

症 例

輸血後徐々に呼吸不全が進行した肺障害：輸血との関連性について

又野 禎也^{1,2)} 岩崎 浩¹⁾ 白山 暁³⁾
高畑 裕子¹⁾ 田村 裕嗣¹⁾

¹⁾市立砺波総合病院輸血センター

²⁾同 血液内科

³⁾同 整形外科

(平成 17 年 6 月 6 日受付)

(平成 17 年 7 月 27 日受理)

SLOWLY PROGRESSIVE LUNG INJURY AFTER BLOOD TRANSFUSION : ASSOCIATION WITH BLOOD TRANSFUSION

Sadaya Matano^{1,2)}, Hiroshi Iwasaki¹⁾, Aki Shirayama³⁾,
Yuko Takahata¹⁾ and Yuji Tamura¹⁾

¹⁾Blood Transfusion Service, ²⁾Department of Hematology,

³⁾Department of Orthopedics, Tonami General Hospital

An 82-year-old female was admitted to our hospital for treatment of a fracture of the femur. She demonstrated anemia and received red cell transfusion before and after surgery. Mild hypoxia was noted after the second red cell transfusion. At 72 hr after the first red cell transfusion (45 hr after the second) she developed marked hypoxia. She also complained of transient mild chest discomfort, but no clinical symptoms were reported at the time the marked hypoxia occurred. Bilateral pleural effusion and pulmonary edema were found on chest roentgenography. Acute myocardial infarction, cardiac failure, and pulmonary embolism were excluded by blood examination, ultrasonic cardiography, electrocardiography, and pulmonary perfusion scintigraphy, respectively; however, hypoalbuminemia was found. She was administered oxygen, diuretics, and human serum albumin, after which pleural effusion, pulmonary edema, and hypoxia were resolved. Antigranulocyte antibodies or anti-HLA antibodies were not detected in sera from donors or recipient. The clinical features of this case were similar to those of transfusion-related acute lung injury, but, the course was slowly progressive.

Key words : lung injury, pulmonary edema, transfusion

はじめに

近年の輸血医学の進歩により、輸血後肝炎、移植片対宿主病など、さまざまな輸血副作用について原因が解明されてきた。そして、そのような輸血副作用を回避するために、輸血により起こりうる感染症のスクリーニング検査、輸血用血液製剤の放射線照射、自己血輸血、白血球除去フィルター

使用などの対策が講じられ、成果を挙げてきている。特に、感染症のスクリーニング検査に核酸増幅法が導入されたことにより、本邦で使用される輸血用血液製剤の安全性は飛躍的に向上してきた。さらに、最近、貯血前白血球除去製剤が導入され、輸血用血液製剤の安全性は一層向上している。

その一方、以前にはあまり知られていなかった輸血副作用についても近年関心が高まっている。本邦でE型肝炎ウイルスによる輸血後肝炎が報告されたことは、まだ記憶に新しい¹⁾。プリオン病は、輸血で感染する危険性が指摘されているが、問診以外の有効なスクリーニング方法は未だ開発されていない。また、最近注意が促されているものとして輸血関連急性肺障害(transfusion related acute lung injury, TRALI)があげられる。TRALIは、輸血開始後数時間以内に急性の呼吸困難、重篤な低酸素血症をきたす疾患であり、胸部レントゲンでは肺水腫および胸水が認められる²⁾⁻⁴⁾。この合併症は、海外での報告例が多く、本邦ではその危険性が叫ばれてから日が浅い。そのため、論文として報告されているTRALI症例は未だ本邦では少なく⁵⁾、充分認識されていない可能性がある。今回、当院にて輸血後徐々に低酸素血症が進行した症例を経験した。胸部レントゲンでは肺水腫と胸水が認められ、TRALIに類似した臨床像を呈した。一方、経過が比較的緩やかであるなどTRALIと異なる側面も認められた。本例の経過ならびに輸血と低酸素血症との関連性について、若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

