

平成15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。即時型輸血副作用の発生率は3年間で1.2%であった。その種類は、アレルギーが0.7%、発熱が0.5%であり、両副作用が大部分を占めた。大腸癌手術症例数は73例で、そのうち18例(24.7%)で同種血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5例(9.8%)、輸血群で1例(6.3%)であった。癌再発症例はそれぞれ2例(6.3%)、2例(22.2%)であり、免疫修飾効果は認められなかった。

A. 研究目的

同種血輸血に伴う副作用のうち、非溶血性発熱、アレルギーをはじめとする即時型反応の要因として、製剤中の白血球、あるいは由来するサイトカインによるもの、保存中に増加する凝集塊によるものなどが報告されている。また、CMV、HTLV-I など一部のウイルスは、白血球を媒介として感染するため、これらの副作用は白血球除去により抑えることができる。また、担癌症例において、輸血を受け

た症例では、無輸血症例や自己血輸血症例、白血球除去製剤輸血症例と比較して、癌の再発や術後感染症の発生率が高くなることが報告されており、製剤に混入している白血球によるものと推定されている。

本研究では、白血球除去製剤の有用性について検討することを目的とし、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、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した。

B. 研究方法

1. 即時型輸血副作用の種類と発生頻度

当センターで2001年1月～2003年12月までの赤血球製剤、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の使用状況および副作用の発生頻度を検討した。

2. 大腸癌・直腸癌症例の前方視的検討

2002年3月から2003年12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. 即時型輸血副作用の種類と発生頻度

2001年1月～2003年12月までの3年間に赤血球製剤、血小板製剤が輸血された症例につき、輸血件数および各フィルターの使用状況を表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)、PL8+(日本ポール)である。赤血球製剤は全体で18,906件の輸血が行われ、白血球除去フィルターの使用率は37%であった。白血球除去フィルターは、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。血小板製剤は全体で6,285件の輸血が行われ、白血球除去フ

ィルターの使用率は98%であった。全血小板輸血の80%が血液疾患患者に行われていた。

赤血球製剤の副作用発生頻度は、162件(0.9%)であった。副作用の内訳は発熱反応が最も高頻度で、94件(0.5%)であった。血小板製剤の副作用発生頻度は、116件(1.8%)であった。アレルギー反応が最も高頻度で発生し、82件(1.3%)の発生頻度であった。また、9件(0.2%)の頻度で、アナフィラキシー(様)反応が見られた。なお、血小板輸血では、白血球除去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。新鮮凍結血漿は、228件(1.5%)の発生頻度であった。内訳としてはアレルギー反応が多く、135件(1%)の頻度で発生していた。また、クエン酸中毒など、非免疫学的な副作用も見られた。自己血製剤での輸血後副作用はほとんど発生しなかったが、3年間で2件(0.2%)の発熱がみられた。

副作用発生の有無と白血球除去フィルター使用の有無で χ^2 検定を行ったところ、赤血球製剤については、白血球除去フィルター使用群と副作用発生群に相関性が認められ($p<0.05$)、フィルターを使用していた群では発熱反応が少ないことが示された。アレルギー反応とフィルター使用の有無との間に相関性は見られなかった。血小板製剤についてはほとんどの症例でフィルターが使用されていたため、相関性は認められなかった。

なお、手術室や救命センター、外来で輸血された症例では副作用の有無が記載されていない場合が多く、特に赤血球製

剤と新鮮凍結血漿では、約半数の症例が不明であった。

2. 大腸癌・直腸癌症例の前方視的検討

調査期間中にインフォームドコンセントが得られた 73 症例を対象として登録した(表 2)。患者背景として、男女比は 47:26 で男性の方が多かった。登録時の合併症としては貧血が最も多く 47%でみられ、次いで高血圧、心疾患、糖尿病の順であった。年齢は平均 65±11.2 で、中央値は 66 歳であった(図 1)。

最終診断は直腸癌が 23 例(31.5%)、結腸癌が 41 例(56.2%)、その他(盲腸癌、肛門管癌)が 3 例(4.1%)、術後情報が把握できなかつたため不明であった症例が 6 例(8.2%)であった(表 3)。術中出血量は、直腸癌の方が結腸癌よりも多い傾向があった。

周術期に輸血が行われた症例は 21 例であった(表 4)。そのうち、同種血輸血が行われた症例は 18 例、希釈式自己血輸血が行われた症例は 4 例であり、1 例は併用であった。また、同種血輸血が術中に行われた症例は 14 例であり、すべて微小凝集塊除去フィルター(アグリガード:テルモ)が使用されていた。いずれの症例でも、白血球除去フィルターは使用されなかつた。

次に、同種血輸血の有無と術前、術後 1 日目、7 日目、14 日目における Hb、白血球数、体温、CRP について検討を行った(図 2)。Hb については、術前において輸血群が 9.7±1.7g/dL、無輸血群が 12.6±2.1g/dL であり、輸血群の方が有意に低値を示したが、術後では有意差はみられなかつた。白血球数、CRP

