

表6. 輸血副作用の内容と製剤種別発生数

(平成14年12月-平成15年12月)

輸血副作用 重症度 症状		製剤種	MAP加赤血球	新鮮凍結血漿	濃厚血小板
軽度	皮疹・掻痒	3	5	5	21
		11	16	5	21
中等度	皮疹・掻痒 嘔気・嘔吐 悪寒戦慄 気分不快	2(1)	11(3)	11(3)	43
		3(2)	3(2)	3(2)	2
		1	1	1	1
		5	5	2	3
重度	眼瞼浮腫・結膜充血 頭痛 動悸 咳 腹痛 呼吸困難 血圧低下 喘鳴 酸素分圧低下	2	1	1	2
		1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
		1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
		2	1	2	2
		1	1	1	1
		1	1	1	1
		1	1	1	1

(括弧内は輸血中止例)

平成 15 年度 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)

血液白血球除去技術の臨床評価：前方視的検討

分担研究報告書

非白血球除去血輸血療法における術後合併症と輸血副作用の調査

および微量白血球数の算定に関する基礎的研究

分担研究者 比留間潔 (都立駒込病院 輸血科)

研究協力者 奥山美樹、今井英則、國友由起子、石井加世 (都立駒込病院 輸血科)

#### 研究要旨

【目的】 保存前白血球除去 (PreSLR; prestorage leukocyte reduction) の有効性を検証する目的で、PreSLR が導入されていない現時点で、輸血を受けた大腸、直腸癌手術症例の術後感染症などの合併症を調査し、さらに、当院における全輸血患者の急性の輸血副作用を把握する。PreSLR 導入後の輸血合併症および副作用と比較することで白血球除去の効果を検証することができるものと考えられる。また、PreSLR の導入に関しては精度管理のために微量白血球の算定が必要になる。近年、微量白血球算定に特化された機器、LD-2000 system が開発されたが、今回、LD-2000 system を使用する機会を得たため、フローサイトメトリー法と比較し、性能を評価する。

【方法】 1. 平成 14 年 1 月から 11 月までの大腸、直腸癌手術症例を対象に患者背景、輸血量、出血量、術後感染症などを調査し、輸血の有無による合併症発生の差異を検討した。なお、全例において白血球除去血液製剤は使用されていない。2. 当院における輸血患者全ての急性輸血副作用を報告する体制を構築し、副作用を調査した。なお、この場合、内科的疾患においてはベッドサイドの白血球除去が行われている。3. 白血球除去血液を作成し、LD-2000 system (興和、LD 法と略す)、およびフローサイトメトリー法 (FCM 法) として LeucoCOUNT Kit (Becton Dickinson) を用い、白血球を算定し比較した。

【結果および考察】 1. 登録された大腸、直腸癌手術症例は 112 例であった。全て白血球除去フィルターのみならず微小凝集塊除去フィルターも使用されていなかった。赤血球輸血例は 23 例 (20.5%) で、出血量と輸血量はよく相関した ( $r^2=0.753$ )。輸血群は無輸血群に比較し、術後 1~4 日の白血球数が有意に高く、術後 1~4 日、5~9 日の体温も有意に高かった。また、術後手術部位感染の発生率が輸血群で有意に高かった。これは、昨年度の報告とほぼ同様であり、大腸、直腸癌手術症例の術後感染症は輸血群で明らかに高い可能性が認められた。PreSLR が導入された後に同様の調査を行うことで、白血球除去血液の安全性が評価できる可能性が示された。2. 輸血 1 回あたりの副作用報告数は赤血球濃厚液 (RC-MAP) で 0.65%、血小板濃厚液 (PC) で 3.77%、新鮮凍結血漿 (FFP) で 0.37%と一般の報告に比較し高率であった。輸血副作用は積極的に報告する体制を築かないと、十分把握できないことが示された。3. 白血球濃度の稀釈列を測定した場合、予測値と実測値との相関は、LD 法で  $r^2=0.980$ 、FCM 法で  $r^2=1.000$ 、LD 法と FCM 法の相関は  $r^2=0.974$  と良好であった。白血球除去フィルターで濾過した RC-MAP 73 製剤を測定したところ、LD 法と FCM 法の相関は  $r^2=0.54$  で、いずれも、1 バッグあたりの白血球数は  $1 \times 10^6$  未満であった。LD 法では、検体 1 本当たりの測定時間は調整を含め 3 分間で測定でき、FCM 法に比較し個人の技術による差異が少ない点で優れていると思われた。

## A. 目的

輸血用血液中の白血球による種々の有害事象（保存障害、免疫性副作用、感染性副作用など）は周知され、これらの有害事象を予防するために、白血球除去血液が広く応用されるようになってきた。欧米では、多くの国で保存前白血球除去（PreSLR; prestorage leukocyte reduction）が導入され、あるいは、導入されつつある。この場合、輸血を受ける患者、全てに白血球除去輸血用血液が供給されることになるため、universal leukocyte reduction (ULR) と呼ばれ、輸血用血液の安全性向上、品質向上のための有効な手段と認識されつつある。

我が国でも日本赤十字社が、血小板濃厚液（PC）は平成 16 年 7 月から、MAP 液加赤血球濃厚液（RC-MAP）、新鮮凍結血漿（FFP）に関しても順次、PreSLR を導入することを決定した。新たな技術は一定の費用と労力を要するため、また、新たな問題が生じる可能性があるため、その効果と安全性を検証することは、よりよい輸血療法を確立するために重要である。白血球除去により、同種免疫反応による種々の副作用や細菌感染が減少することが予想されるが、PreSLR の効果を検証するためには、導入されていない現在での輸血

