

数の変化と輸血副作用の関連についても検討した。外科系での使用数が著しく少なくなった割には輸血副作用の増加はみられず、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、同種血の場合以上に理由を見出しがたい。従来法での問題を丹念に検討し、その対策として白除の導入がどの程度意義あるのかを、特にコストの面から評価する必要がある。

F.健康危険情報：特に無し

G.研究発表

1. 論文発表：予定している。

2. 学会発表：

Tasaki T, Sasaki S, Gotoh K, Satoh S, Takadate J, Tachbana M, Suwabe A, Ohto H, Igari T: The significance of prestorage leukoreduction of autologous blood. *Transfusion*, 43 (suppl), SP240, 2003.

H.知的財産権の出願・登録：特に無し。

図1. 年次別輸血副作用の報告件数

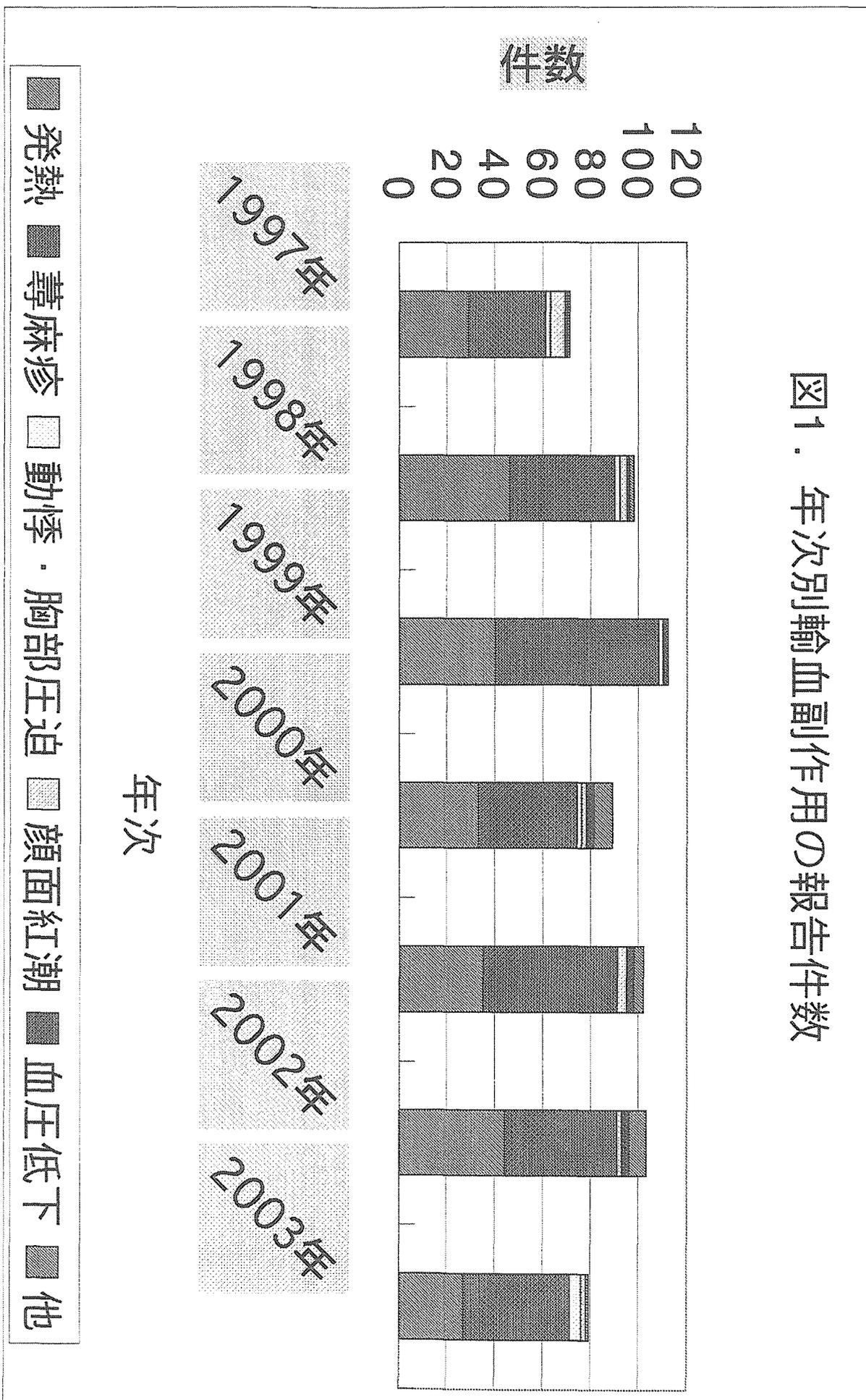


図2. 製剤種別輸血副作用発生件数

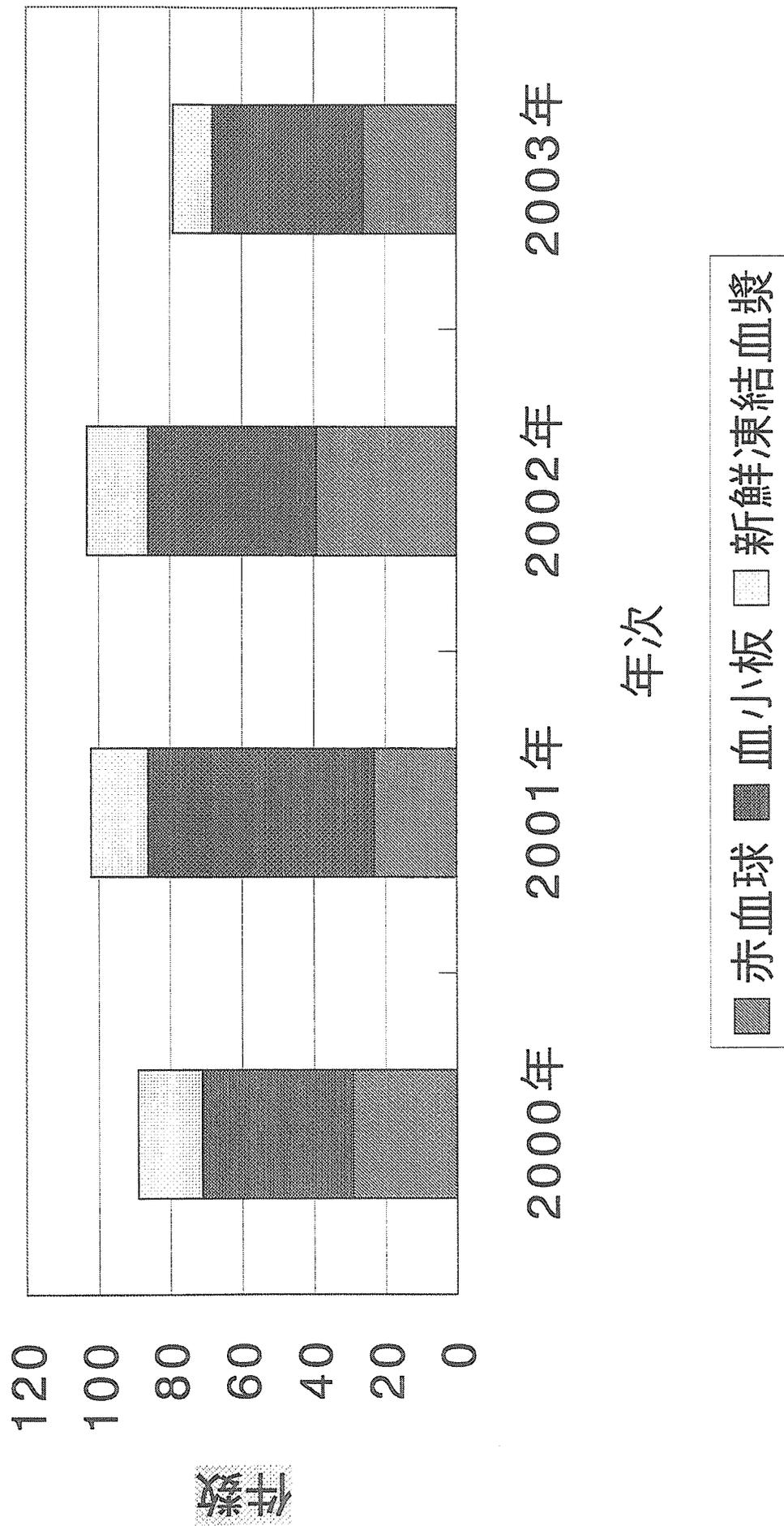


図3. 白血球除去赤血球の使用単位数の推移

