

症 例

抗 HLA 抗体による輸血関連急性肺障害 (Transfusion-Related Acute Lung Injury , TRALI) を発症した胃癌合併骨髓異形成症候群

重松 明男^{1*)} 米積 昌克¹⁾ 今井 陽俊¹⁾ 小林 直樹¹⁾
木山 善雄¹⁾ 小笠原正浩¹⁾ 比嘉 敏夫¹⁾ 千野 瞳²⁾
三浦 玲子²⁾ 佐藤進一郎³⁾ 藤原 満博³⁾ 関本 達也³⁾
宮崎 孔³⁾ 池田 久實³⁾ 笠井 正晴¹⁾

¹⁾特定医療法人北楡会札幌北楡病院内科

²⁾特定医療法人北楡会札幌北楡病院輸血部

³⁾北海道赤十字血液センター

⁴⁾北海道大学医学部血液内科

(平成 16 年 4 月 5 日受付)

(平成 16 年 6 月 15 日受理)

TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY CAUSED BY ANTI-HLA ANTIBODY
IN A PATIENT WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND GASTRIC CANCER

Akio Shigematsu^{1*)}, Masakatsu Yonezumi¹⁾, Kiyotoshi Imai¹⁾, Naoki Kobayashi¹⁾, Yoshio Kiyama¹⁾,
Masahiro Ogasawara¹⁾, Toshio Higa¹⁾, Hitomi Chino²⁾, Reiko Miura²⁾,
Shinichiro Sato³⁾, Mitsuhiro Fujiwara³⁾, Tatsuya Sekimoto³⁾,
Toru Miyazaki³⁾, Hisami Ikeda³⁾ and Masaharu Kasai¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Sapporo Hokuyu Hospital

²⁾Department of Blood Transfusion, Sapporo Hokuyu Hospital

³⁾Hokkaido Red Cross Blood Center

⁴⁾Department of Hematology, Hokkaido University School of Medicine

We report a case of transfusion-related acute lung injury (TRALI) most likely caused by anti - HLA antibody in a patient with myelodysplastic syndrome and gastric cancer. The patient was a 76-year-old Japanese male diagnosed with myelodysplastic syndrome and gastric cancer who required transfusion due to bleeding from the gastric cancer. Just after platelet transfusion, he felt dyspnea and chill, followed by an increase in body temperature to 39 °C and a decrease in arterial oxygen saturation to 68%. Chest x-ray showed bilateral pulmonary edema, suggesting the development of TRALI. Platelet transfusion was stopped and oxygen therapy and steroid pulse therapy were started. The patient recovered in a few days. Anti-HLA class II antibodies were detected in the donor serum, and cross-match testing between donor serum and recipient lymphocytes was strongly positive. We assume that the cause of this case was an immune reaction through anti-HLA class II antibodies.

Key words : transfusion-related acute lung injury (TRALI), anti-HLA class II antibody, myelodysplastic syndrome, gastric cancer, steroid therapy

はじめに

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury, TRALI) は輸血開始後数時間以内に急性発症する adult respiratory distress syndrome (ARDS) 様の病態で呼吸困難, 低酸素血症, 低血圧, 両側肺水腫などの所見を呈する疾患であり, 心不全や感染症などが鑑別疾患として考えられる^{1,2)}. TRALI は臨床医の認識不足により見逃されていると考えられており³⁾, 我が国での報告例は少なく, 頻度も不明である^{4,5)}. 医療従事者の十分な認識と検査体制の充実が望まれている疾患である. 原因としてはドナーもしくは患者血清中の抗 HLA (human leukocyte antigen) 抗体, 抗顆粒球抗体, 活性脂質の存在が考えられている¹⁾. また患者背景として血液悪性腫瘍や心疾患手術の重要性が指摘されている. 近年, 抗 HLA クラス II 抗体の関与が言われているが, 我が国では報告例は2例のみであり⁶⁾, 検査が施行されていない例が多い. 今回我々は抗 HLA クラス II 抗体が関与したと思われる胃癌合併骨髄異形成症候群に発症した典型的な TRALI 症例を経験したので報告する.