は手術 1 日後において上昇したが、その後減少した。術前、術後を通じて輸血群、無輸血群で有意差は見られなかつたが、無輸血群の方が若干高値を示す傾向があった。体温は術後徐々に低下し、輸血群、無輸血群で有意差は見られなかつた。

術後感染症、重篤な合併症、癌の再発、生命予後について、表 5 に示した。何らかの術後感染症が認められた症例は、輸血群で 1 例(6.3%)、無輸血群では 5 例(9.8%)であった。そのうち、手術部位の感染症が認められた症例は輸血群で骨盤底に感染が認められた 1 例と、無輸血群では MRSA による骨盤底の感染と創部感染が 1 例ずつ認められた。尿路感染症は無輸血群で、*Serratia marcescens* による感染症が 1 例に認められた。その他、無輸血群で MRSA 腸炎が 1 例、術後肺炎と IVH カテーテル先感染を合併した症例が 1 例発生した。これら術後感染症の有無と同種血輸血の有無で χ^2 検定を行ったところ、相関性は認められなかつた。また、重篤な合併症が無輸血群で 7 例(13.7%)認められた。合併症はすべてイレウスであった。輸血の有無と重篤な合併症の発症に、相関性は見られなかつた。癌の再発が、輸血群で 2 例、無輸血群で 2 例、認められたが、相関性は見られなかつた。

術後 1 ヶ月予後と輸血の有無について検討したところ、調査が可能であった 67 例はすべて生存であった。また、術後 1 年予後について、輸血群では 2 例、無輸血群でも 2 例の死亡症例が確認されたが、相関性は認められなかつた。

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。また、血小板製剤はほぼ全例で白血球除去フィルターが使用されていたためにフィルター使用の有無と副作用発生の有無との間に相関性は無かった。赤血球製剤では相関性が見られ、フィルターを使用すると発熱反応が抑えられることが示されたが、アレルギー反応では相関性が見られなかった。しかし、赤血球製剤の輸血時に外科や救命救急センターなど外科系の診療科では白血球除去フィルターはほとんど使用されておらず、逆に血液疾患など内科系の診療科では多く使用されていたため、患者背景の違いが反映されている可能性も考えられる。

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。

輸血後副作用の原因として非溶血性発熱反応は抗 HLA 抗体などの同種免疫抗体によるものや、製剤に混入した白血球から産生される各種サイトカインが保存中に蓄積されることによると考えられている。抗 HLA 抗体の産生は、ベッドサイドにおける白血球除去フィルターの使用により予防できるが、サイトカインは保存中に漸増するため、採血後速やかに白血球除去を行う保存前白血球除去が必要である。

次に、大腸癌症例の術後経過について検討を行ったところ、術後感染症、合併症、癌の再発の有無と、同種血輸血の有

無との間には相関性は見られなかった。また、術後 1 ヶ月予後、1 年余後についても相関性は見られず、同種血輸血に伴う免疫修飾効果は確認できなかった。

結腸癌をはじめとした癌種患者において、輸血群と無輸血群を比較すると、輸血群の方が有意に生存率が低いことが報告されている。しかし、一部の報告では多施設間における同種血輸血群、自己血輸血群で生存率を比較したところ、同種血、自己血にかかわらず輸血群では無輸血群よりも生存率が低く、同種血輸血、自己血輸血群との間には有意差が見られなかったとされている。したがって、輸血は全身状態が悪い症例においてより行われる傾向にあるため、同種血輸血が癌の再発には影響しないと結論付けられたが、これは多施設間での解析であり、環境や執刀医の技術などによって左右されている可能性があった。そこで、単施設において 2 単位以下の同種血輸血症例、自己血輸血症例が比較され、自己血輸血群の方が同種血輸血群より有意に生存率が良いことが示された。また、免疫修飾効果の原因と考えられている白血球を減少させたバツフィコート除去赤血球と通常の赤血球製剤との間で生存率を比較したところ、有意差は見られなかったとの報告があり、輸血関連免疫修飾効果を癌手術後の再発という観点から検討するのは困難であると考えられる。一方、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つたと報告されており、免疫修飾効果が認められている。

本邦において主として使用されている赤血球製剤は、全血から濃厚赤血球CRC、濃厚赤血球MAPと変遷しており、その混入白血球数は 10^9 オーダーから 10^8 オーダーに減少してきている。また血小板製剤に関しても、1997年においては 10^7 以上の混入白血球数であったのに対し、現在は 10^6 程度まで減少している。したがって、それに伴い副作用の発生頻度や輸血関連免疫修飾効果が抑制されている可能性が考えられる。

以上のことから、赤血球、血小板製剤に対しては、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ことが望まれる。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

輸血副作用は、全輸血の1.2%に認められ、特に血小板輸血時に多発した。同種血輸血群と無輸血群の比較では、術後感染率、癌再発率、予後との間に相関は認められなかった。

表1. 副作用発生頻度(2001.1~2003.12)

