横須賀共済病院内科

佐藤康弘◇ 館 治彦 高山重光 宮原康弘 青柳愛孝

稲田美保恵 三浦溥太郎 是永 正義 金山正明

横須賀共済病院検査科 大平美香子

概要 症例. 47才, 女性. 主訴: 呼吸困難, 発熱. 既往歴: 妊娠歴2回, 流産・輸血歴(-). 現病歴: 昭和59年8月20日婦人科入院中に施行した輸血中に呼吸困難, 起座呼吸, 発熱が出現したため内科転科となった. 転科後経過: 急速な症状の発現, スリガラス様胸部X線像, 湿性ラ音などより急性肺水腫と診断し, 挿管下に呼吸, 循環管理, ステロイド投与を行なったところ短時間で症状は軽快した. 本患者血清中にはリンパ球細胞毒試験で供血者4人中3人, および夫と次子に対する抗白血球抗体が存在し, B7, BW61, BW48に対する抗体があると判明した. 本症例では過去の輸血歴はなく, 妊娠に伴い出現した抗HLA抗体により生じた急性肺水腫と考えられた.

[日内会誌 76:1424~1428, 1987]

はじめに

輸血副作用は輸血総数の約5%におよぶと考えられるが, 大部分は発熱程度の軽微な症状であり, 機械呼吸を必要とするような副作用を呈することはまれである. 今回, 我々は輸血中に生じ, 患者血清中に存在する抗human leukocyte antigen (以下HLA) 抗体が原因と考えられる重篤な非心原性肺水腫の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例: 47才, 女性, 主婦.

主訴: 呼吸困難, 発熱.

家族歴: 特記することはない.

既往歴: 30才頃から心拡大を指摘されているが, 特に精査は受けていない. 37才, 胆嚢摘除術. 妊娠歴は2回, 輸血歴はない.

現病歴・転科時現症: 昭和59年8月, 生理出血増加, 易疲労感を自覚して当院婦人科を受診し,

子宮筋腫, 小球性低色素性貧血を指摘され同月4日に入院となった. 貧血に対し鉄剤を投与するとともに9日に保存血2バックを輸血したところ, 眼瞼浮腫が出現したが無処置で軽快した. 20日16時より濃厚赤血球, 冷凍血漿各1バックを輸血中17時40分頃, 急速に呼吸困難, 頻脈, 冷汗が出現した. 症状発現5分後の血圧は触診で160mmHg, 心拍数は150~160/分であった. 19時内科転科となったが, 転科時, 血圧は158/80, 脈拍数157/分, 呼吸数34/分と頻脈, 頻呼吸を認めるとともに泡沫様の痰の喀出がみられた. 聴診上, 心音は減弱し, 両肺野に湿性ラ音を聴取したが頸静脈怒張を認めなかった. 腹部では胆嚢摘除後の手術創があり, 四肢に浮腫は認めなかった.

婦人科入院時の胸部レントゲン線写真では肥満によると思われる横隔膜の挙上とCTR 62%の心拡大を認めた(図1).

症状発現後約15分後のportable写真では, 両肺

[昭和61年9月22日受稿] 本論文の要旨は第345回日本内科学会関東地方会(昭和60年3月9日)において報告した.
A case of acute pulmonary edema due to anti-human leukocyte antigen antibody reaction.
Yasuhiro SATOH, Haruhiko TACHI, Sigemitsu TAKAYAMA, Yasuhiro MIYAHARA, Yoshitaka AOYAGI, Mihoe INADA, Hirotarō MIURA, Masayoshi KORENAGA, Masaaki KANAYAMA and Mikako OOHIRA*, Department of Internal Medicine and *Laboratory Center, Yokosuka Kyosai Hospital

