

しに肺水腫を生じさせている。¹² Susskindらは BALB/c mouse を用い、mouse MHC class I mAb の injection により TRALI 様の病態を作ることができたとしている。¹³ これらの動物モデルでは抗体と白血球の相互作用の関与が提唱されているが、今回われわれの行った *in vitro* の実験モデルはこれらのモデルに詳細な細胞レベルでの検討を加えたものとなっている。非心原性肺水腫の原因は肺毛細血管内皮細胞の透過性の亢進にあるとされており、今回のわれわれの実験では一定の条件下での好中球の内皮細胞に対する傷害性が証明された。すなわち、免疫複合体の形成、もしくは適度の濃度の IgM を含んだ血清の存在下での好中球の肺毛細血管内皮細胞の傷害性が認められた。TRALI の剖検例での報告でも好中球の肺胞への浸潤が認められ、肺毛細血管透過性亢進に対する好中球の関与が考えられる。^{14,15} ただし、この実験系は好中球の内皮細胞との接触がすでに起こっている状態であり、好中球が肺に集積する機序については今後さらなる検討が必要であると思われる。

参考文献

1. Barnard RD. Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. N Y State J Med 1951; 51:2399-402.
2. Popovsky MA, Abel MD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. Am Rev Respir Dis 1983; 128:185-9.
3. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 1985; 25:573-7.
4. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion 2004; 44:1774-89.
5. Nishimura M et al. Activation of polymorphonuclear neutrophils by immune complex: possible involvement in development of transfusion-related acute lung injury. Transfus Med. 2004 14:359-67.
6. Nishimura M et al. Possible mechanisms underlying development of transfusion-related acute lung injury: roles of anti-major histocompatibility complex class II DR antibody. Transfus Med. 2003 13:141-7.
7. Nishimura M et al. Immunoglobulin M in normal human serum is cytotoxic to polymorphonuclear neutrophils. Transfusion 2004 45:115-6.
8. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. Transfus Med Rev 2004; 18:184-8.
9. SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION Annual Report 2003: the Serious Hazards of Transfusion Steering Group
10. Rebibo D, Hauser L, Slimani A, Herve P, Andreu G. The French Haemovigilance System: organization and results for 2003. Transfus Apheresis Sci 2004; 31:145-53.
11. Seeger W, Schneider U, Kreuzler B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. Blood

- 1990; 76:1438-44.
12. Bux, J., Hardt, O., Kohstall, M. et al. Reproduction of granulocyte antibody-mediated TRALI in an ex vivo rat lung model. *Vox Sang* 2004; 87(Suppl3):S4
 13. Hicks, W. A., Susskind, B. In vivo Murine Model of Transfusion-Related Acute Lung Injury. *Transfusion* 2004; 44(9S):23A
 14. Dry, S. M. Bechard, K. M. Milford, E. L. et al. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:216-21
 15. Silliman C, Ambruso D, Boshkov L. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005; 105:2266-73.

表 1

TRALI と possible TRALI の診断基準の推奨案

1. TRALI の診断基準

a. ALI (急性の肺障害)

- i. 急激に発症
- ii. 低酸素血症

研究目的の場合

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air)

研究目的でない場合

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ または $\text{SpO}_2 < 90\%$ (room air)

またはその他の低酸素血症の臨床症状

iii. 胸部 X 線上両側肺野の透過性低下

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 ALI の他の危険因子がない

2. Possible TRALI の診断基準

a. ALI (急性の肺障害)

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 ALI の他の危険因子が存在する

ALI の危険因子

直接的肺障害

誤嚥

肺炎

有害物吸入

肺挫傷

溺水

間接的肺障害

重症敗血症

ショック

多発外傷

火傷

急性膵炎

心肺バイパス

薬物過剰投与

表 2

日赤に報告されたTRALI症例数(1997-2004)