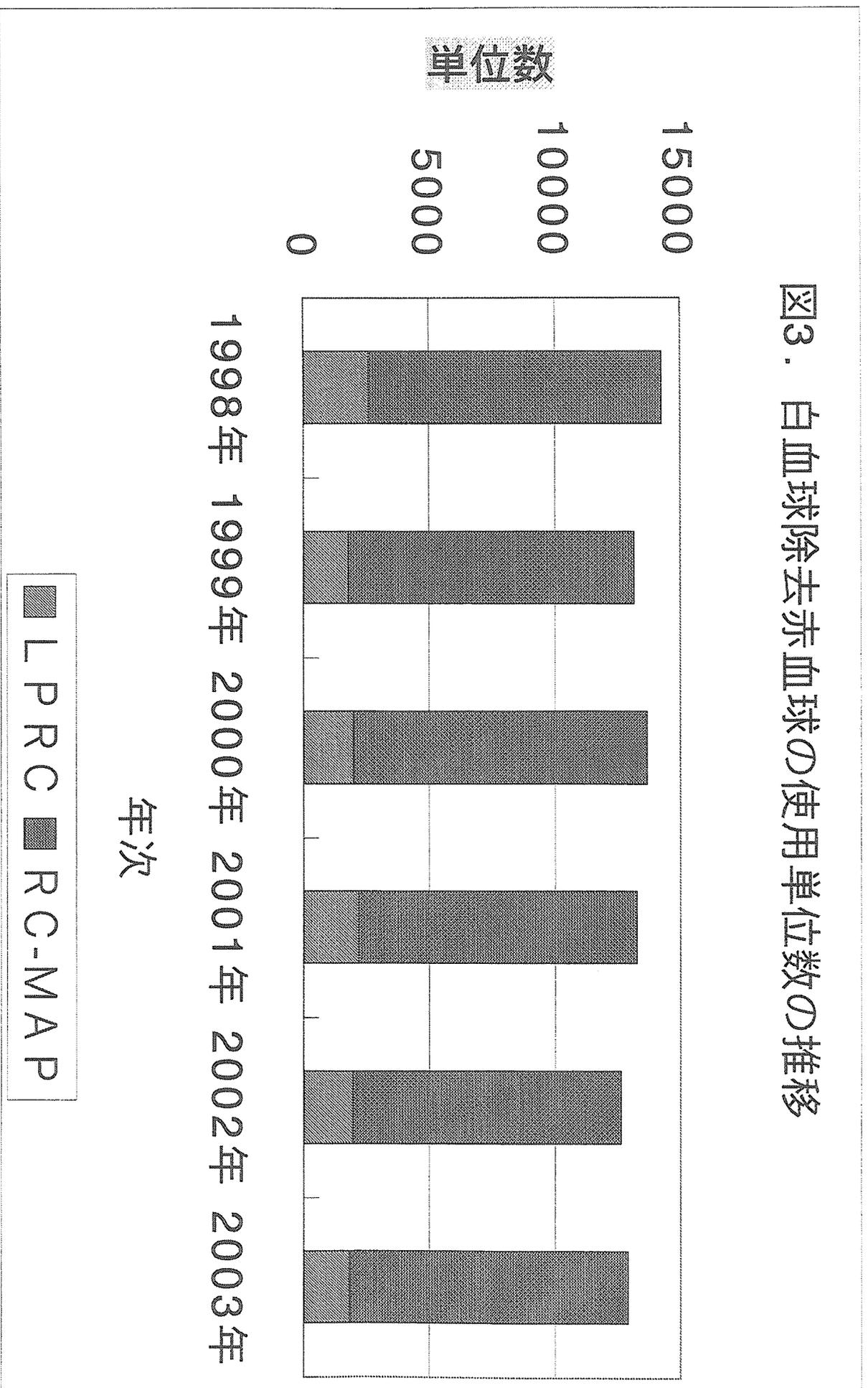


図4. H L A適合血小板の単位数別使用本数の推移

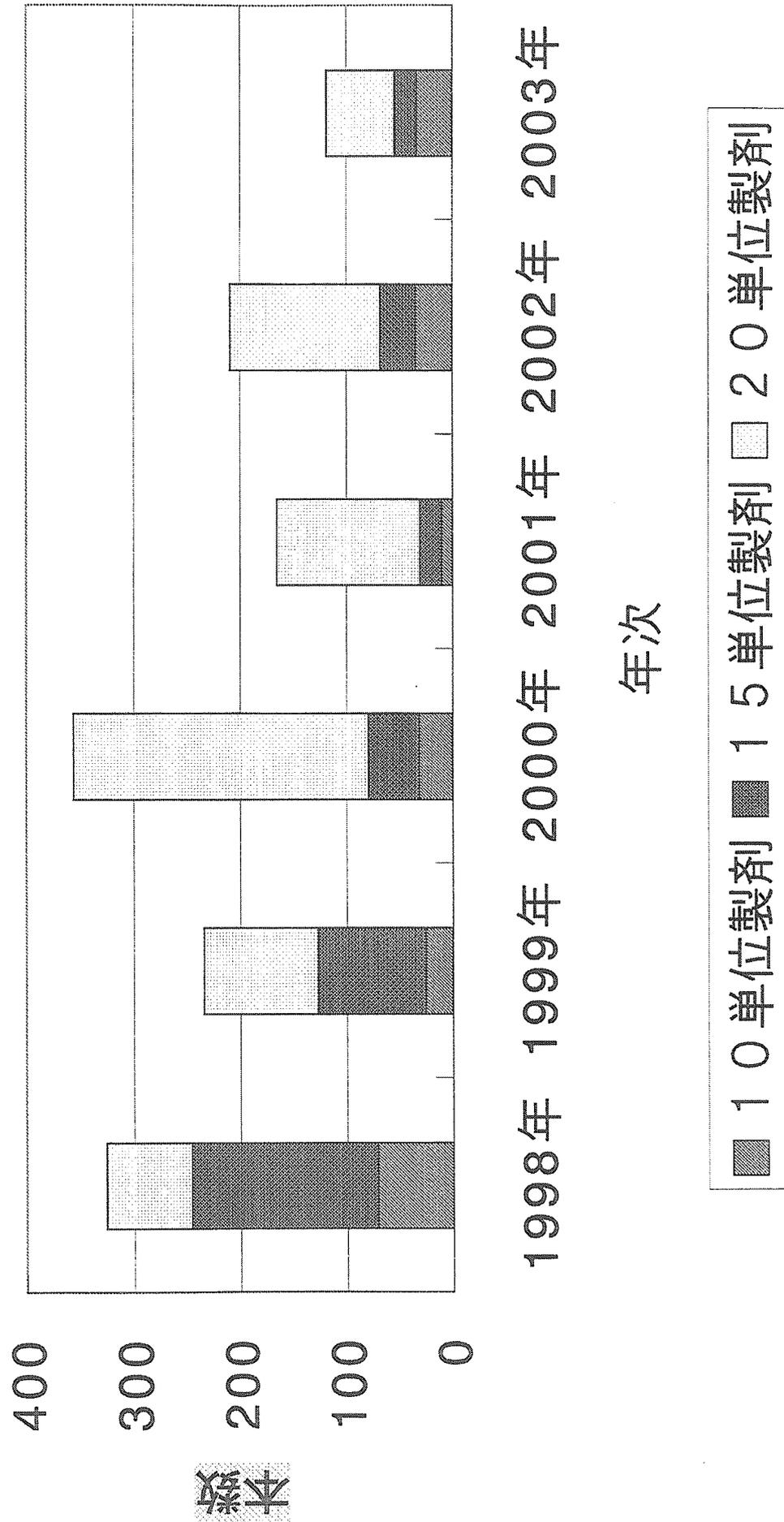


図5. 白血球除去フィルター、微小凝集塊除去用フィルターの使用数の推移（ランダム4ヶ月間）

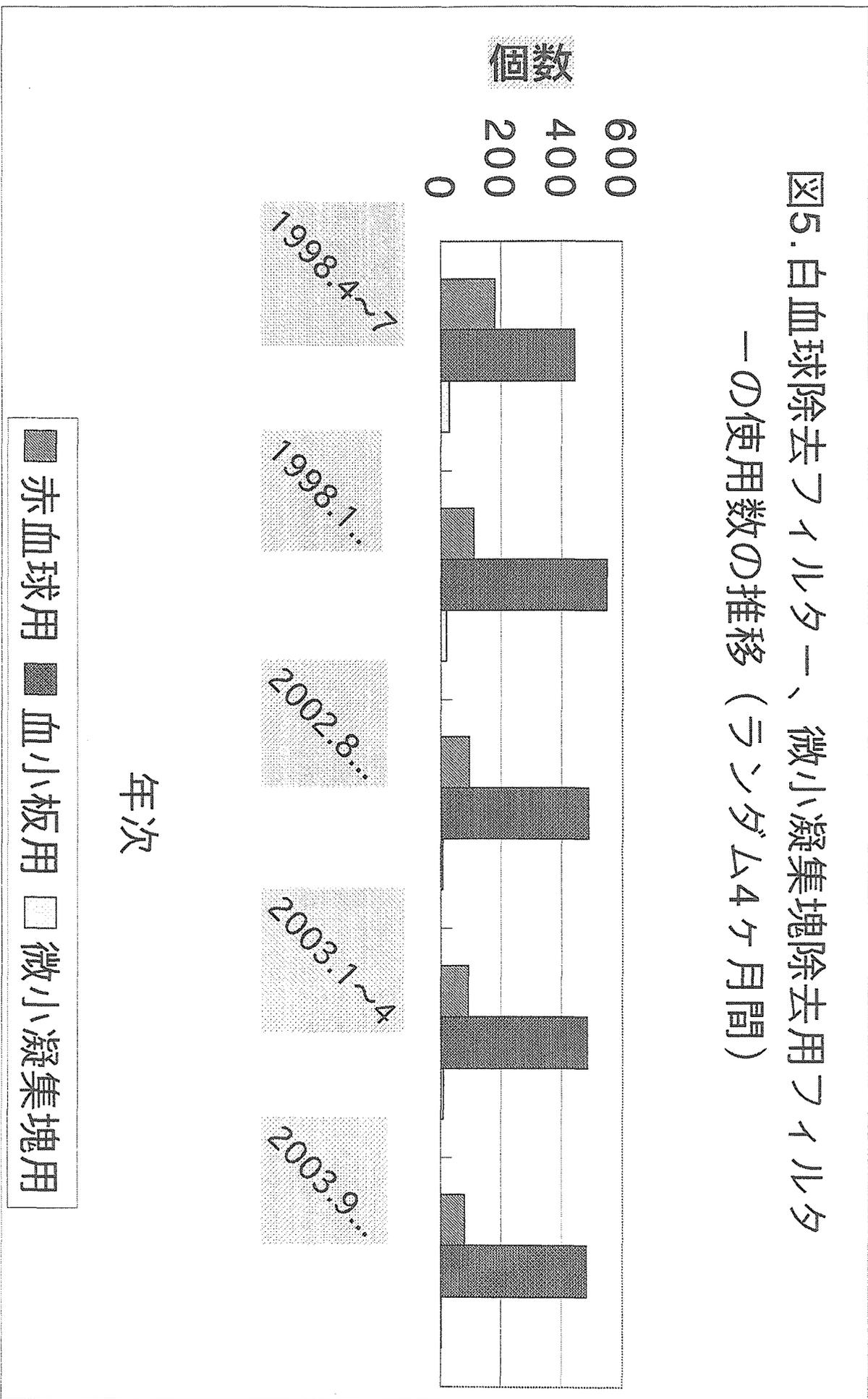


