

TRALI と TACO～最近の進歩～

岡崎 仁

キーワード：輸血有害事象，輸血関連急性肺障害，輸血関連循環過負荷，HLA 抗体，HNA 抗体

はじめに

2014 年 FDA の発出している Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion においても TRALI は輸血による死亡症例全体の約 40% を占めており (2 位は TACO で約 20%)，輸血関連死亡の原因の上位であることに変わりはない。TRALI 予防のための男性由来血漿優先製造などの対策が功を奏し¹⁾，一時期よりも減少はしているものの，いまだに重篤な副作用として認識されており，さらなる対策も必要と考えられる。TRALI の発症機序として HLA 抗体，HNA 抗体などが原因とされているが，そのターゲットとなる細胞の種類が何であり，どのような機序で肺毛細血管透過性の亢進をきたしているのかは必ずしも明らかではない。好中球，単球，血小板，内皮細胞がどのように関与しているのかについて，今後の TRALI の予防や治療を考えるうえでも重要である。

TACO については，TRALI との鑑別が問題となるということで副作用報告の件数が最近増えてきている。近年の高齢化社会を反映し，輸血による潜在的な心不全の顕在化が TACO の増加の原因かもしれない。製剤自体に問題があるわけではないと考えられているので，副作用と呼ぶよりは輸血に伴う有害事象と呼んだ方がよいが，TACO は未だに定義自体がはっきりとは定まっておらず，医療過誤との境がはっきりしないこともあり，どのように今後取り扱っていくのかは難しい。患者の安全性を高めるという観点から，輸血療法の実施に関する指針の改訂も視野に入れ，今後のさらなる検討・対策が必要である。

TRALI の発症機序に対する研究の進歩

TRALI の主要な要因として主に経産婦血液中に存在する白血球抗体 (HLA 抗体及び HNA 抗体) が関与していることは，動物実験や，ヒトの症例報告，さらには予防のための男性由来の血漿優先製造導入による

TRALI 発生数の減少などにより，かなり確からしいことと考えられている。もちろん，抗体の特異性と患者の抗原の特異性が一致しても，必ずしも TRALI が発症するわけではなく，患者側の要因も関与していることはこれまでの検討からわかってきている。

これまで，HLA class I 抗体，HLA class II 抗体，HNA 抗体などの抗体の作用機序については，それぞれの対応抗原を発現している細胞が標的となるという仮定のもとに機序が推察されてきた。また，TRALI の重症度や表現型が抗体の種類により異なっているという知見がないにもかかわらず，抗体の種類により異なる機序が提唱されているのが現状である。HNA-3a 抗体は症例も少ないものの，やや重症の TRALI を引き起こすという傾向はあるようだが，HLA class I および HLA class II 抗体による TRALI について差があるということはこれまで言及されていない。もちろん，HLA class I，class II 抗体の両方による場合もあるのだが，その場合に特に重症となるとは言い難い。我々が以前詳細に解析した TRALI の症例においても，抗体の力価の強さは TRALI の発症に関係していることはある程度わかってきたが，抗体の種類に関しては特徴的なことは示すことはできていない。

HLA class II 抗原は通常単球，マクロファージ，B 細胞に発現しているが，活性化した好中球にも発現が見られる (樹状細胞様の形質をもった好中球)。しかし，病的状態でない場合に好中球が HLA class II 抗原を生体内で発現しているかについては明らかではない。そのような状況下で HLA class II 抗体が TRALI を引き起こすと仮定した場合，単球が最初のターゲットになることが考えられる。実際 in vitro の我々が行った研究でも単球が発症に関与している証拠が見つかっている²⁾。この研究は別の研究グループの in vivo の実験で再現され³⁾，HLA class II 抗体が関与する TRALI に関して，単球が重要な役割を担っていることが推定されている。

