

件の報告がありその約 70%は血小板製剤や新鮮凍結血漿の輸血で生じている(図 1,2)。特に多いのが血漿蛋白が関与していると考えられる蕁麻疹で、発生の予測は困難である。一方、赤血球輸血では発熱が主である。輸血による発熱の機序として、第一は患者の抗 HLA 抗体とドナーの白血球の反応、第二は保存中に蓄積した炎症性サイトカイン、第三は患者の抗血小板抗体とドナー血小板の反応による補体の活性化などが考えられている。赤血球製剤は 4°C 保存であり、その間に第二の機序によるサイトカインの蓄積は起こり難いとされ、第一の機序が主体と考えられる。即ち患者の抗 HLA 抗体がドナーの白血球と反応し IL-1 などの pyrogen が放出され中枢神経での PGE2 の産生を促し間脳視床下部の体温中枢に作用するためとされる。サラセミアの患者で赤血球輸血における FNHTR の頻度が白血球除去により 13%から 0.5%に減少したとの報告からも、保存前白血球除去により赤血球輸血による FNHTR の頻度は 1/20 以下になると考えられる。因みに血小板製剤の輸血でも年間約 15 件の FNHTR が生じている。血小板製剤は室温保存で血漿量も多く、第二、第三の機序が考えられる。現在、当院では主に血液内科や小児科で血小板製剤が使われており、その際にはベッドサイド用白血球除去フィルタもほぼ全例に使用されている。それでも発生していることから保存前に確実に白除を行うことで、この頻度の更なる低下が期待できる。

(2) HLA 適合血小板製剤の使用状況から

頻回血小板輸血患者の約 20%が血小板輸

血不応状態に陥る。原因の多くは血小板上の HLA-class 抗原に対する同種抗体であり、HLA 適合血小板が有効である。図 3 は当院の HLA 適合血小板製剤の単位数別使用本数の推移、図 4 は全血小板製剤における HLA 適合血小板の使用割合の変化である。殆どがアフエレス血小板であり、最近では高単位数製剤の使用の割合が増えている。何れにしても年間 3-4 万単位の血小板製剤が使用されているが、その内 HLA 適合血小板の割合は約 10%とほぼ一定している。ここで疑問なのはなぜ HLA 適合血小板の使用量が減らないのかということである。成分採血装置の性能の向上で混入白血球数は相当減少し、また血小板輸血に際しては殆どの症例でベッドサイド用白血球除去フィルタを使用しているのも拘わらずである。HLA 抗体産生はドナーの抗原提示細胞がその HLA class 分子と抗原をレシピエントのヘルパー T 細胞に提示することが重要と考えられ、白血球除去が同種免疫予防に有効と考えられる所以である。動物実験では保存前に白除を行うことで同種免疫感作や PTR が軽減したとの報告がある。HLA 適合血小板は通常の血小板製剤より高価であり、患者が広範囲に抗体を産生した場合は入手が困難であることから予防が重要であることは言うまでもない。上記の理由は定かではないが、過去に免疫の既往がある場合は anamnestic response が阻止できないこと、フィルタを通り抜けた抗原(白血球断片、可溶性 HLA など)が免疫原となるなどが一因かと思われる。とすれば保存前白血球除去で直ちに HLA 適合血小板の使用量が減少するかは疑問であるが、徐々に予防効果が現れてくるものと考えら

れる。

(3) 当院の白血球除去フィルタの使用状況から

2002年8月から2003年1月まで本院で使用・算定された赤血球用白血球除去フィルタは154個で、135個(87.6%)は血液内科及び小児科での使用であった。残りは外科系であったがその殆どに慢性腎不全や血液疾患関連の傷病名がついており、保険適応に従った使用法であった。血小板用白血球除去フィルタに関しても上記2科で770/819(94.0%)が使用され、他科での使用理由も赤血球用白血球除去フィルタの場合と同様であった。ところで上述したように最近のアフェシス血小板製剤は混入白血球数が著しく少なく、白除フィルタの効果に匹敵するものもある。即ちもともと白血球の少ない血小板に対し、ベッドサイド用フィルタをもう一度使用していることになり、不経済でもある。換言すれば実質的には保存前白血球除去血小板が供給されつつあるわけで、特定保険医療材料である高価な白血球除去フィルタの使用の意義がどこにあるのかの再検討が必要であろう。

(4) 大腸・直腸癌の術後感染症からみた白血球除去の意義について

約1年間に103例の大腸・直腸癌患者を登録した。直腸癌では開腹するケースが多いが大腸癌では腹腔鏡を用いた手術が主流であった。腹腔鏡を用いた場合(直腸癌でも)、出血量は著しく少なく輸血を行うケースは皆無であった。また入院期間も短く短期的な臨床評価しかできない。周術期輸

血例は5例(術前1,術中4)で、何れも開腹を要した症例であり、内2例に術後感染がみられた。尚、全体での術後感染は(重複症例あり)、創感染(10)、MRSA腸炎(2)、尿路感染(1)、骨盤死腔炎(1)であった。輸血と易感染性についてはそれを是とする報告が多いが、今回のように内視鏡手術に比し侵襲が大きい開腹の手術では必然的に合併症も伴いやすくなり、輸血の機会も増すと考えられる。手術療法を取り巻く環境は著しく向上し、仮に輸血に混入した白血球が何らかのデメリットをもたらしてもマスクされてしまうのではなかろうか。より多くの症例を長期的に評価する必要性を感じた。

D. 考察：輸血副作用の発生に白血球が関与していることから輸血前に、できればドナーから採血し保管する前に白血球を除くことが望まれる。ところでこれを証明するためにこれまで多くの「通常輸血群(非白除) vs 無輸血(and/or 自己血)群」或いは「非白除輸血群 vs 白除輸血群」などの比較研究が行われてきた。今回、本研究班も前方視的に大腸・直腸癌患者を対象としてHLA抗体の産生や術後の副作用・合併症などの発生状況からその有用性を証明しようとしている。問題は特に長期的な影響(例えば免疫変調作用による癌の再発など)について結論を出すには時間を要することである。また外科的手技や器材、そして麻酔や術後管理の向上、内視鏡手術などの手術方法の変化、更に輸血療法の適正化(自己血輸血を含む)の浸透などで同種血輸血症例が著しく少なくなっていることも解析を困難にしている。そこで保存前白血