副作用を正確に把握し、導入後の輸血副作用の発症率と比較することが有力な方法となる。

昨年度は一定の頻度で輸血が必要となる対象疾患として大腸癌、直腸癌の手術例を調査対象として、輸血の有無と感染症の発症率を調査した。当院における登録数は 162 例でそのうち、輸血が必要であった症例は 30 例であった。その結果、輸血群は無輸血群に比較し、有意に術後の体温が高く、白血球数と CRP が高いことが判明した。また、術後の病巣感染と尿路感染の発症率も輸血群で有意に高かった。PreSLR 導入後にこれらの、輸血群で高い合併症がどのように変化することを調査することで、PreSLR の有効性を評価できるものと思われた。本年度も引き続き、大腸癌、直腸癌の手術例を対象に同様の調査を行い、再現性ある結果が得られるか否かを検討した。

また、本年度は当院における輸血症例全例の急性輸血副作用を調査する体制を築き、現時点における輸血副作用の把握を試みた。PreSLR 導入前後の副作用発症率を比較することで PreSLR の有効性を評価できるものと考えられる。

一方、PreSLR 導入のためには、輸血用血液を白血球除去フィルターで濾過する場合や、成分分離装置で白

血球の少ない PC あるいは FFP を作成する場合、その白血球数を確認する必要がある。我が国においては厚生労働省が白血球除去の基準を「1 バッグあたり  $1 \times 10^6$  以下」と定めており、白血球除去の精度管理を行う必要がある。この基準では輸血用血液の白血球濃度は  $5 \sim 10 / \mu\text{L}$  となり、通常の方法では正確に測定できないほどの微量である。微量白血球数の算定はこれまで、ナジェット法とフローサイトメトリー (FCM) 法で行われてきたが、労力や時間がかかり、大量検体の処理に課題が残っている。また、作業者の技術による差異が生じやすいなどの問題が指摘されている。今回、我々は微量白血球数算定用に特化され開発された計測装置、LD-2000 system を使用する機会を得たのでその性能を報告する。

## B. 方法

### 1. 大腸、直腸癌手術症例の輸血合併症の調査

平成 15 年 1 月より平成 15 年 11 月まで、当院で手術が行われた大腸、直腸癌の連続症例を登録し、輸血量、患者背景、合併症などを調査した。特に白血球数、CRP、体温、局所の感染症の有無などを調査し、術後感染症の発生頻度を調べた。赤血球輸血群と無輸血群に分け、術後感染症

の頻度を比較した。両群の比較に関しては Student's t-test、Welch's t-test および Fisher's exact test で検定した。

### 2. 急性輸血副作用の把握体制の確立

当院では平成12年10月より、輸血用血液の輸血後24時間以内の副作用を把握するために以下の体制を築いた。

輸血科からの出庫時、全血液製剤について、交差試験適合票と副作用記入票 (表1) を添付する。

輸血終了後は、医師または看護師が副作用記入票に必要事項を記入の上、速やかに (ほぼ24時間以内) 輸血科に返却する。

輸血科では血液製剤の保管管理システムに副作用発生の有無を入力し、使用確認を行う。

返却のない製剤に関しては、翌日に電話で催促し、紛失などで返却できない場合は、その場で副作用の有無と内容を確認する。このため、把握率はほぼ100%である。

今回は平成 12 年 10 月から平成 13 年 10 月までに報告された副作用をまとめる。

### 3. 白血球微量測定の検討

LD-2000 system (興和) は白血球由来の核酸を propidium iodide に

て蛍光標識し、絶対数を CCD カメラで自動測定する装置である。検体量は FCM で 100  $\mu$ L、LD で 20  $\mu$ L である。FCM 法としては LeucoCOUNT Kit (Becton Dickinson) を用い、製造者の手順に従い測定した。

はじめに、RC-MAP を白血球除去フィルター Leucolab LCG2 (Macopharma 社、フランス) で 2 回濾過した後、健常人 ABO 同型血を添加し、白血球濃度の稀釈列を作成した。これらの稀釈列検体を LD 法と FCM 法で測定し、比較した。

次に、実際に種々の白血球除去フィルターで濾過した白血球除去 RC-MAP を作成し、LD 法と FCM 法で測定し、相関性を検討した。なお RC-MAP は東京都血液センターより研究用として譲渡していただいた。

## C. 結果

### 1. 大腸、直腸癌手術症例の輸血合併症の調査

112 症例が登録され、その背景を表 2 に示した。平均年齢 64.7 歳 (範囲 37-90 歳)、男性 62 女性 60 例であった。術前の合併症としては糖尿病 12.5% の頻度が高かった。疾患部位は直腸が最も多く 46 例、うち直腸前方切除が 14 (12.5%)、直腸低位前方切除が 20 (17.9%) であった。

23 例 (20.5%) に赤血球 (RC-MAP)

輸血が行われ、全例において白血球除去フィルターも微小凝集塊除去フィルターも用いられていなかった (表 3)。これら輸血例における、輸血単位数は RC-MAP 7.3  $\pm$  6.8 単位、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma; FFP) 8.6  $\pm$  3.0 単位で、血小板濃厚液 (platelet concentrate; PC) は全く使用されていなかった。

赤血球輸血群と無輸血群の特徴を表 4 にまとめた。両群で年齢、性差、術前ヘモグロビン (Hb) 値の差はなかった。出血量は輸血群で平均 1969.8 mL、無輸血群で平均 343.2 mL と、当然ではあるが、明らかに出血量が多い場合に輸血が行われていた。また、輸血群における出血量と赤血球輸血単位数には有意な正の相関 ( $r^2=0.753$ ) を認めた。

術後感染症の指標として術後の手術部感染発症率、尿路感染発症率、白血球数、CRP、および体温の差を調査した。術後尿路感染発症率は両群で差がなかったが、手術部感染発症率は輸血群で有意に高かった。

術後の白血球数は、術後 1~4 日で輸血群 12234  $\pm$  3821 /  $\mu$ L、無輸血群 10367  $\pm$  3258 /  $\mu$ L と輸血群で有意 ( $p=0.02$ ) に高かった (図 1A)。術後 CRP 値は輸血群で高い傾向があったが有意差はなかった (図 1B)。また、術後の体温は術後 1~4 日で、輸

