

異常の場合、具体的に \_\_\_\_\_

再手術での感染所見： あり / なし / 施行せず

ありの場合、具体的に \_\_\_\_\_

\* 尿路感染症： あり / なし

ありの場合、診断日： 平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

尿培養： 陽性 / 陰性 陽性の場合、菌名： \_\_\_\_\_尿中白血球： 正常 / 増加 増加の場合、白血球数： \_\_\_\_\_

その他の陽性所見： \_\_\_\_\_

\* その他の感染症： あり ( 血行感染症 / 術後肺炎 ) / なし

ありの場合、診断日： 平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

血液培養： 陽性 / 陰性 陽性の場合、菌名： \_\_\_\_\_胸部 X 線または胸部 CT 所見： 正常 / 異常

異常の場合、具体的に \_\_\_\_\_

膿性気管支分泌物： あり / なし痰培養： 陽性 / 陰性 陽性の場合、菌名： \_\_\_\_\_その他の所見： あり / なし

ありの場合： \_\_\_\_\_

術後病日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
体温(℃)	37.0	37.2	37.2	37.8	39.0	39.0	37.0	36.9	36.8	36.8	36.6	36.8	36.4	36.6
WBC(μL)	13000	14000	16000	14000	17000	12000	11000		8700		7000			6800
CRP(mg/dL)	5.6	6.0	7.0	6.2	12.8	10.5	6.0		2.0		1.2			0.5

術後病日	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
体温(℃)	36.4	36.4	36.5	36.4	退院									
WBC(μL)		7200		6500										
CRP(mg/dL)		0.3		0.2										

※体温は該当日の最高体温とする。

— 生死、癌の再発および重篤な合併症について —

術後 1 ヶ月： 生存 / 死亡 死亡の場合、死因： \_\_\_\_\_術後 1 年： 生存 / 死亡 死亡の場合、死因： \_\_\_\_\_癌の再発： 有 / 無 / 不明 再発確認日 平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日重篤な合併症について： あり / なし

ありの場合、具体的に ( \_\_\_\_\_ 前立腺癌発症～H14.10.2 \_\_\_\_\_ )

合併症でなくとも、観察項目と関連があるイベントは記載するようにしたいと思います。

最終確認日： 平成 14 年 1 月 20 日

記載者署名 \_\_\_\_\_ 石田 明 \_\_\_\_\_

白血球除去技術の臨床効果：前方視的検討 ―周術期同種血輸血に伴う免疫学的修飾に対する白血球除去血の予防効果に関する前方視的観察「輸血による同種免疫感作の評価」―  
サブプロトコール（3枚綴り）

1.対象患者 : 大腸がん（直腸癌を含む）外科手術患者（エントリーした患者全員、輸血をしなかった場合も含む）

2.研究期間 : 2002年1月から2003年3月31日

### 3.研究方法

1) 同一パネル（20人）リンパ球を標的としたHLA抗体の評価（福島県立医科大学）  
LCT法、AHG-LCT法

2) 検体採取（各研究参加施設）

輸血前(day 0)、輸血後7日(day 7)、輸血後14日(day 14)、  
1か月(day 30)、2-3か月(day 50) は必須  
day 7、day 30、day 50は可能ならば採取

3) 検体の保存と送付

セラムチューブ（1.8ml用）に血清（0.5-1ml）保存（NaN<sub>3</sub>添加）

セラムチューブには施設名、患者イニシャル、ID番号を記入

1- 2か月毎に福島医大にクール宅急便、またはSRL病院間メールで送付

960-1295 福島市光が丘1 福島医大輸血・移植免疫部

Tel 024-548-2111 Fax 024-549-3126

## 患者さんへの説明文書

今度、あなたが受けられることになりました大腸（または直腸）の手術には輸血が必要となる場合があります。輸血には未だ不明の点が存在し、特に免疫については、ヒトに良くない影響（抗体産生や免疫不全による感染症の発症など）がみられることが諸外国から示されていますが、賛否両論で見解の一致を見ていません。また、日本ではまとまったデータはありません。

今回、厚生労働省の科学研究（医薬安全総合研究）援助を得て、多施設共同で取り組み、輸血の影響を調査して、より安全な輸血に役立てることを目指すことになりました。そこで、輸血により供血者の白血球に対する抗体（抗 HLA 抗体）が産生されているか否かを検討したいと存じます。つきましては、あなた様の手術前後のデータ解析と採血検査（手術前と手術後 14 日目）にご協力くださいますようお願いいたします。