製剤	白血球除去 フィルター	副作用有														副作用無		不明		総計			
		発熱		発熱+ アナフィラキ シュー		発熱+ アレルギー		発熱+ その他		アレルギー		アナフィラキ シュー		その他		総計	件数	%	件数		%		
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%								
赤血球製剤	無	52	0.44					5	0.04	27	0.23	4	0.03	9	0.08	97	0.81	4042	34.0	7764	65.2	11903	
	有	33	0.47			3	0.04	1	0.01	11	0.16	8	0.11	9	0.13	65	0.93	4418	63.1	2520	36.0	7003	
	総計	85	0.45			3	0.02	6	0.03	38	0.20	12	0.06	18	0.10	162	0.86	8460	44.7	10284	54.4	18906	
血小板製剤	無									2	1.53					2	1.53	88	67.2	41	31.3	131	
	有	19	0.31	1	0.02	2	0.03	1	0.02	78	1.27	8	0.13	1	0.02	110	1.79	4517	73.4	1527	24.8	6154	
	総計	19	0.30	1	0.02	2	0.03	1	0.02	80	1.27	8	0.13	1	0.02	112	1.78	4605	73.3	1568	24.9	6285	
新鮮凍結血漿	無	28	0.21			27	0.20	4	0.03	108	0.81			30	0.23	197	1.48	6994	52.5	6129	46.0	13320	
	有	2	0.26													2	0.26	278	35.8	497	64.0	777	
自己血製剤	有																						
	総計	2	0.24													2	0.24	283	34.2	542	65.5	827	
総計		134	0.34	1	0.00	32	0.08	11	0.03	226	0.57	20	0.05	49	0.12	473	1.20	20342	51.7	18523	47.1	39338	

その他: 血圧低下, 胸痛, 呼吸苦, 嘔吐, クエン酸中毒, 血尿(HPV感染の疑い)

発生頻度(%): 副作用発生件数/総輸血件数

表2. 術前情報

	症例数	%
総症例数	73	
性別		
男性	47	64
女性	26	36
合併症		
高血圧	22	30
高脂血症	3	4
糖尿病	8	11
腎機能障害	1	1
肝障害	5	7
心疾患	10	14
他の悪性腫瘍	5	7
貧血	34	47
その他の既往疾患	7	10
術前感染症	1	1

