

5. 採血された赤血球成分 (表-4) : 採血量は MAP 液を加えて 452ml±5ml で、採血直後の赤血球成分の赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値はそれぞれ $2.69 \pm 0.15 \times 10^{12}$ 、 $54.9 \pm 2.9\%$ 、 $19.1 \pm 0.8 \text{g/dl}$ で、白血球数が $1.74 \pm 0.82 \times 10^9$ であった。また、遊離ヘモグロビンが、CCS と trima で差が認められるものの、どちらも 400ml 全血献血由来の製剤と比較して明らかに高値を示していた。

考察:採血操作は血小板や血漿のアフエレンシス同様、比較的簡単である。CCS では、献血者から抜針後に MAP 液を採血バッグ内に添加するために数分の時間が必要。この操作は自動的に行われるが、trima では、採血バッグに付属したチューブを MAP 液にスパイクして採取赤血球に添加しなくてはならない。今回はすべて献血者が男性であったので、体外血液量も

表-4 採血直後の採取赤血球成分 (製品検査)

	平均	標準偏差
容量 (ml)	452	5
Ht(%)	54.9	2.9
Hb(g/dl)	19.1	0.8
総赤血球数 ($\times 10^{12}$)	2.69	0.15
総白血球数 ($\times 10^9$)	1.74	0.82
総血小板数 ($\times 10^{10}$)	1.06	0.46
遊離 Hb(mg/dl)	63.8	25.8

血小板や血漿成分採血に比較して少なかった (表-2)。高単位の赤血球採血の場合、ヘモグロビン値が十分であれば、普通の体格の男性献血者からの 3 単位赤血球の採血は安全に行う事が出来ると思われる。献血者の赤血球等の回復状況についてはすべての結果がでてから検討する必要がある。

研究報告書
血小板輸血の実態調査、免疫グロブリンの使用状況調査および
赤血球アフェレシスの検討

分担研究者 都立駒込病院 輸血科 比留間 潔
研究協力者 都立駒込病院 輸血科 奥山 美樹、山本 恵美

【目的】血小板濃厚液（PC）の使用基準の改定、静注用免疫グロブリン（IVIg）の使用基準の設定は血液製剤の適正使用を推進する上で今後の課題である。そこで、当院のPC輸血時のトリガー値、およびIVIgの使用状況を調査した。また、効率のよい献血を推進する上で有用性が高い赤血球成分採血（赤血球アフェレシス）の可能性を検討した。

【方法】1. 当院における平成13年4月から6月までの連続50症例の血小板輸血症例のトリガー値を調査し解析した。輸血を行う根拠となる血小板トリガー値は輸血当日の輸血前の血小板数としたが、当日血小板数がない場合は輸血前日の血小板数とした。2. 平成13年4～6月の3ヵ月間にIVIgが使用された症例を調査し、手術後の投与例についてより詳細に検討した。3. 体重60kg以上の男性健常人6名から血液成分分離装置Trima（Gambro）を用い3単位相当の赤血球を採血した。採血条件は採血量を290mLとし、ACD液10mLを加え濃厚赤血球として容量300mL、Ht 80%に設定した。供血者の採血前後の血液検査を行い、有害事象を調査した。採取物にMAP液138mLを加え、MAP液添加赤血球濃厚液（RC-MAP）とし、その性状を検討した。

【結果および考察】1. PC輸血時の血小板トリガー値：解析症例49例、総輸血回数249回、総輸血単位数2620単位、症例あたりの単位数は53.5単位であった。1回のPCの単位数は10単位が最も多く（90.0%）、曜日別使用状況は月、水、金曜日に多い傾向があった。全体で当日平均トリガー値は1.6万/ μ L、前日平均トリガー値は2.3万/ μ Lであった。当日トリガー値2万/ μ L以下は58.0%、前日トリガー値2万/ μ L以下は76.2%。概ね適切なトリガー値であったが、まだ、PC輸血量は節約できる可能性があるものと思われた。2. IVIgの使用状況調査：対象症例は38例、平均年齢45.7歳、造血幹細胞移植症例が最も多く19例、川崎病、ギランバレー（GB）症候群などの非感染症例は6例であった。手術症例は15例（39.5%）で、そのうち9例が詳細に検討できた。PS3以上が5例で、腹腔内膿瘍、膿胸、汎発性腹膜炎、髄膜炎など重篤な感染症を併発している症例が多かった。IVIgの投与量は平均13.6gで、全例、抗生物質も併用されていた。白血球数は平均15011.1/ μ L、CRPは平均15.2mg/dL。9例中5例が改善したが、3例が1ヶ月以内に死亡した。ただし、IVIgがこれらの感染症に効果があったか否かの判断は困難である。3. 赤血球アフェレシスの検討：供血者年齢の循環血液量は平均4690.3mL（4160.0-5094.0）、最大体外循環血液量は520mL、循環血液量に対する比率は10.2-12.5%であった。血管迷走神経反射はなし。2名が採取中に口唇の違和感を訴え、3名が採血数日後に疲労感を感じた。調整したRC-MAPは、容量438mL、Htは平均47.2%、赤血球量は平均206.5mL、Hbは平均71.0g/bagであった。結果的には通常の3単位より少量であった。供血者のHb（g/dL）は採血前後で15.7 \pm 0.8から13.3 \pm 0.7に低下し、その差は2.4 \pm 0.4であり、採血後28日でも1.0 \pm 1.0g/dLの差があった。採血に伴う副作用は許容範囲と思われ、採血後のHb値の低下をどのくらいまで許容するかが問題と思われる。

A. 目的

1. 血小板濃厚液（PC）輸血のトリガー値の調査

PC輸血を行う際の血小板数（トリガー値）は、血小板減少による出血の予防のためには欧米では1万/ μL とされているが、我が国では2万/ μL が一般的である。今後、我が国におけるPC輸血トリガー値を再考するためにも、その実態を明らかにする必要がある。そこで、今回、都立駒込病院のPC輸血を調査し、実際のトリガー値を評価した。

2. 静注用免疫グロブリン（IVIg）の使用状況調査

IVIgは主に重症感染症、免疫性疾患を対象に用いられるが、重症感染症の定義は必ずしも明確ではない。そこで、駒込病院におけるIVIgの使用状況を調査し、患者背景、感染症の内容を評価した。

3. 赤血球アフェレシスの検討

血液成分分離装置による赤血球成分採血（赤血球アフェレシス）では、赤血球以外の成分は採取しないのでより大量の赤血球を採取できる可能性があり、実際にアメリカではすでに実行されている。我が国においても効率のよい献血を推進する上で赤血球アフェレシスの可能性を検討することは意義がある。今回、血液成分分離装置を用い、3単位赤血球採血を試みその有用性につき検討した。

B. 方法

1. PC輸血時の血小板トリガー値の調査

駒込病院における平成13年4月から6月までの連続50症例の血小板輸血症例のトリガー値を調査した。調査項目は疾患、化学療法の有無、造血幹細胞移植の有無、手術の有無、1回のPCの単位数、輸血された曜日などである。輸血を行う根拠となる血小板トリガー値は輸血当日の輸血前の値としたが、当日の血小板値がない場合は、輸血前日の血小板数値とした。