球除去の有用性を別の視点から考えてみることにした。即ち日常遭遇する輸血副作用の中で白血球の関与する項目を pick up し、白除によってそれらが如何に改善されるかを推察し、有用性を導こうというものである。もし近い将来全ての血液製剤に対し保存前白血球除去が導入されれば、患者に対しては福音であるが、その場合でも現在の輸血療法の問題点を整理しておくことは、保存前白血球除去の意義を客観的に評価する上で不可欠だからである。今回の検討では保存前白血球除去で一部の輸血副作用が軽減されることが推察されたが、長期的な有用性に関しては引き続き研究を継続する必要性を感じた。医療の進歩、輸血療法の適正化など、同じ大腸・直腸癌の手術療法でも 20 年前とは大きく背景が異なり、確かに比較・評価が困難ではある。しかし逆に言えば現在の輸血療法に基づいた様々なデータをきちんと押さえておかねば、次の段階での評価は益々困難となるし、正しく行えない。未知の問題の可能性も含め、混入白血球の意義を短期的に長期的に評価し続けることが重要であろう。

E. 結論：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。

F. 健康危険情報：特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：予定している。
2. 学会発表：

田崎哲典、諏訪部章：自己血の保存前白血球除去を考える．第 16 回日本自己血輸血学会学術総会 シンポジウム、抄録集 s10、東京、2003.

3. 文献：

田崎哲典、大戸斉：輸血における白血球除去の意義．小児科 43(13), 1992-2000, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録：特になし。