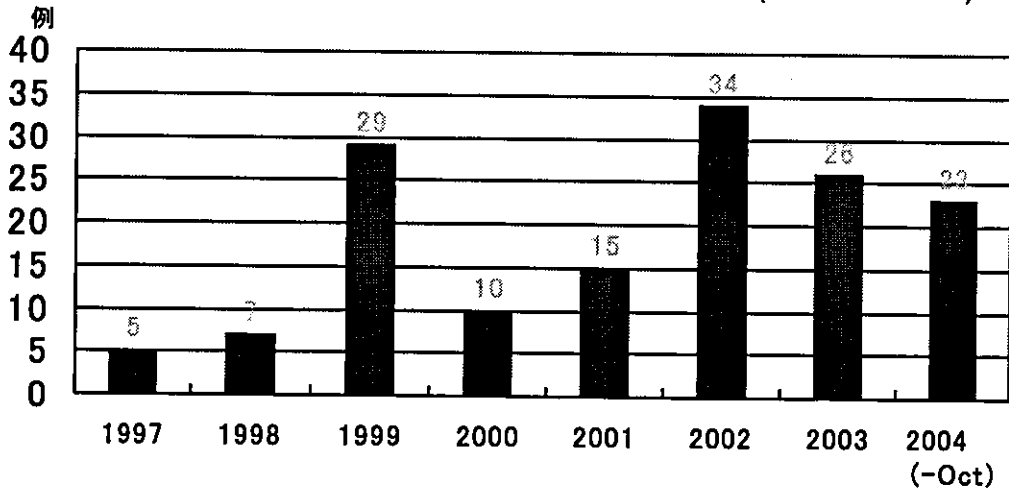
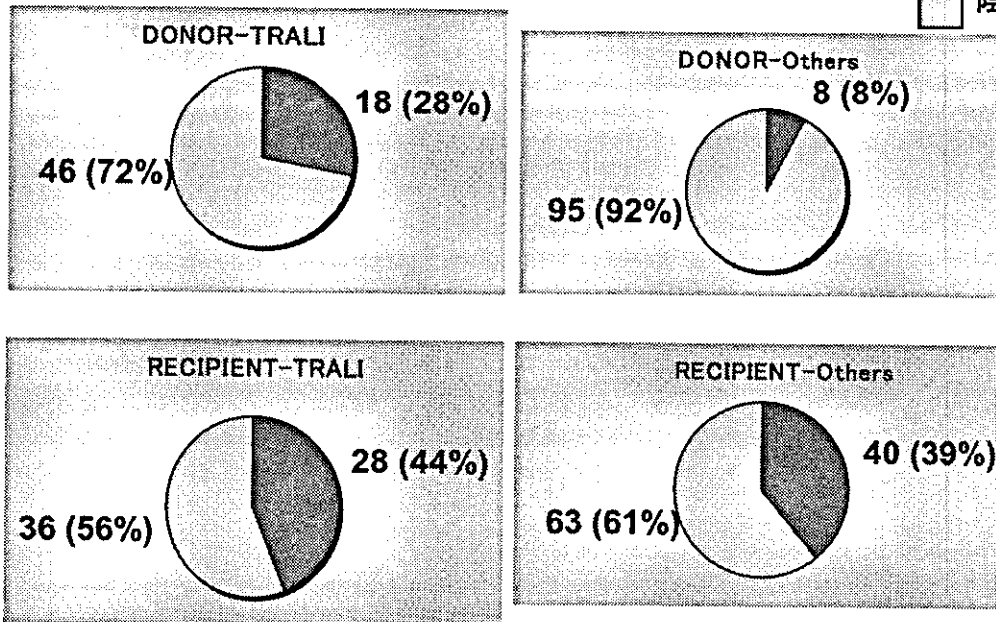
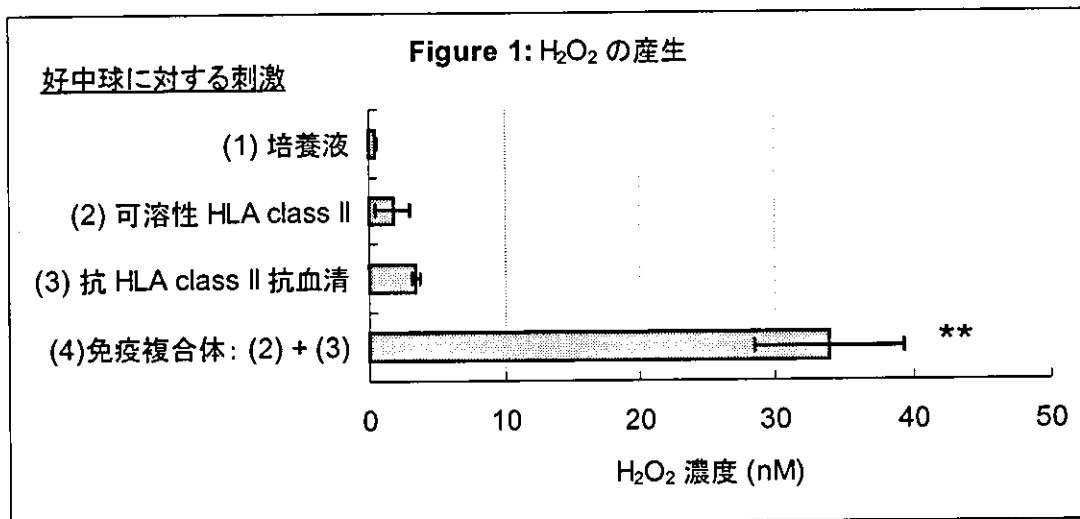


