

TRALI/TACOの病態と診断

岡崎 仁

キーワード：輸血副作用，急性肺障害，急性呼吸窮迫症候群，循環過負荷

緒 言

呼吸器症状を呈する輸血合併症として，輸血関連急性肺障害（transfusion-related acute lung injury：TRALI）は最も重篤なもののひとつである。輸血に伴い比較的早期に起きるアレルギー性の副作用による上気道狭窄（喉頭浮腫や喘息様症状）はよく知られた副作用であるが，TRALIは時間的経過としては遅れて発症することが多く，輸血との関連性が見過ごされることもあり注意が必要である。TRALIに対する認識が高まってきたことと，統一した診断基準がなかったことから，2004年にTRALIの診断基準が定められた（表1）。また，TRALIの鑑別診断として，輸血関連循環過負荷（transfusion associated circulatory overload：TACO）が最近注目を集めている。以前よりよく知られた合併症ではあるが，臨床症状・経過がTRALIと類似しているため，副作用報告でTRALI疑いとされるものの中に，輸血による心原性肺水腫の症例が多々見受けられる。機序は全く異なるが，輸血の安全性向上という観点からすると，どちらも重要な副作用・合併症である。

TRALIの病態解明

TRALIはARDS（acute respiratory distress syndrome）の概念に含まれる，非心原性肺水腫である。2011年の欧州集中治療学会でARDSをMild/Moderate/Severeの三段階に分ける分類（Berlin definitions of ARDS）が提唱され，ALIという呼称が無くなっているため，この総説ではARDSという呼称を用いる。TRALIが他の原因（危険因子）で起こるARDSと異なるのは，輸血という明確な引き金があり，定義上は輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症する肺障害であるということと，予後が比較的良好と言われていることである。他の原因で起こるARDSは，発症のトリガーとなる状態が基礎疾患として存在するが，発症のきっかけはは

きりしていないことが多い。

臨床的には敗血症，肺炎のような感染症を基礎疾患としたARDSが大部分を占めるため，敗血症以外の原因を基礎疾患としたARDSのサブ解析は，それほど多くはない。敗血症に関連するARDSと敗血症に関連しないARDSを分けて解析し，敗血症によるARDSは予後が悪いことが報告されている。この報告ではARDS 586例中，敗血症関連のARDSは約9割を占め，それ以外のは約1割であり，さらにその中の56%がmultiple transfusionによるものとされている。このように輸血に関連するARDSは5%程度に過ぎない¹⁾。症例数の少なさもあり，ARDSの臨床研究としては輸血によるARDSはあまり重視されてこなかった。さらに，ARDSの危険因子として挙げられていたmultiple transfusionが，輸血の多さが原因なのか，ARDSの原因となるような特定の輸血が入る確率が上がるのかについての議論もあまりされてこなかった。ここ数年，FDAの統計では輸血による死亡の原因としてアメリカで一位になっており，TRALIの注目度が上がってきている。そのため，輸血とARDS発症の関係を扱った研究が行われるようになってきている²⁾。

以前より，赤血球の保存による損傷（RBC storage lesionと総称される）が生体に障害を与えるといわれており，赤血球輸血とARDSの関係についても臨床的な研究が行われていたが，最近では血漿成分を多く含む製剤のほうに注目が集まっている。

Hudsonらによると，24時間以内に15単位以上のPRBC（packed red blood cell）の輸血を受けた患者の40%にARDSが発症していたとの報告がある³⁾。また，Hébertらの赤血球の輸血のトリガー値の設定についての研究（TRICC trial）において，restrictiveな輸血群において7.7%の患者にARDSが生じたのに対し，liberalな輸血群では11.4%と $p=0.06$ で有意ではないが増加がみられることが報告された⁴⁾。Gongらは，688人の重症患者に