図 1. 昭和59年 8 月 5 日 胸部X線像

図 2. 昭和59年 8 月 20 日 胸部X線像

野とも血管影が均等に不鮮明となりスリガラス様の陰影をしめしたが、心陰影の有意の変化は認められなかった(図2)。

婦人科入院時の異常検査成績は鉄欠乏と考えられる小球性低色素性貧血と白血球増加、胆道系酵素の上昇、低蛋白血症であった(表1)。白血球増加、胆道系酵素上昇は抗生物質の投与により正常化し胆管系の炎症と考えられた(図3)。転科時の動脈血ガス分析では FIO_2 0.5で pH 7.020, Pco_2 75.7, Po_2 81.1 HCO_3^- 18.4, $\text{BE}-12.4$ と呼吸性アシドーシス+代謝性アシドーシスを示した。末梢血検査、血液生化学検査では、白血球、赤血球、血小板とも増加し、総蛋白の上昇を認めた(表2, 図3)。

表 1. 婦人科入院時検査成績

血 算	血液生化学
白血球	LDH 338 U/l
赤血球	γ -GTP 123 U/l
Hb	GOT 20 U/l
Hct	GPT 15 U/l
MCV	T. Bil 0.8 U/l
MCH	Al-P 771 U/l
MCHC	ナトリウム 138 mEq/l
血 清	カリウム 3.9 mEq/l
CRP	クロール 105 mEq/l
	総たんぱく 5.9 g/dl
	alb. 40.6 %
	glob. α_1 10.0
	α_2 18.3
	β 10.7
	γ 14.4

図 3. 臨床経過

以上の経過より、急性肺水腫と診断し、強心配糖体、利尿薬を投与するとともに、気管内挿管による機械呼吸を施行したうえ、Swan-Ganz catheterを留置して循環管理を行ない、肺線維化の予防としてステロイド投与を行なった。心機能に関してはcatheter挿入時より、肺動脈楔入圧(11) mmHg, 心係数 2.7 l/min/m^2 とForresterのI群であった。同日23時頃より Po_2 , Pco_2 は改善し始め、心拍数も正常化し、体温は翌朝に 38.0°C に達したが1日で下熱した。以上の臨床症状は約2日

表2. 転科時検査成績

血算		血液生化学	
白血球	28,900/mm ³	LDH	409 U/l
分画 Myelo.	1 St. 71	GOT	23 U/l
Seg.	22 Eo. 0	GPT	14 U/l
Ba.	0 Ly. 6	CPK	43 IU/l
赤血球	441×10 ³ /mm ³	MB (CK)	4 U/l
Hb	12.6 g/dl	T. Bil	0.7 mg/dl
Hct	40.0 %	BUN	13 mg/dl
血小板	67.5×10 ³ /mm ³	クレアチニン	1.1 mg/dl
動脈血ガス分析		ナトリウム	139 mEq/l
pH	7.020	カリウム	4.2 mEq/l
Pco ₂	75.7 torr	クロール	101 mEq/l
PO ₂	81.1 torr	総たんぱく	8.8 g/dl
HCO ₃	18.4 mM/l		
BE	-12.4 mEq/l		

表3. 血清学的検査

血液型	IgG	955mg/dl
ABO式 B型	IgA	156mg/dl
Rh式 Rh(+)	IgM	126mg/dl
CCDee	IgD	<2mg/dl
抗体スクリーニング	IgE	516U/ml
食塩水法 陰性	ハプトグロビン	357mg/dl
プロメリン法 陰性	抗IgA抗体 (間接赤血球凝集法)	
クームス法 陰性	抗α	抗体 (-)
アルブミン法 陰性	抗α ₁	抗体 (-)
抗血小板 (-)	抗α ₂	抗体 (-)
(混合受身凝集法)	抗A ₂ m(1)	抗体 (-)
抗白血球抗体 (-)		
(凝集法)		
交差適合試験		
保存血, 濃厚赤血球: 主, 副とも陰性		
凍結血漿: 副 陰性		

