

項目	患者症状								
1) 発熱			■		■				
2) 悪寒・戦慄							■	■	
3) 熱感・ほてり									
4) 掻痒感・かゆみ	■								
5) 発赤・顔面紅潮	■			■					
6) 発疹・蕁麻疹	■			■					
7) 呼吸困難	■	■	■				■	■	■
8) 嘔気・嘔吐							■	■	■
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛					■		■	■	
10) 頭痛・頭重感							■	■	
11) 血圧低下	■	■	■				■	■	■
12) 血圧上昇				■					■
13) 動悸・頻脈				■			■	■	■
14) 血管痛							■		
15) 意識障害	■								■
16) 赤褐色尿(血色素尿)							■	■	
17) その他						■			
						[出血斑]			
診断名(疑い)	アレルギー反応(重症)	TRALI	輸血関連循環過負荷(TACO)	輸血後GVHD	輸血後紫斑病(PTP)	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染症	
発症時間の目安(輸血開始後)	24時間以内	6時間以内	6時間以内	1~6週間	5~12日	24時間以内	1~28日以内	4時間以内	
検査項目	トリプターゼ	抗白血球抗体				(A)を参照	(A)を参照	(B)を参照	
留意事項		診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠	診断基準に準拠				

検査項目(参照)	
(A)	Hb値(低下: $\geq 2\text{g/dL}$ ), LDH(上昇: $\geq 1.5$ 倍), ハプトグロビン値(低下), 間接ビリルビン(上昇: $\geq 1.5$ 倍), 直接グロブリン試験(陽性), 交差適合試験(陽性)
(B)	血液培養(陽性)

■: 必須項目, □: 随伴項目

図1 輸血副作用の診断項目表  
輸血副作用対応ガイド Version 1.0 より改変.

行(2008), が行われ, 日本における感染症の残存リスクは, HBVで100万人に対し7人, HCVおよびHIVは0.09人ときわめて高い安全性を維持している。

しかし, 一方で地球規模の気候変動, 生活環境の変化や高速移動手段の発達に伴い, 世界中で発生している新興・再興感染症の脅威は増大している。1985年にウシ海綿状脳症(BSE), 1997年に高病原性トリインフルエンザ(H5N1), 1999年にウエストナイルウイルス(WNV), 2003年には重症急性呼吸器症候群(SARS)が発生し, 2006年にはチクングニアウイルス(CHIKV)の発生と海外で感染した輸入症例が日本でも報告された。また, 2012年にアメリカで多数の死亡者を出しているWNVは1999年にニューヨークで最初に発生した症例を皮切りに, アメリカ全土に広がった。2014年夏には日本国内で70年ぶりにデング熱が発生した。10月までに約150名の感染患者が報告され, デングウイルスのベクターである, 蚊の対策が東京地区を重点的に実施された。デングウイルスも血液を介して感染が広がる可能性もあり, 対策が必要である。こうした血液を介し感染する可能性のある新興・再興感染症に対し, ヘモビジラ

ンスを含めた確な対策と基盤整備が求められている。

また, 輸血後の輸血関連急性肺障害(TRALI)や輸血過剰過負荷(TACO)などの副作用は, 輸血に関連する急性の呼吸障害であり, 現在, もっとも重要な輸血副作用のひとつである。TRALIは供血者の抗体と受血者の白血球または内皮細胞の抗原決定基が反応し白血球を介して内皮細胞が傷害される結果, 肺微小血管透過性が上昇することによって発生することが多い。女性供血者の血液から製造された新鮮凍結血漿(FFP)はとくにTRALIを発生しやすいと指摘されている。2013年度の厚生労働省科学研究班(研究代表者・田崎哲典)の報告では, 献血における女性供血者の11.7%が白血球抗体を保有しており, 多くがHLA抗体であることが明らかにされた<sup>3)</sup>。

2003年7月, イギリスでは可能なかぎり女性供血者の血漿からはFFPを製造しないという方針を固めた。これはイギリスで行われているヘモビジランスのデータの解析に基づく考察から得られたものであった。また, アメリカ血液銀行も同様の措置を早急に講じるべきであると発表した。女性供血者血漿の除外後, イギリスにおける

TRALI 報告件数は減少した。日本は 2011 年より女性供血者血漿の除外を行っている。

日赤のヘモビジランスのデータによると、2004～2013 年に TRALI が疑われ、赤十字血液センターに評価依頼があったのは 15,751 件で、そのうち 201 件が TRALI と診断され、127 件が possible TRALI と診断された<sup>4)</sup>。赤十字血液センターへの報告は比較的重症例が多く、発症頻度は軽症例も含めるとさらに高いものと思われる。こうした副作用も、ヘモビジランス活動による情報が適切に集められることにより十分な対策がとれるようになってきた。

### 海外のヘモビジランス実施状況

HIV 感染以降、とくにヨーロッパでは輸血・血液の安全性対策がはかられ、血液安全監視体制(ヘモビジランス)が国レベルで確立され、機能している。とくに、フランスでは 1986 年に提唱され、1995 年に EC 評議会において加盟各国がヘモビジランスシステムを構築するよう決議された。これを受けて加盟各国はその取組みを開始した。1998 年には EU 15 カ国にスイスとノルウェーを加えて“ヨーロッパヘモビジランスネットワーク”が結成されている。EU 加盟国の 2/3 では国が血液事業の責任主体とされており、ヘモビジランスも国のイニシアチブの下で運営されている。国あるいは赤十字を問わず、国内を一元的に管理した安全監視体制をフランス、イギリスをはじめ、多くの国で確立しつつある。ヘモビジランスにおいて取り扱われる報告は、軽微ものから重篤なものまですべての有害事象とする国もあれば、死亡・重篤例のみあるいは感染症のみとする国もありさまざまである。このように、ヨーロッパを中心に発達してきたヘモビジランスの概念は個々の国々で独自に発展してきたが、現在 EU 諸国では European Parliament and Council の発する European Directive (EUD) に従わなくてはならないという規制もあり、ここ数年、おもにヨーロッパを中心として急速にヘモビジランスを国レベルで整備する方向に進んでいる。

アメリカにおいては、従来 FDA による薬剤関連死亡例の報告、MedWatch による副作用報告シ

ステムが存在したが、ヘモビジランスシステムは構築されていなかった。2009 年より AABB と CDC が中心となり輸血による副作用に関してパイロットスタディが開始されている。

こうしたなか、近年ヘモビジランスは transfusion chain を包含することが再認識されるようになり、輸血の安全性を考えるうえでその chain の弱い部分に力を入れて整備する必要があると考えられるようになった。ヨーロッパ諸国とその他の国々でトータル＝トレーサービリティに関する調査が行われており、日本においてもトレーサービリティの導入を検討すべき時期にきていると考える。

### 今後のヘモビジランスのあり方

現在、厚生労働省科学研究班(研究代表者・濱口功)では、海外でのヘモビジランスの状況を参考に、副作用情報と輸血との関連性や症状の重症度に関するデータ収集など、オンライン報告システムに拡充が必要な項目について検討を開始している<sup>5)</sup>。また、未知の有害事象や新興感染症への対応と安全性向上のため、あらたな輸血を介した感染症のリスクに関する情報収集の方法や診断法開発を行う。さらに、血液製剤の製造から臨床使用に至るすべての過程をチェックできる体制(トレーサービリティ)の構築をあらたに進め、すべての安全性に関する情報の一元化をめざしている。この研究は、血液製剤を製造から臨床使用に至るすべての過程をチェックできる体制(トレーサービリティ)をあらたに構築し、製造者側と医療施設側の双方での安全性に関する情報の一元管理が可能となるシステムの構築をめざし、安全監視体制のいっそうの充実をはかるものである。

パイロットスタディを行うにあたり解決すべき課題のひとつとして、それぞれの医療施設の情報管理システムからトレースに必要な情報を安全にかつ適切に収集する仕組みを構築する必要がある。臨床の現場からデータを収集する場合、医療施設における情報収集がスムーズに行われることが望まれる。これまでに、トレーサービリティの確立についてはトレーサービリティのフレームワークの設定と、トレーサービリティが確

保された場合のアウトカムについて検討し、以下の結果を得た。

- ① 血液製剤のトレーサビリティには、遡及による後方視的監視と transfusion chain に沿った前方視的監視が必要である。
- ② 血液製剤のトレーサビリティには、血液製剤の時間軸と受血者の時間軸が存在し、2つの軸は輸血を受血者に接続するところで結びつけるのが適当である。
- ③ トレーサビリティの確立により安全な輸血医療を進展させうる成果が期待できる。

今後、トレーサビリティに必要なチェックポイントごとに収集すべき情報項目を策定するとともにパイロット・スタディの課題を選定し、データ収集の方法やパイロット・スタディ参加施設の選定を進めていく。トレーサビリティから得られたデータを解析することにより、血液製剤の需

給予測に使用すれば安定供給に寄与するであろうし、また適切な血液製剤の使用や副作用の把握にも役立ち、輸血医療のいっそうの向上につながるものと考えられる。

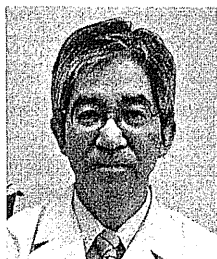
#### 文献

- 1) 日本赤十字社：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用-2013年-。輸血情報 1410-140, 2014.
- 2) 日本輸血・細胞治療学会，ヘモビジュランス小委員会：輸血製剤副反応報告-2012-，2014.
- 3) 厚生労働省科学研究費補助金 平成 25 年度 総括・分担報告書。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(田崎哲典・研究代表者)，2014.
- 4) 平成 26 年度第 1 回安全技術調査会 資料 7 日本赤十字社におけるヘモビジュランス 2013, 2014.
- 5) 厚生労働省科学研究費補助金 平成 25 年度 総括・分担報告書。ヘモビジュランス(輸血安全監視)体制のあり方に関する研究(濱口 功・研究代表者)，2014.

