

二外科	食道癌	2	0	0	2	1.0	1	8	4.0	4
整形外科	変形性脊椎症	1	0	0	2	2.0	2	8	4.0	2-6
整形外科	変形性膝関節症	2	0	0	3	1.5	1-2	8	2.7	2-4
整形外科	腰痛すべり症	1	0	0	1	1.0	1	4	4.0	4
整形外科	変形性股関節症	1	0	0	1	1.0	1	12	12.0	1-2
整形外科	胸椎脱臼	1	0	0	2	2.0	2	10	5.0	2-8
産婦人科	子宮癌	1	0	0	1	1.0	1	4	4.0	4
産婦人科	子宮筋腫	1	0	0	2	2.0	2	8	4.0	2-6
産婦人科	帝王切開	2	0	0	3	1.5	1-2	20	6.7	2-16
		99	0	0	151	1.5	1-2	958	6.3	2-77

*：再手術例は2例として表記

**：手術時無輸血で術後のみの輸血例は除いた

施設名：(千葉大学病院)

一外科：心血管外科、消化器(肝胆脾)、甲状腺

二外科：消化器(胃腸、肝胆脾)、移植(腎、肝)

対象：2001年(9)月から3ヶ月間に手術を施行された患者

血小板製剤使用状況

診療科名	疾患名	全患者数 (人)	白血球除去製剤使用患者数 (人)	割合 (%)	輸血回数 (回)			輸血単位数		
					(回)	/患者数	範囲	(単位)	/輸血回数	範囲
		a	b	100b/a	c	c/a	d	d/c		
皮膚科	ボ-エ-ン病	1	0	0	1	1.0	10	10.0	10	10
脳外科	脳腫瘍	1	0	0	1	1.0	10	10.0	10	10
一外科	肺塞栓症	1	0	0	2	2.0	30	15.0	15.0	10-20
一外科	心臓弁膜症	4	0	0	6	1.5	150	25.0	25.0	10-60
一外科	胸部大動脈瘤	1	0	0	1	1.0	20	20.0	20.0	20
		8	0	0	11	1.4	220	20.0	20.0	10-60

施設名：(千葉大学病院)

一外科：心血管外科、消化器(肝胆脾)、甲状腺

二外科：消化器(胃腸、肝胆脾)、移植(腎、肝)

対象：2001年(9)月から3ヶ月間に手術を施行された患者

平成13年度 厚生科学研究, 医薬安全総合研究事業
血液白血球除去技術の臨床評価: 前方視的検討
主任研究者: 半田 誠 助教授 (慶応義塾大学 医学部)
研究報告書

外科手術症例における白血球除去輸血用血液の使用状況
および
輸血関連免疫変調の基礎研究

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】 今後、我が国において保存前白血球除去 (PreSLR; prestorage leukocyte reduction) が導入された場合、頻回輸血の患者や免疫抑制状態の患者のみならず単回あるいは少数回輸血患者すなわち手術患者にとっての白血球除去の有用性を検証することは重要である。そのため、初年度の目的は現時点での定型的外科手術例における白血球除去製剤の普及状況を調査し、PreSLR以前の術後感染症や悪性腫瘍再発の発生頻度に関する調査対象を明らかにすることである。

また、白血球による免疫抑制作用に関しては臨床研究のみならず、基礎研究においても未だに不明な点が多い。本年度は臨床研究の予備調査を行う一方、輸血関連免疫変調 (TRIM; transfusion-related immune modulation) の基礎的検討も行った。

【方法】 1. 平成13年4月から10月までの当院において頻度の高い定型的手術症例を対象に白血球除去フィルターの使用状況を調査し検討可能な手術症例を選択する。

2. TRIMの基礎研究: 白血球除去全血と白血球除去を行わない全血を保存し、それぞれの血漿を同ドナーのリンパ球および好中球に作用させ、それらの機能を解析した。リンパ球に関しては増殖能とマイトジェン応答、好中球では貪食能と殺菌能を測定し評価した。

【結果および考察】 1. 当院の外科手術例は全て白血球除去フィルターは使用されておらず、この中でも大腸癌、直腸癌は症例数が多く後者では輸血頻度も比較的高かった。したがってPreSLR導入以前の調査対象症例として意義があるものと思われた。

2. TRIMの基礎研究では保存全血由来の血漿中にリンパ球および好中球の機能を低下させる因子の存在が示唆され、それは白血球除去である程度予防できた。この結果は、本臨床研究においてPreSLRの有用性を検証することの意義を支持するものである。

A. 目的

輸血用血液中の白血球は種々の有害事象を引き起こし、特に頻回輸血の患者や免疫抑制状態の患者に問題となる。このような患者には現在、ベッドサイドで白血球除去が行われ一定の効果が得られている。保存前白血球除去（PreSLR; prestorage leukocyte reduction）は全般的に血液の品質を向上させるため、このような特定の患者群のみならず、全ての患者にとって利点があるが、費用対効果の観点から導入が躊躇されている。

今後、我が国においてPreSLRすなわち universal leukocyte reduction（全般的な白血球除去）が導入された場合、特定の患者以外のための利点を評価する必要がある。頻回輸血患者や免疫抑制状態の患者以外では手術患者が最も重要な対象となり、このような患者にとっての白血球除去の有用性を検討することが必要である。そのため、現時点で外科手術例における白血球除去製剤の普及状況を調査し、調査対象を明らかにすることを初年度の目的とする。

また、外科手術例において白血球除去の意義が最も期待される点は免疫抑制の予防効果である。白血球に起因する免疫変調により術後感染症や悪性腫瘍の再発の頻度が高まる可能性が指摘され、これが白血球除去によって予防できれば、PreSLRが十分に意義ある可能性がある。しかし、白血球による免疫抑制作用に関しては臨床研究の

みならず、基礎研究においても未だに不明な点が多い。本年度は臨床研究の予備調査を行う一方で輸血関連免疫変調（TRIM; transfusion-related immune modulation）の基礎的検討も行い、臨床研究遂行の意義を考察する。