表 3

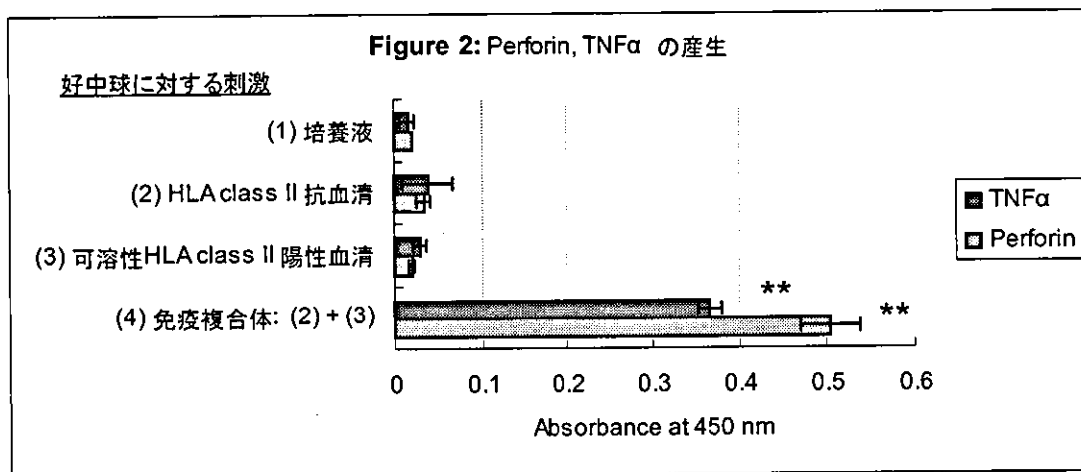
抗白血球抗体陽性の頻度

■ 陽性
□ 陰性

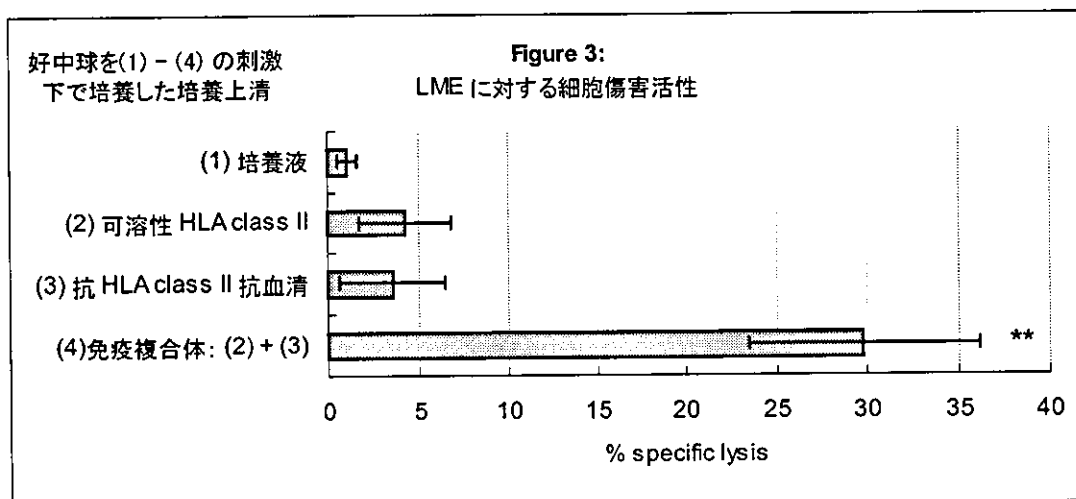




**; p < 0.01

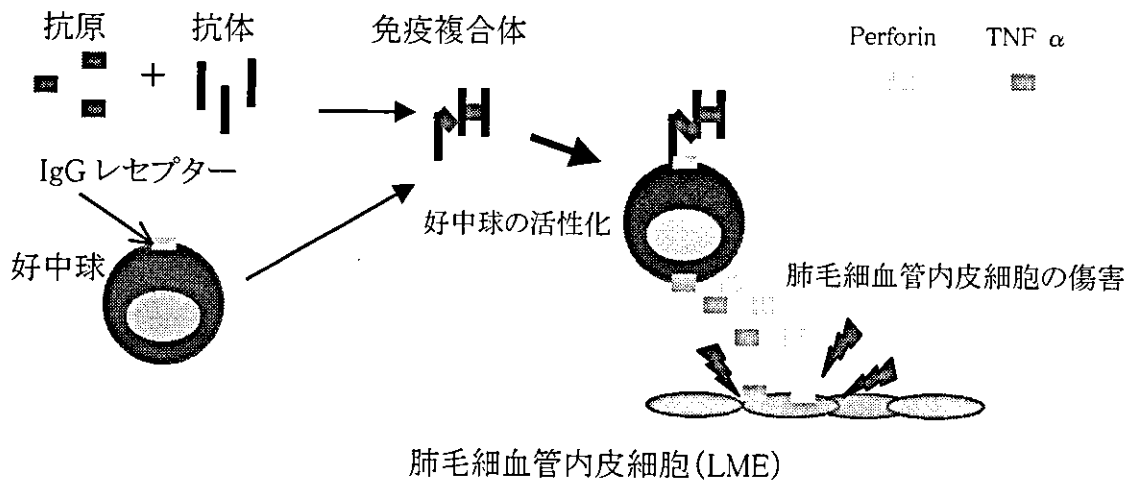


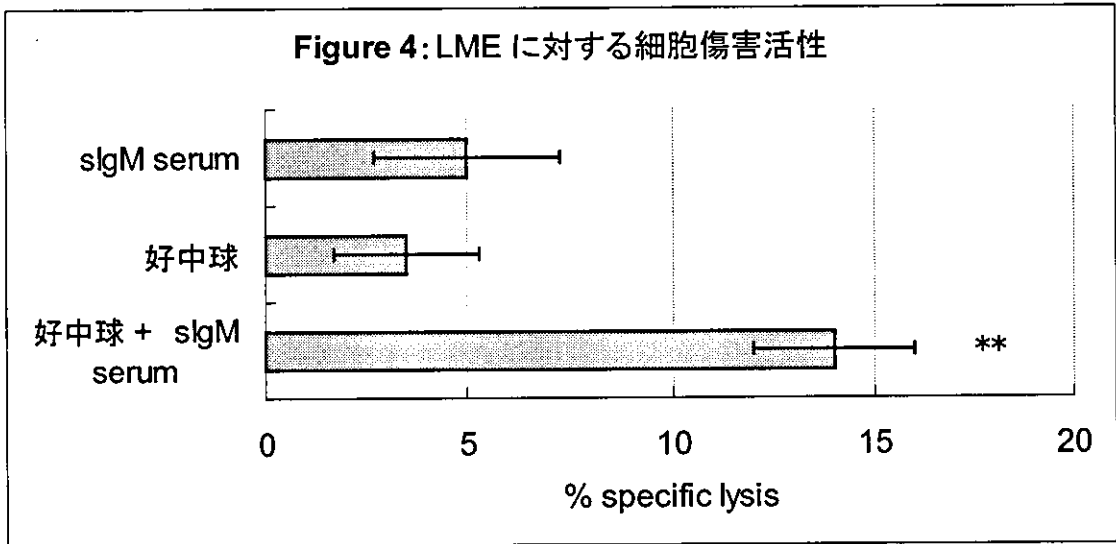
**; p < 0.01



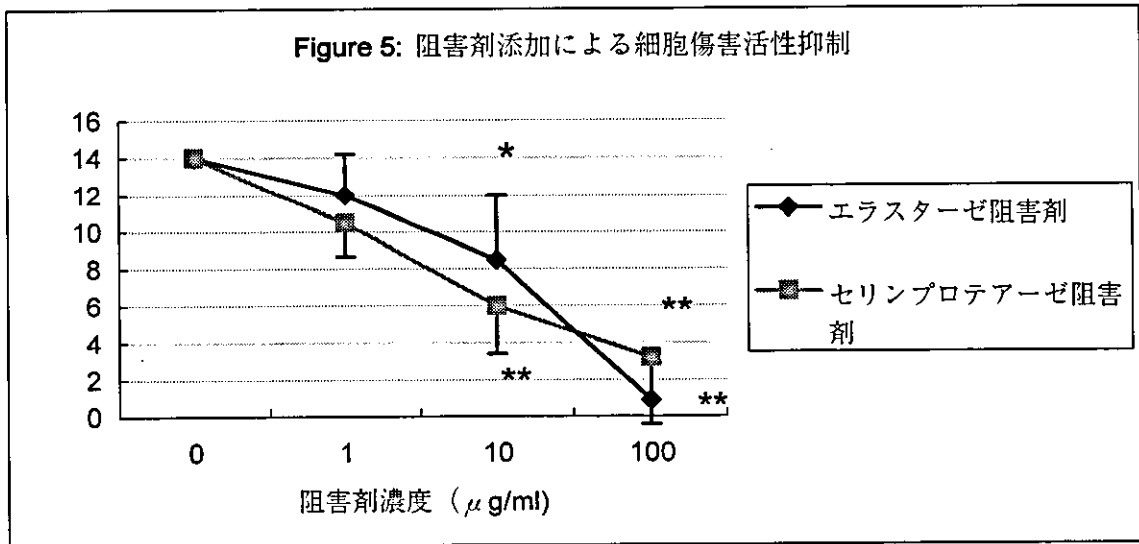
**; p < 0.01

Schema1:免疫複合体による好中球の活性化および肺毛細血管内皮細胞の傷害



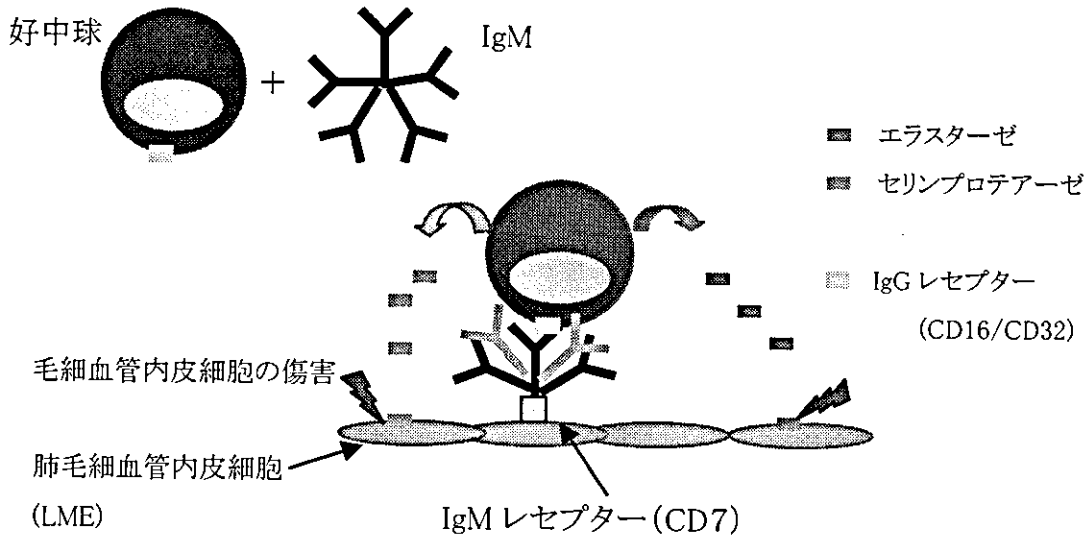