図6.Hbの推移

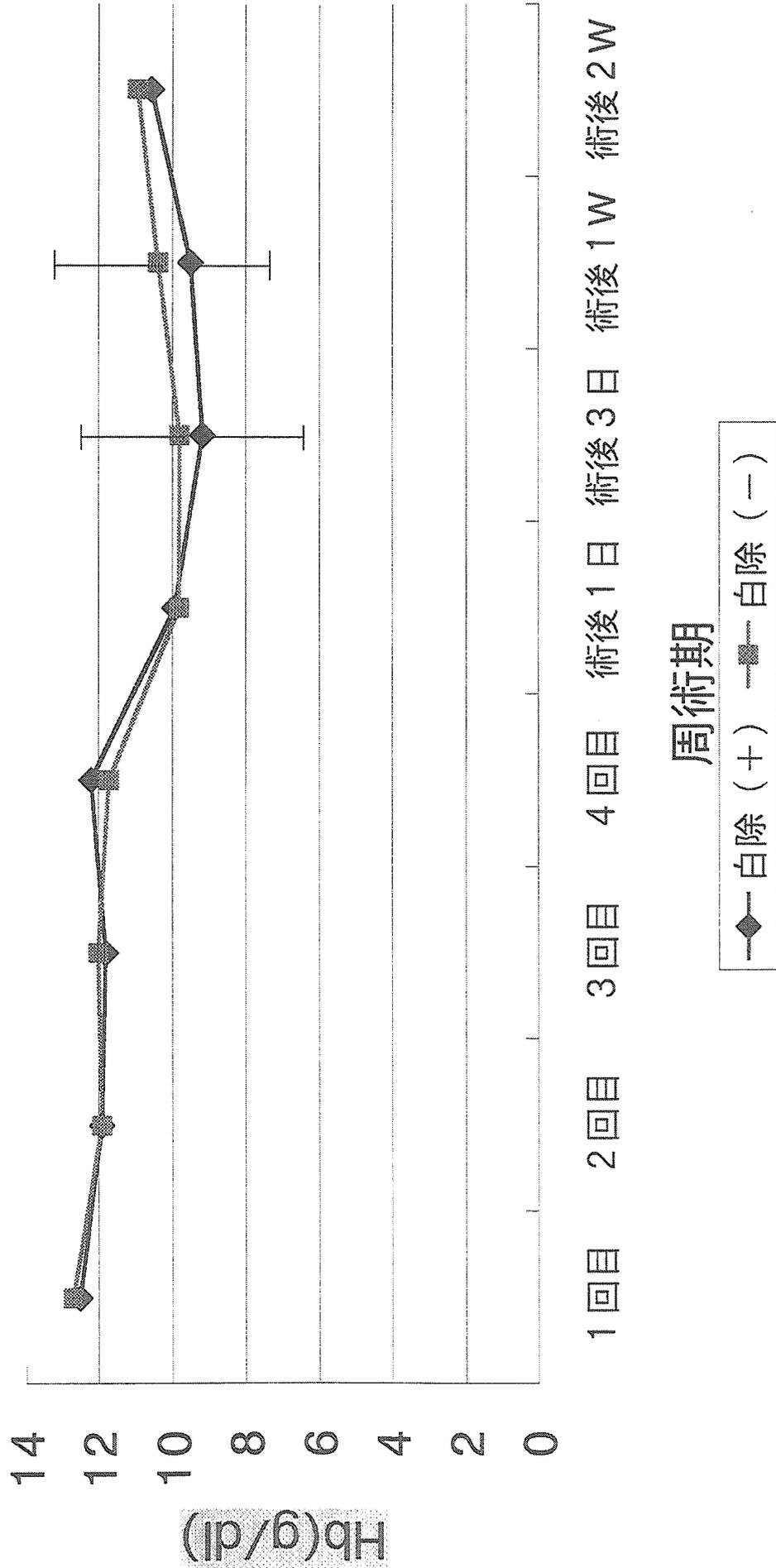


図7.WBCの推移

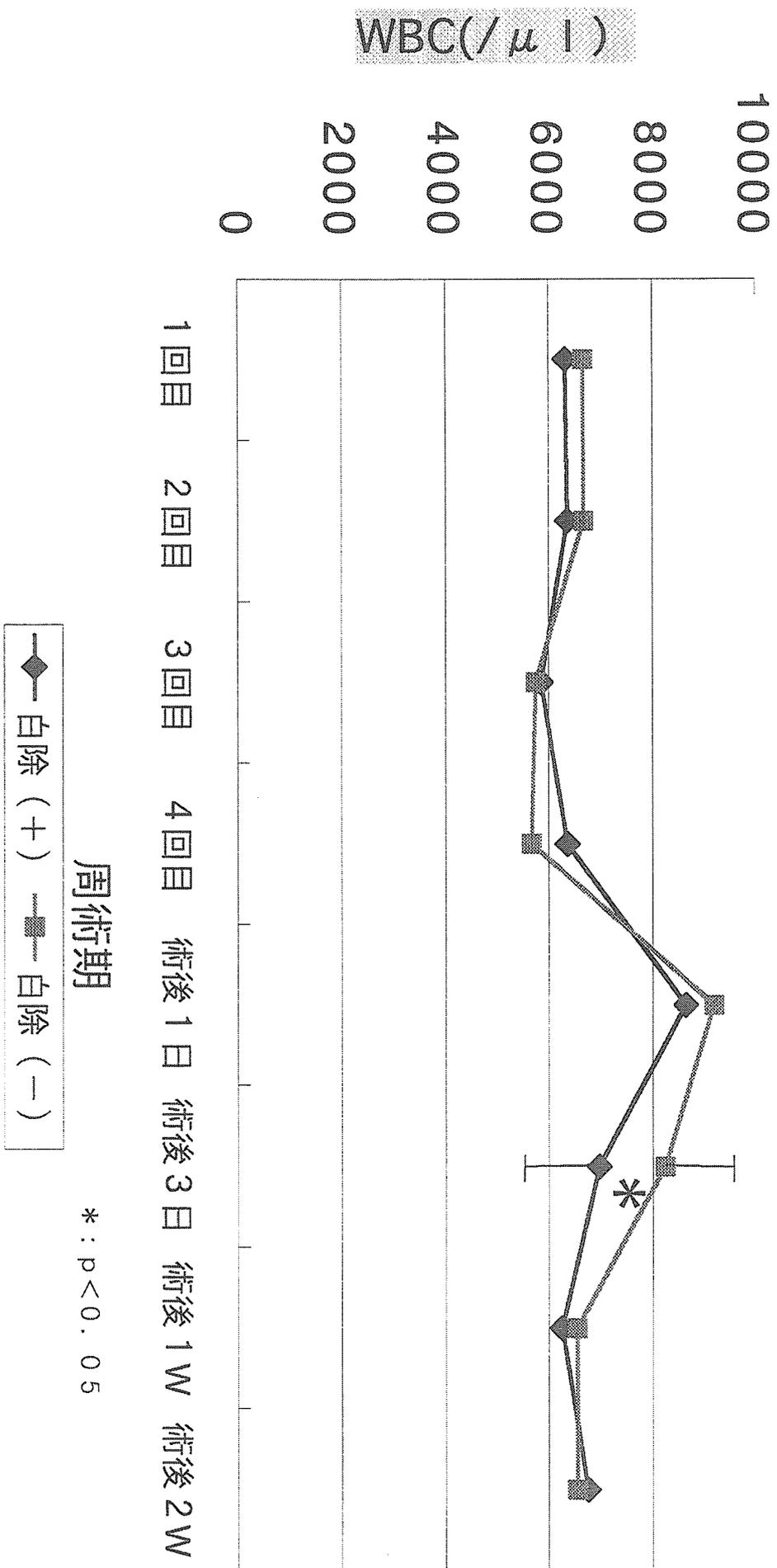


図8.CRPの推移

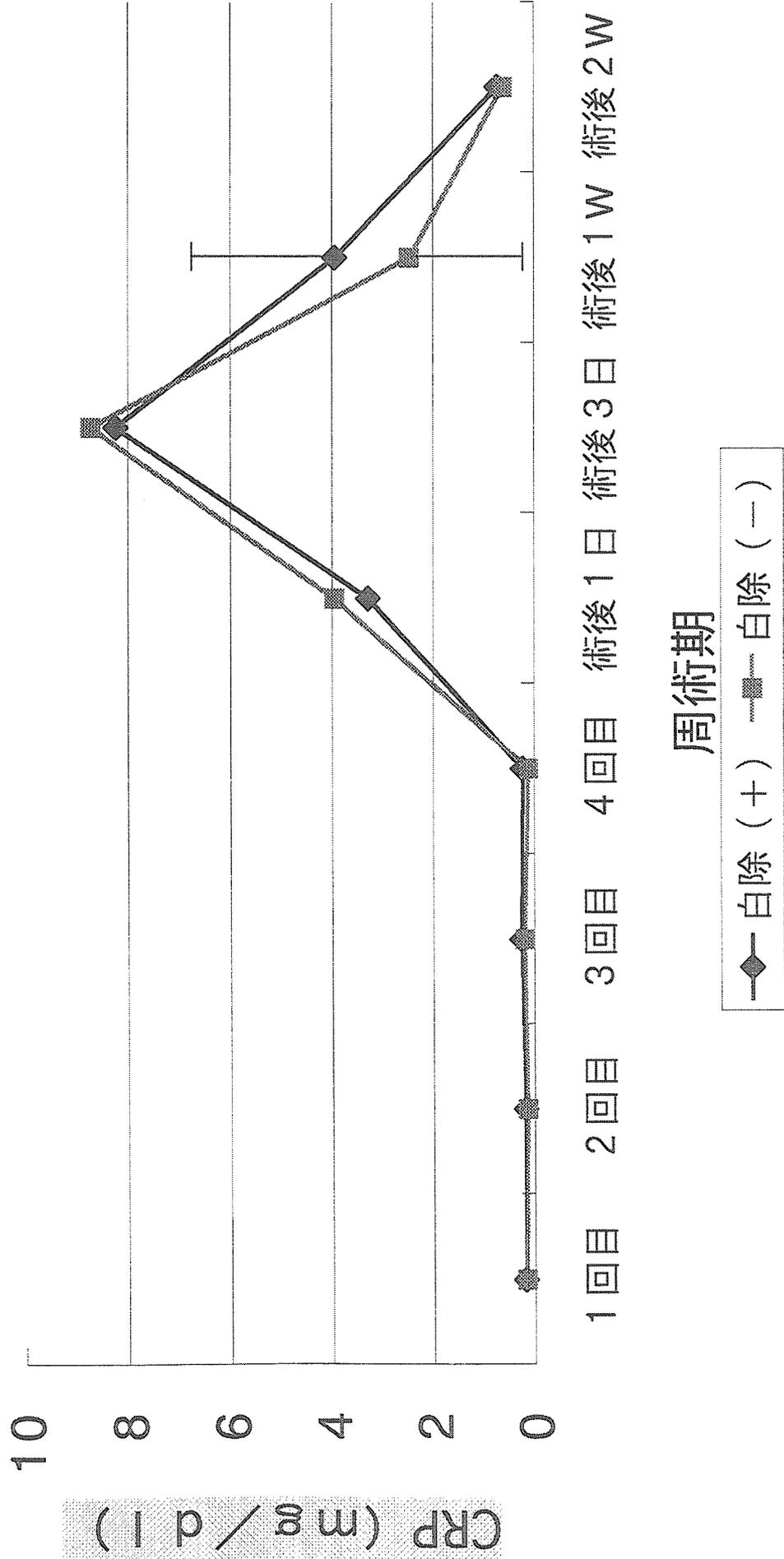
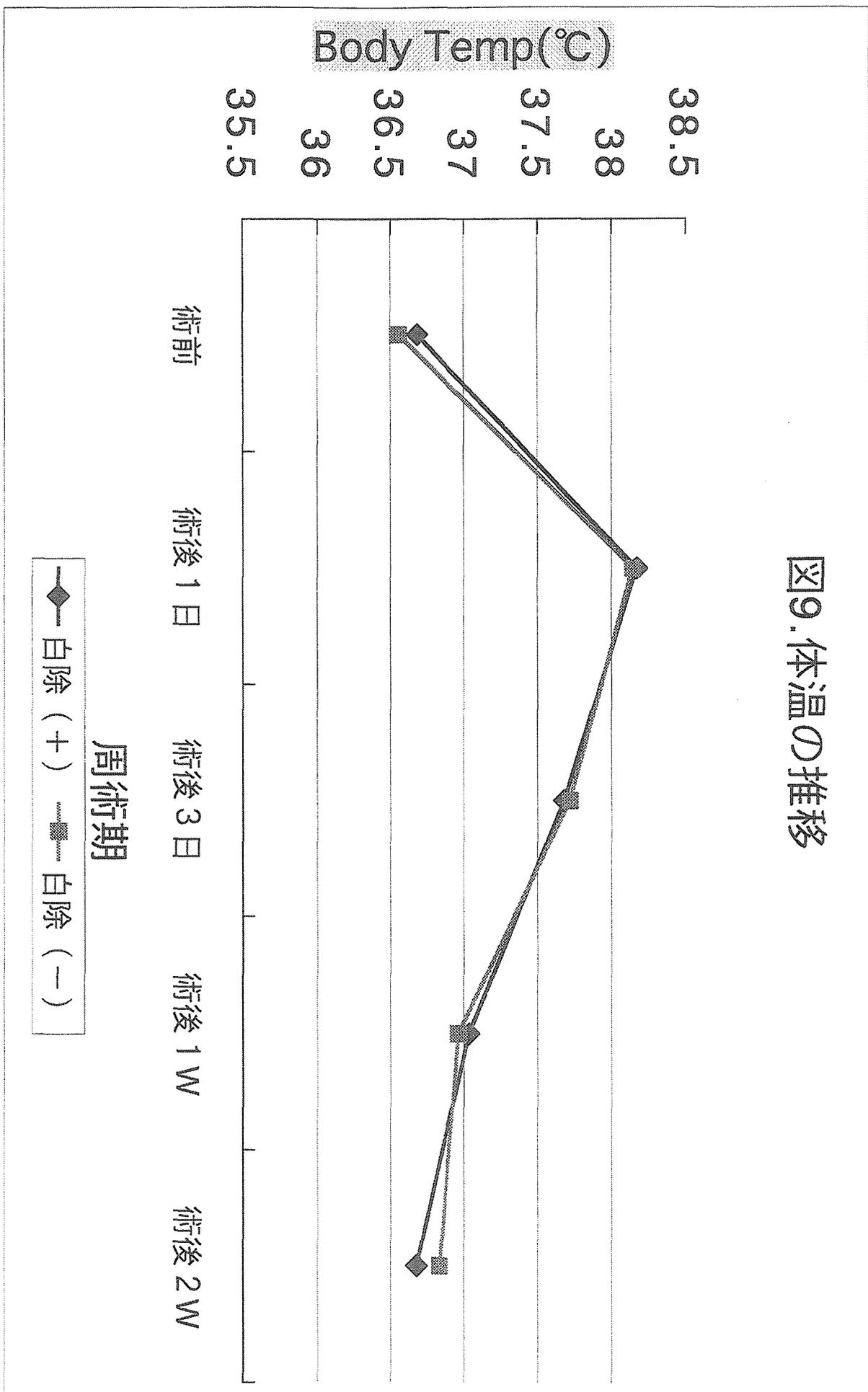