で消失し, 23日には抜管が可能となったが, 白血球増加, 異常レントゲン線影は約1週間持続した。

また, 高度のアシドーシスはPco₂の低下とともに改善し, overcompensationの時期をへて正常化した(図3)。症状改善後, 心エコー図法などにて精査したが器質的な心疾患の存在を認めるには至らなかった。

交差適合試験では, 主・副とも陰性で不規則抗体も証明されなかった。また, 患者血清中のハプトグロビン値, IgAは正常範囲内にあり, subclassまで含めた抗IgA抗体は陰性であった(表3)。混合受身凝集法による抗血小板抗体, 凝集法による抗白血球抗体は陰性であったが(表3), 患者およ

表4. HLA matching (LCT)

serum \ cell	患者	供血者1	供血者2	供血者3	供血者4
患者	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)
供血者1(保存血)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
供血者2(保存血)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
供血者3(濃厚赤血球)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
供血者4(凍結血漿)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

□ 自己対照

判定基準

$$\frac{\text{死んだリンパ球数}}{\text{死んだリンパ球数} + \text{生きているリンパ球数}} \times 100 \rightarrow$$

$\begin{cases} >50\% \text{—陽性 (+)} \\ 10\sim50\% \text{—弱陽性 (±)} \\ 0\sim10\% \text{—陰性 (-)} \end{cases}$

表5. HLA matching

serum \ cell	患者	夫	長男	次男
患者	(-)	(+)	(-)	(+)
夫	(-)	(-)	(-)	(-)
長男	(-)	(-)	(-)	(-)
次男	(-)	(-)	(-)	(-)

□ 自己対照

HLA型

び供血者の血清, リンパ球を用いたより感度の高いリンパ球細胞毒試験²⁾ (lymphocyte-toxicity test以下LCT) では患者血清中に供血者2以外の3人のリンパ球に反応する抗白血球抗体の存在が推測された(表4)。家族間のmatchingでも, 夫と次子に対する抗体を有しており(表5), 既知抗原を用いて検討を行なったところ患者血清中にB7, BW60, BW61, B48に対して16倍(9月26日血清)および8倍(10月11日血清)の抗体価を有する抗HLA抗体が存在した。また, 9月26日の血

[illegible]

考 案

一般に急性肺水腫の原因としては循環負荷により毛細管圧上昇が一時的原因となって生じる心原性の肺水腫³⁾が第一にあげられるが、中毒性物質の吸入などによる物理的損傷や何らかの免疫学的機序による透過性の亢進、神経原性肺水腫⁴⁾、高地肺水腫⁵⁾、reperfusion肺水腫⁶⁾によるものなど様々な原因で生じることが知られている。心不全に起因する肺水腫、大量輸液・輸血により生じる肺水腫は心原性肺水腫の代表例であり、輸血の安全速度は2ml/kg/h⁷⁾あるいは1ml/pound/h⁸⁾、輸液のそれは5ml/kg/h、総量200ml/kg⁹⁾と考えられている。今回の我々の症例では、約45分で濃厚赤血球1バックを輸血しており、輸血の安全速度を越えており、循環負荷の関与の可能性も完全には否定出来ない。しかし輸血総量が300mlであり、肺動脈楔入圧も正常で、その後の精査でも器質的心疾患が認められなかったことより循環負荷に起因する肺水腫とは考えにくく、8月9日の輸血で眼瞼浮腫が出現したこと、20日の症状に発熱を認めたこ

本症例では、起座呼吸、泡沫様痰、頻呼吸、頻脈と肺水腫に特徴的な症状を示したが、発症直後の収縮期血圧が160mmHgあり、白血球減少がみられず、1週間も白血球増加が持続した点は他の報告例と異なる。しかしながら、Brittinghamらの報告¹¹⁾では一過性の白血球減少後に白血球増加を、Wardらの報告例¹³⁾でも1例では白血球増加(15150から24500/mm³)とともに血圧の上昇(120/80から160/90mmHg)を経験している。