表1 Recommended criteria for TRALI and possible TRALI

1. <u>TRALI criteria</u>	
a. ALI	
i. Acute onset	
ii. Hypoxemia	
Research setting :	
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 or SpO ₂ < 90% on room air	
Nonresearch setting :	
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 or 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	
2. <u>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	
Direct lung injury	Indirect lung injury
Aspiration	Severe sepsis
Pneumonia	Shock
Toxic inhalation	Multiple trauma
Lung contusion	Burn injury
Near drowning	Acute pancreatitis
Cardiopulmonary bypass	
Drug overdose	

において32%の患者にARDSが生じ、1単位のPRBCの輸血でもARDSのリスクが高くなることを報告している⁵⁾。重症患者における貧血において、輸血による臨床経過の悪化を示したCRIT study⁶⁾の患者4,892人のうち入院時にARDSを発症していた患者を除いた4,730人を対象としたZilberbergらの研究では、5.2%にARDSが発症し、PRBCの輸血との有意な関係が見いだされた(OR, 2.8)⁷⁾。Kahnらはくも膜下出血の患者におけるARDSの発症について検討し、PRBCの輸血が独立した危険因子として有意に抽出されたことを報告している(OR, 2.73)⁸⁾。これらの研究においては、赤血球輸血を主に調査しているが、その保存期間や一緒に使われた血漿製剤や血小板製剤についての解析はあまりされていない。TRALIが、問題になりだしてから、血漿成分を多く含む製剤についての解析も行われるようになり、Gajicらは、後方視的研究において、重症患者を対象にして輸血の量、種類、保存期間などを考慮に入れた詳しい解析を行った。彼らは人工呼吸器装着の患者でのALIのリスクについて報告しており、人工呼吸器装着後48時間以内に輸血を受けた患者181人を対象にし、そのうちALIを発症した60人(33%)の患者と、発症しなかった患者を比較し、血小板減少(OR, 5.9; p=0.004)とFFPの投与(OR, 3.2; p=0.023)が

ALIの危険因子であり、赤血球の保存期間はALIの発症リスクとは無関係であったと報告した⁹⁾。その後の前方視的研究で901人の重症患者を対象として輸血後6時間以内にALIを起こした74人(8%)の患者と、輸血を受けたがALIを起こさなかった他の条件を一致させたコントロール群74人の患者との比較を行い、敗血症と慢性アルコール中毒をALIの危険因子として抽出した。さらに女性由来の血漿製剤の使用、女性ドナーの妊娠回数、好中球抗体またはHLA class II抗体陽性の製剤の数、LysoPCの製剤中の濃度が、ALIの発症の危険因子として抽出された¹⁰⁾。この結果は、日本で我々が行った外科疾患患者における男性由来の血漿製剤と男女混合の血漿製剤との前方視的比較研究において、男性由来製剤における肺障害発生の減少が認められたことと合致する結果である¹¹⁾。Vlaarらの心臓手術患者を対象にした後方視的コホート研究では、輸血の有無、肺障害の有無で患者を4群(それぞれ109人ずつ)に分けて解析を行った。輸血をせずに肺障害を発症した患者と比べ、輸血後に肺障害を発症した患者(TRALI群)では、多変量解析の結果、敗血症(OR, 2.4)とAPACHE II score 高値(OR, 1.1)がTRALI発症の有意な因子として抽出され、肺炎は逆に負の予測因子であった。(OR, 0.4)このコホートではTRALIの患者群にお