B. 方法

1. 保存前白血球除去の有用性検討のための予備調査

当院の外科手術例における白血球除去フィルターの使用状況を調査し検討可能な定型的手術症例を選択する。平成13年4月から10月までの外科手術症例において頻度の高い手術症例を対象に調査した。

2. TRIMの基礎研究

CPDA-1保存液56mLの入った全血採血バッグ、白血球除去フィルター（セパセルRZ）および白血球除去全血用バッグが直列に連続したPreSLR用CPDA-1全血採血バッグを用いPreSLR全血を調整した。採血後2-3時間室温で保存した後、85cmの落差でろ過した。対照として白血球除去を行わないCPDA-1全血を調整した。同意を得た健常ドナー6名をPreSLR群3名と対照群3名に分け400mL採血し、35日間4℃で保存し、保存前後の性状を比較し、TNF- α , IL-1 β , IL-8を測定した。

また保存後のPreSLRと白血球除去しない全血の血漿をそれぞれ同一ドナーのリン

パ球に添加し24時間培養し細胞増殖を³H-TDRの取込みで評価した。さらに、ドナー新鮮全血にCPDA-1全血の35日間保存血漿を作用させ24時間後にその中の好中球の機能（貪食能，殺菌能）を測定した。

C. 結果

1. 当院における白血球除去輸血用血液の使用状況

平成13年度は血液センターからの白血球除去製剤を全く使用しておらず、白血球除去血液製剤はすべてベッドサイド白血球除去で調整されている。白血球除去フィルターの保険適応症例が頻回輸血患者であることから、当院では外科手術の単回あるいは数回の輸血には白血球除去フィルターは使用しないのが原則になっている。

平成13年4-10月の頻度の高い定型的手術9術式に関し白血球除去フィルターの使用状況を調査し表1および表2にまとめた。実際に、MAP液添加赤血球濃厚液（RC-MAP）使用例で全ての症例に白血球除去フィルターは使用されていなかった（表1）。術式では直腸癌、結腸癌、肝癌、胃癌胃切除の術式が多かった。血小板濃厚液（PC）の使用例は肝癌29例中の2例にすぎず、これらの症例も白血球除去フィルターは使用されていなかった。

なお、調査成績を示さなかったが、内科症例において血液疾患、固形癌の化学療

法、慢性腎不全などでは、RC-MAPおよびPC全てで白血球除去フィルターが使用されている。

2. TRIMの基礎検討

ろ過のためのフィルター充填時間は 30.0 ± 3.6 秒、ろ過時間 39.0 ± 22.7 分であった。PreSLR全血の白血球数は $4.29 \pm 0.16 \times 10^5$ 、除去率（-Log）は 4.29 ± 0.16 、血小板除去率は $99.5 \pm 0.2\%$ 、赤血球回収率は $89.2 \pm 1.81\%$ であった。保存後のTNF- α 、IL-1 β 、IL-8はいずれもPreSLRが対照群より有意に低値であった（図1）。

白血球除去を行わない保存全血由来の血漿は新鮮リンパ球の増殖を新鮮血漿に比し $34.6 \pm 15.7\%$ 抑制した。一方、PreSLR保存全血由来の血漿では $14.1 \pm 1.6\%$ の抑制にとどまった（図2）。ただし、この結果は統計学的な有意差はなかった。

新鮮リンパ球に保存全血由来の血漿を添加しPHA、Con-A、PWMのリンパ球刺激物質（マイトジェン）による刺激増殖効果を測定した。その結果、PreSLR全血由来血漿の方が対照血漿の添加に比較し、リンパ球の増殖反応が有意に高かった。また、新鮮顆粒球に保存全血由来の血漿を添加し貪食能と殺菌能を調べたところ、検討例数が少ないもののPreSLR全血由来血漿の方が対照血漿の添加に比べ貪食能、殺菌能ともに高い傾向があった。

D. 考察

1. 当院における外科手術例の白血球除去輸血用血液の使用状況

当院においては特に大腸癌、直腸癌の手術症例が多く、その全例において白血球除去フィルターは使用されていなかった。したがって、PreSLR導入前の現時点において、このような症例の術後感染症や術後再発の頻度、同種免疫の発生率などを調査し蓄積すれば、PreSLRが導入された時の評価のために有効と思われる。

2. TRIMの基礎検討

本研究の主題は臨床症例における白血球除去血液製剤の意義を調査することであるが、仮にその結果が得られても機序が解明されなければ、根拠が乏しい。そこで臨床研究の予備調査段階の本年度において、*in vitro*の実験でTRIMの存在と、それがPreSLRで予防できる可能性を検討することは意義あることと思われる。

今回は自己リンパ球、あるいは自己好中球に及ぼす保存全血由来の血漿の影響を調査した。同種間では同種免疫による刺激が想定され保存血液中の白血球そのものに起因する免疫変調作用が明らかにならない可能性があるからである。実際に、保存全血由来の血漿はリンパ球の増殖や種々のマイトジェンによる増殖刺激を抑制した。そして、PreSLRで保存した全血由来の血漿で

はその抑制効果がある程度予防可能であった。これは、あくまで*in vitro*の条件下の結果であり、臨床的な意義は臨床研究によるべきである。しかし、輸血用血液は保存中に自己リンパ球を抑制する物質が出現し、それが白血球除去で予防できることから、輸血用血液には同種免疫応答によらない白血球由来の免疫抑制作用がある可能性を明らかにしたと思われる。

また、輸血用血液が術後感染症を増加させる一因として好中球への抑制作用の可能性も示された。ただし、自己血輸血では術後感染症の頻度が同種血輸血に比し明らかに低いというメタアナリシスの結果もあることから、さらなる検証が必要と思われる。

E. まとめ

1. 当院の外科手術例は全て白血球除去フィルターは使用されておらず、PreSLR導入以前の調査対象症例としての意義があるものと思われた。

2. *in vitro*の検証では保存全血由来の血漿中にリンパ球および好中球の機能を低下させる因子の存在が示唆され、それは白血球除去である程度予防できた。この結果は、本臨床研究においてPreSLRの有用性を検証することの意義を基礎的に支持するものである。

F. 業績

1. Hiruma K, Okuyama Y: Effect of leukocyte reduction on the potential alloimmunogenicity of leukocytes in fresh-frozen plasma products. *Vox Sanguinis* 80: 51-56, 2001.
2. 奥山美樹、比留間潔：自己血輸血における通常RC-MAPと白除RC-MAPの比較検討-凝集塊、サイトカイン濃度の比較-、第14回日本自己血輸血学会、シンポジウム、滋賀、2001.
3. 比留間潔、奥山美樹、矢澤昌子、佐久間香枝、金子幸子、奈良美千代、國友由紀子、藤本昌子、山本恵美、小澤直宏：保存前白血球除去用CPDA-1全血採血バッグの性能-白血球除去による免疫抑制予防の検討も含め-第49回日本輸血学会総会、東京、2001.

