

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「輸血療法における重篤な副作用であるTRALI・TACOに対する早期診断・治療のためのガイドライン策定に関する研究」

分担研究報告書

現在の輸液療法におけるアルブミン製剤、ヒドロキシデンプンの位置づけ

研究分担者：稲田英一 順天堂大学大学院医学研究科麻酔科学講座教授

研究協力：公益社団法人日本麻酔科学会 安全委員会

研究要旨：麻酔科医が術中に使用する輸液製剤、特にアルブミン製剤とヒドロキシエチルデンプン（HES）の使用状況について、公益社団法人日本麻酔科学会安全委員会の日本麻酔科学会認定施設を対象とした調査結果を基に解析をした。調査結果の使用については同学会理事会の承認を得た。709施設から回答があった。1000mL以内の出血症例に関しては、HES 使用1000mL以内は407施設（60.4%）、HES使用制限無しは183施設（27.2%）、アルブミン非使用311施設（45.3%）、アルブミン制限無しは182施設（26.5%）であった。1000mLー大量出血症例に関しては、HES 使用1000mL 以内は223施設（33.4%）、HES 使用制限無しは310施設（46.4%）、アルブミン使用制限無しは429施設（60.1%）、アルブミン使用500mL 以内は106施設（14.8%）であった。麻酔中の出血と関係ないHESの使用に関してHESの使用は505施設（84.2%）、アルブミンの使用は99施設（16.6%）であった。出血量が1000mL以内の場合には、アルブミン製剤の使用しない率は45.3%であったが、出血量が1000mL以上になると、アルブミン製剤の使用しない率はわずかに6.4%となった。アルブミン製剤は出血量が循環血液量の50%で使用を考慮すると厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」（平成24年3月改定版）にはあるが、アルブミン製剤はそこに至る前に多用されている状況がうかがわれる。麻酔中の低血圧発生時に、アルブミン製剤を投与している施設が16.6%存在した。術中出血が起きた場合、HESの使用率が高いことがわかった。血圧低下時には、出血量が多くなってもHESを使用する頻度が84.2%と高いことが示された。出血量が多くなるとHESの使用量については制限を設けない施設も多かった。

アルブミン製剤については国外よりも使用量（赤血球製剤に対する比率）や、都道府県格差が存在し、適正使用がまだ十分に行き渡っていないことが推測される。今回のアンケート調査でも施設間差が多いことが示唆される。今後、さらにアルブミンの適正使用を推進していく必要があると考えられる。HESについては、今後の中分子製剤の市販により、使用状況は変化するものと考えられる。

A 研究目的

輸液療法に関する考え方は大きく変化してきている。これまでの乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液などを大量に投与することによる弊害が認識されるようになり、人工膠質液（血漿増量剤）を併用し、輸液量を減少させる方向へと向かってきている。アルブミン製剤は Cochrane 報告、SAFE study、さらにその ad hoc study により、その有益性に疑問がもたれたり、むしろ有害作用を及ぼすことが報告されている。また、アルブミン製剤は、現在の「輸血指針」では、出血量が循環血液量の 50%以上となった場合に、使用を考慮するとされている。本邦におけるアルブミン国内自給率は平成 19 年までは増加傾向にあったものの、その後は横ばいの状況となり、平成 23 年の国内自給率は 58.5%に留まっている。国内自給率の向上という点からも、アルブミン製剤の使用について厳密な検討をする必要がある。

そのような状況の中で、術中輸液についてアルブミン製剤やヒドロキシエチルデンプン（HES）を中心する人工膠質液がどのように使用されているか知ることを目的とした。

B 研究方法

研究内容が公益社団法人日本麻酔科学会の実施する調査内容と重複したため、同学会理事会の了承を得て、その結果に表1：成人用アンケート調査用紙

【調査用紙1】HES とアルブミン使用量の現状アンケート(成人用)

各設問の該当項目に○を付けて下さい

1. 手術中のHES の使用量に関して（出血量1000mL 以内）

ついでの研究目的に沿った形で検討を行うこととした。

日本麻酔科学会の研究方法の概略を示す。詳細な内容は学会 HP（学会員専用）を参照されたい。

日本麻酔科学会による全国調査

公益社団法人日本麻酔科学会は、平成 24年度に日本麻酔科学会認定施設を対象に、麻酔中における出血、輸血状況の把握とHES の使用状況、制限量を越えたHES の投与状況、新規HES 製剤の導入によってアルブミンの使用量がどの程度削減可能かを調査した。

本分担研究報告書では、現状のHESおよびアルブミンの小児専門施設以外での使用状況の結果のみについてのみ記載する。

調査の概要

方法：日本麻酔科学会認定施設（1234 施設）に、1）6%HES70/0.5 とアルブミンの使用実態のアンケート1（表1）と、2）2012 年4 月1 か月の症例のうち、500m 以上出血した症例（小児専門施設には10mL/kg 以上出血した症例）の輸液輸血管理の実態アンケート2を6% HES 70/0.5 とアルブミンの使用状況を主体に実施した。

- a. HES は使用しない（晶質液のみ）
- b. HES の使用は1000mL 以内としている
- c. HES の使用は1500mL 以内としている
- d. HES の使用は2000mL 以内としている
- e. HES の使用は3000mL 以内としている
- f. HES の使用は制限していない

その他のご意見（）

2. 手術中のHES の使用量に関して（出血量1000mL 以上ー大量出血）

- a. HES は使用しない（晶質液のみ）
- b. HES の使用は1000mL 以内としている
- c. HES の使用は1500mL 以内としている
- d. HES の使用は2000mL 以内としている
- e. HES の使用は3000mL 以内としている
- f. HES の使用は制限していない

その他のご意見（）

3. 手術中のアルブミンの使用量に関して（出血量1000mL 以内）複数回答可

（「アルブミン」は4-5%, 20-25%, PPF, プラズマネートカッター、アルブミナーと読み替えていただいて結構です. ）

- a. アルブミンは使用しない
- b. アルブミンの使用は500mL（5%換算）以内としている
- c. アルブミンの使用は制限していない
- d. HES（）mL 使用後はアルブミンを使用

その他ご意見（）

4. 手術中のアルブミンの使用量に関して

- a. アルブミンは使用しない
- b. アルブミンの使用は500mL（5%換算）以内としている
- c. アルブミンの使用は制限していない
- d. HES（）mL 使用後はアルブミンを使用

その他ご意見（）

5. 麻酔中の出血と関係ないHES の使用に関して

- a. 麻酔中の血圧低下時（必ずしも出血と関係ない）にHES を使用している
- b. 麻酔中の血圧低下時（必ずしも出血と関係ない）にHES は使用してない.

その他ご意見（）

6. 麻酔中の出血と関係ないアルブミンの使用に関して

- a. 麻酔中の血圧低下時（必ずしも出血と関係ない）にアルブミンを使用している
- b. 麻酔中の血圧低下時（必ずしも出血と関係ない）にアルブミンは使用してない.