\* \* \*

## TRALI・TACOの早期診断と治療ガイドライン

A guideline for the early diagnosis and therapy of TRALI/TACO



田崎 哲典

Tetsunori TASAKI

東京慈恵会医科大学附属病院輸血部

◎ TRALI, TACO はともに呼吸障害を主訴とする輸血副作用であるが、治療や予防法が異なることから、正しく診断できるガイドラインが必要である。両者の鑑別で重要なのが循環負荷の評価であり、TACO 発症危険因子などとともに診断基準の補完目的に、別表として付け加えられた。しかし、情報が不十分であったり心臓に潜在的機能障害がある場合などではかならずしも診断は容易ではない。したがって、得られた結果はつねに臨床や検査所見と矛盾しないかを医師自身が確認する必要がある。ガイドラインは臨床の積重ねで適宜、修正が望まれるが、両者の鑑別のみならず、適正輸血の啓蒙にも寄与することが期待される。



輸血関連急性肺障害, 輸血関連循環負荷

現在、もっとも重要な輸血副作用のひとつである輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury: TRALI)と、類似の症状を呈するも治療や予防法が異なる輸血関連循環負荷(transfusion-associated circulatory overload: TACO)を正しく鑑別し、適切な治療を可能とするガイドライン策定の試みが、平成24年より厚生労働省の研究班によって行われてきた。国内外の基準と整合性を有し、臨床的にも使いやすいこと、客観的な診断を可能とし、生物由来製品感染等被害救済制度にも有用であること、などが策定上の狙いである。数回の改変、およびパブリックコメントを募るなどして最終案が完成した。

## TACOの診断基準

## 1. 世界のおもな診断基準と問題点

輸血に限らず著しい循環負荷は、心不全のトリガーとなる。しかし、同程度の輸血でもTACOを発症する場合とそうでない場合があることから、TACOは潜在的な心機能障害患者など、ある集団で

起こりやすいともいえる。TRALIとして日本赤十字社(日赤)に報告された症例のなかに、すくなくともTACOと思われる症例が存在することが明らかとなり<sup>1)</sup>、両者の鑑別の必要性がクローズアップされてきた。これまで世界で発表されたTACOの診断基準のうち、おもなものを表1にまとめたが、症状や検査所見などが混在し、TRALIに比べいまだ不統一である。2014年5月にSeoulで開催されたISBTの会議でもTACO基準の修正案が提示されたが、それでもコンセンサスが得られたとはいえない。

## 2. 研究班のガイドライン案

各基準に共通して重要な点は、急性呼吸不全、胸部X線写真所見、循環負荷であり、輸血との関連を示すうえで発症時間も不可欠である。日赤の基準はこれらを必須項目とし、かつ血圧上昇、頻脈、BNP(NT-proBNP)を参考項目としており、研究班はこれをベースに診断基準を策定した(表2)。特徴の第1は、TRALIとの鑑別に重要な容量負荷の有無を客観的に評価できるよう、必須項

表 1 さまざまなTACOの診断基準

項目	ISBT	US Biovigilance	日赤	研究班	ISBT (Seoul)
1. 急性呼吸不全	○	○ (呼吸困難 起坐呼吸 咳)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg or SpO <sub>2</sub> < 90% (room air)	あらたに発症した低酸素血症 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg or SpO <sub>2</sub> < 90% (room air)	○
2. 胸部 X 線写真	肺水腫 (急性～増悪)	肺水腫	肺浸潤影	肺うっ血像	肺水腫増悪 心陰影拡大
3. 循環負荷	正の輸液バランス	正の輸液バランス	輸液・輸血過負荷	容量負荷所見	○ ・正の輸液バランス ・利尿薬有効
4. 発症時間			輸血中・後 6 時間以内	輸血中・後 6 時間以内	輸血後 6 時間(まれに 12 時間)以内
5. 血圧上昇	○		○	(別表)	○(or PWP 増)
6. 頻脈	○		○	(別表)	
7. BNP NT-proBNP		○	○	(別表)	○ 輸血前値の 1.5 倍以上
8. 左心不全		○			
9. CVP		○		(別表)	
補足 (TACO 診断の 要件)	輸血後 6 時間 以内に 4 項目 以上	輸血後 6 時間 以内に 3 項目 以上	1~4 は必須 除外項目 ・透析中の患者 ・人工心肺視聴中・後 ・補助体外循環装置使用 ・心不全, 慢性呼吸不全	1~4 は必須 参考所見 4(表 2)	主所見(1~3) 副所見(5,7) <確定診断> ・主所見(1~3) or ・主/副所見の各 2 項目以上

○：項目に一致の内容

BNP：brain natriuretic peptide

CVP：central venous pressure

PWP：pulmonary wedge pressure

目 D) に対し [別表 I] としてまとめたことである (表 3)。臨床所見 5 項目と検査所見 5 項目からなる表で、前者 1 項目以上、後 1 項目以上で、合計 2 項目以上の場合に、容量負荷所見ありとした。臨床所見には血圧、脈拍数、呼吸数など、ベッドサイドで観察可能な項目を入れ、検査所見には従来より重要性が指摘されていた BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) を入れた。第 2 は診断を補う目的で、4 項目からなる参考所見を加えたことである。必須項目がすべて揃わない場合でも参考所見から TACO を疑うことが可能となる。そのうちのひとつが E) TACO 発症危険因子で、[別表 II] はその評価表である (表 4)。TACO は循環過剰負荷が特徴とはいえ、通常の輸血療法でも発症する可能性がある。その際、この表を用い輸血前の状態

はどうであったかの評価ができれば、輸血との関係がより明瞭となりうる。また副作用発生時に有用だけでなく、合計ポイントのレベルにより輸血前の注意喚起としても利用可能である。そのほか、TRALI との鑑別で重要な肺傷害の指標 [別表 III] (表 5)、利尿薬の有効性、などを参考所見として入れた。第 3 の特徴は鑑別が困難となる患者背景を 5 項目提示したことである。これらの患者では、輸血中～後に心不全が生じても原疾患と TACO のいずれが原因かは鑑別困難である。第 4 の特徴は、アルゴリズムで TACO か否か、疑いも含め、判断できるようにしたことである (紙幅の都合で掲載できないので、平成 26 年度の報告書を参照されたい)。

表 2 TACO診断基準(案)

<p>■必須項目</p> <p>A) 輸血中, または輸血後 6 時間以内に発症</p> <p>B) あらたに発症した低酸素血症 <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300</math>, または <math>\text{SpO}_2 &lt; 90\%</math> (室内気)</p> <p>C) 胸部 X 線上, 肺うっ血像や心陰影の拡大を認める</p> <p>D) 容量負荷所見を認める [別表 I]</p> <p>■参考所見</p> <p>E) TACO 発症の危険因子を認める [別表 II]</p> <p>F) 明らかな肺傷害の指標の上昇を認めない [別表 III]</p> <p>G) 利尿薬が有効</p> <p>H) 輸血前値に対し <math>\text{PaO}_2</math> 10 Torr 以上の低下, あるいはそれに相当する <math>\text{SpO}_2</math> の低下を認める</p> <p>■鑑別が困難となる患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・透析中の患者</li> <li>・人工心肺使用中, または使用後</li> <li>・補助体外循環装置を使用中</li> <li>・現在治療している心不全, または慢性呼吸不全がある場合(良好なコントロール例を除く)</li> <li>・ARDS</li> </ul>
---