表1. 手術症例におけるRC-MAPの白血球除去フィルター使用率

診療科名	疾患名	全患者数		割合 (%)	輸血回数 (回)		輸血単位数		
		(人)	(人)		(回)	/患者数	(単位)	/輸血回数	範囲
消化器外科	食道癌	18	0	0	15	0.8	102	6.8	0-6
消化器外科	胃ガン (胃切除)	28	0	0	1	0.0	4	4.0	0-4
消化器外科	胃全摘	25	0	0	6	0.2	36	6.0	0-6
消化器外科	肝癌	29	0	0	20	0.7	152	7.6	0-22
消化器外科	結腸がん	29	0	0	16	0.6	62	3.9	0-6
消化器外科	直腸がん	39	0	0	29	0.7	155	5.3	0-12
消化器外科	膵頭十二指腸腫瘍	8	0	0	5	0.6	18	3.6	0-18*
呼吸器外科	肺がん	19	0	0	10	0.5	38	3.8	0-4
婦人科	広範子宮全摘	13	0	0	8	0.6	46	5.8	0-14*
計		162	0	0	94	0.6	507	5.4	0-22

*自己血輸血含む

表2. 手術症例におけるPCの白血球除去フィルター使用率

診療科名	疾患名	全患者数		割合 (%)	輸血回数 (回)		輸血単位数		
		(人)	(人)		(回)	/患者数	(単位)	/輸血回数	範囲
消化器外科	食道癌	18	0	0	0	0.0	0	-	0
消化器外科	胃癌 (胃切除)	28	0	0	0	0.0	0	-	0
消化器外科	胃全摘	25	0	0	0	0.0	0	-	0
消化器外科	肝癌	29	0	0	2	0.1	35	17.5	0-20
消化器外科	結腸癌	29	0	0	0	0.0	0	-	0
消化器外科	直腸癌	39	0	0	0	0.0	0	-	0
消化器外科	膵頭十二指腸腫瘍	8	0	0	0	0.0	0	-	0
呼吸器外科	肺癌	19	0	0	0	0.0	0	-	0
婦人科	広範子宮全摘	13	0	0	0	0.0	0	-	0
計		162	0	0	2	0.0	35	17.5	0-20