その他ご意見 ()

その他HES とアルブミンに関するご意見をご自由にお書きください。

C 研究結果

709 施設から回答が寄せられた (表1～表3、成人用アンケート1の結果を図1～図7に示す。

1000mL 以内の出血症例に関して：HES 使用1000mL 以内は407施設 (60.4%)、HES 使用制限無しは183 施設 (27.2%)、アルブミン非使用311施設 (45.3%)、アルブミン制限無しは182 施設 (26.5%) であった。

1000mLへ大量出血症例に関して：HES 使用1000mL 以内は223 施設 (33.4%)、HES 使用制限無しは310 施設 (46.4%)、アルブミン使用制限無しは429 施設 (60.1%)、アルブミン使用500mL 以内は106 施設 (14.8%) であった。

麻酔中の出血と関係ないHES の使用に関してHES の使用は505 施設 (84.2%)、アルブミンの使用は99 施設 (16.6%) であった。

回答施設での2012 年4月1ヶ月間の手術総数は134,462 例であった。そのうち、一般症例 (11 歳以上) の出血500mL 以上の症例は11,699 例であった。年齢、体重、出血量、総輸血量、自己血輸血量、総輸液量、アルブミン使用量、HES 使用量、HES130 により削減できるアルブミン量の統計量 (有効回答数または件数、平均値、中央値、最小値、最大値) を表4 (一般症例 (11 歳以上)) に示す。

500mL 以上出血した一般症例 (11 歳以上) 11,699 例中、5%アルブミン使用例は1,763 例 (15.1%)、1,286,120mL、4.4%アルブミン使用例は133 例 (1.1%)、86,180mL、6%HES70/0.5 使用例は8,503

例 (72.7%)、7,671,785mL であった。

6%HES70/0.5 を1000mL 以上使用した症例は1,518 例 (13.0%) であった。

一般症例と10 歳以下症例をまとめると、2012 年4月1か月間で500mL以上 (あるいは10 歳以下で10mL/kg) の出血症例11,818 例を対象とした解析の結果、使用制限 (1000mL または10mL/kg) 超のHES を投与した症例は1539例： (13.0%、削減可能なアルブミン量は564例

(4.8%) :347,644mL であった。

表1：回答した709 施設の解析対象症例数

2010年4月症例数	134,462 例
11歳以上解析対象症例 (500mL 以上の出血)	11,699 例
10歳以下対象症例 (10 mL/kg 以上出血)	119例

表2：一般症例 (11歳以上) の年齢と体重

	年齢	体重
有効回答数 (件)	11,693	11,446
平均	57.2	60.1
中央値	62	59
最小	11	10.6
最大	104	138.7

表3：一般症例 (11歳以上) の出血量、総輸血量、自己血輸血量

	出血量	総輸血量	自己血輸血量
件数	11,666	5,887	2,936
総量 (mL)	15,054,581	8,144,368	1,782,743
平均	1,290	1,383	676

(mL)			
中央値 (mL)	910	800	500
最小 (mL)	150	30	10
最大 (mL)	44,950	51,780	15,500

図1：手術中のHESの使用量に関して（出血量1000mL以内）有効回答 674

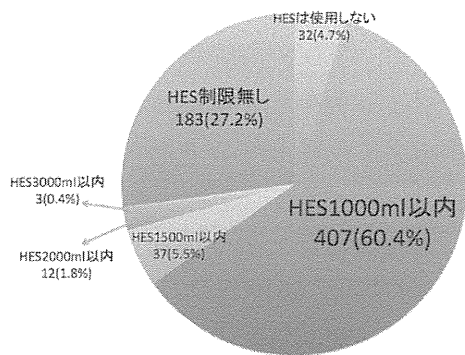


図2：手術中のHESの使用量に関して（出血量1000以上～大量出血）有効回答 668

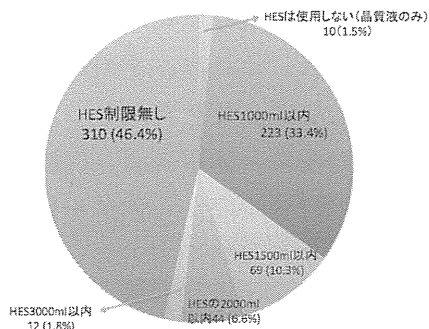


図3：手術中のアルブミンの使用に関して（出血量1000mL以内）複数回答可（「アルブミン」は4-5%、20-25%、PPF、プラズマネートカッター、アルブミナーと読み替え可能）

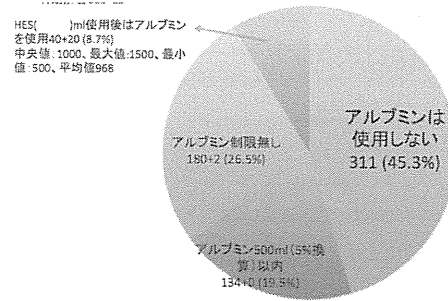


図4：手術中のアルブミンの使用に関して（出血量1000mL以内）複数回答可、有効回答6665+22

3. 手術中のアルブミンの使用量に関して(出血量1000ml以内)複数回答可
 (「アルブミン」は4-5%、20-25%、PPF、プラズマネートカッター、アルブミナーと読み替え可能)
 有効解答665+22

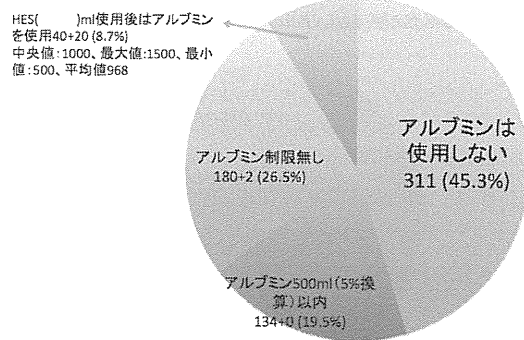


図5：手術中のアルブミンの使用に関して（出血量1000ml以上～大量出血）複数回答可、有効回答数 660+54

4. 手術中のアルブミンの使用量に関して(出血量1000ml以上～大量出血)複数回答可
 有効解答660+54

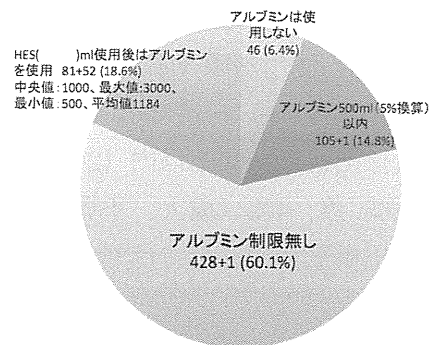


図6：麻酔中の出血と関係ないHESの使用に関して 有効回答 600

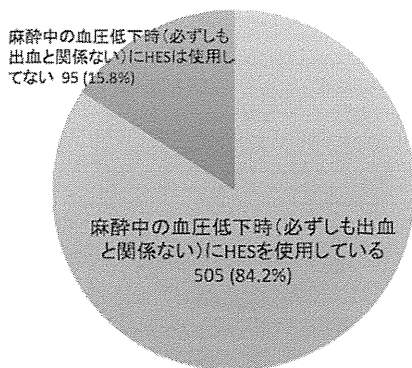
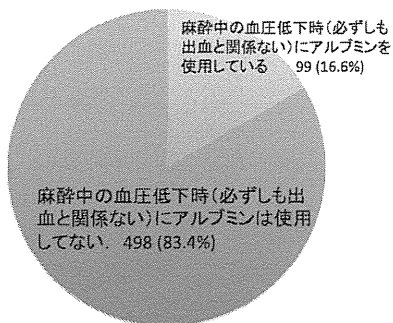


