

表 10-1 結腸癌周術期輸血患者における白除フィルター使用と感染症との関係

	部位感染	尿路感染	その他の感染	全感染症
白除フィルター使用	0/2	0/2	0/2	0/2
微小凝集塊除去フィルター使用	1/5	0/5	1/5	1/5
不使用	1/36	1/36	0/36	1/36

表 10-2 直腸癌周術期輸血患者における白除フィルター使用と感染症との関係

	部位感染	尿路感染	その他の感染	全感染症
白除フィルター使用	0/1	0/1	0/1	0/1
微小凝集塊除去フィルター使用	4/8	0/8	0/8	4/8
不使用	8/33	2/33	1/33	9/33

## 分担研究報告書

# 貯留前白血球除去フィルター導入の経済効果に関する研究

分担研究者 河原 和夫（東京医科歯科大学大学院医療管理学分野）

## 研究概要

輸血を実施する際にベッドサイドでの白血球除去は、既に多くの臨床現場で行われている。一方、欧米諸国では数年前から vCJD（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病）の血液製剤を介しての理論的感染リスクを軽減することや、輸血による非溶血性副反応の防止、さらにベッドサイドではなく製造工程下での白血球除去による品質管理の向上などを目的として保存前白血球除去が行われている。

わが国でも、保存前白血球除去を実施するか否かについて議論が行われて久しいが、未だ実施には至っていない。わが国で貯留前白血球除去フィルターの導入が進んでいない背景にはさまざまな要因があると考えられる。経済性もそのひとつである。

本年度は、医療現場での白血球除去フィルター導入に伴う費用-効果についての分析を行った。

その結果、貯留前白血球除去フィルターを、赤血球製剤及び血小板製剤に導入して、発熱反応やアレルギー反応といった副反応に要する医療費及びこれらの副反応によって削減できる医療費総費用は、9,880,435,203 円～13,146,157,684 円となる。

一方、貯留前白血球除去を日本赤十字社で行なった場合の年間のフィルター代のみで 21,009,448,240 円となり、現在の状況下では、結局、7,863,290,556 円～11,129,013,037 円のコストが余分にかかることとなる。

## A. 目的

保存前白血球除去フィルターの導入については、わが国でも vCJD 対策の一環として考えられてきたが、現時点で非溶血性副作用を防止し、血液製剤の安全性を高める等の角度からの議論も進められている。こうした医学的な問題以外の導入に伴う経済的要因を分析することにより、白除フィルター導入問題を医療政策的観点から分析することが本研究の目的である。

## B. 方法

以下の事項について経済計算を試みた。

2.1 現在の白血球除去フィルターの使用状況とすべての症例で使用された場合の市場規模

2.2 白血球除去フィルターを使用した場合の発熱、蕁麻疹等の非溶血性副反応の防止効果とその経済効果

a. 白除フィルター非使用例をすべて保存前白除製剤に置き換えた場合

b. ベッドサイド白除例をすべて保存前白除製剤に置き換えた場合

2.3 保存前白血球除去を行う場合の日本赤十字社の負担

## C. 結果

3.1 現在の白血球除去フィルターの使用状況とすべての症例で使用された場合の市場規模

2.1 については、表 1 のように 6,196,260,000 円のベッドサイド白除フィルター市場が形成されているものと考えられる。

輸血症例にすべてベッドサイド白除フィルターを使用した場合の市場規模は、10,195,899,640円となる(表2)。

表3に示すように、平成12年度の血液製剤の供給数は、「全血製剤」66,025単位及び「赤血球製剤」5,745,927単位<sup>1)</sup>で、それぞれの平均輸血単位数は、3.8回である。これらのデータより年間の総輸血回数を計算すると、それぞれ17,375回及び1,512,086回の全血及び赤血球製剤の輸血が行われている。合わせて年間1,529,461回の全血及び赤血球製剤輸血がなされている。同様に「血小板製剤」は、年間712,282回輸血が行われている。

白除フィルター浸透率の現在の推計は、表3の「白除フィルター浸透率」の数値である。この値と表4に示している性・年齢階級別の輸血割合から、非白除製剤及びベッドサイド白除製剤の性・年齢階級別の総輸血回数を算定したものを表6に示している。