図9. 体温の推移



厚生労働省科学研究費補助金  
医薬品等医療技術リスク評価事業  
平成 15 年度分担研究報告  
白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討

同種血輸血が大腸癌術後パラメーターに与える影響：  
非輸血患者との比較

分担研究者：大戸 斉 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 教授  
研究協力者：尾形 隆 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 助手

研究要旨

同種血または自己血輸血によって、受血者の免疫機能に影響をうけ、手術後の感染症や悪性腫瘍の転移・再発が増加する可能性が言われている。研究の同意が得られ、福島県立医科大学附属病院で大腸がん手術を受けた 94 名（69 名は無輸血，24 名は同種血，1 名は自己血）を対象とした。

1) 術前ヘモグロビン (Hb) 値は、非輸血群で有意に高値だった。2) 術中出血量は、非輸血群よりも同種輸血群で有意に多かった。3) 体温は、術後 1～4 日では両群に有意差を認めなかったが、術後 5～9 日および術後 10～14 日では同種輸血群の方が高かった。4) 在院日数に有意差は認めなかった。5) 白血球数は、術後 1～4 日では非輸血群が高値だったが、術後 5～9 日および 10～14 日では同種輸血群の方が高値だった。6) CRP は、術後 1～4 日では有意差は無かったが、術後 5～9 日では同種輸血群で、術後 10～14 日では非輸血群で高値を示した。

同種血輸血群は術前から Hb が低く、かつ術中出血量も多かったため、輸血患者はデータを分析する場合に不利なバイアスがかかる可能性があるため慎重に解析する必要がある。

## A. 研究目的

同種血輸血と自己血輸血が受血者の免疫機能を変調させる可能性が示唆されている。もし、これが正しいならば輸血による術後感染症や癌の再発・転移の増加が危惧される。また、在院日数の長期化、術後生存率にも影響を与えるとされている。

## B. 研究方法

### 1. 対象患者

福島県立医科大学医学部附属病院外科において大腸癌に対する手術を受ける予定患者のうち、説明の後に研究に同意した患者。術中輸血には全て 99%の白血球除去能を有すとされている高性能アグリゲート除去フィルター (Pall) が用いられている。なお、この研究は大学倫理委員会に申請し、その承認を得てある。

### 2. 評価項目

- ①患者情報 (年齢、体重、性、病名など)
- ②手術前後情報 (術中出血量、術前輸血、術中輸血、術後輸血、自己血輸血、体温、在院期間など)
- ③血液生化学的データ (WBC、RBC、Hb、CRP など)

### 3. 統計方法

非輸血患者および同種輸血患者の 2 群からのデータが正規分布に従っている場合、分散が等しければスチューデント t 検定を、分散が等しいと仮定できなければウェルチの t 検定を用いた。データが

正規分布から偏っている場合にはマン・ホイットニ検定を用いて、二群間の差を評価した。

## C. 結果

### 1. 登録患者数と解析患者数

登録患者 95 名のうち、手術中止となった 1 名を除く 94 名を解析した。うち 69 名は輸血を受けなかった。24 名は同種輸血のみを、1 名は自己血輸血のみを受けた。

### 2. 患者背景

同種輸血群で術前 Hb 値 (中央値 10.3 g/dl vs 12.7 g/dl 非輸血群) が低かった。その他の項目で非輸血群と同種輸血群の患者背景に有意差はなかった。

### 3. 手術前後情報

- 1) 術中出血量は、非輸血群 (中央値 256.5 mL) よりも同種血輸血群 (948mL) で有意に多かった。
- 2) 体温は、術後 1~4 日では両群に有意差を認めなかった (同種血輸血群平均 37.9 °C vs 38.0 °C) が、術後 5~9 日および術後 10~14 日では同種血輸血群 (平均 37.5 °C vs 37.2 °C, 平均 37.1 °C vs 37.0 °C) の方が高かった。
- 3) 在院日数はむしろ同種血輸血群の方が軽度有意に短縮していた。(同種血輸血群中央値 40 日 vs 55.5 日)

### 4. 血液生化学パラメーター

- 1) 術前 Hb 値は、輸血群 (10.3g/dL) で

非輸血群 (12.4g/dL) より有意に低値だった。

- 2) 白血球数は、術後 1~4 日 (10000/ $\mu$ L vs 10163/ $\mu$ L) では非輸血群が高値だったが、術後 5~9 日 (7322/ $\mu$ L vs 6800/ $\mu$ L) および 10~14 日 (7890/ $\mu$ L vs 7114/ $\mu$ L) では同種輸血群の方が高値だった。
- 3) CRP は、術後 1~4 日 (平均 14.7mg/dL vs 14.1mg/dL) では両群間に有意差は無かったが、術後 5~9 日 (中央値 14.7mg/dL vs 14.1mg/dL) では同種輸血群で、術後 10~14 日では非輸血群で高値を示した。

#### D. まとめと考察

非輸血群と同種輸血群を比較すると、

1. 同種輸血群で術前 Hb 値が低く、術中出血量が多かった。
2. 同種輸血群では、術後 5 日目以降の体温と白血球数が、また術後 9 日までの CRP が高値だった。
3. 同種血輸血が術後の炎症反応に影響を及ぼし、これを増強させている可能性が示唆された。だが、同種血輸血群は術前から Hb が低く、かつ術中出血量も多かったので、同種血輸血患者はデータを分析する場合に不利なバイアスがかかる可能性がある。なので慎重に解析する必要がある。更なる検討が必要と思われた。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

(研究論文)

1. Hitoshi Ohto, Tadashi Nomizu, Fusakuni Kuroda, Taketoshi Hoshi, Yuichi Rokkaku. HLA alloimmunization of surgical patients by transfusion with bedside leukoreduced blood components. Fukushima Journal of Medical Science. 49(1):45-54, 2003.
2. 大戸 斉. 輸血血液からの白血球除去の意義. Medical Technology 31(13):1557-1561, 2003.