症 例: 76 歳男性.

主 訴: 黒色便と貧血.

現病歴: 2003 年 5 月, 黒色便を認め近医受診したところ上部消化管内視鏡検査にて胃潰瘍を認めた. また末梢血液検査上汎血球減少を指摘され, 5 月 21 日に当院転院となった. 骨髄穿刺にて骨髄異形成症候群 (RAEB-1) と診断され, また潰瘍部の生検にて胃癌と診断された. 6 月 12 日に一旦退院となったが 7 月 5 日より再度黒色便を認めるようになり, 7 月 8 日の血液検査にて貧血の増悪をみとめ, 再度入院となった.

既往歴, 家族歴: 特記事項なし.

入院時現症: 血圧 138/60mmHg, 心拍数 80 回/分, 体温 38.2, SpO₂95%, 眼瞼結膜貧血あり. 心収縮期雑音聴取. 肝 2 横指触知.

入院時検査所見では WBC 1,100/μl, RBC 126 × 10⁴/μl, Hb 3.9g/dl, PLT 1.0 × 10⁴/μl と汎血球減少を認めた. 末梢血に芽球は認めなかった. 生化学検査と CRP は正常であった. 胸部 X 線画像には明らかな異常所見は認めなかった.

入院後経過 (Fig. 1)

入院翌日, 白血球除去フィルターを使用して, 血小板濃厚液 (platelet concentrate, PC) を開始したところ開始 1 時間 45 分後より悪寒, 39 度の発熱を認めた. 輸血を中断し hydrocortisone 100mg 静脈内投与したところ, 自覚症状の改善を

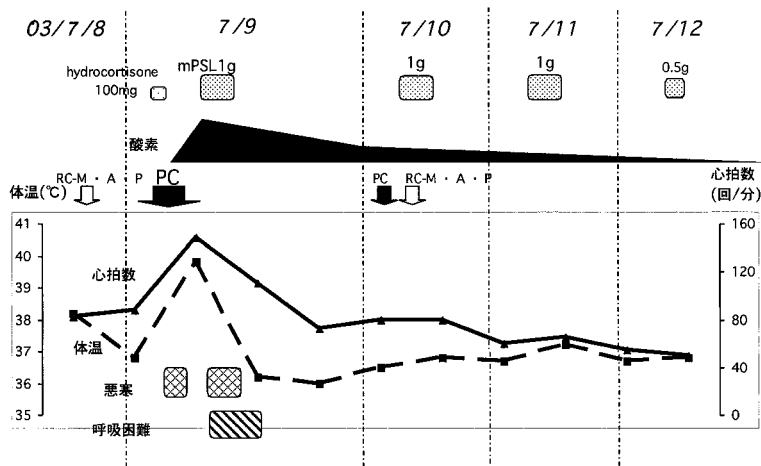


Fig. 1 Clinical course of TRALI

Abbreviations: PC, platelet concentrate; RC-MAP, red cells-mannitol, adenine, phosphate; mPSL, methylpredonisolone

認めため1時間後に輸血速度を下げ、再開した。再開より約1時間後に呼吸困難をきたした。動脈血酸素飽和度は68%に下降し、胸部聴診上著明な湿性ラ音を認めため、PCを中止し酸素投与を開始した。胸部X線画像では両側肺水腫を認めた(Fig. 2a)。血液検査上は炎症反応陰性であり、容量負荷による心不全の発症も考えにくかったため、経過からTRALIが強く疑われた。Methylprednisolone 1gのステロイドパルス療法を3日間施行した。投与開始後自覚症状、動脈血酸素飽和度は著明に改善し、翌日の胸部X線画像(Fig. 2b)でも著明な改善を認めた。以後も順調に回復し、7月13日には画像所見は正常化、7月14日には酸素投与不要となった。後遺症は残さず、7月24日に退院となった。