承諾された後でも取り消すことは出来ますし、そのことで不利な扱いを受けることはありません。

なお、この多施設共同研究には当院の他、国立がんセンター中央病院、埼玉医科大学川越医療センター、千葉大学、都立駒込病院、福島医科大学、岩手医科大学が参加しています。

不明な点やご質問がありましたら、当院輸血部までお問い合わせください。

平成\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

\_\_\_\_\_病院 所属 \_\_\_\_\_

医師 \_\_\_\_\_

### 承諾書

- 私は、手術前後のデータ解析を了承し、採血に協力いたします。
- 私は、データ解析や採血に協力しません。

平成\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

氏名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_

電話 \_\_\_\_\_

整理番号 \_\_\_\_\_

イニシャル \_\_\_\_\_

ID 番号 \_\_\_\_\_

# 分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

平成15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：

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

－ 導入に伴う製造供給施設（日本赤十字社血液センター）の経済的問題 －

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。

わが国では長年の議論の結果、保存前白血球除去フィルターの導入に向けた具体的な作業が行われるに至った。

ベッドサイド白血球除去と保存前白血球除去のそれぞれ2つの方法の経済的な特質に関する試算は昨年度の研究に於いて行ったところである。

本年度は、保存前白血球除去にかかる各種費用についての試算を行うこととした。

なお、日本赤十字社から提供を受けた資料をもとに試算を行った。

その結果、フィルターに要する経費に加えて、施設構造設備の改善に要する経費の総計（費用）は、副反応防止等の便益とほぼ拮抗しており、保存前白血球除去フィルターの導入は、医療経済的には現時点でも問題がない結果となった。

さらに将来を見越した場合、減価償却の観点から日本赤十字社の負担は構造設備に関するものは年々減少することや白血球除去による免疫学的効果の解明が今後期待されることから、保存前白血球除去フィルターの導入は有益な選択と言える。

なお、昨年度の研究結果では副反応防止の経済効果に比して、日本赤十字社側の負担が大きいこととなったが、本年度の研究結果では保存前白血球除去フィルターの導入は意味があることとなった。いわば逆の結論となったわけだが、その主たる要因は昨年度の計算に用いたフィルター価格と本年度の実勢価格の相違に起因するものである。

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

保存前白血球除去は輸血用血液製剤を独占的に製造・供給している日本赤十字社において行われることになる。その際、白血球除去フィルターに要する費用のほか、白血球除去工程の導入に伴い血液センターの構造設備の変更が必要となる。

本研究では、これらに関するデータを日本赤十字社から提供を受け、これを基礎資料として構造設備等に要する費用の経済計算を試みた。

## C. 結果

### 保存前白血球除去にかかる概算費用

#### 【内訳】

#### 1. 施設整備関係

(1)施設整備改修工事	19.7 億円
(2)自動採血装置更新	5.4 億円
(3)自動分離装置	17.2 億円
(4)スタンド・作業台	0.3 億円
(5)白血球数測定装置	1.3 億円
(6)その他	0.3 億円
計	44.2 億円

施設整備関係費用については耐用年数以内に費用を償還するものとして、以下のように減価償却費を算定し、初年度負担を求めた。その結果は次のとおりである。

#### (1) 施設整備改修工事

19.7 億円の支出を資本的支出と考え、この額に相当する鉄骨鉄筋コンクリート造又は鉄筋コンクリート造りで、病院用の施設に対する支出として減価償却費を算定した。なお、この場合の耐用年数は 39 年である。

取得価額	1,970,000,000
償却の基礎になる金額	1,773,000,000
償却方法	定額
耐用年数	39
償却率	0.026
本年中の償却期間	12
本年分の普通償却費	46,098,000
割増償却費	0

**本年分の償却費合計 46,098,000** \_\_\_\_\_

事業専用割合 100

本年分の必要経費算入額 46,098,000

期末未償却残高 1,923,902,000

(2) 自動採血装置更新

医療機器及び備品の耐用年数については、レントゲンその他の電子装置を使用する機器・その他のものが6年であることから、自動採血装置、自動分離装置および白血球数測定装置についてはこの値を準用した。

