

## 婦人科手術の全身麻酔中に発生した輸血関連急性肺傷害 (TRALI) の 1 例—特に血液ガスの変化と血液製剤の免疫血清学的分析から

九里 孝雄<sup>1)</sup> 鈴木久仁子<sup>2)</sup> 山内 郁子<sup>2)</sup> 西山 千春<sup>2)</sup> 若松 和代<sup>2)</sup>  
菅野 映子<sup>2)</sup> 矢内 裕宗<sup>3)</sup>

術中輸血により急性呼吸障害が生じ、抗体検査で輸血関連急性肺傷害(Transfusion-related acute lung injury, TRALI)と診断された症例を経験した。

症例は子宮癌手術の 70 歳女性 (5 妊 3 産)。輸血歴無く不規則抗体陰性。術中出血に対して赤血球輸血 (Ir-RC-MAP) 18 単位、新鮮凍結血漿 (FFP) 14 単位を約 2 時間 30 分の間に投与した。最終輸血終了 10 分後頃から急激な酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) と血圧低下 (65/35mmHg) を認め、100% 酸素での人工呼吸とした。SpO<sub>2</sub> は 70% に低下、非酸化ヘモグロビン (FHHb) は 0.8% から 8.8% に増加した。薬物投与 (エピネフリン等) で循環動態を維持、この際副腎皮質ホルモンは用いなかった。20 分後頃から両肺に雑音を聴取、続いて多量の泡沫状の痰を認めた。中心静脈圧の上昇はなく、血圧も約 1 時間後には回復したが手術は中止された。術後回復室での肺 X 線写真で心陰影の拡大はなく、肺水腫の像であった。心エコー検査で心血管系の異常はなかった。15 時間後の白血球は 1,600/mm<sup>3</sup> に低下していた。

輸血 17 製剤の検索で、抗顆粒球抗体は全製剤陰性、抗 HLA 抗体は 3 製剤が HLA (Class I & II) 抗体陽性となった。患者血清中の抗体は抗白血球、抗血清蛋白 (抗 IgA, 抗 C4, 抗 C9, 抗ハプトグロビン、抗セルロプラスミン、抗 α2 マクログロブリン) 全て陰性、また先天性の欠損蛋白もなかった。交叉反応試験では、3 製剤中の 2 製剤 (RC, FFP) が陽性であり原因製剤と推定された。陽性反応の供血者は全員女性であったが妊娠歴は不明であった。

キーワード：輸血関連急性肺傷害、抗 HLA 抗体、全身麻酔

### はじめに

近年重篤な経過をたどる輸血関連急性肺傷害 (Transfusion-related acute lung injury, TRALI) が注目されている。今回術中の輸血により急性呼吸障害が生じ、TRALI と確定診断された症例を経験した。麻酔中でもあり、循環動態の変化が継続的に記録され、病棟では知り得ない発症経過の観察と思われる。

#### 1. 症例と臨床経過

1) 症例：70 歳の女性、臨床診断は進行卵巣癌。妊娠歴 5 回、出産は 3 回 (自然分娩) であった。

既往歴：34 歳時、急性虫垂炎手術、66 歳時、末梢神経炎、また 70 歳時には白内障手術を受けたが、いずれも輸血歴はない。

現病歴：卵巣癌の直腸浸潤との診断で化学療法 (6 クール) 施行。5 カ月後外科治療 (子宮、直腸切除、人工肛門) 目的に入院となった。

入院時検査：Table 1 に示すように、化学療法の影響と思われる白血球、赤血球など、骨髓機能の低下が認められた。輸血前の検査では A 型 Rh+ であり、肝炎ウイルスは陰性、不規則抗体も陰性であった。

#### 2) 臨床経過

硬膜外麻酔併用の気管挿管、セボフルランによる全身麻酔を施行、酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、血圧を経時的にモニターした。

手術開始 1 時間の出血量は約 700ml であったが、骨盤内の剝離操作が進むにつれ出血量が増加、血圧の維持が血漿増量剤と補液では困難になった。出血量が 1,000 ml を越えた手術開始 1 時間半から、赤血球輸血と新鮮凍結血漿の輸血が開始され、赤血球輸血 (Ir-RC-MAP, 日本赤十字社) 18 単位、新鮮凍結血漿 (FFP, 日本赤十字社) 14 単位が 2 時間 30 分の間に投与された。出血量は輸血開始時 1,355ml であったが、終了時には総計