2. IVIgの使用状況調査

駒込病院において平成13年4～6月の3ヵ月間に

IVIgが使用された症例を調査した。その中で、手術後の投与例についてより詳細に検討した。

3. 赤血球アフェレシスの検討

血液成分分離装置はTrima（Gambro）を用いた。供血者として体重60kg以上の男性健常人6名を選択した。供血者全員に赤血球成分採血に関する説明を行い、文書による同意を得た。

Trimaの採血条件は最終採血量を290mLとし、ACD液10mLを加え濃厚赤血球として容量300mL、Ht 80%になるように設定した。この濃厚赤血球にMAP液138mLを添加し4℃に保存した。

採血に際し生理食塩液などの補液は行わなかった。また、採血後は鉄剤を投与していない。

供血者の採血前後の血液検査（血液算定、生化学、フェリチンなど）を行い、有害事象を調査した。調整したMAP液添加赤血球濃厚液（RC-MAP）の性状（血液算定検査、赤血球形態など）を調査した。なお、今回の集計では、RC-MAPの血液算定検査結果、および採血後28日までの供血者の血液算定検査の結果と有害事象についてまとめた。

C. 結果

1. PC輸血時の血小板トリガー値

表1に当院における血小板輸血状況およびトリガー検査の実行状況についてまとめた。小児患者の1例を除いたため解析症例は49例となった。総輸血回数249回、総輸血単位数2620単位であった。症例あたりの単位数は53.5単位と、同様の調査を行った他7施設（平均値80.5単位）の中で最も少なかった。1回のPCの単位数は10単位が最も多く90.0%を占めた。曜日別の使用状況は月、水、金に多い傾向があった。

トリガー値の検査は当日の実行率で72.7%、前日も含めれば96.4%であった。したがって、27.3%の血小板輸血においては輸血当日の血小板値を検査していないことが明らかになった。

表2に血小板輸血トリガー値の調査成績を疾患別にまとめた。全体では当日の平均トリガー値は1.6万/ μ L、前日の平均トリガー値は2.3万/ μ Lであった。

血液疾患、造血幹細胞移植に関してはトリガー値はほぼ同様であり、造血幹細胞移植という理由でトリガー値が高くなることはなかった。化学療法を行わない再生不良性貧血や骨髓異形成症候群（MDS）ではトリガー値（前日3.3万/ μ L、当日5.8万/ μ L）が高かったが症例数が少なく評価はしにくかった。固形がん症例は8例ではあるが、トリガー値が高い傾向にあった。

トリガー値を1万/ μ L以下、1万/ μ Lから1.5万/ μ L以下、1.5万/ μ Lから2万/ μ L以下、2万/ μ Lから3万/ μ L以下、3万/ μ Lより高い場合に分け頻度を計算し、そのヒストグラムは図1に示した。全体で見ると、当日トリガー値は累積で1万/ μ L以下が33.7%、1.5万/ μ L以下が47.0%、2万/ μ L以下が58.0%であり、前日トリガー値は1万/ μ L以下が37.3%、1.5万/ μ L以下が57.6%、2万/ μ L以下が76.2%であった。

血液疾患、造血幹細胞移植および全体で、トリガー値1万/ μ L以下が最も多かった。

2. IVIGの使用状況調査

駒込病院において平成13年4～6月の3ヵ月間で、38例に対するべ47回のIVIGが使用されていた（表3）。男性19例、女性19例。年齢は平均45.7歳であった。基礎疾患は造血幹細胞移植が最も多く19例（50%）、川崎病、ギランバレー（GB）症候群などの非感染症例は6例（16%）であった。手術症例は15例（39.5%）で、脳外科の手術例が5例含まれていた。IVIGの投与量は1人当たり、1回あたりそれぞれで22.6g、18.3gであった。

手術症例15例のうち診療録を調査できた9例につき、その結果を表4にまとめた。手術部位以外に感染巣が明確でない症例が2例あった。いずれも、明

らかなウイルス感染はなく、敗血症と診断された症例もなかった。ただし、全身状態はPS3以上が5例で、腹腔内膿瘍、膿胸、汎発性腹膜炎、髄膜炎など重篤な感染症を併発している症例が多かった。37℃以上の発熱は6例に認められていたが、3例では37℃未満であった。IVIGの投与量は平均13.6g（12.5-17.5）で、手術日に投与された例が9例中4例であった。全例、抗生物質も併用されていた。白血球数は平均15011.1/ μ L、CRPは平均15.2mg/dLと高値であった。IgGは全例で測定されていなかった。予後に関しては9例中5例に改善を認めたものの、3例が1ヶ月以内に死亡していた。

3. 赤血球アフェレシスの検討

6名の供血者に関する情報を表5に示した。年齢は平均39歳（22-48）、身長は平均171.7cm（162.0-180.0）、体重は平均69.0kg（62.0-78.0）、循環血液量は平均4690.3mL（4160.0-5094.0）であった。全例、平成14年3月4日に赤血球成分採血を行った。体外循環血液量は採取物以外で230mL、採取物が最終段階で290mLになるので最大体外循環血液量は一律に520mLである。循環血液量に対する比率は10.2-12.5%であった。また、採取血液量の循環血液量に対する比率は5.7-7.0%であった。

採取中の有害事象としては2名が口唇の違和感を訴えたがカルシウム剤や補液などの処置は全く行わず速やかに軽快した。血管迷走神経反射（VVR）は生じなかった。採血1週後の問診時に3名が採血数日後に疲労感を感じ約1日間持続したと訴えた。

調整したRC-MAPは438mLでHtは平均47.2%、赤血球量は平均206.5mL（185.3-224.7）、ヘモグロビン（Hb）は平均71.0g/bag（62.6-77.5g）であった。白血球の混入量は $0.2 \pm 0.1 \times 10^{10}$ /bag、血小板混入量は $0.2 \pm 0.1 \times 10^{11}$ /bagであった。

供血者の採血後の血液算定値の変動は図2に示した。Hb（g/dL）は採血前後で 15.7 ± 0.8 から $13.3 \pm$

0.7に低下し、その差は 2.4 ± 0.4 であった。採血後3日で前値との差が 1.8 ± 0.5 g/dLなので、採血直後でもHbが低下しているものと思われた。採血後28日でも 1.0 ± 1.0 g/dLの差が依然としてあり、前値に復したのは循環血液量をもっとも多いドナー1の1名のみであった。比較的循環血液量が少ないドナー2、4、6は採血後28日でもHbが前値の1g/dL以上低下していた。MCVは漸増しており、血小板は一定の傾向はなく、白血球はほぼ不変であった。

D. 考察

1. 血小板輸血

本来、輸血のトリガー値とはその値をみて輸血を決定する閾値である。しかし、当院では出血予防のPC輸血においては、トリガー値を見て輸血を行うことが必ずしも実行されていない状況がある。一般的には血液疾患で化学療法を行った場合、血小板値をみてPCを予定するが、その時1週間以上の高度の血小板減少を見込み、まとめて計画するのが現状である。したがって最初のPC輸血はトリガー値を見るものの、その後の1-2週間分のPC輸血に関しては血小板数を測定しても輸血はすでに実行されていることが多いと思われる。

