

- 20) 安藤高宣, 加藤井久子, 林 恵美, 他: 実患者数に基づいた輸血副作用の頻度. 日本輸血学会誌, 49: 327, 2003.
- 21) SHOT Annual report 2010. Available at: <http://www.shotuk.org>. Manchester, UK.

- 22) Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, et al: Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion*, 44: 16–24, 2004.

THE CURRENT STATUS OF HAEMOVIGILANCE AND ITS USEFULNESS FOR IMPROVING THE QUALITY OF TRANSFUSION PRACTICE IN JAPAN

*Hidefumi Kato*¹⁾ and *Shigeru Takamoto*²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

²⁾Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

Keywords:

Haemovigilance, Transfusion-related adverse reactions, Transfusion practice

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>

脂肪組織由来間葉系幹細胞を利用した細胞療法—現状と展望—

中山 享之 加藤 栄史

間葉系幹細胞 (MSC) は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、間葉系に属する細胞への分化能を有し免疫抑制作用も併せ持つことから再生医療や治療抵抗性免疫疾患に対する臨床応用が期待されている。MSC は、種々の組織から樹立できるが、なかでも脂肪組織は、大量の MSC を含むとともに、そこより樹立した MSC は増殖が速く細胞活性も高いため有望な細胞ソースと考えられている。脂肪組織由来 MSC を利用した基礎研究、前臨床試験は、血行再建、心筋再生、軟部組織修復、尿失禁、抗炎症、免疫療法(組織片対宿主病、腎障害、肝障害、膠原病など)、造血支持療法などの分野で進められており有望な結果が報告されている。また脂肪組織の中には、多能性幹細胞 (Muse : Multilineage-differentiating stress-enduring) が他の組織よりも豊富にあることが判明し注目を集めている。Muse 細胞は、その表面形質から MSC 中に混在していると考えられる。Muse 細胞は、ES 細胞と比べ腫瘍形成能は低いと考えられており、いわゆる山中遺伝子の導入によって効率的に iPS 細胞に変化する。そのため Muse 細胞における研究の進展が期待されている。

キーワード：脂肪組織由来間葉系幹細胞、細胞療法、再生医療、免疫抑制療法

はじめに

間葉系幹細胞 (MSC ; mesenchymal stromal/stem cell) は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、間葉系に属する細胞への分化能をもつとされる細胞であり再生医療への応用が期待されている。また免疫抑制作用を有することも判明し治療抵抗性の免疫疾患に対する細胞療法剤として有望視されている。MSC の研究は、骨髄から樹立したものを中心に行われてきたが、最近になり種々の組織(臍帯血、胎盤、脂肪組織等)から樹立できることが分かってきた。なかでも脂肪組織は、大量の MSC を含むとともに、そこより樹立した MSC は増殖が速いため注目を集めている。脂肪組織は、少し前まで単なるエネルギー貯蔵庫と考えられていたが、さまざまな生理活性物質を産生、放出する内分泌器官であることや、また多能性幹細胞が存在することが近年報告され興味深い組織である。脂肪組織や脂肪組織由来 MSC (ASC ; adipose-derived MSC) を利用した研究報告は、急速に増加しているが、発展の速さのためか包括的な review は少ないのが現状である。そこで本稿では、1. ASC の局在および樹立方法、2. ASC の利点と特徴、3. ASC の基礎的研究成果および臨床応用の実際、4. ASC に混在する多能性幹細胞 MUSE について概説したい。

1. ASC の局在および樹立方法

脂肪組織は、その体積のほとんどを脂肪細胞で占められているがその間隙には血管内皮細胞やペリサイト(血管周皮細胞)、マクロファージ、間葉系幹細胞などが含まれている (Fig. 1)。これらの細胞群 (SVF ; stromal vascular fraction) は、採取した脂肪組織をコラゲナーゼ処理し遠心することにより分離できる。分離した細胞群を培養していくと他の細胞は、死滅するため ASC を樹立することができる (Fig. 2)。

また SVF は、米国 Cytori 社の自動分離濃縮装置 (Celution[®]) を利用して採取することができる¹⁾。瘦身目的の皮下脂肪吸引術のように脂肪を吸引しながら特殊な遠心分離により目的とする細胞を選別する。こうして採取した細胞群は、MSC のほかに血管内皮細胞やペリサイトなども含んでいる。そのため Cytori 社は、細胞群を adipose-derived stem and regenerative cells (ADRCs) と称しており再生に有利であるとしている。