1) いわき市立総合磐城共立病院輸血療法委員会、外科

2) いわき市立総合磐城共立病院中央検査部

3) いわき市立総合磐城共立病院麻酔科

[受付日：2007 年 6 月 6 日、受理日：2007 年 11 月 9 日]

Table 1 Preoperative laboratory data

		Items	Value	Normal value	
Hematology	WBC	(/mm <sup>3</sup> )	2,700	35-96	
	Neutrophil	(%)	29	41-73	
	Eosinophil	(%)	1	0-5	
	Basophil	(%)	1	0-2	
	Monocyte	(%)	11	3-8	
	Lymphocyte	(%)	59	19-48	
	RBC	(/mm <sup>3</sup> )	272 × 10 <sup>4</sup>	365-493	
	Hb	(g/dl)	9.2	10.8-15	
	Ht	(%)	27.6	33-44.1	
		PLT	(/mm <sup>3</sup> )	14.2 × 10 <sup>4</sup>	15.2-36.4
Blood chemistry	AST	(IU/l)	16	13-33	
	ALT	(IU/l)	9	8-27	
	T-Bil	(mg/dl)	0.3	0.3-1.2	
	LDH	(IU/l)	167	119-229	
	TP	(g/dl)	6.8	6.7-8.3	
	Ch-E	(IU/l)	348	185-431	
	Na	(mEq/l)	143	138-146	
	K	(mEq/l)	4.3	3.6-4.9	
	Cl	(mEq/l)	108	99-109	
	Ca	(mEq/l)	9.1	8.7-10	
	BUN	(mg/dl)	19.4	8-22	
	Cr	(mg/dl)	0.7	0.4-0.7	
	Coagulation	Bleeding time	(min)	2.5	1-5min
PT		(%)	89	85 <	
APTT		(sec)	29.3	23.5-34.9	

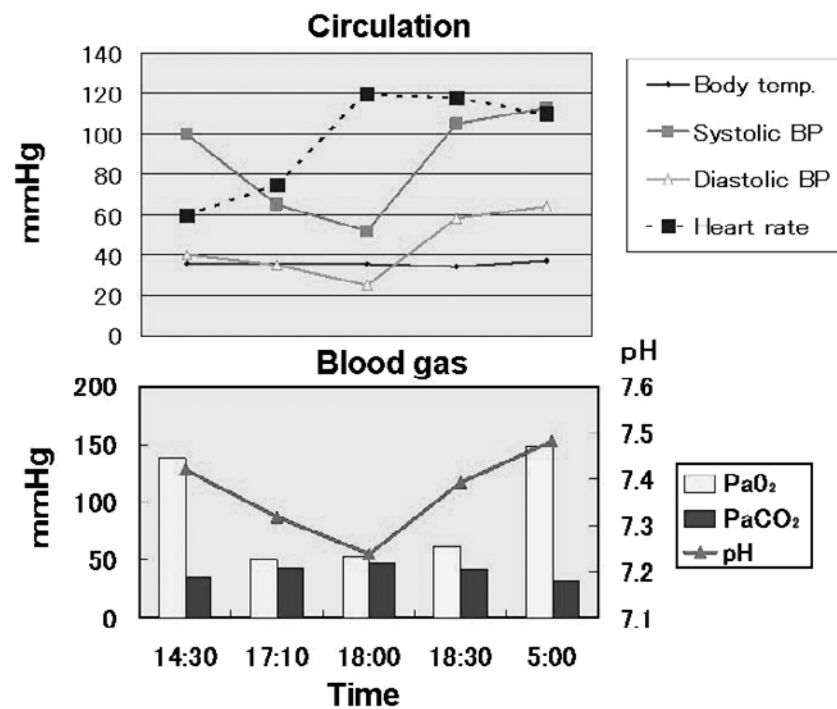


Fig. 1 Changes in circulatory and gas analysis  
 The charts show time on the day of operation.  
 Body temp., body temperature; BP, blood pressure