図1. 年次別輸血副作用の報告件数

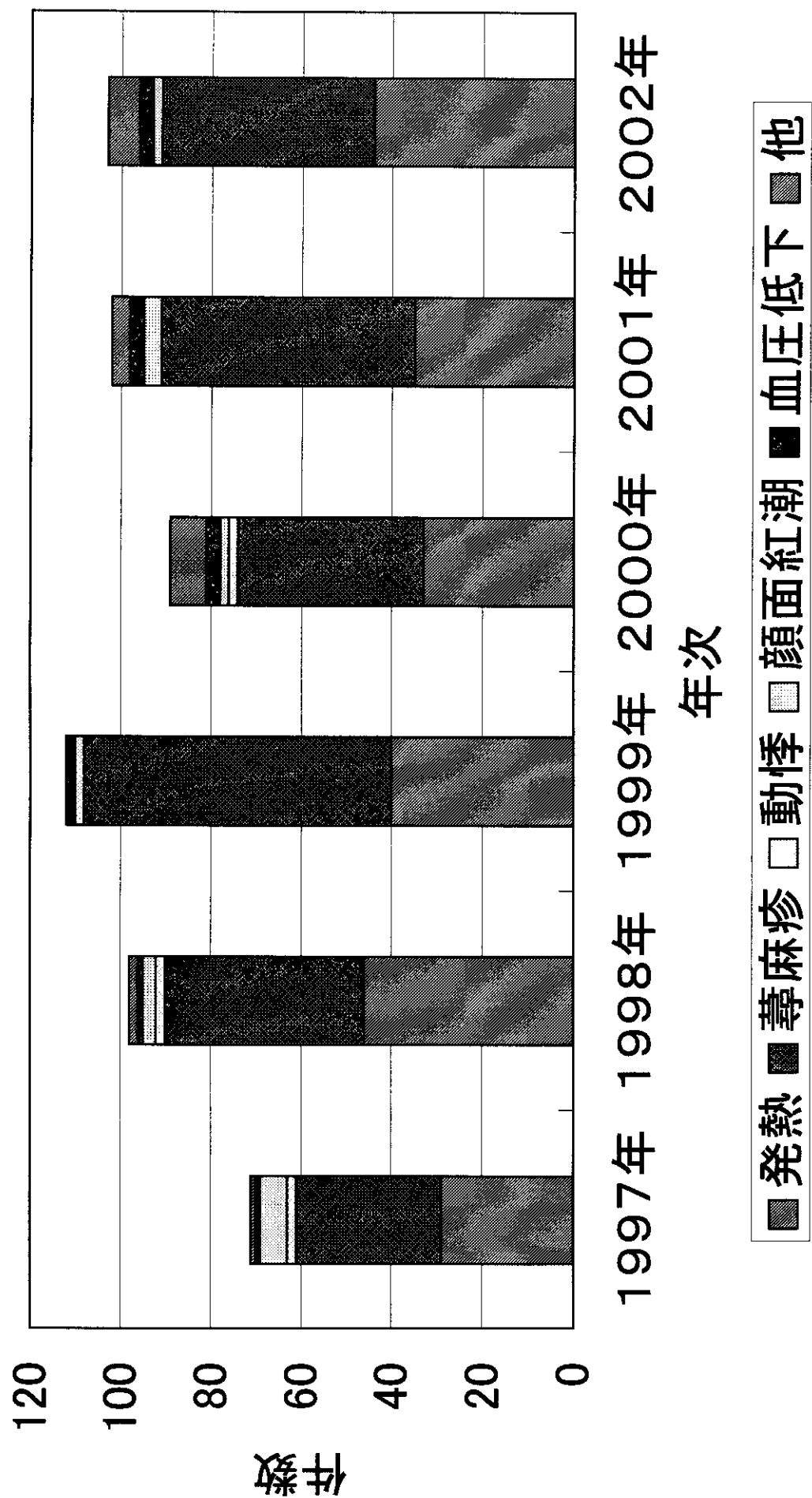


図2-1. 赤血球製剤による輸血副作用

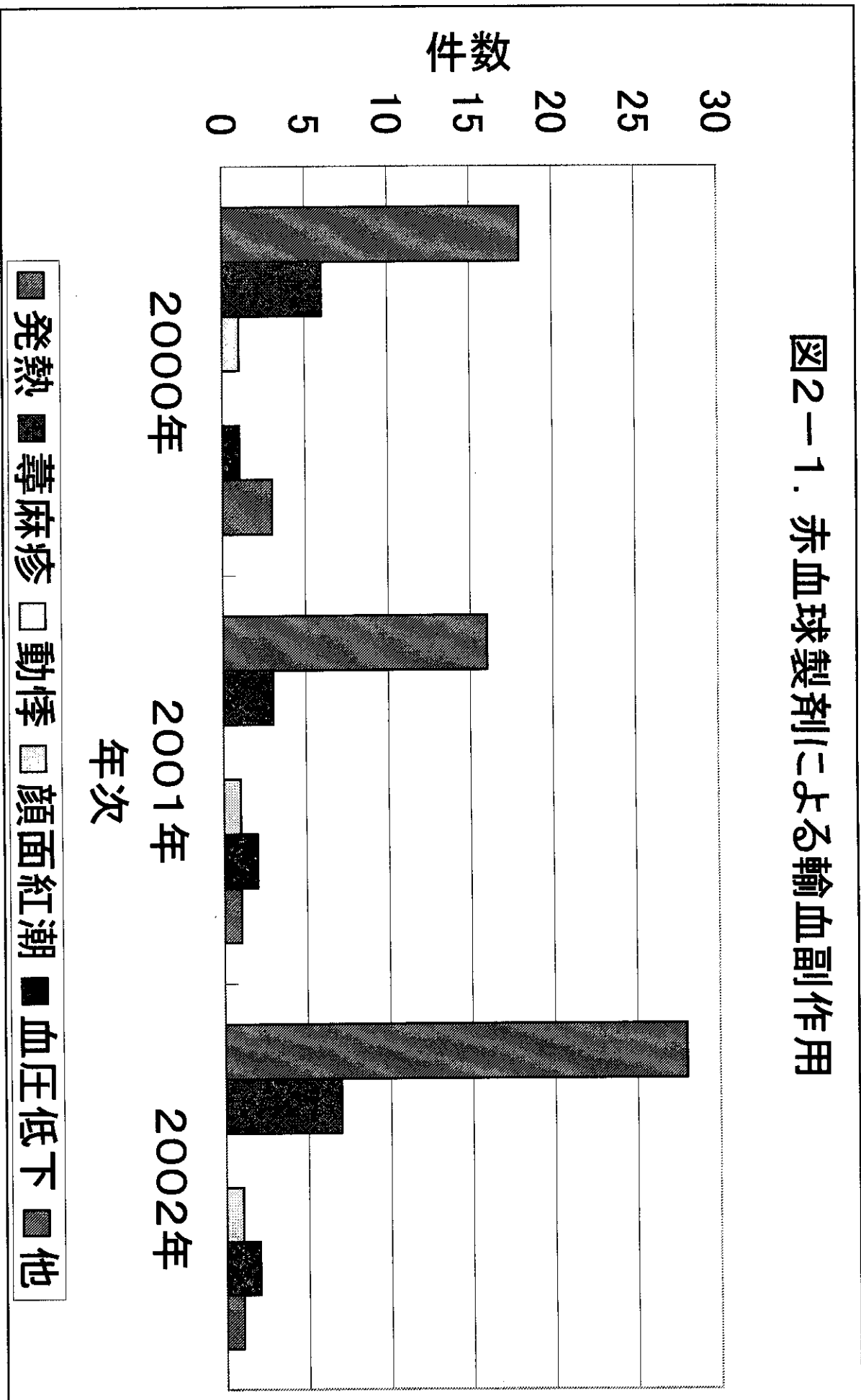