血群 38.2±0.5°C、無輸血群 37.9±0.5°C、術後 5~9 日で輸血群 37.6±0.8°C、無輸血群 37.2±0.5°Cと輸血群で有意に高かった (図 1C)。術後入院期間 (表 4) は、輸血群で 36.9±21.3 日、無輸血群で 25.6±14.9 日と、前者で有意に長かった。以上の結果から、輸血群で有意に感染症の発症率が高い事実が確認された。

## 2. 輸血副作用報告の解析

平成 12 年 10 月から平成 13 年 10 月の期間に輸血された血液製剤は、RC-MAP 7374 本 (61%)、PC 3370 本 (28%)、FFP 1365 本 (11%) であった。また、輸血実患者数は RC-MAP 1107 人 (67%)、PC 326 本 (20%)、FFP 218 本 (13%) であった (図 2)。1 本の輸血あたりの副作用報告数は、RC-MAP 48 件、PC 127 件、FFP 5 件であり、副作用発生率は、それぞれ、0.65%、3.77%、0.37% であった (図 2)。特に、PC では 100 回の輸血で 3.77 回という高率で何らかの副作用が発生していることが判明した。

血液製剤の種類別に副作用の内容をまとめ、図 3 に示した。全体では皮膚症状が最も多く、その次に発熱反応が多かった。PC の副作用では大半が皮膚症状であり、RC-MAP では発熱反応が最も多かった。

## 3. 微量白血球数測定

件常人の ACD-A 添加全血に、白血球除去フィルター Leucolab LCG2 (Macopharma 社) で 2 回濾過した ABO 血液型同型 RC-MAP を混合し、白血球濃度希釈列 (4 倍づつ) を作成した。その、代表的な実験結果を図 4 に示す。この実験では、白血球濃度希釈列 8 検体の予想白血球数はそれぞれ、83、21、5、1.3、0.08、0.02、0 (/μL) である。それぞれの検体を LD 法および FCM 法で測定した。LD 法 (図 4A)、FCM 法 (図 4B) の測定結果と予測値の相関は、それぞれ、 $r^2=0.98$ 、 $r^2=1.00$  と極めて良好であった。両者を比較すると白血球濃度が 1/μL 未満では、LD 法の方がばらつくことが明らかになったが (図 4C)、両者の相関も  $r^2=0.974$  と極めて良好であった。

次に白血球除去フィルターで濾過した RC-MAP 73 製剤を LD 法と FCM 法で測定した結果を表 5 および図 5 に示す。全製剤の白血球濃度およびバッグあたりの白血球数換算値は、LD 法が FCM 法より低く算定する傾向があった。ただし、PreSLR の基準が  $1 \times 10^6$ /バッグ以下であるところ、表 5 および図 5 に示した結果はこれより、1/10 以下の値である。

## D. 考察

### 1. 大腸、直腸癌手術症例の輸血合併症

今年度の調査では大腸、直腸癌 112 症例のうち 20.5%で赤血球輸血が行われていた。輸血群と無輸血群を比較したところ術後の体温、白血球数は明らかに輸血群で高く、輸血群での感染症発症率が高い可能性があることが明らかになった。実際に手術部感染の発症率は輸血群で高かったが、輸血群ではより侵襲が大きい可能性があるため、感染症の発症要因が輸血のみと判断することはできない。当然ながら輸血量と出血量がよく相関していたことより、感染症の発症率は出血量の多寡で規定されると言ってもよい。

従来から同種血輸血による免疫修飾すなわち transfusion related immune modulation (TRIM)により術後の感染症が高率になるとする仮説がある。この原因としては、輸血による何らかの同種免疫反応が考慮され、白血球除去で予防できる可能性も指摘されている。昨年度に引き続き、今年度の調査結果から、原因は特定されなくとも、輸血群で明らかに感染症が発症しやすいという事実が得られたことは、今後、TRIMの原因を追求するために意義あることと考える。すなわち、PreSLRが導入

された後に同様の調査を行うことで、その感染症発症率が減少すれば、TRIMの原因として白血球による同種免疫応答による可能性が高くなり、白血球除去輸血の有用性が明らかになることと思われた。

### 2. 急性輸血副作用報告の解析

これまで、輸血副作用は医療機関から自発的に日本赤十字社血液センターや厚生労働省に報告されてきた。日本赤十字社血液センターの2001年の報告によると血液製剤別の輸血副作用の発症頻度はRC 0.11%、PC 0.07%、FFP 0.01%である(表6)。今回の当院の輸血副作用発症率は日赤の報告に比べ37~65倍、高い頻度である。フランスでは国家として全輸血患者の副作用を監視する体制が確立しており、その報告では1997~1998の調査結果で、RC 0.171%、PC 0.402%、FFP 0.034%であった。この値も日本赤十字社血液センターの報告に比し3.7~17.1倍高い。この、3者を比較すると、当院で行っている方法は最も直接的に輸血後の調査を行い回収率が高いものと考えられる。したがって、輸血の副作用は積極的に把握しないと見逃されている可能性があるものと考えられた。

また、今回の検討では副作用の内容として、皮膚症状と発熱反応が大

半を占め、これらは、いずれも同種免疫反応が深く関与している可能性が考慮される副作用である。したがって、PreSLRが導入された後の、副作用を解析することで白血球除去の効果、有用性が評価できるものと思われる。

### 3. 微量白血球数測定法の検討

微量白血球数測定はPreSLRの品質管理のために重要である。血液センターでは大量の検体を測定しなければならないので、性能、処理速度、操作性、客観性が求められる。今回、検討したLD 2000 systemはFCM法と比較し、 $1/\mu\text{L}$ 以下の濃度ではばらつく傾向があったが、精度管理に必要な $10/\mu\text{L}$ 以上ではFCMとの相関は良好であった。一般にFCM法はFCM機器の操作および解析に一定の技術と経験を要し、作業による差異が生じやすいが、LD-2000 systemはピペティング以外は個人の手技に依存しないので、より客観性の高い成績が得られるものと思われた。