実際にPC輸血当日の血小板値は全例で測定されてはおらず、実行率は72.7%であり、PC輸血が月、水、金曜日に片寄っていることから、血小板値を見て輸血を請求する状況が必ずしもないことを反映しているものと思われた。

しかし、このような輸血を行っていても、PC輸血前の血小板数が血液疾患の化学療法や造血幹細胞移植症例で当日平均 2.1 万/ μ Lであり、前日では 1.4 – 1.5 万/ μ Lであることから、概ね結果的に適切なトリガー値で輸血されているものと思われた。ただし、固形がんでは症例数は少ないものの輸血当日血小板値が 4.5 万/ μ L、輸血前日血小板値が 2.5 万/ μ Lであり、比較的高い血小板数で輸血が行われている可能性がある。

欧米では血小板輸血のトリガー値は 1 万/ μ Lとする傾向があり、このような観点からは我が国でもさらにトリガー値を低下させる余地が残されている。厳密な意味でのトリガー輸血が困難であるとしたら、1回のPCの単位数を減じることで結果的にトリガー値を下げれる可能性があり、PCの使用量はまだ減じられる余地が残されていると思われる。

今後、血小板輸血の標準的なトリガー値や1回の輸血量を設定する場合、予防的投与と治療的投与に分けること、および、トリガー値を見て輸血をできない場合とできる場合にも分けて考慮する必要があるかも知れない。特にPC輸血の大半を占める血液疾患の化学療法でトリガー輸血が実際に困難な場合は、例えば「回復まで1日おきに1回5–10単位のPCを輸血し、出血傾向を十分観察し増減する」などと標準的な使用法を具体的に示すことも適正使用のために効果的と思われる。

2. IVIGの使用実態調査

今回の調査では3ヶ月間でIVIGが使用された手術例は15例であり、そのうち詳細に調査できたのは9例に過ぎなかった。大半は重症と思われる感染症を併発していたが脳外科の1例は重篤な感染症とは思えなかった。ただし、この1例もCRPは 14.1 mg/dLと比較的高値であった。いずれの症例も白血球数 10000 / μ L以上か、CRP 10 mg/dL以上であり、この数値から感染症として重症という感覚はある。しかし、このような症例にIVIGが有効であるか否かは、ランダム化比較試験を行わないと結論は出せないと思われる。症例数は少ないものの9例中3例が術後28日以内に死亡しており予後を含めて有用性を考慮する必要があるだろう。IVIGの感染症における適応を考慮した場合、免疫グロブリンが低下する基礎疾患のない手術症例では、改めてその有用性に関するエビデンスを得るための臨床研究が必要と思われる。

3. 赤血球成分献血

供血者の安全に関しては採血時に2名が低カルシウム血症によると思われる口唇の違和感を訴えたが軽微なものであり、問題になるとは考え難い。また、採血後は3名が倦怠感を訴えたが自然に軽快しており問題になるとは考え難かった。

Hbは採血直後に全例で2.0g/dL以上低下していた。当然のことながら循環患者血液量の少ない供血者ではHbの低下が大きく回復もしにくかったが、これは、十分予測されることであり、Hb低下の案全域を定めればおのずと供血者選択で解決できる問題である。仮に低下の限度を2.0g/dLとすれば現実的には献血可能な供血者はかなり限られるであろう。全ての供血者で最大体外循環血液量は循環血液量の15%以下に収まっていたので問題はなかった。

採取物は赤血球量、Hb量が予定より少なく、標準的な3単位以下であり採血条件の設定に問題があるかもしれない。この他白血球数は大量に残存しており、保存前白血球除去を考えた場合白血球除去フィルターが必要になる。赤血球成分採血の場合、ディスプレイの費用など経費の問題があるので、白血球除去フィルターを使わずに残存白血球を低減化できれば付加価値は高まり経費が克服できるだろう。

E. まとめ

1. 血小板輸血当日の輸血前血小板値は平均で2.3万/ μ Lであり、2万/ μ L以下の輸血は58.0%であった。したがって、概ね適正な血小板輸血がなされているが、さらにPCの輸血量は減少できる余地が残されていると思われた。

2. 3ヵ月間のIVIGの使用症例は38例で、このうち手術症例は15例(39.5%)であった。汎発性腹膜炎や腹腔内膿瘍などの重篤な感染症を合併する症例が多く、白血球数は10000/ μ L以上か、CRPが10mg/dL以上であった。また、33%は術後1ヵ月以内に死亡していた。しかし、本調査ではこれらの症例にIVIG

が有効であったのか否かは判定し難く、IVIGの真の適応となる重症感染症を定義することは困難である。手術後の重症感染症へのIVIGの有効性を評価するためにはランダム化比較試験が必要であろう。

3. 6例の供血者より3単位赤血球を採血した。特に大きな合併症はなく採血できた。ただし、全例で採血後のHbが2.0g/dL以上低下していた。

表1. 血小板輸血状況、
トリガー (T) 検査
実行状況

症例数	49	
総輸血回数	249 (100%)	
総PC単位	2620	
回数/症例	5.1	
平均1回単位数	10.5	
単位数/症例	53.5	
単位別 (%)	5U	0.0
	10U	90.0
	15U	9.6
	20U	0.4
曜日別 (%)	月	22.1
	火	16.8
	水	17.4
	木	9.4
	金	23.5
	土	8.7
	日	2.0
トリガー (T) 検査		
回数	前日+当日	240
	当日	181
実行率 (%)	前日+当日	96.4
	当日	72.7

表2. 疾患別トリガー (T) 値の分布

疾患別 n (%)		前日トリガー		当日トリガー	
		n	%	n	%
血液疾患 (化療あり) 27 (55.1%)	T \leq 1	19.0	45.2	45.0	45.5
	1<T \leq 1.5	9.0	21.4	11.0	11.1
	1.5<T \leq 2	8.0	19.0	7.0	7.1
	2<T \leq 3	5.0	11.9	16.0	16.2
	3<T	1.0	2.4	20.0	20.2
	T平均	1.4		2.1	
血液疾患 (化療なし) 2 (4.1%)	T \leq 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	1<T \leq 1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
	1.5<T \leq 2	1.0	50.0	0.0	0.0
	2<T \leq 3	0.0	0.0	0.0	0.0
	3<T	1.0	50.0	4.0	100.0
	T平均	3.3		5.8	
造血幹細胞 移植 12 (24.5%)	T \leq 1	3.0	37.5	16.0	22.5
	1<T \leq 1.5	2.0	25.0	12.0	16.9
	1.5<T \leq 2	1.0	12.5	12.0	16.9
	2<T \leq 3	2.0	25.0	14.0	19.7
	3<T	0.0	0.0	17.0	23.9
	T平均	1.5		2.1	
固形がん 8 (16.3%)	T \leq 1	0.0	0.0	0.0	0.0
	1<T \leq 1.5	1.0	20.0	1.0	20.0
	1.5<T \leq 2	1.0	20.0	1.0	20.0
	2<T \leq 3	1.0	20.0	1.0	20.0
	3<T	2.0	40.0	2.0	40.0
	T平均	2.5		4.5	
計 49 (100%)	T \leq 1	22.0	37.3	61.0	33.7
	1<T \leq 1.5	12.0	20.3	24.0	13.3
	1.5<T \leq 2	11.0	18.6	20.0	11.0
	2<T \leq 3	8.0	13.6	31.0	17.1
	3<T	6.0	10.2	45.0	24.9
	T平均	1.6		2.3	