いて重症例が多い(APACHE II スコアが比較した群と比べて有意に高い)という条件はあるが、TRALIの患者では、輸血を受けずに肺障害を発症した患者や輸血を受けて肺障害を発症しなかった患者に比べ、人工呼吸器装着期間が有意に長く、90日後の生存率も有意に低かった¹²⁾。同著者らによる、心肺バイパスを施行した心臓患者でのTRALIの前方視的コホート研究では、688人中16人(2.4%)にTRALIが発症し、多変量解析の結果、患者の危険因子としては高年齢と心肺バイパスの継続時間が有意な因子として抽出され、輸血の危険因子としてはTRALI発症と関連する血液製剤の中のHLA/HNA抗体の存在のみが有意な因子として抽出された¹³⁾。ToyらのTRALIの発症頻度と危険因子を調べる目的の前方視的研究は、上記のような限られた患者群での研究ではなく、輸血を受けた一般の患者群を対象にした大規模な研究である。TRALIの発症頻度は、女性由来の血漿を排除する措置以前は10,000輸血あたり2.54、措置以後は0.81となっていた。また、患者側の危険因子として高IL-8血症、肝臓手術、慢性アルコール中毒、ショック、人工呼吸器装着中の高い気道内圧、習慣的喫煙、正のfluid balanceが抽出され、輸血の危険因子としては、血漿もしくは全血の輸血(OR, 4.5; $p=0.001$)、NBG ratioが25以上のHLA class II抗体を含む製剤の投与量(OR, 1.92/100ml; $p=0.03$)、顆粒球免疫蛍光抗体法(GIFT)で陽性のHNA抗体を含む製剤の投与量(OR, 1.71/100ml; $p=0.004$)であった。古い赤血球、抗原と一致していないもしくは弱いHLA class II抗体、HLA class I抗体は危険因子としては抽出されなかった¹⁴⁾。このように、臨床研究で患者側および製剤側のTRALI発症の危険因子が見いだされてきたことにより、TRALIの予防措置の方針や、今後の輸血療法の指針にも影響を及ぼす可能性がある。

これらの研究とは逆に、心臓手術患者での後方視的研究で女性だけの血漿を使用した群の方が男性の血漿よりも術後の呼吸障害が有意に少なかったという結果を出している研究もある。この研究では肺水腫、肺炎、ARDSを呼吸障害の原因としており、さらに輸血のタイミングと呼吸障害の発症の時間的關係、循環過負荷の有無、白血球抗体の有無にまで踏み込んで解析していないため、TRALI対策としての男性血漿の優先使用を否定するものではない。また、心臓手術の患者だけを対象にした研究でもあり、今後はより詳細に疾患別の患者のリスクに対する解析が必要になってくるかもしれない¹⁵⁾。

TRALI 病態解明のための動物モデル

TRALIの発症仮説として、免疫学的仮説—主にドナー血液中の白血球抗体が原因であるという説—と、非免

疫学的仮説(two-hit モデル)—患者の基礎疾患に加え、長期に保存した赤血球製剤もしくは血小板製剤中の活性脂質(Lyso PC など)が原因であるという説—があり、TRALI病態解明のため様々な動物モデルが作成されている。

Cecum ligation and punctureによる腹膜炎・敗血症後のARDSモデルや、直接エンドトキシン(LPS)を投与するARDSの動物モデルは以前より作成されており、治療法の探索などに用いられてきた。TRALIの発症機序を解明し、治療法の開発を探る目的で、観察研究や症例報告で原因の一つと考えられている白血球抗体(HLA抗体、HNA抗体)および、長期保存血の上清を用いた動物モデルが作成されている。齧歯類の肺を取り出しHNA抗体、HLA class II抗体を灌流するex vivoのモデル^{16)~18)}、齧歯類にHLA class I抗原に対するモノクローナル抗体を投与するin vivoのモデル¹⁹⁾、長期保存の赤血球製剤もしくは血小板製剤の上清をLPSによるプライミング後に投与するTRALIのtwo-hitモデル(齧歯類、羊)^{20)~22)}、Ratに出血性ショックを起こさせて、輸血を行うtrauma-hemorrhageモデル²³⁾などが主なものである。マウスのin vivoモデルは解析がかなり進んでおり、ある特定のMHC-class Iモノクローナル抗体を大量に投与すると、血管内皮細胞のHLA抗原に抗体が結合し、そのFc部分が好中球が認識し肺障害が起こるというモデルであり、当初補体の関与はないとされていた。また、そのマウスにおいて血小板がTRALIの発症に関わり、アスピリン投与によりTRALIが軽減することも示された²⁴⁾。しかしその後、別のグループの研究者らが、詳細に解析したところ、雄のマウスにしか肺障害を起こさず、また補体の関与も関係していることが示された²⁵⁾。このモデルを使用し、IVIg治療の有効性も報告されている²⁶⁾。最近の研究によるとneutrophil extracellular traps (NETs)がTRALIの病態に関与しており、抗ヒストン抗体や、DNaseにより病態の改善がみられるという報告もあり、今後の治療への応用が期待されている²⁷⁾²⁸⁾。