図2-2. 血小板製剤による輸血副作用

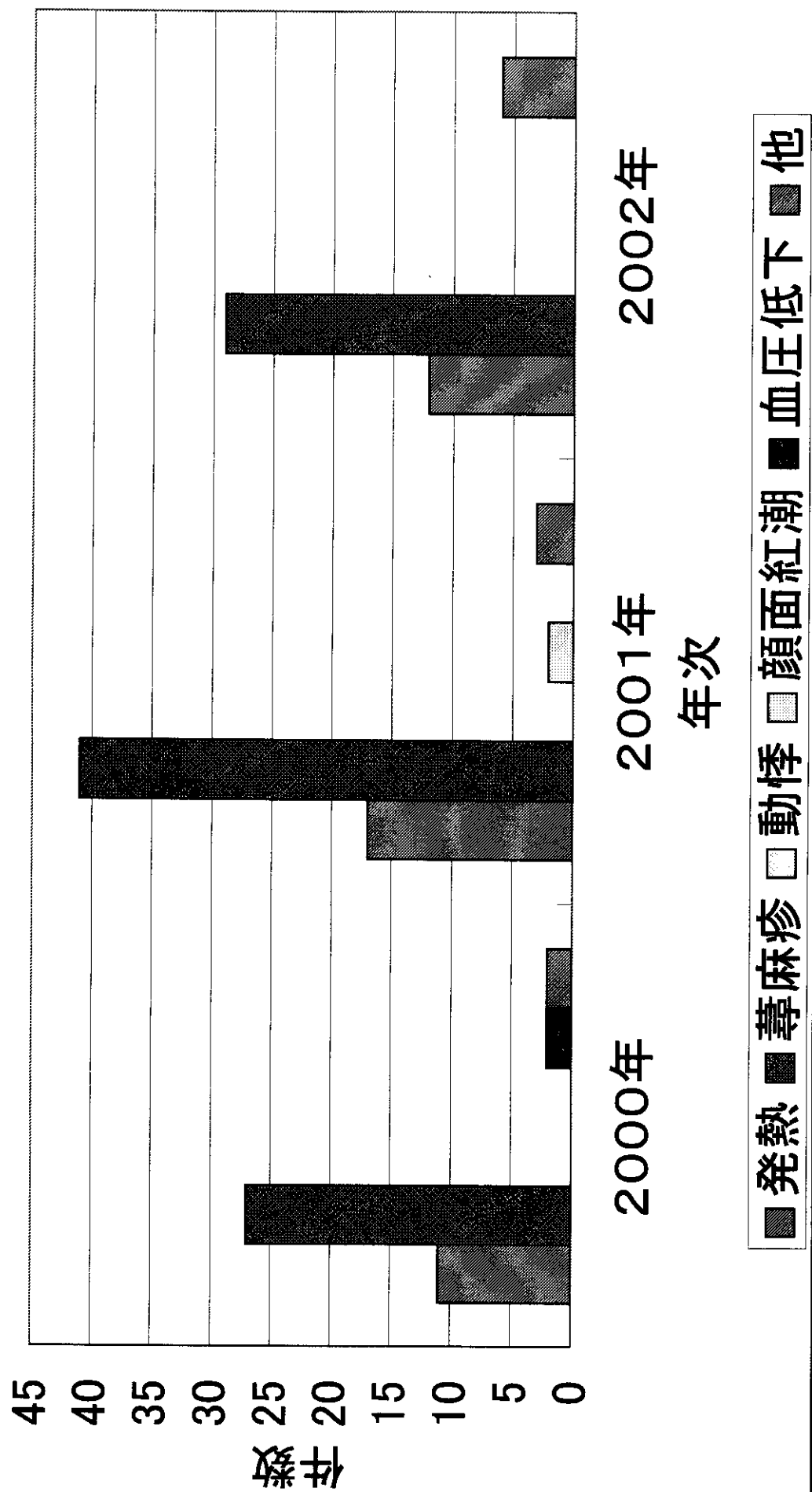


図2-3. 新鮮凍結血漿による輸血副作用

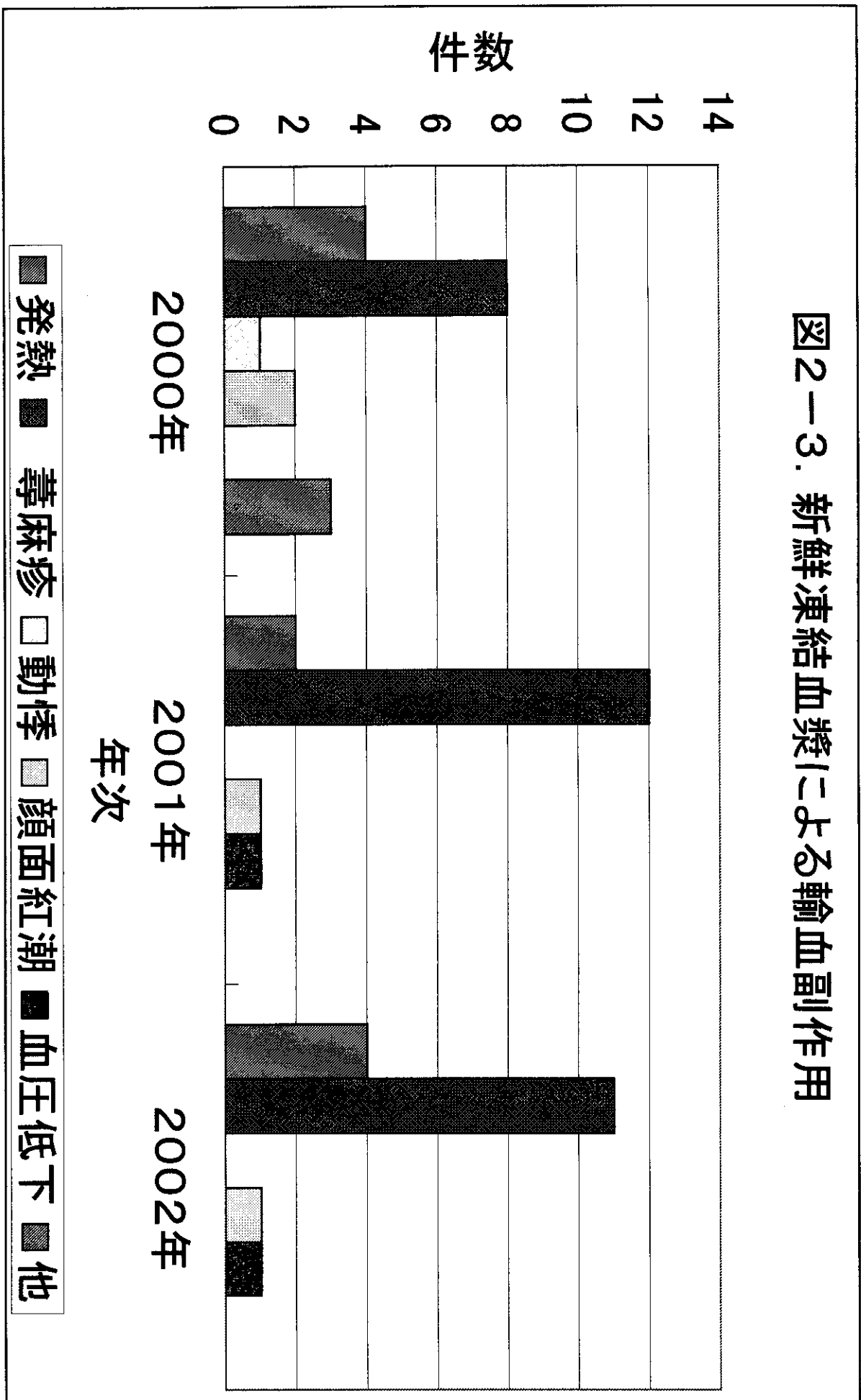


