

総 説

輸血関連急性肺障害

岡崎 仁

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

(平成 17 年 12 月 12 日受付)

(平成 17 年 12 月 20 日受理)

TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY

Hitoshi Okazaki

Japanese Red Cross Society, Blood Service Headquarters, Central Blood Institute

Key words : non-hemolytic transfusion reaction, acute lung injury, diagnostic criteria

はじめに

新たな技術の導入やより安全な献血者の確保などの方策により輸血によるウイルス感染などの危険性が少なくなり、輸血用血液の安全性は高くなっている。しかし、いわゆる非感染性非溶血性輸血副作用の機序の解明、予防策については特殊な場合を除いて未解決な部分が多い。日本赤十字社の調査によると副作用報告年間約 2,000 件の中で非溶血性副作用の占める割合は約 8 割にのぼるが、はっきりとした原因がつかめているものはほんの一握りでしかない。一般に蕁麻疹などのアレルギー性の副作用と呼ばれているもの多くは原因が明らかになっていない。

その中で重篤なもの一つとして即時型の副作用であるアナフィラキシーがあるが、輸血がはじまって短時間でおこることもあり、医療関係者の認識度も高い。この中には、受血者のハプトグロビンや IgA など血清蛋白質の欠損が原因と突き止められたものもある¹⁾。

最近注目されているもう一つの重篤な非溶血性輸血副作用である輸血関連急性肺障害は、その発症が即時型のアレルギー性の副作用よりもややおくれて発症することや、その副作用に対する認識が医療関係者に乏しいことから、これまで

まり重要視されていなかった。しかし、この副作用は実はかなり以前より症例報告があり、少なくとも文献上は 1950 年代より報告がなされている。文献上は Hypersensitivity reactions²⁾, Pulmonary edema in the course of a blood transfusion³⁾, Pulmonary infiltrates associated with leukoagglutinin transfusion reactions⁴⁾, Pulmonary hypersensitivity reactions^{5)~8)}, Severe allergic pulmonary oedema⁹⁾, Transfusion reaction with pulmonary infiltration¹⁰⁾など様々な呼称で報告例が散見され、その発症機序に抗白血球抗体が関与していることが推定されていた。その後まとまった形での報告が 1985 年 Popovsky らによりなされ、Transfusion-related acute lung injury (TRALI) との呼称により独立した一つの副作用の病態として認識されるようになった¹¹⁾。本稿ではこの TRALI について概説する。

TRALI の症状、鑑別診断

典型的症状および臨床所見としては急性の呼吸困難、重篤な低酸素血症、胸部レントゲン上の肺水腫所見、発熱、血圧低下（時に上昇）その他にも咳嗽、喀痰、挿管チューブからの泡沫状喀痰、多呼吸、頻脈、チアノーゼ、胸部聴診上湿性ラ音などがある。経時に詳しく調べると一過性の白

血球減少がおこっていることも最近報告されている¹²⁾¹³⁾。これらの症状は輸血後数時間以内に発生し、一般的には一過性であり、早期発見と適切な酸素療法、呼吸補助療法により回復することが多いとされている。輸血に伴って呼吸困難を呈する他の病態との鑑別も重要であり、輸血関連循環過負荷 (Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO) を含めた心不全、アナフィラキシーショック、汚染された血液製剤による細菌感染(敗血症)などを念頭におき鑑別診断をしなければならない^{14)~17)}。

TRALI の発生頻度

TRALI の発症頻度は輸血血液 1 単位あたり 0.014% から 0.08%、輸血される患者あたり 0.04% から 0.16% といわれており、死亡率は約 10% とされている¹⁸⁾。しかし TRALI の診断基準が報告により異なっているために正確な頻度についてははっきりとしない。さらに TRALI が臨床の現場ではっきりと認識されているかどうかも問題である。

各国の報告を見ると、副作用の報告体制の違いによりさまざまではあるが、米国では 2001 年～2003 年の 3 年間における輸血関連死亡のなかで TRALI は一番の原因となっている。米国 FDA への報告は輸血関連死亡の場合のみであり、TRALI の発生頻度や死亡率に関するデータはないが、3 年間での TRALI による死亡例は 49 例で、TRALI の致死率から考えても死亡に至らない TRALI 症例はかなりの数に上ると推定される¹⁹⁾。英国では最新の SHOT (Serious Hazards of Transfusion) の報告によると 2004 年には 23 例の TRALI が報告され、17 例が possible 以上とされ、うち 3 例が死亡している²⁰⁾。フランスでは 2003 年には 15 例の TRALI 報告例のうち 3 例が死亡している²¹⁾。日本においては日赤への副作用自発報告に基づく統計で、TRALI が疑われる症例は 1997 年よりこの病態が臨床的に認識されるようになるとともに増えてきており、最近では年間約 30 例程度の報告がある。あとに述べる新たな診断基準を適用しこれまでの症例を再評価したところ、1997 年から 2004 年までに TRALI が 99 例、

