

ステロイドパルス療法と非侵襲的陽圧換気療法にて救命できた輸血関連急性肺障害 (Transfusion-Related Acute Lung Injury, TRALI) を発症した 特発性血小板減少性紫斑病合併大腸癌

増岡 和宏¹⁾²⁾ 山口麻里子¹⁾ 馬場佐江子²⁾

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の低酸素血症と両側肺水腫を来す疾患であり、重篤な場合には死に至ることもある。しかし特異的な疾患マーカーや診断検査がないため、診断や報告がなされていない可能性があり、正確な頻度は明らかでない。今回われわれは、特発性血小板減少性紫斑病を合併した大腸癌に TRALI を発症したと考えられた症例を報告する。症例は 83 歳、男性。1 週間前から全身性紫斑、口腔内出血および下血が見られ、当院に救急搬送された。入院時から輸血療法とステロイド、および大量 γ グロブリン製剤投与を開始。入院 4 日目に、低酸素血症と胸部レントゲンにて肺水腫が出現したため、急性心不全を疑い、利尿剤を開始したが呼吸状態はさらに増悪した。6 日目に非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation, NPPV) および、ステロイドパルス療法を開始してから徐々に呼吸状態は改善。NPPV 開始から 3 週間経って、酸素不要となった。後日、血液センターに依頼して、輸血した血小板製剤より抗顆粒球抗体が検出され、患者顆粒球との交差試験にて陽性であったことから、抗顆粒球抗体による TRALI と考えた。

キーワード：輸血関連急性肺障害 (TRALI)、抗顆粒球抗体、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、ステロイドパルス療法、非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV)

はじめに

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury, TRALI) は輸血後に急性発症する非溶血性輸血副作用の中で、最も重篤な副作用の一つである。多くの症例は、輸血後 6 時間以内に発症する呼吸困難、両側肺水腫、低酸素血症、低血圧、頻脈などの所見を呈し、輸血関連循環負荷 (transfusion-associated circulatory overload : TACO)、心原性肺水腫、アナフィラキシー、細菌感染症などとの鑑別が重要となる^{1)~3)}。また、劇症的に発症した場合には、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) との鑑別が困難となるが、TRALI の多くの症状は一過性で、多くの症例 (約 81%) で X 線による肺水腫像も 96 時間以内に消失することから、ARDS とは大きく異なる¹⁾。発症機序については、2 つに大別され、1) 主として白血球抗体が関与する免疫学的機序と 2) lysophosphatidylcholine などの活性脂質が活性化物質となり、顆粒球を活性化し、その結果、肺障害が引き起こされる非免疫学機序がある^{1)4)~6)}。TRALI は近年、その疾患概念が確

立されてきたにも関わらず、臨床現場において診断が確実になされていない可能性もあり、治療、予防法なども未だ確立されていない。今回、われわれは当院にて、輸血後に低酸素血症が進行し、診断・治療に苦慮しながらも、救命できた特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 合併大腸癌に発症した肺障害の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：83 歳、男性。

主 訴：口腔内出血と下血。

現病歴：2011 年 4 月 7 日、上記主訴により、当院に救急搬送された。来院時、血小板 $0.2 \times 10^4 / \mu l$ と著明な全身性の出血症状が認められたため、入院となった。

既往歴：前立腺肥大症、うつ病。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：血圧 161/72mmHg、心拍数 81 回/分、体温 36.8 度、酸素飽和度 (SpO₂) 97%、眼瞼結膜貧血あり、口腔内に多発性の血腫と出血あり、胸部聴診は