原因検査

ドナー血清、患者血清を用いて原因検索を行った。ドナーは28歳の女性で出産歴は不明であった。原因となったPCは採取後2日目のものであった。抗HLA抗体、抗顆粒球抗体、抗HPA

(human platelet antigen)抗体、抗血漿蛋白抗体のスクリーニングを行った。患者血清からはいずれの抗体も検出されなかったが、ドナー血清からはpooled-bead screening test (FlowPRA, Flow panel-reactive antigen法)にて抗HLAクラスI抗体が弱陽性に、クラスII抗体が強陽性に検出された。AHG-LCT(anti-human-globulin-lymphocyte cytotoxicity test)、LIFT-FCM(lymphocyte immunofluorescence test-flow cytometry)では抗HLA抗体は検出されなかった。さらに患者リンパ球とのクロスマッチ試験をMAILA(monoclonal antibody-specific immobilization of lymphocyte antigens)法を用いて行ったところ抗HLAクラスI抗体では弱陽性、クラスII抗体では強陽性であった。パネルリンパ球を用いて抗HLA抗体の特異性の解析を行ったところ、抗HLAクラスI抗体はA24、クラスII抗体はHLA-DR4、DR14に対する特異性を有しており、患者のHLAタイピングからA24、DR14に対して反応を起こしたと考えられた。以上より、輸血血清中の抗HLA

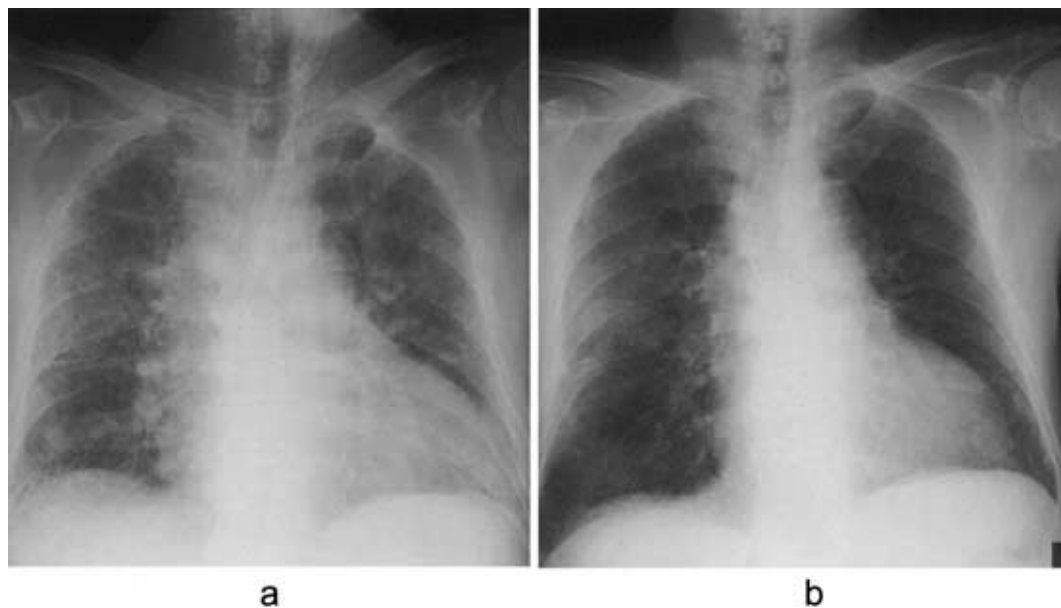


Fig. 2 Course of TRALI by chest x-ray

a : The day of TRALI development : bilateral pulmonary congestion without pulmonary effusion are seen.
b : the next day : congestion is restricted to the middle area of the right lung.