### 3.2 白除フィルター非使用例をすべて保存前白除製剤に置き換えた場合の便益

表5に示している性・年齢階級別の非白除製剤使用群を表7にあるフィルター未使用群<sup>2)</sup>として、それらの数値を用いるとともに保存前白除については表8の数値を用い比較した<sup>3)</sup>。

それぞれの副作用(発熱反応、アレルギー反応)の治療に要する医療費は表9の値を用い<sup>4)</sup>、これらの副反応による超過治療日数を3日と仮定し、この期間は休業しているものとした。また、副反応で死亡という要素は、計算には加えなかった。なお、性・年齢階級別の賃金は、表10に示している。

その結果、現状で使用されている非白血球除去製剤をすべて保存前白血球除去製剤に置き換えた場合の削減される医療費は、表11のように1,066,329,666円～2,375,447,212円の間にあるものと推定される。また、防止可能な休業損失は、表12のように

409,011,227円となる。

したがって、これらを合計した社会的便益は、1,475,340,893円～2,784,458,439円の間にあるものと推定される。・・・①

### 3.3 ベッドサイド白除フィルター使用例をすべて保存前白除製剤に置き換えた場合の便益

同様に、表6、8、9、10のデータを用いて現在のベッドサイド白血球除去製剤をすべて保存前白血球除去製剤に置き換えた場合の削減可能な医療費は表13に示すように1,721,427,049円～3,678,031,984円、また、防止可能な休業損失は、表14のように487,407,260円となる。これらを合計した社会的便益は、2,208,834,310円～4,165,439,245円の範囲にあるものと推定される。・・・②

①+②で保存前白血球除去により削減できる費用(医療費及び休業損失)は、表15に示すように3,684,175,203円～6,949,897,684円の間にあるものと考えられる。

一方、現在ベッドサイドで使用されているフィルターに要する費用6,196,260,000円は保存前白血球除去を行うことにより不要となることから、削減できる総費用は、9,880,435,203円～13,146,157,684円となる。

### 3.4 日本赤十字社が保存前白血球除去を行う際の経費

日本赤十字社に関しては保存前白血球除去の業務が加わることになる。表16の2000年の献血者数と表1のフィルターの告示価格をもとに計算すると、年間のフィルターに要する費用は21,009,448,240円となる。但し、この新たな業務が加わることによって、分離装置の改良等の設備変更、勤務体制の変更による人件費等の新たな負担の問題の検

討を要することになるが、本稿ではこれらの要因については分析していない。

結局、7,863,290,556 円～11,129,013,037 円のコストが余分にかかることとなる。

#### D. 考察

医療政策的視点からすれば、保存前白血球除去フィルターの導入は費用－便益分析からも均衡が取れるものではないことが明らかになった。その要因としては、フィルター告示価格が高位に設定されていることが挙げられる。また、副反応の防止効果の十分なデータがないことや、白除を実施することによる他の免疫学的なメリット等の知見がさらに充実すれば、この計算結果が大きく変わることもあり得る。

#### E. まとめ

本稿の経済計算を行うに際しては、十分なデータがなく手法的にも理論の飛躍があったかもしれない。しかし、費用－便益分析の概要は妥当なものと考えている。むしろ、不足しているデータを補うためにも大規模な疫学的研究等を実施する必要があるだろう。

保存前白血球除去が実施された場合の日本赤十字社が要する費用については、単に現在のフィルターの告示価格と献血者数から経費の概要を出したに過ぎない。分離装置の改良等の設備変更、勤務体制の変更による人件費の増減などの経済因子に関する調査研究は次年度行ない、3年間の成果をもとに貯留前白血球除去フィルター導入の総合的な経済効果に関する取りまとめを行なう予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

予定あり

##### 2. 学会発表

河原和夫. 保存前白血球除去のコストベネフィットを考える. 第14回北海道輸血シンポジウム. 2002. 札幌.

#### H. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

- 1) 日本赤十字社事業局血液事業部：血液事業の現状. 平成12年統計表、25-26. 2001.
- 2) 半田誠 他：血液白血球除去の臨床評価－前方視的検討－. 平成13年度厚生科学研究報告書：9. 2001.
- 3) I. Federowicz, B.B.Barrett et. al. : Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. TRANSFUSION、36：21-28. 1996.
- 4) Oncology Nurse Forum、23(4)：659-667. 1996.