possible TRALI が 27 例診断され、死亡率は 10 数 % である。ドナーの検体を調べて TRALI の症例とその他の副作用の症例を比較検討してみると、TRALI を起こした症例の原因となったドナーには半数に抗白血球抗体が認められるが、他の副作用を起こしたドナーでは 10 数 % であり、有意差が認められた。患者の側の抗白血球抗体の頻度は TRALI の症例と他の副作用の症例とで差は認められていないので、患者の抗白血球抗体の TRALI への関与についてははっきりとしたことは現時点では不明であるが、保存前白除により TRALI の頻度が減少したとの報告もあり、関与は否定できない²²⁾。

TRALI の原因製剤

血漿を含んだすべての製剤で起こるとされており、全血製剤、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤でおこることが多いとされているが、免疫グロブリン²³⁾²⁴⁾やクリオプレシピート²⁵⁾でおこることも報告されている。顆粒球輸血でおこった TRALI の報告もある²⁶⁾²⁷⁾。

TRALI を起こした患者の原疾患

TRALI のリスクは輸血を必要とする疾患すべてにあるのだが、なかでも特殊な病態について言及している報告が散見される。心臓手術の患者²⁸⁾、骨髄移植後の患者^{29)~31)}、肝臓移植後の患者³²⁾、一度 TRALI を起こした患者にもう一度おこる例³³⁾などがある。

TRALI の病因

TRALI については今まで二つの異なる病因が提唱されている。

一つは免疫学的機序によるもので、もう一つは非免疫学的機序によるものである。

免疫学的機序によるものは何らかの抗原抗体反応が肺障害を引き起こしているという仮説である。ドナー由来の抗白血球抗体もしくは患者がもともと持っている抗白血球抗体が原因となり、それぞれ、患者白血球もしくは製剤中に残存している白血球との相互作用により、白血球の活性化が起こり、補体の活性化、肺毛細血管への付着およびその傷害、血管透過性の亢進などを惹起し、非心原性の肺水腫を起こすという説（抗体説）であ

る。

Popovsky らは 1985 年に 36 例の TRALI を報告しているが、そのうち 89% においてドナーに抗白血球抗体を見いだしている¹¹⁾。抗好中球抗体と抗 HLA class I 抗体が原因として提唱されたが、すべてのケースで特異性が一致したわけではなかった。抗 HLA class I 抗体の関与する TRALI 症例については 1970 年頃より報告があり^{34)~36)}、抗好中球抗体に関しても今までに抗 HNA-1a (NA-1), HNA-1b (NA-2), HNA-2a (NB-1), NB-2, HNA-3a (5b) 抗体による TRALI が報告されている^{17)29)37)~39)}。1999 年に Kopko らは抗 HLA class II 抗体による TRALI の発症を報告し、その後相次いで抗 HLA class II 抗体による TRALI の報告がなされている^{36)40)~44)}。患者側に抗体が見いだされた TRALI のケースも報告されている⁸⁾²⁶⁾³¹⁾³⁴⁾。さらに単球 (Monocyte) に対する抗体も TRALI 症例で見いだされている^{45)~47)}。また抗 IgA 抗体の関与も報告されている⁴⁸⁾。片肺移植 10 週後の患者で抗 HLA-B44 抗体陽性の血液を輸血され、HLA class I (B44) が一致した移植肺のみに TRALI を発症したという報告もあり、血球系以外の細胞と抗体の反応でも TRALI が起こる可能性を示唆している⁴⁹⁾。また、二人以上のドナーからの輸血を受けた患者がドナーの血液間の抗原抗体反応による免疫複合体の形成により TRALI を起こした可能性がある例も報告されている²⁷⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。このように免疫学的機序にも様々な抗原抗体反応が関わっていると推定され、未だ認識されていない抗体が誘因となっている可能性もある。Grimminger らの報告では抗 5b 抗体（抗 HNA-3a 抗体）を用い、顆粒球と肺動脈血管内皮細胞との共培養で Leukotriene C4 など血管透過性を亢進する物質が放出されることを見いだしている⁵²⁾。また、Nishimura らは抗 HLA-class II 抗体と可溶性 HLA 抗原により形成される immune complex が顆粒球と肺毛細血管内皮細胞との共培養で内皮細胞の傷害を起こすことを示している⁵³⁾。さらに Kopko らは抗 5b 抗体が顆粒球の priming に関与していることを示している⁵⁴⁾。このようにいくつかの知見が得られているが、発症の詳細な機序に