TRALI 予防対策

現時点では白血球抗体に絞って予防対策が立てられており、保存期間の長い赤血球製剤・血小板製剤の中に蓄積する生理活性物質に対する対策は導入されていない²⁹⁾。日本においては、2004年半ばよりTRALIに関係した白血球抗体陽性のドナー血液は、その後は輸血用には用いないこととしており、毎年約20人前後の献血者に対して安全確保措置をとっている。図1に日本におけるTRALIの発症数を呈示する。

海外において女性の血漿を排除することで血漿製剤由来のTRALIの減少につながっているという事実から

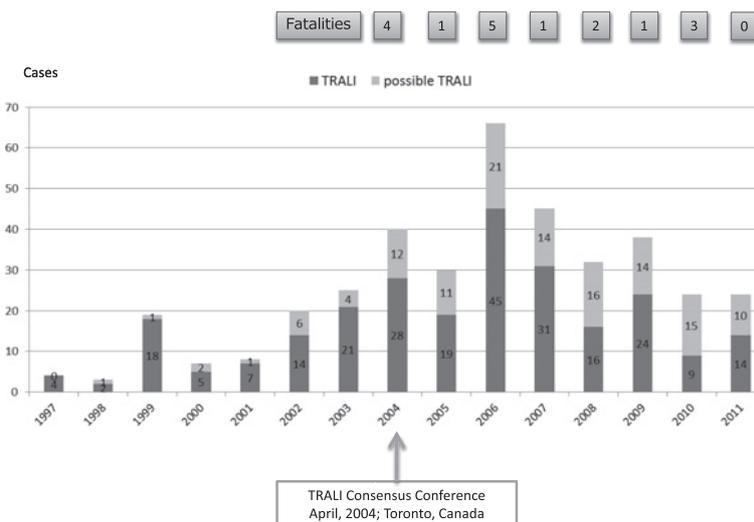


図1 日本における TRALI の報告数, および TRALI による死亡数の経年変化

も、少なくとも血漿製剤による TRALI は、妊娠により女性血液中につくられた抗体が原因となっていることはまず間違いない。その事実を鑑み、男性由来血漿の優先使用を日本でも 400ml 全血採血から製造する FFP を中心に実施しており、現在 99% 以上が男性由来となっている。血漿以外の製剤についての TRALI 予防に関して、疫学的に効果があると認められたものは現時点ではまだ無い。HLA 抗体のスクリーニングは欧米の一部で行われている方法であるが³⁰⁾、HLA 抗体のスクリーニングのカットオフ値の設定などの統一した基準があるわけではなく、様々なカットオフ値を設定した場合の献血者の減少について予測が行われている^{31)~33)}。

われわれは以前より抗体の強さと TRALI 発症の関連性について調査してきたが、高感度ビーズ法を用いた方法ではなく、ELISA を用いた方法でもある程度の抗体スクリーニングに役立つ可能性を最近報告した³⁴⁾。現在日本でその方法による抗体陽性者がどれくらいの頻度で存在するかを、複数のカットオフ値を設定して調査中である。既知の HNA 抗体もスクリーニングすべきなのか、HLA/HNA 抗体以外の白血球に反応する抗体も視野に入れてスクリーニングを考えていくべきなのかは、今後の検討課題である³⁵⁾。

TACO (transfusion-associated circulatory overload) の病態

輸血による循環負荷は以前よりある問題であるが、最近 TRALI との鑑別が重要と考えられるようになり、注目されてきている。アメリカ FDA によると、2009 年度において、TACO は TRALI に次ぐ輸血関連死亡の原因となっている²⁾。フランスでも輸血関連の死亡のうち 1994~2008 年の 15 年間で TACO は 122 例中 33