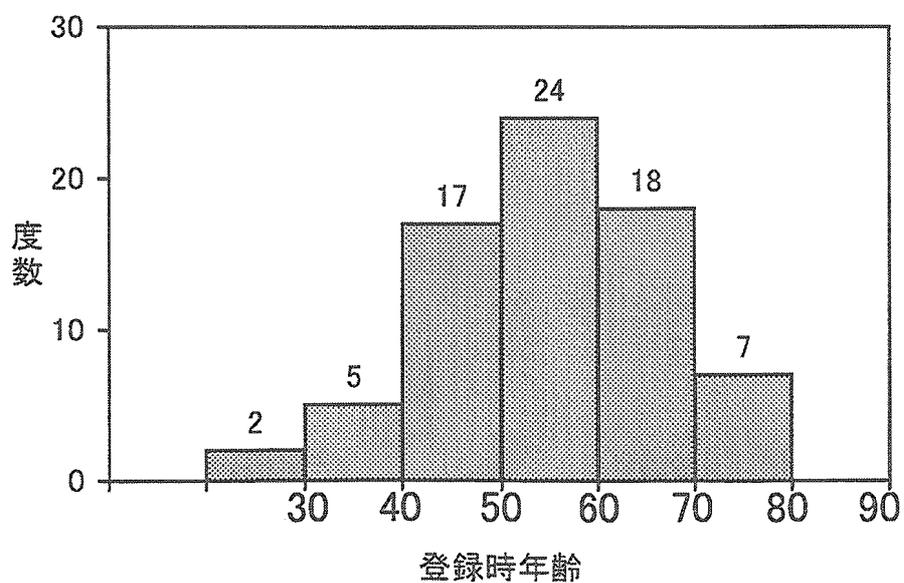


図1. 年齢分布

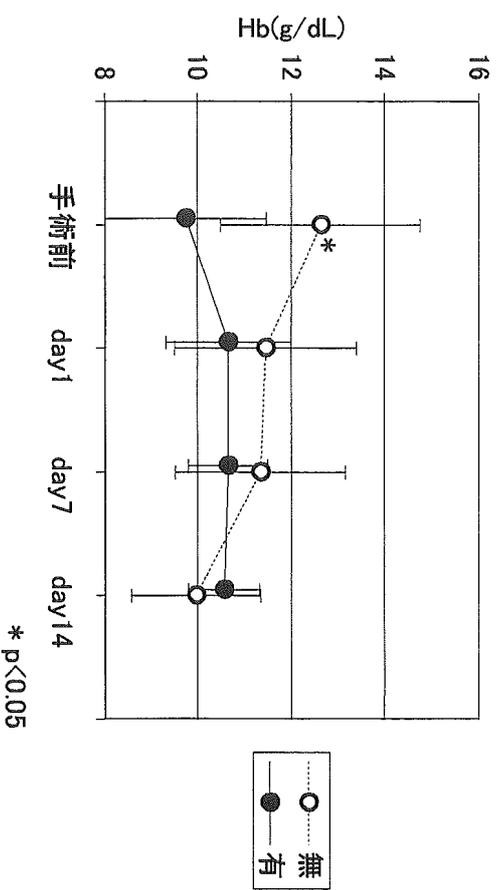
表3. 診断・術式

最終診断		術式	症例数	%	平均術中出血量
直腸癌	直腸癌	結腸右半切除術	1	1.4	150
		結腸右半切除術,小腸部分切除術,両側卵巢切除術	1	1.4	470
		高位前方切除術	4	5.5	238
		高位前方切除術,肝部分切除,左卵巢合併切除,小腸部分切除,胆摘	1	1.4	520
		超低位前方切除術	3	4.1	686
		低位前方切除術	8	11.0	311
		低位前方切除術,子宮左卵巢合併切除	1	1.4	810
		腹会陰式直腸切除術	4	5.5	453
		総計	23	31.5	402
結腸癌	S状結腸癌	S状結腸切除術	12	16.4	160
		S状結腸切除術,人工肛門増設	1	1.4	640
		結腸右半切除術	1	1.4	50
		高位前方切除術	3	4.1	83
		高位前方切除術,腹腔鏡下胆嚢摘出術	1	1.4	690
		前方切除術,左卵巢摘出術	1	1.4	70
		総計	19	26.0	191
	横行結腸癌	横行結腸切除術	3	4.1	123
		結腸右半切除術	2	2.7	65
		総計	5	6.8	100
	下行結腸癌	下行結腸切除術	1	1.4	150
		結腸左半切除術	2	2.7	475
		総計	3	4.1	367
	上行結腸癌	右結腸切除術	1	1.4	315
		結腸亜全摘術	1	1.4	100
		結腸右半切除術	8	11.0	117
		結腸右半切除術,胆嚢摘出術	2	2.7	370
		結腸右半切除術,両側卵巢嚢腫摘出術	1	1.4	30
		総計	13	17.8	163
	上行結腸癌,右腎癌	結腸右半切除術,右腎摘出術	1	1.4	320
	総計	41	56.2	187	
その他	盲腸癌	右結腸切開術	1	1.4	5
		結腸右半切除術	1	1.4	130
		総計	2	2.7	68
	肛門管癌	後方骨盤内臓全摘術	1	1.4	900
総計	3	4.1	345		
不明		6	8.2		
総計		73	100.0	268	

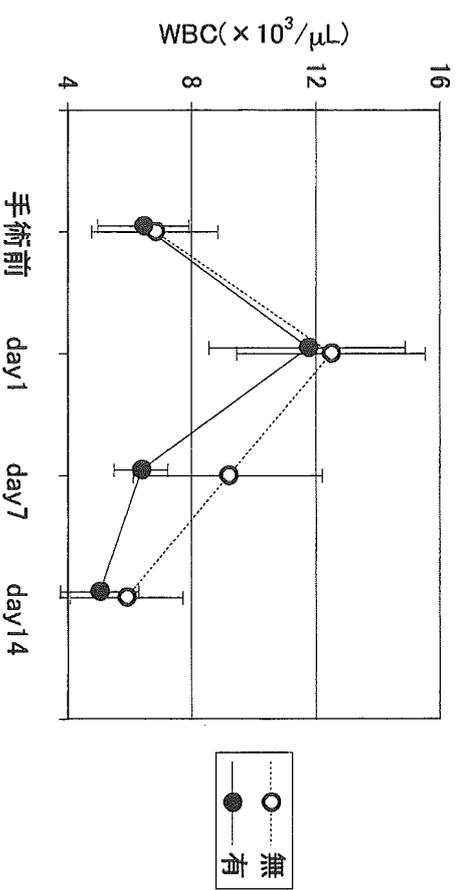
表4. 輸血症例

番号	年齢	性別	術前Hb	最終診断	病期	術式	術中出血量mL	MAP				FFP				自己血(希釈式)			
								輸血症	術前	術中	術後	輸血症	術前	術中	術後	輸血症	術前	術中	術後
								単位	フィルター	単位	フィルター	単位	フィルター	単位	フィルター	単位	フィルター	単位	フィルター
2	53	男	6.2	直腸癌	II	腹会陰式直腸切除術	700	10	無										
5	71	男	14.4	直腸癌	0	低位前方切除術	850			6	アグリガード								
8	76	女	9.8							8	アグリガード								
9	71	女	11.5	上行結腸癌	IV	結腸全摘術	100			2	アグリガード								
10	74	女	8.8	横行結腸癌	IIIa	結腸右半切除術	80			2	アグリガード	2	無						
11	62	女	9.9	直腸癌	IV	結腸右半切除術,小腸部分切除術,両側副翼切除術	470	有		4	アグリガード								
19	78	女	10	肛門管癌	IIIa	後方骨盤内臓全摘術	900			6	アグリガード								
25	81	女	9.7	上行結腸癌	IV	結腸右半切除術,胆嚢摘出術	300			4	アグリガード								
27	60	女	10.4	S状結腸癌	IV	S状結腸切除術,人工肛門増設	640			2	アグリガード								
31	56	男	8.5	S状結腸癌	IV	S状結腸切除術	340		2	無									
36	66	男	12.2	直腸癌	II	マイルス術	440												
44	58	男	11.3	直腸癌	IIIa	超低位前方切除術	323												
49	58	男	13.3	直腸癌	IV	腹会陰式直腸切除術	450												
50	82	女	9.2	上行結腸癌	IIIb	結腸右半切除術	80			4	アグリガード								
52	64	男	13.7	直腸癌	II	超低位前方切除術	1360												
53	69	男	10.8	下行結腸癌	II	結腸左半切除術	670							6	無				
60	86	女	7.6	盲腸癌	II	右結腸切開術	5												
62	66	女	8.6	S状結腸癌	III	前方切除術,左卵巣摘出術	70												
63	51	女	10.2	直腸癌	IV	高位前方切除術,肝部分切除,左卵巣合併切除,小腸部分切除,胆嚢	520												
66	75	女	9.5	上行結腸癌	IIIa	結腸右半切除術,胆嚢摘出術	440												
67	68	男	8.9						6	無									