5,986ml に達した。

術中の経過を Fig. 1, またガス分析の結果を Table

2 に示す。

最終輸血終了 10 分後 (製剤 A 投与後 90 分. B 投与

Table 2a Blood transfusion and serial changes in circulatory state and blood gases †

Day	Time	Type of blood		Blood pressure (mmHg)	Heart rate (/min)	pH	pCO <sub>2</sub> (mmHg)	pO <sub>2</sub> (mmHg)	pHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/ml)	Base excess	total CO <sub>2</sub> (mmol/ml)	total Hb (g/dl)	sO <sub>2</sub> (%)	FCO <sub>2</sub> Hb <sup>†</sup> (g/dl)	FO <sub>2</sub> Hb (%)	FMetHb (%)	FHHb (%)
		Ir-PC MAP (U)	FFP (U)														
Day 0	15:12	2		110/50	62	7.320	39.1	150.0	19.9	- 5.4	46.6	9.1	99.7	1.2	98.1	0.4	0.3
	15:23	4		90/40	60	7.322	37.4	154.0	19.4	- 6.2	44.7	8.2	99.7	1.3	97.9	0.5	0.3
	15:50	4*(A; 15:40)		80/40	60	7.325	35.8	159.0	18.9	- 6.8	43.1	8.0	99.7	1.2	98.1	0.4	0.3
	16:11	6*(B; 16:00)	4	90/40	70	7.324	39.1	155.0	20.1	- 5.2	46.9	9.3	99.5	1.0	98.1	0.4	0.5
	16:49	2	6*(C; 16:30)	75/35	70	7.360	36.3	109.0	20.8	- 4.5	47.3	9.6	99.1	1.2	97.4	0.5	0.9
	17:09	4		65/35	75	7.319	43.6	50.1	21.3	- 3.3	51.8	10.0	91.0	1.3	89.3	0.6	8.8
	18:23			98/68	118	7.238	36.8	335.0	18.2	- 7.3	19.4	11.1	99.6	0.4	98.8	0.4	0.3
19:27			93/59	110	7.313	47.2	53.7	19.7	- 7.2	21.1	6.8	91.2	0.6	90.3	0.4	0.3	
Day 1	8:00			108/46	100	7.392	41.0	87.6	22.6	- 2.7	23.2	10.3	87.6	0.9	98.1	0.9	0.7
Day 2	8:00			133/59	96	7.456	33.3	197.4	22.9	- 0.3	24	13.1	99.2	0.1	98.7	0.4	0.8

\* HLA antibody-positive blood; A, class I; B, class I & II positive; C, class I & II positive

Cross-match test A, negative; B, weakly positive to T-cells; C, positive to B-cells

† Analyzed by Radiometer ABL 700 (Radiometer Co., Denmark) in the operating room (until 17:09) and Rapidlab 860 (Chiron Diagnostics, USA) in an intensive care unit (from 18:23).

‡ Normal value

¶ Abbreviations for Hb: F, fraction; HHb, deoxygenated hemoglobin

Table 2b Serial changes in blood cells and serum electrolytes\*

Day	Time	RBC (/mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Lymphocytes (%)	Hb (g/dl)	Platelets (/mm <sup>3</sup> )	Hct (%)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	Ca <sup>++</sup> (mmol/l)	Ca (pH7.4) (mmol/l)	Anion Gap	Glucose (mg/dl)	Lactate (mmol/l)
Day 0	6:00	295	2,500	59	10	166	30.1								
	15:12						28.3	137	4.5	113	1.1	1.0	4.8	157.0	4.1
	15:23						25.6	138	4.4	111	1.0	0.9	8.7	136.0	3.9
	15:50						24.8	138	4.4	111	0.8	0.7	8.7	122.0	4.0
	16:11						28.9	136	4.9	109	1.6	1.5	7.8	117.0	4.5
	16:49						29.6	139	5.0	110	0.9	0.9	8.1	103.0	4.4
	17:09						30.9	139	4.9	108	1.0	0.9	9.1	96.0	4.2
Day 1	18:23						33.0	144	2.1	108	1.0	0.9	19.4	225.0	3.2
	19:27	286	4,600		8	62	20.0	142	3.7	109	1.0	1.0	18.6	192.0	5.1
	8:00	324	1,600	13	10	6.8	31.0	137	3.7	104	1.1	1.1	14.9	175.0	2.9
Day 2	8:00	367	6,900	9	12	11.7	35.0	132	4.4	100	1.1	1.2	19.3	108.0	3.8