関してはっきりとした答えは出ていない。

発症がまれであることより、前向きの研究はなかなか困難であるが、2001 年に Palfi らによる初めての prospective randomized controlled trial の報告がなされた。105 人の ICU 患者を対象とし、2 ユニット以上の FFP を必要とする患者に、3 回以上の経産婦のドナーからの FFP とコントロールの FFP をそれぞれ 4 時間の間隔をあけ投与した。半数では最初にコントロールの FFP、もう半数では最初に経産婦からの FFP を投与し、心拍、体温、血圧、P/F ratio を指標とし評価したところ、5 人に輸血副作用がみられそのうち 4 人は経産婦がドナーの FFP を輸血された後だった。1 人の患者で TRALI が発症し、このケースも経産婦からの FFP の投与後であり、抗好中球抗体が陽性であった。統計的には P/F ratio において、経産婦からの FFP 投与後がコントロールの FFP 投与後より有意に低下していた⁵⁵⁾。経産婦由来の血液中の抗 HLA 抗体に関しては妊娠回数に伴って高くなる傾向があることが報告されており、実際に、予防策を講じている血液センターの例も報告されている⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

前向き研究以外では TRALI の原因となったと考えられるドナーの血液による過去の副作用歴を追跡する look-back study が行われている。TRALI 発症例でのドナーが抗 HLA class I 抗体、抗 HLA class II 抗体、抗好中球抗体を保有していた場合の、そのドナーの過去の副作用への関与の履歴を調べており、TRALI 発症が確認されたという報告もあれば、確認できなかったという報告もあり様々である^{58)~62)}。このことはドナーの抗白血球抗体の存在が TRALI 発症の十分条件ではないことを示唆している。

免疫学的機序による動物モデルも作成されており、Seeger らによる ex vivo の rabbit lung を用いた抗 5b 抗体（抗 HNA-3a 抗体）と 5b 陽性の白血球を用いた系では rabbit plasma の存在下に肺水腫モデルを作成している⁶³⁾。また Bux らは rat lung を用い、mouse monoclonal 抗 HNA-2a 抗体と HNA-2a 陽性率 70% 以上の白血球を灌流することにより肺水腫を生じさせている⁶⁴⁾。Susskind

らは BALB/c mouse を用い、mouse MHC class I mAb の injection により TRALI 様の病態を生じさせている⁶⁵⁾。

ヒトでの TRALI を目的とした検討ではないが、新生児の溶血性疾患の治療のために有用と思われている抗 HLA 抗体、抗単球抗体を健常者に投与し、その効果をみる実験で予期しなかった副作用として TRALI が発症した事例が報告されている。これは抗体だけで健常者にも TRALI が発症することを示唆しており、抗体説を支持するものと考えられる⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

また母子間での輸血により TRALI を発症する事例も報告されており、子供の白血球により母親が感作され、抗体を作ってしまっている例もあり、母子間の輸血のリスクの一つに TRALI があげられている^{66)~68)}。

非免疫学的機序によるものは、Silliman らのグループにより主に提唱されているのだが、TRALI 症例の病因として、患者の状態(例えば、感染症、直近の手術、サイトカインの投与、大量の輸血、炎症など)と、製剤の中に蓄積される活性脂質の存在が重要であるという説である⁶⁹⁾。この仮説の動物モデルとしては、保存された赤血球または血小板製剤を LPS 投与後に rat の肺に灌流すると肺障害が起きるというものである。保存された血液製剤中の lysophosphatidylcholine (lyso-PC) が、活性物質であるとされている⁷⁰⁾⁷¹⁾。

In vitro のモデルでは、肺毛細血管内皮細胞を用いた好中球との共培養実験系で、肺血管の障害には LPS と lyso-PC による好中球の活性化と、肺血管内皮細胞の活性化が関与するとしている⁷²⁾。

非免疫学的機序を支持する根拠としては、Silliman らの 90 例の TRALI についての報告がある。4 年間に一つの病院で 90 例の TRALI 症例を集積しており、その頻度は 1 : 1,120 であった。抗白血球抗体検出率は 25% であり、特異性が確認できたのは 3.6% にすぎなかった⁷³⁾。

この非免疫学的機序に関する反論的論文も最近発表されている⁷⁴⁾。

TRALI の病理

Dry らが 1999 年に報告した TRALI の剖検例

は、肺水腫を起こして 2 時間で死亡しており、初期の TRALI の肺病変をよくとらえていると考えられる⁷⁵⁾。一般に ALI/ARDS の病理像は DAD (Diffuse Alveolar Damage) とされているが、治療や人工呼吸器による肺障害も加わった病理所見となり、特徴的な所見はえられないことが多いが、この報告では肺毛細血管に抗中球の集簇が見られ、肺胞上皮細胞の傷害、肺胞領域の浸出物の貯留が見られている。