症 例：82歳，女性．

主 訴：右足痛．

既往歴：高血圧にて内服加療中．

現病歴：2004年7月2日歩行中転倒した。その際右下肢の疼痛が出現し、当院に搬送された。レントゲンにて右大腿骨骨折が認められ、同日入院となった。

入院時検査所見：赤血球数 $320 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン値 $8.4\text{g}/\text{dl}$ ，ヘマトクリット 26.1% ，白血球数 $5,200/\text{mm}^3$ ，血小板数 $195 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。

入院後経過(Fig. 1)：手術前検査として心電図，心エコー検査，胸部レントゲン撮影が行われたが，特記すべき異常は認めなかった。7月7日の採血にて貧血の増悪を認めた。そのため，赤血球 M・A・P2 単位を輸血した上で，髄内釘を用いた骨接合術が行われた。術中および術直後の血圧，酸素飽和度に異常は認めなかった。7月8日の血液検査にて貧血の改善が認められなかったため，同日15時25分より約4時間かけて赤血球 M・A・P2 単位を輸血した。輸血前の酸素飽和度(SpO₂)は95~97%であったが，輸血中より92~94%に低下した。7月9日夜間に軽度の胸部不快感を自覚したが，その後軽快した。

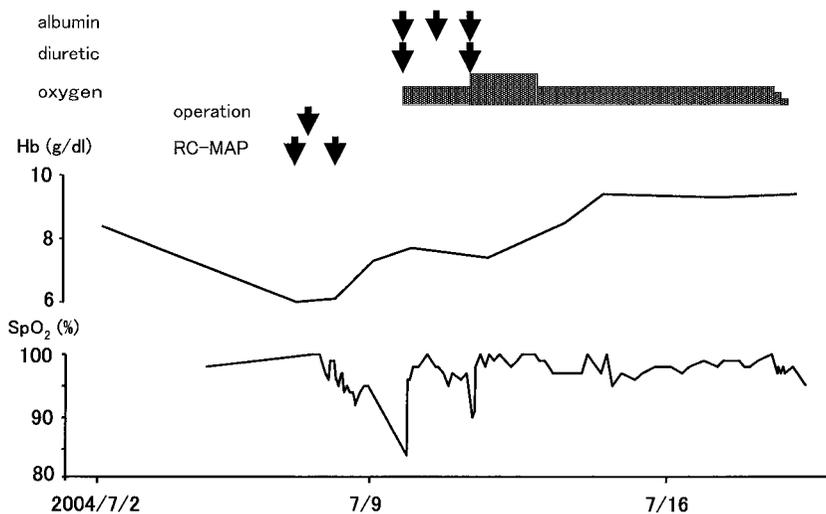


Fig. 1 Clinical Course

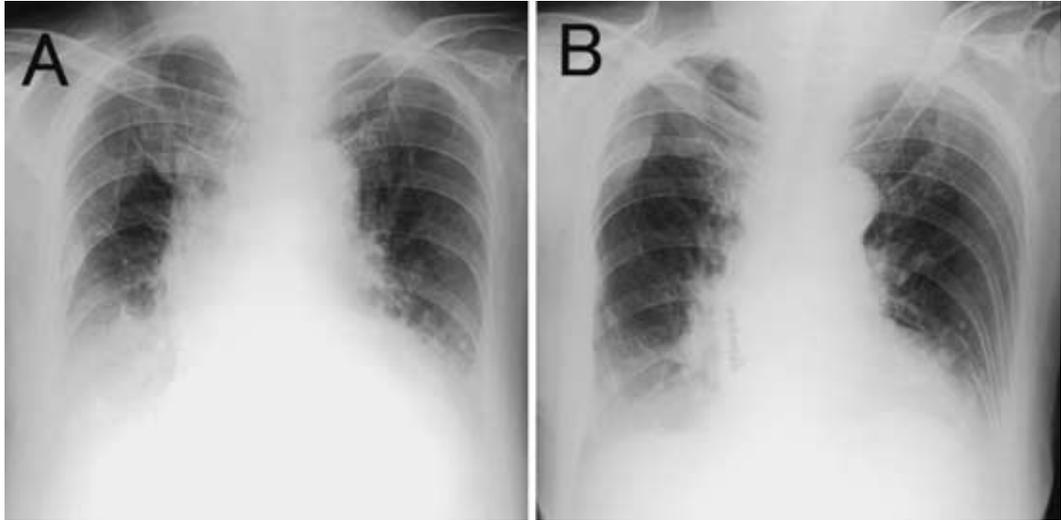


Fig. 2 Chest roentgenography. (A) Roentgenograph on July, 10 shows pulmonary edema and bilateral pleural effusion, (B) Roentgenograph on July, 20 shows that pulmonary edema and pleural effusion were resolved.

7月10日午前11時50分頃, SpO₂が84~86%に低下した。自覚症状は認めなかったが, 胸部レントゲンでは両側の胸水と肺水腫を認めた (Fig. 2A)。酸素投与(3 l/分)下で採取した動脈血ガス分析では, PaO₂ 57.7 mmHg, PaCO₂ 32.7 mmHgであった。心電図検査および血液検査では心筋梗塞, 心不全, 肺塞栓は否定的な結果であった。血液検査にて低アルブミン血症(2.5 g/dl)が認められたため, 膠質浸透圧の低下から胸水, 肺水腫をきたしたものと考えた。