\* Colored lines indicate state of shock

† Normal value

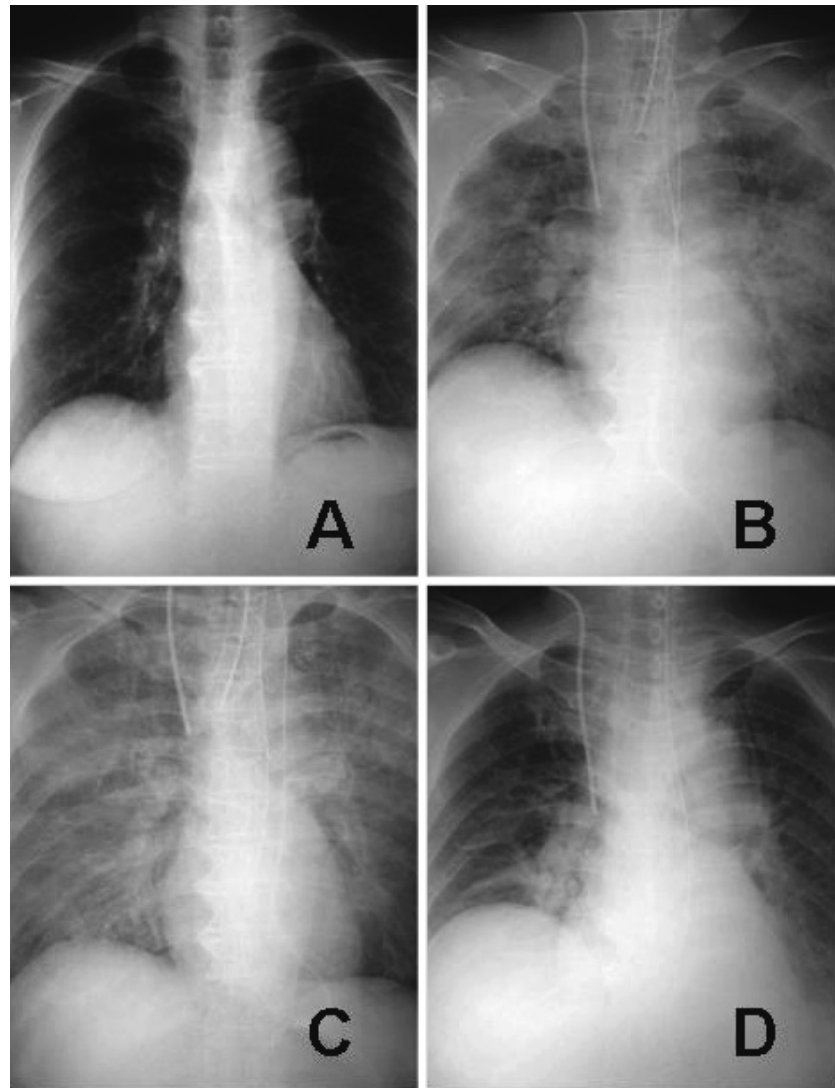


Fig. 2 Chest X-rays through the pre-and postoperative period  
A (left upper), preoperative day; B (upper right), operative day (16 : 49); C (lower left), day 3; D (lower right), day 10 after the operation

後70分,C投与後40分)から急激な $SpO_2$ の低下(98.1%→89.3%)があり,血液ガスの分析(Radiometer ABL 700, Denmark)で動脈血酸素分圧( $PaO_2$ )の低下, Deoxygenated hemoglobin (FHHb)の増加(0.8%→8.8%)を認めた. 血圧の低下(105/48→65/35mmHg)もあり, 麻酔器で $FiO_2$ を33%から100%へ,また回路内圧(PEEP)を加えた. しかし $SpO_2$ は39%, 血圧は40mmHg台にまで低下したため, 昇圧剤(エピネフリン, ドーパミン)を大量投与, 5%アルブミン(250ml)5本を急速投与した. 同時に大量輸血に対し補正用カルシウム製剤, またショックに対してプロテアーゼ阻害剤を併用した.  $PaO_2$ の低下20分後からは両肺に雑音を認め, 多量の泡沫状の痰が吸引された.