<p>注(1) TACO の診断には, 原則, 必須項目 (A~D) すべてが揃わなければならない. なお A) は症例によっては 6 時間を越えて, 12 時間以内の発症もありうる. また, C) を 6 時間以降に確認できた場合は輸血による心不全を疑う</p> <p>注(2) 必須項目 A)~D) を満たし, 参考所見 E)~G) において明らかに異なる項目がない場合, TACO と診断する</p> <p>注(3) 必須項目 A)~D) を満たし, 参考所見 E)~G) において明らかに異なる項目がある場合, TACO のほかに, TRALI を含む別の病態の存在を考慮する</p> <p>注(4) 必須項目 A)~D) のうち 1 項目のみ不一致の場合, 参考所見 E)~H) において以下の条件を満たせば TACO を疑う</p> <p>4-1. B のみが不一致の場合, 参考所見の E かつ F かつ H が満たされる場合 H) それに相当する <math>\text{SpO}_2</math> の低下とは “室内気で 5% 以上の低下” を目安とする</p> <p>4-2. C のみが不一致の場合, 参考所見の E かつ F かつ G が満たされる場合</p> <p>4-3. D のみが不一致の場合, 参考所見の E かつ F かつ G が満たされる場合</p> <p>注(5) TRALI, TACO, アナフィラキシー反応などの診断基準には合致しないが, 輸血により呼吸困難が惹起されたものは TAD (輸血関連呼吸困難) とする</p> <p>注(6) 輸血の過剰負荷を契機に発症する心不全をあえて TACO と命名したのは patient safety の観点から注意を喚起するとともに, TACO が生じないように輸血療法の指針を整備するためである. TACO は実際にはおもに潜在的な心機能障害のある患者に輸血を契機に発症する病態であり, 輸血は慎重に行う必要があるが, 同時に輸血が必要な患者に心不全を怖れて輸血がされないという under transfusion のリスクも考慮されねばならない</p> <p>注(7) 輸血による呼吸障害が疑われた場合, まず TRALI 診断基準で評価する. その後, 本基準で評価し, TACO とされた場合でも結果と臨床・検査所見全体が矛盾しないかを最終確認する</p>
--

## TRALIの診断基準

### 1. 診断基準の変遷

心機能が正常で循環負荷がないにもかかわらず、輸血後に呼吸障害を呈する病態は 1950 年代から知られていたが、TRALI との用語がはじめて使用されたのは 1983 年 (Popovsky ら) である。1990 年、Sazama らは FDA (アメリカ食品医薬品局) に報告された過去 10 年間の輸血関連死をまとめ、ALI (acute lung injury) が ABO 型違い輸血について、2 番目に重要な原因であることを示した。ただ、当時はコンセンサスの得られた診断基準がなく、臨床側の認識も低かったことから、正確な頻度や予後は不明であった。ようやく 2004 年、カナダのトロントで行われた consensus conference

で診断基準が策定され、TRALI の世界的な情報の収集が本格化した。なお、TRALI は輸血をトリガーとする ALI であるが、2011 年、ヨーロッパ集中治療医学会の提案で、ALI/ARDS (急性呼吸窮迫症候群) は ARDS mild, moderate, severe の 3 群に分類され、ALI の用語が廃されることになった (Berlin definition)<sup>2)</sup>。ただし、これにより TRALI の呼称も変わるのかは不明である。

### 2. 研究班のガイドライン案

TRALI に関しては基本的にトロントの TRALI criteria を研究班の必須項目として採用した (表 6)。このなかで、肺酸素化障害の指標についてはその上限が新しい基準である ARDS (mild) と ALI の定義が一致していることより “ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$

表 3 容量負荷所見 [別表 I]

<p>①臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血圧上昇(収縮期血圧 30 mmHg 以上)</li> <li>2. 頻脈(成人:100 回/min 以上, 小児:年齢による頻脈の定義に従う)</li> <li>3. 頸静脈の怒張</li> <li>4. 胸部聴診異常(III音)</li> <li>5. 呼吸窮迫症状(過呼吸, かつ頻呼吸(&gt;20 回/min); 起坐呼吸; 咳)</li> </ol> <p>②検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. BNP&gt;200 pg/mL, NT-proBNP&gt;900pg/dL</li> <li>2. PCWP&gt;18 mmHg</li> <li>3. CVP&gt;12 cmH<sub>2</sub>O</li> <li>4. 心臓超音波検査(左心室径拡大, 収縮能低下, 下大静脈径拡大と呼吸性変動低下)</li> <li>5. CTR の拡大</li> </ol>
---

注 1) ①臨床所見を 1 項目以上, ②検査所見を 1 項目以上, かつ合計 2 項目以上満たす場合, 容量負荷ありとする  
 注 2) 発症前 24 時間の水分バランスが+2 L 以上あった場合, その後の輸血で心不全が顕在化した場合でも TACO とする。これは輸血前の患者の状態を全体的に評価することの重要性を認識してもらうためである  
 注 3) 小児の頻脈

区分		参考値	頻脈
新生児	生後 4 週以内	130~145	160 以上
乳児	1 歳未満	110~130	161 以上
幼児	1~5 歳	90~110	110 以上
学童	6~15 歳	80~90	90 以上
成人		60~100	100 以上

注 4) BNP(NT-proBNP)の上昇は輸血前値に比べ, 輸血後に 1.5 倍以上の上昇を目安とする

表 4 TACO発症危険因子 [別表 II]

<p>■輸血前患者評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①年齢: 3 歳以下, または 70 歳以上</li> <li>②輸血前の水分バランス: 輸血前 24 時間以内の水分バランス+2 L 以上</li> <li>③左室機能評価                     <ol style="list-style-type: none"> <li>③-1. 慢性心不全(BNP&gt;200 pg/mL), または急性心筋梗塞後(4 週間以内)</li> <li>③-2. 胸部 X 線(輸血前 8 時間以内)で心拡大, または胸水貯留</li> <li>③-3. 心臓超音波検査(左心室径拡大, 収縮能低下, 下大静脈径拡大と呼吸性変動低下)</li> </ol> </li> <li>④腎機能評価: eGFR の高度以上の低下(eGFR が 29 以下)</li> </ol> <p>■輸血状況の評価</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>⑤輸血速度: &gt;5 mL/kg/hr</li> </ol>
--

注 1) ①~⑤すべての各項目に対して(③は 1~3 それぞれに), 1 ポイントとし(計 7 ポイント), 合計ポイントによる TACO のリスクは 0 ポイント(無), 1 ポイント(軽度), 2~3 ポイント(中等度), 4 ポイント以上(高度)とする。中等度(2 ポイント)以上を危険因子ありとする  
 注 2) ⑤は活動性出血がない場合とする

mmHg or SpO<sub>2</sub><90%” はそのままとした。ただし, Berlin definition では PEEP 6cmH<sub>2</sub>O 以上という条件があり, これを本ガイドラインに反映させるかは検討の余地がある。研究班ガイドラインの特徴の第 1 は上述のように, TACO との鑑別に重要な容量負荷の有無を評価するための表を, [別表 I] としてまとめたことである。特徴の第 2 として, TRALI の診断は必須項目のみでも可能

であるが, 診断のレベルを上げるために, 5 項目からなる参考所見を設けたことである。なかでも供血者の白血球抗体の有無は重要な要素であり, 必須項目を満たし, 抗体陽性血が輸血された場合, TRALI はほぼ確実とした。また, 肺傷害の有無を推定するための指標を[別表 III]にまとめた。そのほか, 症状改善までの時間, 利尿薬の有効性などを要素として含めた。第 3 の特徴はかりに必

表 5 肺傷害の指標 [別表Ⅲ]

- ①炎症：発熱，CRP，WBC の上昇
- ②肺上皮細胞傷害の指標：SP-D および KL-6 の上昇

注 1) 臨床では発熱や CRP，WBC の上昇が重要である(他項は未検査のことが多い)  
 注 2) 肺傷害の有無は①～②を総合して評価し，明らかな上昇がない場合，TACO を支持する

表 6 TRALI診断基準

- 必須項目
  - A) 輸血中，または輸血後 6 時間以内に発症
  - B)  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg，または  $SpO_2 < 90\%$  (室内気)
  - C) 胸部 X 線 両側浸潤影
  - D) 容量負荷所見なし [別表 I]
  - E) 輸血前に ARDS を認めない
  - F) 輸血以外の ARDS 発症の危険因子を認めない(表 “ARDS 発症の危険因子”)
- 参考所見
  - G) 48～96 時間以内の改善
  - H) 明らかな肺傷害の指標の上昇を認める [別表Ⅲ]
  - I) 利尿薬が無効
  - J) 供血者に抗白血球抗体の存在
  - K) 輸血前値に対し  $PaO_2$  10 Torr 以上の低下，あるいはそれに相当する  $SpO_2$  の低下を認める