例にも達しており、一番の原因とされている³⁶⁾。最近のカナダのケベック州からの報告では、2000 年から 2007 年の 8 年間で約 14,000 件の副作用報告があり、そのうち 4.5% (626 例) が TACO であり、死亡率も 2.1% (13 例) あった。ケベック州のデータでは男女比は 4:6 とやや女性に多く、70 歳以上が 64%、60 歳代が 19% と高齢者に多い副作用ではあるが、若年者でも発症していることも注意しなければならない³⁷⁾。イギリスのヘモビジランスシステムである SHOT でも以前は TACO の分類は採用していなかったが、2008 年より輸血の副作用として収集を始め、2010 年の統計では年間 40 例、うち死亡例 6 例との報告がある³⁸⁾。

基本的病態は心不全であるので、症状としては呼吸困難、頻脈、血圧上昇、頸静脈怒張、起座呼吸、下腿の浮腫などが認められ、心音では S3、肺ではラ音、胸部レントゲン上では心拡大と肺野の浸潤影が認められる。したがって、輸血による心不全に特徴的なものがあるわけではない。しかし、高齢化社会になってきていること、TACO が高齢者で多いことを考えると、潜在的な心不全、たとえば拡張機能障害を主体とした心不全なども視野に入れ、輸血療法のあり方を考え直さなくてはならないかもしれない。国際輸血学会 (ISBT) のヘモビジランス部会で暫定的に定めた TACO の定義およびアメリカのバイオビジランスの TACO の基準を表 2 に示す。

臨床的には TACO はこれまで研究としてもあまり取り上げられることはなかったが、1996 年に Popovsky らが整形外科疾患の患者で、TACO を起こした患者では、集中治療を必要とすることが多くさらに入院期間も長引くという結果を報告している³⁹⁾。また、呼吸状態が悪化した患者のデータから、報告されていない TRALI

表2 TACO 診断基準

ISBT working party :
TACO is characterized by any 4 of the following :
・ Acute respiratory distress
・ Tachycardia
・ Increased blood pressure
・ Acute or worsening pulmonary edema on frontal chest radiograph
・ Evidence of positive fluid balance
occurring within 6 hours of completion of transfusion.
An elevated BNP is supportive of TACO.
NHSN Biovigilance Component protocol :
Characterized by new onset or exacerbation of >3 of the following within 6 hours of transfusion :
・ Acute respiratory distress (dyspnea, orthopnea, cough)
・ Evidence of positive fluid balance
・ Elevated BNP (Brain Natriuretic Peptide)
・ Radiographic evidence of pulmonary edema
・ Evidence of left heart failure
・ Elevated CVP (central venous pressure)

を検出するためのコンピュータプログラムを開発し、計 6,888 回の輸血を受けた 820 人の患者で検討した結果、TRALI は 7 例見つかりそのうち 2 例しか報告されていなかったが、その中で TACO は 10 例も検出されたとの報告がある⁴⁰⁾。Rana らの報告では、ICU に入室するような重症患者で合計 8,902 回の輸血を受けた 1,351 人の患者の後方視的研究において 25 人に TACO を認め、輸血回数一回あたりの TACO の頻度は 1 : 356 であったという報告がなされている⁴¹⁾。さらに、前方視的な研究においても、TACO は長期的な生存率には影響はしないが、ICU 入室期間、入院期間の延長に影響するとの報告が出されている⁴²⁾。日本での治療方法とアメリカでの治療方法が多少異なる可能性があるため日本でこれほど多くの TACO が起きていないのではと考えていたが、最近著者と Iijima らとの共同研究により、輸血して呼吸機能が低下した術後の患者の前方視的検討から、82 例中 possible TRALI が 5 例認められたのと同時に TACO も 7 例認められており、調べればかなり多くの TACO が見つかる可能性がある¹¹⁾。