抗体(抗 A24 抗体, 抗 DR14 抗体)が患者の HLA 抗原と反応し TRALI を発症したと考えられた。

考 察

TRALI は輸血製剤による ARDS 様の病態であり, すべての血清含有製剤により起こりうる¹²⁾。男女差や年齢による偏りはみられず, 頻度は血漿含有製剤の 0.001% から 0.34% と報告により差が大きい。これは医療従事者の認識程度の差異によると考えられている³⁾。1996 年の本邦での初めての報告⁸⁾以後 報告例は散見されるが未だ十分に医療者に認識されているとはいえず, 正確な頻度も不明である^{4,5)}。

臨床的には輸血開始後数時間以内に呼吸困難, 発熱, 低酸素血症, 血圧低下で急性発症し胸部 X 線画像所見では両側の肺水腫をきたす。心不全, 感染症などが鑑別疾患として考えられる¹²⁾。本症例は輸血再開後約 1 時間後に呼吸困難をきたし, 胸部 X 線画像上, 両側肺水腫をみとめ, 著明な低酸素血症をきたしたため TRALI が強く疑われた。過剰補液による心不全は入院前の心機能所見, 胸部 X 線所見, 経過より考えにくく, 感染症も炎症反応陰性と経過より否定的であった。

治療は呼吸管理が主体となる。酸素投与は 100% の患者が必要であり, 70% は人工呼吸を必要とする¹⁾。ステロイドの有効性については一定の結論はでない。心不全の増悪と診断され利尿剤が使用される例があるが, 逆に血圧低下を助長すると考えられ, 禁忌としている報告もみられる⁹⁾。他に血漿交換, 人工心肺の有効性¹⁰⁾を示した報告が認められる。本例ではマスクにて最大量の酸素投与を行ったが十分な酸素飽和度の改善は認められなかった。しかしステロイドパルス療法開始後, 急速に自他覚所見の改善を認めており, ステロイドが有効であったと考えられた。

予後は一般に良好であり, 適切な呼吸管理により 80% は 96 時間以内に改善し後遺症を残さない。しかし 20% の症例では遷延し, 5~10% は死亡すると報告されている²⁾。FDA の報告では輸血副作用による死亡数では溶血性副作用, 肝炎に次いで第三位を占める¹¹⁾。発症例の 50% が死亡するとの報告もあり, 軽症例の見逃しが考えられて

いる¹²⁾。

TRALI の発症機序は詳細不明であるが Two event hypothesis が提唱されている¹³⁾¹⁴⁾。これによるとまず first event として患者の病態がある。血液悪性腫瘍, 心疾患手術などにより, 肺での白血球, 血管内皮細胞の活性化が起きる。ついで second event としての輸血製剤との反応によりさらに活性化され, 炎症性サイトカインなどを介して血管内皮細胞が傷害され, 透過型肺水腫を呈するという考え方である。輸血製剤との反応としては二つ考えられている。一つが抗原抗体反応であり抗 HLA 抗体, 抗顆粒球抗体などの抗体と血球が反応することによる¹⁵⁾。ドナー血清中に抗体が認められるものが全体の 80~90%, 患者血清中に認められるのが 5~10% あり 5~10% の症例では抗体は証明されない。この原因として考えられるのは, 検査感度, 抗 HLA クラス II 抗体が検査されていないことや抗体以外の機序による発症の可能性などが考えられる。もう一つの機序としては輸血製剤保存中に蓄積した炎症性サイトカインや白血球を活性化させる作用をもつ脂質の存在が考えられている¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

我が国の多くの TRALI 報告例では原因の検索が不十分である。リンパ球傷害試験 (lymphocyte cytotoxicity test, LCT) など低感度の検査のみで抗体陰性と考えられている例やクロスマッチ未施行例が多く認められる。LCT では検出できない抗体も FlowPRA 法では検出されることが多いと言われている¹⁶⁾。また抗 HLA クラス II 抗体の検索はほとんどなされていないのが現状であり, 検査体制の確立が望まれる^{4,5)}。本症例では血液悪性腫瘍, 胃癌など first event と考えられる背景が認められた。ドナー血清中の抗 HLA クラス II 抗体が強陽性であり, クロスマッチ試験も強陽性であったため抗原抗体反応が主因と考えられた。

TRALI における抗 HLA クラス II 抗体の関与は 2001 年の報告で指摘されている¹⁹⁾が, 本邦での報告例は本例を含め, 我々が報告した 3 例のみである⁶⁾。抗 HLA クラス II 抗体が TRALI 発症にどのように関与するかは不明であるが, 単球由来の炎症性サイトカイン²⁰⁾や HLA クラス II 抗原を