### E. まとめ

1. 当院の大腸、直腸癌手術例 112 例の解析で、輸血群では無輸血群と比較し明らかに感染症の発症率が高かった。全例で白血球除去および微小凝集塊除去操作は行われておらず、

PreSLR が導入された後の調査対象症例として有意義と思われた。

2. 当院では輸血症例全例から積極的に輸血副作用報告を得る体制を築いた。このような輸血副作用全例調査により、始めて、輸血副作用が正確に把握できるものと考えられた。同種白血球が原因の一部とされる皮膚症状と非溶血性発熱反応が大半を占め、PreSLR 導入後の変化をみることで、PreSLR の有用性が評価できる可能性が示された。

3. PreSLR の精度管理のための白血球微量測定法として LD-2000 system は有用性が極めて高いものと思われた。

### F. 業績

#### 1. 論文発表

比留間潔：貯血式自己血輸血の品質向上への課題．自己血輸血実施上のマネジメント．医薬ジャーナル．122-126, 2003.

比留間潔：輸血用血液の安全対策 保存前白血球除去の意義と問題点．臨床病理刊行会編集、輸血医学・輸血医療の最前線 血液製剤の安全対策の現状と将来展望、23-37, 2002.



## 2.学会発表

比留間潔：自己白血球の問題点-。第23回 日本アフェレシス学会 学術大会 シンポジウム、2003、東京。

比留間潔：輸血用血液の保存前白血球除去。第26回日本医学会総会、2003、福岡。

比留間潔：細菌感染性輸血副作用とその対策。第40回 関東甲信地区医学検査学会、2003、横浜。

比留間潔：自己血の白血球除去について。第16回 日本自己血輸血学会学術総会、2003、東京。

比留間潔：自己血輸血における白血球除去の意義。第7回 日本アフェレシス学会 中部地方会。特別講演、2003、名古屋。

## H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 副作用記入票（適合票の一部）

輸血実施後、速やかに輸血科へ返却			
輸血実施日	年	月	日
実施せず	副作用・有害事象		1.無 2.有
＜副作用の症状に○を付けて下さい＞			
輸血用血液の不良	1.凝集塊 2.閉塞 3.他（ ）		
全身症状	4.倦怠感 5.不安感 6.頭痛 7.腰痛		
発熱反応	8.熱感 9.悪寒戦慄 10.発熱（ °C）		
皮膚症状	11.搔痒感 12.蕁麻疹 13.発疹 14.出血斑		
循環不全	15.顔面蒼白 16.心悸亢進 17.血圧低下		
	18.尿量低下 19.ショック 20.心不全		
	21.呼吸困難 22.喘鳴 23.咳 24.肺水腫		
消化器症状	25.悪心嘔吐 26.腹痛 27.下痢		
溶血反応	28.血管痛 29.血尿 30.腹部圧迫感		
その他	31.（ ）		
白血球除去フィルター使用	1.無		2.有
副作用発生時間	輸血開始後	時間	分
報告日時	月	日	時 報告者

表 2. 患者背景

症例数	112	
年齢	64.7±10.1 (37- 90)	
性別 (男/女)	62/ 60	
術前ヘモグロビン (g/ dL)	12.4±2.1 (7.4- 16.4)	
術前合併症 例数(%)	高血圧	6 (5.4)
	糖尿病	14 (12.5)
	腎疾患	1 (0.9)
	肝疾患	1 (0.9)
	心疾患	8 (7.1)
	他の悪性疾患	1 (0.9)
	感染症	2 (1.8)
	輸血歴	6 (5.4)
	術前ヘモグロビン	2 (1.8)
	術式 例数(%)	上行結腸切除
横行結腸切除		7 (6.3)
下行結腸切除		6 (5.4)
S字結腸切除		37 (33.0)
右結腸切除		12 (10.7)
左結腸切除		1 (0.9)
結腸全摘		2 (1.8)
直腸前方切除		14 (12.5)
直腸低位前方切除		20 (17.9)
直腸腹式会陰切斷術		8 (7.1)
直腸マイルズ		4 (3.6)

表 3. 輸血の内容

輸血	例数(%)	白血球除去	単位数 m±SD (min- max)
RC- MAP	23 (20.5)	なし	7.3±6.8 (2- 27)
FFP	7 (6.3)	なし	8.6±3.0 (6- 14)
PC	0 (0)	なし	0
なし	89 (79.5)	-	-

表 4. 輸血群と無輸血群における感染症の頻度と術後入院期間の比較

	赤血球輸血あり	赤血球輸血なし	P*
n	23	89	
年齢	67.0±7.7 (57- 84)	64.1±10.6 (37- 89)	NS
男/女	13/ 10	49/ 40	NS
術前 Hb (g/ dL)	12.1±2.4 (7.4- 15.8)	12.6±2.0 (8- 88)	NS
輸血単位数	7.3±6.8 (2- 27)	0±0 (0- 0)	<0.000001
出血量	1969.8±1739.6 (210- 8000)	343.2±395.5 (10- 2050.0)	<0.0002
手術部感染	6 (26.1 %)	9 (10.1 %)	0.04
術前抗生物質	1 (0.9 %)	2 (1.8 %)	NS
術後抗生物質	23 (100 %)	89 (100 %)	NS
尿路感染	0 (0 %)	0 (0 %)	NS
術後入院 期間(日)	36.9±21.3 (0- 95)	25.6±14.9 (0- 88)	0.023

\*NS:p>0.05, not significant

表 5. 白血球除去 RC- MAP に含まれる微量白血球数測定

	LD 法	FCM 法
白血球濃度 (/ μL)	0.19±0.27	0.35±0.50
白血球数 (x10 <sup>6</sup> / bag)	0.09±0.135	0.05±0.08

表6.輸血副作用の発症頻度 (%)

報告者	年	RC	PC	FFP
日赤	2001	0.11	0.07	0.01
フランス	1997- 1998	0.171	0.402	0.034
駒込病院	2002- 2003	0.650	3.77	0.37