TRALI の診断基準の必要性

このような報告の他にも少数の症例報告はここ最近になりかなり増えてきており認識はかなり高まっているが、最近まで診断基準は統一されておらず、個々の研究者によりその診断基準はまちまちであり、何が TRALI で何が TRALI ではないのかを判断できず、同じ土俵の上に立って比較検討することができないような状況であった。そのため 2004 年の 4 月に Consensus Conference が催され、TRALI の診断基準案を提唱し、2004 年の 12 月に診断基準の推奨案が Transfusion に掲載された⁷⁶⁾。この診断基準案は 1994 年に提唱された The American-European Consensus Conference on ARDS の ALI/ARDS の診断基準に基づいたものであり、救急医学、呼吸器学分野での認識は非常に高いものである⁷⁷⁾⁷⁸⁾。しかし、明確な検査上の判定基準を伴わず、臨床的な診断基準であるために、今後 TRALI の病態が解明されいくにつれ若干の改訂が必要になってくる可能性はある。表 1, 2 にその診断基準案(原文および和訳)を提示する。この診断基準では TRALI (確診例) と possible TRALI (可能性例) を分けて診断することになっており、輸血以外の ALI の危険因子が患者側に存在する場合には、TRALI の可能性例として、確診例とは区別して解析するようにされている。両側肺の浸潤影、輸血後 6 時間以内の発症、輸血以前の ALI の存在の排除が盛り込まれているため、輸血以外の原因でおこる ALI についてかなり厳しく排除できるのではないかと期待される。National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI でも TRALI について定義をしているがほぼ同様である⁷⁹⁾。

表1 Recommended criteria for TRALI and possible TRALI

<u>1. TRALI criteria</u>	
a. ALI	
i. Acute onset	
ii. Hypoxemia	
Research setting :	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air	
Nonresearch setting :	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ or $\text{SpO}_2 < 90\%$ on room air	
or other clinical evidence of hypoxemia	
iii. Bilateral infiltrates on frontal chest radiograph	
iv. No evidence of left atrial hypertension (i.e., circulatory overload)	
b. No preexisting ALI before transfusion	
c. During or within 6 hr of transfusion	
d. No temporal relationship to an alternative risk factor for ALI	
<u>2. Possible TRALI</u>	
a. ALI	
b. No preexisting ALI before transfusion	
c. During or within 6 hr of transfusion	
d. A clear temporal relationship to an alternative risk factor for ALI	
Risk factors for ALI	
<u>Direct lung injury</u>	<u>Indirect lung injury</u>
Aspiration	Severe sepsis
Pneumonia	Shock
Toxic inhalation	Multiple trauma
Lung contusion	Burn injury
Near drowning	Acute pancreatitis
	Cardiopulmonary bypass
	Drug overdose

(Kleinman S, et al. Transfusion 2004 : 44 : 1774-89)⁷⁶

鑑別診断のところでも述べたが、一番の問題となるのは輸血による容量負荷をどのように評価するかということである。TACO (Transfusion associated circulatory overload) は、TRALIと区別するべき副作用の中でも重要なものである⁸⁰。日本において輸血による循環過負荷（容量負荷）を輸血副作用であるとして正確な統計をとっていなかったため独自のデータはないが、最近報告されたカナダのケベック州のヘモビジランスのデータではTACOは2000年から2003年の4年間で217例報告され、TRALIの報告数20例と比較すると約10倍の頻度でおきていることがわかる⁸¹。TACOにおいても呼吸困難、肺水腫がおきるため、TRALIとの鑑別は重要である。中心静脈圧や肺動脈楔入圧を測定できるときはそれにより鑑別を試みるが、すべての症例で測定できるわけでは

なく、その他の手段としてBNP (B-natriuretic peptide)などの心不全で上昇するマーカーを使用して鑑別をしようとする試みがなされている⁸²。肝移植後の患者で肺からの浸出物を採取し、鑑別診断に役立てるなどの方法も試みられており、今後さらに検討すべきと考えられる³²。

TRALIの診断基準の問題点

新たに提唱された診断基準の問題点は、ALI/ARDSの診断基準の問題点としてしばしばいわれているようにマーカーとなるような検査値が示されておらず、あくまで臨床的な診断であるということである。もう一つは、片肺の患者に対する取り扱いをどうするかも棚上げにされている。TRALIは全年齢層でおこるのだが、診断基準を小児にもそのまま適用して良いかどうかは、新生児におこる場合も含め、今後検討がさらに必要とな