取得価額 540,000,000

償却の基礎になる金額 486,000,000

償却方法 定額

耐用年数 6

償却率 0.166

本年中の償却期間 12

本年分の普通償却費 80,676,000

割増償却費 0

**本年分の償却費合計 80,676,000** \_\_\_\_\_

事業専用割合 100

本年分の必要経費算入額 80,676,000

期末未償却残高 459,324,000

(3) 自動分離装置

取得価額 1,720,000,000

償却の基礎になる金額 1,548,000,000

償却方法 定額

耐用年数 6

償却率 0.166

本年中の償却期間 12

本年分の普通償却費 256,968,000

割増償却費 0

**本年分の償却費合計 256,968,000** \_\_\_\_\_

事業専用割合 100

本年分の必要経費算入額 256,968,000

期末未償却残高 1,463,032,000

(4) スタンド・作業台

スタンド・作業台の耐用年数は、金属以外の材質でできている机類の耐用年数 8 年を用いて算定した。

取得価額 30,000,000  
償却の基礎になる金額 27,000,000  
償却方法 定額  
耐用年数 8  
償却率 0.125  
本年中の償却期間 12  
本年分の普通償却費 3,375,000  
割増償却費 0  
**本年分の償却費合計 3,375,000** \_\_\_\_\_  
事業専用割合 100  
本年分の必要経費算入額 3,375,000  
期末未償却残高 26,625,000

(5) 白血球数測定装置

取得価額 130,000,000  
償却の基礎になる金額 117,000,000  
償却方法 定額  
耐用年数 6  
償却率 0.166  
本年中の償却期間 12  
本年分の普通償却費 19,422,000  
割増償却費 0  
**本年分の償却費合計 19,422,000** \_\_\_\_\_  
事業専用割合 100  
本年分の必要経費算入額 19,422,000  
期末未償却残高 110,578,000

上記のように、減価償却を加味して算定した施設整備関連経費は、  
+ + + + + 「その他 0.3 億円」 = **436,539,000 円**

となる。

## 2.材料等の製造費用

(1)血液バッグ（フィルター付き）	92.6 億円
(2)成分採血用ディスポーザブルキット	42.6 億円
(3)製品の抜き取り試験	1.5 億円
(4)装置のバリデーション	0.7 億円
計	137.4 億円

材料等の製造費用のうち、成分採血用ディスポーザブルキットと装置のバリデーションに関するものは、特に血小板製剤の白血球除去に関わる費用である。

よって、「1.施設整備関係費用」と「2.材料等の製造費用」を合計すると保存前白血球除去に要する日本赤十字社の初年度負担は、**14,176,539,000 円** となる。

## D. 考察

昨年度の研究では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であった。

今回、保存前白血球除去を行ううえで必要となる日本赤十字社血液センターの構造設備改善に関する費用を算定したところ、表1、2に示しているように総計で **14,176,539,000 円** が必要であるという試算となった。もちろんこの額には勤務および作業形態の変更による「人件費」の変化等は含まれていない。

昨年度の研究で行った試算では、フィルター代は1個 4,600 円の価格と設定して年間のフィルターに要する費用は 21,009,448,240 円となっていた。

しかし、保存前白血球除去フィルター導入事業を設計するにあたって、日本赤十字社が行った試算では、フィルター価格の低位設定が可能となり、フィルター付きの血液バッグ購入に要する総費用は、約 92.6 億円となっていた。

昨年度の研究では、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（便益）** となった。

フィルターに要する経費に加えて、施設構造設備の改善に要する経費の総計（費用）はこの便益をやや上回っているものの費用－便益はほぼ均衡していることから、保存前白血球除去フィルターの導入は、医療経済的にも意味がある結果となった。

ただ、この試算には発熱、アレルギー反応以外の副反応や日赤職員の人件費の変化等の変動要因を含んでいないこと。また、減価償却の観点から日本赤十字社の負担は構造設備に関するものは年々減少することや白血球除去による免疫学的効果の解明が今後期待されることなど条件次第では今後変化し得る数字であることを改めて強調しておく必要がある。

## E. まとめ

昨年度研究と同様に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。

ただ昨年度と異なり、フィルター購入価格が低位に算定されていることは、この価格がかなりの幅を持って変動したことを意味しており、医療材料の価格の社会的意味が改めて問われることになるだろう。