図1. 保存前後の全血中サイトカイン濃度

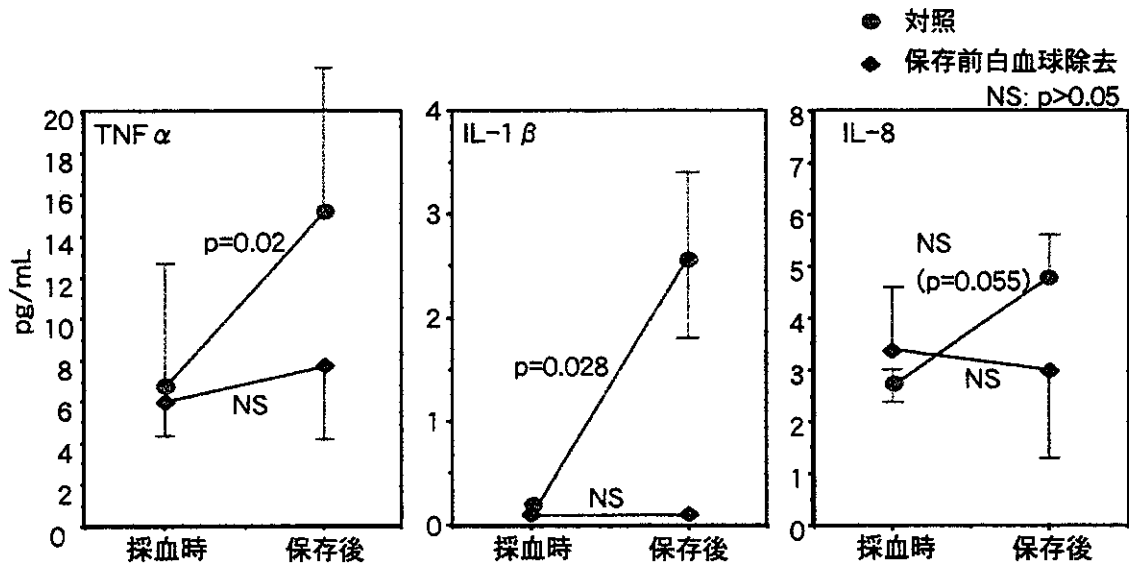


図2. 保存全血由来の血漿の自己リンパ球の増殖（非刺激）に及ぼす影響

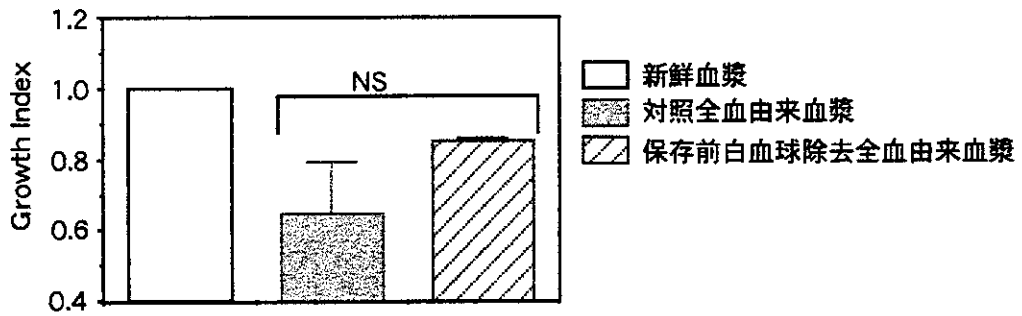


図3. 保存全血由来の血漿のリンパ球マイトジェン刺激に及ぼす影響

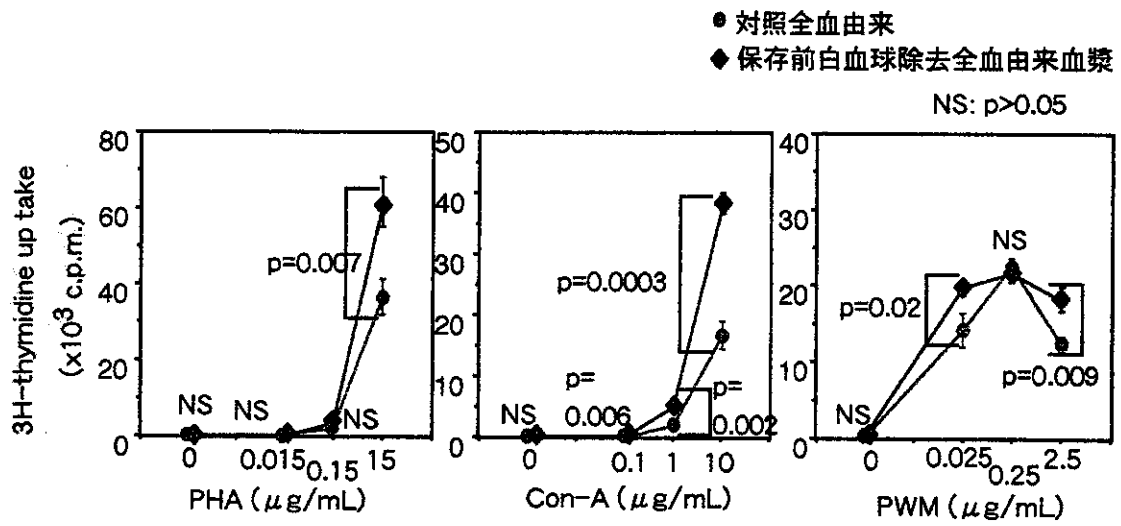
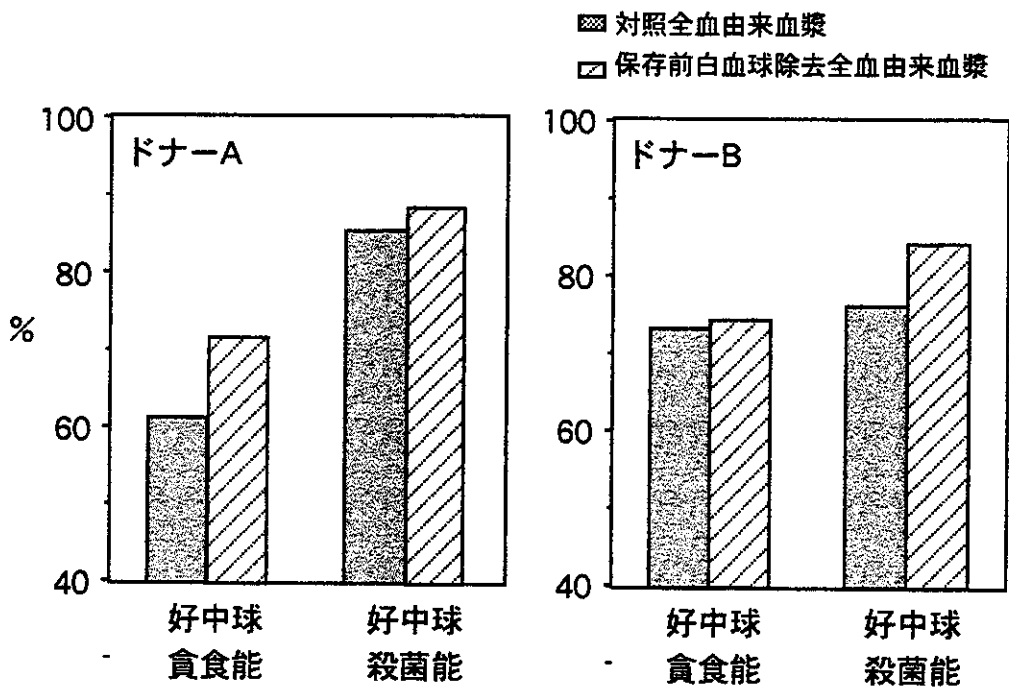


図4. 保存全血由来の血漿の自己好中球機能に及ぼす影響



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

「血液白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討」に関する研究

分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院 厚生労働技官

研究要旨

初年度として、まず、当施設での白血球除去フィルターの使用状況を調査したところ、術中輸血全例で白血球除去フィルターは使用されず、その他の際は全例で白血球除去フィルターが使用されていた。輸血製剤の白血球除去が放射線照射に加えて担癌患者手術において必要であるかについては現時点で不明であるが、保存前フィルター導入によりこれに関する検討が容易になると考えられる。造血幹細胞移植症例での輸血使用量も莫大なため、これに対しても検討可能な施設で研究を進めることが望まれる。また、術中輸血における前方視的臨床試験施行のためには、当該担当科との調整が更に必要である。

A. 研究目的

初年度としては、当施設での白血球除去フィルターの使用状況と問題点などを明らかにし、今後の前方視的臨床研究を施行する具体的準備を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 当院における白血球除去フィルターの使用状況と手術症例における赤血球製剤の使用状況を3ヶ月間にわたり調査した。2) また、参考資料として、造血幹細胞移植病棟における赤血球および血小板製剤の使用状況を3ヶ月間にわたり調査した。3) 当院大腸外科と輸血部門との共同研究の調整を行った。

