

平成16年9月17日

(照会先)

医薬食品局血液対策課

中山 鋼 (2905)

直通：03-3595-2395

輸血副作用として重い肺障害が存在することが報道されたことについて

1 記事概要

輸血による重い肺障害（輸血関連急性肺障害（TRALI））で死亡例が出ていることが、全国44カ所の旧国立大学の附属病院による調査で分かった。過去5年間に少なくとも3人が亡くなっており、調査した医師は「全国で年に数十人が死亡している可能性がある」と推測している。17日から京都市で開かれる日本血液学会で発表し、実態調査の必要性を訴える予定である。

2 事実関係

調査をまとめた山口大学医学部附属病院輸血部藤井副部長に確認したところ、発表概要と概ね一致しているとのことであった。また、輸血による重い肺障害（輸血関連急性肺障害（TRALI））が存在し、先進各国でも危険性が指摘されていることも事実である。

3 今後の方針

輸血関連急性肺障害（TRALI）を含む「免疫学的な副作用対策の推進」については、本年7月にとりまとめた「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において、「これまでほとんど調査・検討されてこなかった領域であることから、調査研究等による実態把握が必要である」としているところ。

このような状況のもと、本年度の厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業に「免疫学的輸血副作用の実態把握とその対応に関する研究」として申請しているところである。

※ 輸血関連急性肺障害（TRALI）

輸血後4時間以内に発症する副作用で呼吸困難等を示し、死亡率は5%と報告されている。その多くは献血者の血液中の白血球抗体が原因となるが、我が国ではその報告数は少ない。

なお、現在推進している保存前白血球除去が一般化されればTRALIの10%は予防できると言われている。

(3年保存)

血安 第 556 号
平成 16 年 9 月 10 日

各赤十字血液センター所長 様

日本赤十字社 事業局長
(公印省略)

輸血関連急性肺障害 (TRALI) への対応について

輸血関連急性肺障害 (以下、「TRALI」) への対応については、平成 15 年 12 月「TRALI 対応プロジェクト」を中央血液センター医薬情報部に設置し検討を行ってきたところであります。

TRALI についての医療機関への情報提供としては、「赤十字血液センターに報告された輸血関連急性肺障害が疑われる症例」及び「症状が改善・回復した輸血関連急性肺障害が疑われる症例・1997～2002 年」について、輸血情報 (No. 81, 82) として配布しているところであります。

TRALI の原因については、未だ明らかではないものの、輸血製剤中の抗白血球抗体が関与する可能性が考えられていることから、TRALI 症例の検査体制、また、抗白血球抗体が検出された輸血用血液及び献血者に対して、下記により対応することとしたので通知します。

記

1. 抗白血球抗体の検査について

(1) 検査項目及び検査実施施設

TRALI の抗白血球抗体検査については、中央センター、北海道センター、東京都センター、大阪府センターにおいて行うこととしたこと。検査項目としては次のとおりであること。

- ア 抗 HLA クラス I・II 抗体検査
- イ 抗顆粒球抗体検査
- ウ 可能な限りの交差試験

なお、副作用症例の検討・評価は中央血液センター医薬情報部において行うこと。

(2) 検査用検体

検査は患者検体と製剤検体について行う。製剤検体は以下の優先順で確保する。

- ア 当該輸血製剤、セグメント検体またはスクリーニング検査用検体の残り
- イ 同時製造の新鮮凍結血漿あるいは分画原料血漿
- ウ 保管検体

2. 製剤検体から抗白血球抗体が検出された場合の措置について

(1) 措置の通知

措置対象となったものについては、本社から個別に当該血液センターへ通知する。

(2) 抗白血球抗体陽性の同時製造品への措置

ア 医療機関へ供給済みで有効期間内にある場合、情報提供し、未使用の場合は回収すること。

イ センター内在庫の場合、医療機関への出庫を差し止め、当該 FFP を研究用へ転用し、中央血液センター研究部へ送付すること。

(3) TRALI 症例に関与した抗白血球抗体陽性献血者への措置

ア 抗白血球抗体が陽性と判明した献血者について、本社において安全情報入力処理を行う。

※ 該当する抗白血球抗体陽性献血者数は、年間、数人から数十人の範囲であると推定されること。また、製品はすべて減損扱いとなるが製品の出庫を着実に止めることが出来ることから、本措置は暫定的な措置として行うものであること。