表2 (和訳) TRALIとpossible TRALIの診断指針の推奨案

1. TRALIの診断基準	
a. ALI (急性肺障害)	
i. 急性発症	
ii. 低酸素血症	研究目的の場合 PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 または SpO ₂ < 90% (room air) 研究目的でない場合 PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 または SpO ₂ < 90% (room air) またはその他の低酸素血症の臨床症状
iii. 胸部正面X線上両側肺野の浸潤影	
iv. 左房圧上昇 (循環過負荷) の証拠がない	
b. 輸血以前に ALI がない	
c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症	
d. 時間的に関係のある輸血以外の ALI の危険因子*がない	
2. Possible TRALIの診断基準	
a. ALI (急性肺障害)	
b. 輸血以前に ALI がない	
c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症	
d. 時間的に関係のある輸血以外の ALI の危険因子*が存在する	
* ALI の危険因子	
直接的肺障害	
誤嚥	重症敗血症
肺炎	ショック
有害物吸入	多発外傷
肺挫傷	火傷
溺水	急性膜炎
	心肺バイパス
	薬物過剰投与

るかもしれない。最近小児科領域でのTRALIについて詳細な総説が出された⁸³⁾。また、除外基準がないため、心不全の証拠がはっきりしないような肺水腫症例、明らかにアナフィラキシーであるが肺浸潤影がレントゲン上両側に認められてしまうような症例をTRALIと診断してしまう危険性がある。また、ALIではないがもとから肺に陰影が存在したり、慢性の呼吸不全の状態であったりした症例で、輸血により悪化したような場合TRALIと診断できないことなどの問題点がある。これらの問題については今後、確実な症例を積み重ねていって新たな診断基準の作成を考えねばならない。

TRALIの予防策

現時点ではTRALIを確実に予防できる方法はないが、少しでもリスクを少なくするため、血漿成分を多く含む血液製剤からの女性献血者の排除など

の提案がなされており、実際にそれを実行しているところもある。日本では一度TRALIを起こした抗白血球抗体陽性の献血者の血液は輸血には用いないこととしている。抗白血球抗体は一般に経産婦で多く検出されるが、look-back studyの結果も示すようにTRALIを起こしたドナーの血液で全例TRALIを起こすわけではないこと、またすべての抗白血球抗体が危険であるという証拠がないことを考えると、現時点では特定の献血者だけを排除することが、効果的かどうかはドナープールの減少の問題も含めて慎重に対応しなければならないであろう⁵⁶⁾⁸⁴⁾。

TRALIの治療

特異的な治療ではなくSupportive careを基本とする。酸素療法(PaO₂>60 Torr, SpO₂>90%を保つ)が必要になるが、挿管および人工呼吸管理が必要になることが多い。呼吸管理の方法はARDS

の呼吸管理に準ずる。PEEP, Small tidal volume, Permissive hypercapniaなどのstrategyを用いて呼吸管理を行う。症例報告ではあるが、体外膜型人工肺により救命したという報告もある^{85)~88)}。薬物治療としてはステロイド、エラスター阻害剤などが使用されることが多いが、有効であるというはっきりとしたエビデンスは今のところない。利尿剤はかえって病態を悪化させる可能性があるため、心不全との鑑別診断は重要になる⁸⁹⁾⁹⁰⁾。最近日本呼吸器学会よりALI/ARDS診療のためのガイドラインが刊行されたので参照して頂きたい。

おわりに

以上TRALIについて概説したが、診断基準に該当しないような軽症例の問題や、非免疫学的機序によるTRALIのさらなる検証、発症機序の解明、発症にかかる危険因子の解明、診断のためのマーカーの開発など、様々な問題が山積しており、今後のさらなる研究の発展および有効な予防策の開発が望まれる。