当初, MHC class I モノクローナル抗体 (34-1-2s) を用いたマウスの TRALI モデルでは MHC class I 抗体は血管内皮細胞に結合するとされていたが, HLA class II 抗体と同様に単球に作用して TRALI を引き起こしているのではないかという実験結果が最近示されている。このマウスモデルでは単球を GdCl₂ で除去したり, 単球由来のサイトカインである MIP-2 の受容体をブロックしたりすることにより, TRALI の発症が防げたという報告もなされている⁹⁾。HLA class I 抗体が内皮細胞に作用し C5a の活性化・単球の活性化・ROS 産生を伴って TRALI を引き起こすという機序も提唱されているため, 34-1-2s 抗体を用いたマウス TRALI モデルの発症機序についてはまだ結論が出ていない。

このように HLA class I 抗体の場合でも class II 抗体の場合でも単球が TRALI の発症に関与する可能性が示されていることは興味深い。もともと ARDS の症例の検討では直接的肺障害の場合は肺胞マクロファージにより放出される IL-8 等の好中球遊走性サイトカインにより好中球が炎症の場に来るとされているが, TRALI をはじめとする間接的肺障害の場合は肺胞マクロファージが最初に何らかの刺激を受けるとは考えにくく, 血管内皮細胞や単球が最初に刺激され好中球遊走が起こると考えるのが妥当であろう。

HNA-3a 抗体は HLA class I, II 抗体より検出頻度は低い, TRALI を起こす HNA 抗体の中で最も注意すべき抗体とされている。日本人の HNA-3 の遺伝子頻度を見ると HNA-3a : 3b = 0.654 : 0.346 となっており, 頻度的には妊娠などにより抗体を比較的作りやすいと思われる。最近日本でも TRALI を起こした血液製剤のドナーに HNA-3a 抗体を検出することが報告されてきており, 今後の対応が迫られる可能性もある。ドイツでの TRALI の症例の解析では, 抗体の中では HLA 抗体が一番多い原因となっているが, HNA 抗体の中では HNA-3a 抗体が最も多い⁵⁾。HNA-3 抗原が CTL (Choline transporter like protein)-2 上のアミノ酸変異を認識していることが報告されたのが 2010 年であり⁶⁾⁷⁾, HNA-3a による TRALI 発症機序については *in vitro* の検討はされていたが, 動物モデルは作成されていなかった。しかし, Santoso らのグループによりヒトの HNA-3a 抗体がマウスの CTL-2 と反応することが報告され, 新たに HNA-3a 抗体による TRALI マウスモデルが作成された。このモデルでは HNA-3a 抗体が血管内皮の CTL-2 に直接結合し, 活性酸素 (ROS) を介して透過性亢進を促すことが判明し, さらに TRALI 発症のために好中球が必要かどうかに関しては Gr-1 抗体による好中球の枯渇により TRALI の発症が抑制できるかどうかを調べ好中球がなくても TRALI の発症が起こることを報告した。また, 血管内皮の ROS の重要性を調べるため, NOX-

2 欠損マウスを使用し TRALI 発症が抑制されることも示した⁸⁾。

このように HNA-3a 抗体による TRALI 発症の機序は HLA 抗体とは少し異なるようであるが, CTL-2 抗原は血管内皮と好中球だけではなく単球, リンパ球, 血小板にも発現しており⁹⁾, 単球の関与があるのか否かの説明が待たれる。

さらに, HNA-3a 抗体には認識部位の違いによる 2 種類の抗体 (CTL-2 上の細胞外 Loop1 の R154 を含むペプチドのみを認識する Type1 と Loop1 の R154 と一緒に Loop2 もしくは Loop3 上のペプチドを必要とする Type 2) があることが報告されており, HNA-3a 抗体のスクリーニングをする段階ではこの 2 種類の抗体の検出を考えなければならない¹⁰⁾。

HNA-3a 抗体は GAT (granulocyte agglutination test) にて検出しやすい抗体とされているが, 好中球があらかじめ fMLP などでプライミングされていると凝集を起こしやすいたことが報告されている¹¹⁾。また, HNA-3a 抗体が好中球の変形能を低下させ, CD11b の活性化を介した接着を促進するとの報告もなされている¹²⁾。HNA-3a 抗原に関しては検出の煩雑さもあり頻度についても人種差があるのかどうか今後とも解明しなくてはならない問題があり, 重症例が多いという事実も無視できない¹³⁾ので, 現在検出できている頻度が少ないからと言ってスクリーニングをしなくてよいと結論づけるのは時期尚早かもしれない¹⁴⁾。