謝辞：今回の研究遂行にあたっては、日本赤十字社血液事業部の皆様に資料や有益なご助言をいただいたことに対して深くお礼申し上げます。

#### 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

予定あり

#### 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

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

平成15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：非溶血性輸血副作用の解析

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

平成15年に医療機関から血液センターに報告された非溶血性輸血副作用を解析し、血小板製剤、濃厚赤血球製剤輸血時の白血球除去フィルター使用頻度をそれぞれ推定した。これを基準に発熱副作用発生群でのフィルター使用頻度をみると、両製剤の場合とも、フィルターを使用していない群で発生頻度が高いという、期待される結果は得られなかった。その理由は不明であるが、基本的にこの報告が任意のものであることにひとつの大きな原因があると思われる。すなわち、発熱や蕁麻疹などは日常よくみられる輸血副作用であり、また通常重大な転帰をとらないものであるため、その一つ一つを報告していない医療機関も多い。したがって、報告の基準を明確にして新たにデータを収集した上で解析することがこれからは必要になってくるであろう。

日本赤十字社の血液センターでは、全国の医療機関から、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。副作用のほとんどは、感染性合併症、溶血性副作用、非溶血性副作用のいずれかに分類される。近年の報告では非溶血性輸血副作用が90%近くを占めるようになった。あくまでも任意の報告であるので、医療機関や医師によって報告の密度が大きく異なるのはやむを得ないが、ここでは平成15年中に報告された非溶血性副作用を、白血球除去フィルター使用の有無と関連付けて解析した。

表1はその内訳である。

表1

	件数	%
蕁麻疹等	586	45.1%
アナフィラキシー(様)反応	95	7.3%
アナフィラキシー(様)ショック	165	12.7%
血圧低下	50	3.8%
呼吸困難	104	8.0%
発熱反応	250	19.2%
その他	49	3.8%
Total	1299	100.0%

ここで、アナフィラキシー(様)反応とは、蕁麻疹、呼吸困難、全身紅潮などの全身症

状を示したものの、アナフィラキシー(様)ショックとは、これらの全身症状を伴いつつショック状態に陥ったもの、血圧低下とは、アナフィラキシー症状を呈さずに急速に血圧が低下したものを指す。

表 2 は、それらの副作用の原因となった製剤をその種類別にまとめたものである。血小板製剤による副作用がもっとも多く、赤血球製剤や新鮮凍結血漿の 7 倍近い頻度で起こっている。白血球除去赤血球で 9 件起こっているが、その 1 年間の供給本数は約 4 万本で、発生頻度は 1 万本あたり 2.25 件であり、濃厚赤血球による頻度の 4 分の 1 である。これは白血球除去赤血球使用の本来の目的を達している数字といえるであろう。この 9 件の副作用の発生状況を精査する事は、製剤の適応の適正さの検証、または白血球が原因とならない副作用の原因究明に役立つであろう。なおついでながら、洗浄赤血球製剤による発生頻度は 1 万本あたり 3.6 件であり、この数字も赤血球製剤中の血漿による副作用が効果的に防がれている事を示している。

表2

	件数	%	供給1万本あたりの報告数
濃厚血小板	586	45.1%	8.31
新鮮凍結血漿	199	15.3%	1.25
濃厚赤血球	406	31.3%	1.23
全血	1	0.1%	0.75
白血球除去赤血球	9	0.7%	
洗浄赤血球	9	0.7%	
解凍赤血球	0	0.0%	
複数製剤	89	6.9%	

表 3 は、副作用報告のあった血小板製剤輸血での白血球除去フィルターの使用状況である。このうちアレルギー反応（蕁麻疹、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック）は、一般に白血球除去によって低減するとは考えられていない症状である。すなわちこれらの症状は、フィルターを使用した群にも使用しなかった群にも同じ割合で起こることが予想される。実際、この 3 つの副作用でのフィルター使用例の割合はほとんど同じである。したがって、これらの症例でのフィルターの使用、不使用の割合は、そのまま血小板製剤輸血時のフィルターの使用頻度を表しているといつてよいだろう。すなわち、日本では血小板輸血の際、91.8%の患者に白血球除去フィルターが使われていると考えられる（表 3）。

表3 PC輸血症例における白血球除去フィルター使用状況

症状	白血球除去フィルターの使用			
	総数	有り	無し	不明
蕁麻疹等 <sup>1)</sup>	308	256 92.4%	21 7.6%	31
アナフィラキシー(様)反応 <sup>2)</sup>	65	57 91.9%	5 8.1%	3
アナフィラキシー(様)ショック <sup>3)</sup>	89	78 89.7%	9 10.3%	2
<b>アレルギー反応総計 (1+2+3)</b>	<b>462</b>	<b>391 91.8%</b>	<b>35 8.2%</b>	<b>36</b>
血圧低下	9	6 75.0%	2 25.0%	1
呼吸困難	32	27 87.1%	4 12.9%	1
発熱反応	70	65 94.2%	4 5.8%	1
その他	13	13 100.0%	0 0.0%	0
計	586	502 91.8%	45 8.2%	39