心不全の生化学的指標として以前より B-type Natriuretic Peptide (BNP)、N-terminal pro-BNP (NT-pro BNP) が使用されてきて、心不全のマーカーとしての有用性ははっきりとしている。TACO を起こした患者の群では、通常に輸血を受け副作用がない群と比較すると、BNP/NT-pro BNP の上昇が認められることは報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。80 人の ICU に入室した ARDS と心原性肺水腫 (CPE) の患者において BNP を測定し、BNP が 200pg/ml 以下であると ARDS の特異度が 91%、1,200 pg/ml 以上であると CPE の特異度が 92% という報告もある。この報告では BNP と肺動脈楔入圧 (PAWP) はあまりよい相関を示してはいない⁴⁵⁾。一方、また、最

近の Mayo clinic からの報告では、115 人の ICU 入室患者において TACO, possible TRALI, TRALI の患者に関して BNP, NT-pro BNP の輸血前後での測定を行い、輸血後の BNP, NT-pro BNP は TRALI 群において TACO 群より有意に低かったが、輸血前の値でも TACO 群で高い傾向にあり、前後での比では有意な差は出ていない。この結果から BNP, NT-pro BNP の測定は TRALI と TACO の鑑別における有用性は限定的であるとの結論を出している⁴⁶⁾が、実際は臨床的に厳格に TRALI と TACO を分けることの難しさを表しているのかもしれない。われわれが目にする副作用報告の中には、輸血療法の指針に基づいた適切と思われる輸血を行ったにもかかわらず、心不全を発症したような症例もあるので、その原因についても今後探っていかなければならないと思われる。TRALI と TACO の鑑別は、胸部レントゲン、心エコー、中心静脈圧、PAWP、インアウトバランス、BNP/NT-pro BNP などを参考にしながら、総合的に判断せざるを得ないのが現状である。

TACO の予防について

TACO は、どの年齢層の患者にも発生するが、高齢者に比較的多く、赤血球輸血がその原因となっていることが多い。元来赤血球濃厚液は、新鮮凍結血漿、アルブミン製剤などと違い、蛋白含量が少ないため、膠質浸透圧を維持できないので循環血漿量を保つには役にたたず、逆に心不全の患者においても安全に赤血球成分を補充できるとも言われているが、活動性の出血がない患者で、大量に早く輸血をすることは必ずしも安全とは言い難い。それは、循環血漿量の増加に対する代償機構が個人により異なり、腎機能障害の患者などでは特に低下していること、また、血液の粘度の

表3 TRALIとTACOの特徴

特徴	TRALI	TACO
体温	発熱 (+/-)	変化なし
血圧	低下	上昇
呼吸器症状	急性呼吸障害	急性呼吸障害
頸静脈	不変	怒張 (+/-)
聴診	ラ音	ラ音, 心音 S3 聴取 (+/-)
胸部 X 線	両側肺浸潤影	両側肺浸潤影
左室駆出率	正常または低下	低下
PAWP	≤18mmHg	>18mmHg
肺胞浸出液	浸出液	漏出液
インアウトバランス	不定	イン>アウト
利尿剤への反応	ほとんどなし	あり
白血球数	一過性の減少	不変
BNP	<200pg/ml	>1200pg/ml

文献 51) より改変引用

上昇により心拍出量の低下が起こりうるなどによる。

赤血球製剤の投与量に関しては、輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針⁴⁷⁾にあるとおりであるが、Hbのみを指標として投与を決定するのではなく、循環血漿量の増加による見かけのHbの低下を見逃すことなく、過剰輸血に注意して輸血を行うべきである。

赤血球製剤の投与速度に関しては、添付文書上、成人の場合は、通常、最初の10~15分間は1分間に1ml程度で行い、その後は1分間に5ml程度で行うこととされており、AABBのテクニカルマニュアルでも最初の15分間は1分間に1~2ml、その後は1分間に4mlとしている⁴⁸⁾が、その科学的根拠については薄弱である。心機能、呼吸機能、腎機能が低下している患者や、重症の貧血の患者、衰弱の激しい患者では、1時間あたり1ml/kg(体重)を超えない速度で輸血するべきとされている⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