1) 国家公務員共済組合連合会三宿病院血液内科

2) 国家公務員共済組合連合会三宿病院輸血部

〔受付日：2011 年 11 月 7 日、受理日：2012 年 2 月 14 日〕

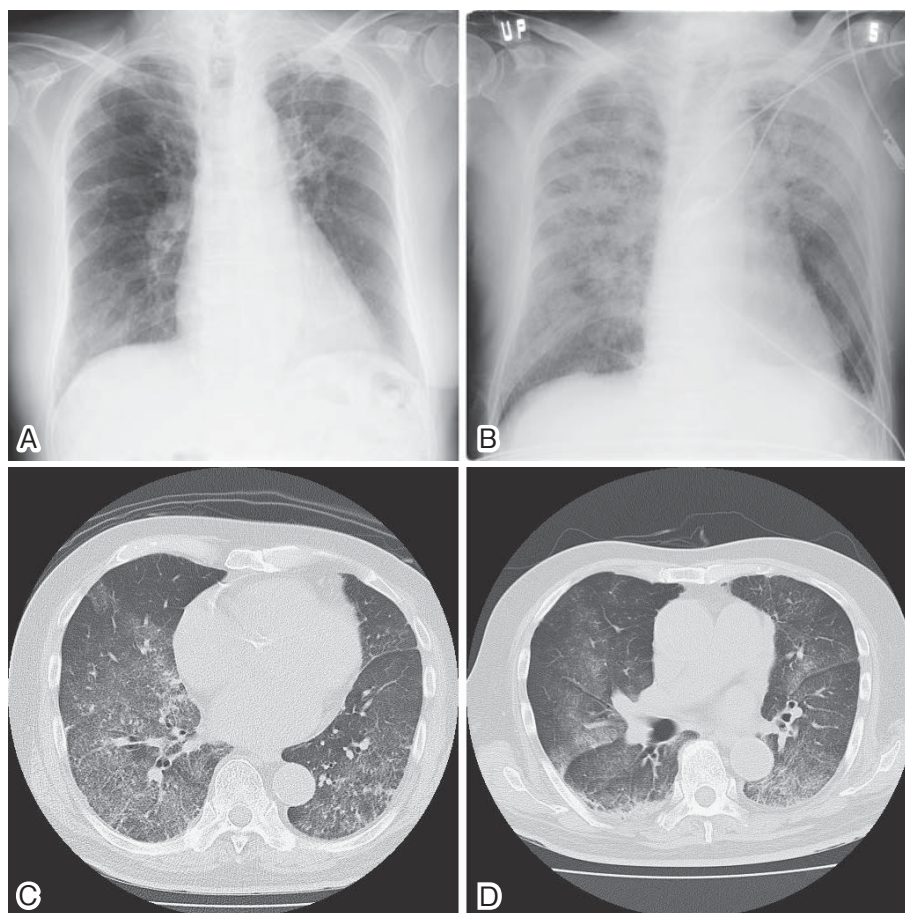


Fig. 1 Chest X-ray and computed tomography (CT). (A) Chest X-ray shows infiltration in the left apex area on admission. (B) Chest X-ray on April 11 shows pulmonary edema. (C) Chest CT on April 11 shows bilateral ground glass opacities. (D) Chest CT on April 18 shows that bilateral ground glass opacities were improved.

異常なし。体幹・四肢に多数の出血斑を認めた。

入院時検査所見：WBC 7,250/ μ l, Hb 9.7g/dl, Plt 0.3×10^4 / μ l であり、貧血と著明な血小板減少を認めた。生化学検査では LDH 263IU/l, BUN 24.8mg/dl, CK 291IU/l, CRP 1.3mg/dl と軽度の異常と胸部 X 線画像では、左肺尖部に軽度の浸潤影が認められた (Fig. 1A)。

入院後経過：入院日に濃厚血小板 (PC) 10U を輸血したにも関わらず、翌日も出血症状は治まらず、血液検査所見では Hb 7.5g/dl, Plt 0.1×10^4 / μ l と増悪。PT と Fibrinogen の低下も認められたことから、2 日目に PC 10U, 新鮮凍結血漿 (FFP) 2U, 濃厚赤血球 (RCC) 2U および PC 10U を輸血した。同日に施行した骨髓検査では、芽球の増加や細胞の異形成は見られず、巨核球の増生が認められたことから ITP と診断して、メチルプレドニゾロン (mPSL) 80mg と大量 γ -グロブリン製剤の投与を開始した。3 日目の血液検査でも、Hb 7.4 g/dl, Plt $<0.1 \times 10^4$ / μ l と改善は見られず、2 日目同様に PC 10U, FFP 2U, RCC 2U, PC10U の順に 11 時から 23 時までの間に各々 1 バッグにつき 2~3 時間かけ

