

Case Report

関節リウマチ，強皮症合併症例に起きた 輸血後急性肺障害

油井直史¹⁾，谷口 顕¹⁾，飯塚秀樹¹⁾，藤田 浩²⁾

¹⁾ 東京都立墨東病院リウマチ膠原病科，²⁾ 同 輸血科

Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in a patient with rheumatoid arthritis and scleroderma

A 62 year-old woman with rheumatoid arthritis and scleroderma was given transfusion due to anemia. Eleven hours after transfusion, she revealed transfusion-related acute lung injury (TRALI). The origin of TRALI might be an presence of anti-granulocyte antibody in the plasma from her. Glucocortico-steroid therapy could rescue her from acute pulmonary edema. Since the serum concentration of surfactant protein D and KL-6 well reflected her respiratory conditions, these markers might be beneficial to clinical monitoring for TRALI. This paper is the first report suggesting the relationship between TRALI and clinical markers such as SP-D and KL-6, and the case with rheumatoid arthritis and scleroderma following TRALI.

Rec.5/15/2003, Acc.7/2/2003, pp291-293

Masashi Yui¹⁾, Ken Taniguchi¹⁾, Hideki Iizuka¹⁾, Hiroshi Fujita²⁾

¹⁾ Division of Rheumatic Disease, Tokyo Metropolitan Bokutou General Hospital,

²⁾ Department of Transfusion Medicine, Tokyo Metropolitan Bokutou General Hospital

Key words 輸血後急性肺障害，非心原性肺浮腫，抗顆粒球抗体

要 約

症例は62歳，女性．輸血歴なし．関節リウマチ，強皮症で通院中．消化管蠕動不全に伴う著しい低栄養，急性循環不全にて入院となった．貧血が著明であり，MAP製剤を輸血したところ，非心原性肺浮腫による呼吸不全が発症した．輸血製剤に抗HLA抗体，抗顆粒球抗体はともに認めなかったが，患者血漿において抗顆粒球抗体は陽性であった．呼吸不全はステロイド治療が著効し軽快し，経時的に測定した血清中のKL-6，surfactant protein-D (SP-D)は比較的病勢を反映し，効果判定に有用であった．本例は輸血による非心原性肺浮腫，輸血後急性肺障害 (transfusion related acute lung injury: TRALI と略す) と考えられた興味深い一例であった．

緒 言

輸血関連急性肺障害 (TRALI) は，輸血後数時間で非心原性急性肺水腫による呼吸困難を呈する重篤な輸血副作用である．約90%の例で輸血用血液に抗HLA抗体，抗顆粒球抗体が検出され，数%で患者血漿にそれらの抗体が検出される．抗体が検出される例では白血球と抗体が

反応し，補体を活性化し，顆粒球が肺毛細血管にて活性化され，放出されたスーパーオキシドアニオン，酵素，ロイコトリエンなどにより血管が拡張，障害され，肺胞内，肺実質に血漿が漏出して発症する¹⁾．今回，輸血後11時間後と発症時間が非典型的ではあるが，TRALIと考えられる呼吸困難を呈した関節リウマチ，強皮症合併症例を経験したので報告する．

症例報告

患 者：62歳，女性

主 訴：摂食困難，嘔気，嘔吐，下腿浮腫

家族歴：特記事項なし

既往歴：胆石（20年前胆摘術施行）

輸血歴：なし

妊娠歴：妊娠，分娩ともに1回のみ

現病歴：1996年10月頃より，多発対称性に関節炎が出現し，X線上特徴的な骨びらん像を認めた．また，徐々に手指，前胸部に皮膚硬化と嚥下困難を自覚し，血清学的には抗核抗体160倍，抗Scl-70陰性，RF789IU/mL，RAHA320倍と異常値を示した．抗セントロメア抗体は陰性だった．



図 1A 入院時胸部X線所見



図 1B TRALI 発症時の胸部X線所見

臨床所見から全身性強皮症，関節リウマチの合併と診断し，ステロイドprednisolone (PSL) 30mgより治療開始，その後漸減し，最近ではPSL 5mg内服中であつた．2002年3月初旬，全身性強皮症に加え，術後性イレウスの疑いにて，当院外科に入院となるが，癒着所見を認めず，保存的に改善したため退院した．しかし退院後も，摂食困難，嘔気，嘔吐，腹痛が再発し，臥床状態となった．2002年3月22日，摂食困難，嘔吐を主訴に当院救急外来を受診し，急性循環不全の疑いにて同日入院となった．

入院時現症：体温 37.1，脈拍 122/分 不整，血圧 80/41mmHg，意識清明で眼瞼結膜に貧血を認める．舌小帯短縮を認める．心音，呼吸音に異常を認めない．腹部に圧痛を認めない．腹部正中に手術痕を認める．四肢に著明な浮腫を認める．全身に皮膚硬化所見と両手指に Raynaud 症状を認める．

入院時検査所見：入院時，著明な低栄養に伴うと思われる低アルブミン血症 (1.4g/dL)，貧血 (Hb 8.1g/dL)，プロトロンビン時間の低下 (PT 66%) を認めた．また，CRP 13.2 mg/dL と上昇を認めた．胸部X線所見では，心拡大，軽度肺うっ血を認め，低栄養に伴う急性循環不全の状態と考えられた (図 1A)．