図1. 輸血群と無輸血群における術後感染徴候の推移

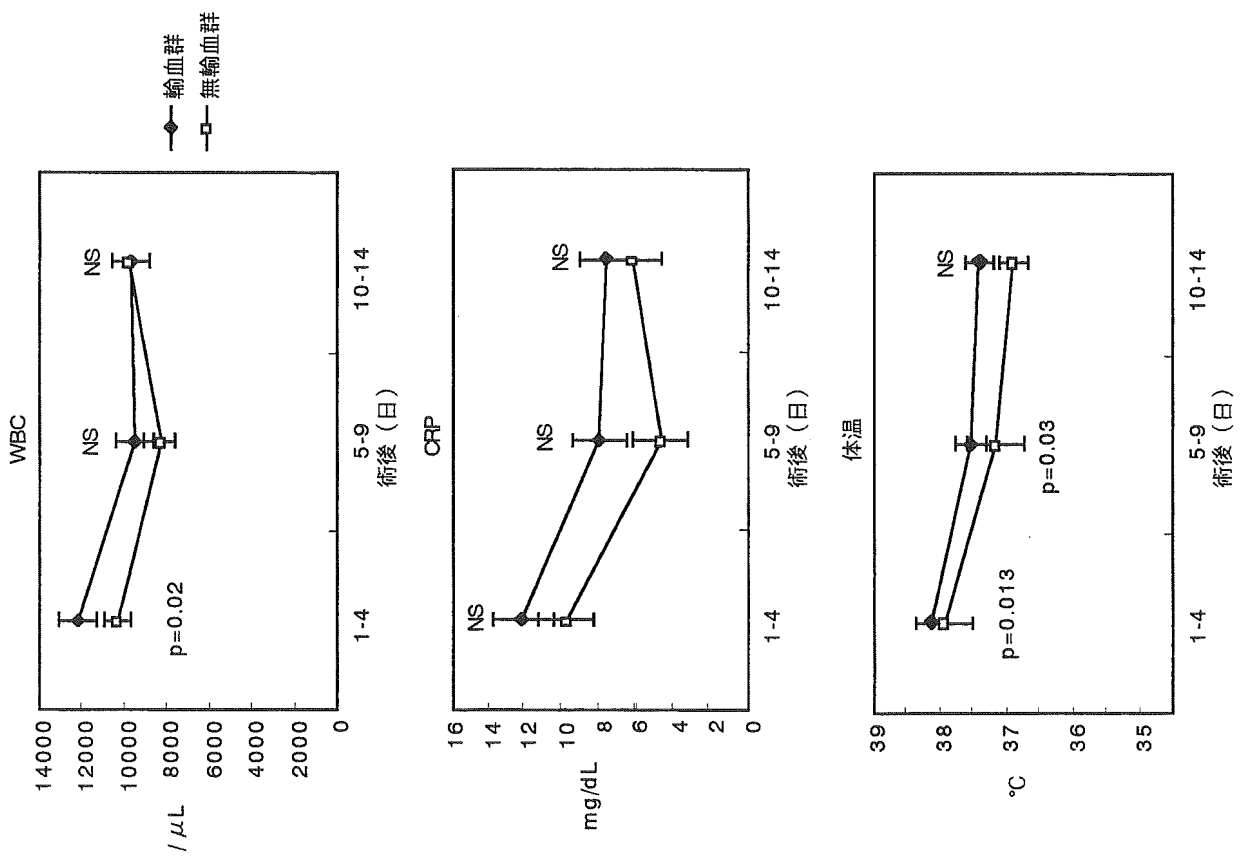


図2. 駒込病院における輸血用血液製剤の使用量と輸血実患者数

期間：2002/10～2003/10

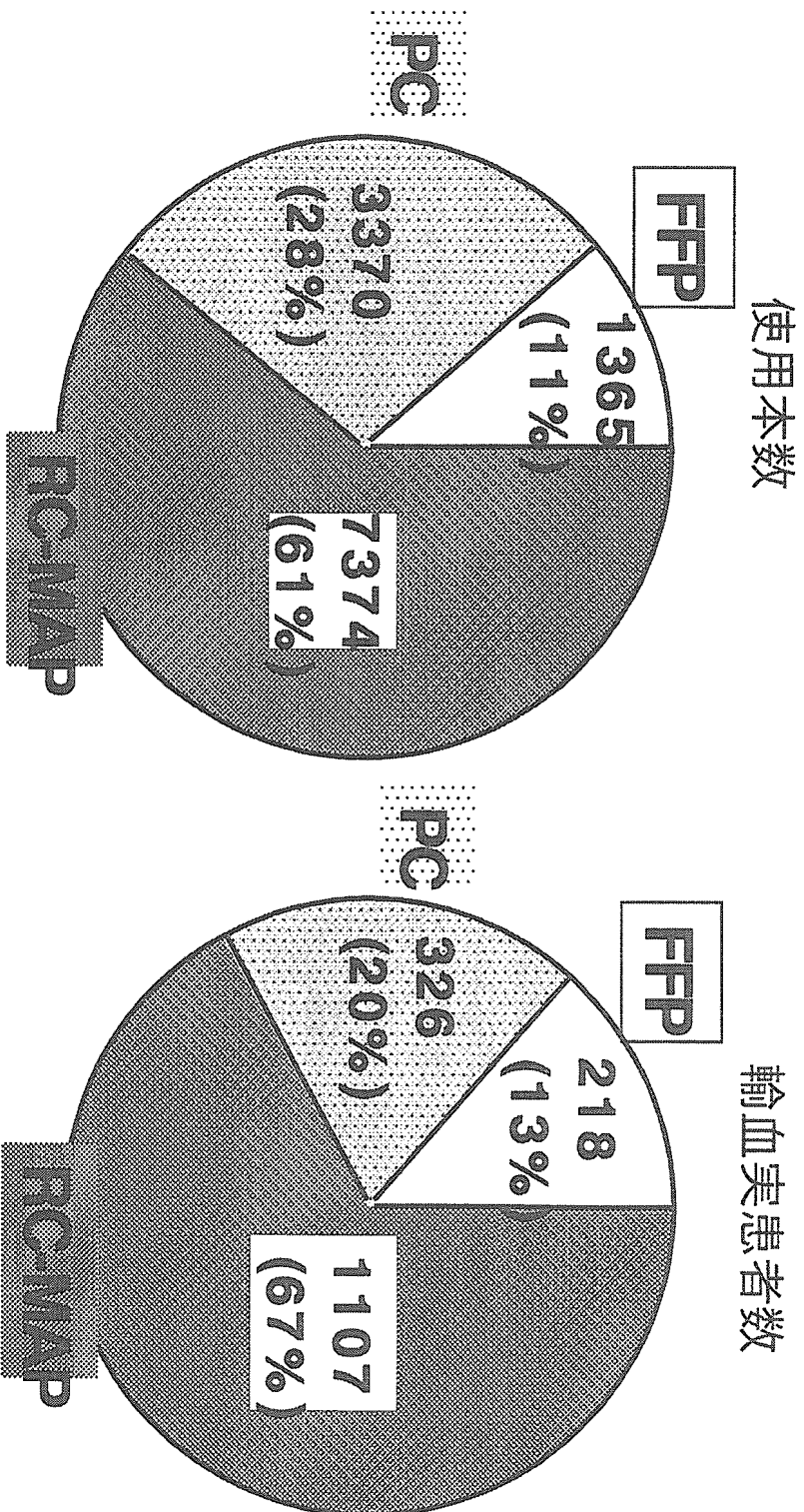


図3. 駒込病院における急性輸血副作用の内容

解析期間：2002/10～2003/10  
 把握率：100%

副作用件数 (%)	RC-MAP:	PC:	FFP:
	48 (0.65%)	127 (3.77%)	5 (0.37%)