図3. HLA適合血小板の単位数別使用本数の推移

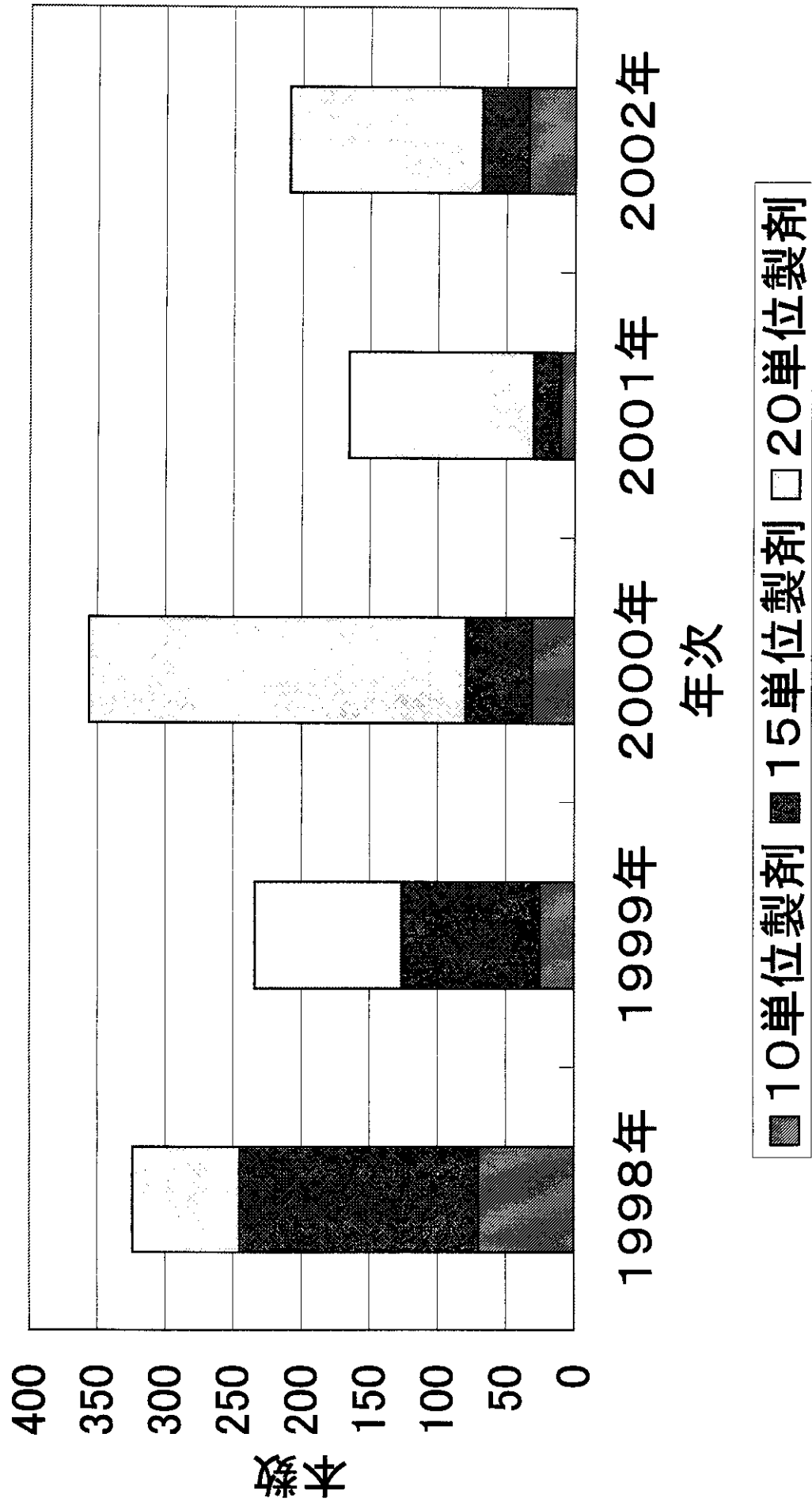
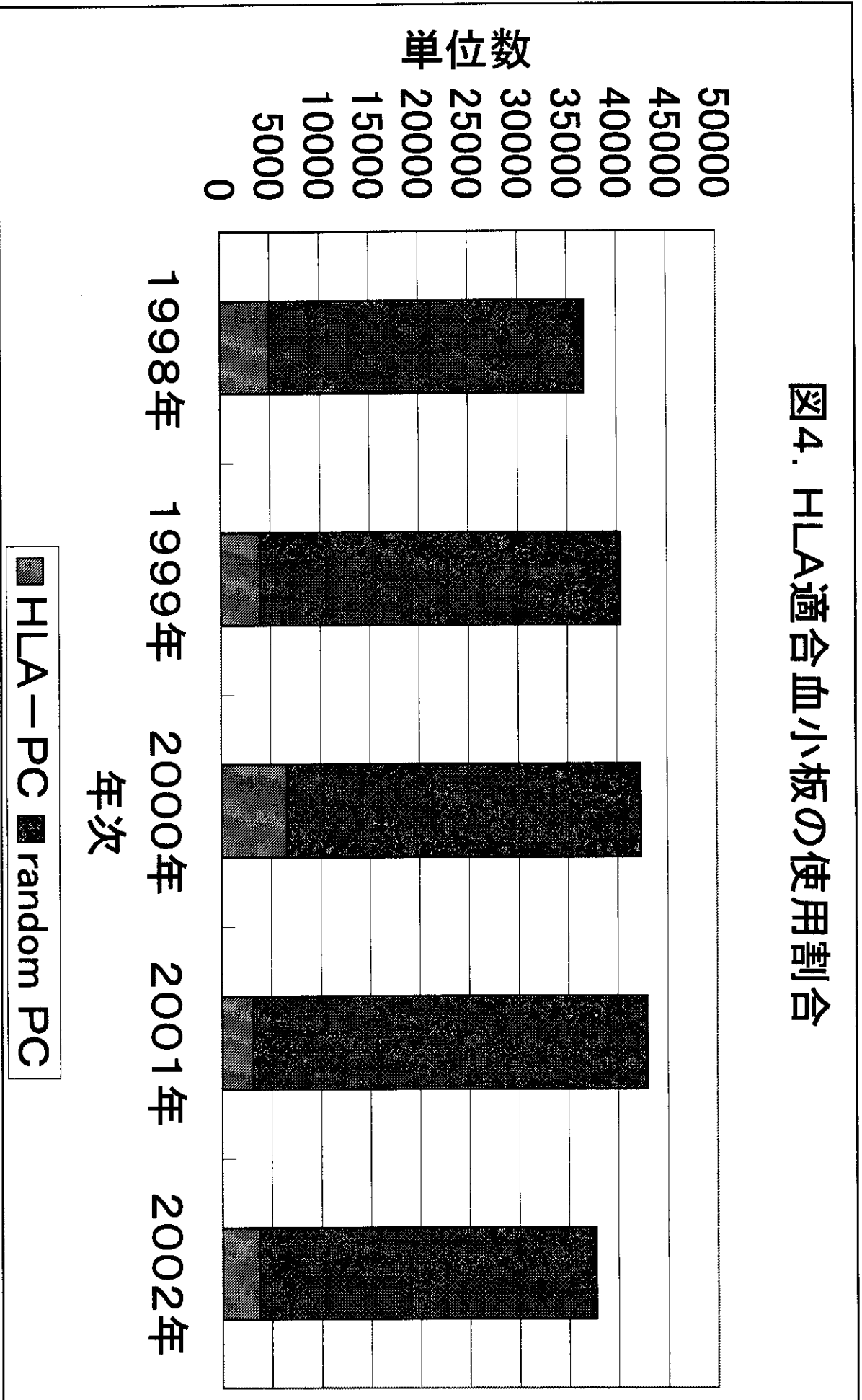