TRALI の機序解明が新たな予防や治療につながる可能性もないわけではないが, 現時点ではほぼ対症療法しか治療法が存在しない。高用量 (パルス療法) ではないステロイドの少量~中等量 (1~2mg/kg/day) の投与は ARDS においても有用である可能性はあるので, TRALI に対しても有効である可能性は残されている。

TRALI の動物実験で期待されたアスピリンの前投与による ARDS の予防¹⁵⁾に関しては, 臨床試験の結果は思わしくなかった¹⁶⁾。TRALI の症例はこの試験には含まれていないようであるので, TRALI の予防に必ずしも有用でないとは結論付けられないが, あまり期待はできない。

Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の TRALI の病態への関与が, TRALI 症例の血液中の DNA, nucleosome, MPO 活性の上昇により示され, さらに HNA-3a 抗体による好中球からの NETs の生成をマウスで示され, DNase I の吸入の効果も示された¹⁷⁾。また, TRALI や ARDS の患者で NETs の存在を確認し, 実験モデルで活性化された血小板が好中球からの NETs の生成を促し, さらに DNase I 前投与 (静注) に予防効果があったことが示された¹⁸⁾。NETs がどの程度関与しているのかの具体的な証明はされていないが, すでに Cystic fi-

brosis の治療薬として DNase I は上市されているので、試してみる価値のある治療法かもしれない。

TACO に関する最近の知見

TACO は呼吸困難を呈する輸血合併症として重要なもののひとつであるが、今後、高齢化に伴い心不全パネミックが問題となっていることも考えると、TACO の一層の増加が懸念される¹⁹⁾。

アメリカの輸血関連の死亡統計によれば、TACO による死亡 (38 例, 22%) は 2010~2014 年の 5 年間で TRALI による死亡 (72 例, 41%) に次いで多い²⁰⁾。イギリスでも SHOT の報告から TACO の報告は年間約 90 例近い²¹⁾。アイルランドからのヘモビジュランスの報告は TACO の頻度は一バッグ当たり 0.01% 程度であるが、TACO 症例には医療過誤が伴っている率が高いとの報告もあり興味深い²²⁾。日本でも日赤の独自の基準で診断した TACO の症例は 2012 年から 2015 年にかけてそれぞれ 26, 29, 44, 63 例と増加している。赤血球製剤のみならず、血漿製剤や血小板製剤でも起きていることが報告されており、passive reporting では TACO が underestimate されている実態が明らかとなっている²³⁾²⁴⁾。

TACO の発生率に関して、初期の報告では、重症患者を対象とした後方視的研究で 1.9% (患者一人当たり)、0.28% (一バッグ当たり)、また、ICU 入室者においては患者当たり 6% に TACO を生じているという報告もある²⁵⁾²⁶⁾。UCSF と Mayo clinic で施行された TRALI study group による電子化された医療記録 (血液ガスの値のリアルタイムモニタリング) による輸血に伴う呼吸障害研究の対象患者を使用した TACO の症例対象研究において、47,783 人の輸血を受けた患者のうち 166 人 (0.34%) が TACO と診断されている²⁷⁾。最近のカナダからの医療記録からの後方視的探索による報告では 0.05%、Mayo clinic での非心臓疾患で麻酔された輸血を受けた成人患者の TACO の頻度は 2004 年では 5.5%、2011 年では 3.0% となっていた²⁸⁾。

これらの研究から TACO の危険因子に関して、高齢の患者、左心不全、慢性腎不全、早い輸血速度、輸血の量の多さ、輸血前の正の輸液バランスなどが挙げられており、輸血の際はこうした危険因子に関して十分に注意をする必要がある。

TACO をタイムリーに診断し治療するための有用な指標に関する研究がなされている。Boston の Baystate 病院で 2005~2008 年までに TACO を発症した患者のバイタルサイン等を評価して、輸血中および輸血直後における有用な指標について調査したところ、血圧のモニタリングが重要であることが示唆された。また、TACO 発症患者において何らかの炎症の指標と考えら