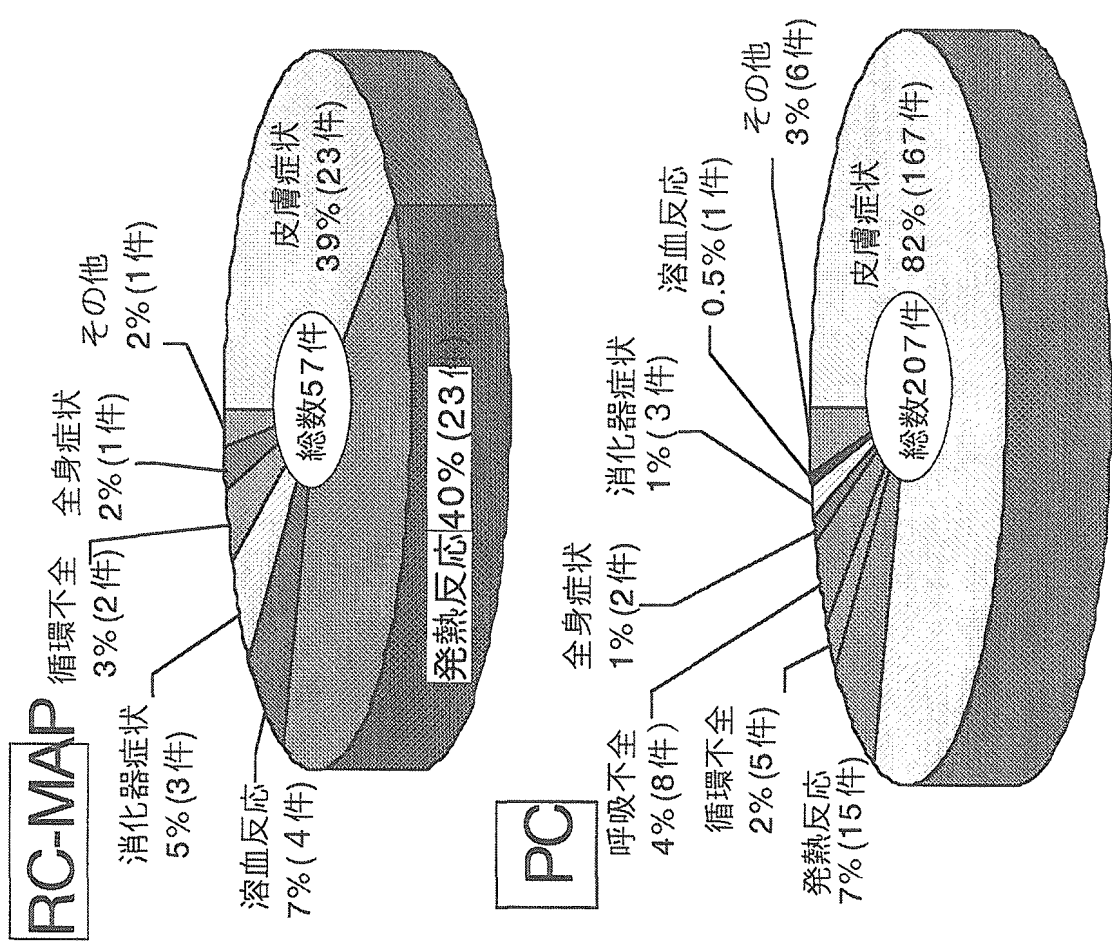


図4. 白血球濃度稀釈列の測定

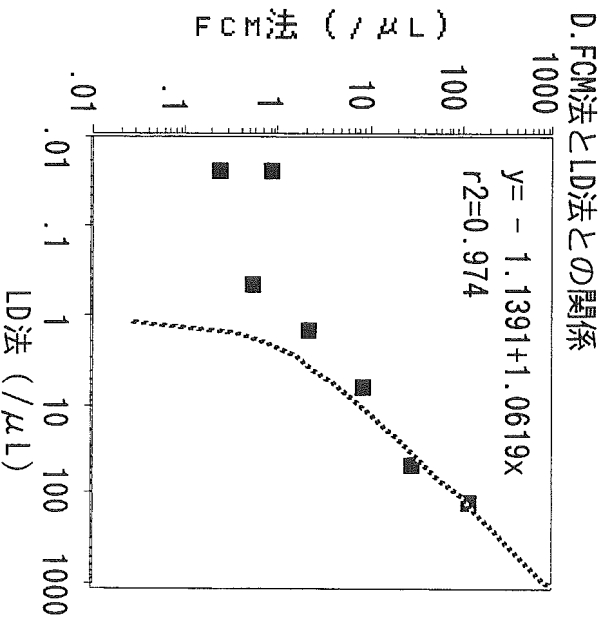
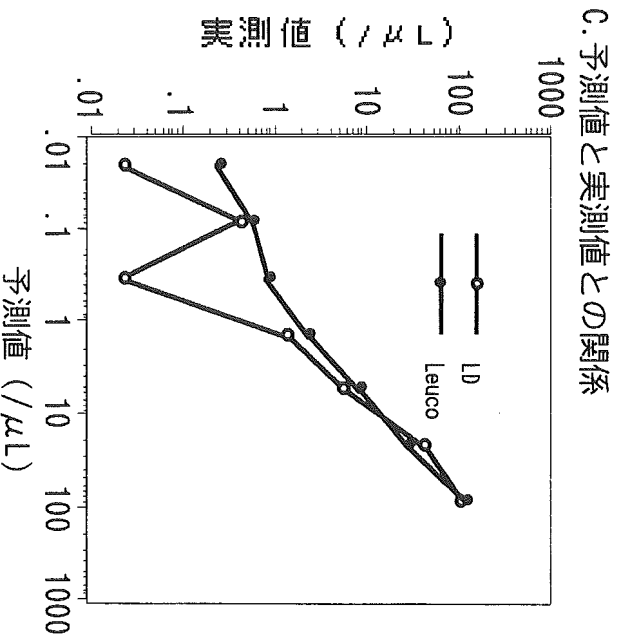