て輸血を施行。血液製剤は全て血液センターにより白血球除去処理が行われており、RCC と PC に関しては、放射線照射 15Gy 施行済みのものを使用した。3 日目の朝 10 時、輸血開始前に自覚症状はなかったが、SpO₂ が 86% と低下、酸素 2l/min とループ利尿剤の投与を開始。輸血が終了した 23 時まで呼吸状態は安定していたが、4 日目未明から SpO₂ が急速に低下。SpO₂ 90% 以上を保つべく、酸素投与量も徐々に増え、同日朝 8 時よりリザーバーマスクにて酸素 8l/min、5 日目には 12 l/min の酸素投与を必要とした。B 型ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が 340pg/ml と高値で、胸部 X 線画像でも両側肺水腫の像を認めたが、心胸郭比の増大はなく (Fig. 1B)、胸部 CT 所見では胸水・心嚢水は見られず、両側にびまん性に拡がるスリガラス状及び網状影を認めた (Fig. 1C)。これらの所見に加えて、心臓超音波検査において心機能の低下及び壁運動の異常が見られないことから TACO や心不全は考えにくく、輸血または γ -グロブリン製剤等の薬剤に伴う肺障害を考えた。感染症については、発熱、咳嗽、喀痰などの症状が乏

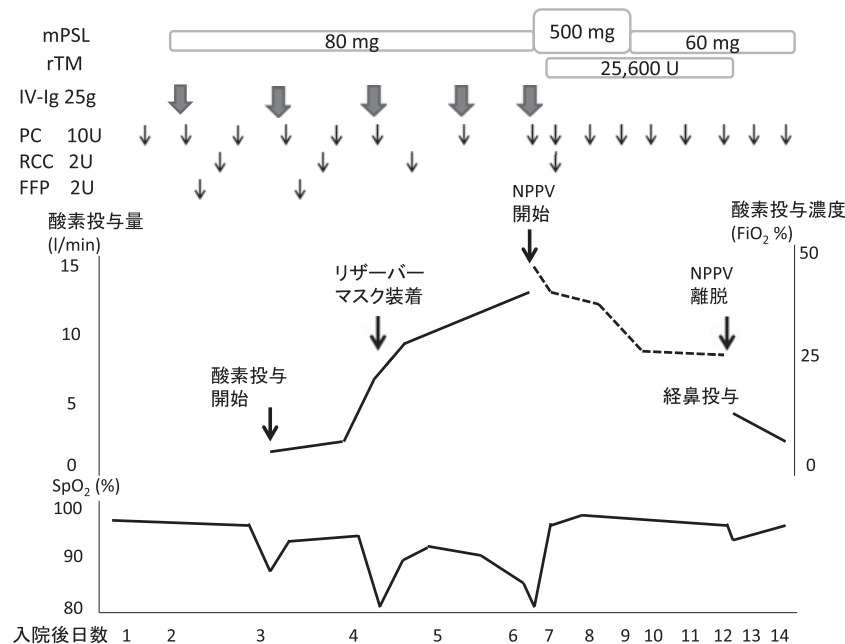


Fig. 2 Clinical course of TRALI

Abbreviations: mPSL, methylprednisolone; rTM, recombinant thrombomodulin; IV-Ig, intravenous-immunoglobulin; PC, platelet concentrate; RCC, red cell concentrate; FFP, fresh frozen plasma; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation

しかったことから除外した。入院6日目より mPSL 500 mg の投与と非侵襲的陽圧換気療法 (non-invasive positive pressure ventilation : NPPV) 用ヘルメット型マスク® (株式会社 東機質) 装着にて NPPV を開始して呼吸状態は徐々に軽快、12 日目に NPPV から離脱し、胸部 CT 所見でも著明な改善を認め (Fig. 1D)、24 日目に酸素投与と不要となった。消化管出血に伴う貧血と血小板数の著明な低下は継続していたため、入院26日目まで RCC または PC の輸血を継続したが、有害事象は認められなかった。また、血小板数は入院26日目に $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と上昇した後は急速に改善し、33 日目には $17.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで回復。ITP に対する治療は mPSL パルス療法3日間施行後から PSL 60mg (1mg/kg) に減量、週毎に 10mg ずつ減量して 20mg 点滴投与とした後は週毎 5mg ずつ減量、58 日目に 5mg の内服へ変更して 64 日目に終了した。33 日目以降の血小板数は正常範囲で経過しており、現在までに ITP の再燃を認めていない (Fig. 2)。