発熱副作用はフィルターの使用によって有意に減少する事が知られているが、アレルギー副作用の場合を基準にすると、今回のデータでは発熱副作用の頻度は減少しておらず、むしろわずかに増加している。その理由はまったく不明である。呼吸困難輸血副作用の場合、日本では患者、輸血用血液製剤のどちらにも抗白血球抗体の証明されない例が多いが、これまで日本で検出された例の中では、患者が抗 HLA 抗体を持っていて製剤中の白血球と反応する例が多く、海外で通常いわれるのと逆の場合が多い。したがってフィルター使用群においてこの副作用の減少が期待されるが、フィルター使用群で 87.1%とわずかに少ないが、有意ではない。血圧低下については例数が少なく解析は不可能である。

表 4 は、RC-MAP 製剤を輸血されたときの副作用の集計である。血小板と同様の計算をすると、RC-MAP 輸血時には 53.2%において白血球除去フィルターが使用されていると推定される。これを基準にすると、ここでも発熱反応を起こした群ではフィルター使用例のほうが多い傾向がある(58.5%)。血圧低下群ではフィルターを使用していた場合が多いが有意ではない。

表4 RC- MAP輸血症例における白血球除去フィルター使用状況

症状	白血球除去フィルターの使用					
	総数	有り		無し	不明	
蕁麻疹等 <sup>1)</sup>	109	47	51.1%	45	48.9%	17
アナフィラキシー(様)反応 <sup>2)</sup>	14	7	58.3%	5	41.7%	2
アナフィラキシー(様)ショック <sup>3)</sup>	37	21	56.8%	16	43.2%	0
<b>アレルギー反応総計 (1+2+3)</b>	<b>160</b>	<b>75</b>	<b>53.2%</b>	<b>66</b>	<b>46.8%</b>	<b>19</b>
血圧低下	28	19	67.9%	9	32.1%	0
呼吸困難	49	24	51.1%	23	48.9%	2
発熱反応	142	76	58.5%	54	41.5%	12
その他	27	11	50.0%	11	50.0%	5
計	406	205	55.7%	163	44.3%	38

まとめ

平成 15 年に医療機関から血液センターに報告された非溶血性輸血副作用を解析し、血小板製剤、濃厚赤血球製剤輸血時の白血球除去フィルター使用頻度をそれぞれ推定した。これを基準に発熱副作用発生群でのフィルター使用頻度をみると、両製剤の場合とも、フィルターを使用していない群で発生頻度が高いという、期待される結果は得られなかった。その理由は不明であるが、基本的にこの報告が任意のものであることにひとつの大きな原因があると思われる。すなわち、発熱や蕁麻疹などは日常よくみられる輸血副作用であり、また通常重大な転帰をとらないものであるので、その一つ一つを報告していない医療機関も多い。したがって、報告の基準を明確にして新たにデータを収集した上で解析することがこれからは必要になってくるであろう。

厚生科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

血液白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討

平成 15 年度分担研究報告書

輸血副作用と血液製剤の使用状況の変遷からみた保存前白血球除去の意義

－自己血に対する保存前白血球除去も含めて－

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

輸血副作用の変遷、特に血小板輸血副作用の相対的減少、及び HLA 適合血小板の使用単位数の減少は、白血球除去法の浸透が徐々に臨床の有効性として顕性化したものと思われる。赤血球輸血の主たる副作用である発熱性非溶血副作用も、特に受血者が頻回輸血患者である場合は、白血球除去により改善する可能性がある。一方、本研究の主題である輸血と免疫変調に関しては、大腸直腸癌患者を対象として、輸血と術後感染症の関係から明らかにしようと試みた。しかし周術期の輸血例が少なく、また術式や術後管理の向上ともあいまって、評価そのものが困難であった。臨床的に証明するには、今後とも症例の積み重ねが必要である。白血球除去フィルターの使用数の変化と輸血副作用の関連についても検討した。適正使用を推進した結果、外科系での使用数が著しく少なくなったが、輸血副作用の減少には結びつかなかった。従って単回輸血患者への白除血の意義は不明である。自己血に対する白血球除去の意義については、従来法による臨床上的問題が殆ど無い状況において、それを積極的に推す根拠は乏しいと言わざるを得ない。