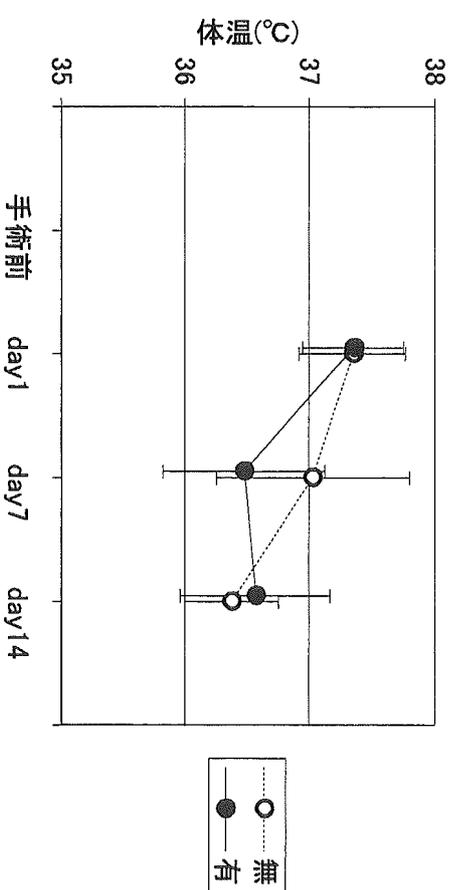
Hbと同種血輸血



白血球数と同種血輸血



体温と同種血輸血



CRPと同種血輸血

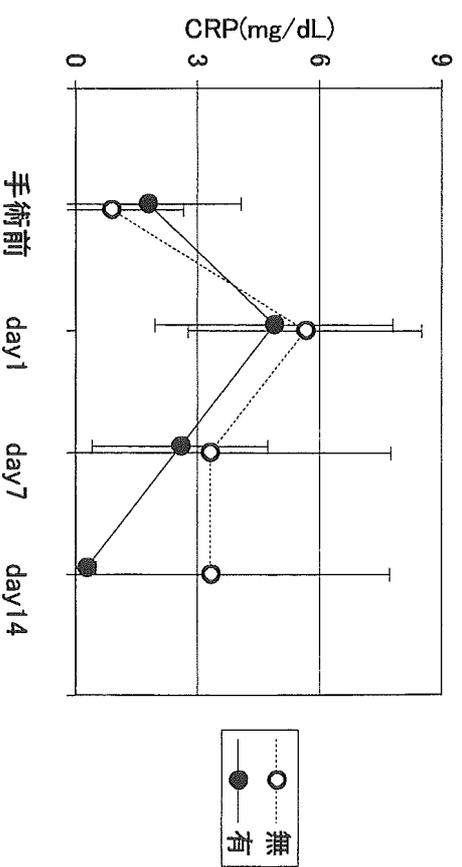


図2. 同種血輸血の有無と検査

表5. 同種血輸血の有無と合併症・予後

術後合併症・再発	MAP輸血				有効症例数	χ^2 p
	有		無			
	有 / 無	有 / 無	有 / 無	有 / 無		
手術部位感染症	1 / 15	2 / 49	67	0.694		
尿路感染症	0 / 16	1 / 50	67	0.573		
その他の感染症	0 / 16	2 / 49	67	0.421		
重篤な合併症	0 / 16	7 / 44	67	0.117		
癌の再発	2 / 7	2 / 30	41	0.154		

予後	MAP輸血				有効症例数	χ^2 p
	有		無			
	生存 / 死亡	生存 / 死亡	生存 / 死亡	生存 / 死亡		
術後1ヶ月予後	17 / 0	50 / 0	67	-		
術後1年予後	6 / 2	23 / 2	33	0.184		

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年度分担研究報告書

血液白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討（H15-リスク-015）
主任研究者： 半田誠助教授 慶應義塾大学医学部輸血センター