血圧は1時間後に130/60mmHg,  $SpO_2$ は99%,  $PaO_2$ は58mmHgにまで回復したが手術は中止となり, 気管内挿管のまま集中治療部(ICU)に担送された. 入室直

後の胸部X線写真では重篤な肺水腫の像であった(Fig. 2). 心エコー所見では心臓壁の動きは良好であり, 血栓もなく, 心筋梗塞, 肺塞栓は否定された. 翌朝(発生から15時間後)の白血球数は $1,600/mm^3$ に低下していた.

術後3日目に肺水腫症状が改善されたため, 同日手術が再開され完遂された. 人工呼吸管理は安全を期して初回手術後6日までICUで継続され, 肺陰影は術後10日の胸部X線写真上ほぼ消失していた.

## 2. 免疫血清学的検査

輸血に使用された16製剤および患者血液について, 当院から日本赤十字社への副作用報告に基づき, 下記の項目を同社中央研究所において実施した(Table 3).

### 1) 血漿タンパク質関連

①抗タンパク抗体: IgA抗体, 抗C4抗体, 抗C9抗体, 抗ハプトグロビン抗体, 抗セルロプラスミン抗

Table 3 Reactivity of three blood products against leucocyte antigens

Blood	Products	Time of transfusion	Reactivity to leucocyte antigens			Antibody to HLA ¶	Antibody to recipient lymphocytes*	
			Granulocytes †	HLA Class I ‡	HLA Class II ‡		T-cell	B-cell
A (RBC)	Ir-RC MAP	15:40	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative	Not done
B (RBC)	Ir-RC MAP	16:00	Negative	Positive	Positive	B61	Positive (weak)	Negative
C (FFP)	FFP	16:30	Negative	Positive	Positive	DR15	Negative	Positive

† Flowcytometric assay for HNA-1 (NA antigens) using these DNA typed granulocyte panels

‡ Flow PRA screening test (One Lamda, CA, USA)

¶ Reactivity to solid beads HLA (LABScreen PRA, One Lamda, CA, USA)

Patient HLA by DNA typing (LABType SSO, One Lamda, CA, USA);

A2, A24, B61, B61, Cw8, Cw10, DR15, (-), DQ6, DQ (-)

\* Cross match test by flowcytometer

体、抗 $\alpha 2$ マクログロブリン抗体の有無をELISA法、ウエスタンブロット法で患者検体について確認検査を行ったところ、いずれも陰性であった。

②血漿タンパク欠損検査：IgA, C4, C9, ハプトグロビン, セルプラスミン,  $\alpha 2$ マクログロブリンの有無を患者検体についてネフロメトリー, ELISA法で確認したところ、いずれも陽性であった。

## 2) 抗白血球抗体検査

①抗HLA抗体：HLA Class I, Class II, および顆粒球に対する抗体を、健常ヒト血清を対照として検索した。3製剤 (RC2製剤, FFP1製剤) がHLA (Class I & II) に反応した。

②抗顆粒球抗体：フローサイトメトリーで顆粒球に対する抗体は存在しなかった。

## 3) HLA 検査

DNA typing (LABType SSO, One Lamda, USA)で、患者HLAはA2, A24, B61, B61, Cw8, Cw10, DR15, DR (-), DQ6, DQ (-)であった。

## 4) 輸血血液の抗HLAに関する検査

抗HLA抗体が陽性である3製剤を用いて患者HLAとの反応を検索した。反応はHLA抗原固相ビーズ (LABScreen PRA, One Lamda, USA) と輸血検体との蛍光強度で測定した。その結果RC1製剤でHLA-B61と反応, FFP製剤はHLA-DR15と反応することが確認された。

## 5) 患者リンパ球と輸血血液との交叉試験

患者リンパ球に製剤保管血清を反応させ, CD19モノクローナル抗体とFITC-IgG (ヒト) で二重染色しフローサイトメトリーで製剤血清中の抗体と, 患者HLA (class I & II) との反応特異性を検討した。その結果2製剤 (RC, FFP) が陽性であり, class IはRC1製剤が弱陽性 (class IIでは陰性), class IIではFFP1製剤が陽性 (class Iでは陰性) となった。