A. 研究目的：輸血用血液に対する白血球除去の意義を、輸血副作用の変遷、大腸直腸癌患者の術後感染症、白血球除去フィルターの使用数と副作用の発現から検討した。さらに、自己血における白血球除去の意義を証明するため無作為化比較対照試験を開始した。

B. 研究方法：輸血副作用の変遷に関しては「払出票」の情報に基づき実施した。大腸直腸癌患者を対象とした術後感染と周術期輸血の関連については、研究班のプロトコルに従って実施した。自己血輸血における

白血球除去の意義に関しては、まず院内の倫理委員会承認を受け、患者よりインフォームドコンセントを得て開始した。各方法の詳細は各項に記載した。

C. 研究結果：

(1) 輸血副作用の現状と、混入白血球の関与

即時型輸血副作用の変遷

平成 14 年度の報告にも記したが、当院では血液製剤を出庫する際に「払出票（輸血副作用の有無・項目をチェックする欄あり）」を添付し、輸血後に全て回収してい

るので、情報の収集は確実である。それによれば平成15年も含め報告件数は年間100件前後で推移しており、各製剤の使用単位数の増減に連動しているようにも見える(図1)。特に1999年の「血液製剤の使用指針」、「輸血療法の実施に関する指針」は翌年以降の使用量(特に新鮮凍結血漿(FFP))の減少に大きく影響した。混入白血球が主因と考えられる発熱性非溶血性輸血副作用(FNHTR)の件数も年間40件前後と大きな変動はない。但し製剤別で見ると、特に血小板製剤に関連した副作用にやや特異的な変化がみられた(後述)。

#### 製剤別輸血副作用について

輸血副作用を製剤別にみた場合も、毎年ほぼ同数報告されている(図2)。特徴的なのは血小板輸血に伴う副作用の発生頻度である。血小板製剤の使用量の推移(横ばい~微増)を考慮すると(図1)、実質的には、寧ろ低下していると考えられる。従来、血小板製剤の約70%は内科系(主に血液疾患)患者に、全てベッドサイド用白血球除去フィルターを通して使用されてきたことが副作用の発生頻度の相対的な低下に繋がっているのではなかろうか。また血液センターから白血球の混入の少ない血小板製剤が供給されるようになっていることも理由の一つであろう。血小板は室温保存でありサイトカインの産生・蓄積がFNHTRの主因とするなら、保存前白血球除去は極めて有用なFNHTRの回避策である。

他方、赤血球製剤でもFNHTRが毎年20件程度発生している。保存は4°CでRC-MAPの場合、白血球の一部も除去されているから(リンパ球の90%、顆粒球の

40%)、その原因として保存中に蓄積したサイトカインというよりは、患者の保有するHLA抗体とドナー由来白血球との反応によると考えられ、白血球除去で更なる改善が期待できる。

#### (2) 術後感染と周術期輸血の関連についての考察(大腸直腸癌患者を対象として)

本研究における当院の評価対象167例につき、術後感染と周術期輸血について検討した。表1は腫瘍部位別に主要なデータ、患者情報をまとめたものである。直腸癌患者が75例(45%)と約半数を占め、術式では直腸癌を除き腹腔鏡を用いた手術が多い。開腹例に比し術前Hb値が高値であり、出血量も少なく、全身状態が良好であることが推測された。また輸血を必要としたケースも4.8%(4/82)と少なく、入院期間も短かった。

周術期の感染症、合併症に関しては直腸癌において重複例も含め22件でみられ、輸血の有無というよりは術式の難易度、患者の全身状態の影響が大きいと考えられた。術後の炎症マーカー(WBC, CRP, 体温)でも、術後早期においては開腹例で高いが、2週間もするとほぼ同等となっていた。症例数が少ないので輸血の影響は不明ではあるが、やはり手術侵襲の大きさが主因と思われる。

周術期に輸血を受けた15例と受けなかった152例を対象として、術後の検査データ(WBC, CRP, 体温)につき比較検討した(表2)。輸血例では有意に術前Hb値が低く、出血量も多く、入院期間も長い。また術後の上記マーカーに関しても全経過において輸血群で高値を呈したが、特に術

後 1 週間目あたりではその差が有意であった。輸血を必要とした患者の病態、手術侵襲の大きさが強く影響したと考えるのが妥当であろう。輸血の有無と易感染性については統計学的にその関連性は否定された（輸血例数が少なく Fisher 法で行った結果、 $p=0.56$ であった）。