2. ASC の利点と特徴

骨髄中に含まれる MSC (BMSC ; bone marrow-derived MSC) の数は総有核細胞数の 0.001~0.01% と非常に低い割合とされている²⁾。また、確定的ではないが、加齢とともに採取した MSC の増殖スピードが遅くなるとの報告もあり³⁾、骨髄からでは治療に必要な量の

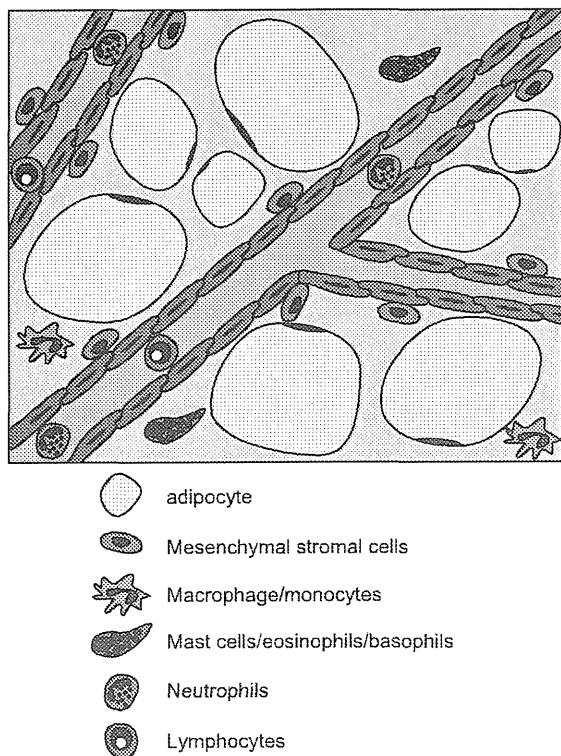


Fig. 1 Localization of MSCs in adipose tissue.

Adipose tissue contains various kinds of cells such as blood cells, endothelial cells and smooth muscle cells in addition to adipocytes. Adipocytes occupy more than 90% of adipose tissue by volume, but no more than 20-30% by number of cells. Adipose tissue is also rich in microvasculature where it adjoins with MSCs.

MSC 樹立が困難となる可能性がある。脂肪組織 1 グラムから約 5×10^6 個の ASC が採取できるとされ、これは同じ量の骨髓組織より 500 倍も多い²⁾。しかも増殖スピードは、BMSC よりも早いので比較的容易に必要な量を確保できる。我々の経験では、数グラムの脂肪組織から $10^6 \sim 10^7$ 個レベルの ASC を数週間で樹立するのは比較的たやすい。これは、皮下脂肪組織がアクセス良好なものと相まって自家の細胞を使った療法を考えるうえで大きな利点である。

瘦身目的の皮下脂肪吸引術が、世界中で行われており、MSC は、抗原性が低いことが報告されていることから⁹⁾安全性が担保された第三者の脂肪組織を臨床利用することが出来ると考えれば、潜在的に大量の細胞ソースが存在していることになる。

ASC の形態は、線維芽細胞様であり (Fig. 2) 他組織から樹立された MSC と相違はない。しかしながら表面形質や遺伝子発現においては相違が認められる。例えば BMSC は、細胞表面の CD73, CD90, および CD105 が陽性で、CD14, CD31, CD34, CD45 は陰性とされるが、ASC は、CD34 などが陽性であると報告されて

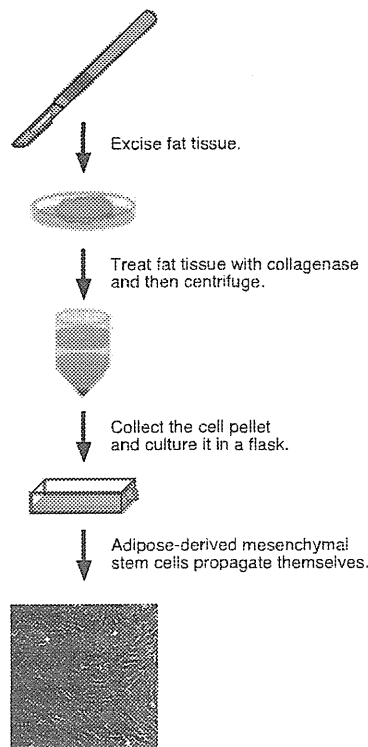


Fig. 2 Schematic presentation of the procedure to establish MSCs from adipose tissue.