## 3. ドナーの特徴

抗HLA抗体陽性の供血者は全員女性 (30~50歳) であったが妊娠歴は不明であった。

## 考 察

本症例は麻酔中に起きた急性の肺傷害, TRALIと考えられる。発生前から循環動態の監視がなされ, 人工呼吸管理, 薬物投与など, 迅速な処置が救命を可能とした。原因と考えられる製剤が複数あることから, それらの製剤が相乗的に作用し, 結果として症状が重篤になった可能性も否定できない。また交叉試験の結果からはclass Iおよびclass II両者, 中でも陽性反応が強いclass II抗体が強く関与したことが示唆される。

鑑別診断の上で問題となるのは, 水分負荷による肺水腫, または心原性のショックなどである<sup>1)2)</sup>。本症例では大量出血があり, 短時間に多量の輸液, 輸血がなされた。しかし中心静脈圧の上昇はなく, 胸部X線写真でも心陰影の拡大は無かった。術中の経食道心エコーでも心臓壁, 静脈還流に異常は無く, また術後の心エコーで心筋梗塞, 肺塞栓は否定された。したがって診断はTRALIが妥当と考えられる。

発症経過を検討すると, 最初に異常を麻酔医に気づかせたのは麻酔器に表示されるSpO<sub>2</sub>の変化である。本邦での報告例でもまずSpO<sub>2</sub>が低下しており<sup>3)4)</sup>、本症の初期変化は肺胞における拡散障害であることが推測される。血液ガスの分析でも一過性のPaO<sub>2</sub>の低下と酸素非結合ヘモグロビン (FHHb)<sup>5)</sup>の異常な増加が記録され, 肺傷害の発生を証明していた<sup>5)</sup>。血清電解質の変化としては一過性のカリウムの低下が見られた。この機序は不明であるが, 大量輸血では製剤中のクエン酸が生体内の代謝で重炭酸を生じ, 低カリウム血症を伴った代謝性アルカローシスの出現が知られている<sup>6)7)</sup>。本例では重炭酸イオンの変化は少ないが, 血液ガスが大きく変化した後でもあり, 何らかの代謝過程の結果を示すものと推測される。

本症例は術前化学療法の影響と思われる白血球数の減少と貧血, 血小板数の低下があり, 白血球分画では60%がリンパ球であった。TRALIとの関連は不明であるが, 血液学的には骨髓機能の低下を疑わせた。TRALI発生後の白血球の減少例もしばしば報告されている

が<sup>8)</sup>、本症例でも翌日に減少が観察された。

本症例の供血者はすべて30歳以上の女性であり、抗体を有す経産婦であった可能性が高い。患者も経産婦であるが不規則抗体を含め抗体は検出されず、抗HLA抗体を持つ3製剤(RC2製剤, FFP1製剤)、なかでも交叉試験陽性の2製剤が原因製剤と推測される<sup>9)10)</sup>。

TRALI発生時点で100%の酸素投与、また直ちに昇圧剤の大量投与がなされた。麻酔管理では短時間の加圧とともに、コントロールし易い麻酔器への交換など、重篤な肺水腫状態への迅速な対処が効を奏した。本症例では副腎皮質ホルモンの投与は無く、抗ショック療法としてプロテアーゼ阻害剤と5%アルブミン製剤の投与を行った。

麻酔中でもあり、最初に疑われた病態は心原性の心筋梗塞、また肺塞栓などの循環障害であった。しかし経過の特異性、ことに比較的短時間に回復したことから、TRALIが術翌日には疑われた。この病態については院内の輸血講演会で本事象の起こる4カ月前に詳しい説明がなされ、それが事後とはいえ、比較的早い時期の診断につながったと思われる。

本症例は気管内挿管による全身麻酔中であり、厳重な管理により幸い救命された。しかし一般病棟で起きれば直ちに生命の危機につながる。その点で、こうした重篤な輸血副作用についての院内への啓蒙は、病棟での備え、また迅速、的確な対処を行う上で極めて重要であることが改めて認識された。

注) 酸素非結合ヘモグロビン：Fraction of deoxyhemoglobin in total hemoglobin (FHHb)。酸素結合能は有するが肺傷害などにより酸素供給が途絶え、酸素結合していないヘモグロビン、ヘモグロビン全体量中の割合(%)で表示する。