抗白血球抗体は獲得抗体であるために頻回輸血者、多産婦に出現率が高くなる²⁰⁾。本症例では以前の輸血歴はなく、抗体獲得は妊娠時と考えられる。

が、HLAのhaplotypeより長男との不適合はなく、次男出産時に出現したと考えられる。抗白血球抗体が妊娠後22年持続したという報告例¹⁴⁾や、抗白血球抗体陽性者で輸血により抗体価が高くなるとの報告例²¹⁾もあり、本症例でも1回目の輸血に比べて2回目に重篤な症状を示したこと、また、抗体価が16倍、8倍と経時的に低下したことより、以前より低値で存在した抗HLA抗体価が1回目の輸血を契機に上昇したところに2回目の輸血を受け、重篤な急性肺水腫を生じたと考えられる。

まとめ

1) 輸血中に生じた重篤な急性肺水腫の1例を報告した。

2) 原因としては妊娠により獲得した抗HLA抗体の関与が考えられた。

謝辞：最後にLCT、HLA型、抗HLA抗体の検出、同定に御尽力いただいた神奈川県血液センターの横田敏和先生ならびに抗HLA抗体の検討をお願いした都立駒込病院の清水勝先生に感謝いたします。

文 献

- 川越裕也：輸血の副作用。輸血管理，織田敏次，他編，永井書店，大阪，1981，p233.
- 荒木千枝子，十字猛夫：抗白血球抗体検査法，日本臨床春季臨時増刊号 42：1499，1984.
- 小林不律，他：大量出血に伴う急速大量輸血，輸液により発生した肺水腫の1例，日歯麻酔学誌 7：74，1979.
- Weisman SJ：Edema and congestion of the lungs resulting from intracranial hemorrhage. Surgery 6：722，1939.
- Houston CS：Acute pulmoanry edema of high altitude. New Engl J Med 263：478，1960.
- Steckel RJ：Unilateral pulmoanry edema after pneumothorax. New Engl J Med 289：621，1973.
- 川越裕也：輸血の副作用，メディコピア 8，山中学，他編，富士臓器株式会社出版部，東京，1982，p146.
- Duke M, et al：Hemodynamic effects of blood transfusion in chronic anemia. New Engl J Med 271：975，1964.
- 高折益彦：術中大量輸血とその限界，麻酔 19：921，1970.
- Barnard RD：Indiscriminate transfusion：A critique of case reports illustrating hypersensitivity reaction. NY State J Med 51：2399，1951.
- Brittingham TE：Immunologic studies on leukocytes. Vox Sang 2：242，1957.
- Philipps E, Fleischner FG：Pulmoanry edema in the course of a blood transfusion without overloading the circulation. Dis Chest 50：619，1966.
- Ward HN：Pulmoary infiltrates associated with leukoagglutinin transfusion reaction. Ann Intern Med 73：689，1970.
- Thompson JS, et al：Pulmonary “hypersensitivity” reactions induced by transfusion of non-HLA leukoagglutinins. New Engl J Med 284：1120，1971.
- Kernoff PBA, et al：Severe allergic edema after plasma transfusion. Brit Haematology 23：777，1972.
- Wolf CFW, Canale VC：Fatal pulmonary hypersensitivity reaction to HLA incompatible blood transfusion：Report of a case and review of the literature. Transfusion 16：135，1975.
- Andrews AT, et al：Transfusion reaction with pulmoanry infiltration associated with HLA-specific leukocyte antibodies. Amer J Clin Pathol 66：483，1976.
- Fudenberg HH, et al：Human antibodies. Immunochemistry 5：203，1968.
- 加藤俊明，他：抗ハプトグロビン抗体が原因と思われる輸血副作用の1症例，第30回輸血学会総会抄録集，1982，p89.
- Jensen KG：Leukocyte antibodies in serums of pregnant woman serology and clinic II. Vox Sang 9：315，1964.
- Perkins HA, et al：Nonhemolytic febrile transfusion reaction. Vox Sang 11：578，1966.