図7：麻酔中の出血と関係しないアルブミンの使用に関して 有効回答 597

6. 麻酔中の出血と関係ないアルブミンの使用に関して 有効解答 597



結語（日本麻酔科学会 安全委員会による）：

日本麻酔科学会認定施設709 施設のアンケート1の結果は、

1. HES の使用制限（成人1000mL以内または小児10mL/kg）を遵守している施設は出血量1000mL以内（20mL/kg）以内では65.1%、40%（成人、小児の順、以下同）出血量1000mL超では33.4%、25%であった。

2. 麻酔中の血圧低下時（必ずしも出血と関係ない）にHES を使用している施設は84.2%、57.9%であった。アンケート2の結果は2012年4月1ヶ月間で総手術数134,462例のうち500mL以上（あるいは10

歳以下で10mL/kg）の出血症例11,699例、119例を対象とした解析の結果は以下の通りである。

3. 1000mL(10mL/kg)超のHES を投与した症例は1518例（13.0%）、21例（17.6%）であった。

D. 考察

日本麻酔科学会による調査は、麻酔科認定病院709施設から得られた回答結果であり、500mL以上の出血例11,699例（2012年4月、11歳未満の小児症例を除く）も多い。現在の麻酔科専門医のHESやアルブミン製剤など輸液や輸血に対する対応をよく反映しているものと考えられる。

周術期輸液管理に対する考え方は、この10年で大きく変化してきた。それまでの輸液管理の概念は、1960年代にShiresらにより作られたものであった¹。その後のベトナム戦争などの戦傷者の治療において、大量輸液により予後が改善されることが報告され、それは、手術における輸液療法にも広がってきた²。

過去においては、体重当たりの時間維持輸液量と絶飲食時間から体液不足量を求め、手術最初の1時間で不足量の1/2を、その後の2時間で不足量の1/2を投与することが一般的であった。また、術中は「サードスペース」への移行分を考慮して、臍頭十二指腸切除術のような侵襲の大きな手術においては、1時間当たり10mL/kg以上の細胞外液系輸液剤を投与することが一般的であった。糖の投与に関しても、術中は糖は十分に使用されないため、糖投与は行わないことが一般的

であった。輸液管理の指標には、上記のような体重や絶飲食時間、サードスペースへの移行量、血圧、尿量などが参考にされてきた。HESのような人工膠質液についても、出血量が多くなった場合（例：循環血液量の20%程度）を超えたところで投与したり、投与量についても100～1000mL程度とするといった制限があった。しかし、近年は細胞外液系輸液剤の大量投与による有害作用の認識や、出血時における人工膠質液の投与量の制限の緩和などにより人工膠質液の使用は広がってきた。アルブミン製剤が重症患者の予後を改善しないというCochrane報告や、SAFE studyの結果や、輸血管管理料の導入などによりアルブミン製剤の使用を控える傾向が出てきたことも、人工膠質液投与を促進することにつながったと考えられる。

従来の輸液管理による問題点も指摘されるようになった³。

輸液過剰による多くの有害作用には、肺水腫、心不全などの心合併症、消化管運動回復の遅延、組織酸素化の悪化、創治癒の遅延、凝固異常による血栓形成などが含まれている。過剰な輸液による腸管の浮腫により、腸管機能が低下することや、細菌のtranslocationのリスクが高まることも知られてきた。

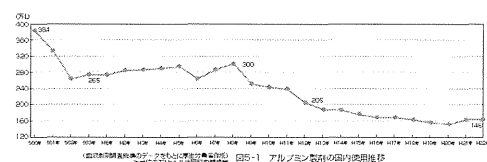
輸液剤の選択：HES製剤の有用性と副作用

細胞外液系輸液剤の過量投与による有害作用を減少させるために、人工膠質液の投与が推奨されている。日本においては、分子量7万の低分子製剤、置換度0.5（70/0.5と表記）のHESが市販されてい

る。現在、日本においても、分子量13万、置換度0.4（130/0.4）ヨーロッパで使用されているような中分子HESの導入が検討されている。HESにおいて懸念されてきたのは、腎障害、血小板凝集抑制や凝固系抑制による出血傾向、アナフィラキシーなどである。しかし、外科患者を対象とし、低分子HES70/0.5を用いた場合とそうでない場合を比較した後向きコホート研究では、HES70/0.5の使用は、術後急性腎不全の頻度を上昇させないことが示されている⁴。

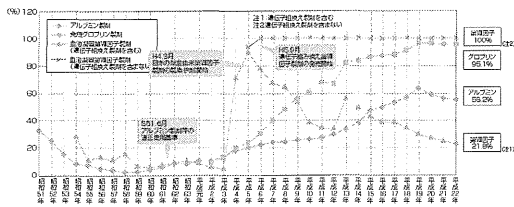
アルブミン製剤は、厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」（平成24年3月改定版）では、出血量が循環血液量の50%以上となった場合に、使用を考慮するとされている。アルブミン製剤の使用量は減少傾向にあったものの、最近は漸増傾向を示している（図8）。

図8：アルブミン製剤の国内使用推移（公益財団法人血液製剤調査機構のデータを基に厚生労働省が作成）



本邦におけるアルブミン国内自給率は平成19年までは増加傾向にあったものの、その後は横ばいの状況となり、平成23年の国内自給率は58.5%に留まっている（図9）。

図9：アルブミン製剤の国内資料推移（厚生労働省 HP より引用）



国際的に見ても、アルブミン製剤と赤血球使用率の比は 2.02 であり、諸外国よりもはるかに大きい (表 3)。疾患による赤血球製剤やアルブミン製剤の必要量が異なる可能性はあるが、これほどに大きな差がでるとは考えにくい。

表 3：血液供給量の諸外国との比較

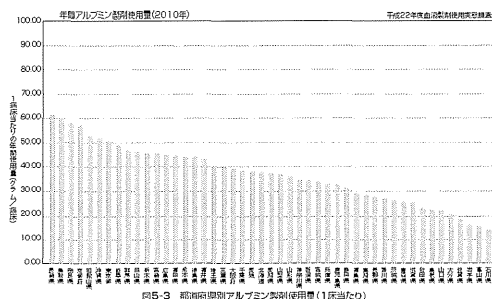
表 5-1 我が国と諸外国の血液供給量の比較

	人口千人当、U(400mL換算)			2008年	
	① 赤血球成分製剤	② 漿血成分製剤	②/① 漿血成分製剤/赤血球成分製剤比	③ アルブミン製剤	③/① アルブミン製剤/赤血球成分製剤比
日本	23.7	8.1	0.34	47.8	2.02
米国	49.3	7.9	0.16	64.8	1.31
フランス	36.4	5.0	0.14	39.8	1.09
英国	30.1	4.4	0.14	13.7	0.46
ドイツ	50.9	14.0	0.27	24.7	0.49

出典元
 日本 血液製剤調査機構調べ
 米国 THE 2008 NATIONAL BLOOD COLLECTION AND UTILIZATION SURVEY
 フランス EFS Rapport d'activite 2009
 英国 MRB: THE PLASMA FRACTIONS MARKET IN EUROPE 2008
 ドイツ FB: Report on notifications pursuant to §21 German Transfusion Act for 2008 and 2009