謝辞：本輸血副作用については日本赤十字社中央研究所で詳細に分析された。本報告はその結果に基づくものであり、同研究所に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Fontaine MJ, Malone J, Mullins FM, et al: Diagnosis of transfusion-related acute lung injury: TRALI or not TRALI? *Ann Clin Lab Sci*, 36: 53—58, 2006.
- 2) Gajic O, Gropper MA, Hubmayr RD: Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*, 34 (Suppl): S109—S113, 2006.
- 3) 横山知子, 河本昌志, 弓削孟文: 術後急性呼吸促進症候群を呈し、輸血関連急性肺障害 (TRALI) が疑われた一例。麻酔と蘇生, 36: 107—110, 2000.
- 4) 伊藤治彦, 阿部克己, 高木康伸, 他: 輸血関連急性肺障害 (TRALI) と考えられた1例。臨床放射線, 48: 1111—1113, 2003.
- 5) Shibata S, Ohdan H, Noriyuki T, et al: Novel assessment of acute lung injury by in vivo near-infrared spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 317—323, 1999.
- 6) Reddy SV, Sein K: Potassium and massive transfusion. *Singapore Med J*, 32: 29—30, 1991.
- 7) Contreras G, Garces G, Reich J, et al: Predictors of alkalosis after liver transplantation. *Am J Kidney Dis*, 40: 517—524, .
- 8) 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.
- 9) Curtis BR, McFarland JG: Mechanisms of transfusion-related acute lung injury (TRALI): anti-leukocyte antibodies. *Crit Care Med*, 34 (Suppl): S118—123, 2006.
- 10) 池田和代, 砺波秀紀, 仁井原裕美, 他: 全国から寄せられた非溶血性輸血副作用報告 肺水腫を伴う呼吸困難症例について。血液事業, 23: 647—654, 2001.

## **TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY (TRALI) DURING GENERAL ANESTHESIA FOR GYNECOLOGICAL SURGERY—CHANGES IN BLOOD GAS AND IMMUNOSEROLOGICAL ANALYSIS OF BLOOD PRODUCTS: A CASE REPORT**

*Takao Kunori<sup>1)</sup>, Kuniko Suzuki<sup>2)</sup>, Ikuko Yamauchi<sup>2)</sup>, Chiharu Nishiyama<sup>2)</sup>, Kazuyo Wakamatsu<sup>2)</sup>, Eiko Kanno<sup>2)</sup> and Hiromune Yanai<sup>3)</sup>*

<sup>1)</sup>Committee of Blood Transfusion Therapy and Department of Surgery, Iwaki-kyoritsu Hospital

<sup>2)</sup>Central Laboratory, Iwaki-kyoritsu Hospital

<sup>3)</sup>Department of Anesthesia, Iwaki-kyoritsu Hospital

### **Abstract:**

A 70-year-old woman who had experienced 5 gestations and 3 deliveries, underwent surgery for ovarian cancer under general anesthesia condition. She received blood transfusion consisting of 18 units of red blood cell concentrates (Ir-RC-MAP) and 14 units of fresh frozen plasma (FFP) for 2.5hr. SpO<sub>2</sub> decreased to 70% while deoxygenated Hb (FHHb) increased upto 8.8%. The blood pressure subsequently fell to 65/35 mmHg with signs of pulmonary edema. Chest X-ray revealed decreased transparency of the bilateral lung fields without enlargement of the cardiac shadow. Cardiac ultrasonogram showed normal function of the heart. The shock was treated with epinephrine without steroids. WBC count was 1,600/mm<sup>3</sup> at 15 hrs after onset.

Three of 17 blood products had anti-HLA (class I & II) antibodies whereas none had anti-granulocyte antibodies. Among them, two products, RC and FFP, showed positive results in cross-match testing. She had no intrinsic antibodies against IgA, C4, C9, haptoglobin, ceruloplasmin, or  $\alpha$ 2 macroglobulin. No deficiency of those proteins was found in her serum. The blood donors, who were cross-match-positive, were all females.

On the basis of these results, this case was diagnosed as TRALI (transfusion-related acute lung injury).

### **Keywords:**

transfusion-related acute lung injury, anti-HLA antibody, general anesthesia