利尿剤, 酸素投与, 高張アルブミン製剤にて治療を行ったところ, SpO₂は徐々に上昇し, 発症1時間後には96%まで上昇した。経過は良好であったが, 発症23時間後のSpO₂は再び90%にまで低下し, 酸素投与を増量した。その後の経過は良好であり, SpO₂も95~100%を維持していた。発症10日目の胸部レントゲンで胸水の減少を認め (Fig. 2B), 発症11日目に酸素投与を中止した。発症4日目の心エコー検査では心機能に異常はなく, 心駆出率は69%であった。また, 発症10日目の肺血流スキャンでは明らかな血流欠損は認めなかった。発症12日目に退院となった。

原因検査

TRALIに類似した臨床像を呈したため, 発症12日目の血液検体を富山県赤十字センターに送付した。抗血漿蛋白抗体を調べるため, IgA, C4, C9, トランスフェリン, α₁ アシッドグリコプロテイン, α₂HS グリコプロテイン, ハプトグロビン, セルロプラスミン, フィブリノーゲン, α₂ マクログロブリン, プロテインC, プロテインS, プラスミノーゲン, アンチトロンピン, β₂ グリコプロテインIに対する抗体をELISA法にて測定した。しかし, いずれも陰性であった。抗顆粒球抗体はフローサイトメトリー法で測定した。本例と, 本例に輸血された赤血球M・A・Pのドナー検体で検討したが, いずれも陰性であった。抗HLA抗体はFlow panel-reactive antigen法にて測定した。抗顆粒球抗体と同様に本例およびドナーの検体で測定したが, class I, IIの抗体とも陰性であった。

考案

本例は初回の輸血から72時間後, 2回目の輸血から45時間後に高度の低酸素血症, 両側胸水が出現し, 酸素投与が必要となった。記録を見直してみると, 輸血直前は95~97%であったSpO₂が, 2回目の輸血中より95%以下となっており, 輸血

直後より低酸素血症がおこっていたと考えられた。また、臨床経過や心電図検査あるいは血液検査から、心不全や肺炎、肺梗塞は否定的であった。臨床症状としては、一過性に軽度の胸部不快感を認めた。以上の所見より、重篤な症状こそ認めなかったが、Sillimanらの基準³⁾に基づき、TRALIと診断した。一方、本例では輸血後6時間以内のSpO₂は90%以上を維持していた。この点で、近年発表されたTRALIの診断基準⁴⁾は満たしておらず、TRALIに類似した非定型的な肺障害と考えられる。しかし、本例のように緩徐な経過をとる肺障害が、TRALIの一亜型として存在する可能性も考えられる。輸血にあたって、SpO₂を多くの症例で測定する前向き研究を行うことにより、診断基準を満たさない程度の低酸素血症が存在するかどうかを明らかにすることができると思われる。