図1. 疾患別トリガー (T) 値のヒストグラム

y軸 : %

x軸 : 1: $T \leq 1$, 2: $1 < T \leq 1.5$, 3: $1.5 < T \leq 2$, 4: $2 < T \leq 3$, 5: $3 < T$

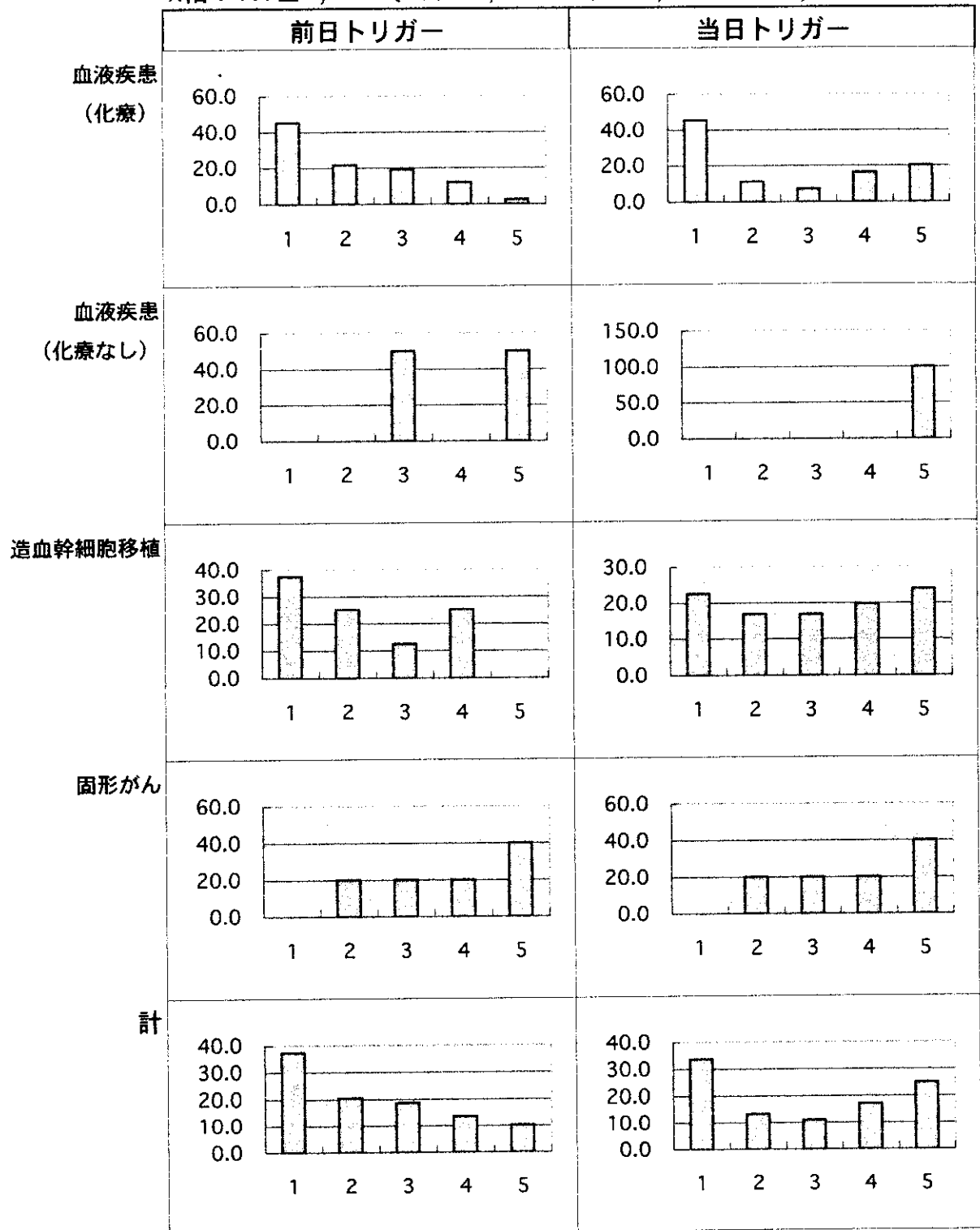


表3. 静注免疫グロブリン使用状況調査 (2001/4-6)

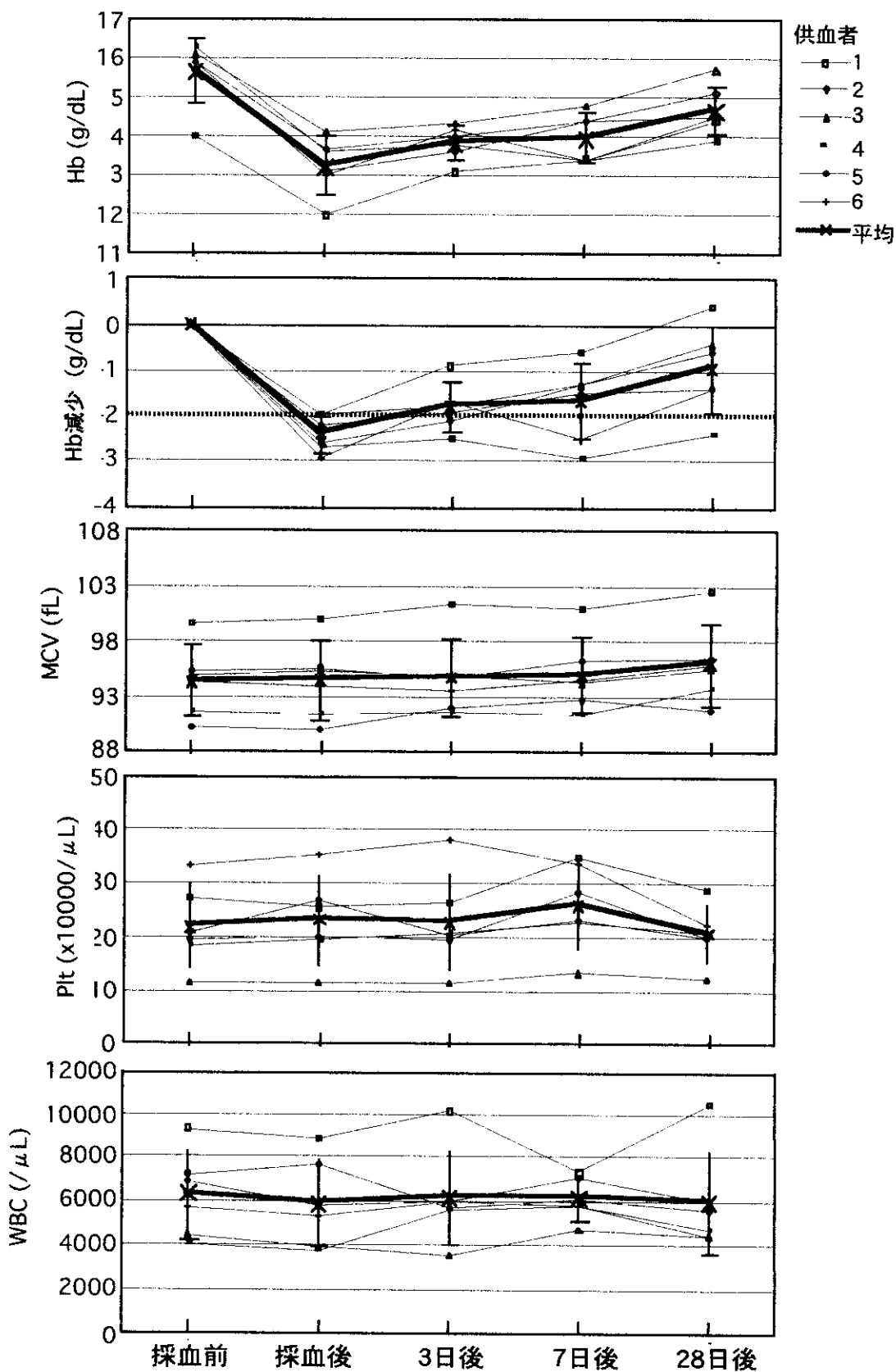
診療科	疾患	症例数	小計	%	回数	男	女	年齢	1人投与量	1回投与量
内科	Churg-Strauss症候群	1	2	5.26	1	0	2	63.5 (57-70)	50 (40-60)	同左
	汎血球減少症	1			1					
血液内科	白血病化学療法	3	16	42.1	3	9	7	44.1 (20-85)	20 (5-45)	13.3 (5-13.5)
	多発性骨髄腫	1			1					
	低免疫グロブリン血症	1			1					
	造血幹細胞移植	11			19					
神経内科	GB症候群	2	2	5.26	2	1	1	61 (42-80)	86.3 (22.5-150)	同左
外科	術後感染など	9	9	23.7	9	5	4	58 (19-80)	12.8 (12.5-15.0)	同左
	術後感染など	5	5	13.2	6	2	3	52.0 (30-63)	12.9 (5-17.5)	15.5 (5-22.5)
脳外科		4	4	10.5	4	2	2	0.5 (0-1)	18.8 (12.5-22.5)	同左
小児科	川崎病				4	2	2			
計		38	38	100	47	19	19	45.7 (0-85)	22.6 (5-150)	18.3 (5-150)