文 献

- 1) Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, et al : Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. *Transfusion*, 42 : 766—773, 2002.
- 2) Barnard RD : Indiscriminate transfusion : a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. *N Y State J Med*, 51 : 2399—2402, 1951.
- 3) Philipps E, Fleischner FG : Pulmonary edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. *Dis Chest*, 50 : 619—623, 1966.
- 4) Ward HN : Pulmonary infiltrates associated with leukoagglutinin transfusion reactions. *Ann Intern Med*, 73 : 689—694, 1970.
- 5) Ward HN, Lipscomb TS, Cawley LP : Pulmonary hypersensitivity reaction after blood transfusion. *Arch Intern Med*, 122 : 362—366, 1968.
- 6) Pearlstein AT : Pulmonary hypersensitivity reaction during blood transfusion. *N Y State J Med*, 71 : 2683—2685, 1971.
- 7) Thompson JS, Severson CD, Parmely MJ, et al : Pulmonary "hypersensitivity" reactions induced by transfusion of non-HL-A leukoagglutinins. *N Engl J Med*, 284 : 1120—1125, 1971.
- 8) Wolf CF, Canale VC : Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HL-A incompatible blood transfusion : report of a case and review of the literature. *Transfusion*, 16 : 135—140, 1976.
- 9) Kernoff PB, Durrant IJ, Rizza CR, et al : Severe allergic pulmonary oedema after plasma transfusion. *Br J Haematol*, 23 : 777—781, 1972.
- 10) Andrews AT, Zmijewski CM, Bowman HS, et al : Transfusion reaction with pulmonary infiltration associated with HL-A-specific leukocyte antibodies. *Am J Clin Pathol*, 66 : 483—487, 1976.
- 11) Popovsky MA, Moore SB : Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25 : 573—577, 1985.
- 12) Nakagawa M, Toy P : Acute and transient decrease in neutrophil count in transfusion-related acute lung injury : cases at one hospital. *Transfusion*, 44 : 1689—1694, 2004.
- 13) Marques MB, Tuncer HH, Divers SG, et al : Acute transient leukopenia as a sign of TRALI. *Am J Hematol*, 80 : 90—91, 2005.
- 14) Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C, Jr. : Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients : a multi-institutional study. *Immunohematol*, 12 : 87—89, 1996.
- 15) Looney MR, Gropper MA, Matthay MA : Transfusion-related acute lung injury : a review. *Chest*, 126 : 249—258, 2004.
- 16) Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK : Transfusion-related acute lung injury. *Blood*, 105 : 2266—2273, 2005.
- 17) Webert KE, Blajchman MA : Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev*, 17 : 252—262, 2003.
- 18) Webert KE, Blajchman MA : Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*, 12 : 480—487, 2005.
- 19) Holness L : Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) -The FDA Current View, Food and Drug Administration Blood Products Advisory Committee, 2004
- 20) SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION-Annual Report 2004, the Serious Hazards of Transfusion Steering Group, Manchester, 2004
- 21) Rebibo D, Hauser L, Slimani A, et al : The French Haemovigilance System : organization and results for 2003. *Transfus Apheresis Sci*, 31 : 145—153, 2004.
- 22) Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, et al : The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion*, 44 :

- 10—15, 2004.
- 23) Suassuna JH, da Costa MA, Faria RA, et al : Non-cardiogenic pulmonary edema triggered by intravenous immunoglobulin in cancer-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Nephron*, 77 : 368—370, 1997.
 - 24) Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al : Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion*, 41 : 264—268, 2001.
 - 25) Reese EP, Jr., McCullough JJ, Craddock PR : An adverse pulmonary reaction to cryoprecipitate in a hemophiliac. *Transfusion*, 15 : 583—588, 1975.
 - 26) Sachs UJ, Bux J : TRALI after the transfusion of cross-match-positive granulocytes. *Transfusion*, 43 : 1683—1686, 2003.
 - 27) O'Connor JC, Strauss RG, Goeken NE, et al : A near-fatal reaction during granulocyte transfusion of a neonate. *Transfusion*, 28 : 173—176, 1988.
 - 28) Culliford AT, Thomas S, Spencer FC : Fulminating noncardiogenic pulmonary edema. A newly recognized hazard during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 80 : 868—875, 1980.
 - 29) Ganguly S, Carrum G, Nizzi F, et al : Transfusion-related acute lung injury (TRALI) following allogeneic stem cell transplant for acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 75 : 48—51, 2004.
 - 30) Urahama N, Tanosaki R, Masahiro K, et al : TRALI after the infusion of marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion*, 43 : 1553—1557, 2003.
 - 31) Leach M, Vora AJ, Jones DA, et al : Transfusion-related acute lung injury (TRALI) following autologous stem cell transplant for relapsed acute myeloid leukaemia : a case report and review of the literature. *Transfus Med*, 8 : 333—337, 1998.
 - 32) Yost CS, Matthay MA, Gropper MA : Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation : a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest*, 119 : 219—223, 2001.
 - 33) Win N, Montgomery J, Sage D, et al : Recurrent transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 41 : 1421—1425, 2001.
 - 34) Bux J, Becker F, Seeger W, et al : Transfusion-related acute lung injury due to HLA-A2-specific antibodies in recipient and NB1-specific antibodies in donor blood. *Br J Haematol*, 93 : 707—713, 1996.
 - 35) Popovsky MA, Saidman SL : Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1998. A 49-year-old woman with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe dyspnea during plasma-apheresis and transfusion. *N Engl J Med*, 339 : 2005—2012, 1998.
 - 36) Wallis JP, Lubenko A, Wells AW, et al : Single hospital experience of TRALI. *Transfusion*, 43 : 1053—1059, 2003.
 - 37) Davoren A, Curtis BR, Shulman IA, et al : TRALI due to granulocyte-agglutinating human neutrophil antigen-3a (5b) alloantibodies in donor plasma : a report of 2 fatalities. *Transfusion*, 43 : 641—645, 2003.
 - 38) Fung YL, Goodison KA, Wong JK, et al : Investigating transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Intern Med J*, 33 : 286—290, 2003.
 - 39) Nordhagen R, Conradi M, Dromtorp SM : Pulmonary reaction associated with transfusion of plasma containing anti-5b. *Vox Sang*, 51 : 102—107, 1986.
 - 40) Kopko PM, Mackenzie, M.R., Paglieroni, T.G. : Can HLA class II antibodies cause TRALI ? (abstract). *Transfusion*, 39 (Suppl) : 58S, 1999.
 - 41) Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, et al : HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 41 : 1244—1248, 2001.
 - 42) Varela M, Mas A, Nogues N, et al : TRALI associated with HLA class II antibodies. *Transfusion*, 42 : 1102, 2002.
 - 43) Kao GS, Wood IG, Dorfman DM, et al : Investigations into the role of anti-HLA class II antibodies in TRALI. *Transfusion*, 43 : 185—191, 2003.
 - 44) Win N, Brown C, Navarrete C : TRALI associated with HLA class II antibodies. *Transfusion*, 43 : 545—546, 2003.
 - 45) Flesch BK, Neppert J : Transfusion-related acute lung injury caused by human leucocyte antigen class II antibody. *Br J Haematol*, 116 : 673—676, 2002.
 - 46) Dooren MC, Ouwehand WH, Verhoeven AJ, et al : Adult respiratory distress syndrome after experimental intravenous gamma-globulin concentrate and monocyte-reactive IgG antibodies. *Lancet*, 352 : 1601—1602, 1998.
 - 47) Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, et al : TRALI : correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion*, 43 : 177—184, 2003.
 - 48) Saigo K, Sugimoto T, Tone K, et al : Transfusion-related acute lung injury in a patient with acute myelogenous leukaemia having anti-IgA2m (1) antibody. *J Int Med Res*, 27 : 96—100, 1999.
 - 49) Dykes A, Smallwood D, Kotsimbos T, et al :