また、下部消化管出血の原因精査目的で、入院22日目に内視鏡検査を行ったところ S 状結腸癌が判明したため、48 日目に腫瘍切除と人工肛門造設術を施行。術後、感染や出血などの合併症は見られず、経過は良好である。

日本赤十字社による原因精査

患者検体と輸血血液について、血液センターに検査

を依頼した。患者輸血前検体を用いて、血漿蛋白質 (IgA, C4, ハプトグロビン, セルプラスミン, $\alpha 2$ -マクログロブリン) 欠損検査 (ネフェロメトリー法)、トリプターゼ測定 (蛍光酵素免疫法)、抗 HLA (human leukocyte antigen) 抗体 (FlowPRA 法)、および抗顆粒球抗体検査 (フローサイトメトリー法) を行った。結果は患者検体において血漿蛋白質欠損はなし、トリプターゼは基準値内、抗 HLA 抗体はクラス I が陽性、そして抗顆粒球抗体は陰性であった。一方、輸血血液は3日目に輸血された① PC 10U、② RCC 2U、③ FFP 2U、④ PC 10U を対象とし、それぞれの血液検体について抗 HLA 抗体と抗顆粒球抗体の検査を施行。抗 HLA 抗体は全ての輸血検体で陰性だったが、抗顆粒球抗体は4番目に輸血した PC より陽性であることが判明した。またこの輸血血清と患者顆粒球を用いて、フローサイトメトリー法により交差試験を行い、陽性であったことから、患者の顆粒球と輸血血液中の顆粒球抗体が反応し、TRALI を発症したと考えた。

考 察

TRALI は輸血開始後数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による激しい呼吸困難を呈し、画像所見では両側の肺水腫をきたし、心不全や感染症などが鑑別として挙げられる。その発症頻度は輸血製剤1単位あたり 0.014 から 0.08%、輸血される患者あたり 0.1% 程度と言われており、死亡率は 10% とされている⁷⁾。しかし、

過去の TRALI の診断基準はそれぞれの報告により異なっているため、正確な頻度については疑問が残る。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不明である。国内においては日赤への副作用自発報告に基づく統計で、2004 年から 2009 年までの 6 年間で TRALI は 162 件、Possible TRALI は 88 件、うち死亡例は 14 件との報告がある⁸⁾。

本症例は抗顆粒球抗体を擁した PC 輸血終了後の入院 4 日目未明から、低酸素血症の急速な進行が認められ、6 日目に持続陽圧呼吸管理が必要となった。発症当初は BNP が 340pg/ml と高値であり、過剰な輸血と補液に伴う心不全と肺水腫の合併が疑われたため、利尿剤を使用した。しかし、胸部 CT 所見では胸水貯留の所見はなく、心臓超音波検査でも心不全の所見は認められず、症状は胸部不快感と軽度の呼吸苦で咳嗽や喀痰または血痰などの症状は見られなかったことから、肺炎や肺胞出血は考えにくく、TRALI と薬剤性肺障害を疑った。Kleinman らの診断基準⁹⁾によれば、TRALI は輸血以外の危険因子を認めないとの項目が含まれており、本症例は Possible TRALI と診断される。同診断基準はあくまで臨床的な診断基準であり、マーカーとなるような検査値が示されておらず、もともと慢性呼吸不全や心不全を呈しているハイリスクの症例は TRALI と診断できないことなどの問題点がある。また、TRALI の症状の経過に関して、一般的には一過性とされているが、症状が持続する時間についても報告ごとに様々であり、鑑別において混乱さえ生じる可能性がある。本症例は、1 週間の NPPV を必要とし、酸素投与は発症してから約 3 週間の期間を要した。改善するまでの時間が長期間に及んだ理由として、輸血関連循環負荷 (TACO) や心不全が完全に否定できなかったために利尿剤を併用していたことも要因のひとつと考えられる。循環負荷により改善する症例は見られるが、利尿剤はかえって悪化させる可能性もあるとの報告もあり¹⁰⁾¹¹⁾、本症例の場合も増悪傾向となったことから、中止とした。最終的に薬剤性肺障害は否定できなかったものの、日赤に依頼した検査結果から、TRALI と診断した。