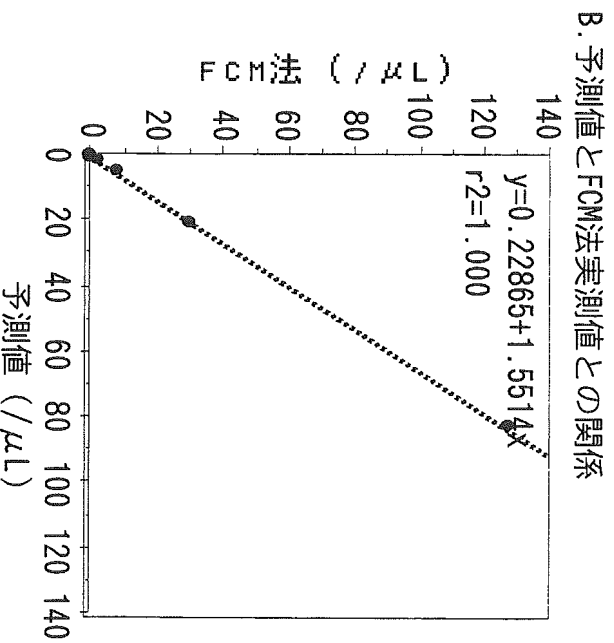
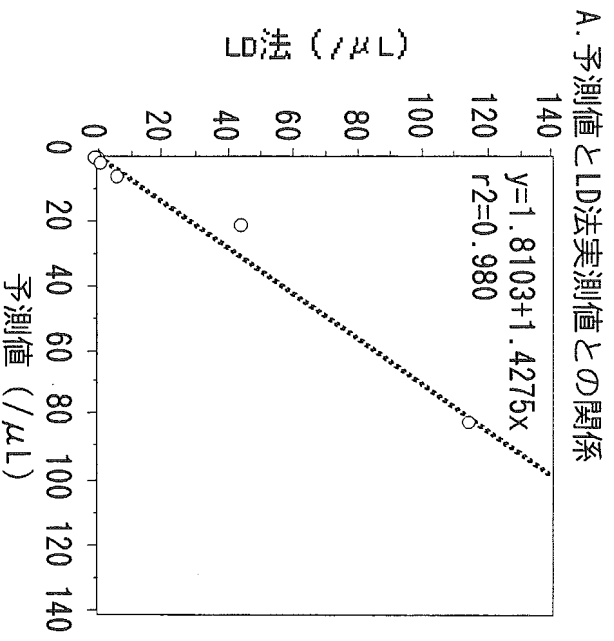
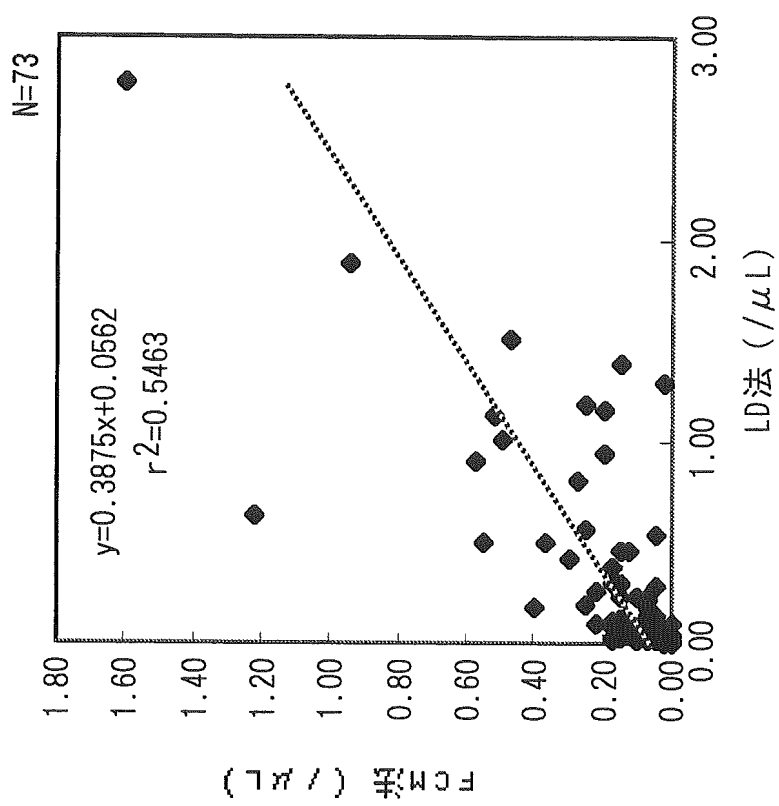