注 1) TRALI の診断には，原則，必須項目(A～F)すべてが揃わねばならない，なお，J)は供血者の白血球抗体の特異性が受血者の抗原と一致することが望ましい  
 注 2) 必須項目をすべて満たし，かつ参考所見(G～I)をすべて，または，すくなくとも J)を満たす場合は TRALI(ほぼ確実)と診断する  
 注 3) 必須項目の B)以外を満たし，かつ参考所見 K)を満たす場合は TRALI を疑う  
 K)それに相当する  $SpO_2$  の低下とは “室内気で 5%以上の低下” を目安とする  
 注 4) 必須項目の D)以外を満たし，かつ参考所見 G)～I)のうち，すくなくとも 2 項目以上満たす場合，または，すくなくとも J)を満たす場合は TRALI を疑う  
 注 5) 必須項目の F)以外を満たす場合，すなわち輸血以外の ARDS 発症の危険因子を認める場合は possible-TRALI とする  
 注 6) ARDS は Berlin 定義による，ただし，輸血中～輸血後 6 時間以内に PEEP の増減や中止など，呼吸条件を変更した場合は  $PaO_2/FiO_2$  値も変動し，TRALI を正しくは診断できない可能性がある  
 注 7) TRALI，TACO，アナフィラキシー反応などの診断基準には合致しないが，輸血により呼吸困難が惹起されたものは TAD(輸血関連呼吸困難)とする  
 注 8) 輸血による呼吸障害が疑われた場合，まず TRALI 診断基準で評価する，もし TRALI と評価された場合でも結果と臨床・検査所見全体が矛盾しないかを最終確認する

ARDS 発症の危険因子

直接的肺傷害	間接的肺傷害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物質吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性膵炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

須項目がすべて揃わない場合でも参考所見の組合せで，ある程度診断がつくように工夫したことがある。たとえば，呼吸不全の指標である  $PaO_2/FiO_2$  値が測定できない場合，“輸血前値に対し  $PaO_2$  10 Torr 以上の低下，あるいはそれに相当す

る  $SpO_2$  の低下(室内気では 5%以上の低下が目安)” が満たされれば，TRALI 疑いとした。第 4 の特徴はこれらがアルゴリズムで判断できるようにしたことである(平成 26 年度報告書を参照されたい)。



## 輸血後呼吸困難と治療

呼吸障害のみならず、輸血によると思われる副作用が生じた場合、まずは中止が基本である。バイタルサインをチェックし、呼吸循環を確保する。いずれの病態でもほぼ酸素の投与は必須である。原因は TRALI, TACO だけではない。別章に記載の如く、重症アレルギー、急性溶血、細菌汚染輸血など、さまざまであるが、まずはこの2者を鑑別したい。TRALI の治療は ARDS に準じる。約 70% は人工呼吸管理を要するが、多くは 4 日以内に離脱し、予後は良好である<sup>3)</sup>。ARDS 同様、コルチコステロイドや利尿薬の有効性は確認されていない。TACO では利尿薬、場合によっては瀉血も必要である。詳細は別章に譲る。

## 研究班の診断基準の評価

2014 年 7 月以降、日赤に報告された TRALI 疑いの 75 症例を、日赤の基準と研究班の基準(初案)とで評価した。TRALI, possible-TRALI については両基準でおおむね一致していた。しかし、日赤基準で TACO と評価された 20 例中、研究班の基準では 13 例が TACO とされ、7 例はその他となった。理由として研究班が表 3 で循環負荷なしと判定した例を、日赤では他の所見(例:年齢、基礎疾患、輸血速度など)から最終的に TACO と判定したこと、また循環負荷ありと判定した例でも白血球抗体の存在などから最終的には研究班が TACO とは判定しなかったことなどがあげられる。そのほか、研究班で TACO とした例を日赤では TACO とは別の機序による心原性肺水腫と判定した例があったことから、今回提示した基準はそれらの乖離をできるだけ解消すべく、修正したものである。たとえば、循環負荷ありと評価された場合、基本的に TRALI は否定される方向のアルゴリズムとした。

TACO の診断の難しさは患者ごとに“負荷”の意味が医学的に相対的で、異なることであり、それが社会的な被害救済制度ともつながっていることである。したがって、“輸血による呼吸障害”が生じた場合、まずは診断基準として確立している TRALI の基準を当てはめてみるのが先で、TACO の基準はそのつぎがよい。今後、この基準

は臨床の現場で使用されていく過程で改善されねばならぬが、その際、患者情報不足が誤判定につながることを念頭に、“輸血で呼吸障害”を疑った場合は診断基準の必須項目はもちろん、別表に示した各項目についても、できるだけ情報を収集し、正しい判断の下で治療を進める必要がある。

## 適正輸血の評価

「輸血療法の実施に関する指針」に沿って輸血を行っても、心不全症状を呈することがある。TRALI, アナフィラキシーなどが否定され、臨床所見、経過、検査結果から TACO が疑われる場合、それをすべて不適切な輸血療法と断じてよいであろうか。近年、高齢者の心不全の原因として拡張障害が指摘されているが、TACO がこのような潜在的な心機能障害患者に起こりやすいとすれば、事前の把握は困難であり、これを輸血過誤と決めつけるのは早計であろう。とはいえもし輸血で心不全が生じた場合、その輸血療法が適切な範囲であったか否かを評価する方法が必要である。前述のように TACO 発症危険因子 [別表 II] は輸血前の患者状態を正しく評価することに有用と思われるが、副作用発生時の評価法としても使えるかもしれない。たとえば、すでに輸液などで過大な負荷がかかっていたら TACO 危険因子レベルが高く、より慎重な輸血が求められているわけであり、通常の輸血を行って心不全が生じた場合でも適切な輸血ではなかった可能性がある。しかし、輸血前の TACO 危険因子レベルが低く、循環負荷もない場合、通常の輸血で生じた心不全は不可避であったといえる。いずれにしても、今回の研究班のガイドラインは TRALI と TACO を鑑別するのみならず、適正輸血の啓蒙という意味も込めて策定された。ただし、このような病態を不安視するあまり、必要な患者に必要な輸血が行われなくなるような事態は避けねばならない。

## まとめ

TRALI の診断基準はほぼ確立している。しかし、TACO はいまだコンセンサスの得られた基準はなく、TACO と判断された場合は不適切な輸血とされ、生物由来製品感染等被害救済制度の適用

から外れる可能性がある。したがって、両者を鑑別する有用性の高いガイドラインが必要であるが、循環過負荷は受血者の心機能からみた場合、相対的なものであり、通常の輸血でも TACO は生じうるから、なかなかまとまらない。研究班では診断基準に必須項目だけでなくそれを補完するための参考所見を設け、発症した場合の診断のみならず、輸血前の患者状態の把握にも使用可能なようにした。その意味で、研究班のガイドラインは適切な輸血療法を啓蒙している、ともいえる。ただし、これらが機能するには正しい、十分な患者情報の収集が鍵である。そして最終的な診断はやはり医師自身が臨床と検査結果などから、その診断に矛盾しないことを確認することが必要である。今後はさらに症例を重ね、ガイドラインがす

こしでも臨床の現場で役立つよう改善を重ねたい。

なお、このガイドライン策定は平成24年度厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器など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)研究代表者・田崎哲典により行われた。

#### 文献

- 1) 岡崎 仁：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，平成25年度総括・分担研究報告書，2014，pp.26-40.
- 2) Ranieri, V. M. et al. : *JAMA*, **307** : 2526-2533, 2012.
- 3) 岡崎 仁：日本輸血細胞治療学会誌，**59** : 21-29, 2013.

\* \* \*

## ARDSの病態

The pathophysiology of ARDS



桑野和善(写真) 荒屋 潤

Kazuyoshi KUWANO and Jun ARAYA

東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科

◎急性呼吸窮迫症候群(ARDS)は先行する基礎疾患があり、急性に発症した低酸素血症で、胸部X線写真上両側性の肺浸潤影を呈する非心原性肺水腫である。肺に集積した活性化好中球から放出される活性酸素や蛋白分解酵素が血管内皮細胞、肺上皮細胞を損傷することが病態の中心とされている。1967年にはじめてARDSが提唱されて以来、環境因子や遺伝子素因を含む病因・病態が解明されてきた。予後は、肺損傷の重症度、肺外臓器の機能異常、基礎疾患、そして呼吸管理の質によって左右される。現在エビデンスのある薬剤はなく、肺保護的呼吸管理と輸液、体液管理が重要である。さらなる病態の解明が修復を促進する有効な治療法の開発につながると期待される。



急性呼吸窮迫症候群(ARDS), TRALI

## 疫学

発症頻度はわが国では、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)の発症頻度がICU入室者の1.8%、10万人当り1.7人とアメリカのARDSの10万人当り20~50人/年よりかなり少ない。これは一般病棟の頻度が含まれていないため、実際はもっと高率であると予想される。高度の低酸素血症( $PaO_2/FiO_2 < 100$ )、ショック、肝不全、腎不全、高齢などが死亡率と相関する。ARDS network trialsによれば、60日以内の死亡率は1996~1997年が36%、2004~2005年が26%、2006年が22%と減少している<sup>1)</sup>。これは肺保護戦略に基づく呼吸管理や全身管理の進歩に伴うものと考えられる。わが国ではICU内死亡率は49%、病院内死亡率は61%と報告されている<sup>2)</sup>。原因別では、敗血症43%、肺炎36%、誤嚥37%、外傷11%である。全体の死亡率は経年的に改善が認められるが、敗血症による死亡率は改善がみられない。死因は呼吸不全自体によるもの