表 1 現在の供給実績に基づく市場規模計算

フィルター	告示価格 (円)	使用フィルター数	市場規模 (円)
全血及び赤血球製剤	4,000	742,000	2,968,000,000
血小板製剤用	5,020	543,000	2,725,860,000
微小凝集塊用	3,140	160,000	502,400,000
		合計	6,196,260,000

表 2 白除を完全に行う上で必要なフィルター数に基づく  
市場規模計算

フィルター	告示価格 (円)	使用フィルター数	市場規模 (円)
全血及び赤血球製剤	4,000	1,529,461	6,117,844,000
血小板製剤用	5,020	712,282	3,575,655,640
微小凝集塊用	3,140	160,000	502,400,000
		合計	10,195,899,640

注 3) 表 1、2 の微小凝集塊現在 16 万個供給されている

表3 血液製剤供給単位数と白血球除去  
フィルターの使用状況

項目／製剤	全血製剤	赤血球製剤	血小板製剤
供給数(単位)	66,025	5,745,927	7,977,561
平均輸血単位数(単位／回)	3.8	3.8	11.2
総輸血回数	17,375	1,512,086	712,282
必要フィルター数	17,375	1,512,086	712,282
使用フィルター数	—	—	543,000
白除フィルター浸透率	48.5%	48.5%	76.2%

注1) 供給数は平成12年度日本赤十字社「血液事業の現状」より

注2) 平均輸血単位数は、日本輸血学会誌「79病院における輸血用血液製剤使用の実態」1996年3月

注3) 全血製剤と赤血球製剤の使用フィルターは合計で742,000個である

注4) 白血球除去フィルターの至適ろ過量を4単位として、必要フィルター数を算定

注5) 白除フィルター浸透率はメーカーの販売量から推計

表4 性・年齢階級別の輸血割合 (%)

	0-19歳	20-24歳	25-29歳	30-34歳	35-39歳	40-44歳	45-49歳	50-54歳	55-59歳	60-64歳	65歳-	計
男性	6.1	1.8	1.7	1.1	1.9	2.1	4.8	6.1	9.1	11.6	53.7	100
女性	5.6	1.2	1.7	1.6	2.2	2.7	4.8	5.6	6.9	9.0	58.8	100
全体	5.9	1.5	1.7	1.3	2.0	2.4	4.8	5.9	8.1	10.4	56.0	100

**表5 性・年齢階級別の各製剤総輸血回数  
(非白除製剤)**

年齢階級	男性世代別全血・赤血球製剤総輸血回数	女性世代別全血・赤血球製剤総輸血回数	男性世代別血小板製剤総輸血回数	女性世代別血小板製剤総輸血回数
0-19歳	48,048	44,110	10,341	9,493
20-24歳	14,178	9,452	3,051	2,034
25-29歳	13,390	13,390	2,882	2,882
30-34歳	8,664	12,603	1,865	2,712
35-39歳	14,966	17,329	3,221	3,730
40-44歳	16,541	21,267	3,560	4,577
45-49歳	37,808	37,808	8,137	8,137
50-54歳	48,048	44,110	10,341	9,493
55-59歳	71,678	54,349	15,427	11,697
60-64歳	91,370	70,891	19,665	15,257
65歳以上	422,980	463,151	91,034	99,680
合計	787,672	788,460	169,523	169,693

**表6 性・年齢階級別の各製剤総輸血回数  
(ベッドサイド白除)**

年齢階級	男性世代別全血・赤血球製剤総輸血回数	女性世代別全血・赤血球製剤総輸血回数	男性世代別血小板製剤総輸血回数	女性世代別血小板製剤総輸血回数
0-19歳	45,249	41,540	33,108	30,394
20-24歳	13,352	8,901	9,770	6,513
25-29歳	12,610	12,610	9,227	9,227
30-34歳	8,160	11,869	5,970	8,684
35-39歳	14,094	16,319	10,312	11,941
40-44歳	15,578	20,028	11,398	14,654
45-49歳	35,606	35,606	26,052	26,052
50-54歳	45,249	41,540	33,108	30,394
55-59歳	67,503	51,183	49,391	37,450
60-64歳	86,047	66,761	62,960	48,848
65歳以上	398,340	436,172	291,462	319,142
合計	741,789	742,530	542,759	543,302