C. 研究結果

1) 全例において白血球除去フィルターは使用されず、凝集塊除去フィルターが使用されていた（表1、2）。月平均の術中輸血例は34例で、月平均のMAP血と血小板使用量は、それぞれ、150単位と15単位であった。このうち、大腸癌症例は3例でMAP血16単位、血小板5単位がひと月あたりに使用された。他の状

況における赤血球および血小板輸血では、対象が担癌患者であり、少なからず免疫機能の低下が存在すると考えられるため、全例で白血球除去フィルターが使用された。

2) 造血幹細胞移植は月平均9例施行されたが、月平均のMAP血と血小板使用量は、それぞれ、533単位と4,487単位であった（表3、4）。全例で白血球除去フィルターが使用されていた。このうち、ミニ移植では輸血製剤の使用量が少ない傾向が見られた。

3) 当院の大腸外科手術例は年間150例以上あり、輸血が必要な症例は進行癌であったり、全身状態が不良な場合が多く、輸血症例は特殊な症例群に相当する。症例を予め絞って検討することが議論された。また、生存率のフォロー・アップ期間、術者間・施設間のバラツキによるバイアスの扱い方などの問題点があがり、現在まだ調整中である。

D. 考察

1) 術中輸血では、短時間に輸血する必要性から白血球除去フィルターが使用されていない。

放射線照射に加えて、輸血製剤の白血球除去が担癌患者手術において必要であるか否かに関しては現時点では不明であるが、これが必要であるとするならば、貯血前フィルター導入によりはじめてこれが行いやすくなるので、重要と考えられる。また、保存前白除が導入された場合、手術時のみに輸血される症例を対象に、保存前白除の意義に関して検討が可能である。一方で、術後にも輸血される場合は白除フィルターも使用しているので、解析の際の取り扱いに留意する必要がある。

- 2) 造血幹細胞移植や血液内科などの大量に輸血製剤を使用する部門での調査も検討する必要がある。しかし、施設による偏りが大きいために、個別に検討していくこととなった。
- 3) 前方視研究においては、大腸癌の輸血施行例は特殊な一群であることを考慮し、また、意義ある臨床研究とするためにより調整が必要と考えられる。

E. 結論

これらの知見のもとに、本試験を調整中である。また、造血幹細胞移植における検討は進行中である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

本年度はこの分野で該当するものなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

表1 MAP製剤使用状況

診療科名	疾患名	全患者数 (人)	白血球除去製剤使用患者数 (人)	割合 (%)	輸血回数 (回)		輸血単位数	
					(回)	/患者数	(単位)	/輸血回数
		a	b	100b/a	c	c/a	d	d/c
脳外科	脳腫瘍	2	0	0	2	1.0	10	5.0
	脳動脈瘤	1	0	0	1	1.0	2	2.0
肺外科	肺癌	12	0	0	12	1.0	42	3.5
	食道癌	7	0	0	7	1.0	32	4.6
胃外科	胃癌	7	0	0	7	1.0	26	3.7
	胃悪性リンパ腫 十二指腸腫瘍	1	0	0	1	1.0	2	2.0
大腸外科	大腸癌 (含直腸)	9	0	0	9	1.0	48	5.3
	肛門癌	1	0	0	1	1.0	4	4.0
泌尿器科	膀胱癌	14	0	0	14	1.0	58	4.1
	前立腺癌	14	0	0	14	6.0	50	3.6
	腎腫瘍	1	0	0	1	1.0	10	10.0
	子宮癌・肉腫 卵巣癌	10 2	0 0	0 0	10 2	1.0 1.0	56 6	5.6 3.0
整形外科	骨肉腫・腱鞘 巨細胞腫	3 1	0 0	0 0	3 1	1.0 1.0	16 12	5.3 12.0
	胆肝脾外科	4	0	0	4	1.0	18	4.5
皮膚科	肝癌 (含転移) 胆嚢・胆管癌	6 7	0 0	0 0	6 7	1.0 1.0	24 30	4.0 4.3
	血管内皮腫	1	0	0	1	1.0	4	4.0
		103	0	0	103	1.0	450	4.4

