

平成13年度

－厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）－

「白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討に関する研究」

分担研究報告書

外科手術時の白血球除去フィルター使用に関する研究

分担研究者：大戸 斉（福島県立医科大学医学部附属病院 輸血・移植免疫部）

研究要旨

【研究の背景と目的】輸血によって惹起されるといわれる免疫修飾現象は混在する白血球が原因と推定されている。近い将来導入されるであろう貯留前白血球除去に備えて、現時点における日本における輸血免疫修飾現象の実態を把握することを目的とする。

【方法】福島県立医大病院における2001年1月1日から3月31日までの外科系診療科における周術期輸血を調査した。

【結果】1. 赤血球と新鮮凍結血漿の使用人数と単位数はそれぞれ以下の通りであった。一般外科：35人499単位；12人709単位、脳外科：13人127単位；1人30単位、整形外科：14人190単位；3人29単位、心血管外科：19人436単位；13人598単位、泌尿器科：14人239単位；4人99単位、産婦人科：15人227単位；2人347単位、耳鼻咽喉科：6人42単位；4人63単位、皮膚科：5人102単位；2人62単位、形成外科：1人4単位；0人、救急・麻酔科：3人19単位；1人10単位。赤血球輸血患者125人1885単位、新鮮凍結血漿使用患者47人1947単位。2. 赤血球輸血では患者全員が99%の白血球除去能を有する微小凝集塊除去フィルター（PallピュアセルMT）を使用していた。

【考察】福島県立医大病院では外科手術の際に、術後病室での輸血も含めて微小凝集塊除去能と白血球除去能を有する兼用フィルターを使用するのがルーチンとなっていることが判明した。急速輸血が可能であるが、上記フィルターは当大学が開発に貢献したため当院では主流となって使用されているが、他病院施設での普及は遅れている。現輸血手技による副作用は目立たないが、科学的にかつ予視的に同種免疫感作、免疫修飾現象を観察することで近い将来導入されるであろう貯留前白血球除去の意義が正しく比較評価されるであろう。

A. 研究の背景と目的

輸血血液に混在する白血球によって受血者に術後易感染性、癌再発率上昇などの免疫修飾現象（TRIM, transfusion-

immuno-modulation）の発生が取り沙汰されている。しかし、国際的にもTRIMを強く主張する立場とTRIM効果そのものを否定する立場とがあって、意見の一致は見

ていない。

外科手術周辺期に使用する白血球除去フィルターの使用率を調査することにより、2001年時点における外科医・麻酔科医のTRIMに対する一般的な受け止め方、その予防意識を推定できる。

また、近い将来、日本の全輸血用血液に導入されるであろう貯留前白血球除去(un versa prestorage euko-reduct on)以前の基礎データを集積しておくことにより、後の貯留前白血球除去の功罪、コストベネフィットを前方視的に評価することも可能になろう。

B. 研究方法

2001年1月1日から3月31日までに当院で、周術期に輸血を受けた患者数、疾患名、輸血使用量、白血球除去フィルター使用の有無を調査した。

C. 研究結果(表1-3)

1) 赤血球輸血使用量

①一般外科

肝胆膵疾患	11人	207単位(2-111)
胆道癌	7人	75単位
膵癌	1人	9単位
胆道閉鎖	1人	111単位
肝腫瘍	2人	12単位
消化管疾患	15人	164単位(1-37)
食道癌	3人	35単位
胃癌	3人	28単位
直腸癌	5人	69単位
その他	4人	32単位
その他	9人	128単位(2-32)

(計 35人 499単位)

②脳外科

頭蓋内出血	6人	56単位(4-16)
腫瘍	4人	48単位(4-33)
奇形	2人	14単位(5-9)
感染症	1人	9単位

(計 13人 127単位)

③整形外科

腫瘍	5人	54単位(4-19)
変形・炎症	6人	119単位(4-60)
骨折・外傷	3人	17単位(4-9)

(計 14人 190単位)

④心血管外科

動脈瘤	8人	218単位(2-86)
弁膜疾患	7人	186単位(4-94)
冠動脈疾患	2人	18単位(2-16)
先天疾患	1人	2単位
血栓症	1人	12単位

(計 19人 436単位)

⑤泌尿器科

腫瘍	10人	150単位(2-35)
腎不全	3人	40単位(6-18)
腎外傷	1人	49単位(6-18)

(計 14人 239単位)

⑥産婦人科

子宮癌	5人	66単位(5-44)
卵巣癌	5人	55単位(5-20)
絨毛癌	1人	6単位
肉腫	1人	9単位
良性腫瘍	1人	6単位
子宮外妊娠	1人	5単位
妊娠中毒症	1人	80単位

(計 15人 227単位)

⑦耳鼻咽喉科

腫瘍	5人	34単位(2-10)
鼻出血	1人	8単位

(計 6人 42単位)

⑧皮膚科

熱傷	2人	80単位(2-78)
リンパ腫	1人	4単位
感染症	2人	18単位(2-16)
(計5人 102単位)		
⑨形成外科		
食道癌	1人	4単位
⑩救急・麻酔科		
出血・吐血	2人	14単位(2-12)
薬物中毒	1人	5単位
(計3人 19単位)		
赤血球使用人数	125人	
赤血球使用単位数	1885単位	

2) 新鮮凍結血漿使用量

①一般外科		
肝胆膵疾患	5人	275単位(4-111)
消化管疾患	3人	128単位(4-110)
乳癌	1人	5単位
その他	3人	301単位(78-141)
(計12人 709単位)		
②脳外科		
	1人	30単位
③整形外科		
	3人	29単位(4-15)
④心血管外科		
動脈瘤	6人	363単位(6-226)
弁膜疾患	6人	221単位(14-128)
冠動脈疾患	1人	14単位
(計13人 598単位)		
⑤泌尿器科		
腫瘍	3人	50単位(4-30)
腎外傷	1人	45単位(6-18)
(計4人 99単位)		
⑥産婦人科		
腫瘍	1人	7単位
妊娠中毒症	1人	340単位

(計2人 347単位)		
⑦耳鼻咽喉科		
腫瘍	4人	63単位(4-19)
⑧皮膚科		
熱傷	1人	38単位
感染症	1人	24単位
(計2人 62単位)		
⑨救急・麻酔科		
出血・吐血	1人	10単位
新鮮凍結血漿使用人数	47人	
新鮮凍結血漿使用単位数	1947単位	

3) 白血球除去フィルターの使用率

調査したすべての患者で赤血球輸血の際には99%白血球除去能を有する微小凝集塊除去フィルター(Pall ピュアセル MT)が使用されていた。

D. 考察

外科手術の際には手術中だけに限らず、病室や集中治療室でも99%白血球除去能を有する微小凝集塊除去フィルターが使用されて輸血が行われていた。このフィルターは福島県立医大が開発に貢献し、大量急速輸血が可能であるが、以前のモデルと比較して白血球除去能に優れているが、輸血スピードが落ちる為に、福島県以外にはあまり普及していない。現在普及している高性能白血球除去フィルターの性能(99.9%以上の除去能)に及ばないが、殆どすべての白血球を除去するので有用であると思われるが、高性能白血球除去フィルターを用いても同種免疫感作を予防できないとの報告もあるので輸血によるTRIM免疫修飾現象予防に過度の期待はできない。