表4. 手術症例の解析

症例番号	患者名	年齢	性別	科名	疾患	感染症		症状		IVIG投与			検査値			予後			
						感染部位	virus感染	敗血症	PS	発熱	理由	投与量	投与日	WBC	Gra		CRP	IgG	経過
1	IK	77	M	外科	胃癌	手術部位	no	no	4	38.4	治療	12.5	1	15900	14549	14.9	NT	死亡	17
17	SD	19	M	外科	急性虫垂炎	虫垂炎	no	no	1	39.1	治療	12.5	3	15600	14430	7.3	NT	改善	
3	KF	67	F	外科	胃癌、DIC	腹腔内膿瘍	no	no	4	37.0	治療	15	25	32800	30668	11	NT	死亡	26
14	NM	58	F	外科	食道癌	膿胸	no	no	4	N	治療	12.5	0	19100	17381	19.5	NT	改善	
42	NS	66	M	外科	肝臓癌	腹腔膿瘍	no	no	2	N	治療	12.5	16	19000	NT	9.5	NT	死亡	25
8	NA	33	F	外科	SLE、腸間膜脂肪膜炎	汎発性腹膜炎	no	no	3	38.3	治療	12.5	0	8000	NT	45.9	NT	改善	
4	FN	80	F	外科	小腸穿孔 (そけいヘルニア)	汎発性腹膜炎	no	no	4	38.3	治療	12.5	0	2800	2184	14.7	NT	改善	
25	KH	63	M	脳外科	能動脈吻合術	手術部位	no	no	1	N	予防	17.5	3	8300	NT	14.1	NT	改善	
24	IM	30	F	脳外科	脳腫瘍	髄膜炎	no	no	2	37.0	治療	15	0	13600	11016	0.1	NT	悪化	
平均		54.8										13.6	5.3	15011.1	15038.0	15.2			
SD		21.9										1.8	9.0	8627.8	9293.0	12.8			

*NT: not tested

図2. 供血者血算値の変動



採血基準の改定と血液製剤の 適正使用に関する研究

東京医科歯科大学 輸血部
小松文夫

1. 免疫グロブリン製剤使用状況の調査
2. 血小板輸血のトリガーとなる患者血小板数値の調査
3. 5単位血小板輸血の予備的検討
4. 3単位赤血球（全血600ml相当分）の成分採血の試み

研究要旨

平成13年度厚生労働省研究班（清水班）の分担研究結果を報告する。
1) 免疫グロブリン製剤使用の調査：本学における過去7年間の年別免疫グロブリン製剤の使用量は安定していて増大の傾向はない。科別使用量の調査では内科系の使用が多い。患者数の割には小児科及び皮膚科での使用が目立つ。手術患者で使用されるのは10%程度であった。重症感染症では1回に2.5gバイアル4～5本使用され、内科系では70%、外科系で90%が改善し、改善する例は速やかにCRPが低下した。2) 血小板製剤使用の調査：昭和61年からの集計では使用量が大幅に増大してはいない。外科系での使用量は全体の10%であった。血小板輸血のトリガーとなる血小板数値について、血液疾患では70%が、固形癌では14%が2万/ μ l以下であった。3) 5単位血小板輸血は7例に試みたが、比較的落ち着いている汎血球減少症や、白血病でも化学療法後で回復期にあるときは5単位血小板でも持ちこたえられるが、化学療法中で血小板が2万/ μ l以下に下がっている場合5単位では不十分と思われた。4) 3単位赤血球（全血600ml相当分）の採取実験：日本人の平均的体重の男性6人に実施し、1例に採取開始直後1度のVVRを見たが、他は問題なく採取できた。採取直後でHb2.2g/dl低下し、2週目で採取前値の90%にまで回復した。フェリチン値は50%低下した。概して平均的体重の男性の場合3単位赤血球採取は障害なくできると判断された。

研究目的

高齢化社会の到来や献血者年齢の上昇に合わせて、今後血液製剤の需要がどのように変化して行くかを捉えておくことは重要である。本研究班の共通の検討課題である免疫グロブリン製剤の使用状況の実態調査と、血小板輸血のトリガーと

なる患者血小板数値の調査、5単位血小板輸血の試験的使用、それに全血600mlに相当する3単位赤血球成分の採血実験を試みたので、それぞれについて報告する。

免疫グロブリン製剤の使用状況調査

1. 免疫グロブリン製剤の使用状況

本学の平成7年来の年別免疫グロブリン製剤の使用量を表1に示す。年により変動はあるが、今のところ使用の増加傾向は見られていない。また科別使用状況を表2に示す。内科・小児科での使用量が目立つ。昨年も述べたように小児科では免疫不全症の患者が一人入院しただけでも大量に使用される。皮膚科でも同じことが言える。患者数は少ないが使用量が增大することを忘れてはならない。外科系での使用量は全体の18%、手術患者で使用されるのは10%程度であった。

2. 免疫グロブリン使用患者の病態

平成13年4-7月中に免疫グロブリンを使用した40例をコンピュータから抜き出して表3にまとめた。免疫不全症及び手術患者を除外した内科系の患者であるが、使用理由はほとんど感染症であった。