以下の事項について空欄の部分をご記入下さい。

施設名：国立がんセンター中央病院

対象：2001年(4)月から3ヶ月間に手術を施行された患者

*全例で凝集塊除去フィルター使用

*自己血を含む

表3 造血幹細胞移植患者におけるMAP使用量
 対象：2001/9/1-11/30に移植病棟に入院した全患者
 於国立がんセンター中央病院

症例	移植日	輸血期間(1)		輸血期間(2)		輸血回数 a	輸血単位数 b	単位/回数 b/a	
		前	後	前	後				
1	1999.9.24	1999.9.7	2001.11.14	-17	770	24	48	2	
2	1999.11.2	1999.11.10	1999.11.10	8	8	1	2	2	
3	2000.9.5	2000.8.21	2000.11.18	-14	73	20	40	2	
4	2000.11.22	2000.10.31	2000.11.29	-21	7	6	12	2	
5	2001.1.19	2001.2.7	2001.10.12	18	263	44	88	2	
6	2001.2.21	2001.2.20	2001.2.26	-1	5	3	6	2	
7	2001.4.26	2001.5.2	2001.5.2	6	6	1	2	2	
8	2001.5.16	2001.1.31	2001.12.12	-105	206	16	32	2	
9	2001.5.28	2000.12.23	2001.7.23	-155	55	24	48	2	
10	2001.5.29	2001.5.4	2001.9.7	-25	98	21	42	2	
11	2001.6.1	2001.6.3	2001.10.9	2	128	24	48	2	
12	2001.6.8	1999.4.28	2001.10.12	-760	124	20	40	2	
13	2001.6.12	2001.6.8	2001.8.16	-4	64	19	38	2	
14	2001.6.29	2001.7.13	2001.11.25	14	146	34	68	2	
15	2001.7.3	2001.5.28	2001.12.12	-35	159	28	56	2	
16	2001.7.6	2001.7.15	2001.9.10	9	64	8	16	2	
17	2001.7.13	2001.7.22	2001.9.8	9	55	18	36	2	
18	2001.8.2	2001.7.25	2001.9.19	-7	47	7	14	2	
19	2001.8.23					0	0	#DIV/0!	
20	2001.8.28	2001.8.9	2001.9.14	-19	16	10	20	2	
21	2001.8.30	2001.8.11	2001.9.23	-19	23	11	22	2	
22	2001.8.31	2001.7.20	2001.11.23	-40	83	8	16	2	
23	2001.9.3	2000.8.14	2001.9.7	-379	4	42	84	2	
24	2001.9.7	2001.8.14	2001.9.15	-23	8	6	12	2	
25	2001.9.14	2001.8.15	2001.12.13	-29	89	11	22	2	
26	2001.9.16	2001.8.11	2001.11.13	-35	57	27	54	2	
27	2001.9.26	2000.10.26	2001.11.16	-330	50	56	112	2	
28	2001.9.27	2001.9.11	2001.10.8	-16	11	7	14	2	
29	2001.9.28	2001.9.18	2001.11.14	-10	46	11	22	2.0	
30	2001.10.1	2001.9.12	2001.10.19	-19	18	6	12	2	
31	2001.10.5					0	0	#DIV/0!	
32	2001.10.9	2001.10.19	2001.10.19	10	10	1	2	2	
33	2001.10.10	2001.9.5	2001.10.6	-35	-4	8	16	2	
34	2001.10.22	2001.4.16	2001.12.13	-186	51	25	50	2	
35	2001.10.25	2001.10.10	2001.11.30	-15	35	11	22	2	
36	2001.10.26	2001.11.6	2001.11.6	10	10	1	2	2	
37	2001.10.29	2001.10.11	2001.11.13	-18	14	6	12	2	
38	2001.10.30	2001.9.20	2001.12.13	-40	43	92	184	2	
39	2001.10.31	2001.9.12	2001.12.5	-43	35	11	22	2	
40	2001.11.6	2001.10.30	2001.12.12	-6	36	12	24	2	
41	2001.11.8	2001.9.7	2001.12.8	-61	30	7	14	2	
42	2001.11.9	2001.11.6	2001.12.13	-3	34	6	12	2	
43	2001.11.12	1999.9.6	2001.12.8	-786	26	39	78	2	
44	2001.11.13	2001.9.18	2001.11.27	-55	14	16	32	2	
45	2001.11.15	2001.11.16	2001.11.25	1	10	3	6	2	
46	2001.11.16	2001.11.27	2001.12.2	11	16	2	4	2	
47	2001.11.21	2001.11.30	2001.12.13	9	22	8	16	2	
48	2001.11.22	2001.11.1	2001.12.1	-21	9	7	14	2	
49	2001.11.26	2001.6.6	2001.12.5	-170	9	18	36	2	
50	2001.11.26	2001.9.13	2001.9.23	-73	-63	3	6	2	
51	2001.11.27	2001.11.27	2001.12.2	0	5	2	4	2	
52	2001.11.28	2001.6.26	2001.9.2	-152	-86	9	18	2	
			median	-19	32	11	21		
			min	-786	-86	0	0		
			max	18	770	92	184		
			total			800	1600		

表4 造血幹細胞移植患者におけるPC使用量
 対象：2001/9/1-11/30に移植病棟に入院した全患者
 於国立がんセンター中央病院

症例	移植日	輸血期間(1)		輸血期間(2)		輸血回数 a	輸血単位数 b	単位/回数 b/a
		前	後	前	後			
1	1999.9.24	1999.9.21	2001.11.5	-3	761	32	320	10.0
2	1999.11.2	1999.11.8	1999.11.13	6	11	5	50	10.0
3	2000.9.5	2001.8.15	2001.11.19	340	434	41	420	10.2
4	2000.11.22	2000.11.2	2000.12.4	-20	12	9	90	10.0
5	2001.1.19	2001.1.27	2001.9.8	8	229	75	760	10.1
6	2001.2.21	2000.9.18	2001.3.4	-153	13	6	60	10.0
7	2001.4.26	2001.4.16	2001.5.6	-10	10	5	50	10.0
8	2001.5.16	2001.1.27	2001.12.12	-109	206	27	270	10.0
9	2001.5.28	2000.12.25	2001.8.15	-153	77	56	560	10.0
10	2001.5.29	2001.5.3	2001.9.13	-26	104	39	390	10.0
11	2001.6.1	2001.6.6	2001.6.14	5	13	9	85	9.4
12	2001.6.8	1999.4.29	2001.7.1	-759	23	41	415	10.1
13	2001.6.12	2001.6.18	2001.7.22	6	40	11	110	10.0
14	2001.6.29	2001.7.6	2001.11.26	7	147	34	345	10.1
15	2001.7.3	2001.5.17	2001.12.13	-46	160	44	440	10.0
16	2001.7.6	2001.7.15	2001.7.15	9	9	1	10	10.0
17	2001.7.13	2001.7.19	2001.9.11	6	58	49	490	10.0
18	2001.8.2	2001.6.30	2001.9.22	-32	50	16	160	10.0
19	2001.8.23	2001.9.1	2001.9.1	8	8	1	10	10.0
20	2001.8.28	2001.8.26	2001.9.23	-2	25	19	195	10.3
21	2001.8.30	2001.8.14	2001.9.23	-16	23	22	220	10.0
22	2001.8.31	2001.8.3	2001.9.8	-27	8	4	40	10.0
23	2001.9.3	2000.7.24	2001.9.29	-399	26	69	695	10.1
24	2001.9.7	2001.8.26	2001.9.19	-11	12	11	110	10.0
25	2001.9.14	2001.8.22	2001.9.24	-22	10	11	110	10.0
26	2001.9.16	2001.8.12	2001.11.12	-34	56	64	645	10.1
27	2001.9.26	2000.11.7	2001.11.19	-319	53	102	1010	9.9
28	2001.9.27	2001.9.5	2001.10.10	-22	13	9	95	10.6
29	2001.9.28	2001.10.5	2001.10.8	7	10	3	30	10.0
30	2001.10.1	2001.9.7	2001.10.14	-24	13	14	140	10.0
31	2001.10.5	2001.10.10	2001.10.22	5	17	5	50	10.0
32	2001.10.9	2001.5.5	2001.10.20	-154	11	8	80	10.0
33	2001.10.10	2001.9.2	2001.10.11	-38	1	21	210	10.0
34	2001.10.22	2001.7.12	2001.11.25	-100	33	33	335	10.2
35	2001.10.25	2001.10.6	2001.11.4	-19	9	7	70	10.0
36	2001.10.26	2001.11.3	2001.11.6	7	10	4	40	10.0
37	2001.10.29	2001.10.6	2001.11.16	-23	17	13	135	10.4
38	2001.10.30	2001.9.20	2001.12.13	-40	43	99	1115	11.3
39	2001.10.31	2001.9.12	2001.12.13	-48	43	23	230	10.0
40	2001.11.6	2001.11.11	2001.12.13	5	37	13	135	10.4
41	2001.11.8	2000.9.5	2001.12.13	-423	35	54	540	10.0
42	2001.11.9	2001.11.16	2001.12.13	7	34	3	35	11.7
43	2001.11.12	1999.9.3	2001.11.24	-789	12	86	940	10.9
44	2001.11.13	2001.9.14	2001.11.24	-59	11	17	180	10.6
45	2001.11.15	2001.11.18	2001.11.24	3	9	3	30	10.0
46	2001.11.16	2001.10.22	2001.11.27	-24	11	8	80	10.0
47	2001.11.21	2001.11.24	2001.12.13	3	22	29	320	11.0
48	2001.11.22	2001.10.30	2001.12.4	-22	12	14	140	10.0
49	2001.11.26	2001.6.11	2001.12.8	-165	12	24	240	10.0
50	2001.11.26	2001.9.8	2001.12.13	-78	17	8	80	10.0
51	2001.11.27	2001.12.1	2001.12.5	4	8	3	30	10.0
52	2001.11.28	2001.6.21	2001.12.13	-157	15	12	120	10.0
		median		-22	17	14	140	
		min		-789	1	1	10	
		max		340	761	102	1115	
		total				1316	13460	