小児においては、うっ血性心不全が認められない低出生体重児の場合、通常、1~2ml/kg(体重)/時間の速度を目安とすること、さらに腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこととされている。高齢者に関しても、添付文書に一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に輸血することとの記載はある。

輸血に際しては、輸血前の患者の状態の把握(特にTACOの危険性が高い高齢者や小児、基礎疾患として心機能・腎機能低下がある患者、慢性の重症貧血の患者などにおいて)をしっかりと行い、輸血の速度が過剰にならないようにしっかりと管理を行い、輸血中の患者の状態の観察を怠らないことが重要である。

結 語

TRALIとTACOの病態について概説した。現在のところTRALIとTACOを明確に区別し得る症候や検査所見、血清マーカーなどは存在しないが、表3にTRALIとTACOにおける特徴をまとめたものを提示するので参考にさせていただきたい⁵¹⁾。

文 献

- 1) Sheu CC, Gong MN, Zhai R, et al: Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*, 138: 559—567, 2010.
- 2) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2010. (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm254802.htm>). (2012年8月現在).
- 3) Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, et al: Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respr Crit Care Med*, 151: 293—301, 1995.
- 4) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med*, 340: 409—417, 1999.
- 5) Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al: Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med*, 33: 1191—1198, 2005.
- 6) Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*, 32: 39—52, 2004.

- 7) Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, et al: Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Critical care (London, England)*, 11: R63, 2007.
- 8) Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, et al: Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*, 34: 196—202, 2006.
- 9) Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al: Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion*, 44: 1468—1474, 2004.
- 10) Gajic O, Rana R, Winters JL, et al: Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 176: 886—891, 2007.
- 11) Nakazawa H, Ohnishi H, Okazaki H, et al: Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: a prospective case-controlled study. *Transfusion*, 49: 2434—2441, 2009.
- 12) Vlaar AP, Binnekade JM, Prins D, et al: Risk factors and outcome of transfusion-related acute lung injury in the critically ill: a nested case-control study. *Crit Care Med*, 38: 771—778, 2010.
- 13) Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, et al: The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood*, 117: 4218—4225, 2011.
- 14) Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al: Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood*, 119: 1757—1767, 2012.
- 15) Welsby IJ, Troughton M, Phillips-Bute B, et al: The relationship of plasma transfusion from female and male donors with outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 140: 1353—1360, 2010.
- 16) Seeger W, Schneider U, Kreisler B, et al: Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood*, 76: 1438—1444, 1990.
- 17) Sachs UJ, Hattar K, Weissmann N, et al: Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. *Blood*, 107: 1217—1219, 2006.
- 18) Sachs UJ, Wasel W, Bayat B, et al: Mechanism of transfusion-related acute lung injury induced by HLA class II antibodies. *Blood*, 117: 669—677, 2011.
- 19) Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, et al: Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*, 116: 1615—1623, 2006.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) Tung JP, Fung YL, Nataatmadja M, et al: A novel in vivo ovine model of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*, 100: 219—230, 2010.
- 23) Nicholson SE, Johnson RA, Craig T, et al: Transfusion-related acute lung injury in a rat model of trauma-hemorrhage. *J Trauma*, 70: 466—471, 2011.
- 24) Looney MR, Nguyen JX, Hu Y, et al: Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*, 119: 3450—3461, 2009.
- 25) Strait RT, Hicks W, Barasa N, et al: MHC class I-specific antibody binding to nonhematopoietic cells drives complement activation to induce transfusion-related acute lung injury in mice. *J Exp Med*, 208: 2525—2544, 2011.
- 26) Semple JW, Kim M, Hou J, et al: Intravenous immunoglobulin prevents murine antibody-mediated acute lung injury at the level of neutrophil reactive oxygen species (ROS) production. *PLoS One*, 7: e31357, 2012.
- 27) Thomas GM, Carbo C, Curtis BR, et al: Extracellular DNA traps are associated with the pathogenesis of TRALI in humans and mice. *Blood*, 119: 6335—6343, 2012.
- 28) Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al: Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*, 122: 2661—2671, 2012.
- 29) Reesink HW, Lee J, Keller A, et al: Measures to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*, Apr 20, 2012 Epub ahead of print.
- 30) Kleinman S, Grossman B, Kopko P: A national survey of transfusion-related acute lung injury risk reduction policies for platelets and plasma in the United States. *Transfusion*, 50: 1312—1321, 2010.