都道府県別に見た 1 床あたりのアルブミン製剤の使用量も、5 倍程度の開きがある (図 10)。医学的にこのような差がでることは考えにくい。

図 10：都道府県別アルブミン製剤の使用量



これらのデータを、疾患や病態などの

国別、あるいは都道府県別における医学的な理由から説明することは難しい。アルブミン製剤の適応についての差が大きく関与していることが示唆される。

アルブミン製剤の使用量については、さらに減少を図る必要があると考えられる。今後、さらにアルブミン製剤の適正使用について推進をしていく必要がある。

日本麻酔科学会の調査結果からの考察

麻酔科認定病院 709 施設から得られた回答結果であり、500mL 以上の出血例 11699 例 (2012 年 4 月、11 歳未満の小児症例を除く) も多い。現在の麻酔科専門医の HES やアルブミン製剤など輸液や輸血に対する対応をよく反映しているものと考えられる。

G. 研究発表

1. 広島県合同輸血療法研修会、平成 25 年 2 月 2 日、広島市
2. 新戦略に基づく術中循環管理、「術中輸液の考え方：Early Goal Directed Therapy に基づいた輸液管理」、中山書店、2013 年 (印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし。

¹ Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961; 154:803-10

² Shoemaker WC, Appel P, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions

in critically ill postoperative patients. *Am J Surg* 1983; 146: 43-50

³ Lobo DN, Macafee DA, Allison SP. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:439-55

⁴ Endo A, Uchino S, Iwai K, et al.: Intraoperative hydroxyethyl starch 70/0.5 is not related to acute kidney injury in surgical patients: retrospective cohort study. *Anesth Analg* 2012;115:1309-14

厚生労働科学研究
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
輸血療法における重篤な副作用である TRALI・TACO に対する早期診断・治療
のためのガイドライン策定に関する研究 H24-医薬-一般-005
分担研究報告書

研究課題

ALI/ARDS の病態と診断、治療における最近の知見

—特に輸血関連の ALI を視点として—

研究分担者：桑野 和善 東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科 主任教授
研究分担者：荒屋 潤 東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科 講師

研究要旨

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) は、輸血に合併する急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) である。TRALI の概念の臨床現場への浸透は不十分で、これは TRALI のガイドラインなど、早期診断・治療のための明確な指針が策定されていないことに起因する。TRALI の診断基準は ALI/acute respiratory distress syndrome (ARDS) の定義に基づいている。しかしながら TRALI は、病態、発症状況、予後含め、他の原因による ALI/ARDS とは異なる特徴を併せ持つ。つまり TRALI の病態の理解と適切な診断を行う上で、他の原因による ALI/ARDS の病態との異同を明らかにすることは重要である。本年度は、ALI/ARDS の病態と診断、治療に関する最新の知見を、1994 年の American-European Consensus Conference (AECC) と 2012 年の Berlin 定義とをもとに検討した。さらに典型的な ALI/ARDS と TRALI の相違点を、病態と診断及び治療に分けて、それぞれ比較検討した。その結果、TRALI の定義と診断に関して、ARDS の Berlin 定義は PEEP の点から低酸素血症の判断に影響を与える可能性があった。輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の低下を補助診断基準とすることは有用と思われた。TRALI 患者の多くが 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めることも、補助診断基準として提唱すべきであると思われた。胸部 CT 所見は ARDS とは異なる経時的変化が予想された。Berlin 定義では循環過負荷の判断のための PCWP 測定は除外された。TACO との鑑別を念頭に頸静脈の怒張、聴診上の III 音、画像診断、心臓超音波検査、BNP の測定が実際の指標として使用できると思われた。また TRALI の病態からは、血管内皮と肺胞上皮細胞の傷害を、それぞれ別々に反映する血液バイオマーカーが存在すれば、診断上有用であると考えられた。TRALI 治療に関する報告は不十分であり、これを明確にするための今後の検討が必要である。

1. 諸言

輸血関連急性肺障害 (transfusion-related acute lung injury : TRALI) はその名の示す如く、輸血により引き起こされる急性肺傷害 (acute lung injury : ALI) である。そのため TRALI の診断基準の根幹は ALI/acute respiratory distress syndrome (ARDS) の定義に基づいている。しかしながら、TRALI は、病態、発症状況、予後含め、他の原因による ALI/ARDS とは明らかに異なる多くの特徴を併せ持つ。そこで TRALI の病態の理解と適切な診断を行う上で、他の様々な原因による ALI/ARDS の病態との異同を明らかにすることは重要である。つまり TRALI と他の原因による ALI/ARDS との鑑別点を明らかにすることは、臨床的に重要なだけでなく、今後 TRALI に関する適切なガイドラインを作成していく上での問題点を、明確に出来る可能性がある。

表 1 ALI/ARDS に関する AECC の定義

	経過	酸素化	胸部 X 線写真所見	肺動脈楔入圧
ALI	急性	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg、または理学的に左房圧上昇所見なし
ARDS	急性	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg、または理学的に左房圧上昇所見なし

先行する基礎疾患を持ち、急性に発症した低酸素血症で、胸部 X 線写真では両側性の浸潤影を認め、且つ心原性の肺水腫が否定できるものと定義された。その呼吸不全の重症度により acute lung injury (ALI) と ARDS に分けており、このことは軽症例も拾い上げ、広く臨床検討を行えるようにすることが目的であった。後で述べる TRALI はこの 1994 年の AECC による定義をもとにして、診断基準が作成されている。しか

そこで本年度は、まず現段階における ALI/ARDS の病態と診断、治療に関する最新の知見を論文や ALI/ARDS のガイドライン(1)をもとにして述べた後に、それぞれ病態と診断及び治療に関して、典型的な ALI/ARDS と TRALI の相違点を検討したい。

2. ALI/ARDS の病態と診断及び治療

1) ALI/ARDS の概念と定義

急性呼吸窮迫症候群 ARDS は、様々な原因による広範な肺損傷に伴う透過性亢進型肺水腫である。多臓器機能不全症の一部分症としても発症し、進行性の急性呼吸不全を呈する。1967 年に初めて ARDS の概念が提唱されて以降、様々な定義が用いられてきた。しかしながら 1994 年以降は American-European Consensus Conference (AECC) による定義が、広く用いられてきた(2) (表 1)。

しながら、AECC の定義は①“急性”の不明確さ、②PEEP による酸素化評価の変動、③胸部 X 線写真評価の不明確さ、④心不全除外のための PAWP 測定、⑤ALI の不明確な定義などの問題を抱えていた (表 2)。そこで ARDS の定義の実行可能性、信頼性、有効性、さらには定義の客観的な評価を目的として、2012 年に新たな Berlin 定義が提唱された (表 3) (3)。

表 2 AECC 定義での限界と Berlin 定義での提言

	AECC Definition	AECC Limitations	Addressed in Berlin Definition	
Timing	Acute onset	No definition of acute ⁴	Acute time frame specified	原因から発症までに期間を明確にする。
ALI category	All patients with PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mm Hg	Misinterpretation as PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300, leading to confusing ALI/ARDS term	3 Mutually exclusive subgroups of ARDS by severity ALI term removed	ARDS/ALI の存在による混乱をなくす。
Oxygenation	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg (regardless of PEEP)	Inconsistency of PaO ₂ /FiO ₂ ratio due to the effect of PEEP and/or FiO ₂ ⁵	Minimal PEEP level added across subgroups FiO ₂ effect less relevant in severe ARDS group	PEEP による酸素化評価の変動をなくす。
Chest radiograph	Bilateral infiltrates observed on frontal chest radiograph	Poor interobserver reliability of chest radiograph interpretation ^{6,9}	Chest radiograph criteria clarified Example radiographs created ⁴	胸部 X 線写真評価の標準化
PAWP	PAWP ≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension	High PAWP and ARDS may coexist ^{10,11} Poor interobserver reliability of PAWP and clinical assessments of left atrial hypertension ¹²	PAWP requirement removed Hydrostatic edema not the primary cause of respiratory failure Clinical vignettes created ⁴ to help exclude hydrostatic edema	心不全除外のための PAWP 測定を除外
Risk factor	None	Not formally included in definition ⁴	Included When none identified, need to objectively rule out hydrostatic edema	ARDS 発症危険因子の存在を考慮する。

Abbreviations: AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure.
⁸Available on request.