いずれにせよ、科学的な評価に耐えられ

る evidence based medicine を目指して輸血による TRIM 免疫修飾現象を解明していかなければならない。

われわれは既に大腸癌と直腸癌の手術周辺期における輸血による免疫感作と TRIM 免疫修飾を評価する目的で当大学病院外科と共同で研究する体制を整えた。また、この研究に関して大学倫理委員会の承認も得られている。承諾を得た患者からの検体採取を開始している。1年間で約20名の直腸・大腸癌患者が手術時に輸血を受けるものと予想している。

E. まとめ

福島県立医大病院における外科患者にはすべて99%白血球除去能を有する微小凝集塊除去フィルターが使用されていること

が判明した。

また、直腸・大腸癌患者の予視的評価研究は倫理委員会の承認も得られて、研究を開始している。他施設との共同研究で日本人における同種免疫感作と TRIM 輸血免疫修飾現象に評価を与えることが可能となるであろう。

F. 研究発表

1. Ohto H. Antibody Magnitude Score: a new concept combining the extent and the strength of alloantibody. Transfusion and Apheresis Science 25:233-234, 2001.

表1 赤血球製剤使用状況（福島県立医大～3ヶ月間の調査） その1

診療科	疾患名	全患者数	白除血使用者		濃赤輸血回数			濃赤輸血単位数		
			人数	割合(%)	回数	回数/患者数	範囲	単位数	単位数/輸血回数	範囲
1外	胆管癌	4	4	100	9	2.3	1~4	51	5.7	2~20
	食道癌	3	3	100	15	5	4~7	35	2.3	10~14
	胃癌	3	3	100	9	3	1~5	28	3.1	6~13
	直腸癌	1	1	100	2	2		8	4	
	胆嚢癌	1	1	100	1	1		12	12	
	膵頭部癌	1	1	100	2	2		9	4.5	
	転移性肝腫瘍	1	1	100	1	1		8	8	
	転移性肺腫瘍	1	1	100	1	1		2	2	
	ウィルムス腫瘍	1	1	100	1	1		2	2	
	イレウス	1	1	100	4	4		11	2.8	
	腸回転異常	1	1	100	5	5		5	1	
	胆道閉鎖症	1	1	100	10	10		111	11.1	
	腹腔内出血	1	1	100	3	3		10	3.3	
	肝左葉切除 肝内結石症	1	1	100	1	1		4	4	
	クローン病 膠原病	1	1	100	1	1		9	9	
2外	直腸癌	4	4	100	11	2.8	1~4	61	5.5	1~37
	乳癌	1	1	100	4	4		12	3	
	胆道癌	1	1	100	1	1		4	4	
	膵腫瘍 胆管癌	1	1	100	1	1		8	8	
	粘液水腫	1	1	100	1	1		6	6	
	悪性リンパ腫	1	1	100	3	3		51	17	
	汎発性腹膜炎	1	1	100	5	5		5	1	
脳外	くも膜下出血	4	4	100	9	2.3	1~4	43	4.8	4~16
	下垂体線種	1	1	100	1	1		5	5	
	リンパ腫	1	1	100	3	3		6	2	
	ピウス裂髄膜腫	1	1	100	2	2		33	16.5	
	硬膜外腫瘍	1	1	100	1	1		4	4	
	石灰化頭血腫	1	1	100	1	1		4	4	
	アスペルギルス脳症	1	1	100	2	2		9	4.5	
	脳内出血	1	1	100	1	1		9	9	
	脳静動脈奇形	1	1	100	1	1		9	9	
	もやもや病	1	1	100	1	1		5	5	
整形	骨腫瘍	2	2	100	4	2	1~3	35	8.8	16~19
	骨盤腫瘍	1	1	100	1	1		4	4	
	左脛骨巨細胞腫	1	1	100	2	2		7	3.5	
	骨肉腫	1	1	100	2	2		8	4	
	腰椎変性すべり症	1	1	100	1	1		4	4	
	頸椎症	1	1	100	1	1		4	4	
	慢性関節リュウマチ	1	1	100	1	1		18	18	
	関節炎	1	1	100	9	9		60	6.7	
	骨折	1	1	100	1	1		4	4	
	人工股関節術後	1	1	100	3	3		17	5.7	
	第11胸椎脱臼	1	1	100	1	1		4	4	
	控滅創	1	1	100	2	2		9	4.5	
	人工骨頭感染	1	1	100	2	2		16	8	

表1 赤血球製剤使用状況（福島県立医大～3ヶ月間の調査） その2

心外	腹部大動脈瘤	3	3	100	3	1	1	48	16	12~20
	胸部大動脈瘤	2	2	100	5	2.5	2~3	42	8.4	8~34
	大動脈瘤解離	2	2	100	4	2	1~3	42	10.5	2~40
	大動脈弁狭窄(AS)	3	3	100	7	2.3	2~3	72	10.3	22~26
	ASR	1	1	100	1	1		8	8	
	MSR・AR・TR	1	1	100	4	4		94	23.5	
	AVR・VR(弁置換術)	1	1	100	1	1		4	4	
	冠動脈狭窄	1	1	100	1	1		2	2	
	ファロー四徴症	1	1	100	7	7		22	3.1	
	深部静脈血栓症	1	1	100	3	3		12	4	
	心不全	1	1	100	2	2		9	4.5	
	狭心症	1	1	100	2	2		16	8	
泌尿器科	精巣腫瘍	3	3	100	12	4	1~8	46	3.8	2~35
	膀胱腫瘍	3	3	100	7	2.3	2~3	37	5.3	6~23
	腎盂腫瘍	2	2	100	8	4	1~7	39	4.9	4~35
	前立腺癌	2	2	100	7	3.5	2~5	28	4	8~20
	慢性腎不全	3	3	100	11	3.7	2~5	40	3.6	6~18
	腎外傷	1	1	100	6	6		49	8.2	
	イレウス	1	1	100	5	5		7	1.4	
産科	中毒症	1	1	100	7	7		80	11.4	
婦人科	卵巣腫瘍	5	5	100	8	1.6	1~3	55	6.9	5~20
	子宮体癌	3	3	100	16	5.3	1~13	55	3.4	5~44
	子宮頸癌	2	2	100	3	1.5	1~2	11	3.7	5~6
	絨毛癌	1	1	100	2	2		6	3	
	膣肉腫	1	1	100	1	1		9	9	
	デルモイド嚢胞	1	1	100	1	1		6	6	
	子宮外妊娠	1	1	100	1	1		5	5	
耳鼻咽喉科	咽頭腫瘍	2	2	100	2	1	1	6	3	2~4
	喉頭腫瘍	1	1	100	1	1		9	9	
	上顎腫瘍	1	1	100	2	2		9	4.5	
	下線腫瘍	1	1	100	3	3		10	3.3	
	左鼻出血	1	1	100	2	2		8	4	
呼吸器科	肺癌	2	2	100	12	6	2~10	40	3.3	8~32
救急科	腹部大動脈瘤破裂	1	1	100	2	2		86	43	
	出血性胃潰瘍	1	1	100	1	1		2	2	
	吐血 タール便	1	1	100	1	1		12	12	
皮膚科	熱傷	2	2	100	9	4.5	1~8	80	8.9	2~78
	悪性リンパ腫	1	1	100	1	1		4	4	
	ガス壊疽	1	1	100	3	3		16	5.3	
	蜂窩織炎	1	1	100	1	1		2	2	
放射線科	肺癌	2	2	100	3	1.5	1~2	12	4	4~8
形成外科	食道婁形成術	1	1	100	1	1		4	4	
麻酔科	急性薬物中毒	1	1	100	1	1		5	5	