術後の再発（予後）に関しては検討していないが、従来指摘されているように、輸血を必要とする患者の病態（stage）、病理組織所見、術式・侵襲度、さらには年齢、性別、基礎疾患など、多くの因子が関与しており、評価は容易でない。近年、手術手技や術後管理の向上、また適正な輸血療法の浸透で輸血例が少なくなっている。最も侵襲の大きい直腸癌の手術においても輸血例は稀である。直腸癌では今でも開腹によるアプローチが多いが、他の結腸切除に対しては腹腔鏡による手術が主流となっており、出血量もせいぜい数十 ml で殆どが無輸血で終了する。また術後の感染症についても周術期管理の向上で感染の合併は少なくなっている。もはや「大腸の手術＝汚染を伴う手術」という認識は改めねばなるまい。今後、全ての血液製剤を対象に保存前白血球除去が導入されれば、輸血と免疫変調を臨床的に証明することはますます困難となるろう。

### （3）白血球除去血液製剤、及び白血球除去フィルターの使用状況

#### 白血球除去血液製剤の使用状況

図 3 は白血球除去赤血球製剤（白除血）の使用状況である。赤血球製剤の使用量が漸減するなか、白除血は殆ど変化していない。これはその 95%が血液内科・小児科で使

用されていたためである。一方、HLA 適合血小板（HLA-PC）の使用数は明らかに減少している（図 4）。年次別の全血小板製剤の使用単位数はほぼ横ばいか、或いは微増であるから、血小板輸血不応など HLA-PC を要する病態が生じにくくなっていると考えるのが妥当であろう。原因は不明であるがベッドサイド用白血球除去フィルターの使用や、適正使用によるのではなかろうか。

#### 白血球除去フィルターの使用状況

図 5 は当院での白血球除去フィルターの使用状況で、ランダムに 4 ヶ月を選んで集計したものである。血小板用はほぼ横ばいであるのに対し、赤血球用及び、微小凝集塊除去用は著しく減少している。血小板の輸血の際には殆ど白血球除去フィルターが用いられており、使用数がほぼ一定の根拠と考えられる。他方、赤血球用は血液内科以外での使用も多く、これを是正したことにより減少した。即ち、血液内科では通常、血液センターからの白血球除去赤血球製剤を使用し、それ以外はベッドサイドで白除フィルターを使用し輸血している。しかし他科では、副作用や対象となる症例を考慮せず、また本フィルターが特定保険医療材料であることを認識せずに、ルチンに使用していたため、輸血療法委員会などで検討後、施設全体に使用の適正化を浸透させたことによる。なお白血球除去フィルターの使用を制限しても輸血副作用の報告が増えるという現象はみられず、外科系の赤血球輸血にける白除の意義は不明である。何れにしても今後、血液センターで保存前白血球除去が本格的に導入されれば、ベッドサイドでの白血球除去は殆ど姿を消すであ

ろう。

(4) 自己血輸血における保存前白血球除去の意義とは

自己血においても保存前白血球除去の有用性が報告されている。しかし同種血に比しその意義はさらに不明瞭である。何故なら自己血輸血を実施する過程で白血球に起因した副作用に殆ど遭遇しないためである。しかし従来法と保存前白血球除去を行った自己血輸血とを無作為化比較対照試験 (RCT) で検討した報告は少なく、真のところは不明である。そこで、まずは (A) 従来法における自己血輸血の問題点の中で、特に混入白血球に関連した事例の有無と頻度を調べ、同時に (B) 自己血貯血患者を保存前白除群と非白除群に分け、輸血後の臨床的意義を評価することとした。

#### 方法

(A) については 1996 年 8 月から 2003 年 12 月までの自己血貯血患者を対象として、輸血の際の問題を調査した。(B) については整形外科手術予定患者を対象としてインフォームドコンセントを得た後、生年月日 (偶数/奇数) で白除群と非白除群に分け、前者では自己血採血後、白血球除去フィルターを通し、後者では白除せずに (従来法と同様に)、保冷库に手術まで保存した。輸血後の問題点、臨床的意義などを両群で比較し、自己血輸血にも保存前白血球除去が有用なのかを検討した。なお、本研究に関しては院内の倫理委員会の審査を受けた。

#### 結果

(A) 従来法での自己血輸血の問題点調査期間における自己血輸血患者は

1066 例で、総貯血本数は 3123 本であった。輸血の際の問題として報告されたのは、発熱 (1 例) と凝集塊による目詰まり (7 例) のみで、両者合わせての頻度は 0.26% (8/3123) であった。