(学会発表)

3. 大戸 斉. セッション I 輸血による免疫修飾. 日本輸血学会雑誌(50周年記念誌)121-122, 2003.

#### G. 知的財産権の出願・登録 (予定を含む)

なし。

		全手術症例	輸血なし	同種血輸血	p	自己血輸血
症例数 (例)	男	94	69	24		1
	女	55 (58.5%)	42 (60.9%)	13 (54.2%)		0 (0%)
年齢 (歳)	平均	64.5 [n=94]	65.7 [n=69]	60.6 [n=24]	0.12	55 [n=1]
	SD	13.8	12.8	15.8		
	中央値	66	66	63		
	MAX	92	92	81		
	MIN	19	19	19		
輸血既往	有り	13 (13.8%)	5 (7.2%)	8 (33.3%)		0 (0%)
	無し	66 (70.2%)	51 (74.0%)	14 (58.4%)		1 (100.0%)
	不明	15 (16.0%)	13 (18.8%)	2 (8.3%)		0 (0%)
術前感染症		[n=94]	[n=69]	[n=24]		[n=1]
	MRSA	2 (2.1%)	2 (2.9%)	0 (0%)		0 (0%)
	HIV	1 (1.1%)	1 (1.4%)	0 (0%)		0 (0%)
	HCV-A b	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (4.2%)		0 (0%)
	梅毒反応	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (4.2%)		0 (0%)
術前Hb (g/dl)	平均	11.9 [n=94]	12.4 [n=69]	10.3 [n=24]	0.000002	9.6 [n=1]
	SD	2	1.7	2.2		
	中央値	12.2	12.7	9.7		
	MAX	14.9	14.9	14.5		
	MIN	7.3	8.9	7.3		
術中出血量 (ml)	平均	462.1 [n=94]	261.5 [n=69]	988.1 [n=24]	0.0000002	775 [n=1]
	SD	613.5	256.5	947.9		
	中央値	297.5	170	615		
	MAX	3250	1025	3250		
	MIN	0	0	0		
手術関連感染症 (例)	部位感染	17 (18.1%)	13 (18.8%)	4 (16.7%)		0 (0%)
	尿路感染	5 (5.3%)	4 (5.8%)	1 (4.2%)		0 (0%)
	その他感染	5 (5.3%)	4 (5.8%)	1 (4.2%)		0 (0%)
	計	23 (24.5%)	17 (24.6%)	6 (25.0%)		0 (0%)
抗生物質投与 (例)	有り	86 (91.5%)	65 (94.2%)	19 (79.2%)		1 (100.0%)
	無し	8 (8.5%)	4 (5.8%)	5 (20.8%)		0 (0%)
術後1~4日						
WBC	平均	10094.6 [n=93]	10163.2 [n=68]	10000 [n=24]	0.00003	7700 [n=1]
	SD	3068.1	2803.9	3804.9		
	中央値	9600	9800	9600		
	MAX	23900	18100	23900		
	MIN	3000	5300	3000		
CRP	平均	14.4 [n=93]	14.1 [n=68]	14.7 [n=24]	0.66	23.5 [n=1]
	SD	5.5	5.8	4.3		
	中央値	13.6	13.4	13.7		
	MAX	28.1	28.1	23.8		
	MIN	0.7	0.7	8.6		
体温 (°C)	平均	38 [n=77]	37.9 [n=56]	38 [n=20]	0.35	38.8 [n=1]
	SD	0.6	0.5	0.6		
	中央値	38	38	38		
	MAX	39.2	39	39.2		
	MIN	36.7	36.7	37		
術後5~9日						
WBC	平均	7148.4 [n=91]	7322.4 [n=67]	6800 [n=23]	0.00004	3500 [n=1]
	SD	2987.4	3132.5	2499.4		
	中央値	6600	6400	6600		
	MAX	18900	18900	13200		
	MIN	2100	3400	2100		
CRP	平均	5.5 [n=90]	5.5 [n=67]	5.5 [n=22]	0.0002	7.8 [n=1]
	SD	4.8	5.3	3.2		
	中央値	4.2	3.3	4.5		
	MAX	18.8	18.8	13.2		
	MIN	0.4	0.4	0.8		
体温 (°C)	平均	37.3 [n=91]	37.2 [n=66]	37.5 [n=24]	0.000007	37.4 [n=1]
	SD	0.6	0.6	0.7		
	中央値	37.2	37.1	37.4		
	MAX	39.4	39.4	39		
	MIN	35.8	35.8	36.7		
術後10~14日						
WBC	平均	7356 [n=71]	7114 [n=49]	7890 [n=21]	0.0008	8000 [n=1]
	SD	3657	3394	4325		
	中央値	6100	6000	6100		
	MAX	20000	20000	19400		
	MIN	2000	2500	2000		
CRP	平均	2.7 [n=66]	2.4 [n=45]	3.5 [n=20]	0.024	0.5 [n=1]
	SD	3.6	3.5	4		
	中央値	1.3	1.3	1.2		
	MAX	15.7	15.7	12.9		
	MIN	0.1	0.1	0.4		
体温 (°C)	平均	37 [n=87]	37 [n=63]	37.1 [n=23]	0.0002	37.7 [n=1]
	SD	0.6	0.6	0.4		
	中央値	36.9	36.8	37		
	MAX	39.1	39.1	38.1		
	MIN	36	36	36.6		
在院日数 (日)						
平均	平均	50.3 [n=94]	64.6 [n=43]	44.9 [n=16]	0.07	
	SD	27.6	40.4	19.1		
	中央値	44	55.5	40		
	MAX	178	178	96		
	MIN	12	17	12		

厚生労働科学研究費補助金（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

「白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討」

分担研究報告

自己血輸血における貯血前白血球除去の意義

分担研究者 大戸 斉 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 教授

研究協力者 猪狩次雄 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 助教授

尾形 隆 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 助手

研究要旨：

輸血による免疫修飾現象は混在する白血球からのサイトカインによってもたらされるものと推定されている。貯血式自己血輸血において、貯留前白血球除去が手術患者の感染症マーカーでもある、急性反応性炎症性マーカーにどのような影響があるのかを予視的に調査した。研究は福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得た。患者はすべて、インフォームド・コンセントを得た整形外科患者（リウマチ性疾患を含む）で、誕生日の奇数・偶数によって、それぞれ通常群（65名）と白血球除去群（50名）にランダムに振り分けた。白血球除去群に女性が多く割り振られたが、年齢、体重、出血量、自己血貯血量と輸血量など他の項目には二群間で差がなかった。体温、白血球数、赤血球数、CRPを術前から術後21日まで追跡した。白血球除去群で術後2日までのCRPは通常群に比して低値であったが、統計学的な有意差は認めなかった。体温や白血球数など他の項目炎症マーカーには二群間に差を認めなかった。貯血式自己血輸血における貯留前白血球除去の炎症マーカーを指標とした意義を見出すには至らなかった。