表2 FFPの使用状況（福島県立医大～3ヶ月間の調査）

診療科	疾患名	全患者数	白除血使用者		FFP輸血回数			FFP輸血単位数		
			人数	割合(%)	回数	回数/患者数	範囲	単位数	単位/輸血回数	範囲
1外	胆管癌	4	4	100	12	3	2~4	74	6.2	10~36
	胆嚢癌	1	1	100	1	1		12	12	
	膵頭部癌	1	1	100	1	1		4	4	
	腸回転異常	1	1	100	3	3		4	1.3	
	胆道閉鎖症	1	1	100	6	6		153	25.5	
2外	直腸癌	2	2	100	7	3.5	3~4	110	15.7	37~73
	乳癌	1	1	100	1	1		5	5	
	膵腫瘍 胆管癌	1	1	100	1	1		32	32	
	粘液水腫	1	1	100	5	5		78	15.6	
	悪性リンパ腫	1	1	100	2	2		82	41	
	イレウス	1	1	100	2	2		14	7	
	汎発性腹膜炎	1	1	100	5	5		141	28.2	
整形	骨腫瘍	1	1	100	4	4		15	3.75	
	慢性関節リュウマチ	1	1	100	1	1		9	9	
	関節炎	1	1	100	1	1		4	4	
脳外	ピウス裂髄膜腫	1	1	100	2	2		30	15	
心外	腹部大動脈瘤	3	3	100	3	1	1	60	20	6~34
	胸部大動脈瘤	1	1	100	3	3		59	19.7	
	大動脈瘤解離	1	1	100	2	2		18	9	
	大動脈弁狭窄	3	3	100	4	1.3	1~2	79	19.8	23~30
	ASR	1	1	100	1	1		14	14	
	MSR・AR・TR	1	1	100	6	6		128	21.3	
	狭心症	1	1	100	1	1		14	14	
泌尿器科	精巣腫瘍	1	1	100	1	1		4	4	
	膀胱腫瘍	1	1	100	3	3		30	10	
	腎盂腫瘍	1	1	100	3	3		16	5.3	
	腎外傷	1	1	100	4	4		45	11.3	
産科	中毒症	1	1	100	10	10		340	34	
婦人科	卵巣腫瘍	1	1	100	1	1		7	7	
耳鼻咽喉科	咽頭腫瘍	1	1	100	2	2		20	10	
	喉頭腫瘍	2	2	100	8	4	4	35	4.4	16~19
	上顎腫瘍	1	1	100	2	2		8	4	
救急科	腹部動脈瘤破裂	1	1	100	2	2		226	113	
	吐血 タール便	1	1	100	1	1		10	10	
皮膚科	熱傷	1	1	100	2	2		38	19	
	ガス壊疽	1	1	100	4	4		24	6	

表3 血小板製剤の使用状況（福島県立医大～3ヶ月間）

診療科	疾患名	全患者数	白除血使用者		血小板輸血回数			血小板輸血単位数		
			人数	割合(%)	回数	回数/患者数	範囲	単位数	単位数/輸血回数	範囲
1外	胆道閉鎖症	1	1	100	3	3		1150	383.3	
2外	直腸癌	1	1	100	3	3		800	266.7	
	悪性リンパ腫	1	1	100	2	2		400	200	
整形	骨腫瘍	1	1	100	2	2		400	200	
	骨肉腫	1	1	100	1	1		200	200	
脳外	くも膜下出血	1	1	100	1	1		100	100	
	ピウス裂髄膜腫	1	1	100	1	1		100	100	
心外	腹部大動脈瘤	3	3	100	3	3	1	575	191.7	125~250
	胸部大動脈瘤	1	1	100	1	1		200	200	
	大動脈瘤解離	1	1	100	1	1		300	300	
	大動脈弁狭窄(AS)	3	3	100	5	1.7	1~3	825	165	100~425
	ASR	1	1	100	1	1		200	200	
	MSR・AR・TR	1	1	100	5	5		1550	310	
	僧帽弁閉鎖不全症	1	1	100	1	1		225	225	
	狭心症	1	1	100	1	1		100	100	
泌尿器科	腎盂腫瘍	1	1	100	1	1		100	100	
	前立腺癌	1	1	100	3	3		675	225	
	腎外傷	1	1	100	1	1		200	200	
産科	中毒症	1	1	100	5	5		950	190	
婦人科	卵巣腫瘍	2	2	100	2	1	1	600	300	200~400
呼吸器科	上顎腫瘍 食道癌	1	1	100	1	1		225	225	
救急科	腹部動脈瘤破裂	1	1	100	2	2		525	262.5	
皮膚科	悪性リンパ腫	1	1	100	8	8		1525	190.6	

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

白血球除去フィルターによる即時型および遅延型輸血副作用の防止に関する研究

分担研究者 前田平生

埼玉医科大学総合医療センター輸血・細胞治療部教授

研究要旨：輸血関連免疫修飾（Transfusion-Related Immuno-Modulation: TRIM）を前方視的に検討するために、これまでの輸血症例における白血球除去フィルターの使用状況ならびに各種癌患者での手術症例数，輸血率を調査した。同時に，即時型輸血副作用について，製剤別，白血球除去フィルターの使用の有無により，その種類，発生頻度について調査した。大腸癌手術症例数は過去1年間で86例で，そのうち32例（37％）で輸血が実施されていた。しかし，このうち待機根治手術症例は，60例程度であり，輸血率は10％程度であると予測された。即時型輸血副作用としては，2001年に6125件の輸血が実施され，87件（1.4％）の副作用が発生していた。その種類は，アレルギーが47件（0.8％）と最も多く，ついで発熱が30件（0.5％）であり，両副作用が大部分を占めたが，白血球除去フィルターの使用の有無により発生頻度に大きな差はなかった。

A. 研究目的

非溶血性輸血副作用のうち，発熱反応，抗HLA抗体の産生，CMV，HTLV-I等の感染症，輸血後GVHDなどは，血液製剤中の白血球もしくはその産物によって引き起こされ，抗体産生，感染症については，製剤から白血球を除去することにより副作用の発現を防止又は減少させることが知られている。発熱反応に関しては，製剤中の白血球により産生されるサイトカインがその原因である場合があり，保存前白血球除去の必要性がいわれている。