これら問題点を勘案検討した結果以下の Berlin 定義が提唱された。

表 3 Berlin 定義

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities— not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/FiO₂ × (barometric pressure/760)].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

(急性の定義)

ARDS 原因となる臨床的な事象、または新たな呼吸器症状、悪化する呼吸器症状を認めてから 1 週間以内

(胸部画像検査)

胸部 X 線写真上の両側性浸潤影。(これは胸水や無気肺、結節では説明できない)

(肺水腫の評価方法)

臨床的に呼吸不全が、心不全や体液過剰

では説明できない。(主治医の判断)

PAWP(pulmonary artery wedge pressure) による評価を除外。体液過剰が否定できない場合には心臓超音波検査を施行する。

(酸素化の重症度)

軽症 ARDS : 200mmHg < P/F 比 ≤ 300mmHg
酸素化評価時は PEEP ≥ 5cmH₂O

中等症 ARDS : 100mmHg < P/F 比 ≤

200mmHg 酸素化評価時は PEEP \geq 5cmH₂O

重症 ARDS:P/F 比 \leq 100mmHg 酸素化評価時は PEEP \geq 5cmH₂O

また以下のデータからは Berlin Definition は、死亡率を予測するうえでの有効性は AECC Definition より優れている可能性が示されている (表 4) (3)。

表 4 Berlin 定義による ARDS 診断の予後予測

	Modified AECC Definition ^a		Berlin Definition ARDS ^a		
	ALI Non-ARDS	ARDS	Mild	Moderate	Severe
No. (%) [95% CI] of patients	1001 (24) [23-25]	3187 (76) [75-77]	819 (22) [21-24]	1820 (50) [48-51]	1031 (28) [27-30]
Progression in 7 d from mild. No. (%) [95% CI]		336 (34) [31-37]		234 (29) [26-32]	33 (4) [3-6]
Progression in 7 d from moderate. No. (%) [95% CI]					250 (13) [11-14]
Mortality, No. (%) [95% CI] ^b	263 (26) [23-29]	1173 (37) [35-38]	220 (27) [24-30]	575 (32) [29-34]	461 (45) [42-48]
ventilator-free days, median (IQR) ^c	20 (2-20)	12 (0-22)	20 (1-20)	10 (0-20)	1 (0-20)
Duration of mechanical ventilation in survivors, median (IQR), d ^b	5 (2-10)	7 (4-14)	5 (2-11)	7 (4-14)	9 (5-17)

Abbreviations: AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; FiO₂, fraction of inspired oxygen; IQR, interquartile range; Pao₂, arterial partial pressure of oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.
^aThe definitions are the following for ALI non-ARDS (200 mm Hg < Pao₂/FiO₂ \leq 300 mm Hg, regardless of PEEP), ARDS (Pao₂/FiO₂ \leq 200 mm Hg, regardless of PEEP), mild Berlin Definition (200 mm Hg < Pao₂/FiO₂ \leq 300 mm Hg with PEEP \geq 5 cm H₂O), moderate Berlin Definition (100 mm Hg < Pao₂/FiO₂ \leq 200 mm Hg with PEEP \geq 5 cm H₂O), and severe Berlin Definition (Pao₂/FiO₂ \leq 100 mm Hg with PEEP \geq 5 cm H₂O).
^bComparisons of mortality, ventilator-free days, and duration of mechanical ventilation in survivors across categories of modified AECC (ALI non-ARDS and ARDS) and across categories of Berlin Definition (mild, moderate, and severe) are all statistically significant (P < .001).

しかしながら、検討の当初に重症の定義に用いられた、胸部 X 線写真での重症度、PEEP \geq 10cmH₂O、C_{RS} \leq 40ml/cmH₂O、V_{ECORR} \geq 10L/min による重症度分類は、死亡率の差異化に関与せず、除外された。臨床においては重要なパラメータであり、今後の検討結果次第では有用となる可能性がある。また検討の際のこれら指標の測定の不正確性や、さらに情報不足も指摘されており、また Berlin 定義は提唱されて、時

間がたっており、その評価に関してはさらなる検討が必要である。

2) ALI/ARDS の基礎疾患

ALI/ARDS は種々の病態を基礎として発症する症候群であり、その基礎疾患の存在が重要である。基礎疾患は肺への直接損傷と間接損傷に分けられ、発症機序や病態生理、治療に対する反応性も異なることが報告されている (表 5) (1)。

表 5 主な ALI/ARDS の原因となる基礎疾患

直接損傷	間接損傷
頻度の多いもの 肺炎 胃内容物の吸引 (誤嚥)	頻度の多いもの 敗血症 外傷、高度の熱傷 (特にショックと大量輸血を伴う場合)
頻度の少ないもの 脂肪塞栓 吸入傷害 (有毒ガスなど) 再灌流肺水腫 (肺移植後など) 溺水 放射線肺障害 肺挫傷	頻度の少ないもの 心肺バイパス術 薬物中毒 (バラコート中毒など) 急性肺炎 自己免疫疾患 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 注 1

注 1 transfusion-related acute lung injury の略

直接損傷の中で重要なものは重症肺炎であり、間接損傷では敗血症である。

輸血による間接損傷で引き起こされる ALI/ARDS が TRALI である。

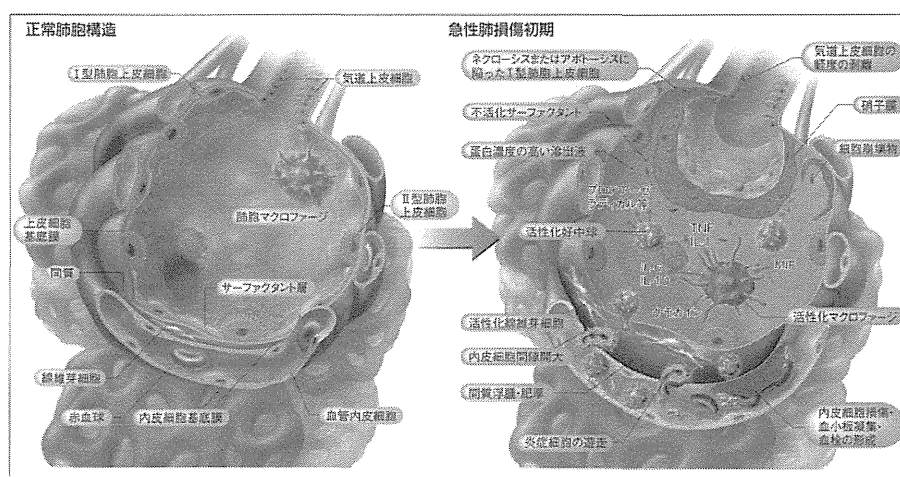
3) ALI/ARDS の発症機序

ALI/ARDS の発症機序に関しては、肺胞間質及び肺胞道レベルでのタンパク成分の多い滲出物の貯留、好中球性の肺水腫の原因、さらには肺水腫液や炎症性細胞の肺からの除去能の低下に着目した検討がこれまで行