3. 重症感染症での使用状況

免疫グロブリン使用例のうち、内科系患者の調査を表4に、外科系(手術)患者の調査を表5にまとめた。各症例ごとの調査票は班長に送った。患者は39°C以上の発熱、白血球・顆粒球の増加、CRPの上昇をきたし、多くはあらかじめ抗生剤が使用され、解熱しないものに対して2.5gバイアルを3-4日、計3-6本使用されていた(平均1人4本)。ただしウイルス性髄膜炎では診断と同時に使用されていた。

内科系では有効例8例(67%)、不変例4例(33%)で、不変例の4例は基礎疾患のために死亡した。有効例では間もなく解熱し、白血球・顆粒球の減少とCRPの改善を見た。一方手術症例では肺炎や腹膜炎の重症化が主な理由で、1人当たり3.5本使用し、改善例14

例(93%)、不変例1例(0.7%)で、外科系患者のほうが改善する例は多かった。

4. 手術患者における使用状況

手術患者での免疫グロブリンの使用状況を見ると以下のごとくであった。平成13年1-12月の総手術例は4129人で、このうち11-12月中の手術例は731人、うち免疫グロブリン使用例は9人(1.2%)であった。平成13年1-12月に術後ICUに入院した患者は425人で、このうち免疫グロブリンを使用した患者は32人(7.5%)であった。使用例の多くは緑膿菌、クレブシエラ、エンテロコカス、MRSAなどの感染が重症化したもので敗血症、敗血症ショックに陥っていた。これらの状況から判断するかぎり、手術患者での使用量はそれほど多いとは言えない。

5. 総括

重症感染症に免疫グロブリンを使用する特徴として、麻疹やウイルス性髄膜炎などでは抗生剤に頼らず早々に使用されるが、それ以外はほとんど抗生剤の無効例に用いられている。3日以上発熱があり、全身状態はレベル3~4で、高熱、白血球・顆粒球の増加、CRPの上昇などを呈していた。使用量は2.5gバイアル3-5本で、保険適応範囲内の使用であった。多くは解熱、白血球・顆粒球の減少、CRPの低下を見ている。これらの特徴は内科系・外科系でとくに差はなかったが、外科系のほうが改善率は高かった。

以上の調査結果より免疫グロブリンの適応は、イ) 38.5°C以上の高熱が3日以上続き、白血球 $12000/\mu l$ 以上、顆粒球80%以上、CRP 10mg/dl 以上で、抗生剤無効例とするのが妥当と云える。ただしウイルス感染症の重症化の場合初めから用いる必要があ

る。ロ) 使用量は2.5gバイアルを3-5本用いる。ハ) 有効例ではCRPの改善を見るが、悪性腫瘍など基礎疾患のためにCRPが上昇しているものはその改善は明瞭ではない。ニ) なお高齢者では免役グロブリン使用後の反応が明確でない場合があり、寝たきりの患者でMRSA感染や褥瘡からの敗血症を繰り返す例では反応は一般に不明瞭である。

血小板輸血のトリガー値

1. 血小板の使用状況

まず昭和61年来の本学の年別血小板使用量を表6に示す。年によって多少異なるが大きな変動はなく、現時点では横ばいと云える。また表7に科別使用状況を示す。内科・小児科での使用が目立つ。外科系では全体の12%程度であった。

2. 血小板輸血のトリガー値

疾患別血小板輸血例を表8に示す。これは内科系の患者をコンピュータから順に50例集めたもので、総血小板輸血回数は321回、総血小板輸血単位数は3120単位、一人当たりの平均輸血量は9.7単位であった。これらのうち血液疾患の化学療法群(白血病+悪性リンパ腫)は25例(171回)、慢性血液疾患群(骨髄異形成症候群+再生不良性貧血+特発性血小板減少症)は9例(99回)、固形癌の化学療法群は8例(21回)であった。

これら3群について血小板輸血のトリガーとなった数値を表9に示す。血液疾患の化学療法群と慢性血液疾患群でのトリガー値は固形癌患者のそれに比べて低く、2万/ μ 1以下が70%を占めていた。とくに慢性血液疾患群では1万/ μ 1以下になってから初めて血小板輸血をする例が47%占めていた。

3. 総括

血液疾患患者の主治医は慣れているせいか、血小板に関するかぎりあまり急いで輸血することをせず、「低くともそのまま様子を見る」という姿勢を取っており、かなり低くなってから輸血する傾向が見受けられた。本学では月、水、金のセットメニューのオーダーはなく、血小板輸血は4-6日ごとに行うという状況で、血液疾患患者と固形癌患者とで違いがあった。

5単位血小板輸血の試み

1. 目的と方法

研究班の方針に従って5単位血小板輸血の試みを行った。方法はプロトコールに準じた。対象は血液疾患患者とし、HLA抗体保有患者は除外した。血小板製剤は、10単位の製剤をテルモ社製の滅菌コネクションを用いて空のバッグと接続して2分割し、テルモ社製チューブシーラーでシールして当日用及び翌日用とした。翌日用は室温で振盪しながら保存し、使用しない場合は廃棄した。全例に輸血時ポール社製フィルター(ピュアセルPL)を使用した。血小板輸血終了1時間後と24時間後に末梢血血小板数を数えたが、1時間後の測定は必ずしもできた訳ではないので24時間後の結果を示すことにした。結果を症例ごとに調査票に記録し班長に送ることにした。

2. 結果

5単位血小板輸血を実施した概要を表10に示す。実施例数は7例、平均年齢51.5歳。疾患別では白血病2例、悪性リンパ腫1例、骨髄異形成症候群2例、汎血球減少症2例で、期間中の血小板輸血回数は全部で57回(515単位)、うち5単位輸血は19回で、以下の結果を得た。

(イ) 患者血小板が2万/ μ 1以下になると輸血血小板の回収率は落ちた。

(ロ) 白血病と悪性リンパ腫の化学療法中は血小板が著しく減少し、この期間中血小板を輸血してもほとんど増えない。5単位のみならず10単位や20単位でも増えないので、5単位製剤では不十分と思われた。

(ハ) 化学療法後で回復期にある患者では5単位血小板輸血で出血が増強することはない。

(ニ) 汎血球減少症では5単位血小板輸血で出血が増強することはない。

3. 総括

5単位血小板輸血が有効となるのは一部の患者に限られた。すでに述べたように本学では月、水、金のセットメニューのオーダーはなく、血小板がかなり低い例でも血小板輸血はしないまま様子を見ることが多いので、そういう患者にたまたま5単位輸血を行うのは意味があると言えるかどうか判断に苦しむ。つまり5単位で間に合うなら、あるいはまったく輸血しないでもいいのではないかと思えてくる。とにかく5単位製剤で十分か否かはもう少し試験的使用を重ねてから判断すべきと思われた。

3 単位赤血球成分採血の実験

1. 目的と方法

本研究班の主旨に沿って全血600mlに相当する3単位赤血球の成分採血を実施した。方法はヘモステイクスCCS及び赤血球採取用ディスプレイセット(CCSTAE SET LN 951J)を用い、赤血球成分240mlと血漿成分60mlの合計300mlを採取した。採取赤血球成分はHt値60%になるようにMAP液を加えて保存した。ドナーはHb値が13.5g/dl以上で、体重60Kg前後の健康な男性6名とした。操作上必要とする生理食塩液とACD液以外補液はせず、すべてのドナーから同意書を取