図4. HLA適合血小板の使用割合



平成 14 年度

－厚生科学研究補助金（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

「大腸がん患者周術期輸血による同種免疫感作に関する研究」

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・移植免疫部門 教授

浅井隆善 千葉大学医学部附属病院 輸血部 副部長

田崎哲典 岩手医科大学附属病院 中央検査部 講師

研究要旨：

【研究の背景と目的】輸血後微生物への易感染性や悪性腫瘍の易再発性は輸血関連免疫修飾現象（TRIM）と呼ばれ、輸血血液製剤中に混在する白血球とその関連物質が主原因であろうと推定されている。研究では、近い将来に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感作の実態を把握することを目的とする。

【方法】2002年に福島県立医科大学病院、千葉大学病院、岩手医科大学病院に入院して、承諾の得られた大腸がん手術患者 106 名（うち、輸血使用患者は 17 名）を対象とした。赤血球輸血の際にはアグリゲート除去フィルターを使用した。同種免疫の評価は 20 名のパネルリンパ球を標的としたクームス増強リンパ球細胞毒試験を用いた。

【結果】術後に輸血によって新たに同種抗体を獲得したのは 16 名中の 2 名（13%）であった。無輸血患者で同種抗体新規感作患者はいなかった（0/88 名）。

【考察】アグリゲート除去フィルターをバッフィコート除去赤血球MAPに併用することで混在白血球数は 20 億個であったものが理論上はおよそ 100 分の 1 程度に減少している。13% の抗体感作率は従来報告されている外科輸血患者の同種抗体獲得率よりはやや低いが、血液主要患者の抗体感作率よりはやや高い。しかし、観察患者数は少ないので引き続き多くの患者において評価する必要があると思われた。

A. 研究の背景

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 (Transfusion-related immunomodulation, TRIM) が発生すると議論されている。これは輸血血液に混在する白血球とその関連物質 (サイトカイン, 可溶性 HLA など) が関与すると信じられているが, TRIM 効果の存在を否定する立場もあって, TRIM の機序解明には至っていない。

一方, ドナー HLA class I 抗原に対する抗体産生はドナー抗原提示細胞に提示された抗原を, 受血者ヘルパー T 細胞が認識する“直接経路”が主に関与していると考えられている。それ故に白血球除去フィルターを用いて輸血血液から単球などの抗原提示細胞を除去することで同種免疫感作の多くは予防できる (The Trial to Reduce Allo-immunization to Platelet Study Group, 1997) といわれている。

本研究は近い将来日本で全ての輸血用血

液製剤に導入されるであろう貯留前白血球除去 (universal prestorage leukoreduction) 以前のデータを保存しておくことで, 後の貯留前白血球除去の効果とコストの評価, 輸血副反応の対比などを前方視的に評価することも可能となるであろう。

B. 研究の対象と評価

患者

2002 年 1 月から 2003 年 2 月までに共同研究施設 (福島県立医科大学附属病院, 千葉大学附属病院, 岩手医科大学附属病院) で大腸癌, 直腸癌の手術の際にアグリゲート除去フィルターを用いて輸血を受けた 17 名と輸血を受けずに手術を実施した 106 名を対象とした。

なお, この臨床研究はそれぞれの大学で倫理委員会の許可を受け, 患者からは研究の内容を説明した上で同意を得て, 実施した。

輸血用血液製剤からのアグリゲート除去

輸血用血液製剤はすべてそれぞれの地域の赤十字血液センターから供給を受けた。赤血球製剤はすべて 200ml または 400ml 全血献血からバッフィコートを除いた MAP 濃厚赤血球液であった。アグリゲート除去操作は輸血の際にベッドサイドで SQ40 s またはピュアセル MT (ともに日本ボール社) を用いた。

同種抗体測定

抗体測定に使用した血清検体はルーチン検査に提出された検体の残余部分か、またはルーチン検査の際についでに採血した検体を用いた。輸血前(day 0), day 7, day 14, day 28, day 60を目安に評価した。

同種 HLA class I 抗体は 20 人からなるパネル (日本人 HLA class I の >95% をカバー) リンパ球を標的としてクームス増強リンパ球細胞毒試験 (AHG-LCT) を用いた。表 1 にパネルの HLA タイプを示す。

C. 結果

輸血前からの抗体保有者

今回の輸血 (手術) 以前から抗体を保有していたのは 2 名で患者総数 106 名の中の 1.9% であった。

輸血後抗体陽転者

今回の手術で周術期に輸血を受けた患者は 17 名で、うち 1 名は輸血前から抗体を保有していたので、残りの 16 名を評価した。16 名中 2 名 (13%) が新たに抗体を獲得した。

周術期に輸血を受けなかった 89 名中 1 名は術前から抗体を保有していた。残り 88 名の中からは誰も術後に交代を獲得しなかった (陽転率 0%)。

D. 考察

輸血用血液中に混在する白血球によって、凝集塊の形成、非溶血性発熱反応、白血球内存在ウィルスの伝播、同種 HLA 抗体産生が促進される。それらほぼ確立した事象のほかにも、固形臓器の移植免