出物の貯留は、好中球や単球の集積、傷害上皮細胞の脱落、過剰なサイトカイン、タンパク分解酵素、オキシダント、凝固因子などに起因すると考えられている (図 1) (1)。

われてきた。そしてタンパク成分の多い滲

図 1



血管内皮細胞傷害：基本病態である血管透過性亢進には、血管内皮細胞の傷害が重要である。酸に誘導される肺障害や MHC I モノクローナル抗体による TRALI による ALI のマウスモデルでも肺透過性亢進に、好中球による血管内皮細胞傷害の関与が報告されている(4)。種々の原因により、好中球が肺の毛細血管内に集積し、活性化脱顆粒し活性酸素や蛋白分解酵素など傷害物質を放出し、正常な内皮細胞のバリアー機能が障害されると考えられている。さらに最近の検討から、好中球だけではなく血小板の果たす役割の重要性が着目されている。血小板は好中球や単球と直接的な相互作用を持つだけでなく、自身が炎症性サイトカイン

を分泌し、血栓形成にも関与する。やはり TRALI による ALI の実験的なモデルで血小板除去が肺障害を抑制することが報告されている(5)。つまり好中球と血管内皮細胞さらには血小板間の相互作用が病態形成に重要であると考えられつつある。またある種のサイトカインには、血管内皮細胞に対する直接傷害作用があると考えられており、ケモカインや接着分子の発現誘導により、好中球の集積に影響する可能性が示唆されている(6)。

肺胞上皮細胞傷害：血管内皮細胞傷害は ARDS 発症に重要であるが、それだけでは十分とは言えず、様々な程度に肺胞上皮細

胞の傷害が加わることが、ARDS への進展には必要である。実際 ARDS の典型的な病理像では、肺胞上皮細胞の傷害や脱落が特徴的な所見の一つである。肺胞上細胞の傷害においても、やはり活性化し、肺腔内シスを誘導する。肺水腫での浮腫液の吸収には、肺胞上皮細胞膜を介したナトリウムや塩化物の移送が重要で、結果的に水分が吸収される。つまり肺胞上皮細胞傷害の程度が、肺水腫からの回復を規定する因子である。実際、肺胞上皮細胞傷害のない心原性肺水腫では、速やかに水分は吸収される。TRALI がいわゆる ALI/ARDS としては非常に肺水腫からの改善が速やかで、比較的予

へ移行した好中球が重要であり、傷害物質の放出により、細胞間裂隙形成やアポトー後良好であることが、肺胞上皮細胞傷害の重症度が軽いことにより説明化できるかもしれないと考えている。

4) ALI/ARDS の病理

ALI/ARDS は病理学的には、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage; DAD)と呼ばれる像を呈し経時的に変化する。呼吸不全発症から 3 から 7 日の滲出期、7 から 12 日の増殖期、21 日以降の線維化期に分けられる (表 6) (1)。基本的には広範な肺胞上皮細胞の傷害と肺腔内への滲出、

表 6 DAD の病理像

滲出期 (3 ~ 7 日以内)	増殖 (器質化) 期 (7 ~ 21 日)	線維化期 (21 ~ 28 日以降)
間質性・肺胞性浮腫 硝子膜形成	間質・気腔内の筋線維芽細胞増殖 硝子膜の器質化	膠原線維の沈着
I 型肺胞上皮細胞壊死	II 型肺胞上皮細胞の過形成 軽度の慢性炎症	II 型肺胞上皮細胞の過形成 ときに顕微鏡的蜂巢肺様変化
白血球凝集 血管内皮細胞壊死 微小血栓	肺動脈内の早期器質化血栓	肺動脈内器質化血栓 血管壁の中膜肥厚

それに引き続く器質化と線維化が、基本的病態として重要であることを支持する病理像と考えられる。回復が比較的良好で 96 時間以内の改善を認める TRALI での病理像は、おそらく肺胞上皮細胞の傷害の点からは大きく異なることが予測できる。

5) ALI/ARDS の診断

臨床所見: 肺胞虚脱とシャント効果による低酸素血症と呼吸困難を呈する。多くは基礎疾患の先行後 12 から 48 時間経過して発

症し、敗血症に比べて外傷ではやや遅

れて発症する。遅発例も存在し、約 10%は 5 日目以降に発症する。

典型的な TRALI は輸血後 6 時間以内に起こるとされており、この発症時間の差異は診断の上ではきわめて重要である。

胸部 CT 所見:

(原因による違い)

直接損傷 (肺炎、誤嚥) 荷重部以外の浸潤影傾向

間接損傷（敗血症、外傷）荷重部に浸潤影と腹側に GGO（すりガラス）

(時期による違い)

滲出期：小葉間隔壁の肥厚（滲出液のドレナージ）、GGO（D3-7）

線維化期：粗大な網状影、小嚢胞性病変（D21-28）

TRALI が間接肺損傷であり、また典型例では 96 時間以内に改善するとすれば、少なくともいわゆる構造改変、線維化に対応した CT 所見を認めることはほぼないことが予測できる。

血液検査:BNP 200pg/ml 以下は ALI/ARDS、1200pg/ml 以上は心原性肺水腫の可能性が高いとされている。また BNP は TACO の診断の補助としても用いられている。KL-6 は間質性肺炎のマーカーであるが、ARDS でも上昇し、高値は予後不良である（典型的な間質性肺炎ほどの高値は示さない）。また様々な炎症性サイトカイン（IL-1, TNF, IL-6, IL-8）、接着分子(ICAM-1, E-selectin)、増殖因子(HGF)、凝固関連（PAI-I, Thrombomodulin)などの上昇と予後との関連が報告されているが、現状では特異度と感度に秀でたバイオマーカーは少ない。

6) ALI/ARDS の治療

薬物療法：

現段階で、生存率の改善をエンドポイントとした無作為臨床試験によって有効性の確立した薬剤は存在しない。

- 日常臨床では、ステロイドがこれまで多く用いられてきた。

①死亡率低下の有用性が確立したエビデンスはない（パルス療法含め）

増殖期：GGO と牽引性気管支拡張像、容積減少（D7-21）

②少量の（ヒドロコルチゾン 200mg/day, MP 1mg/kg 2weeks)を急性期に使用することに関しては、使用は否定しない。

③原因により推奨

PCP 肺炎、脂肪塞栓、重症肺炎、敗血症性ショックなどが挙げられている。

その他

- 好中球エラスターゼ阻害薬は推奨する根拠には乏しいが、病態を好中球性の炎症とすれば試みてよい治療である。
- 抗凝固療法として、アンチトロンビン、遺伝子組み換え型活性化プロテインC、遺伝子組み換えトロンボモジュリンなどがあるが、合併する DIC 治療目的以外で使用を推奨できる薬剤は存在しない。

呼吸管理療法：ALI/ARDS に対する人工呼吸管理法で唯一エビデンスを持つ管理法は、低容量換気であり、確立した人工呼吸様式や人工呼吸離脱法はない。

低容量換気は具体的には、(10ml/kg 以下)で、吸気終末のプラトー圧は 30cmH₂O 以下に設定（12 ml/kg 以下、プラトー圧は 35cmH₂O 以下に設定）（predicted body weight を用いる）。FiO₂ と PEEP 圧の設定に関しては、PEEP 圧は 5cmH₂O から開始し、3-5 cmH₂O きざみで上げ、20cmH₂O を上限とし PaO₂ 60-100 mmHg を目標として FiO₂ 0.6 以下を目標に 0.05 から 0.1 きざみに下げる。