表 7 フィルター使用群と未使用群間の副作用発生状況

製剤	フィルター使用群	フィルター未使用群
赤血球MAP	1.00% (50/5,096)	1.10% (14/1,249)
血小板製剤	4.90% (224/4,596)	1.80% (10/552)

主任研究者 半田誠 血液白血球除去の臨床評価 –前方視的検討–  
平成 13 年度厚生科学研究、P. 9

表 8 保存前白除とベッドサイド白除での副作用の発生頻度

製剤		フィルター使用群	フィルター未使用群	P値
赤血球MAP	アレルギー反応	0.41% (22/5,412)	0.51% (36/7,080)	0.067
	発熱反応	1.10% (59/5,412)	2.15% (152/7,080)	0.0045
血小板製剤	アレルギー反応	3.17% (108/3,405)	3.69% (192/5,197)	0.016
	発熱反応	1.73% (59/3,405)	1.58% (82/5,197)	0.915

I. Federowicz, B.B. Barrett et al. TRANSFUSION 1996; 36: 21-28

表 9 副作用治療に要する費用 (円)

アレルギー反応治療のための費用 /人	70,680～102,796円
発熱反応治療のための費用 /人	37,200～124,000円

Oncology Nurse Forum 1996; 23(4): 659-667

1ドル=124円として算定

表 10 性別・年齢階級賃金 (円/日)

年齢階級	男性	女性
20-24歳	8,454	7,725
25-29歳	10,217	8,775
30-34歳	12,517	9,771
35-39歳	14,563	10,075
40-44歳	16,071	9,954
45-49歳	17,163	9,792
50-54歳	17,867	9,962
55-59歳	16,771	9,317
60-64歳	12,504	8,167

出典:労働統計年報 1998 年

**表11 非白除群に対して保存前白除を行なった場合に削減できる医療費(円)**

年齢階級	最小額	最大額
0-19歳	66,858,268	147,342,811
20-24歳	21,348,759	45,660,069
25-29歳	18,133,691	40,390,800
30-34歳	9,943,249	23,724,108
35-39歳	19,192,877	43,695,990
40-44歳	20,252,063	47,001,179
45-49歳	51,201,011	114,044,613
50-54歳	66,858,268	147,342,811
55-59歳	104,945,975	226,818,488
60-64歳	133,045,422	288,145,616
65歳以上	554,550,084	1,251,280,727
合計	1,066,329,666	2,375,447,212

**表12 防止可能な休業損失(円)(非白除群)**

年齢階級	男性	女性	合計
0-19歳	0	0	
20-24歳	11,634,088	-1,336,215	
25-29歳	13,279,139	-2,150,269	
30-34歳	10,526,659	-2,253,490	
35-39歳	21,154,466	-3,194,953	
40-44歳	25,802,382	-3,873,987	
45-49歳	62,984,263	-6,775,001	
50-54歳	83,325,721	-7,823,447	
55-59歳	116,680,414	-9,266,632	
60-64歳	110,893,110	-10,595,020	
65歳以上	0	0	
合計	456,280,242	-47,269,015	409,011,227

超過入院による休業期間を3日として算定

表 13 ベッドサイド白除群に対して保存前白除を行った場合に  
削減できる医療費（円）

年齢階級	最小額	最大額
0-19歳	102,104,999	217,777,594
20-24歳	27,534,879	58,377,541
25-29歳	29,254,512	62,504,433
30-34歳	21,796,462	46,947,065
35-39歳	34,416,462	73,759,708
40-44歳	39,578,413	85,014,983
45-49歳	82,600,974	176,483,106
50-54歳	102,104,999	217,777,594
55-59歳	143,982,563	305,969,267
60-64歳	184,710,246	392,685,135
65歳以上	953,342,539	2,040,735,557
合計	1,721,427,049	3,678,031,984

表 14 防止可能な休業損失（円）  
（ベッドサイド白除群）

年齢階級	男性	女性	合計
0-19歳	0	0	
20-24歳	9,599,455	3,135,629	
25-29歳	10,956,810	5,045,928	
30-34歳	8,685,699	5,288,153	
35-39歳	17,454,856	7,497,435	
40-44歳	21,289,920	9,090,890	
45-49歳	51,969,228	15,898,554	
50-54歳	68,753,260	18,358,890	
55-59歳	96,274,701	21,745,539	
60-64歳	91,499,512	24,862,801	
65歳以上	0	0	
合計			487,407,260