疫寛容促進効果，術後易感染症，悪性腫瘍の再発・転移の促進などが議論されている。

一方，輸血血液製剤中の混入白血球数を 5×10^6 個未満にすることで造血器悪性腫瘍受血患者の同種免疫一次感作を予防すると言われている。通常の 400ml 献血由来全血には約 2×10^9 個の白血球が混入している。通常の赤血球輸血に供される MAP 濃厚赤血球はバッフィコート除去過程で 60~70%の白血球が除去され，更にアグリゲート除去フィルターを用いることでその 90~99%が除去されるといわれている。400ml 由来 MAP 濃厚赤血球を輸血すると $80 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ が輸血されと計算される。

今回の周術期輸血で大腸癌患者の 13% に新たに抗体感作を認めた。この数字は従来報告されている心臓手術時の抗体感作率よりも低い，造血器腫瘍の抗体感作率よりも高い。しかし，106 名の患者を追跡調査したが，実際に輸血を受けた

のは 17 名で，真の抗体感作率を引き出すにはマグニチュードは低い。さらに，研究の枠を広げていく必要がある。

E. まとめ

中間報告段階では，大腸癌患者の周術期輸血後の HLA-class I 同種抗体感作率は 10%強であることが判明した。しかし，観察数が少ないので観察対象患者を広げる必要がある。

さらに，同種免疫感作と TRIM 効果との関連も観察していくことで新たな輸血の評価，ユニバーサル貯留前白血球除去の評価の手段としても応用できる可能性も探っていきたい。

F. 研究発表

1. 大戸 斉. 輸血による免疫抑制. 医学のあゆみ 別冊輸血の現状と課題 稲葉頌一編. 2002 年 5 月. p253-256.
2. 川畑絹代, 安田広康, 大戸 斉. Antibody Magnitude Score を用いた HLA 同種免疫感作の評価. 医学検査 51:670-674,

2002.

3. 尾形 隆, 大戸 齊. 輸血による免疫修飾とその臨床的意義. 血液フロンティア 12:45-50, 2002.

表 1 使用した HLA 抗体検出用パネル

Cell	HLA-A		HLA-B		HLA-C	
	2	2	71	60	7	8
1	24	33	7	44	7	14
2	24	26	51	62	4	16
3	26	31	60	51	7	14
4	2	24	54	62	1	-
5	11	26	39	61	10	7
6	33	-	58	67	10	7
7	2	2	39	54	10	7
8	24	-	54	75	1	9
9	11	33	44	54	1	14
10	11	24	52	67	7	12
11	2	-	71	51	7	15
12	24	26	7	59	1	7
13	2	24	60	59	1	7
14	11.1	24	52	55	9	12
15	2	26	35	48	4	8
16	2	24	7	51	NT	NT
17	2	31	27	56	1	4
18	2	3	7	52	1	7
19	24	26	7	39	NT	NT
20						

平成14年度厚生労働科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業「白血球除去技術の臨床効果：前方視的研究」班

分担研究報告書

即時型輸血副作用および輸血関連免疫修飾に関する研究

分担研究者 前田平生 (教授)
研究協力者 阿南昌弘

埼玉医科大学総合医療センター輸血・細胞治療部

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即時型副作用発生頻度を調査した。また、大腸癌症例につき、感染症や再発などの術後経過について検討した。即時型輸血副作用としては、平成14年に7,889件の輸血が実施され、98件(1.2%)の副作用が発生していた。その種類は、アレルギーが44件(0.6%)、発熱が44件(0.6%)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。大腸癌手術症例数は54例で、そのうち13例(24%)で輸血が実施されていた。術後感染症発生症例数は無輸血群で2例(5%)、輸血群で2例(8.3%)であった。癌再発症例はそれぞれ2例(6.3%)、2例(22.2%)であった。

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、ならびに輸血関連免疫修飾効果について検討するため、特に大腸癌患者の予後・術後感染症の発生

頻度について調査する。

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 14 年 1 月～12 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および微小凝集塊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 14 年 1 月～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報告システムにより，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. 大腸癌患者の輸血頻度：

平成 14 年 3 月から平成 15 年 2 月までの間，調査の同意が得られた大腸癌および直腸癌症例に対し，周術期輸血量，フィルター使用の有無，術後臨床経過について前方視的観察を行った。

C. 研究成果

1. フィルターの使用状況

平成 14 年 1 月～12 月の 1 年間に赤血球製剤，血小板製剤が輸血された症例につき，輸血単位数および各フィルターの使用数を表 1 に示した。当院で採用されている白血球除去フィルターは，赤血球製剤用のセバセル RZ-200A(旭メディカル)，ピュアセル RC(日本ポール)，血小板製剤用のセバセル PLX-5A(旭メディカル)である。赤血球製剤は全体で 12,495

単位使用され，白血球除去フィルターの使用率は 38%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。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が，術中輸血については全例で微小凝集塊除去フィルターであるアグリガード(テルモ)が使用されており，その使用率は全赤血球輸血の 19%であった。血小板製剤は全体で 25,220 単位使用され，白血球除去フィルターの使用率は 99%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。自己血輸血に関して，術中に輸血した症例では全例で微小凝集塊除去フィルターが使用されていた。

2. 即時型輸血副作用の発生頻度

平成 14 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 2 に示した。

赤血球製剤は，4,281 件の輸血に対して，副作用なし 2,024 件 (47.3%)，記入なし（主として手術室での輸血）2,213 件 (51.7%)，何らかの副作用発生件数 44 件 (1.03%) 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 32 件 (0.72%) で大部分を占めた。アナフィラキシー症状が 3 件 (0.16%) で発生した。これらの副作用は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 1,829 件の輸血に対して，副作用なし 1,308 件 (71.5%)，不明 482 件 (26.4%)，副作用有り 39 件 (2.1%)

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 27 件 (1.48%)、発熱が 8 件 (0.45%) 発生し、アレルギー反応を主とする副作用であった。全身症状を伴ったアナフィラキシー症状が 4 件 (0.22%) 発生した。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いたが、これにより副作用は予防できなかった。