ることとした。採血開始前に血圧、脈拍、その他全身状態を観察し、採血中は心電図モニターをセットして観察した。検査項目及びその他の方法はプロトコルに準じた。

2. 結果

採取後4週間までの値が出ているのでそれについて記す。

(イ) ドナーの年齢、身長、体重、循環血液量、その他を表11に示す。循環血液量は4169~4369mlで、ドナー2に採取開始直後冷と汗と顔面蒼白のI度のVVRを見た。ただし脈拍は50/分以下にならず、血圧の低下もなく採血は遂行できた。採血後2週間以内に身体的苦痛や貧血症状を訴えたものはなかった。

(ロ) ドナーの検査所見を表12に示す。Hbは採血開始前14.6±0.5g/dl(M±SD)から採血終了直後12.4±0.6g/dlとなり、平均2.2g/dl低下したが、2週間で13.2±0.7g/dlと採血前値の90%にまで回復していた。フェリチン値は採血開始前の104.7±61.7ng/mlに対し、2週目で61.8±41.6ng/mlと開始前の50%に低下していた。CRPはいずれでも測定感度以下であった。

(ハ) 採取した赤血球成分の性状を検査した。まず採取した直後のMAP液を加えたバック内の赤血球数、Ht値、Hb量、白血球数を表13に示す。もちろんのことだが採取量はドナーのHb値に関わらずほぼ一定であった。保存中の赤血球数、フリーのHb量、その他を表14に示す。これらは2年前に実施したときとほぼ同程度であった。ただし今回はフリーのHb量がやや高い値を示した。

4. 総括:

3単位赤血球採取直後にドナーのHb

が 2.2 g/dl 低下するが、2週目になるとかなり回復する。これと比較する意味で通常の 400 ml 採取で低下するHbの程度を表15に示す。これは自己血採血の場合だが、1週目で 0.7 g/dl 低下しており、再度 400 ml 採取すると次の週には最初の採血前値より 2.1 g/dl 低下する。このように通常の 400 ml 採血でもHbは確実に低下しており、成分採血が貧血を余計に招くということにはなかった。なお今回の成績は本学で2年前に実施した3単位採取

の成績と比べフリーのHb量が高い値を示したが、これは採血用ディスプレイセットが以前と違い、3単位採取用のものでなかったためであり、原因は分かっている。

以上より、平均的体重の男性ドナーから3単位赤血球成分を採取することは大きな問題もなく実施できると思われた。ただし採取直後にある程度Hbが低下するので、初めからHbの低い例は適応外と判断された。

表1. 年別免疫グロブリン製剤の使用量

平成7年	6505.0 (g)	10年	6210.0 (g)	12年	6251.5 (g)
8年	5987.5	11年	6505.0	13年	6388.0
9年	4945.0				

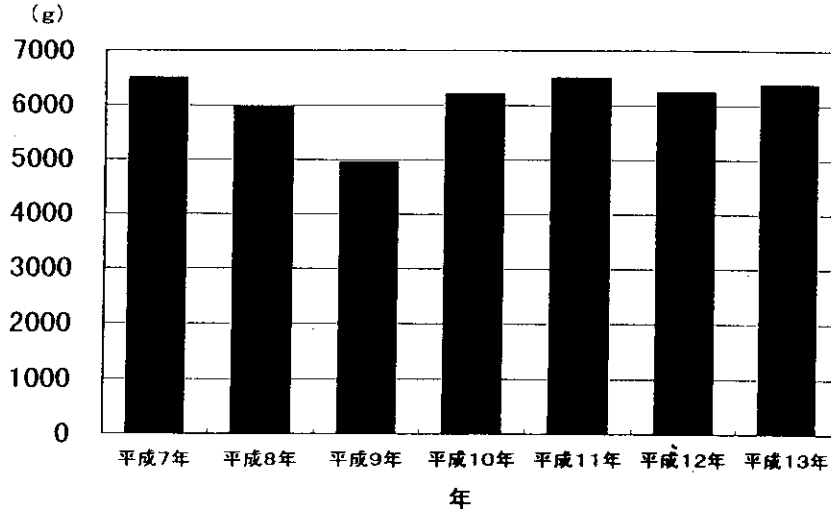


表2. 科別免疫グロブリン製剤の使用量

	平成7年		平成8年		平成9年		平成10年		平成11年		平成12年		平成13年	
	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
内科・神経内科	1692.5	26.0	2038.0	34.0	1792.5	36.2	2215.0	35.7	1682.5	25.9	2520.0	40.3	2612.0	41.2
小児科	1192.5	18.3	1677.5	28.0	1365.0	27.6	1810.0	29.1	1945.0	29.9	1906.5	30.5	1784.0	28.1
皮膚科	1422.5	21.9	517.5	8.6	422.5	8.5	725.0	11.7	810.0	12.5	507.5	8.1	794.0	12.5
外科・脳外科・整形外科	772.5	11.9	592.5	9.9	430.0	8.7	660.0	10.6	1225.0	18.8	937.5	15.0	732.5	11.6
胸部外科	1185.0	18.2	1025.0	17.1	620.0	12.5	417.5	6.7	432.5	6.6	195.0	3.1	180.0	2.8
泌尿器科・産婦人科	175.0	2.7	122.5	2.0	297.5	6.0	365.0	5.9	320.0	4.9	180.0	2.9	224.0	3.5
耳鼻科	65.0	1.0	17.5	0.3	17.5	0.4	17.5	0.3	90.0	1.4	0.0	0	12.0	0.2
計	6505.0		5987.5		4945.0		6210.0		6505.0		6251.5		6338.5	