図5. 白血球除去RC-MAPの測定結果



厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

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」に関する研究

分担研究者 田野崎 隆二 国立がんセンター中央病院 厚生労働技官

研究要旨

今年度は、平成 14 年 1 月～12 月の大腸癌手術患者における周術期同種血輸血の当院の現状をさらに解析した。大腸癌全手術患者は 476 例のうち腹腔鏡を含まない通常の初回手術は 325 例で、151 例（46%）に赤血球製剤の輸血がなされた。術中は全例において凝集塊除去フィルターが使用され、輸血の有無にかかわらず多くの患者において術後血清 CRP が早期に一過性に高値となった。術式や病態により輸血量に大きな差があり、白血球除去の意義を明らかにすることが困難であることが示唆された。貯血前白血球除去が今後わが国で導入された後に再度調査をすることが望まれる。

A. 研究目的

今年度は、昨年に引き続き、大腸癌患者における周術期同種血輸血において白血球除去血の有用性を評価することを念頭に、当院での現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

当院における大腸癌患者における周術期同種血輸血の状況を調査した。

C. 研究結果

我々の施設では平成 14 年 1 月～12 月の 1 年間に大腸癌全手術患者は再度確認をしたところ 476 例であった。これらより人工肛門閉鎖術、肝転移の切除、2 回目の手術などを除外すると 385 例の手術が行われた。腹腔鏡下手術はこのうち 56 例で、全例において無輸血であった。

残りの 325 例は、年齢中央値 63 歳（22～89 歳）で、男 194 例、女 131 例で、赤血球製剤（放射線照射 MAP 血）の輸血施行例は 151 例（46%）で、このうち 4 単位使用例が 75 例で 50%をしめた。術中は全例において凝集塊除去フィルターが使用され、術後には白血球除去フィルターが使用され

た。

術後 2 日目頃をピークに血清 CRP 値が 10 mg/dl 以上に上昇したが、その後大半の症例で速やかに軽快し 2 週間以内に退院した。疼痛コントロール目的で大半の症例で鎮痛解熱剤が投与されたために、熱型に関しては比較が困難であった。

C. 考察

今回の多施設での検討では大腸癌手術を対象に検討したが、輸血量の少ない腹腔鏡下での手術件数も多く、術式や病態により輸血量に大きな差があることが判明した。輸血の有無にかかわらず多くの患者において術後血清 CRP が早期に一過性に高値をとる。鎮痛解熱剤投与のために発熱の有無、感染症の有無や程度が明確でなく、比較が困難である印象があった。大半の症例で比較的速やかに軽快退院した。

D. 結論

現時点では白血球除去の意義を明らかにすることは困難であることが示唆されたが、貯血前白血球除去が今後わが国でも施行されることが予定されているので、数年後に再調査をして、短期的な輸

血時の有害事象や長期的予後に関して比較検討することが重要と考えられる。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

Urahama N, Tanosaki R, Kami M, Iijima K, Chizuka A, Kim SW, Horii A, Kojima R, Imataki O, Makimoto A, Mineishi S, Takaue Y. 2003. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) after the infusion of bone marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Transfusion* 43; 1553-1557

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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

—大腸癌周術期における TRIM 効果の解析（多施設共同研究）—

分担研究者 半田誠 慶應義塾大学医学部輸血センター助教授

研究協力者：同輸血センター 石田明、上村知恵

同消化器外科 西堀英樹、渡邊昌彦、北島政樹

研究要旨

欧米では輸血用血液製剤への普遍的白血球除去技術の適用がすでに一般化している。一方、我が国ではこの安全技術の導入の方向性が打ち出されたにもかかわらず、未だに実現化に至っていない。導入推進の根拠となる基礎的データをを得る目的で、輸血による免疫変調(TRIM)効果を検証するための多施設共同研究による前方視臨床研究を行った。

対象は大腸癌の定型的根治手術例で、院内倫理委員会の承認を必要とする共通のプロトコールに基づいて周術期の輸血と感染症や入院期間との関連について、前方視的に解析した。臨床6施設（岩手、福島、埼玉、千葉、都立駒込、慶應）で平成14年1月から平成15年11月までに登録されたのは832例で、内視鏡単独手術例などを除外した解析可能症例は671例であった。その内訳は結腸癌377例、直腸癌294例であった。輸血は150例（22%）に行われ、結腸癌と直腸癌では、それぞれ63例（17%）と87例（30%）で、後者により多く行われた。術後感染症（創部、尿路など）は101例（15%）で認められ、輸血例と無輸血例でそれぞれ33例（22%）と68例（13.1%）とその発生率は前者で有意に（ $p=0.004$ ）高く、結腸癌と直腸癌とでは、後者で有意な差が認められた。術後の白血球数、CRP値、体温の経過も、前2者において輸血群で有意に高かった。また、入院期間も輸血群で有意に長かった。しかし、白血球除去フィルターの利用率が低く、使用の有無での差異は明らかでなく、多変量解析によっても、術中出血量以外に術後感染症に関連した特定の影響因子は赤血球輸血も含め見出すことはできなかった。

欧米で集積された研究結果と類似して、輸血と術後感染症の直接的な因果関係（TRIM効果）を証明できなかった。しかし、本邦初の関連データが得られたことで、平成16年7月より血小板製剤より順次導入される保存前白血球除去技術の臨床的有用性を検証して行くための基礎（施行前）データが構築できた。