- Transfusion-related acute lung injury (Trali) in a patient with a single lung transplant. *Br J Haematol*, 109 : 674—676, 2000.
- 50) Lucas G, Rogers S, Evans R, et al : Transfusion-related acute lung injury associated with interdonor incompatibility for the neutrophil-specific antigen HNA-1a. *Vox Sang*, 79 : 112—115, 2000.
 - 51) Eastlund DT, McGrath PC, Burkart P : Platelet transfusion reaction associated with interdonor HLA incompatibility. *Vox Sang*, 55 : 157—160, 1988.
 - 52) Grimminger F, Kreusler B, Schneider U, et al : Human leukoagglutinating antibody evokes cooperative leukotriene synthesis in pulmonary microvasculature. Model of transfusion-related acute lung injury. *Circ Res*, 68 : 503—512, 1991.
 - 53) Nishimura M, Ishikawa Y, Satake M : Activation of polymorphonuclear neutrophils by immune complex : possible involvement in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med*, 14 : 359—367, 2004.
 - 54) Kopko PM : Merging the pathogenesis of transfusion related acute lung injury : the priming activity of the 5b (HNA-3) antibody. *Transfusion*, 44 (Suppl.) : 22A, 2004.
 - 55) Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al : A randomized controlled trial oftransfusion-related acute lung injury : is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion*, 41 : 317—322, 2001.
 - 56) Densmore TL, Goodnough LT, Ali S, et al : Prevalence of HLA sensitization in female apheresis donors. *Transfusion*, 39 : 103—106, 1999.
 - 57) Insunza A, Romon I, Gonzalez-Ponte ML, et al : Implementation of a strategy to prevent TRALI in a regional blood centre. *Transfus Med*, 14 : 157—164, 2004.
 - 58) Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, et al : Transfusion-related acute lung injury : report of a clinical look-back investigation. *Jama*, 287 : 1968—1971, 2002.
 - 59) Win N, Ranasinghe E, Lucas G : Transfusion-related acute lung injury : a 5-year look-back study. *Transfus Med*, 12 : 387—389, 2002.
 - 60) Nicolle AL, Chapman CE, Carter V, et al : Transfusion-related acute lung injury caused by two donors with anti-human leucocyte antigen class II antibodies : a look-back investigation. *Transfus Med*, 14 : 225—230, 2004.
 - 61) Toy P, Hollis-Perry KM, Jun J, et al : Recipients of blood from a donor with multiple HLA antibodies : a lookback study of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 44 : 1683—1688, 2004.
 - 62) Cooling L : Transfusion-related acute lung injury. *Jama*, 288 : 315—316 : author reply 316, 2002.
 - 63) Seeger W, Schneider U, Kreusler B, et al : Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood*, 76 : 1438—1444, 1990.
 - 64) Bux J, Hardt, O., Kohstall, M., Sibelius, U., Weissman, N. : Reproduction of granulocyte antibody-mediated TRALI in an ex vivo rat lung model. *Vox Sang*, 87 (Suppl. 3) : S4, 2004.
 - 65) Hicks WA, Susskind, B. : In vivo Murine Model of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion*, 44 (Suppl.) : 23A, 2004.
 - 66) Goeken NE, Schulak JA, Nghiem DD, et al : Transfusion reactions in donor-specific blood transfusion patients resulting from transfused maternal antibody. *Transplantation*, 38 : 306—307, 1984.
 - 67) Elbert C, Strauss RG, Barrett F, et al : Biological mothers may be dangerous blood donors for their neonates. *Acta Haematol*, 85 : 189—191, 1991.
 - 68) Yang X, Ahmed S, Chandrasekaran V : Transfusion-related acute lung injury resulting from designated blood transfusion between mother and child : a report of two cases. *Am J Clin Pathol*, 121 : 590—592, 2004.
 - 69) Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al : The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury : a retrospective study. *Transfusion*, 37 : 719—726, 1997.
 - 70) Silliman CC, Voelkel NF, Allard JD, et al : Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest*, 101 : 1458—1467, 1998.
 - 71) Silliman CC, Bjornsen AJ, Wyman TH, et al : Plasma and lipids from stored platelets cause acute lung injury in an animal model. *Transfusion*, 43 : 633—640, 2003.
 - 72) Wyman TH, Bjornsen AJ, Elzi DJ, et al : A two-insult in vitro model of PMN-mediated pulmonary endothelial damage : requirements for adherence and chemokine release. *Am J Physiol Cell Physiol*, 283 : C1592—1603, 2002.
 - 73) 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.
 - 74) Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al : Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion*, 44 : 1468—1474, 2004.