れる体温の上昇も認められている²⁹⁾。このことは Blumberg らにより報告された、保存前白血球除去により TACO の発生が抑えられたという結果と一緒に考え合わせると³⁰⁾、TACO 発症に何らかの免疫学的な効果 (immunomodulatory effect) が関与している可能性を示唆している。このような病態を TACO と呼ぶのかどうかとも問題にはなるが、今後の検討課題と考えられる。

治療に関して、エビデンスは今のところあまりなく、輸血前に利尿剤を投与することに関しては、効果がないという報告²⁶⁾、逆に死亡率の上昇と関連するという報告²²⁾もあるが、いずれも後方視的研究で予防的な投与が有効かどうかを判断するには慎重になる必要がある。最近のコクランレビューにおいて、4 つの研究で計 100 人を対象にしたループ利尿薬の TACO 予防に関する有効性について評価されているが、FiO₂ と PCWP を有意に下げるものの、重症化や死亡については有意な差はなく、今後のさらなる研究が必要と結論付けている³¹⁾。

患者の安全という視点から見た場合、TACO の予防が重要であることは間違いない。その国の全体的な医療水準、輸血前の循環負荷の程度の把握方法など技術的問題、輸血の緊急性などの時間的問題などの要素が、輸血前の TACO の危険因子評価の正確さを決定するので、これらを考えて診断基準は作成されねばならない。日本においても厚労省研究班で TACO の基準を作成した³²⁾。やや煩雑であるものの、今後臨床現場での活用を通して改善すべきところは改善していくようにしたい。

2012 年にはイギリスでは SHOT の提言に基づいて BCSH のガイドラインでも TACO に関する勧告がすでに発出されており³³⁾、2015 年 12 月にアメリカでは AABB の Bulletin で TACO に関する詳細なレビューも発出されている³⁴⁾。日本における副作用報告での TACO の症例の増加も考えると、あらためて臨床現場への TACO の周知および注意喚起が必要と考えられる。現在、アメリカでは TACO に焦点を当てた STRIPE (Severe Transfusion Reactions Including Pulmonary Edema) study が進行中である³⁵⁾。

まとめ

TRALI, TACO の最近の知見に関して概説した。相互の鑑別、他病態との鑑別は必ずしも容易ではないが、いったん起きると重篤になる可能性が高い有害事象であるので、蘇生処置を含めた対応が必要となる。輸血の適応に関して十分に吟味し不必要な輸血を避け、輸血前、輸血中、輸血後の患者の状態を的確に把握することの重要性を再認識する必要がある。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし

文 献

- 1) Muller MC, van Stein D, Binnekade JM, et al: Low-risk transfusion-related acute lung injury donor strategies and the impact on the onset of transfusion-related acute lung injury: a meta-analysis. *Transfusion*, 55: 164—175, 2015.
- 2) Nishimura M, Hashimoto S, Takanashi M, et al: Role of anti-human leucocyte antigen class II alloantibody and monocytes in development of transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med*, 17: 129—134, 2007.
- 3) 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.
- 4) McKenzie CG, Kim M, Singh TK, et al: Peripheral blood monocyte-derived chemokine blockade prevents murine transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Blood*, 123: 3496—3503, 2014.
- 5) Reil A, Keller-Stanislawski B, Gunay S, et al: Specificities of leucocyte alloantibodies in transfusion-related acute lung injury and results of leucocyte antibody screening of blood donors. *Vox Sang*, 95: 313—317, 2008.
- 6) Curtis BR, Cox NJ, Sullivan MJ, et al: The neutrophil alloantigen HNA-3a (5b) is located on choline transporter-like protein 2 and appears to be encoded by an R>Q154 amino acid substitution. *Blood*, 115: 2073—2076, 2010.
- 7) Greinacher A, Wesche J, Hammer E, et al: Characterization of the human neutrophil alloantigen-3a. *Nat Med*, 16: 45—48, 2010.
- 8) Bayat B, Tjahjono Y, Sydykov A, et al: Anti-human neutrophil antigen-3a induced transfusion-related acute lung injury in mice by direct disturbance of lung endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 33: 2538—2548, 2013.
- 9) Flesch BK, Wesche J, Berthold T, et al: Expression of the CTL2 transcript variants in human peripheral blood cells and human tissues. *Transfusion*, 53: 3217—3223, 2013.
- 10) Bougie DW, Peterson JA, Kanack AJ, et al: Transfusion-related acute lung injury-associated HNA-3a antibodies recognize complex determinants on choline transporter-like protein 2. *Transfusion*, 54: 3208—3215, 2014.
- 11) Berthold T, Muschter S, Schubert N, et al: Impact of priming on the response of neutrophils to human neutrophil alloantigen-3a antibodies. *Transfusion*, 55 (6 Pt 2): 1512—1521, 2015.
- 12) Berthold T, Glaubitz M, Muschter S, et al: Human neutrophil antigen-3a antibodies induce neutrophil stiffening and conformational activation of CD11b without shedding of L-selectin. *Transfusion*, 55: 2939—2948, 2015.
- 13) Storch EK, Hillyer CD, Shaz BH: Spotlight on pathogenesis of TRALI: HNA-3a (CTL2) antibodies. *Blood*, 124: 1868—1872, 2014.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Kor DJ, Carter RE, Park PK, et al: Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department: The lips-a randomized clinical trial. *JAMA*, 315: 2406—2414, 2016.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al: Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, 25: 1614—1619, 2004.
- 20) Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2014. 2015.
- 21) <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/SHOT-2015-Annual-Report-Web-Edition-Final.pdf> (2016年8月現在).
- 22) Piccin A, Cronin M, Brady R, et al: Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion*, 55: 1223—1230, 2015.
- 23) Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH: Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*, 52: 160—165, 2012.
- 24) Raval JS, Mazepa MA, Russell SL, et al: Passive reporting greatly underestimates the rate of transfusion-associated circulatory overload after platelet transfusion. *Vox Sang*, 108: 387—392, 2015.

- 25) 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.
- 26) Li G, Rachmale S, Kojicic M, et al: Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*, 51: 338—343, 2011.
- 27) Murphy EL, Kwaan N, Looney MR, et al: Risk factors and outcomes in transfusion-associated circulatory overload. *Am J Med*, 126: 357 e29—38, 2013.
- 28) Clifford L, Jia Q, Yadav H, et al: Characterizing the Epidemiology of Perioperative Transfusion-associated Circulatory Overload. *Anesthesiology*, 122: 21—28, 2015.
- 29) Andrzejewski C Jr., Popovsky MA, Stec TC, et al: Hemotherapy bedside biovigilance involving vital sign values and characteristics of patients with suspected transfusion reactions associated with fluid challenges: can some cases of transfusion-associated circulatory overload have proinflammatory aspects? *Transfusion*, 52: 2310—2320, 2012.
- 30) Blumberg N, Heal JM, Gettings KF, et al: An association between decreased cardiopulmonary complications (transfusion-related acute lung injury and transfusion-associated circulatory overload) and implementation of universal leukoreduction of blood transfusions. *Transfusion*, 50: 2738—2744, 2010.
- 31) Sarai M, Tejani AM: Loop diuretics for patients receiving blood transfusions. *Cochrane Database Syst Rev*, (2): CD010138, 2015.
- 32) 田崎哲典, 岡崎 仁, 稲田英一, 他: TRALI, TACO 鑑別診断のためのガイドライン. *日本輸血細胞治療学会誌*, 61: 474—479, 2015.
- 33) Avoidance of Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) and Problems Associated with Overtransfusion. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Guideline on the Administration of Blood Components. 2012.
- 34) AABB Association Bulletin #15-02 Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO). 2015.
- 35) Kleinman S, Busch MP, Murphy EL, et al: The National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study (REDS-III): a research program striving to improve blood donor and transfusion recipient outcomes. *Transfusion*, 54 (3 Pt 2): 942—955, 2014.

TRALI AND TACO～RECENT PROGRESS～

Hitoshi Okazaki

Department of Blood Transfusion, The University of Tokyo Hospital

Keywords:

Adverse reaction to transfusion, Transfusion-related acute lung injury, Transfusion-associated circulatory overload, HLA antibody, HNA antibody