## A. 研究目的

自己血は同種免疫感作の防止，ウィルス感染の防止の観点から，有効な輸血療法である。しかし，自己血を用いても輸血による免疫修飾（免疫のダウンレギュレーション）を基盤とする術後細菌感染症や悪性腫瘍の再発・転移におよぼす影響は減少できないと言われている。その理由は自己血に含まれる白血球からの各種サイトカイン放出によるものと推定されている。この研究は自己血の白血球除去は免疫修飾的副作用の防止、保存に伴う障害の減少をもたらすかを企図して検討した。

## B. 対象と方法

### 1. 患者

この研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を得た。インフォームド・コンセントが得られた，必要総貯血量1200mL以下と予想した整形外科患者（リウマチ性疾患を含む）を対象とし、誕生日が偶数を白血球除去群（白除群）、奇数を非白血球除去群（非白除群）と無作為に振り分けした。2002年10月1日から2004年1月26日までに、130人がエントリーし、9例（手術中止5例、延期3例、血小板数減少のための自己血採血中止1例）が脱落し、2004年1月26日までに手術が終了しデータを採取しえた115例を検討した。表1に患者背景を示す。

## 2.方法

非白除群の自己血はCPDA-1血液バッグ（有効期限42日間，川澄化学）に採血した。白除群の自己血は白血球除去フィルター付きCPDA-1血液バッグ（セパセルインテグラ<sup>®</sup>CA：川澄化学製造／旭メディカル発売）を用い、白血球除去操作は4℃冷蔵庫に採血後1～2時間保存して、血液全体の温度を低温にした後に製品のマニュアルに従い、自然落下で行った。採血した自己血は術当日から翌日までに輸血した。術後の抗生剤はセファゾリンナトリウム 2g／日を術当日および翌日の2日間使用した。

## 3.評価項目

フィルターの除去能評価には通常の血液自動測定器（Sysmex KX1）を用いた。

患者の評価には術当日、1日、2日、3日、7日、14日、21日の最高体温、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、CRP、輸血副作用を検討した。

なお、測定値は平均値 ±標準偏差値で示し、student t 及び $\chi^2$ 検定を行い、 $p<0.05$  を有意（表示のないものは有意の差なし）とした。

### C. 成績

#### 1.フィルターの除去能

54例で77回の自己血貯血時、白除前後での除去能をみた。白血球数は白除前 $5441.6 \pm 1717.2 / \mu\text{L}$ が白除後 $71.2 \pm 69.7 / \mu\text{L}$ （98.8%除去）、赤

血球数は白除前 $416.9 \pm 42.1 \times 10^4/$

$\mu\text{L}$ が白除後 $397.1 \pm 80.9 \times 10^4/ \mu\text{L}$

(4.7%)、血小板数は白除前 $239.1 \pm$

$61.6 \times 10^3/ \mu\text{L}$ が $6.93 \pm 1.8 \times 10^3/ \mu$

L (97.1%)であった。白除後の数値

は貯血保存液による希釈を補正した。

## 2.患者背景

白除群の性別構成が非白群に比し、

有意に女性に多かった。数値上は年齢

が白除群で $54.1 \pm 19.4$ 歳と非白除群

に比し若く、麻酔時間、手術時間が白

除群で各々 $240.2 \pm 154.9$ 分、 $182.4$

$\pm 135.3$ 分と長かった。貯血回数や総

貯血量などにも有意の差はなかった(表

1)。

## 3.術後の指標

1) 術後体温の推移(図1)では術1日

にピークがあり、その後は解熱したが

両群に有意の差のある推移はなかった。

2) 白血球数の推移(図2)では、術直

後が高値で、以後漸減したが、白血球

除去は術後の白除群の数値に影響を与

えなかった。

3) 赤血球数の推移(図3)、術後は低

値であるが漸増し回復したが、両群に

差異はなかった。

4) ヘモグロビン値の推移(図4)、赤

血球数の推移と同様に術後漸増し回復

した。

5) 血小板数の推移(図5)、白除群で

は血小板も除去されたが術後の推移に

は差異がなく、術1、2日と漸減し、以

後漸増し回復した。

6) CRPの推移 (図6)、術直後から術2日間、白除群が低値で推移したが、統計学的には有意ではなかった。

#### 4. 自己血輸血による合併症

凝集塊により輸血に供せない製剤はなく、また自己血輸血によると考えられる合併症も見あたらなかった。

#### D. 考案

白血球が残存したままの血液保存は、白血球からの種々の生理活性物質<sup>1) 2)</sup>が遊離し赤血球や血小板機能低下が生じ、凝血塊の発生<sup>3) 4)</sup>や溶血の亢進が起り、遊離ヘモグロビンやカリウムの上昇が起こるとされる保存障害の予防<sup>5)</sup>と、同種血よりも細菌汚染のリス

クの高い自己血貯血において白血球を除去することが、白血球に貪食されているエルシニア菌 (*Yersinia enterocolitica*) などの細菌汚染の軽減効果に自己血貯血における白血球除去の意義があるとされる<sup>6) 7)</sup>。更には、白血球に由来する活性リン脂質が輸血関連急性肺障害 (TRALI: transfusion-related acute lung injury) を起こすメカニズムを遮断できる可能性なども考えられている<sup>8)</sup>。自己血では同種免疫反応は起こらないが、保存中に可溶性FAS ligand<sup>9)</sup>やその他の同種免疫反応に起因しない非特異的な免疫抑制物質が遊離する可能性もあり、その除去の効果も考えられている<sup>10)</sup>。今回の検討は体温、白血球数、

CRPなど保存障害や細菌汚染を検討したものである。

凝集塊の発生予防については効果ありとの報告<sup>10) 11) 12)</sup>があるが、最近の報告<sup>12)</sup>に自己血の湿重量を測定し450±500mgを、貯血前白血球除去を行うことで6.0±6.3mgとしえ、凝集塊の発生をほぼ完全に予防できたともある<sup>12)</sup>。本検討では両群に凝集塊のため使用できなかった製剤はなかった。

貯血前白血球除去における本フィルターは、99.9%～99.99%の白血球除去能を有している。われわれが今回用いた自動カウンターでは微量の白血球数を算定するには信頼性が欠けている。一応、白血球98.8%、血小板97.1%の除去能を示した。ヘモグロビンの回

収率には差がないとされる<sup>13)</sup>が本研究では4.7%のロスを認めた。この原因は白血球除去に時間を要することや数人の医師が携わっているための手技的な問題もあるかと考えられる。

無作為に症例を割り当てたが、統計学的には有意の差がないものの白除群が若年で、麻酔時間、手術時間が長い傾向にあった。しかし、検討項目に差異はなかったことや術当日や術1日の

CRPが低値であったことは自己血貯血前の白血球除去の意義があることを示唆する結果ではないかと考えている。

一般に自己血輸血では発熱反応が問題になることは少ないが自己血も保存中に白血球からサイトカインが産生されバッグ内に蓄積される<sup>1) 12)</sup>ので、白血