分担研究：即時型輸血副作用と周術期同種輸血に伴う免疫学的修飾への影響
分担研究者： 浅井隆善 千葉大学医学部附属病院輸血部

研究要旨

大腸・直腸癌手術患者における輸血と周術期免疫学的修飾への影響について、他施設との共同で、周術期輸血と、感染症等の合併症の発生やを調査した。同時に同種免疫への刺激についてHLA抗体産生への影響を検査し、さらには予後との関連も調査する計画である。今年度は、当院の大腸癌手術例83例で、周術期に輸血が行われた症例は15例と、全手術例の18%であった。術中輸血を行った症例では、術後白血球数とCRP値が高値を示す傾向が見られ、術後感染症との関連が考えられた。

一方、即時型輸血副作用の発生率は、赤血球製剤の0.30%、新鮮凍結血漿使用の0.22%に比較して、濃厚血小板使用による副作用は3.58%と最も多く、諸家の報告に一致する所見であった。この血小板製剤の副作用の発生数は73件であったが、その多くは皮疹のみの比較的軽度なものであった。しかし、その他にも、眼瞼浮腫、結膜充血、嘔吐・呼吸困難、血圧低下等が認められ、重篤につながるもの、あるいは、既に重篤な副作用も見られた。これら副作用の多くは、ベッドサイドで白血球除去フィルターが使用されていた場合にも認められた。また、即時型輸血副作用を呈した、濃厚血小板の白血球数は $1,000$ 個/ mm^3 以下であった。

A. 目的

輸血用血液の白血球除去効果を判断する指標として、免疫能に対する影響を判断するために手術後における感染症の発生状況を観察した。手術の対象は、例年一定数の手術が行われる大腸癌・直腸癌の手術例を対象として解析を行った。

また、即時型輸血副作用に対する影響を観察した。特に、血小板輸血における即時型副作用の出現と、白血球数との関連についても比較検討した。

B. 方法

1348509398 大腸・直腸癌における周術期

輸血と術後感染症

当院において平成14年3月から平成15年12月までに手術がおこなわれた大腸癌・直腸癌について、輸血の実施状況と、術後の感染症の発生状況について調査を行った。

調査項目は以下の内容である。

- ・患者情報：性、年齢
- ・免疫学的背景：妊娠歴、輸血歴
- ・手術関連情報：術前ヘモグロビン値、術中出血量等、
- ・術後感染症情報：白血球数、CRP値、体温
- ・手術前後輸血情報：輸血内容、白血球

除去フィルター使用の有無、

・同種免疫に関する検査：術前と術後におけるHLA抗体の測定

2. 白血球除去の実態

当院における輸血症例について、白血球除去フィルター使用実態について調査確認した。

3. 即時型副作用の実態調査と白血球除去

平成14年12月より平成15年12月までの副作用記録を回収して、副作用の発生状況を解析した。調査方法は、輸血実施記録用紙に副作用報告欄を設けて、即時型輸血副作用の記載を依頼した。これらの記録用紙は、翌日の朝に、輸血部検査技師が回収し、輸血部医員が集計解析した。

副作用の重症度は以下の内容に分類した・

・軽度：皮疹・掻痒感（治療なし）のみ

・中等度：皮疹・掻痒感（前投薬、または発生後治療あり）、

嘔気・嘔吐、悪寒戦慄、発熱、頭痛、不快感、腹痛、動悸、

咽頭違和感、眼瞼浮腫・結膜充血、咳嗽

・重度：血圧低下、呼吸困難、酸素分圧低下、喘鳴

・中止：副作用のために輸血を中止

C. 結果

1. 大腸・直腸癌における周術期輸血と術後感染症

(1) 対象

当院において平成15年1月から平成15年12月までに大腸癌・直腸癌の手術を行った症例は114例であった。これらのうち、31例は腹腔鏡手術であり、侵襲も少なく輸血の対象になりにくいことから今回の解析対象から除外した。従って、開腹手術を行った83例を解析の対象とした。また、これらのうちで輸血を行った症例は15例であった。

(2) 患者背景

患者の背景となる性・年齢は、輸血群、非輸血群で、それぞれ男7例：女8例、男36例：女31例、61.9才、62.5才と同様の傾向を示した。また、妊娠歴は輸血群8/15例、非輸血群：30/68例であり、輸血歴は非輸血群に2例認められたのみであった（表1）。

(3) 術後感染症マーカーの変化

このような症例群で、輸血を行った症例と、輸血を行わずに手術を終了した症例とで比較をしてみると、先ず術前ヘモグロビン値は、11.9g/dl、11.7g/dlと差は見られなかった。しかし、術後の感染症のマーカーの一つである白血球数とCRP値は、術後1-4日、5-9日、9-14日のそれぞれの最高値で比較すると、輸血群でともに高値を示す傾向が認められた（表1）。

(4) 輸血による免疫修飾

輸血を行った15例と、輸血を行わなかった68例とについて、HLA抗体産生の有無を検査するために術前術後の血液を採血した。HLA抗体の測定は分担研究者の福島県立医科大学大戸教授に委託した。

(5) 手術輸血における消化器疾患手術

平成15年における大腸・直腸癌の手術における15例の輸血例は、同年の当院における一般・消化器外科の手術121例の12.4%を占めていた。また、外科手術624例の2.4%に相当した。一般・消化器外科の手術は全例が同種血輸血のみの輸血であり、自己血輸血を併用した例はなかった。手術例全体では、624例のうち、211例が自己血単独で手術が行われており、11例が自己血と同種血の併用で手術が行われていた（表2）。