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

平成13年度分担研究報告書

血液白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討

分担研究者 半田誠 慶應義塾大学医学部輸血センター助教授

研究協力者：同輸血センター 石田明、上村知恵

研究要旨

普遍的白血球除去の導入が世界的に一般化しているが、我が国では未だにその根拠となる基礎的データが欠如している。そこで、白血球除去血液の臨床効果を検証するための臨床研究の立ち上げを行う目的で、まず手始めにその実態調査を行った。

当院での白血球除去血液（赤血球で一部日赤白血球除去製剤が占めるがそれ以外はすべてベッドサイドフィルターが使用されている）の普及率は赤血球では81%、血小板では91%と高率であった。

即時型輸血副作用の発生率は赤血球で0.8%、血小板で5.1%であった。白血球除去製剤での発生率はそれぞれ1.0%、6.0%で、不使用輸血ではそれぞれ0.3%、1.7%であった。白血球除去フィルターの副作用予防に対する有効性を示唆する結果は得られなかった。

手術患者での単回輸血の現状を調査したところ、悪性腫瘍や心・血管疾患においてより高率に輸血が併用されていることがわかった。また、白血球除去フィルター使用は77%と高率であった。さらに、白血球除去フィルター不使用例ではほぼ全例に微小凝集塊除去フィルターが使用されていた。手術対象疾患のなかで、大腸癌の定型的根治手術例が、白血球除去技術による輸血免疫変調作用への予防効果を検討する対象として適当であることがわかった。担当科との調整を経てパイロット試験を開始することとなった。

白血球除去フィルターの浸透率は極めて高かったが、これは保険査定の地域差によるものと推定され、我が国での使用実態の問題点が指摘できた。

A. 研究目的

白血球除去技術（保存後、保存前）の輸血関連免疫修飾 (TRIM : transfusion-associated

immunomodulation)、同種免疫（抗HLA抗体）、即時型副作用（非溶血性）などの輸血に伴う副作用に対する臨床効果を評価するために、慶應義塾大

学病院（1、071床）において、その現状を調査するとともに、共通のブ
ロトコールに基づいた多施設共同前
方視的臨床試験の立ち上げを行った。

B. 研究方法

1. 白血球除去血液製剤の使用の現状 調査

慶應義塾大学病院で平成13年（1月
1日より12月31日）から過去5年
間に使用された血液製剤について、白
血球除去製剤の使用率の推移ならび
に白血球除去フィルター使用の現状
を調査した。

2. 即時型副作用の発現状況と白血球 除去フィルタ使用との関連調査

平成13年（1月1日より12月31
日）一年間に慶應義塾大学病院輸血セ
ンターに、副作用報告書を用いて報告
された輸血24時間以内に起こった
即時型輸血副作用を分析し、白血球除
去フィルター使用との関連を調査し
た。

3. 外科手術時の赤血球製剤の状況と 白血球除去フィルター使用の現状

平成13年9月より3ヶ月間に行わ
れた手術症例における周術期（術前・
術後一週間以内）赤血球製剤の使用状
況と白血球除去フィルターの浸透率
を調査した。

C. 研究結果

1. 白血球除去血液製剤の使用の現 状

平成13年まで過去5年間の慶應義

塾大学病院で使用された白血球除去
製剤（日赤白血球除去赤血球）とベッ
ドサイド白血球除去フィルター使用
製剤の使用単位数ならびにフィルタ
ー使用本数の推移を表1、図1に示し
た。全血使用量は年々減少し平成13
年はわずか72単位（36本：すべて
2単位製剤）で全輸血でフィルターが
使用された。赤血球MAPと日赤洗浄
赤血球の総使用量は13,135単位
（6,786本：1単位製剤476本
を含む）で昨年よりおよそ2,00単
位減少したが、フィルター使用率は前
年の76%から81%にやや増加し
た。そして、フィルター使用本数も5,
192本と前年度とあまり変化がな
かった（およそ赤血球製剤2単位に1
本のフィルターが使用されている）。
また、日赤白血球除去赤血球は592
単位（337本：1単位製剤39本を
含む）と、前年にひき続き平成7年の
1,638単位の1/3程度であった。
一方、血小板製剤は51,675単位
（総本数4,076本、2単位：15
本、5単位：170本、10単位：1,
664本、15単位：2,077本、
20単位：150本）で、48,80
2単位（3,813本）、すなわち、
およそ91%（本数では93.5%）が
ベッドサイドフィルターを使用して
いた。血小板輸血での白血球除去フィ
ルターの使用率は過去5年間でほぼ
9割以上と一定しており、フィルター
総使用本数もほぼ同程度を維持して