- 75) Dry SM, Bechard KM, Milford EL, et al : The pathology of transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol*, 112 : 216—221, 1999.
- 76) 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.
- 77) Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al : Proceedings of a consensus conference : towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev*, 19 : 2—31, 2005.
- 78) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al : The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 149 : 818—824, 1994.
- 79) Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al : Transfusion-related acute lung injury : definition and review. *Crit Care Med*, 33 : 721—726, 2005.
- 80) Popovsky MA : Transfusion and the lung : circulatory overload and acute lung injury. *Vox Sang*, 87 Suppl, 2 : 62—65, 2004.
- 81) Robillard P, Nawej KI : Four-year cumulative incidence of serious adverse transfusion events in the Quebec hemovigilance system. *Vox Sang*, 89 : 13, 2005.
- 82) Zhou L, Giacherio D, Cooling L, et al : Use of B-natriuretic peptide as a diagnostic marker in the differential diagnosis of transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*, 45 : 1056—1063, 2005.
- 83) Sanchez R, Toy P : Transfusion related acute lung injury : A pediatric perspective. *Pediatr Blood Cancer*, 2005.
-
- 84) Payne R : The development and persistence of leukoagglutinins in parous women. *Blood*, 19 : 411—424, 1962.
- 85) Nouraei SM, Wallis JP, Bolton D, et al : Management of transfusion-related acute lung injury with extracorporeal cardiopulmonary support in a four-year-old child. *Br J Anaesth*, 91 : 292—294, 2003.
- 86) Worsley MH, Sinclair CJ, Campanella C, et al : Non-cardiogenic pulmonary oedema after transfusion with granulocyte antibody containing blood : treatment with extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anaesth*, 67 : 116—119, 1991.
- 87) Yokota K, Fujii T, Kimura K, et al : Life-threatening hypoxic respiratory failure after repair of acute type a aortic dissection : successful treatment with venoarterial extracorporeal life support using a prosthetic graft attached to the right axillary artery. *Anesth Analg*, 92 : 872—876, 2001.
- 88) Lecamwasam HS, Katz D, Vlahakes GJ, et al : Cardiopulmonary bypass following severe transfusion-related acute lung injury. *Anesthesiology*, 97 : 1311—1312, 2002.
- 89) Hashim SW, Kay HR, Hammond GL, et al : Non-cardiogenic pulmonary edema after cardiopulmonary bypass. An anaphylactic reaction to fresh frozen plasma. *Am J Surg*, 147 : 560—564, 1984.
- 90) Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, et al : Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema. Report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion*, 26 : 278—281, 1986.