大腸・直腸癌の手術における15例の輸血総量は64単位であったが、これは同年の一般・消化器外科手術における輸血総量の688単位の9.3%であり、同年の当院における手術中輸血赤血球製剤総量である4060単位の1.6%であった（表3）。これを、病棟における輸血も含めた同年使用赤血球製剤の9569単位の0.7%であった（表4）。

(6) 白血球除去の実態

手術時の輸血における白血球除去フィルターの使用状況は、基礎疾患に血液疾患等の繰り返し血小板輸血を行う予定のない症例では、輸血時に白血球除去フィルターは使用していなかった。これは、保険適用の規則に従っているためである。しかし、多くの症例では、微小凝集塊用フィルターを使用しており、企業の意見によるとこれらのフィルター使用により白血球は約100分の1以下に低下していたと考えられる。

2. 即時型副作用の実態調査と白血球除去
平成14年12月から平成15年12月までの13ヶ月について輸血実施記録に設けた副作用記録を新たに回収（回収率：94.5%）して、即時型副作用の実態を集計して解析した（表5-表6）。

（1）即時型輸血副作用の発生状況

即時型副作用については111件の発生が記載されて報告された。このうち、赤血球製剤（赤血球M・A・P）使用による副作用は16件で、即時型輸血副作用のなかの14.4%、赤血球製剤使用の副作用発生率は0.30%であった。新鮮凍結血漿使用による副作用は22件で、即時型輸血副作用のなかの19.8%、新鮮凍結血漿使用の副作用発生率は0.22%であった。濃厚血小板使用による副作用は73件と最も多く、即時型輸血副作用のなかの65.8%を占め、濃厚血小板使用時の副作用発生率は3.58%であった（表5）。

（2）血小板輸血における輸血副作用

副作用の内容別に比較すると、濃厚血小板による副作用の内容は、皮疹・膨疹が64件と過半数を占め、濃厚血小板による副作用の87.7%を占めていた。その他の副作用は、眼瞼浮腫・結膜充血が3件で濃厚血小板による副作用の4.1%であり、嘔気・嘔吐が2件2.7%、そして、発熱、呼吸困難、血圧低下がそれぞれ1件1.4%であった。これらの、副作用を呈した輸血に用いた濃厚血小板の血液センター出荷時の含有白血球数は、全て1,000個/mm³以下であった（表5, 表6）。

尚、調査対象となった輸血に際してのベッドサイドでの白血球除去フィルター使用は、新鮮凍結血漿に対しては用いておらず、血小板製剤輸血に際しては全例に用いられた。赤血球製剤については、保険適応のある患者への輸血に際してのみ使用されており、外科系疾患での手術に際しては、微小凝集塊除去用のフィルターのみが使用された。

（3）赤血球輸血・新鮮凍結血漿輸血における輸血副作用

赤血球輸血による副作用の内容は、皮疹・膨疹が5件と赤血球輸血による副作用の31.3%を占めていた。その他の副作用は、嘔気・嘔吐が3件18.8%、発熱が5件31.3%、気分不快が1件6.3%であった。また、新鮮凍結血漿輸血による副作用の内容は、皮疹・膨疹が16件と過半数を占め、新鮮凍結血漿輸血による副作用の72.7%を占めていた。その他の副作用は、嘔気・嘔吐が3件13.6%、呼吸困難が1件4.5%であった。（表6）。

D. 考察

今回の研究では、他施設共同の症例集積により、大腸・直腸癌における術後感染の免疫修飾への影響の一指標として術後感染症の発生状況、及び、同種免疫刺激への影響を解析することを計画した。本施設でも、本年度は83症例を経験し、その臨床データを収集した。本施設における症例を、術中輸血の有無について分けて比較したが、患者背景に差は見られないものの、術後感染症のマーカーとして収集比較した白血球数とCRP値の上昇は、術中輸血を行った症例群でより高値を示している傾向が見られた。これは、輸血群において多く術後感染症を合併している可能性が示唆されたが、術中出血量が多いことから、単に手術侵襲による炎症が強かったこととの鑑別は困難と思われた。これらの解釈については、より多くの症例集積による解析が好ましく、本研究における過去の症例と他の分担研究施設における症例を含めた解析の結果に譲る。

本年度は、当院における手術症例全体の輸血における、大腸・直腸手術における輸血の現状について比較してみた。腹部外科では、最近、腹腔鏡による手術が普及してきており、大腸・直腸手術においても例外なく普及し、取り入れられてきている。しかし、腹腔鏡手術は出血が少なく輸血を行うことがほとんどなく、手術操作による侵襲も少ないことから、開腹手術を行った症例との比較の対象から除外した。また、他の手術では、自己血輸血が取り入れられてきており、輸血を必要とする手術患者における35.6%に、また、手術中輸血の20.4%を占めていた。ところが、一般・消化器外科手術では1例も自己血輸血が行われておらず、消化管出血の影響や、貯血期間が設けにくい等のリスクが障害となっていると想像される。しかし、大腸・直腸手術の81.9%は無輸血で行われており、無輸血手術に対する努力が徐々に実を結んできていると思われる。