** : $p < 0.01$



* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

Shema2: IgM を介する、好中球と培養ヒト肺毛細血管内皮細胞 (LME) の相互作用: LME の細胞傷害の誘導



輸血関連急性肺障害 (TRALI) の発生頻度に関する

前方視的研究調査

分担研究者 清水 勝 (杏林大学医学部臨床検査医学)
研究協力者 飯島毅彦 (杏林大学医学部麻酔科)

研究要旨

最近免疫学的な輸血副作用として、輸血関連急性肺障害 (TRALI) が注目されている。しかしながら、その病因は未だ開明されていないが、その発生頻度も明らかではなく、従来の報告では専ら後方視的な検討であることから、今回前方視的な検討を試みることにした。TRALI の診断基準としては最近のトロントでのパネル会議の報告に準拠して、プロトコールを作成し、術中に輸血を受けた患者を対象にして検討することにした。院内での協力体制を構築し、さらに倫理委員会の審議等を経て、研究に着手したところである。

A 研究目的

近年最大の輸血合併症であったウィル性感染症は激減したが、最近免疫学的な副作用と考えられる TRALI の発症が注目されてきた。特に、2004 年 1 月、トロントで TRALI に関する Consensus Panel が開催され、一躍耳目を集めることになった。このような状況を踏まえて、日本国内における TRALI の発生状況の調査を行ない、発症例に対しては積極的な対応を取る必要性がある。従来より TRALI の発生率は低く、予後は比較的良好と考えられてきたが、最近の報告では発症率に大きな差があるものの、従来よりは高率との報告もあり、また予後についても死亡率も決して低くはないようである。特に、手術時の輸血後の急性肺