3. TRALI の診断と病態及び治療

(他の原因の ALI/ARDS との異同を含め)

1) TRALI の概念と定義

輸血に伴う呼吸器合併症には非免疫学的副作用である輸血関連循環過負荷 (TACO)、細菌混入、溶血、空気塞栓、また免疫学的副作用として抗 IgA 抗体によるアナフィラキシー反応、抗白血球抗体や抗 HLA 抗体、

さらに活性脂質などによる引き起こされる TRALI に分類される(7)。TRALI は輸血中または輸血後比較的早期に発症する透過性亢進型肺水腫であり、低酸素血症をきたし時に重症化することが報告されている。2004 年に以下の診断基準が提唱され (表 7)、それ以降はこれをもとに診断と検討が行われているが、実臨床における認知度は高いとは言えない現状である(8)。

<p style="text-align: center;">Consensus definition of TRALI (After [6])</p> <p><i>1. Acute lung injury (ALI)</i></p> <p>a. Acute onset</p> <p>b. Hypoxemia $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ or $SpO_2 < 90\%$ on room air or other clinical evidence of hypoxemia</p> <p>c. Bilateral infiltrates on frontal chest X-ray</p> <p>d. No evidence of left atrial hypertension</p> <p>2. <i>No pre-existing ALI before transfusion</i></p> <p>3. <i>During or within 6 h of transfusion</i></p> <p>4. <i>No temporal relationship to an alternative risk factor for ALI*</i></p> <hr/> <p>*If a clear temporal relationship to an alternative risk factor for ALI is present, the recommended diagnosis will be "possible TRALI"</p> <p>(Toward an understanding of TRALI consensus conference 2004)</p>	<p>表 7</p> <p>1. ALI</p> <p>a. 急性</p> <p>b. $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$, or $SpO_2 < 90\%$ on room air</p> <p>c. 胸部 X 線で両側肺浸潤影</p> <p>d. 循環過負荷を認めない</p> <p>2. 輸血前に ALI が存在しない</p> <p>3. 輸血中、もしくは 6 時間以内に発症</p> <p>4. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認めない</p> <p>(ALI risk factor が存在する場合は possible TRALI)</p>
---	---

この診断基準の 1 は ALI の定義を、ほぼそのまま使用しているが、いわゆる AECC の ALI/ARDS の定義で使用された酸素化の重症度による ALI と ARDS の区分は念頭になく、病態としては輸血と関連した ALI/ARDS の両方を含むと解釈できる。その点においては今回の ARDS に関する Berlin 定義は大きく影響を与えないと思われる。そこで診断基準のそれぞれの項目に関して考察してみたい。

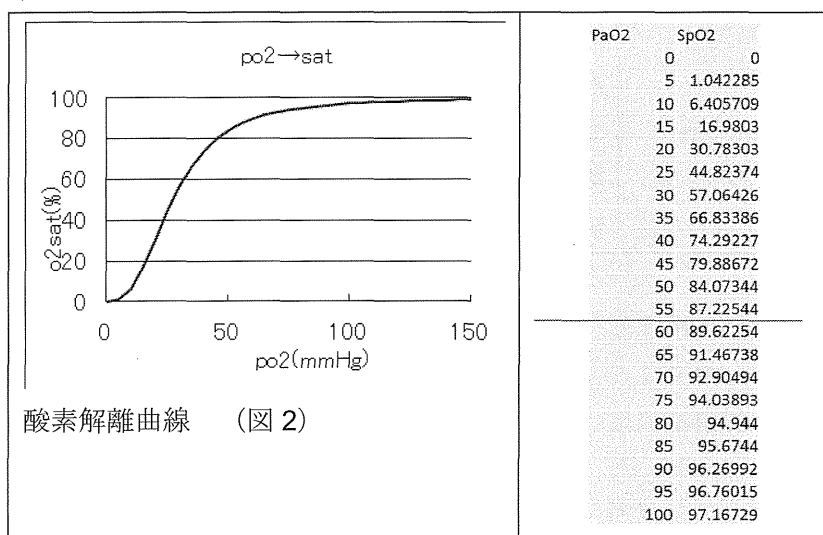
1-a 及び 3: 急性発症、特に輸血中、もしくは 6 時間以内に発症することが他の原因による ALI/ARDS との鑑別の手がかりとなる。先ほど述べたように一般的な ALI/ARDS は

基礎疾患先行後 12-48 時間経過して発症し、遅発性も存在し、約 10% は 5 日目以降に発症するとされている。また一般的な TRALI の臨床症状は、多くは 2 時間以内、遅くとも輸血後 6 時間以内に起こる、①呼吸困難 ②発熱 ③低血圧 ④頻呼吸 ⑤頻脈 ⑥泡沫状の気管内分泌物 ⑦人工呼吸器管理による酸素化が必要な呼吸不全である。しかしながら、これら症状から他の原因による ALI/ARDS との鑑別は、臨床的には不可能と思われる。

1-b: 低酸素血症に関して、 $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$ は酸素分圧にすれば室内気で 62.7 Torr と準呼吸不全に相応し、特に心臓

や呼吸器疾患を基礎疾患として持つ重症患者では珍しくない値である。また **ARDS の Berlin 定義では PEEP 5cmH₂O 以上** という条件があり、これを **TRALI の診断基準に反映させる必要性があるかどうかは今後の検討課題である。**特発性肺線維症という呼吸器疾患では急性増悪の基準として酸素分圧として **10 Torr 以上の低下**が挙げられている。TRALI が数時間の急性発症であることを考慮すれば、**輸血開始前後での酸素分圧や酸素飽和度の変化を診断基準の一つとして提唱することは現実的である。**酸素分圧に関しては、血液ガスの測定が必要であるが、**PaO₂ 10 Torr 以上の低下**を一つの基準とし

て考えることが可能かもしれない。一方酸素飽和度の低下に関しては、解離曲線の性状からは、その低下の解釈には注意が必要である。たとえば酸素飽和度が高い **95% 以上の状況では SpO₂ 2% 以上の低下**はおおむね PaO₂ として **10 Torr 以上の低下**を意味し、一方 **SpO₂ 94% 以下**であれば SpO₂ **5% 以上の低下**が PaO₂ として **10 Torr 以上の低下**には必要である。このようにもともと酸素飽和度に対応して、それぞれ、その低下度の基準の設定が必要となる (図 2)。



さらに輸血前の呼吸状態の良い患者では、軽症の場合 **PaO₂/FiO₂ <300mmHg, or SpO₂ <90%**の基準を必ずしも満たさない可能性がある。広く正確に TRALI を拾い上げ診断していく上では、ALI/ARDS の定義にこだわる必要はなく、むしろこの酸素化の変化に着目したアプローチは現実的と考えられ、今後の検討課題である。

TRALI では両側間質影、浸潤影が出現する。浸潤影は早期には下肺野のみで、数時間で全体に広がるとされている(9)。しかしながら、おそらく早期診断には胸部 CT が有用である。特に高分解能 CT (HRCT)で、TRALI に特徴的な、または逆に否定する上で有用な所見はないのかは重要な検討課題である。

