS には高用量のバルス療法をしないことが弱く推奨されている。
TRALI は ARDS 全体の中ではマイナーな疾患であり、ARDS 全体のエビデンスを TRALI の治療に適用すべきかどうかは判定できないため、今回、低用量ステロイドの治療の推奨度は変更していない。
TRALI に対する治療は、「ARDS 診療ガイドライン 2021」²⁴⁾に記載されている薬物療法以外にも参照して行われるべきである。

【スライド 62】

TACO に対しての利尿剤が有効かどうかに関しては、なかなか治療に関しても難しく、2Dで一応使用が考慮されるとしています。

CQ 4-1-1: TACO (transfusion-associated circulatory overload: 輸血関連循環過負荷) の治療に利尿剤は有効か？

TACO の症状が輸血の中止のみで改善しない場合には、治療的かつ診断的効果を持つ利尿剤の使用が考慮される。(2D)

解説: TACO に対する利尿剤の治療的投与に関するランダム化比較試験は実施が困難で存在しない。
アイルランドのヘモビザンシステムに 10 年間で報告された重症 TACO 221 例の後方視的観察研究では、利尿剤の治療的投与は TACO による直接の死亡を有意に減少させたが (オッズ比 0.09, 95% CI 0.05~0.78)、該当死亡例は 5 例のみでありそのエビデンスレベルは低い。

TACO に対する利尿剤の治療的投与は実際に臨床現場で広く実施されており、AABB の輸血副反応予防診断治療ガイドラインでは、エビデンスレベルなしでの推奨となっているが、循環動態の不安定な患者では過量投与に注意する必要があることが付記されている。

【スライド 63】

TACO の予防に利尿剤が有効かどうかですが、発症リスクが高い場合には、先ほどの実験でも示されていましたが、MI を起こしてしまうとか、腎機能が悪い、そういう方に関しては慎重に用量を決定した上で使用が考慮されるということなので、リーズナブルかなと思っています。

CQ 4-1-2: TACO の予防に利尿剤は有効か？

利尿剤には TACO の予防に関する十分なエビデンスがなく、ルーチンの使用は推奨されないが、発症リスクが高い場合には、慎重に用量を決定した上で使用が考慮される。(2D)

解説: TACO に対する利尿剤の予防的投与に関するシステマティックレビューでは 4 件のランダム化比較試験が採用されているが、いずれも死亡率や TACO の発症率などの臨床上の直接的なアウトカムを評価したのではなく、輸血後の肺動脈楔入圧や酸素投与量など間接的なアウトカムの改善に有用であったことを示すもので、利尿剤の予防的投与のエビデンスレベルは低い。

赤血球輸血による TACO への利尿剤の予防的投与プログラム導入に関する前後比較研究では、プログラム導入に伴って利尿剤投与率が上昇しても (35% から 86%) 利尿剤による副反応は増加しなかったが、導入前後ともにそもそも TACO を発症した患者はいなかったことに注意が必要である。

輸血を受けた ICU 患者 901 例を対象にした 2 年間の前向き観察研究では、輸血前の利尿剤投与は TACO の発症率を低下させなかった。
一方、重症 TACO 221 例の後方視的観察研究では、輸血前の利尿剤投与により死亡率が有意に上昇しており (オッズ比 2.49 95% CI 1.06~6.01)、死亡例の約 2 割が利尿剤の過量投与に起因していることがこの結果に影響している。

【スライド 64】

2017年以降では、TACOに対する利尿剤の予防投与に関する後方視的調査が2件報告されているが、新たなランダム化比較試験などは報告されていない。

利尿剤の予防投与のエビデンスレベルは変わらないものの、それに対する否定的な表現を改め、ハイリスク患者に対する弱い推奨を追記した。

心不全の既往合併や心機能低下、高齢者などのハイリスク患者に対して利尿剤の予防投与を実施する場合には、他の予防策（輸血速度や1回あたりの輸血量の制限・輸血時に同時に補液を実施しない）と併用し、過量投与により循環不全をきたさないよう慎重にその用量を決定する必要がある。

新旧対照表も載せていますが、それほど変わってないのでもう一回見直していただければなと思っています。

【スライド 65】

新旧対照表についてはガイドライン第2版の巻末を参照。

輸血副反応の対応はエビデンスの出にくい分野であるが、今後も文献の収集に努めて、5年後を目途に再改定を実施する予定である。

以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

【スライド 66】

ご清聴ありがとうございました

(座長:澤村先生)

岡崎先生、誠にありがとうございました。前半ではTRALI、TACOの発症機序について、内外の臨床データ・実験データを元にアップデートされた知見をお話いただき、後半では有害事象ガイドライン改訂版についてご説明いただきました。もしフロアからご質問ありましたら、せっかくの機会ですのでぜひ、お願いできますか。

では私から1つだけ。輸血前TACOのチェックリストを見せていただきましたが、リスクがあるからといって輸血速度を下げなさいとは書いてないように思ったのですが、速度については何か知見はございますでしょうか。

(岡崎先生)

そこはないですね。ですので、急速に入れなくてはいけない人もいると思うので一概に決められないのではないかとと思います。これは慢性的な人なので、いわゆる大量出血とかそういうものは書いていないので何とも言えないのですが、先ほどの実験データなどを見ると、やはり速度は具合が悪い人はゆっくりとの方がいいのではないかと一般的なことしか言えません。

(座長:澤村先生)

ありがとうございました。