障害を TRALI と認識されることは少なく、一般の ARDS と診断され、治療されていることが推察されている。そこで、TRALI の発症を確実に診断することを目的に、術中に輸血を受けた患者について、低酸素血症を体系的に調査する方法を確立するためのプロトコールを作成し、前方視的に検討することにした。

B 研究方法

杏林大学医学部付属病院において輸血後の血液ガス所見を体系的に収集する方法を検討するため、まず、ICU 関係者を対象に TRALI の講義等を行い、特に検体採取についての意見を聴取した。ICU 入室患者を対象に行う研究プロトコール (後述) を作成し、学内の倫理委員会に提出した。プロトコール

ルの内容は通常の診療範囲内のことではあったが、審議の結果、調査患者には説明、および検体採取の同意を得ることが必要と判断されたことから、患者からの同意を得た上で実施することにした。

実施期間と対象者数は、平成 17 年 3 月から 6 ヶ月間に ICU に入室した患者とする。

1. TRALI 調査プロトコール

1) 目的

- (1) TRALI の発生状況（頻度）を調査する。
- (2) TRALI の臨床研究の基となる輸血後の血液ガス分析結果より、その標準値を調査する。

2) 調査の流れ

(1) 輸血予定患者への説明および同意書の取得

- ①輸血に伴う TRALI 発生の危険性の説明(別紙)をする。
- ②同意書を取得する。

(2) 輸血患者からの検体採取

- ①輸血オーダーの際の検体から 1 ml を保存し、輸血後副作用が発生した時に抗体検査等を実施する検体とする。

(2) 輸血前の血液ガス分析用の検体の採取

- ①全身麻酔導入後、動脈ラインを入れ検体を採取し、血液ガスを測定する。この値を対照値とするが、この際に術前の低酸素血症がないことを確認する。

- ②低酸素血症の基準は、 $PaO_2/FiO_2 < 400$ ($FiO_2 = 0.33$ にて $PaO_2 < 132\text{mmHg}$ 以下) とする。

(4) 輸血の施行

- ①通常の手続きにより輸血を行う。開始時と終了時を記録する。
- ②輸血用血液の種類、製造（ロット）番号を麻酔チャートに記載する。

(5) 輸血後の血液ガスの検査

- ①ICU 入室後 4 時間の時点で血液ガスを採取する。
- ②低酸素血症の基準は、 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 、あるいは $SpO_2 < 90\%$ 以下 (room air 下) とする。術後酸素のフェイスマスクをしている症例では、酸素 3 L/min、 SpO_2 96% 以下の症例とする。酸素投与量を記録する。

3) 患者血液の抗体検査

- ①抗 HLA 抗体 (Class I, II)
- ②抗好中球抗体

4) 除外項目の調査

- ①呼吸困難（肺胞低換気）
- ②発熱
- ③低血圧
- ④頻呼吸
- ⑤頻脈
- ⑥気管内への誤燕（泡沫状）
- ⑦機械的人工呼吸（酸素化のため）？
- ⑧輸血後 2 時間以内の発症