また ITP の経過については、入院時よりステロイドと大量 γ -グロブリン製剤を導入したにも関わらず、早期な血小板数の回復を得ることができなかった。治療開始から 25 日目にようやく $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と上昇し、その後急速に改善して大腸癌を摘出、そしてステロイド投与終了後から今に至って再燃を認めていない。悪性腫瘍との合併については、これまでの報告から有意に高いとされており¹²⁾¹³⁾、なかでも慢性リンパ性白血病や Hodgkin 病などの血液悪性疾患が多いとされる¹⁴⁾¹⁵⁾。固形癌との合併は葛本ら¹⁶⁾、伊藤ら¹⁷⁾の集計を参考にと大腸癌は胃癌、肺癌に次いで多い。機序については、

ITP がその病因である抗血小板抗体の免疫異常のみならず、T・B 細胞を中心とする細胞性免疫の異常が関与していることが悪性腫瘍を合併する率を高くすることが示唆され¹⁸⁾、その進展にも関与している可能性が指摘されている¹⁹⁾。しかしながら、これらの報告はいずれも ITP に固形癌を合併したことについての考察であり、固形癌が ITP を併発させた場合の機序については検討がされていない。本症例は当院に搬送されるまでの経過の詳細は不明であるが、術後にステロイドを中止して ITP の再燃を認めていないことから大腸癌の発症・進行に伴い、何らかの機序で ITP を発症させた可能性も考えられる。

これまでの報告では TRALI に対する特異的な治療はなく、Supportive care を中心とした治療がほとんどである。呼吸困難に応じた呼吸管理が必要であり、重篤な場合は人工呼吸管理を必要とする。Popovsky らの報告では 36 症例中 26 例に人工呼吸管理が必要であったとの報告がある¹⁾。薬物治療としてはステロイドの有効性がいくつか報告されているが²⁰⁾²¹⁾、明確なエビデンスは今のところない。本症例では入院時より既に ITP に対して、mPSL 80mg が投与されており、発症後に 500 mg に増量した後に呼吸状態の改善を認めたことから、ステロイドパルス療法は有効であったと考えた。また呼吸管理においても、発症時の血小板数は $0.1 \sim 0.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と血小板数が非常に少なく、下血、口腔内出血や全身性紫斑などの出血傾向が著明であったことから、気管内挿管を行わず、侵襲の少ない NPPV 用ヘルメット型マスクを使用²²⁾。同マスクは従来の口鼻マスクと比較して患者の受容性が高くかつ侵襲性が少ないため、長期間の NPPV 管理が可能であり²²⁾、同症例のような出血傾向の著明な患者に対しても、口腔内や気道からの出血を見ることなく呼吸管理が可能であった。

過去の症例報告において、TRALI に対して血漿交換や体外人工心肺の有効性を示した報告もあるが²³⁾²⁴⁾、どの治療が第 1 選択になるかといったようなガイドラインはない。TRALI は重篤な肺障害をもたらす、時には死に至る疾患でありながらも、客観的かつ明確なマーカーとなる診断項目がなく、さらに除外診断がないことから、臨床現場において早急に対処することが非常に困難なケースが起こりうる。さらに特異的な治療がないことから、個々の医師がその状況に応じて、治療をおこなっているというのが現状である。本症例は幸いにして、mPSL によるパルス療法と NPPV にて救命できたが、決してエビデンスに基づいた治療ではなく、あくまで以前の報告¹²⁾¹³⁾を参照にしたものである。今後、病態の解明を急ぐとともに確実な症例を積み重ね、新たな診断基準とそれに対する治療ガイドラインの作成が早急に望まれる。