- 31) Powers A, Stowell CP, Dzik WH, et al: Testing only donors with a prior history of pregnancy or transfusion is a logical and cost-effective transfusion-related acute lung injury prevention strategy. *Transfusion*, 48: 2549—2558, 2008.
- 32) Makar RS, Saidman SL, Stowell CP, et al: Analysis of cutoffs for screening sensitized blood donors for HLA alloantibodies using a cytometric microbead assay. *Transfusion*, 51: 166—174, 2011.
- 33) Carrick DM, Norris PJ, Endres RO, et al: Establishing assay cutoffs for HLA antibody screening of apheresis donors. *Transfusion*, 51: 2092—2101, 2011.
- 34) Hashimoto S, Nakajima F, Kamada H, et al: Relationship of donor HLA antibody strength to the development of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*, 50: 2582—2591, 2010.
- 35) Gottschall JL, Triulzi DJ, Curtis B, et al: The frequency and specificity of human neutrophil antigen antibodies in a blood donor population. *Transfusion*, 51: 820—827, 2011.
- 36) Hauser L: Transfusion-related fatalities: 15 years of surveillance in France [abstract]. *Transfusion*, 49 Suppl: 192A. Abstract SP378, 2009.
- 37) Robillard P, Karl Itaj N, Chapdelaine A: Transfusion-associated circulatory overload (TACO): The new leading cause of transfusion-associated fatalities reported to the Quebec hemovigilance system [abstract]. *Blood Transfus*, 8 Suppl. 1: s32, Abstract CA-5, 2010.
- 38) SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION-Annual Report 2010. (<http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2011/10/SHOT-2010-Report1.pdf>) (2012年8月現在).
- 39) Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr: Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematol*, 12: 87—89, 1996.
- 40) Finlay HE, Cassorla L, Feiner J, et al: Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J Clin Pathol*, 124: 1—9, 2005.
- 41) Rana R, Fernandez-Perez ER, Khan SA, et al: Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study. *Transfusion*, 46: 1478—1483, 2006.
- 42) Li G, Kojicic M, Reriani MK, et al: Long-term Survival and Quality of Life after Transfusion Associated Pulmonary Edema in Critically Ill Medical Patients. *Chest*, 137: 783—789, 2009.
- 43) 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.
- 44) Tobian AA, Sokoll LJ, Tisch DJ, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload. *Transfusion*, 6: 1143—1150, 2008.
- 45) Karmaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al: Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest*, 131: 964—971, 2007.
- 46) Li G, Daniels CE, Kojicic M, et al: The accuracy of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic) in the differentiation between transfusion-related acute lung injury and transfusion-related circulatory overload in the critically ill. *Transfusion*, 49: 13—20, 2009.
- 47) 「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版) および「血液製剤の使用指針」(改定版) (平成 24 年 3 月一部改正) 厚生労働省医薬食品局血液対策課 平成 17 年 9 月.
- 48) Roback JD, ed: *Technical Manual*, 17th ed, Bethesda, MD: AABB, 2011, 624—626.
- 49) Marriott HL, Kekwick A: Volume and rate in blood transfusion for the relief of anaemia. *Br Med J*, 1: 1043—1046, 1940.
- 50) Popovsky M, ed: *Transfusion Reactions*, 3rd ed, Bethesda, MD: AABB, 2007, 331—339.
- 51) Skeate RC, Eastlund T: Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. *Curr Opin Hematol*, 14: 682—687, 2007.

PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY (TRALI)/TRANSFUSION-ASSOCIATED CIRCULATORY OVERLOAD (TACO)

Hitoshi Okazaki

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

Keywords:

transfusion complication, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, circulatory overload

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>