1-c. 胸部 X 線で両側肺浸潤影に関して、

また TRALI 典型例では **96 時間以内**に改善するとすれば、少なくともいわゆる

ARDS の増殖期以降に認められる病理学的な構造改変、線維化に対応した CT 変化認めることは少ないと予測できる。また胸部 X 線、胸部 CT とともに circulatory overload (TACO を含む) の除外診断には有効であり、心拡大、胸水、Kerley lines などがある鑑別上重要である。実際の有用性についても検討課題である。

1-d. 循環過負荷を認めないことに関しては、Berlin 定義では PCWP 測定は除外された。また日本の ALI/ARDS 診療のためのガイドランでも PCWP 測定は安全性からも非現実的とのべ、身体所見や非侵襲的検査で鑑別を行うのが良いとしている。頸静脈の怒張、聴診上の III 音、画像診断、心臓超音波検査、BNP の測定が現実的な指標として使用できる。

4. 急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認めないことは、当然のようでありながら臨床の現場では問題となる状況が多いと予測できる。現在の基準では ALI 危険因子の存在は possible TRALI だが、基礎疾患の存在自体も two hit hypothesis では TRALI の進展上重要な要因である。それゆえ輸血以外の危険因子の存在は、発症時間など他の TRALI 診断基準を満たした場合に はもう少し TRALI の可能性を高く評価する必要があり、probable TRALI とすることも興味深い案である。 輸血以外の危険因子の有無が、その病態や予後に影響を与えている可能性もあり、さらに基礎疾患に分けての検討も必要である。

以上が TRALI の診断基準に関して、現在

の ALI/ARDS の定義との比較検討である。 時間的な別の要素として、TRALI の約 80% の患者は 48 から 96 時間以内に臨床症状の改善を認めることも、他の要因による ARDS との鑑別上非常に重要であると考えている。 つまり発症までの時間だけでなく、48-96 時間以内の改善も診断基準の補助基準として提唱すべきであると考えている。

さらに現在の TRALI の診断基準にない事項として、血清学的な補助診断に関する検討は十分とは言えない。抗白血球抗体や抗 HLA 抗体等に関しては、本研究班の他の班員の懸案事項であり、割愛させていただき、他の要因による ARDS との相違から述べたい。一過性の好中球減少 (肺へ? 1.5 から 7.5h で回復)、低補体、低アルブミンなどが TRALI で報告されており、特異性には欠けるが臨床的には有用かもしれない。TRALI に比較的特異性が高く、治療導入、また予後判定に有効なバイオマーカーが存在すれば臨床上有用ではあるが、現実的には ARDS で検討されてきた、炎症性サイトカイン (IL-1, TNF, IL-6, IL-8)、接着分子 (ICAM-1, E-selectin)、肺胞上皮細胞傷害 (KL-6, SP-D)などが、特異性にかけるもの の今後の検討の候補である。 また ARDS の項で、肺胞上皮細胞傷害の程度が肺水腫からの回復を規定する因子であり、TRALI がいわゆる ALI/ARDS としては非常に肺水腫からの改善が速やかであると述べた。 これは TRALI での肺胞上皮細胞傷害の程度が、典型的な ARDS と比較して軽度であることを示唆している。 つまり血管内皮と肺胞上皮細胞の傷害を、それぞれ別々に反映する血液バイオマーカーが存在すれば、非常に

有用である可能性を示唆する。またその侵襲性から、診断基準としての実現性には乏しいと思われるが、気管支鏡により採取した気管支方法洗浄液中の好中球数や各種炎症性マーカーの測定が、肺胞上皮細胞傷害の程度を明らかにする直接的な方法である。これは病態の詳細を明らかに出来る可能性のある試みであり、興味深い検討課題である。

2) TRALI の病態

TRALI の発症機序は①免疫学的機序（白血球抗体が関与）と②非免疫学的機序〔顆粒球活性化物質等が関与〕に分けて考えられている（図 3）(10)。

① 免疫学的機序（抗体関与）

抗白血球抗体が TRALI 発症に関与することはほぼ確実である。抗白血球抗体のうち、顆粒球抗原（human neutrophil antigen : HNA）に対する抗体および主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility

complex, ヒトでは human leukocyte

antigen : HLA）に対する抗体が関与しているとされている。

② 非免疫学的機序

抗体以外の機序として、活性脂質の関与が報告され、“two hit hypothesis”（2 段階モデル）が提唱されている。基礎疾患によりプライミングされた状況に、活性脂質（特に lysophosphatidylcholine）が顆粒球を活性化し、その結果、肺障害が引き起こされると考えられている。この際、心疾患や白血病、また細菌感染など基礎疾患を有する患者で起こり易い。これらの活性脂質は、保存白血球の老化に伴う細胞変性によって産生されると考えられている。主に血小板によって産生される CD40-ligand（CD40L）が、マクロファージ上に発現する CD40 に結合し TRALI 発症に関与する可能性も報告されている。

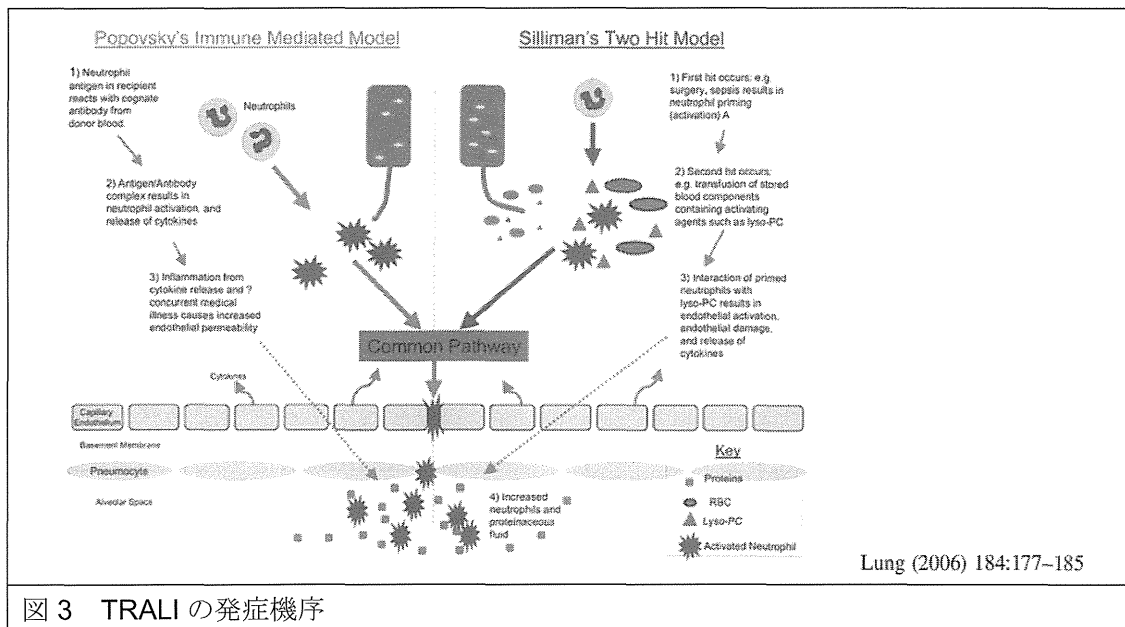


図 3 TRALI の発症機序

いずれの機序でも、他の要因による ARDS と同様に好中球の活性化が重要な共通メカ

ニズムであるが、①原因が輸血成分由来の外來性のため、量が限定的で少なく、かつ炎症が遷延する内的要因に乏しい病態 ②