は13%しかなく、敗血症による多臓器不全が多くを占める。死亡原因にはSIRSや人工呼吸管理による人工呼吸器関連肺損傷(ventilator-associated lung injury: VALI)も関与する。

基礎疾患には感染性要因が多くを占める。直接損傷のおもな原因は、細菌やウイルス肺炎、胃液誤嚥、脂肪塞栓、再灌流肺水腫、溺水、放射線肺障害などがある。間接損傷では敗血症がもっとも多く、ARDSの約40%を占める<sup>3)</sup>。他に外傷、手術、急性膵炎、大量輸血、薬物中毒などがある。アルコール中毒はARDSおよび敗血症性ショックの際の多臓器不全のリスク因子である。喫煙は外傷によるARDSのリスク因子である。炎症、凝固、内皮細胞機能、活性酸素産生、アポトーシスに関与する25以上の遺伝子がARDSの発症と予後に関連する。肺炎球菌肺炎、レジオネラやウイルス感染に関連する遺伝子多型は、病原体の遺伝子多型とともにARDSの発症、肺損傷の重症度に関与する。

表 1 1994年American-European Consensus Conference(AECC)におけるALI/ARDSの診断基準<sup>4)</sup>

	経過	酸素化	胸部 X 線	肺動脈楔入圧
ALI	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg または左房圧上昇の臨床所見がない
ARDS	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg または左房圧上昇の臨床所見がない

## 診断基準

1967年にAshbaughらが原疾患に続発する急性呼吸不全を呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome: RDS)として提唱されたが、その後、1971年にPettyらは、①酸素投与および間欠的陽圧換気に抵抗する低酸素血症、②胸部 X 線写真上両側びまん性肺泡性浸潤影、③肺コンプライアンス低下、④急性左心不全なし、⑤ARDSを惹起す

る基礎疾患あり、⑥びまん性肺泡傷害の病理所見、の6項目を有する adult RDSとして“ARDS”という病名を提唱した。1988年にMurrayらは、臨床病期、肺損傷の程度(Lung injury score)、原因は肺疾患か肺外の原因かを明記する診断基準を発表した。そして1994年にAmerican-European Consensus Conference(AECC)は、①急性発症、②PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が200 mmHg以下、③胸部 X 線写真上両側浸潤影、④肺動脈楔入圧が18 mmHg未満あるいは左房圧上昇の所見なし、とした(表1)<sup>4)</sup>。この際に、それまで adult RDSとされていた表記を acute, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>が300以下を急性肺損傷(acute lung injury: ALI)、200以下をARDSと定義し、以後この基準に基づいてさまざまな臨床試験が行われた。わが国でも2005年に国際基準に準じて呼吸器学会よりガイドライン第1版、2010年に第2版<sup>5)</sup>が発表された。しかし、①急性の定義が明らかでない、②P/F比はPEEPやFiO<sub>2</sub>によって変動する、③近年の肺動脈カテーテルの使用頻度は激減しているなどの問題点があるため、2011年ヨーロッパ集中治療医学会主導で、アメリカ胸部疾患学会およびアメリカ集中治療医学会の推奨を受けベルリン定義(The Berlin Definition)が発表された(表2)<sup>6)</sup>。

ベルリン定義では、①病態として軽いとの誤解を解消するため、acute lung injury(ALI)という用語を廃止し、mild(軽症)、moderate(中等症)、severe(重症)の3群に分類する、②これまで急性の時期が不明確だったのを、1週間以内とする、③酸素化の評価にPEEPを必須とすることで酸素化を正確に評価する、④肺動脈楔入圧測定を肺水腫の評価から除外する、⑤危険因子の直接損傷(肺泡上皮細胞)と間接損傷(血管内皮細胞)の分類

## サイドメモ

### ARDSとTRALI

TRALIとは、2004年のトロントでの診断基準によれば、1994年のAECCのALI基準を満たし、輸血前に急性肺損傷を認めず、輸血後6時間以内に発症し、危険因子を認めないものとされている。また、ARDSの危険因子を認めるものはpossible TRALIとされた。多くは96時間以内に改善し、死亡率も5~10%と予後が比較的良好な点が特徴である。肺泡上皮細胞損傷を伴う直接損傷によるARDSと比べて血管内皮細胞傷害を主とする間接損傷によるARDSのほうが予後良好との報告があり、TRALIは間接損傷に分類される。しかし、TRALIは厳密に間接損傷のみとはいえない場合が多く、基礎疾患のあるpossible TRALIの死亡率は42%との報告もある。ARDSの原因となるようなfirst hitが存在し、プライミングされた好中球が肺毛細血管に接着し、準備状況にあるところに輸血をすることで発症するtwo-hit theoryが提唱されている。ICUではTRALIの発症頻度が一般入院の50~100倍高頻度であり、これはfirst hitの存在する症例が多いためと考えられる。健康人においても輸血内の抗体量と臨床状態(炎症反応など)の総和がある閾値を超えた場合にTRALIを発症するとの考え方もある。

表 2 ベルリン定義によるARDSの診断基準<sup>6)</sup>

	mild(軽症)	moderate(中等症)	severe(重症)
経過	既知の危険因子の侵襲あるいは呼吸症状増悪またはあらたな出現から1週間以内		
酸素化	200 < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O	100 < PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 with PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 100 with PEEP ≥ 5 cmH <sub>2</sub> O
肺水腫	心不全や輸液過多で説明ができない呼吸不全 危険因子が明らかでない場合には客観的評価(心エコーなど)により静水圧性肺水腫を否定する		
胸部X線	両側性の肺浸潤影: 胸水, 無気肺, 結節などでは十分に説明できない		

をなくすなどが変更点である。それまでは危険因子に関して肺胞上皮細胞損傷による直接損傷と、血管内皮細胞損傷による間接損傷では病態や、治療反応性や予後が異なるとの考え方があり、直接損傷の代表が肺炎や誤嚥であり、間接損傷としては敗血症や膵炎、そして TRALI であるが、両者を明確に分けられない病態が多く、それぞれの危険因子に対する治療を重視する意味で、直接、間接という記載はなくされた。

## 病態

急性肺損傷の中心病態は肺微小血管内皮細胞の損傷であり、その結果、血管透過性肺水腫が生じ、重篤な呼吸不全を呈する。肺に集積した活性化好中球から放出される活性酸素や蛋白分解酵素が血管内皮細胞損傷、肺上皮細胞損傷において重要な役割を果たす。とくに敗血症ではエンドトキシンが炎症細胞ばかりでなく諸臓器の構成細胞を活性化し、炎症性サイトカインや接着分子の発現誘導、活性酸素、蛋白分解酵素、アラキドン酸代謝産物などの炎症性メディエーターの産生放出を促進し肺損傷を惹起する。傷害された組織では tissue factor が発現し凝固経路が活性化する。トロンビン生成、フィブリン沈着によって血管透過性が亢進し炎症が増強する。ALI の肺胞洗浄液中のトロンビン濃度が上昇するが、トロンビンは protease activated receptor (PAR) を介して炎症性サイトカインの産生、線維芽細胞の集簇など誘導する。活性酸素は急性肺損傷における重要な細胞傷害因子であり、上皮細胞、炎症細胞の活性化、サイトカイン産生亢進、線維化細胞の活性化、血管内皮細胞や肺上皮細胞におけるアポトーシス誘導に関与する。活性酸素は好中球などの炎症細胞だけでなく、活性酸素の標的となる内皮細胞や上皮

細胞自身も産生する。急性肺損傷においては高濃度の酸素投与によってさらに肺損傷が増悪することが知られている。

病原体由来の Pathogen associated molecular patterns (PAMPs) や損傷した細胞由来の danger associated molecular patterns (DAMPs) を認識する Toll-like receptors などの受容体を介して、自然免疫が活性化することが急性炎症の契機となる。自然免疫や獲得免疫、および恒常性維持機構とのバランスによって損傷が遷延するか、治癒するのか決まる。血管内皮細胞損傷、肺上皮細胞損傷に伴う血管透過性亢進を抑制することは有効な治療標的と考えられる。透過性亢進を抑制できれば肺に集簇する好中球や、サイトカイン、メディエーターの産生も抑制可能と考えられる。