超過入院による休業期間を3日として算定

表15 保存前白血球除去により削減できる費用

	削減費用 (最小額)	削減費用 (最大額)
非白除医療費	1,066,329,666 円	2,375,447,212 円
非白除休業損失	409,011,227 円	409,011,227 円
ベッドサイド医療費	1,721,427,049 円	3,678,031,984 円
ベッドサイド休業損失	487,407,260 円	487,407,260 円
不要なフィルター代	6,196,260,000 円	6,196,260,000 円
合計	9,880,435,203 円	13,146,157,684 円

表16 日本赤十字社が要する費用

フィルター	告示価格 (円)	対象献血者数	合計 (円)
赤血球製剤用	4,000	4,269,431	17,077,724,000円
血小板製剤用	5,020	783,212	3,931,724,240円
合計 (円)			21,009,448,240円

注1) 200ml、400ml、成分採血(PC) 献血者数は日本赤十字社「血液事業の現状」2000を参照

注2) 分離装置の改良等の設備変更、勤務体制の変更による人件費の増減については  
分析しなかった

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

平成14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

分担研究タイトル：輸血副作用報告からみた白血球除去の意義について

分担研究者：佐竹正博 東京都赤十字血液センター副所長

研究要旨

日本ではベッドサイドで、血小板製剤は90%以上、赤血球製剤は約半数が白血球除去されている。非溶血性輸血副作用のうち、発熱反応は赤血球製剤・血小板製剤により高頻度に起こっている。発熱反応においては患者血中の抗HLA抗体が関与している場合が他の副作用に比して有意に多い。これらでは白血球除去をしてもなお発熱反応がみられる場合もみられるが、白血球除去を全面的に導入することがその頻度を減少させることができるだろうと考えられる。

A. 研究目的

白血球除去の、輸血に対する効果を評価するために下記の二点について分析した。

1) 日本全国で白血球除去フィルターがどのくらいの頻度で使用されているか。

2) 輸血副作用の種類と頻度を分析し、輸血用血液製剤中の白血球が関与していると思われるもののおおよその頻度を算出する。これらより、日本で輸血のさいすべての血液製剤が白血球除去された場合の効果を検証する。

B. 研究方法

日本赤十字社の全国の血液センターでは、医療機関での輸血によって起こった副作用を任意で報告してもらっている。毎年報告数は増加しており、ここ数年は一千件を越す報告を得ている。任意の報告であるので、集計されたデータに偏りがある可能性はあるが、前年度の報告に引き続き、2001年に報告されたものの中から、輸血用血液製剤中の白血球に関連する可能性のあるデー

タを抽出し、副作用症例数、副作用を起こした血液製剤、副作用例での白血球除去フィルター使用の有無、副作用症例での白血球抗体の有無について分析を試みた。

C. 研究結果

1. 非溶血性輸血副作用の報告数

2001年に報告された輸血による副作用は合計1290件であるが、そのうち非溶血性副作用は1112件にのぼる。その内訳を表1に記す。

このうち製剤中の白血球がその発現に関与していると考えられるものは発熱反応であり、全部で233例の報告があるが、実際にはもっと高頻度に行っていると考えられ、ごく一部のみが報告されているものと思われる。

つぎに、これらの非溶血性副作用をもたらした血液製剤をあげる（表2）。

濃厚血小板製剤による副作用数が最も多く、供給された1万本あたりの非溶血性副作用数を考慮に入れると、濃厚血小板製剤

によるものが他の約7倍となっている。新鮮凍結血漿・濃厚赤血球・全血による副作用発生の頻度はほぼ同じである。

## 2. 非溶血性副作用症例における白血球除去フィルターの使用状況

表3に血小板輸血による非溶血性副作用の種類と白血球除去フィルターの使用の有無を示した。

各副作用の群において、白血球除去フィルターを使用した群のほうが副作用報告が多くなっているが、いうまでもなくこれはフィルターを使用する例が圧倒的に多いことを反映しているに過ぎない。しかしながら、血小板製剤の輸血時には、90%以上はベッドサイドで白血球除去が行われているということは確実にいえる。なお、日赤の血液センターで使用されている成分採血装置の種類と数、血液センターで購入している成分採血用のキットの数から割り出した、採血時にすでに白血球除去製剤に相当する濃厚血小板が供給されている割合は、27.8%となる。