輸血後GVHDに関しては，白血球除去フィルターによる予防は確実ではなく，放射線照射が義務づけられている。これらの副作用の他，各種癌患者において，輸血患者は，無輸血患者ないしは自己血，白除血輸血患者に較べて，癌再発率あるいは術後創部感染率が高いことが報告され，その原因として製剤中の白血球もしくはその産物が推定されている。本研究では，白血球除去フィルターの使用状況，輸血副作用の発生頻度，ならびに癌患者の予後・術後感染症の発生頻度について

検討する。

B. 研究方法

1. 白血球除去フィルターの使用状況：

当センターで平成13年9月～11月における赤血球製剤，血小板製剤を使用した全輸血症例において白血球除去フィルターの使用状況を検討した。

2. 即時型輸血副作用の種類と発生頻度：

平成13年1月から12月までの全輸血症例について，血液製剤請求伝票を利用した副作用調査票により，即時型輸血副作用の種類，発生頻度，白血球除去フィルターの使用の有無，平均輸血単位数を各製剤別に調査した。血液請求伝票（副作用調査票）は使用製剤別に一連の輸血に対して1枚発行される。

3. 癌患者の輸血頻度：

多施設において各種癌患者での同種輸血による癌再発，術後創部感染などに対する影響を見るために，各種癌患者の手術症例数，輸血率を調査した。

C. 研究結果

1. 白血球除去フィルターの使用状況

平成13年9月～11月の3ヶ月間に赤血球製剤，血小板製剤が輸血された患者数，白血球除去フィルターの使用状況，輸血回数，輸血単位数を表1，表2にそれぞれ示した。赤血球製剤は全体で276名の患者に使用され，白血球除去フィルターの使用率は42%，患者あたり平均輸血回数は2.7回，1回あたりの平

均輸血単位数は3.0単位であった。白血球除去フィルターは，白血病，悪性リンパ腫，再生不良性貧血など将来血小板輸血が予想される血液疾患患者では100%の使用率であった。その他，卵巣癌，膀胱癌等化学療法後の血小板輸血が予測される症例について使用率は高かった。外科系患者についてはほとんど使用されていなかった。血小板製剤は全体で96名の患者に使用され，白血球除去フィルターの使用率は100%，患者あたりの平均輸血回数は4.6回，1回あたりの平均輸血単位数は13.5単位であった。全輸血単位数の70%が血液疾患患者に輸血されていた。

2. 即時型輸血副作用の発生頻度

平成13年1月～12月における各血液製剤の即時型輸血副作用の種類，頻度について表3aに示した。

赤血球製剤は，3011件の輸血に対して，副作用なし1776件（59%），記入なし（主として手術室での輸血）1213件（40.3%），何らかの副作用発生件数22件（0.7%）であった。副作用の種類としては発熱を主体とするものが16件+2件（0.5%）で大部分を占めた。白除フィルターの使用の有無にかかわらず発生していた。

血小板製剤は1812件の輸血に対して，副作用なし1524件（84.1%），不明247件（13.6%），副作用有り41件（2.3%）であった。副作用の種類としては，蕁麻疹，掻痒感などのア

アレルギー反応が32件(1.8%)、発熱が5件(0.3%)発生し、アレルギー反応を主とする副作用であった。血小板輸血では、白除フィルターがほぼ全例に使用されており、これにより副作用は予防できなかった。

血漿製剤では、1089件の輸血に対して、副作用なし641件(58.9%)、不明424件(38.9%)、副作用有り24件(2.2%)であった。副作用の種類としては、蕁麻疹、掻痒感などのアレルギー反応が13件(1.2%)、発熱が9件(0.8%)発生し、発熱・アレルギー反応を主とする副作用であった。

全体として6125件の輸血において、87件(1.4%)の副作用が発生し、アレルギーが47件(0.8%)、発熱が30件(0.5%)と大部分を占めたが、アナフィラキシーショックなどの重篤例はなかった。また、1回あたりの平均輸血量は、赤血球製剤で3単位、血小板製剤で13単位、血漿製剤で7単位であり、副作用発生の有無により大きな差はなかった(表3b)。

3. 各種癌患者の赤血球輸血例

表1に3ヶ月間の各疾患別の赤血球輸血患者数を示した。外科では、食道癌3例、胃癌6例、結腸癌5例、直腸癌9例であった。その他、子宮頸癌4例、卵巣癌16例、膀胱癌8例であった。これらの症例数から多施設共同での輸血関連免疫修飾の調査対象として結腸・直腸癌が選定された。そこで、再度本センターで

の過去1年間の結腸・直腸癌症例について、1)インフォームドコンセント取得が可能な待機症例かどうか、2)根治手術可能症例か、3)輸血を実施したかどうかについて検討した。全大腸癌手術症例数は86例であり、内結腸癌55例中19例(34.5%)、直腸癌31例中13例(40.6%)で輸血が行われた。しかし、輸血症例の大部分は、ステージIV、イレウス、穿孔、他臓器合併切除例であり、待機手術かつ治癒切除例(ステージIIIbまで)の輸血例は8例で、輸血率は10%程度であった。これらの輸血例には白除フィルターは使用されていなかった。

D. 考 察

腎移植において過去に輸血を受けた患者は、無輸血患者に較べて腎生着率が有意に高いことが1970年代に報告され、その後、1980年頃より同様の免疫抑制効果は、癌患者への輸血においても認められるのではないかということが提唱され、多くの癌手術において輸血を受けた患者と受けなかった患者の癌再発率、生存率が追跡調査された。結果的には、輸血患者は、無輸血患者に較べて、癌再発率は高く、生存率は低いことが認められたが、両群間の患者の重症度など背景因子に差があり、この効果が輸血によるものであるとは確定できなかった。そこで、1980年代後半より、前方視的に患者群を無作為に従来の同種血輸血群を

治療群とし、自己血輸血あるいは白血球除去赤血球輸血群を対照群として割り付けて、癌再発率（無病生存率）あるいは術後感染率を解析した。結果として、特定の施設では、術後感染率に関して同種血輸血群で高いことが報告されたが、多施設共同研究では輸血群が無輸血群に対して癌再発率が高いことは認められたが、同じ輸血群のうち治療群と対照群を較べるとほぼ同程度の再発率であり、術後感染率に関しても全く差が認められなかった。また、術後感染症に関しては、輸血率の高い心臓外科手術において3群間（濃厚赤血球群、保存前白除群、保存後白除群）で検討され、3群の各々の比較では発生率に有意差はないが、濃厚赤血球群と白除群（保存前+保存後）で比較すると濃厚赤血球群で感染率は23.5%と白除群の17.9%に較べて有意に高くなった。