発現した多形核白血球の関与などの可能性が考えられている。

抗原抗体反応以後の機序はほとんどわかっていないが補体や炎症性サイトカイン²⁰⁾、ロイコトリエンが関与するとの報告²¹⁾がみられる。

予防法は一次予防と二次予防が考えられる。一次予防としては抗体スクリーニングや抗体保有率の高い多経産婦ドナーを非血漿含有製剤に限定する等の案が考えられる。しかし、女性では出産回数に比例して抗体陽性率が高くなると考えられ²²⁾、多経産婦ドナーは全献血者の5~30%を占める²³⁾ことから多経産婦由来の輸血製剤の使用制限は輸血製剤の供給に強い影響を与える可能性がある。また抗体スクリーニングも検査体制、コストの問題より実現は難しい。二次予防としては、レシピエントが抗体陽性例では白血球除去が有用であると考えられる。輸血保存中に発生した活性脂質の関与が考えられる例では、有効期限の長い製剤を用いる必要がある。ドナーが抗体陽性であった TRALI 症例において同ドナー由来の血液製剤の遡及調査をおこなったところレシピエントの36%にTRALIが疑われたとの報告がある³⁾。TRALIの原因と考えられた抗体保有ドナーの扱いは各国で異なっており、アメリカでは以後血漿を含まない製剤のみに限定され、イギリスでは登録ドナーから外されている。我が国ではまだ対応策は決まっていない。本例のドナー由来の輸血製剤は現在使用されていない。当患者においてはTRALI発症後も輸血を施行する必要性を認めため、原因が確定するまでは有効期限の長い製剤を用い、輸血時の患者観察を厳密に行った。本例では発症時に白血球除去フィルターが使用されており、予防効果は無かったと考えられた。ドナー血清中の抗体が原因と確定した以降も患者の原疾患は改善しておらず、TRALI発症に関する1st eventを持つハイリスク患者であったため患者観察は厳密に行った。以後は特に輸血副作用を認めなかった。現在のところ、TRALI発症危険因子を持つ患者に対して輸血をする際には白血球除去フィルターを使用し、有効期限の長い製剤を使用して厳密に患者観察を行うことが現実的な対応策

であると考えられる。

まとめ

TRALIを発症した胃癌合併骨髄異形成症候群を経験した。原因はドナー血清中の抗HLAクラスII抗体を含む抗HLA抗体と患者白血球の抗原抗体反応にあると考えられた。ステロイドパルス療法が有用であった。TRALIの概念は我が国では医療従事者に十分に認識されておらず、また検査体制も不十分であると考えられる。今後、発症を防ぐためにTRALIに対する十分な認識と検査体制の充実が望まれる。

文 献

- 1) Popovsky, M.A., Moore, S.B.: Diagnostic and pathologic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25: 573-577, 1985.
- 2) Popovsky, M.A., et al.: Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). AABB Press, 155-170, 2001.
- 3) Kopko, P.M., Marshall, C.S., MacKenzie, M.R., Holland, P.V., Popovsky, M.A.: Transfusion-Related Acute Lung Injury Report of a Clinical Look-Back Investigation. *JAMA*, 287: 1968-1971, 2002.
- 4) 藤井康彦, 浅井隆善, 樋口清博, 佐藤伸二, 高松純樹, 山口一成, 高田 昇, 池田和真, 布施一郎: 全国国立大学付属病院輸血部会議 副作用登録委員会報告 輸血関連急性肺障害 (TRALI) について. *日輸血会誌*, 49: 230, 2003.
- 5) 池田和代, 相坂直子, 落合 永, 光永滋樹, 松田利夫, 田山達也, 中島一格, 十字猛夫: 全国の血液センターに報告されたTRALIが疑われた呼吸困難症例について. *日輸血会誌*, 49: 325, 2003.
- 6) 宮崎 孔, 森下勝哉, 佐藤進一郎, 森岡正信, 平野貞一, 城下紀幸, 川村孝仁, 山田裕一, 村田則明, 森田曜江, 政氏伸夫, 本間 淳, 千葉眞彰, 山本 哲, 深井寛治, 山本定光, 加藤俊明, 池田久實: 輸血中の抗HLA class II抗体が関与したと考えられた重篤な非溶血性輸血副作用. *日輸血会誌*, 49: 324, 2003.
- 7) Moses, L.A., Stroncek, D.M., Cipolone, K.M., Marincola, F.M.: Detection of HLA antibodies by using flow cytometry and latex beads coated with HLA antigens. *Transfusion*, 40: 861-866, 2000.
- 8) 矢埜正美, 辛島誠一郎, 押川秀次, 新宮世三: 濃厚赤血球中の抗HLA抗体が原因による輸血関連急性肺障害 (TRALI) の一例. *日救急医学会誌*, 7: 401-406, 1996.