アポトーシスは ALI/ARDS の病態においての重要な役割をもつ。炎症細胞の消退、高度な損傷のために修復不可能な細胞の処理、正常な組織の修復のため必要以上に増殖した線維芽細胞、血管内皮細胞、肺上皮細胞の処理などによって炎症を速やかに消退させる<sup>7)</sup>。修復不可能な高度の肺損傷は過剰なアポトーシスを惹起する。ARDS の初期に、I 型肺胞上皮細胞のアポトーシスが認められ、剖検肺において血管内皮細胞のアポトーシスが認められる。High mobility group protein-1 (HMGB1) は ARDS における重要な因子のひとつであり、壊死に陥った細胞の核内およびマクロファージより放出される。HMGB1 を抑制することによって炎症性サイトカインの産生、肺上皮細胞のアポトーシス、肺線維化が抑制される<sup>8)</sup>。ARDS 患者の BALF 中には可溶性 FasL が存在し、その BALF は Fas 経路を介して培養細気管支上皮細胞をアポトーシスに誘導し、BALF 中の可溶性 FasL 濃度は ARDS の予後と相関している<sup>9)</sup>。

ARDSの低酸素血症は通常の酸素投与のみでは改善しにくいことが特徴である。これは肺胸腔内に水腫液が貯留したためにシャント血流が増加することによるが、拡散障害や、換気血流比不均等分布も関与する。さらに重症化すると、肺コンプライアンスの低下と呼吸抵抗の上昇によって換気不全が生じ、高二酸化炭酸血症を生じる。また、肺血管の攣縮や、微小血栓、肺組織破壊による器質的狭窄によって肺高血圧症を生じる。肺サーファクタント成分の蛋白分解酵素による分解、気液界面への吸着障害や高度の炎症や呼吸管理、高濃度酸素吸入によって肺サーファクタント機能は障害される。

進行すれば、発熱、心拍数増加、呼吸数増加、末梢血白血球数異常を呈する(4項目中2項目以上を満たす)全身性炎症性症候群(systemic inflammatory response syndrome : SIRS)が引き起こされる。SIRSは複数の臓器の機能障害、多臓器不全(multiple organ dysfunction syndrome : MODS)を惹起する。発症時よりMODSが存在することがあるため、ARDSはMODSの一部症としても考えられる。典型的な胸部X線写真では、両側肺野にびまん性の浸潤影やすりガラス状陰影を呈するが、心原性肺水腫との鑑別は、心エコー、BNP、KL-6、利尿薬への反応性など参考にする必要がある。Cuffing sign(左右B3腫大不鮮明化)、Kerley's line、葉間胸水出現は心原性肺水腫の所見である。また、発症早期では陰影が生じるまで12~24時間のtime lagのため、低酸素血症があるにもかかわらず浸潤影を呈していない場合もある。CTとくに高分解能CTを用いればより詳細な特徴が認められ、他疾患との鑑別にも有用である。滲出期にはびまん性のすりガラスまたは浸潤影を呈する。腹側は一見正常に見える領域、背側はすりガラス状または浸潤影が認められることが多い。増殖期、線維化期へと進行するに従って牽引性細気管支拡張、気管支拡張像、網状影、小嚢胞状陰影が出現する。ARDSにおける線維増殖性変化は、予後や治療反応性を示す独立した因子である<sup>10)</sup>。CTは時間経過とともに生じる合併症であるbarotrauma(気胸、気縦隔、皮下気腫)や胸水、人工呼吸器関連肺炎の検出にも有用である。

血清バイオマーカーとして活性化protein Cの低下、plasminogen activator inhibitor-1, von Willebrand 因子, ICAM-1の増加は血管内皮細胞損傷を反映し<sup>11)</sup>、SP-D, receptor for advanced glycation end product(RAGE), sTNFR, KL-6の増加はII型肺胞上皮細胞傷害を反映する<sup>12)</sup>。血清中のTNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10などが細胞傷害や炎症反応を反映する。単独のマーカーよりも複合したほうが予後の予測には有用であるが、単独ではIL-8とSP-Dが比較的有用である<sup>13)</sup>。肺生検は合併症や呼吸不全のために行えない場合も多いが、肺胞出血や肺塞栓、肺結核、肺真菌症など治療可能な病態が明らかとなる場合がある。気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage : BAL)は、ニューモシスチス肺炎、肺真菌症など微生物の検索に有用であり、好中球、リンパ球、好酸球増多、ヘモジデリン貪食マクロファージなど認めれば診断の参考となる。病理学的にはびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage : DAD)を呈する。DADは時間経過とともに、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)へと進展する。滲出期は、I型肺胞上皮細胞の傷害、硝子膜形成、肺胸腔内・間質の浮腫、肺胞毛細血管内皮細胞の傷害を特徴とする。DICを発症していれば、微小血栓を認める。増殖(器質化)期は硝子膜は器質化し、線維芽細胞を主体に細胞が増殖する。II型肺胞上皮細胞は3日目より筋線維芽細胞は7日目以降に増殖する。線維化期は膠原線維の増生、II型肺胞上皮細胞の増生を伴う再構築の所見が認められる<sup>14)</sup>。

## おわりに

呼吸器内科がみている実臨床では、急性肺損傷のなかでTRALIと診断できる頻度は非常に少ない印象である。他のARDSと比べて予後が良好である点は大きな特徴と考えられる。TRALIは輸血後6時間以内と早期に発症し、96時間以内の改善は肺上皮細胞損傷が軽度であることを示唆している。症例数は少なく検討は困難であるが、病理所見や画像所見などが他のARDSと異なるのかどうか、ARDS高リスク患者に輸血する際の発症予防として抗血小板薬の有効性は期待できるかな

どは今後の課題である。治療としては、肺保護換気に加えて、肺胞上皮細胞が比較的正常な場合には水分吸収を促す  $\beta_2$ -agonist の有効性など検討すべき課題である。

### 文献

- 1) Erickson, S. E. et al. : *Crit. Care Med.*, **37** : 1574-1579, 2009.
- 2) Eisner, M. D. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **164** : 231-236, 2001.
- 3) Rubenfeld, G. D. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **353** : 1685-1693, 2005.
- 4) Bernard, G. R. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **149** : 818-824, 1994.
- 5) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 (編) : ALI/ARDS 診療のためのガイドライン第2版. 秀潤社, 2010, pp.11-12.
- 6) Ranieri, V. M. et al. : *JAMA*, **307** : 2526-2533, 2012.
- 7) Polunovsky, V. A. et al. : *J. Clin. Invest.*, **92** : 388-397, 1993.
- 8) Hamada, N. et al. : *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **39** : 440-447, 2008.
- 9) Matute-Bello, G. et al. : *J. Immunol.*, **163** : 2217-2225, 1999.
- 10) Ichikado, K. et al. : *Radiology*, **238** : 321-329, 2006.
- 11) Ware, L. B. et al. : *Crit. Care Med.*, **35** : 1821-1828, 2007.
- 12) Ishizaka, A. et al. : *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **286** : L1088-L1094, 2004.
- 13) Ware, L. B. et al. : *Chest*, **137** : 288-296, 2010.
- 14) Tomashefski, J. R. Jr. : Acute Respiratory Distress Syndrome (ed. by Matthay, M. A.) Marcel Dekker, New York, 2003, pp.75-114.

\* \* \*

## 術後呼吸障害の成因と対策

Prediction and prevention of postoperative respiratory failure



飯島 毅彦

Takehiko IJIMA

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

◎術後呼吸障害はさまざまな原因で起こるが、とくにARDSの発症には敗血症と白血球がその主役を果たす。生体に存在する顆粒球の28%は肺に局在しており、異物の侵入を監視しているが、ひとたび感染に陥ると白血球は活動状態に移行する。血液製剤に含まれる抗白血球抗体は白血球を活動状態に移行させやすく、その反応性を高めることになる。TRALI(Transfusion-Related Acute lung Injury)は輸血に伴う白血球の異常活動状態により発症するものであり、その発症には抗白血球抗体の混入のみならず、敗血症が背景因子として重要である。一方、TACO(Transfusion Associated Circulatory Overload)は物理的な輸血過剰による概念である。手術中は輸血のほか、輸液も大量投与する危険性があり、これらの容量負荷が肺への水分貯留を引き起こすと考えられている。しかし、はたして血液製剤の過量投与だけでTACOの病態が再現されるかどうかは今後の課題である。容量負荷が疑われる呼吸障害はTACOと診断されるため、TRALIとは区別が困難な場合が多くあると考えられる。

**Key word** : respiratory failure, VILI, ALI, TRALI, TACO

### 術後呼吸器障害の危険性

手術により生体はさまざまな影響を受けるが、呼吸器はもっとも影響を受けやすい臓器のひとつである。術後呼吸器合併症(Postoperative Respiratory Failure: PRF)を“術後48時間以内に抜管できない”あるいは“予期せぬ挿管/再挿管”と定義すると、リスクの高い症例ではPRFの発生は5.4%に上るという報告がある<sup>1)</sup>。この統計には肺実質の問題以外に上気道閉塞による呼吸器合併症も含まれているが、重篤なARDS[Adult Respiratory Distress Syndrome; P/F(吸入酸素濃度に対する動脈血中酸素分圧の比)<200]に至るものはこのPRFの約35%にも相当するといわれている。ARDSの致死率は高く、25~45%にも上り<sup>2)</sup>、ARDSでなくともPRFを伴うと術後の30日以内の死亡率は0.98%から25.6%に上昇するとも報告