これまでの観察研究、対照比較研究の結果をどのように解釈すべきであろうか。まず、第一に1970年代の輸血は全血であり、1単位の血液中には 10^9 個以上の白血球が含まれていた。その後、1980年代になって、パuffyコート除去された濃厚赤血球は、全血に較べて白血球数は10分の1に減少している。これらの量的な要素が同種血輸血の免疫抑制効果を減じている可能性がある。第二に、免疫抑制効果はあるにはあるが、癌免疫に対する効果は限定的で、小さな効果であるため、多施設共同研究のよう

に様々な点で施設間格差がある場合には、その効果は薄められてしまい、検出することは極めて困難である可能性がある。いずれにしろ、癌再発率、術後感染症など複雑な要因によって左右される事象については、厳密な意味での比較対照試験を実施してその効果を検出するのは困難であると考えられる。しかし、成分輸血の歴史を見ても明らかなように、輸血においては、必要とする成分を輸血するのが最も合理的であり、赤血球、血小板輸血においては、医療技術、医療経済的に許されるかぎり、白血球を除去した製剤を輸血するのが望まれる。また、現時点においては、すべての輸血症例について、可能な限りの要因と結果について記録することが重要である。

文 献

1. Busch ORG, et al. Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 328:1372-6, 1993.
2. Houbiers JGA, et al. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 344:573-8, 1994.
3. Van de Watering LMG, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 97:562-568, 1998.

表1. 赤血球製剤における白血球除去フィルターの使用状況（平成13年9月～11月）

診療科名	疾患名	白血球除去製剤使用患者数			輸血回数(回)			輸血単位数			
		全患者数 (人)	(人)	割合(%)	(回)	/患者数	範囲	(単位)	/輸血回数	範囲	
1内	AML	1	1	100	14	14.0	14-14	28	2.0	28-28	
	下血	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	肝細胞癌	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	劇症肝炎	1		0	4	4.0	4-4	22	5.5	22-22	
	出血性胃潰瘍	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	胆管癌	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	吐血	1		0	2	2.0	2-2	12	6.0	12-12	
	不明	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	2内	ALL	3	3	100	19	6.3	5-7	38	2.0	10-14
		AML	11	11	100	80	7.3	2-18	166	2.1	4-42
APL		1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
CML		1	1	100	20	20.0	20-20	40	2.0	40-40	
MDS		7	7	100	27	3.9	1-10	54	2.0	2-20	
MPD		1	1	100	6	6.0	6-6	12	2.0	12-12	
SLE		2	2	100	3	1.5	1-2	6	2.0	2-4	
悪性リンパ腫		7	7	100	17	2.4	1-6	36	2.1	2-12	
肝不全		1	1	100	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
再生不良性貧血		4	4	100	40	10.0	3-14	80	2.0	6-28	
多発性筋炎		1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
多発性骨髄腫		7	7	100	42	6.0	1-18	84	2.0	2-36	
腸管ページェット病		1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
汎血球減少		2	2	100	8	4.0	4-4	16	2.0	8-8	
貧血		1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
3内		狭心症	5		0	11	2.2	1-3	70	6.4	8-32
		硬膜下血腫	1		0	2	2.0	2-2	10	5.0	10-10
		心筋梗塞	2		0	4	2.0	1-3	38	9.5	2-36
		大動脈解離	3		0	7	2.3	1-4	72	10.3	18-30
	肺癌	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	不明	1		0	1	1.0	1-1	6	6.0	6-6	
	弁膜症	2		0	2	1.0	1-1	8	4.0	2-6	
	4内	イレウス	1	1	100	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6
		血管炎	1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2
		消化管出血	1	1	100	3	3.0	3-3	8	2.7	8-8
不明		2	2	100	3	1.5	1-2	6	2.0	2-4	
慢性腎不全		2	2	100	3	1.5	1-2	6	2.0	2-4	
外科		AML	1		0	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6
	DIC	1		0	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6	
	シャント出血	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	悪性リンパ腫	1	1	100	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6	
	胃癌	6		0	11	1.8	1-5	30	2.7	2-12	
	胃出血	1		0	1	1.0	1-1	6	6.0	6-6	
	横行結腸癌	2		0	4	2.0	2-2	12	3.0	4-8	
	下行結腸癌	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	仮性動脈瘤	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	外陰ページェット病	1		0	2	2.0	2-2	12	6.0	12-12	
	感染性心内膜炎	1		0	7	7.0	7-7	16	2.3	16-16	
	肝細胞癌	1		0	5	5.0	5-5	34	6.8	34-34	
	急性腸間膜動脈閉塞症	1		0	3	3.0	3-3	12	4.0	12-12	
	骨盤内腫瘍	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	子宮頸癌	1	1	100	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
	十二指腸腫瘍	1		0	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	十二指腸潰瘍	1		0	4	4.0	4-4	14	3.5	14-14	
	消化管出血	2		0	2	1.0	1-1	6	3.0	2-4	
	消化管穿孔	2		0	6	3.0	2-4	16	2.7	6-10	
	消化管潰瘍	1		0	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6	
	上行結腸癌	2		0	7	3.5	2-5	20	2.9	4-16	
	食道癌	3		0	4	1.3	1-2	28	7.0	6-16	
	食道静脈瘤	1		0	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6	
	大腿骨骨折	1		0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	大動脈解離	1		0	2	2.0	2-2	16	8.0	16-16	
	胆管細胞癌	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	直腸癌	9		0	14	1.6	1-2	50	3.6	2-8	
	吐血	1		0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	肺癌	1		0	2	2.0	2-2	10	5.0	10-10	
	汎発性腹膜炎	1		0	2	2.0	2-2	6	3.0	6-6	
	不明	1		0	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
	腹部大動脈瘤	2		0	2	1.0	1-1	8	4.0	4-4	
	腹壁瘻瘻ヘルニア	2		0	3	1.5	1-2	8	2.7	2-6	
	門脈血栓症	1		0	11	11.0	11-11	50	4.5	50-50	
	脾臓癌	2		0	6	3.0	2-4	18	3.0	6-12	

表1. 赤血球製剤における白血球除去フィルターの使用状況 (平成13年9月~11月)