イ 本社から通知を受けた当該血液センターは、統一システムの「献血者情報保守処理」の献血者メモ欄に「抗白血球抗体陽性」と入力すること。

※ 献血受付段階で献血申込者照会のメモ欄の「献血」に「*」が表示され、クリックすると「抗白血球抗体陽性」の情報が判明するので PC→PPP 採血への変更が可能であること。(別添参照)

なお、採血血液は研究用へ転用し、中央血液センター研究部へ送付すること。

3. その他

(1) 抗白血球抗体の有無にかかわらず、TRALI 症例に関与した献血者の情報は、中央センター医薬情報部においてデータベース化されること。

(2) 上記「1.」から「2.」の措置等については、本年9月21日(火)から実施すること。また、措置の詳細等については別途血液安全課及び中央センター医薬情報部から連絡される予定であること。

(3) TRALI への対応については、今後、「採血方法の選択」、「製造する製品の指定」など、統一システムにおける新たなプログラムを導入する予定であること。

輸血情報

【輸血関連急性肺障害にご注意ください】

輸血関連急性肺障害 (TRALI : Transfusion-Related Acute Lung Injury) は、輸血後数時間以内に非心原性の急激な肺水腫による呼吸困難を呈することで特徴づけられる重篤な輸血副作用です。米国における輸血関連死亡症例報告の中で3番目に多い死亡原因であることから、米国食品医薬品局 (FDA : Food and Drug Administration) は2001年8月、TRALIに関する警告をドクターレターにより全米に発しました¹⁾。輸血開始後に急激な呼吸障害があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、胸部X線撮影等の検査を行うとともに呼吸管理等の適切な処置を行ってください。

輸血関連急性肺障害 (TRALI : Transfusion-Related Acute Lung Injury)

輸血後の呼吸障害については1950年代から報告されていましたが、その中の一部についてTRALIという病態が定義づけられたのは1980年代になってからです^{2) 3)}。日本赤十字社では1998年から、輸血用血液の添付文書に重大な副作用としてTRALIを記載しています。TRALIは、発症時に適切な処置が行われないと死亡につながる危険性のある重篤な非溶血性輸血副作用ですが、心原性肺水腫、過量輸液・輸血、肺炎、誤嚥、敗血症、ARDS (急性呼吸窮迫症候群) 等と診断される可能性があり、十分な注意が必要です。

病態・鑑別

輸血開始後数時間以内 (1～6時間以内、多くは2時間以内) に激しい呼吸困難を呈します。胸部X線像に両側性肺水腫に伴う所見が認められ、低酸素血症 (動脈血酸素分圧 30～50mmHg 程度) を示します。多くの症例で湿性ラ音が聴取され、呼吸困難に伴う頻脈、発熱、重篤な場合は血圧低下も起こすと言われています。

- ◆ TRALIは ➡ 循環負荷等の心臓に由来する場合と異なり
- ・胸部X線像に心陰影拡大はみられません。
 - ・中心静脈圧 (CVP) は正常で、肺動脈楔入圧 (PAWP) も正常か低値を示します。

- ◆ TRALIは ➡ ARDSと病態は似ていますが
- ・呼吸管理等の適切な処置により、約80%の患者では症状が発現してから48～96時間以内に臨床症状の改善がみられます。