血漿製剤では、1,588 件の輸血に対して、副作用なし 865 件 (54.5%)、不明 708 件 (44.6%)、副作用有り 15 件 (0.94%) 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 11 件 (0.7%)、発熱が 4 件 (0.26%) 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 7,889 件の輸血において、98 件 (1.24%) の副作用が発生し、アレルギーが 44 件 (0.6%)、発熱が 44 件 (0.6%) と大部分を占めた。また、比較的重篤なアナフィラキシーショックが 7 件 (0.09%) 発生し、アレルギー症状を伴わない血圧低下が 3 件 (0.04%) で認められた。

3. 大腸癌患者の輸血頻度：

調査期間中、インフォームドコンセントが得られた 54 症例を対象として登録した。ただし、術後情報に関しては 2 例で情報が収集できなかったため、52 症例を有効症例とした。

疾患の内訳は、S 状結腸癌 15 例、横行結腸癌 5 例、下行結腸癌 2 例、上行結腸癌 10 例、直腸癌 20 例、盲腸癌 1 例、肛門管癌 1 例であった (表 3)。周術期に同種赤血球製剤を輸血した症例は 13 例

(24%) であった。輸血時に微小凝集塊除去フィルターを使用した症例は術中輸血が行われた 5 例であったが、白血球除去フィルターはいずれの症例でも使用されなかった。

次に、同種赤血球輸血症例と無輸血症例について比較検討を行った (表 4)。男女比は、無輸血群が 31:10、輸血群が 5:8 で、女性群の方が輸血頻度の高い傾向が見られた。年齢は有意差が認められなかったが、無輸血群が平均 64.4 歳、輸血群が 69.2 歳と若干輸血群のほうが高い傾向があった。術前 Hb、術中出血量、周術期の輸血単位数はすべて有意差が見られた。

次に、術後経過についての検討を行った。病期は 0 期 3 例、I 期 1 例、II 期 17 例、IIIa 期 14 例、IIIb 期 4 例、IV 期 13 例であった。病期と輸血の有無との間に相関性は見られなかった。予防的抗生剤は 52 例中 51 例 (98%) で使用され、すべて β -ラクタム系の薬剤であった。内訳は、セフメタゾール 23 例、フロモキシセフ 20 例、セフォチアム 7 例、パニペネム 1 例であった。

術後感染症、癌の再発、重篤な合併症、生命予後について、表 5 に示した。術後感染症は、無輸血群で 2 例 (5.0%)、輸血群で 1 例 (8.3%) に認められ、輸血群が若干高い発生率を示した。内訳は、無輸血群では骨盤底の感染および MRSA 腸炎であった。輸血群は骨盤底の感染であった。癌の再発は、不明症例 13 例を除く 41 症例を有効症例とした。無輸血群 2 例 (6.3%)、輸血群 2 例 (22.2%) で、輸血群が高い発生率を示した。重篤な合併症

は無輸血群 4 例(10%)でみられ、すべて術後イレウスであった。輸血群では特に合併症は認められなかった。術後 1 ヶ月予後は、1 例で術後 1 ヶ月が経過していなかったため、51 例を有効症例としたが、全例が生存であった。全例で術後 1 年が経過していなかったために術後 1 年予後は報告できないが、無輸血群で 2 例、輸血群で 2 例、術後 1 年以内に死亡していた。

次に、術前、術後 1 日、7 日、14 日経過後の白血球数、CRP の推移について検討を行った(図 1, 図 2)。白血球数、CRP ともに術後 1 日目に最高値を示し、その後減少した。また、術前から術後 14 日まで輸血群の方が無輸血群より高値を示す傾向があったが、有意差は見られなかった。

D. 考察

白血球除去フィルターは、化学療法により同種血輸血が頻回に行われる可能性のある症例については、ベッドサイドにて使用されていた。しかし、術中輸血時には同種血、自己血輸血全症例で微小凝集塊除去フィルターが使用されていた。また、輸血後副作用は赤血球製剤では発熱、血小板製剤と血漿製剤ではアレルギー反応が高頻度で発生していたが、白血球除去フィルター使用の有無とは関連性が見られなかった。白血球除去フィルターは、副作用の発生リスクが高い症例に使用される。したがって、これらの要因と副作用発生の有無を単純に比較することはできないと考えられる。

大腸癌症例の術後経過について検討を行

った。有意差はなかったものの、術後感染症、癌の再発は周術期に輸血が行われた症例群の方が無輸血群より高頻度で発生していた。しかしながら、術前 Hb が低い、術中出血量が多いなど、輸血群は無輸血群と比較して全身状態が悪い症例であったため、術後感染症、癌の再発が輸血による免疫修飾によるものであるかどうかははっきりしない。

輸血による免疫抑制は、1970 年代に腎移植の生着率の違いにおいて確認された。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 Opelz らによって報告された。その後、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ということが提唱され、1980 年代から結腸癌をはじめとした癌再発率、生存率が後方視的に検討されてきた。多くの報告では輸血群の方が無輸血群と比較すると有意に生存率が悪いとされているが、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、従来の同種血輸血群を治療群、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、癌再発率(無病生存率)あるいは術後感染率が前方視的に解析された。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。しかしながら、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，バツフィーコートを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。

E. 結論

白血球除去フィルター使用の有無により，副作用の発生頻度に大きな差は見られなかった。同種血輸血群と無輸血群では，輸血群の方が術後感染率，癌再発率が若干高頻度であったが，その原因が免疫修飾によるものかどうかは確定できなかった。

表1. フィルター使用状況

製剤	白血球除去フィルター				微小凝集塊除去フィルター				使用単位数
	赤血球用		血小板用		アグリガード		ポールSQ		
	セパセルRZ	ピュアセルRC	セパセルPLX	単位	個数	単位	個数		
濃厚赤血球	4121	2572	614	421	2413	1261			12495
洗浄赤血球	2	1			4	2			30
白血球除去赤血球									38
合成血	2	1							2
院内採血新鮮血					8	4			15
血小板製剤							24885	1930	25220
新鮮凍結血漿									9240
貯血式自己血									417
回収式自己血								32	32
希釈式自己血								41	41
総計	4125	2574	614	421	24885	1930	2700	1421	47530