診療科名	疾患名	白血球除去製剤使用患者数		輸血回数 (回)			輸血量 (単位)				
		全患者数 (人)	(人)	割合 (%)	(回)	/患者数	範囲	(単位)	/輸血回数	範囲	
救命救急	HELLP症候群	1	0	0	6	6.0	6-6	46	7.7	46-46	
	右肩関節脱臼骨折	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	外傷	15	0	0	33	2.2	1-5	180	5.5	2-32	
	肝不全	1	0	0	5	5.0	5-5	12	2.4	12-12	
	硬膜下血腫	1	0	0	3	3.0	3-3	8	2.7	8-8	
	骨盤骨折	2	0	0	4	2.0	1-3	28	7.0	4-24	
	消化管出血	2	0	0	4	2.0	2-2	22	5.5	6-16	
	心不全	1	0	0	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
	大腿骨骨折	3	0	0	4	1.3	1-2	10	2.5	2-4	
	転落外傷	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	吐血	1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	頭部外傷	2	0	0	3	1.5	1-2	12	4.0	4-8	
	脳梗塞	1	0	0	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
	不明	2	0	0	3	1.5	1-2	14	4.7	6-8	
形成	腹部悪性黒色腫	1	1	100	17	17.0	17-17	44	2.6	44-44	
産婦	HELLP症候群	1	1	100	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	リンパ管炎	1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	巨大子宮腫瘍	1	1	100	4	4.0	4-4	10	2.5	10-10	
	産褥出血	4	4	100	6	1.5	1-3	23	3.8	2-14	
	子宮外妊娠	3	3	100	6	2.0	2-2	22	3.7	4-10	
	子宮筋肉腫	1	1	100	7	7.0	7-7	14	2.0	14-14	
	子宮頸癌	4	4	100	8	2.0	1-4	32	4.0	2-20	
	子宮体癌	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	子宮肉腫	1	0	0	1	1.0	1-1	10	10.0	10-10	
	胎盤早期剥離	1	1	100	2	2.0	2-2	10	5.0	10-10	
	汎血球減少	1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	不適合妊娠・胎児輸血	1	0	0	1	1.0	1-1	1	1.0	1-1	
	不明	5	5	100	8	1.6	1-2	36	4.5	2-18	
	卵巣癌	16	13	81.25	30	1.9	1-4	78	2.6	2-10	
	卵巣腫瘍	1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	卵巣出血	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	歯科	下顎骨腫瘍	1	1	100	4	4.0	4-4	12	3.0	12-12
舌癌		1	1	100	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
小児	DIC	1	1	100	3	3.0	3-3	6	2.0	6-6	
	脳腫瘍	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	敗血症	2	2	100	5	2.5	2-3	7	1.4	2-5	
	不明	4	4	100	6	1.5	1-2	11	1.8	1-4	
整形	LSCS	1	0	0	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	右大腿骨腫瘍	1	0	0	2	2.0	2-2	8	4.0	8-8	
	化膿性脊椎炎	1	0	0	2	2.0	2-2	8	4.0	8-8	
	外傷	1	0	0	1	1.0	1-1	6	6.0	6-6	
	頸髄症	4	0	0	4	1.0	1-1	13	3.3	2-4	
	頸椎症	1	0	0	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	腰椎椎間板ヘルニア	1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	大腿骨骨折	1	0	0	1	1.0	1-1	8	8.0	8-8	
	破壊性脊椎症	1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	不明	2	0	0	3	1.5	1-2	6	2.0	2-4	
	慢性関節リウマチ	3	0	0	3	1.0	1-1	6	2.0	2-2	
	脳外	くも膜下出血	7	0	0	18	2.6	1-5	44	2.4	2-12
		もやもや病	1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2
急性硬膜下血腫		2	0	0	7	3.5	3-4	22	3.1	6-16	
頭蓋底陥入症		1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
脳腫瘍		4	0	0	8	2.0	1-4	35	4.4	2-26	
脳動脈瘤		2	0	0	4	2.0	1-3	10	2.5	2-8	
皮質下出血		1	0	0	4	4.0	4-4	8	2.0	8-8	
泌尿	腰部脊椎管狭窄	1	1	100	1	1.0	1-1	4	4.0	4-4	
	腎癌	1	0	0	1	1.0	1-1	6	6.0	6-6	
	精巣腫瘍	1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
	前立腺癌	1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	貧血	1	1	100	2	2.0	2-2	3	1.5	3-3	
	膀胱癌	8	5	62.5	21	2.6	1-9	64	3.0	2-18	
	皮膚	右手有棘細胞癌	1	0	0	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2
放射	敗血症	1	1	100	1	1.0	1-1	2	2.0	2-2	
	腹部腫瘍	1	1	100	2	2.0	2-2	4	2.0	4-4	
		276	117	42	748	2.7		2281	3.0		

表2. 血小板製剤における白血球除去フィルターの使用状況(平成13年9月~11月)

診療科名	疾患名	全患者数 (人)	白血球除去製剤使用患者数		輸血回数(回)			輸血単位数		
			(人)	割合(%)	(回)	/患者数	範囲	(単位)	/輸血回数	範囲
1内	AML	1	1	100	15	15.0	15-15	185	12.3	185-185
2内	ALL	3	3	100	38	12.7	2-21	450	11.8	30-240
	AML	13	13	100	123	9.5	1-25	1585	12.9	10-355
	APL	1	1	100	2	2.0	2-2	25	12.5	25-25
	CML	1	1	100	30	30.0	30-30	405	13.5	405-405
	ITP	1	1	100	9	9.0	9-9	120	13.3	120-120
	ITP疑い	1	1	100	4	4.0	4-4	55	13.8	55-55
	MDS	3	3	100	34	11.3	3-18	445	13.1	40-210
	悪性リンパ腫	5	5	100	8	1.6	1-3	105	13.1	10-35
	肝不全	1	1	100	9	9.0	9-9	100	11.1	100-100
	再生不良性貧血	2	2	100	37	18.5	17-20	490	13.2	230-260
	多発性筋炎	1	1	100	1	1.0	1-1	10	10.0	10-10
	多発性骨髄腫	2	2	100	3	1.5	1-2	40	13.3	10-30
	汎血球減少	2	2	100	11	5.5	4-7	135	12.3	50-85
	不明	1	1	100	1	1.0	1-1	10	10.0	10-10
3内	狭心症	3	3	100	3	1.0	1-1	50	16.7	10-20
	硬膜下血腫	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	心筋梗塞	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	大動脈解離	3	3	100	4	1.3	1-2	120	30.0	20-60
	肺癌	1	1	100	4	4.0	4-4	65	16.3	65-65
	弁膜症	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
4内	血管炎	1	1	100	3	3.0	3-3	55	18.3	55-55
外科	AML	1	1	100	2	2.0	2-2	35	17.5	35-35
	DIC	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
	胃癌	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
	感染性心内膜炎	1	1	100	7	7.0	7-7	130	18.6	130-130
	肝細胞癌	2	2	100	8	4.0	1-7	155	19.4	20-135
	消化管穿孔	1	1	100	4	4.0	4-4	80	20.0	80-80
	食道癌	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	大動脈解離	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	門脈血栓症	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
救命救急	HELLP症候群	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	悪性症候群	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
	外傷	3	3	100	8	2.7	1-5	150	18.8	20-95
	肝不全	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	骨盤骨折	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
	頭部外傷	1	1	100	3	3.0	3-3	50	16.7	50-50
形成	腹部悪性黒色腫	1	1	100	10	10.0	10-10	120	12.0	120-120
産婦	HELLP症候群	3	3	100	5	1.7	1-2	90	18.0	25-35
	産褥出血	1	1	100	2	2.0	2-2	25	12.5	25-25
	子宮外妊娠	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
	子宮筋肉腫	1	1	100	2	2.0	2-2	20	10.0	20-20
	子宮頸癌	1	1	100	2	2.0	2-2	20	10.0	20-20
	胎盤早期剥離	1	1	100	1	1.0	1-1	10	10.0	10-10
	不明	2	2	100	2	1.0	1-1	25	12.5	10-15
	卵巣癌	9	9	100	12	1.3	1-3	130	10.8	10-30
小児	DIC	1	1	100	6	6.0	6-6	55	9.2	55-55
	敗血症	2	2	100	5	2.5	1-4	45	9.0	10-35
	不適合妊娠児	1	1	100	1	1.0	1-1	10	10.0	10-10
	不明	1	1	100	2	2.0	2-2	15	7.5	15-15
脳外	脳腫瘍	1	1	100	1	1.0	1-1	15	15.0	15-15
泌尿	精巣腫瘍	1	1	100	5	5.0	5-5	55	11.0	55-55
皮膚	敗血症	1	1	100	1	1.0	1-1	20	20.0	20-20
		95	95	22	441	4.6		5940	13.5	