平成14年12月から平成15年12月までの13ヶ月間の即時型副作用の実態を集計して解析したが、即時型副作用の報告のあった111件の内容は、赤血球製剤(赤血球M・A・P)使用による副作用が16件(内訳:14.4%、発生率:0.30%)、新鮮凍結血漿使用による副作用が22件(19.8%、0.22%)、濃厚血小板使用による副作用が73件(65.8%、

3.58%)と、血小板製剤による輸血副作用が多かった。血小板輸血は全例ともに白血球除去フィルターをベッドサイドで使用しており、さらに、血液センターから供給された時点で白血球数は1,000個/mm³以下になっていた。このことから、これらの輸血副作用は混入白血球の輸注による副作用とは考えにくかった。

本年度の輸血副作用の、各製剤毎の発生率や、副作用の症状、及び程度の分布や発生率は、昨年度に集計した173件のそれと近似した内容であった。それぞれの副作用は担当医の自発的な報告に依る影響は受けていると思われるものの、輸血実施記録に設けた輸血副作用記録による副作用モニターは、かなりの程度で輸血副作用の実体を反映していると想像された。血液センターへ報告された副作用の集計結果に比較すると、軽度の副作用が多いものの、発生数ははるかに多く、副作用モニターの必要性を改めて示唆していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

予定している

H. 知的所有権の取得状況

とくになし。

表1. 平成15年における大腸・直腸癌手術例の概要

調査期間：平成15年1月～平成15年12月

	全体	n	輸血群	n	非輸血群	n
性	(男/女)	44/39	7/8	15	36/31	68
年齢	(平均)	62.4	61.9	15	62.5	68
妊娠歴	(有/無し)	38/45	8/7	15	30/38	68
輸血歴	(有/無し)	2	0	15	2	68
術前ヘモグロビン	(平均)	11.8	11.9		11.7	
術中輸血量	(平均単位数)		3.7	15	0	68
白血球数 (術後1-4日)	(平均)	10180	11780	15	9827	68
白血球数 (術後5-9日)	(平均)	7282	9113	15	6839	62
白血球数 (術後9-14日)	(平均)	7859	9754	13	7346	48
CRP (術後1-4日)	(平均)	11.5	13.6	15	11.0	68
CRP (術後5-9日)	(平均)	3.7	4.9	15	3.3	57
CRP (術後9-14日)	(平均)	3.1	4.7	13	3.1	39

表2. 平成15年における手術時輸血患者数

(平成15年1月-12月)

対象疾患・診療科	輸血種類		自己血単独	自己・同種血併用	同種血単独	合計
	自己血単独	同種血併用				
整形外科	140	2	140	2	35	177
心臓・大血管外科	6	1	6	1	66	73
一般・消化器外科	0	0	0	0	121	121
脳神経外科	1	0	1	0	29	30
産婦人科	8	2	8	2	35	45
泌尿器科	37	6	37	6	19	62
形成・皮膚科	1	0	1	0	1	2
耳鼻咽喉科	0	0	0	0	39	39
口腔外科	0	0	0	0	10	10
その他の手術	2	0	2	0	47	49
骨髄移植ドナー	16	0	16	0	0	16
合計	211	11	211	11	402	624

自己血採血患者実数：254名

表3. 平成15年における手術時輸血量(単位数)

(平成15年1月-12月)

対象疾患・診療科	輸血種類	自己血単独	自己・同種血併用		同種血単独	合計
			自己血	同種値		
整形外科		575	4	2	127	708
心臓・大血管外科		30	2	5	1104	1141
一般・消化器外科		0	0	0	688	688
脳神経外科		4	0	0	187	191
産婦人科		24	4	11	256	295
泌尿器科		158	15	19	102	294
形成・皮膚科		6	0	0	4	10
耳鼻咽喉科		0	0	0	332	332
口腔外科		0	0	0	34	34
その他の手術		8	0	0	359	367
骨髄移植ドナー		0	0	0	0	0
合計		805	25	37	3193	4060

自己血採血総件数：557件

表4. 平成15年における輸血総量（単位数）

	全血	赤血球輸血	濃厚血小板	新鮮凍結血漿	合計
総使用量	0	9569	19562	20269	49400

表 5. 非溶血性輸血副作用の発生状況

(平成 14 年 12 月 - 平成 15 年 12 月)

製剤種	副作用の程度	使用製剤数	発生件数	発生率(%)	内訳(%)	
MAP加赤血球製剤	軽度副作用	5313	3	0.3	14.4	
	中等度副作用		11			2.7
	重度副作用		2			9.9
						1.8
新鮮凍結血漿	軽度副作用	9893	22	0.22	19.8	
	中等度副作用		5			4.5
	重度副作用		16			14.4
			1			0.9
濃厚血小板製剤	軽度副作用	2041	73	3.58	65.8	
	中等度副作用		21			18.9
	重度副作用		50			45
			2			1.8

(血小板製剤の白血球数は何れも1000/cmm以下)