2. 具体的な実施手順をフローチャートにより提示する（資料1）。
3. 各診療科へは資料2を配付して協力を求め、患者からの同意書を得る。

C 結果

目下実施中である。

D 考察

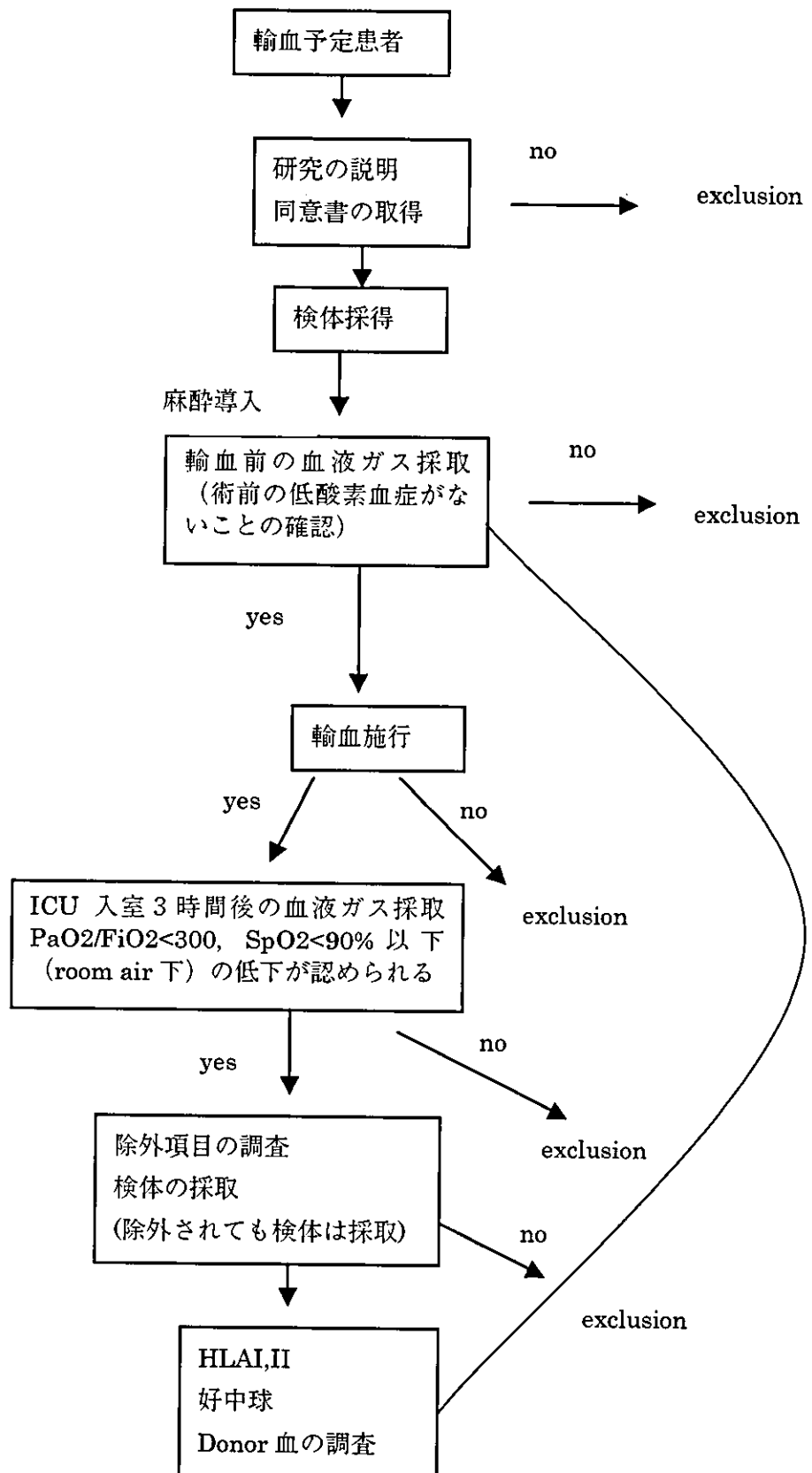
TRALI は発生頻度が低く、そのため、認知しにくい病態である。輸血を受ける多くの患者の調査を行うことには困難を伴う。トロントの Consensus Panel での基準では、輸血後6時間以内の低酸素血症とされている。通常、手術患者で輸血が始まるのは午後が多く、そのために TRALI による低酸素

血症が発現するのは人手の少なくなった夜間帯になるため、血液ガスのデータをルーティンに採取するには ICU として組織的に取り組む必要である。関連各科、および看護師、臨床検査技師の協力が必須となる。

本プロトコールは、TRALI の発生を前方視的に検出するとともに、輸血後の ICU 入室患者における輸血後の標準的な血液ガスのデータベースを取得することにより、TRALI 診断への参照値となるものと考えられる。

今回は、術後に ICU へ入室した患者を対象に6ヶ月間実施することにしていくが、その結果を解析してさらに調査を継続するかについて検討する予定である。

資料 1. TRALI 調査のフローチャート



資料 2.

1. 各科への調査の説明書

輸血関連急性肺障害 (TRALI*)の調査依頼について
(*Transfusion-Related Acute Lung Injury)