TRALI発症時の胸部X線像⁴⁾

◎TRALI診断の診察・検査項目

- ◆胸部X線
- ◆胸部聴診
- ◆血液ガス (特に動脈血酸素分圧、または、飽和度)
- ◆中心静脈圧 (CVP) ・肺動脈楔入圧 (PAWP)
- ◆バイタルサイン (特に、発熱の有無・血圧の変化)

原因

抗白血球抗体 (抗HLA抗体、抗顆粒球抗体) と白血球との抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球が肺の毛細血管に損傷を与えることでTRALIが発症すると推測されていますが、詳細な機序については解明されていません⁵⁾。

なお、多くの場合は輸血用血液に抗白血球抗体が検出されますが、患者血液中に検出される場合もあります。

治 療

輸血開始後に急激な呼吸障害があらわれた場合には、直ちに輸血を中止(ラインは確保)して呼吸管理を行います。

- ◀呼吸管理・酸素療法
 - ▶ ほぼ全例で酸素ガスの吸入が必要となります。
 - ・ 呼気終末陽圧(PEEP: positive end-expiratory pressure)呼吸療法
 - ▶ 約70%の症例でPEEPによる人工呼吸装置の使用が必要となります。

- ◀薬物治療・副腎皮質ステロイド剤
 - ▶ 血管透過性亢進の改善をおもな目的として投与します。
 - ・ 昇圧剤
 - ▶ 重篤で低血圧を起こしている場合に投与します。

※TRALIでは循環血液量が過剰状態にないことから、利尿剤の投与は効果がないだけでなく有害であるとの報告もあります⁶⁾。

発症頻度

◆発症率*: 輸血バッグ数の0.01~0.04%^{3) 7) 8) 9)}

◆死亡率: 発症例の6~10%^{9) 10)}

*報告により発症率に差があるのは、TRALIが、心原性肺水腫、過量輸液・輸血、肺炎、誤嚥、敗血症、ARDS等の診断のもとに見逃されている可能性があることによるものと推察されています。

TRALIが疑われる症例が発生した場合には直ちに赤十字血液センター医薬情報担当者までご連絡ください。また、原因究明のために、使用された製剤バッグ、患者さんの検体(輸血前・輸血後)、さらに、臨床検査関連情報等のご提供をお願いします。

■参考文献

- 1) FDA-CBER; Transfusion Related Acute Lung Injury. Letter-August 13, 2001 and see Letter-October 19, 2001.
- 2) Barnard RD; Indiscriminate transfusion: a critique of case reports illustrating hypersensitivity reactions. NY State J Med. 1, 2399-2402, 1951.
- 3) Popovsky MA, et al.; Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies. Am Rev Respir Dis, 128, 185-189, 1983.
- 4) 高橋直樹, 他; 血小板製剤中の抗顆粒球抗体により重篤な急性肺障害を発症した1例. 臨床血液, 41, 238-239, 2000.
- 5) Popovsky MA; Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI). Transfusion Reactions 2nd Ed (ed. by Popovsky MA). AABB Press, Bethesda, 2001, pp155-170.
- 6) Levy GJ, et al.; Transfusion-associated noncardiogenic pulmonary edema. Report of a case and a warning regarding treatment. Transfusion, 26, 278-281, 1986.
- 7) Weber JG, et al.; What is the incidence of perioperative transfusion-related acute lung injury?. Anesthesiology, 82, 789, 1995.
- 8) Pineda AA, et al.; Hemolytic transfusion reaction. Recent experience in a large blood bank. Mayo Clin Proc, 53, 378-390, 1978.
- 9) Popovsky MA, Moore SB; Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. Transfusion, 25, 573-577, 1985.
- 10) Engelfriet CP, Reesink HW; Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Vox Sang, 81, 269-283, 2001.

日本赤十字社中央血液センター 医薬情報部
〒105-0011 東京都港区芝公園二丁目4番1号 秀和芝パークビルB館14階
TEL:03-5733-8226 FAX:03-5733-8235
※住所、電話番号、FAX番号が変わりました。

■お問い合わせ