表3 a. 即時型輸血副作用の種類と発生頻度

発生件数	白血球除去 フィルタ	発熱	発熱+ア レルギ		発熱+血 圧低下	発熱+呼 吸困難	アレル ギー	アナ フィラ キシー	血圧低 下+嘔吐	動悸	嘔吐	副作用 発生件 数		不明	総計
			無し	有								無	有		
赤血球製剤															
	セバセルRZ	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	6	1229	247	1482
	ボールRC	4										4	23	47	74
	不使用	9		1							1	12	524	919	1455
	総計	16	1	1	1	2	1	1	1	1	1	22	1776	1213	3011
	総計%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.7%	59.0%	40.3%	100.0%
血小板製剤															
	セバセルPLX	5	1	1	1	31	1	1	1	1	1	40	1490	233	1763
	不使用					1						1	34	14	49
	総計	5	1	1	1	32	1	1	1	1	1	41	1524	247	1812
	総計%	0.3%	0.1%	0.0%	0.1%	1.8%	0.1%	0.0%	0.0%	0.1%	0.0%	2.3%	84.1%	13.6%	100.0%
新鮮凍結人血漿															
	不使用	9	1	1	13							24	641	424	1089
	総計	9	1	1	13							24	641	424	1089
	総計%	0.8%	0.1%	0.1%	0.0%	1.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	2.2%	58.9%	38.9%	100.0%
自己血製剤															
	不使用												59	154	213
	総計												59	154	213
	総計	30	3	2	1	47	1	1	1	1	1	87	4000	2038	6125
	総計%	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.4%	65.3%	33.3%	100.0%

表3b. 1回あたりの輸血單位数

輸血單位数/件	白血球除去 フィルター	発熱	発熱+ アレル ギー	発熱+ 発熱+ アレル ギー	発熱+ 発熱+ 呼吸困 難	発熱+ 発熱+ 下 下	発熱+ 発熱+ 下+嘔 吐	アナ フィラ キシー	血圧低 下+嘔 吐	動悸	嘔吐	副作用 発生件 数	無	不明	総計
赤血球製剤															
	セパセルRZ	3	2	2			6					3	2	2	2
	ポールRC	2										2	3	3	3
	不使用	3			4	4					1	4	4	4	4
	総計	3	2	2	4	4	6				1	3	3	4	3
血小板製剤															
	セパセルPLX	12	10	10	10			15		10		11	13	14	13
	不使用							15				15	14	16	14
	総計	12	10	10	10			15		10		11	13	15	13
新鮮凍結人血漿															
	不使用	5	4	4	8			7				6	6	9	7
	総計	5	4	4	8			7				6	6	9	7
自己血製剤															
	不使用												3	2	3
	総計												3	2	3
総計		5	5	5	6	6	6	15	6	10	1	8	7	6	7

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

分担研究報告書

白血球除去技術の臨床評価に関する研究

分担研究者 浅井 隆善 千葉大学医学部附属病院輸血部副部長

研究要旨：

輸血用血液の白血球除去がどの程度の効用をもたらしているかについて、従来からその効果が確認されている同種HLA抗体産生予防効果に加えて、即時型輸血副作用との関連について、副作用の発生状況から評価したが、非溶血性発熱性輸血副作用については、白血球除去フィルターによる予防効果は十分ではなく、保存前白血球除去による効果に期待する結果と考えられた。

また、輸血による免疫修飾に対してどのような影響を及ぼすかについて、大腸・直腸癌の手術患者について、白血球除去の影響につき比較することの検討を行い、情報収集の有用性があることが考えられた。

A. 研究目的

輸血用血液中の白血球はHLA抗体産生などの同種免疫を誘導するとともに、幾多のサイトカインを遊離してある程度の生理活性を介して、副作用の発生に関与するとも言われている。このため、白血球除去フィルターが開発改良され、HLA抗体産生予防に寄与してきている。同時に、白血球除去フィルターによる血圧への影響、あるいは白血球除去によって輸血による免疫抑制の予防効果等も報告されるに至っており、白血球除去技術とその臨床的効果について再検討する。

B. 研究方法

1) 当施設での白血球除去フィルターの使用状況

当院における白血球除去フィルターの使用状況について、最近6ヶ月間の調査を行い、その需要状況について比較した。また、使用状況と副作用の発生状況との比較も行った。

2) 即時型副作用と白血球除去フィルター使用の関連

輸血中、または直後における副作用の発生状況について、全例の輸血に対して、副作用

発生状況の観察、記録、そして報告を求めた。

観察は、輸血開始後5分、15分、終了時、あるいは症状発生時における症状や所見についてレポートを収集し、その発生数について解析した。

3) 大腸、直腸癌を対象とした輸血による免疫修飾と臨床経過への影響

輸血による免疫修飾の臨床経過への影響について、大腸・直腸癌を対象に術後感染症や再発の有無を指標に評価し、白血球除去の効果に関する評価についても将来において比較が可能であるか否かについて検討を行った。

C. 研究結果

1) 当施設での白血球除去フィルターの使用状況

平成13年9月から平成14年2月までの6ヶ月間について調査を行った。この間の当院の輸血血液本数は、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤を含めて、9907本であった。このうち外科系診療科での使用本数は7709本であり、内科系診療科での使用本数は2198本であった。また、白血球除去フィルターは、内科系診療科における輸血での使用

がほとんどであった。白血球除去フィルターは、3社の製品が使用されていた。外科系診療科では、手術中の大量輸血に際して、微小凝集塊除去用のフィルターが使用されており、使用数は6ヶ月間で約530個であった。表に研究班のプロトコールに従って調査した手術時の輸血とその際の白血球除去フィルターの使用状況を示した。

2) 即時型副作用と白血球除去フィルター使用の関連

9907本の輸血中に副作用が発生したことの報告が見られたのは56件であった。副作用は発熱、発疹、掻痒、悪寒等であり、非溶血性発熱性輸血副作用であった。これらの症例については、可能な限り赤十字血液センターの協力を依頼し、HLA抗体やその他の血漿蛋白等に対する抗体の検索も行っている。

56件の副作用のうち、外科系診療科で発生したのは32件、内科系診療科での発生は24件であった。これを、輸血本数に対する副作用発生数として比較すると、外科系診療科で0.415%、内科系診療科で1.09%と、内科系で多い傾向であった。