輸血に伴う合併症の一つとして輸血後の低酸素血症が近年注目されております。術後の呼吸機能の障害はさまざまな原因で発生いたしますが、輸血した血液を由来とする好中球あるいは HLA の抗体との反応により肺に障害をもたらすものが含まれていると考えられています。発生率は報告によりまちまちですが、血小板を含む全血輸血で 432 例に 1 例というものから、赤血球輸血で 557,000 例に 1 例というものまであり、その実態は不明です。TRALI は輸血を受けた recipient の治療と同時に donor に対する調査を行い、TRALI の再発を防ぐ必要があります。2004 年 1 月にトロントで TRALI の国際的な調査および発生の予防に関する会議が開催され、Consensus Panel がまとまりました。つきましては、この Panel に則り、TRALI の発生の調査を行いたいと思います。TRALI の診断基準では、輸血 6 時間以内の新たな低酸素血症 (PaO₂/FiO₂<300, SpO₂<90%以下 (room air 下)) となっております。術後酸素のフェイスマスクをしている症例では、酸素 3 L/min、SpO₂ 96%以下の症例に相当いたします。そのような症例がありましたら、輸血部あるいは麻酔科までご一報いただけますようお願い申し上げます。TRALI あるいは possible TRALI と診断された症例では、直ちに採血を行い、必要な検査を施行いたします。また、TRALI に関する資料も用意しておりますので、ご入用の方は輸血部までご請求ください。

TRALI の定義を別紙に示します。

以上、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

平成 17 年 1 月 31 日

麻酔科学教室 飯島毅彦
巖 康秀
臨床検査医学 清水 勝

2. ICUでの説明書

ICUにおける輸血後 PaO₂ の調査について

輸血に伴う合併症の一つとして輸血後の急性の肺障害 TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)が近年注目されております。術後の呼吸機能の障害はさまざまな原因で発生いたしますが、輸血した血液を由来とする好中球あるいは HLA の抗体との反応により肺の障害をもたらすものが含まれていると考えられています。発生率は報告によりまちまちですが、血小板を含む全血輸血で 432 例に 1 例というものから、赤血球輸血で 557,000 例に 1 例というものであり、その実態は不明です。TRALI は輸血を受けた受血者の治療と同時に供血者に対しする調査を行い、TRALI の再発を防ぐ必要があります。2004 年 1 月にトロントで TRALI の国際的な調査および発生の予防に関する会議が開催され、Consensus Panel がまとまりました。つきましては、この Panel に則り、TRALI の発生の調査を行いたいと思います。

ICU 入室患者では、A-line の入っている患者さんが多く、調査をしやすい状況にあります。TRALI の診断基準は輸血 6 時間以内の新たな低酸素血症 (PaO₂/FiO₂<300, SpO₂<90%以下 (room air 下))となっています。ICU の入室後の血液ガスを調査し、このような低酸素血症を起こした症例の調査をしたいと考えております。

輸血をした ICU 入室患者で ICU 入室後 3 時間の時点での PaO₂ をルーチンに調査しようと思います。入室後 3 時間は、ほぼ輸血後 5 - 6 時間に相当する時点と考えます。この調査を 3 ヶ月行い、ICU 入室後の基本的なデータを取得し、TRALI 調査の基本的なデータとし、また、TRALI の発生をチェックしたいと思います。ご協力いただけますようお願い申し上げます。

平成 17 年 1 月 31 日

麻酔科学教室 飯島毅彦
巖 康秀
臨床検査医学 清水 勝

3. 患者への説明書

輸血後急性肺障害 (TRALI(Transfusion Related Acute Lung Injury)) の調査 について

手術に際し、輸血を行うことがあります。さまざまな安全対策をしているので輸血に伴う合併症は極めて少ないものになっております。しかし、輸血に伴う合併症をゼロにするために現在、さまざまな研究が行われています。その中の一つに輸血後急性肺障害 (TRALI(Transfusion Related Acute Lung Injury)) というものがあり、国際的に注目されています。これは、輸血した血液に含まれていた成分の一部 (好中球あるいは抗体) が肺の障害をもたらすものです。これは、善意をもって献血された血液が、逆に血液を受け取った人に障害をもたらすもので、献血した人がたまたまそのような特異な成分を持っていたから発生するものと考えられています。発生率は報告によりまちまちですが、血小板を含む全血輸血で 432 例に 1 例というものから、赤血球輸血で 557,000 例に 1 例というものまであり、その実態は不明です。きわめて稀ですが、不幸にしてこのような障害を受けた患者さんの治療と同時に献血をした人に対し調査を行い、このような障害の再発生を防ぐ必要があります。

この原因調査では、通常術後呼吸機能を調べるために血液ガス分析というものを行っておりますが、このデータを TRALI 調査のための基礎的なデータとして利用させていただきたいのです。もし、万一、TRALI が疑われたときには、採血した血液を使って、特殊な検査を行います。この検査には費用は発生しません。約 5ml 程度の血液をこの特殊検査にまわしたと思います。

以上の内容をご理解いただき、同意していただけますようお願いいたします。

麻酔科学教室 飯島毅彦
安田博之
巖 康秀
臨床検査医学 清水 勝