- 9) Lev, G.J., Shabot, M.M., Hart, M.E., Mya, W.W., Goldfinger, D. : Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema : Report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion*, 26 : 278-281, 1986.
 - 10) Nouraei, S.M., Wallis, J.P., Bolton, D., Hasan, A. : Management of transfusion-related acute lung injury with extracorporeal pulmonary support in a four-year-old child. *British J. of Anaesthesia*, 91 : 292-294, 2003.
 - 11) Sazama, K. : Reports of 355 transfusion-associated death : 1976 through 1985. *Transfusion*, 30 : 583-590, 1990.
 - 12) Wallis, J.P., Lubenko, A., Wells, A.W., Chapman, C.E. : Single hospital experience of TRALI. *Transfusion*, 43 : 1053-1059, 2003.
 - 13) Silliman, C.C. : Transfusion-related acute lung injury. *Transfus. Med. Rev.*, 13 : 177-186, 1999.
 - 14) Silliman, C.C., Boshkov, L.K., Mehdizadehkashi, Z., Elzi, D.J., Dickey, W.O., Podlosky, L., Clarke, G., Ambruso, D.R. : Transfusion-related acute lung injury : epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*, 101 : 454-462, 2003.
 - 15) Seeger, W., Schneider, U., Kreuzler, B., von Witzleben, E., Walmrath, D., Grimminger, F., Neppert, J. : Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung models. *Blood*, 76 : 1438-1444, 1990.
 - 16) Kao, G.S., Wood, I.G., Dorfman, D.M., Milford, E.L., Benjamin, R.J. : Investigation into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI. *Transfusion*, 43 : 185-191, 2003.
 - 17) Silliman, C.C., Paterson, A.J., Dickey, W.O., Stroneck, D.F., Popovsky, M.A., Caldwell, S.A., Ambruso, D.R. : The association of biologically active lipid with the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 37 : 719-726, 1997.
 - 18) Silliman, C.C., Clay, K.L., Thurman, G.W., Johnson, C.A., Ambruso, D.R. : Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime neutrophil NADPH oxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, 124 : 684-694, 1994.
 - 19) Kopko, P.M., Popovsky, M.A., MacKenzie, M.R., Paglieroni, T.G., Muto, K.N., Holland, P.V. : HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 41 : 1244-1248, 2001.
 - 20) Kopko, P.M., Paglieroni, T.G., Popovsky, M.A., Muto, K.N., MacKenzie, M.R., Holland, P.V. : TRALI correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*, 43 : 177-184, 2003.
 - 21) Grimminger, F., Kreuzler, B., Schneider, U., von Witzleben, E., Walmrath, D., Neppert, J., Seeger, W. : Human leukoagglutinating antibody evokes cooperative leukotriene synthesis in pulmonary microvasculature. Model of transfusion-related acute lung injury. *Circ. Res.*, 68 : 503-512, 1991.
 - 22) Densmore, T.L., Goodnough, L.T., Ali, S., Dynis, M., Chaplin, H. : Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*, 39 : 103-106, 1999.
-