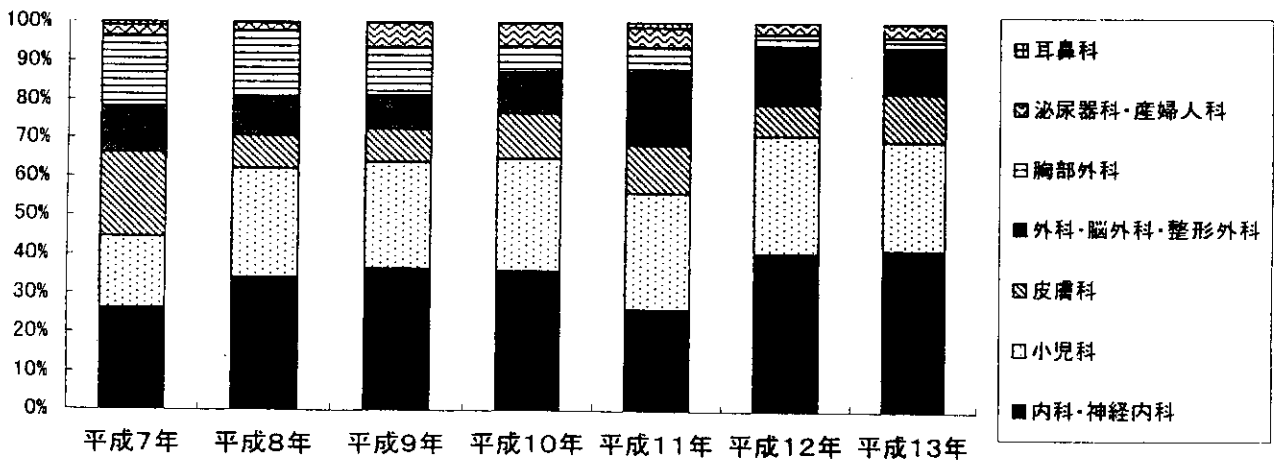


表3. 免疫グロブリン使用患者の病態（コンピュータから無作為に最初の40例を集めて分析した）

症例数	40 例
男	24 例
女	16 例
年齢	62.5 歳
疾患名	
脳血栓・褥瘡・感染	5 例
寝たきり・褥瘡・感染	6
肺炎	2
外傷・感染	1
胃漏・小腸穿孔・イレウス・腹膜炎	3
肝硬変・胆嚢炎・膵臓炎・感染	4
大腸癌・結腸癌・感染	5
前立腺癌・膀胱癌・感染	2
子宮癌・ヘルペス	1
急性白血病・感染	3
再生不良性貧血・感染	1
重症麻疹・ウイルス性髄膜炎・带状疱疹・水痘	7

（免疫不全症を除けば、ほとんど感染症が使用の理由であった）

表4. 重症感染症における免疫グロブリンの使用例（内科系症例）

例数	1 2例	使用量（2.5gバイアル）	
癌・感染・腹膜炎	(4)	6本	1例
胃腸穿孔・腹膜炎	(2)	5本	1
胃瘻・腹腔内膿瘍	(1)	4本	7
肺炎・膿胸	(1)	3本	3
胆嚢炎・敗血症	(1)	有効性	
麻疹・ヘルペス・髄膜炎	(2)	改善	8例
感染巣不明	(1)	不変	4*

*（4例とも基礎疾患で死亡）

表5. 重症感染症における免疫グロブリンの使用例 (手術患者)

例数	15例	使用量 (2.5gバイアル)	
癌・感染・重症化	(6)	5本	2例
術後腹膜炎	(3)	4本	4
術後肺炎	(3)	3本	9
術後MRSA肺炎	(1)	有効性	
その他の感染症	(2)	改善	14例
		不変 (死亡)	1

表6. 年別血小板製剤の使用量

昭和61年	18,135 (単位)	4年	18,743 (単位)	10年	20,510 (単位)
62年	22,084	5年	15,509	11年	21,754
63年	17,423	6年	18,711	12年	18,024
平成 1年	19,006	7年	18,703	13年	18,665
2年	19,708	8年	16,195		
3年	22,845	9年	16,440		

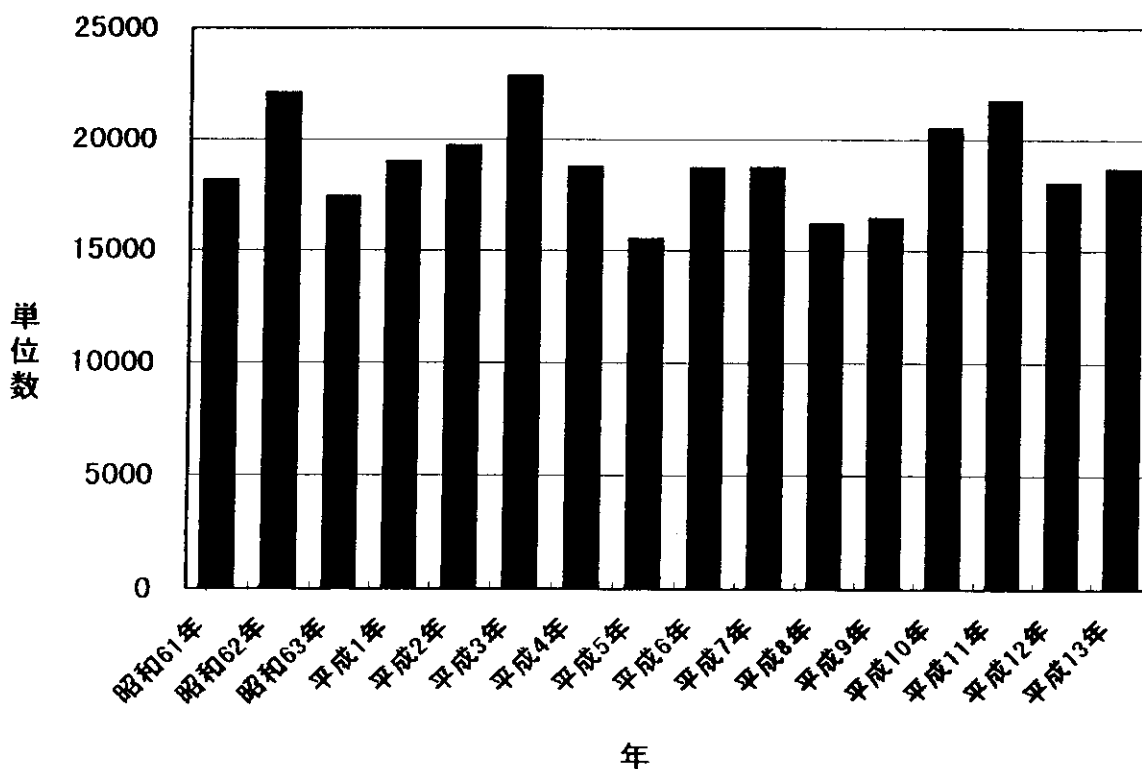


表7. 科別血小板製剤の使用量

(平成13年分)

内科系	12,165 単位 (65.2%)	脳外科	350 単位 (1.9%)
小児科	4,325 (23.2)	口腔外科	20 (0.1)
一般外科	820 (4.4)	その他	275 (1.4)
胸部外科	710 (3.8)		

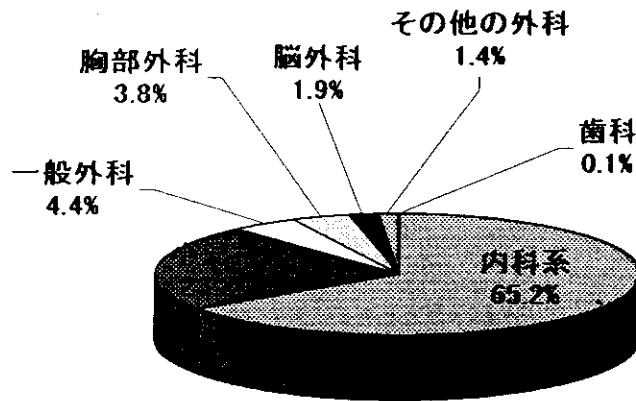


表8. 疾患別血小板輸血患者例数 (内科系50例の集計)

	例数	血小板輸血回数
急性骨髄性白血病	13 例	91 回
急性リンパ性白血病	3	14
悪性リンパ腫	9	66
骨髄異形成症候群 (MDS)	4	42
再生不良性貧血 (AA)	3	45
特発性血小板減少症 (ITP)	2	12
固形癌	8	21
DIC	4	14
汎血球減少症	3	15
狭心症	1	1

計 50 例 321 回

総輸血回数： 321 回
 総単位数： 3120 単位
 平均1回輸血量： 9.7 単位