されている<sup>3)</sup>。このことから、手術後の不幸な転帰を防ぐには心血管イベントを防ぐと同時にPRFの発症を防ぐことが周術期管理においてもっとも重要である。

### 術前因子と術後呼吸障害

術後の呼吸器合併症はときには致死的になるために、その予測因子を求める試みがなされている。患者の背景因子や手術の種類を説明変数として、大量のデータを統計的に因子分析をして術後PRFの発症を予測する試みがなされている。Gajicらは全米よりデータを集積し、5,548のALI(Acute Lung injury: P/F<300)のリスクの高い症例(敗血症などの因子を、すくなくともひとつ含む)を分析した。そのコホートには、術後148例のALI、229例のARDSを発症した症例が含まれ



表 1 SLIP score(Surgical Lung Injury Prediction)

予測因子	ロジスティック回帰に基づく係数	SLIP points
外科手術		
高リスク心臓手術	1.94	19
高リスク血管手術	3.33	33
低リスク血管手術	0.60	6
高リスク胸部手術	1.51	15
合併症		
糖尿病	0.64	6
慢性閉塞性換気障害	0.85	9
拘束性換気障害	0.49	5
胃食道逆流症	0.70	7
修飾する因子		
頻度の多い喫煙	0.35	4
アルコール依存	1.07	11
最近の化学療法*	0.60	6

\*：外科手術まで6カ月以内の癌による肺切除，あるいは食道切除に限る。  
オッズ比 $\geq 1.5$ の中等度から強度に影響する随伴因子を含めたもの。

ていた<sup>2)</sup>。各因子と PRF 発症の寄与度から LIPS (Lung Injury Prediction Score) という予測式を提案している。さらに、この予測式をもとに前向きに ALI の発症を予測したところ、この予測式の ALI 予測の ROC 曲線(Receiver Operating Char-

acteristic) の AUC は 0.8 とその有用性が高いことが示された。その後さらに同じグループは外科手術患者に限って分析し、SLIP という予測式も提案している<sup>4)</sup>(表 1)。この予測式では手術リスクと合併症の種類により術後呼吸器障害発症の予測ができ、手術を施行する判断材料になる。また、この予測因子から術後呼吸器障害発症のメカニズムも知ることができる。このスコアでは 10 点以下が低リスク、10 点以上 22 点未満が中等度リスク、27 点以上を高リスクとしており、高リスクでの ALI の発症は 12.2% に上っている。

PRF に関与する因子は多岐にわたるが、敗血症はとくに強いリスク因子である。顆粒球の約 28% は肺に集合しているといわれているが、これは肺の表面積がきわめて広く(テニスコート 1 枚分)きわめて脆弱な膜が外界と接していることから、感染を防御する最前線として見張り役の白血球が監視をしているからである。感染は白血球を活動状態への前準備態勢(priming)に移行させる。好中球は抗原を提示されないと休息モードに入っているが、ひとたび感染すると活性化する。この活性化した白血球が肺に多く存在するために感染による障害は肺に発生しやすくなり、感染に伴い ARDS がなぜ発症するかの説明になる。劇症のインフルエンザによる肺炎などは白血球の活性化に

サイド  
メモ

Zero fluid balance の概念

これまで術中の輸液計画は体重当りの投与速度をもとにしていた。これに基づくと、長時間手術では輸液量がかなりの量になる。手術中に尿として排泄されればよいが、ストレスに伴う抗利尿ホルモンの分泌のため尿産生が少なくなるため投与された輸液は貯留する。貯留した水分が排泄されるには数日かかるため、術後の呼吸障害の原因となる。このため手術中の輸液療法の考え方は、体重増加をもたらさない in-out balance をあまりプラスに傾かせない(zero-fluid balance)ものが提唱され、予後を改善するという報告がみられるようになってきた。この考え方では輸液を制限すると血圧が低めになるためにこの血管収縮薬を併用することになる。すなわち、全身麻酔に伴う血管拡張を容量で補正するのではなく、血管を生理的な収縮の程度に保つことで対応するという考えである。輸血の過量投与とともに輸液の過量投与も予後を左右するので、注意が必要である<sup>17)</sup>。

より活動をはじめ、病原体の除去する以上に自らの生体を攻撃することになるのである。TRALIの発生機序もほぼ同様のものと考えられる<sup>5)</sup>。

### 人工呼吸による術後呼吸障害の発生

術後の呼吸器合併症の原因は、きわめて多くの要素で成り立っている。大きく分けて人工呼吸自身に起因する、いわゆる VILI (Ventilator Induced Lung Injury) と炎症によるものである。器械的な刺激による VILI は炎症も惹起するのでかならずしも両者は区別されるものではない。健康な肺でも、感染やアレルギーといった病理学的な機序を伴わなくとも単なる機械的な刺激だけで障害を受ける。気道内圧が高いことによる barotrauma、肺胞が過伸展されることによる volutrauma、肺胞が不自然に閉じたり開いたりすることによる atelectotrauma と分類されるがこれらは陽圧換気に起因する障害である<sup>6)</sup>。

手術中は、患者を麻酔下におき、しかも手術ができるように不動化するには呼吸運動を止めることになる。そのため、気管チューブを通した陽圧換気による人工呼吸を行うことになる。生理的な呼吸は、横隔膜が下がることにより肺に陰圧がかかる陰圧呼吸で肺胞が膨らんで空気が肺に流入する。この生理的な呼吸と異なる陽圧換気が気道抵抗の弱い肺胞を膨らませ、他の肺胞を圧迫する。また、人工呼吸中の高い酸素濃度は、肺胞虚脱、長時間では線維化を促進するという問題をはらんでいる。手術中は生理的な呼吸形態ではないために動脈血中酸素飽和度を保つため高めの酸素濃度や高い気道内圧が必要となり、それが肺にとって少なからず障害の原因となる。術後も生命維持のための動脈血中酸素濃度の維持が優先されるために、人工呼吸が行われ肺障害を助長することになる。近年は肺保護の考え方が広まり術中から気道内圧の変化 (driving pressure ; 1 回の換気における最高気道内圧と最低気道内圧の差) を少なくし、無理に二酸化炭素を正常値に保つことを第一義に考えないで高二酸化炭素血症を許容する (permissive hypercapnia) などの概念に基づいて VILI の発生をできるだけ抑える呼吸管理法が広まっている。

### 血液製剤を含めた術中因子と術後呼吸障害の関係

手術中は VILI のほかにも呼吸器障害を起こす原因がさまざまに考えられる。たとえば、体外循環は塞栓の原因にもなり、術中の呼吸器障害を起こす因子である。多くの因子のなかでやはり注目されるのは血液製剤の投与である。以前は輸血による呼吸障害の発生機序も塞栓によるものと考えられてきたが、2004 年カナダで開催された TRALI (輸血関連急性肺障害) に関するカンファレンスではじめて TRALI の存在が確認され、血液製剤中に含まれる免疫活性物質である抗白血球抗体やあるいは Lysophosphatidylcholine が肺において炎症反応を引き起こすと考えられるようになった。PRF に及ぼす輸血関連因子の影響を知るために、その他の術中因子も含めて分析した後ろ向き研究 (手術患者以外も含まれている) の結果をみると、敗血症 (オッズ比 24.1) や水分バランス (オッズ比 1.3) と並んで血漿製剤の投与量 (オッズ比 3.4) が有意な因子として抽出されている<sup>7)</sup>。前向き研究でも血漿製剤の投与量は有意な因子 (オッズ比 2.78) であり<sup>8)</sup>、赤血球製剤も 1 単位でも ARDS のリスクが高くなることが報告されており<sup>9)</sup>、輸血自体が PRF への影響の大きな因子であることがわかる。TRALI および TACO の概念が提唱され、その診断基準に従って TRALI や TACO を診断すると、アメリカの大規模研究やわが国での小規模ながらの case-control study では、同程度の発生率 (輸血症例中 TRALI, TACO とともに 6~8%) が示されてきた<sup>8,10)</sup>。とくに TRALI は underreport を懸念して診断基準は PRF のうち広く TRALI の可能性のあるものを拾い集めるものであったため、血漿製剤を投与するような拡大手術を行った症例では、このような高い発生率になったと考えられる。これらの研究では、血液製剤に含まれていた抗白血球抗体の有無と TRALI の関連を検索しているが、かならずしも有意な因子としては抽出されていなかった。しかしその後の詳細な研究により、抗白血球抗体の関与が統計的にも示されるようになった。Toy らは Mayo と UCSF の 47,783 名の輸血患者の調査から TRALI の発症に抗 HLA class II 抗体 (HLA の