TRALIについては、近年注目が高まり、報告例も増加してきている^{5,6)}。池田らの報告⁷⁾では、1997年から2002年11月の期間に、本邦で100例のTRALIが血液センターに報告されている。そして、その頻度は全非溶血性副作用の1.8%を占めるとされている。しかし、この頻度は血液センターに報告された症例を対象としており、今後、TRALIへの認識と関心が高まることにより更に増加して来ることが予想される。TRALIの頻度については、輸血5,400単位に1回²⁾、あるいは赤血球ならびに血小板輸血では1,120回に1回、凍結血漿も加えた輸血全体では1,323回に1回³⁾という海外での報告がある。

通常、TRALIは急激な経過をとり、輸血関連死亡の18%を占めると報告されている⁸⁾。また、TRALIの死亡率としては、6%という数字が報告されている²⁾。本例は当初、低アルブミン血症による肺水腫を疑い、酸素、利尿剤、高張アルブミン製剤が投与された。結果的に高度の低酸素血症状態は約1時間で改善したが、発症後11日間の酸素投与が必要であった。治療としては、ステロイド、人工呼吸管理などの有用性が報告されているが⁹⁾、本例ではこのような治療を行わずに改善を認めた。本例がTRALIとしては非定型的な経過

をとったことと関連している可能性もあるが、診断基準を満たさない軽度のTRALIあるいは自然軽快するTRALI例が存在する可能性も疑われた。

TRALIの原因の一つとして同種抗体の存在が挙げられる。本例でも、抗顆粒球抗体および抗HLA抗体を測定したが、患者およびドナー血清中には検出できなかった。TRALI 36症例を検討したPopovskyらの報告では、輸血ドナーの89%に抗顆粒球抗体が、72%に抗リンパ球抗体が検出され、一方、患者の6%で抗顆粒球抗体が検出されている²⁾。しかし、Sillimanらの報告³⁾ではこれらの抗体が検出された症例はごく一部であった。そして、TRALIの発症には輸血だけではなく宿主側の要因も関与している可能性を述べている。宿主側の要因としては、心疾患や造血器腫瘍が挙げられている。また、輸血側の要因としては、同種抗体のほかに白血球を活性化させる脂質の存在を挙げている。従って、TRALI発症にかかわる抗顆粒球抗体や抗HLA抗体以外の原因が明らかにされることにより、より効果的な予防あるいはスクリーニングが可能となると思われる。

(本論文の要旨は第53回日本輸血学会総会で発表した。)

文 献

- 1) Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al : Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*, 44 : 934-940, 2004.
- 2) Popovsky MA, Moore SB : Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25 : 573-577, 1985.
- 3) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al : Transfusion-related acute lung injury : epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*, 101 : 454-462, 2003.
- 4) Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al : Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury : statement of a consensus panel. *Transfusion*, 44 : 1774-1789, 2004.
- 5) 重松明男, 米積昌克, 今井陽俊, 他 : 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. *日本輸血学会雑誌*, 50 : 720

725, 2003.

6) Noji H, Shichishima T, Ogawa K, et al :
Transfusion-related acute lung injury following
allogeneic bone marrow transplantation in a pa-
tient with acute lymphoblastic leukemia. Intern
Med, 43 : 1068 - 1072, 2004.

7) 池田和代, 相坂直子, 落合 永, 他 : 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 . 日本輸血学会雑誌 , 49 : 325,
2003.

8) L M Williamson, S Lowe, E M Love, et al : Seri-
ous hazards of transfusion (SHOT) initiative :
analysis of the first two annual reports. BMJ,
319 : 16 - 19, 1999.