次に、赤血球製剤(RC-MAP)輸血による非溶血性副作用の種類と白血球除去フィルターの使用の有無を表4に示した。

全体として赤血球輸血の約半分はベッドサイドで白血球除去が行われていることが推定できる。

## 3. 非溶血性副作用症例における抗HLA抗体、抗血小板抗体

非溶血性輸血副作用が報告された場合には、血液センターでは、健常人リンパ球パネルを用いたLCT(リンパ球毒性試験)、AHG-LCT(抗グロブリン増感リンパ球毒

性試験)を行って、できるだけ患者検体と輸血製剤中の抗体を検出しようと努めている。また、MPHA法等で抗血小板抗体も検出している。表5に、副作用症状別に、患者血中の抗体の陽性率を示す。ここでの抗血小板抗体とは、抗HLA抗体を除いた血小板特異抗原に対する抗体を意味する。

抗HLA抗体の陽性率をみてみると、副作用全体で11.1%の抗体保有率であるところが、発熱反応では約2倍の21.1%であり、患者血中の抗白血球抗体が発熱反応の発現に積極的に関与していることを示している。

表6に血液製剤中に検出された抗HLA抗体などの頻度をあげた。呼吸困難の副作用の出方について表5と対比してみると、呼吸困難で製剤中に抗HLA抗体が検出されたものは、検査のできた38件のうち1例もなく、かえって、患者の血中に60例中7例、11.7%(表5)検出されている。

## D. 考察

蕁麻疹、アナフィラキシー、血圧低下、呼吸困難、発熱反応などの非溶血性輸血副作用のうち、製剤中の白血球がその発現に関与していると考えられるものは発熱反応である。2001年には全部で233例の発熱副作用の報告があるが、これが日本で起こっている発熱反応の全部では当然ない。軽・中程度の発熱反応はもっと頻繁に起こっているとみられ、ここにはより重症のもの、あるいは重症度にかかわらず報告に熱心な医療機関からのものだけが集積されている可能性がある。

製剤別に見ると、濃厚血小板製剤による副作用数が最も多いが、供給されるバッグ数を考慮に入れば、これは血小板製剤に

よる副作用が頻度の上でもとびぬけて多いことを示している。実際、供給された1万本あたりの非溶血性副作用数を見ると、濃厚血小板製剤によるものが他の約7倍となっており、細胞成分・血漿成分とも豊富な血小板製剤がやはりもっとも副作用を起こしやすいことを物語っている。

発熱反応を起こした例を血液製剤別にみると、濃厚赤血球製剤によるものが約66%、血小板製剤によるものが約20%、新鮮凍結血漿によるものが約9%であり（表省略）、供給本数からみて発熱反応に関しては、赤血球製剤が血小板製剤と同じ位に反応を起こしやすいことを示している。これに対し、蕁麻疹・アナフィラキシー反応などは圧倒的に血小板製剤によるものが多い。

血小板輸血での各副作用の群において、白血球除去フィルターを使用した群のほうが副作用報告が多くなっているが、いうまでもなくこれはフィルターを使用したほうが副作用が多いということをいっているのではなく、全体としてフィルターを使用する例が圧倒的に多いことを単に示すに過ぎない。本来は、フィルターを使用した群、しなかった群それぞれでの副作用発生率を比較しなくてはならないが、あくまでも任意報告の集計であり、日本全体でのフィルターの使用状況を知ることはできない。しかしながら、血小板製剤の輸血時には、90%以上はベッドサイドで白血球除去が行われているということは確実にいえる。また、白血球除去で少なくなるのが期待できる発熱反応が、フィルター使用時にも依然起こっていることも注目される。

赤血球輸血の場合においても、フィルタ

ー使用の有無による副作用発現の頻度の多寡を論ずることは困難であるが、全体として赤血球輸血の約半分はベッドサイドで白血球除去が行われていることが推定できる。例数の少ないアナフィラキシー（様）反応の場合を除いて、製剤中の白血球が副作用発現に大きく関与すると思われる発熱反応の場合、関与が少ないと思われる他の反応と比べると、フィルターを使用していた割合が少ないのではないかと予想されたが、いずれも50~60%の中に入りほとんど変わらない。これは、発熱反応が患者の抗体と製剤中の白血球との反応以外にも多くのメカニズムがあり、それらが複雑に絡み合っ