いる（およそ血小板製剤13単位に1本のフィルターが使用されている）。

2. 即時型副作用の発現状況と白血球除去フィルタ使用との関連

平成13年一年間に報告があった即時型輸血副作用の内容を表2に示した。当施設では輸血製剤依頼表に添付されている副作用報告書を製剤使用后24時間以内に輸血センターへ提出することを義務づけている。報告書には一連の輸血オーダーが記載できているため、複数回の連続した輸血では、そこで発生した副作用はまとめて一件として算定される。したがって、副作用報告書数とフィルター使用数は一致せずしない。通常、赤血球2単位まで、血小板20単位までの割合で、フィルターが一本使用される。

赤血球輸血では、総輸血件数5,205件のうち、報告があった4,865件（報告率93.5%）のうち、44件で副作用が認められ、蕁麻疹などのアレルギー反応が33件（0.7%）、発熱反応が11件（0.2%）で、アナフィラキシーやショック、呼吸不全などの重症例は皆無であった。44件のうち、白血球除去フィルターを使用していたのは大部分の42件（2件は日赤白血球除去洗浄赤血球）であった。副作用発現率は、フィルター使用輸血で1.0%、不使用輸血で0.3%であった。

一方、血小板輸血では総件数3,762件のうち報告があった3,583

件（報告率95.2%）のうち、193件に副作用が発生し、その内訳はアレルギー反応176件（4.9%）、発熱反応16件（0.4%）、呼吸困難を伴った重症な急性反応が1件であった。193件のうち、フィルター使用していたのは184件（95.3%）で未使用輸血は9件（4.7%）であった。副作用発現率は、フィルター使用輸血で6.0%、不使用輸血で1.7%と、前者でむしろ3倍以上高率であった。新鮮凍結血漿では1,418件の輸血で12件（0.8%）のアレルギー反応が報告された。また、自己血液にてもアレルギー反応が4件（2件は発熱を伴う）報告された。

3. 外科手術時の赤血球製剤の状況と白血球除去フィルター使用の現状

平成13年9月から3ヶ月間における外科手術時の赤血球ならびに血小板製剤の使用状況と白血球除去フィルターの浸透度を調査した。赤血球製剤では総使用患者数170人で、白血球除去フィルター使用が131人（77%）であった（表3-1）。そして、輸血回数は平均2.6回で、一回に平均3.7単位が使用された。輸血を必要とす手術が多いのは、大動脈瘤やCABGなどの心臓・血管疾患、肝臓癌や肝移植などの肝疾患、胃癌、食道癌、大腸癌（結腸、直腸）などの消化器悪性疾患、卵巣癌、喉頭癌、膀胱癌、脳腫瘍などの新生物疾患であった。白血球除去はすべてフィルターが使用され、そ

の浸透度は各診療科単位で一定しておらず、医師による適応の違いが影響しているようであった。また、白血球除去フィルター未使用の輸血において、ほぼ全例に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。血小板輸血は43人の患者に行われ、そのうち37人(86%)にフィルターが使用された(表3-2)。疾患別では、大動脈瘤や心臓弁膜症などの心・血管系疾患で多くが占められていた。

D. 考察

白血球除去血液を使用した輸血療法はすでに我が国でも一般化しており、今回の調査から、当施設のような大学病院においての使用実態が把握できた。血液疾患などの適応対象となる頻回輸血患者にほぼ例外なく適用されていると仮定した場合、赤血球輸血では45%(単位当)、血小板輸血では76%(単位当)がそれに該当するわけで(データ未提示)、実際のフィルター浸透率である81%、91%は、いずれも上記に仮定した数値を上回っている。明らかに、赤血球輸血においては、外科系のそれも手術時における単回投与時のフィルター使用が一般化していることが判明した。同様のことは血小板輸血にもある程度いえるであろう。また今回明らかとなったことは、手術時に白血球除去フィルター未使用の例ではほぼ例外なく微

小凝集塊除去フィルターが使用されていることである。術中にMAP製剤の輸血速度を上げるために使用されていると推定される。以上の現状を踏まえると、いまや臨床側の要求として、白血球除去が血液製剤の標準的規格として定着していることを意味している。我が国のMAP製剤の欠点は混入白血球による微小凝集塊がもたらす輸血速度への影響である。赤血球MAPに保存前白血球除去を行うことで、この問題が解決され、かつ、エルシニア菌増殖抑制効果が期待できることから、その保存期間も現在の3週間から6週間に安全に延長が可能であれば、血液事業の観点からも、また医療経済的にも、好結果が期待できよう。

今回、輸血による即時型副作用の発現状況が把握できた。当施設においては、1998年より輸血副作用報告を義務化してきた。即時型反応は蕁麻疹などのアレルギー反応と発熱反応に限られ、以前注目されていた低血圧発作や、あるいはアナフィラキシー反応や呼吸不全などの重症反応はきわめて稀であることがわかった。赤血球では0.8%に、血小板では5.1%の輸血で即時型副作用が発生し、アレルギー反応が前者では0.6%、後者では4.6%を占めていた。その中で、白血球除去血液(フィルター使用が大部分)はともに全体の95%を占めていた。血小板ではフィルター不使用のうち