文 献

- 1) Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathologic consideration in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 25: 573—577, 1985.
- 2) Hicks WA, Strait RT, Finkelman FD, et al: History, pathophysiology, and role of the clinical laboratory. *ASHI Quarterly Third Quarter*, 92—95, 2004.
- 3) Shander A, Popovsky MA: Understanding the consequences of transfusion-related acute lung injury. *Chest*, 128: 598—604, 2005.
- 4) Popovsky MA, Haley NR: Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematology*, 16: 157—159, 2000.
- 5) 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.
- 6) Silliman CC, Thurman GW, Ambruso DR: Stored blood components contain agents that prime the neutrophil NADPH oxidase through the platelet-activating-factor receptor. *Vox Sang*, 63: 133—136, 1992.
- 7) Webert KE, Blajchman MA: Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*, 12: 480—487, 2005.
- 8) 日本赤十字社ホームページ：血液事業本部 (Blood Programme). <http://www.jrc.or.jp/mr/top.html> 輸血情報, 1010-126 (2010年10月).
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Levy GJ, Shabot MM, Hart ME, et al: Transfusion-associated non-cardiogenic pulmonary edema. Report of a case and a warning regarding treatment. *Transfusion*, 26: 278—281, 1986.
- 12) Kim HD, Doggs DR: A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. *Am J Med*, 67: 371—377, 1979.
- 13) DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*, 69: 430—442, 1980.
- 14) Rudders RA, Aisenberg AC, Shiller AL: Hodgkin's disease presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cancer*, 30: 220, 1972.
- 15) Kirshner JJ, Zamkoff KW, Gottlieb AJ: Case report idiopathic thrombocytopenic purpura and Hodgkin's disease. *Am J Med Sci*, 280: 21—28, 1980.
- 16) 葛本幸康, 山田行重, 渡辺明彦, 他：特発性血小板減少性紫斑病を合併した食道癌の1例. *日臨外会誌*, 60: 1537—1541, 1999.
- 17) 伊藤 博, 坂東悦郎, 川村泰一, 他：特発性血小板減少性紫斑病を併発した高齢者胃癌の1手術例. *癌の臨床*, 47: 595—600, 2001.
- 18) 水野嘉夫, 馬場良子, 武内伸也, 他：胃・直腸重複癌を合併し, 免疫グロブリン大量療法により摘出可能であった特発性血小板減少性紫斑病の1例. *免疫と疾患*, 8: 931—935, 1984.
- 19) 西川淳介, 黒田房男, 遠藤公人, 他：特発性血小板減少性紫斑病を合併した直腸癌の1例. *日臨外会誌*, 55: 439—442, 1994.
- 20) 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. *日輸血会誌*, 50: 720—725, 2004.
- 21) Fung YL, Williams BA: TRALI in 2 cases of leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28: 391—394, 2006.
- 22) 西田賀津子, 菊池幸太郎, 原田佳実, 他：NPPV 用ヘルメット型マスク CASTER “R” の使用経験. *ICU と CCU*, 35: 497—501, 2011.
- 23) Nouraei SM, Wallis JP, Bolton D, et al: Management of transfusion-related acute lung injury with extracorporeal pulmonary support in a four-year-old child. *Br J Anaesth*, 91: 292—294, 2003.
- 24) Worsley MH, Sinclair CJ, Campanella C, et al: Non-cardiogenic pulmonary edema after transfusion with granulocyte antibody containing blood: treatment with extracorporeal membrane oxygenation. *Br J Anaesth*, 67: 116—119, 1991.

SUCCESSFUL TREATMENT WITH STEROID PULSE THERAPY PLUS NON-INVASIVE POSITIVE PRESSURE VENTILATION FOR TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA AND COLON CANCER

Kazuhiro Masuoka¹⁾²⁾, Mariko Yamaguchi¹⁾ and Saeko Baba²⁾

¹⁾Department of Hematology, Mishuku Hospital

²⁾Department of Blood Transfusion, Mishuku Hospital

Abstract:

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) is defined as the acute onset of severe hypoxia and bilateral pulmonary edema in temporal relation to a transfusion. TRALI might be underdiagnosed and under-reported due to the absence of specific disease markers and diagnosis tests. We report a TRALI most likely caused by anti-granulocyte antibody in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and colon cancer. An 83-year old male diagnosed with ITP required transfusion, methylprednisolone (mPSL) and high dose human intact immunoglobulin due to severe systemic bleeding. At the 4th day after admission, he developed severe hypoxia, and chest X-ray showed bilateral pulmonary edema. Although acute cardiac failure was suspected and treated with furosemide, the respiration state worsened further. He was administered steroid pulse therapy and non-invasive positive pressure ventilation (NPPV), and the hypoxia and pulmonary edema were resolved in three weeks. Afterwards, anti-granulocyte antibody was detected in the donor serum, and cross-match testing between donor serum and recipient granulocytes was positive. We assumed that the cause of this case was TRALI through anti-granulocyte antibody.

Keywords:

transfusion-related acute lung injury (TRALI), anti-granulocyte antibody,
idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), steroid pulse therapy,
non-invasive positive pressure ventilation (NPPV)