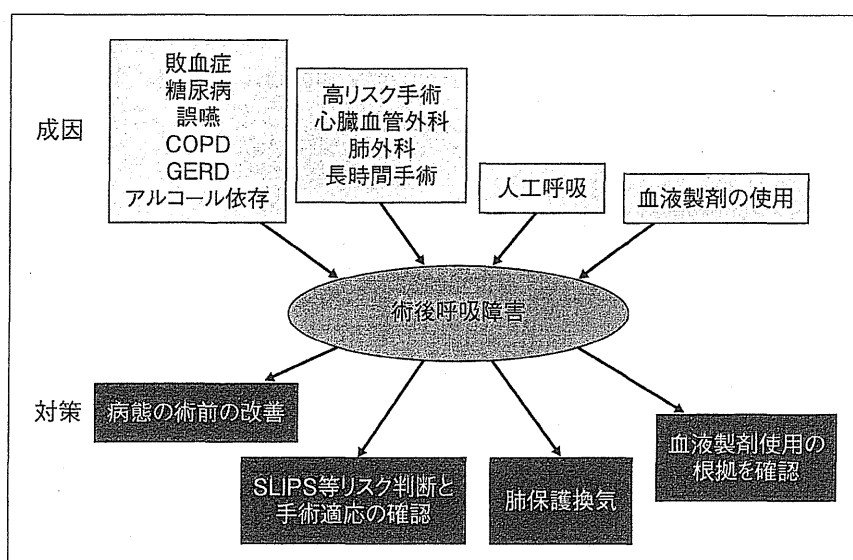


図 1 術後呼吸障害の成因と対策

型が一致したもの)(オッズ比 3.2)と抗 HNA 抗体 (オッズ比 1.71)の関与を確認した<sup>11)</sup>。また、心臓外科手術患者を対象に行われた調査では、抗 HLA-class I, II 抗体あるいは顆粒球抗体のいずれかを含む血液製剤は術後 TRALI の有意な原因因子として示されている<sup>12)</sup>。抗白血球抗体が原因物質であることは、これらの臨床研究をまたずに TRALI という概念が認識された当初から考えられてきた。抗白血球抗体は同種免疫の結果、女性の血液に含まれるものであることから、血漿製剤を男性由来に切り替える試みは早くから行われており、このことにより実際に TRALI の発症が減少していることから、血液製剤に混入した抗白血球抗体が TRALI の病態に関与していることは確実になっていた。臨床統計では敗血症も TRALI 発症に関与する有意な因子であるから、単なる抗白血球抗体の混入に加えた因子の関与が必要であることになる。HLA のタイプを一致させた抗白血球抗体を血液中に投与しても、肺障害は容易には惹起しないことが複数の動物実験で確かめられている。しかし、あらかじめ菌体毒素で前処置をすると TRALI に類似した病態を再現されている。このように two-hit theory を裏づける結果が動物実験からも得られている<sup>13)</sup>。TRALI は感染などによる下地づくりが発症に関与するものと認識されている。

### TACOの発症

手術中は出血を伴うため血液は不足し、同時に体液も不足してくる。そのため出血に対する輸血のほかに体液を補うために輸液も相当量投与される。手術が長引くと輸液量も多くなり、大量輸液による合併症もほかに大きな問題になってくる。とくに体重増加を伴う大量輸液は術後排出されるまで時間がかかり肺も含めた合併症の原因となっている。肺はきわめて薄い膜でできており、肺組織の浮腫はきわめて少量の水分負荷で起こるとされている。テニスコート 1 枚分の表面積をもつ肺の膜は小さいペットボトル 1 本(500 mL)の水の負荷でさえ、薄い膜を通したガス交換ができなくなるといわれている。テニスコートに 500 mL の水を均一に撒くことを想像することは難しいが、自分の胸郭内に 500 mL の水が入ることを考えると納得しやすい。心臓は左心室と右心室が同時に同じ量の血液を駆出することでその間をつないでいる肺に血液が停滞しないようになっている。しかし、もし右室拍出量より左室拍出量がわずかでも少なくなるとその差の血液量が肺に停滞することになる。左心不全に伴う肺水腫の発生機序である。このような肺水腫は過剰な容量負荷でも起こると考えられている。もともと肺水腫は左室と右室の駆出量の差で起こるものであるが、慢性心不全患者に対する水分負荷でも起こることから、輸液過剰が肺水腫を起こすと考えられている。

全体の血管内容量が多くなれば左右差がなくとも肺循環の血液量自身が増えると考えれば理解できる。これがTACOの発症機序と考えられている。

TACOはまだ診断基準は定められていないが、この概念を意識して診断するとICU入室患者のかなりの割合で疑われること報告されている<sup>8)</sup>。Mayoのグループでの916名のなかでも69名7.5%がTACOと疑われ<sup>8)</sup>、大量出血症例82名中7名で85%の発症が観察されている<sup>10)</sup>。

TACOの症例報告は最近増加している<sup>14)</sup>が、多くは症例報告であり、その発症因子を検討した研究はいまだ十分ではない。TACOの診断基準のうち輸血後6時間以内のP/Fの低下というところはTRALIと同様であり、TACOは心拡大、縦隔の拡大、あるいは大量輸血があればTRALIではなく、TACOと診断される<sup>15)</sup>。TRALIであってもこれらの容量負荷の所見があればTACOと診断されているものも少なくないと考えられる。血小板輸血をするような大量出血、大量輸血症例を対象に血液製剤に含まれる免疫活性物質の術後呼吸障害に対する影響を調べた報告では、TRALIの診断基準を満たすものは86例中5例、TACOの診断基準を満たすものは23例であった。ロジスティック回帰分析によるこれらの病態の発症因子を抽出したところ、TRALIの発症因子として血液製剤に含まれていた抗顆粒球抗体が有意な因子(オッズ比13.0)であったが、TACOの発症因子として抗HLA class II抗体(オッズ比18.4)が得られた<sup>16)</sup>。この報告からもTACOと診断されるものはかなりの割合でTRALIを含んでいる可能性が考えられる。

容量負荷による術後の肺水腫は輸血に限ったものではなく、晶質液輸液の大量投与もその原因となる。これまではとくに開腹手術などでは10 mL/kg/hr以上という大量輸液が行われていたが、術後に体重増加をもたらすような輸液管理は合併症の頻度を上げるので、近年は過剰輸液を控える傾向がある(zero-fluid balance)<sup>17)</sup>。出血量が増えた手術では輸血量も輸液量の増えるので、肺

水腫を合併した場合にはどちらが原因であるかどうかは判断が難しくなる。

## まとめ

術後呼吸障害はさまざまな原因で発症する。手術中は患者は痛みに反応しないという非生理的な麻酔下におかれ、人工呼吸など肺には障害を受けやすい不利な状況にさらされる。もともと敗血症などの背景因子があればそのリスクは格段に高くなる。術後の呼吸器障害を防ぐためには術前から術後にかけてそのリスクを把握し、できるかぎりの予防策を講じることになる。血液製剤は免疫学的な機序と容量負荷による物理的な機序で呼吸障害の発生に不利に働く。TRALIとTACOは発症メカニズムは異なるが、臨床では両者を区別するのはときには困難である。術後の呼吸障害の原因にもなることを踏まえ、血液製剤を使用する際はその必要性を十分に検討してから投与したいものである(図1)。

## 文献

- 1) Fernandez-Perez, E. R. et al.: *Thorax*, **64**: 121-127, 2009.
- 2) Gajic, O. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **183**: 462-470, 2011.
- 3) Gupta, H. et al.: *Chest*, **140**: 1207-1215, 2011.
- 4) Kor, D. J. et al.: *Anesthesiology*, **115**: 117-128, 2011.
- 5) 飯島毅彦・他: 臨床麻酔, **31**: 1569-1575, 2007.
- 6) Grichnik, K. P. and Shaw, A.: *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, **22**: 23-30, 2009.
- 7) Rana, R. et al.: *Transfusion.*, **46**: 1478-1483, 2006.
- 8) Gajic, O. et al.: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **176**: 886-891, 2007.
- 9) Gong, M. N. et al.: *Crit. Care Med.*, **33**: 1191-1198, 2005.
- 10) Nakazawa, H. et al.: *Transfusion*, **49**: 2434-241, 2009.
- 11) Toy, P. et al.: *Blood*, **119**: 1757-1767, 2012.
- 12) Vlaar, A. P. et al.: *Blood*, **117**: 4218-4225, 2011.
- 13) Okazaki, H. et al.: *Transfusion*, **54**: 3097-107, 2014.
- 14) Piccin, A. et al.: *Transfusion*, 2014. doi: 10.1111/trf.12965
- 15) Gajic, O. et al.: *Crit. Care Med.*, **34**: S109-S113, 2006.
- 16) Kanai, R. et al.: *Transfus. Med.*, **5**: 344-350, 2013.
- 17) Brandstrup, B. et al.: *Br. J. Anesth.*, **109**: 191-199, 2012.