(B) 自己血の保存前白血球除去の意義に関する RCT

白除群 (13 例)、非白除群 (21 例) の患者背景を表 3 に示す。何れの群も女性が多く、平均年齢、体重、貯血量、貯血期間、術中出血量に差は無かった。貯血された自己血のうち、非白除群の 1 バッグ (300ml) のみ未使用で、他は全て輸血され、同種血の併用例は皆無であった。初回貯血前の各データに有意差はなく、白除群では確実に白血球が除去されていることを確認した。白除に要する時間及び操作過程で喪失した血液量は、1 バッグあたりそれぞれ約 10 分、24g で、合計すると 1 人あたり 28 分、60g であった。

図 6 は Hb 値、図 7 は WBC 数、図 8 は CRP、図 9 は体温の推移である。両群ともほぼ同様の経過をたどったが、WBC の推移において術後 3 日目の値のみ白除群で有意に低値を示した。臨床側から自己血輸血に関する問題の指摘、報告は無かった。

#### 考察

従来の方法でも自己血を輸血する際に臨床的な問題は殆ど生じていない。発熱が 1 件あったが真の原因は不明である。凝固による目詰まりは多分に採血手技上の問題と考えられる。新しい輸血セットに交換するなどして輸血の継続が可能であった。

一方、自己血に対する白除の意義についても、RCT の途中経過では従来法に比し明らかに有意といえる点は見出せなかった。

たしかに術後 3 日目の WBC 数において両群で有意差が生じたが、臨床的意義を推すまでには至らなかった。また白除群では確かに凝集塊が除去され、輸血の際の目詰まりはないが、これをどの程度の臨床的意義として評価するかは、それによる副作用の発生の有無（程度、頻度）との比較による。

最近の話題として免疫変調があげられ、自己血でもサイトカイン、Fas ligand、可溶性 HLA 分子、等の影響が遠隔的には否定できない。しかしこれまで長年、多くの同種血例での研究においてさえ未決着の問題であり、自己血における意義を見出すことはさらに困難ではなからうか。白除自己血が全ての点で非白除血より優れていることは明らかな事実である。問題はただ 1 点、即ちそれを行うメリットがコストに見合うか否かということに尽きる。コストを度外視出来るのであれば、白除自己血が良いのは明らかである。従って、現時点では自己血の質的利点と cost effectiveness を考慮した、受益者負担が妥当ということになる。

#### D. 考察：

輸血副作用の報告件数は年間約 100 件であるが、血小板にかかわる問題は相対的に減少しているようである。特に HLA-PC の使用数の減少は明らかである。血小板輸血不応などが生じにくくなっているとすれば、考えられる理由としてベッドサイド用白血球除去フィルターの使用や、適正輸血の推進、治療法の進歩（免疫抑制剤等）、或いは血液センターから白血球の混入の少ない製剤が供給されるようになったことな

ども挙げられよう。

本研究の主題である輸血と免疫変調に関しては、やはり短期間で結論を出すことは困難といわざるを得ない。評価対象因子が多いことが一因ではあるが、実際問題としては輸血例が少ないことが評価の進行を阻んでしまっている。直腸癌では今でも開腹によるアプローチが多いが、他の結腸切除に対しては腹腔鏡による手術が主流となっており、殆どが無輸血で終了している。また現在の手術環境は従来の「大腸の手術＝汚染を伴う手術」という認識からは外れている。症例の蓄積がどこまで可能か、また少なくとも将来、全ての製剤が保存前白血球除去となれば、今回対象となった症例は極めて貴重であり、可能な限りフォローアップすべきであろう。

自己血に関しても症例数の不足で白血球除去の意義を述べるには無理がある。白除血が非白除血に比し全ての点で優れていることは自明であり、その利点をどう評価するか、換言すればコストに見合うだけのメリットがあるか否かにかかっている。

E. 結語：血小板輸血副作用の相対的減少、及び HLA 適合血小板の使用単位数の減少は、白血球除去法の浸透の現われとも思われた。一方、本研究の主題である輸血と免疫変調に関しては、特に周術期の輸血例が少なく、また術式や術後管理の向上ともあいまって、評価が困難であった。但し将来、全ての製剤が保存前白血球除去となれば、今回対象となった症例は極めて貴重であり、少しでも「輸血と免疫変調」の真実に近づけるよう、可能な限りフォローアップすべきであろう。白血球除去フィルターの使用