て発熱が起こっていることを示唆する。非溶血輸血副作用症例での抗HLA抗体の分析で注目されるのは、発熱反応を示した例の中での抗HLA抗体の陽性率の高さであろう。副作用全体で11.1%の抗体保有率であるところが、発熱反応では約2倍の21.1%である。これは患者血中の抗白血球抗体が発熱反応の発現に積極的に寄与していることを示している。したがって、発熱反応のある部分は、抗体の標的となる血液製剤中の白血球を除去するフィルターの使用によって予防することが可能であることが示唆される。

次に、呼吸困難の副作用の出方についてみる。報告された呼吸困難の症例のすべてが、いわゆる輸血関連急性肺障害（transfusion-related acute lung injury, TRALI）であるとは断定できないが、一般にTRALIにおいては、輸血用血液製剤中の抗顆粒球抗体などが輸血患者血中の顆粒球などに結合し、肺浮腫・肺水腫を起こすといわれている。近年、これに関与する抗



体は抗顆粒球抗体とは限らず、抗 HLA 抗体なども重要な働きをしているとする報告が出ている。また、日本の血液センターでは以前より、呼吸困難をきたした例での抗 HLA 抗体の出現率をみてきているが、海外からの報告とは異なり、輸血製剤中に抗体が発見される率はむしろ低く、輸血を受けた患者血中に抗体が存在する率のほうが高い。

2001 年のデータでも、呼吸困難で製剤中に抗 HLA 抗体が検出されたものは、検査のできた 38 件のうち 1 例もなく、かえって、患者の血中に 60 例中 7 例、11.7%検出されている（表 5、6）。この方向での TRALI の発症も知られており、白血球除去でこの副作用が防がれる可能性もあると考えられる。とくに、TRALI は数は少なく通常は可逆性の経過をたどるが、適切な呼吸管理が行われなかった場合には、死の転帰をとることもある。したがってこの副作用を回避することのできる手段を考えることには大きな意義があると考えられる。

#### E. 結論

非溶血性副作用を最も起こしやすい血液製剤は血小板製剤である。しかしながら、製剤中の残存白血球が関与していると思われる副作用（主に発熱反応）を起こしやすいのは、濃厚赤血球製剤、次いで血小板製剤である。患者が発熱反応を起こす場合、患者血中に抗 HLA 抗体が有意に高頻度に

検出される。ベッドサイドで白血球除去した製剤を輸血した場合にも発熱副作用はみられ、これがすべて白血球除去でなくなるわけではないが、白血球除去フィルターの使用である程度少なくなることが期待できる。

F. 健康危険情報                   なし

#### G. 研究発表

“Residual risk of transfusion-transmitted diseases in Japan and pathology inactivation”

ISBT 国際輸血学会招待講演       カナダ  
バンクーバー、30 分

H. 知的財産権の出願・登録（予定を含む）  
なし

<研究成果の刊行に関する一覧>

「書籍」                   なし

「雑誌」

Vox Sanguinis       2002; suppl 1: 277-9  
Satake M,  
Residual risk of transfusion-transmitted  
diseases in Japan and pathology inactivation

表 1

蕁麻疹等	517 件	46.5%
アナフィラキシー（様）反応	63	5.7
アナフィラキシー（様）ショック	141	12.7
血圧低下	49	4.4
呼吸困難	62	5.6
発熱反応	233	21.0
その他	47	4.2
合計	1112 件	100.0%

表 2

			1 万本あたりの副作用数
濃厚血小板	489 例	44.0%	6.99 件
新鮮凍結血漿	180	16.2	1.02
濃厚赤血球	361	32.5	1.13
全血	2	0.2	0.84
白血球除去赤血球	9	0.8	
洗浄赤血球	13	1.2	
解凍赤血球	1	0.1	
複数製剤	57	5.1	

表 3

症状	報告数	白血球除去フィルターの使用				
		有り		無し		不明
蕁麻疹等	292	247	91.8%	22	8.2%	
アナフィラキシー（様）反応	47	45	95.7	2	4.3	0
アナフィラキシー（様）ショック	74	67	90.5	7	9.5	0
血圧低下	8	8	100.0	0		0
呼吸困難	18	17	100.0	0		1
発熱反応	47	46	100.0	0		1
その他	3	2		1		0
合計	489	432	93.1%	32	6.9%	25