3) 大腸、直腸癌を対象とした輸血による免疫修飾と臨床経過への影響

当院における大腸・結腸癌は6ヶ月間で約20例の手術が行われており、調査の対象として適当であると考えられた、当該診療外科の担当医へのアンケートでは、比較検討に必要な所見や数値の提示は可能であり、HLA抗体の検査のための採血も適宜可能との見解であった。これらの症例を対象に、比較調査を行うことについて計画書を作成し、当院の倫理委員会に提出し、平成14年2月に認可された。

D. 考察

当院では、内科系診療科での輸血において

白血球除去フィルターはほぼ全例にベッドサイドで使用されていたが、副作用の発生で比較すると、外科系診療科よりも発生率が高く、白血球除去フィルターの使用によって副作用が軽減される事実は見られなかった。むしろ、副作用の発生が多くなる可能性も考えられた。しかし、外科系診療科での輸血はその多くが手術に関連して使用されており、麻酔により症状の訴えが分かりにくくなることや、発熱症状が術後感染症と区別が付きにくい等々の理由が考えられ、必ずしも白血球除去フィルターとの関連で説明できない状況も考えられた。

また、サイトカインによる影響は、ベッドサイドでの使用では除去されないと考えられ、内科系診療科系での輸血の様に、意識清明な状態で自覚しうる副作用のなかには、保存前白血球除去の実施にその改善が期待されるものもあるのではないかと推測される。

大腸・直腸癌手術時の輸血による免疫修飾に対して、白血球除去がどの程度の効果・影響を及ぼすかは不明であるが、評価の為に相当数の症例蓄積が必要と思われる。当該診療科からの協力が期待できるので、患者さんの理解を求めて、比較可能な集積を目指して、次年度へ努力を続ける予定である。

E. 結論

当院の解析では、白血球除去フィルター使用で、従来指摘されているような発熱性副作用の予防効果は明らかではなかった。しかし、ベッドサイドでの白血球除去の限界も考えられ、保存前白血球除去への期待が残された。

大腸・直腸癌の手術時における輸血の免疫修飾作用と、白血球除去による影響について、調査収集への準備は整えられてきており、次年度に向けて調査解析を行おうと判断された。

赤血球MAP製剤使用状況

施設名：(千葉大学病院)

(平成13年9-11月の手術例)

診療科名	疾患名	全患者数** (人)	白血球除去製剤使用患者数		割合(%)	輸血回数(回)	輸血回数/患者数	輸血回数/患者数 d/c	範囲	(単位)	輸血単位数 /輸血回数	範囲
			a	b								
泌尿器科	膀胱癌	2	0	3	0	1.5	1-2	6.7	20	6.7	2-12	
泌尿器科	前立腺癌	1	0	1	0	1.0	1	6.0	6	6.0	6	
泌尿器科	腎破裂	1	0	1	0	1.0	1	2.0	2	2.0	2-12	
泌尿器科	尿路結石	2	0	3	0	1.5	1-2	4.0	12	4.0	2-6	
泌尿器科	副腎腫瘍	1	0	1	0	1.0	1	4.0	4	4.0	4	
泌尿器科	尿管腫瘍(褐色細胞腫)	2	0	2	0	1.0	1	3.0	6	3.0	2-4	
耳鼻科	咽頭癌	5	0	2	0	2.0	2	3.0	6	3.0	2-4	
耳鼻科	耳下腺腫瘍	1	0	6	0	1.2	1-2	4.7	28	4.7	2-10	
耳鼻科	外耳道腫瘍	1	0	1	0	1.0	1	4.0	4	4.0	4	
耳鼻科	舌癌	4*	0	2	0	2.0	2	9.0	18	9.0	2-16	
歯口科	上顎癌	1	0	7	0	#VALUE!	1-2	4.0	28	4.0	2-8	
脳外科	脊髄腫瘍	1	0	1	0	1.0	1	4.0	4	4.0	4	
脳外科	脳腫瘍	1	0	1	0	1.0	1	2.0	2	2.0	2	
呼吸器外科	肺癌	6	0	1	0	1.0	1	4.0	4	4.0	4	
小児外科	ウイルムス腫瘍	2*	0	8	0	1.3	1-2	2.5	20	2.5	2-4	
小児外科	縦隔腫瘍	1	0	3	0	#VALUE!	1-2	2.0	6	2.0	2	
小児外科	潰瘍性大腸炎	2	0	1	0	1.0	1	2.0	2	2.0	2	
一外科	直腸癌	6	0	2	0	1.0	1	3.0	6	3.0	2-4	
一外科	結腸癌	3	0	11	0	1.8	1-2	9.6	106	9.6	2-24	
一外科	肝癌	1	0	6	0	2.0	1-2	3.0	18	3.0	2-4	
一外科	胃癌	4	0	1	0	1.0	1	6.0	6	6.0	6	
一外科	ASD	1	0	6	0	1.5	1-2	3.0	18	3.0	2-4	
一外科	脾癌	6	0	1	0	1.0	1	2.0	2	2.0	2	
一外科	Rendo-Osler-Weber-disease	1	0	8	0	1.3	1-2	3.0	24	3.0	2-6	
一外科	アロ-四徴症	1	0	1	0	1.0	1	2.0	2	2.0	2	
一外科	イレウス	1	0	2	0	2.0	2	5.0	10	5.0	4-6	
一外科	胸部大動脈瘤	2	0	2	0	2.0	2	4.0	8	4.0	2-6	
一外科	肺塞栓症	1	0	4	0	2.0	2	7.5	30	7.5	4-16	
一外科	狭心症	4	0	2	0	2.0	2	9.0	18	9.0	8-10	
一外科	心臓弁膜症	6	0	6	0	1.5	1-2	7.3	44	7.3	2-20	
一外科	胆管癌	3	0	10	0	1.7	1-2	20.3	203	20.3	2-77	
一外科	胆嚢癌	2	0	3	0	1.0	1	3.3	10	3.3	2-6	
一外科	腹部大動脈瘤	4	0	2	0	1.0	1	3.0	6	3.0	2-4	
一外科	潰瘍性大腸炎	1	0	8	0	2.0	2	4.3	34	4.3	2-6	
二外科	肝癌	2	0	1	0	1.0	1	4.0	4	4.0	4	
二外科	胆管癌	3	0	3	0	1.5	1-2	4.7	14	4.7	2-8	
二外科	イレウス	1	0	3	0	1.0	1	6.7	20	6.7	6-16	
二外科	胆管狭窄(肝移植)	1	0	1	0	1.0	1	3.0	3	3.0	3	
二外科	胃癌	1	0	1	0	1.0	1	64.0	64	64.0	64	
二外科	結腸癌	1	0	2	0	2.0	2	2.0	4	2.0	2	
二外科	肺癌	2	0	2	0	2.0	2	16.0	32	16.0	2-30	
二外科	肺癌	2	0	2	0	1.0	1	9.0	18	9.0	4-14	