臨床経過：入院時，心不全由来と思われる軽度の肺野血管陰影の増強を認めたが，室内気で動脈血酸素飽和度は 98% であつた．初期治療として利尿剤を使用し，尿量は十分保たれていた．入院翌日には Hb 6.6g/dL と貧血の進行を認めた．貧血も循環不全の一因と考え，3月25日 (第1病日)，MAP 製剤，2単位 (白血球除去フィルターなし) を輸血したところ，下腿浮腫の改善が認められたが，呼吸困難が出現し，徐々に悪化した．胸部X線上，肺うっ血所見の増強が認められた (図 1B)．同日の心臓超音波検査上，駆出率は 70% で心機能低下は認められなかったため，非

心原性肺水腫，TRALI と診断した．血液ガス分析 (リザーバマスク，15L) にて PaO_2 44.4Torr， PaCO_2 32.2Torr まで低酸素血症が悪化した第2病日，経鼻気管内挿管し人工呼吸器管理となった．気管支肺胞洗浄検査を行った結果，細菌検査では培養，塗沫ともに陰性であつたが，細胞数は $48.5 \times 10^4/\text{ml}$ (好中球 83.7%) であり成人型呼吸窮迫症候群に合致する所見であつた．メチルプレドニゾロン大量パルス療法に引き続き (1000mg/日 $\times$ 3日)，PSL 50mg にて治療したところ，治療が奏効し，血液ガス分析，胸部X線所見とともに改善が認められ，第10病日には抜管に至つた．第11病日には，酸素投与が不要となった．治療期間中，経時的に計測した KL-6，SP-D は比較的病勢を反映し，なかでも SP-D は鋭敏に変化した．第1病日，SP-D 64.8ng/ml であつたが，第8病日には 447ng/ml と上昇，第15病日には 116ng/ml であつた．KL-6 は第1病日 458 U/ml，第12病日 658 U/ml，第19病日 525 U/ml であつた．

今回使用された輸血製剤の抗 HLA 抗体，抗顆粒球抗体はともに陰性であり，患者血清は抗 HLA 抗体陰性，抗顆粒球抗体陽性で，抗 C9 抗体，抗ハプトグロビン抗体も陽性であつた．

考 察

重大な輸血副作用である輸血後急性肺障害 (TRALI) の1例を経験した．TRALI 例の約 90% で輸血製剤に抗 HLA 抗体，抗顆粒球抗体が検出され，5% の例で患者血液に抗 HLA 抗体，抗顆粒球抗体が検出されると言われる¹⁾．製剤，患者血清両方に抗体が検出されないのは，約 5% と言われ，さらに白血球除去フィルターを用いていても発症したという報告もある²⁾．本例においては患者の抗顆粒球抗体が陽性であつた．したがって，今回の TRALI 発症機転については，患者の抗顆粒球抗体と赤血球製剤中白血球との

反応が主なものであると考えられた。しかし、抗顆粒球抗体と患者白血球の抗原抗体反応を活性化する物質が、赤血球製剤内に存在していた可能性も否定はできない³⁾。いずれにしても、赤血球製剤2単位に含まれている白血球由来因子のみで、本症例のように急激かつ重篤な呼吸不全に陥るのだろうかとの疑問は残る。輸血前に強度の貧血と低アルブミン血症および軽度心不全状態の存在が肺血管透過性を亢進させ、TRALIにおけるアレ르기機序によるメカニズムとともに、急性呼吸不全を助長し、顕在化した可能性は考えられる。

本症例において間質性肺炎のマーカーであるSP-DとKL-6を経時的に測定した。その結果、両指標とも、病勢と併行して上昇を示し、特にSP-Dが鋭敏であった。TRALI症例における両マーカーの推移を追った既存の報告はないが、これらのマーカーは間質性肺炎と同様に臨床経過の観察に有用である可能性があり、症例の蓄積を待ちたい^{4,5)}。また、心不全症例での両マーカーの上昇の程度は低いことから非心原性肺水腫の診断に肺動脈楔入圧測定などの血行動態検査、心超音波検査による心機能評価とともに、SP-D、KL-6が有用である可能性が考えられる^{6,7)}。

文 献

- 1) 田所憲治: TRALI .別冊 医学の歩み 輸血の現状と課題, 医歯薬出版, 東京, 2002, pp232-236.
- 2) 藤井康彦: 非溶血性副作用の現状と発生後の輸血方

針. 第10回赤十字シンポジウム 血液と医療の安全性, 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部, 東京, 2002, pp3-8.

- 3) Lenahan SE, Domen RE, Silliman CC, Kingsley CP, Romano PJ: Transfusion-related acute lung injury secondary to biologically active mediators. Arch Pathol Lab Med, 125: 523-526, 2001.
- 4) Greene KE, King TE jr, Kuroki Y, Bucher-Bartelson B, Hunninghake GW, Newman LS, Nagae H, Mason RJ: Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Resp J, 19: 439-446, 2002.
- 5) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K, Kohno N: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med, 165: 378-381, 2002.
- 6) Kamada S, Seo Y, Takahama K: A sandwich enzyme immunoassay for pulmonary surfactant protein D and measurement of its blood levels in drowning victims. Forensic Sci Int, 109: 51-63, 2000.
- 7) Sangha S, Uber PA, Mehra MR: Difficult cases in heart failure: amiodarone lung injury: another heart failure mimic? Congest Heart Fail, 8: 93-96, 2002.