表 4

症状	報告数	白血球除去フィルターの使用				
		有り		無し		不明
蕁麻疹等	82	32	49.2%	33	50.8%	17
アナフィラキシー（様）反応	9	6	66.7	3	33.3	0
アナフィラキシー（様）ショック	25	12	50.0	12	50.0	1
血圧低下	28	17	60.7	11	39.3	0
呼吸困難	31	15	50.0	15	50.0	1
発熱反応	150	68	50.0	68	50.0	14
その他	36	20	60.6	13	39.4	3
合計	361	170	52.3%	155	47.7%	36

表 5

症状	報告件数	患者検体中			
		抗 HLA 抗体		抗血小板抗体	
		検査数	陽性率	検査数	陽性率
蕁麻疹等	517	471	7.9%	378	2.1%
アナフィラキシー（様）反応	63	59	8.5	51	2.0
アナフィラキシー（様）ショック	141	127	8.7	107	0.9
血圧低下	49	45	6.7	29	0
呼吸困難	62	60	11.7	40	2.5
発熱反応	233	218	19.3	167	1.8
その他	47	38	21.1	24	4.2
合計	1112	1018	11.1%	796	1.9%

表 6

症状	報告件数	輸血製剤中			
		抗 HLA 抗体		抗血小板抗体	
		検査数	陽性率	検査数	陽性率
蕁麻疹等	517	247	2.4%	161	0%
アナフィラキシー（様）反応	63	40	0	25	0
アナフィラキシー（様）ショック	141	76	2.6	53	0
血圧低下	49	31	3.2	17	0
呼吸困難	62	38	0	18	0
発熱反応	233	97	2.1	67	0
その他	47	19	5.3	13	0
合計	1112	548	2.2%	354	0%

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

平成14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：田崎哲典 岩手医科大学中央臨床検査部

研究要旨

血液製剤に対する保存前白血球除去の意義を当院での輸血副作用別の発生頻度、及び HLA 適合血小板製剤の使用状況などから検討した。(1) 輸血副作用報告件数は年間約 100 件で、約 70%は血小板製剤や新鮮凍結血漿で生じていた。症状別では混入白血球が関与すると考えられる発熱性非溶血性反応が約 40%を占めていた。ドナーからの採決後、早い段階で白血球を除くことで保存中のサイトカインの蓄積を減少させ、同種免疫反応を低下させることで副作用の発生を抑制することが期待された。(2) HLA 適合血小板の使用量も毎年、全血小板製剤の約 10%とほぼ一定であった。ベッドサイド用白血球除去フィルタを用いても阻止できない場合があり、保存前白血球除去が望まれる所以である。(3) 特定保険医療材料である白血球除去フィルタは保険適応基準に従って使用されていた。しかし特に血小板製剤に関しては成分採血装置の性能の向上で混入白血球数が著しく少なくなっており、ベッドサイド用白血球除去フィルタの併用に関してはその意義を再検討する必要性があろう。

A. 研究目的：輸血副作用の発生に混入白血球が深く関与していることは良く知られている。従って保存前に白血球を除くことが推奨されるが、それを裏付けるには輸血副作用の現状を正しく把握しておくことが必要である。そこで当院において報告された輸血副作用の中で白血球が関与したと思われる項目を pick up し、白除によってそれらが如何に改善されるかを推すことにした。また HLA 適合血小板の使用状況の推移からも保存前白血球除去の有用性を検討することとした。

B. 研究方法：白血球の関与する様々な副作用の中で特に報告件数の多い発熱性非溶血性副作用（FNHTR）と血小板輸血不応

状態（PTR）について、当院の輸血副作用報告ファイル、血液製剤使用記録簿などを基に検討した。また医事課の記録より当院のベッドサイド用白血球除去フィルタの使用状況を調査し、全ての製剤を対象とした保存前白血球除去の導入の意義についても考えてみた。

C. 研究結果：

(1) 輸血副作用の発生頻度の変遷から

当院では血液製剤を出庫する際に一緒に払出票を添付し、輸血終了後に輸血検査室に返却することを義務づけている。この票には輸血副作用に関するチェック項目があり、輸血での問題点が自動的に把握できる様になっている。それによると年間約 100