Adipose-derived MSCs can be established by a simple method. Subcutaneous or visceral adipose tissue was minced and treated with type I collagenase. The infranatant was centrifuged at low speed and the cellular pellet was plated in a flask. Cells propagate themselves rapidly, exhibiting a neuronal-like morphology.

いる⁹⁾。ASC は、毛細血管の近傍に存在することが明らかとなっており⁶⁾、ペリサイトも CD34 が陽性であるため ASC はペリサイト様形質を有すると判断されている。さらに ASC と BMSC における遺伝子発現の差異を Microarray などで解析した報告もいくつかある^{7,8)}。それらによれば、部分的に異なるようだが、その生理学的な意義は明らかとなっていない。

3. ASC を用いた前臨床研究ならびに基礎的研究成果

3-1 心血管領域

ヒト ASC は、in vitro で血管内皮に分化しヌードマウス下肢虚血モデルに投与すると血行が改善することができることが確認されているため^{9,10)}、臨床応用への期待が高まっている。しかしながら ASC の血管内皮細胞分化効率率は、あまり高くはないため豊富な HGF, VEGF, CXCL12 (SDF-1) などの血管新生因子分泌^{11,12)}の寄与が大きいであろうことを示唆する報告もある¹³⁾。複数の血管新生因子は、相補的、相乗的に働き¹⁴⁾、また投与さ

Table 1 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Cardiovascular Disease

Clinical Trials gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01556022	Minneapolis Heart Institute (USA)	Myocardial Ischemia	ADRCs	Intramyocardial	Recruiting
NCT01211028	University Hospital of Toulouse (France)	log ischemia	ASCs	Intramuscular	Recruiting
NCT01502501	Ageless Regenerative Institute (Mexico)	Non-ischemic congestive heart failure	ADRCs	Intramyocardial and Intravenous	Recruiting
NCT00426868	Texas Heart Institute (USA)	Ischemic heart disease	ADRCs	Intramyocardial	Active, not recruiting
NCT01449032	Rigshospitalet University Hospital (Denmark)	Ischemic heart disease	ASCs	Intramyocardial	Recruiting
NCT01216995	Erasmus University Medical Centrum (Netherlands)	Acute myocardial Infarction	ADRCs	Intracoronary	Not yet recruiting
NCT01663376	Pusan National University Hospital (South Korea)	Leg ischemia	ASCs	Intramuscular	Completed

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ADRCs, adipose-derived stem and regenerative cells.

れた ASC の大半は、主に血管周囲に存在し¹⁵⁾安定発現体として機能することから血管新生因子ではなく細胞自体を投与することも有益と考えられる¹⁶⁾。また ASC は、in vitro で心筋細胞へ分化させることができることも報告されている¹⁷⁾。培養細胞シート貼付¹⁸⁾や心筋内注入¹⁹⁾、経冠動脈注入²⁰⁾にてげっ歯類心筋梗塞モデルへ投与することにより心機能の改善が認められる。そのため複数の前臨床試験が進行中である (Table 1)。

3-2 形成外科領域

疾病、外傷や手術による軟部組織の欠損は、外観上明らかとなるため患者に苦痛をもたらす。そのため組織修復の1つとして脂肪細胞の輸注が以前より施行されていたが、脂肪細胞の低い定着率が問題であった²¹⁾。最近になり脂肪組織と ASC を同時に投与することにより高い定着率が得られることが判明してきた。これは、ASC が分化することに加え血管新生を促すためであろうと考えられている。東京大学医学部附属病院形成外科・美容外科教室の吉村浩太郎医学博士らは、顔面の脂肪萎縮にたいして ASC を併用した脂肪細胞移植 (CAL; cell-assisted lipotransfer) を行っている。3人の患者に投与したところ大きな合併症はなく修復の程度も良好であった²²⁾。同医学博士らは、美容目的の豊胸術もしくは乳房切除後の再建にも CAL を適用しており良好な成績を収めている。合併症は、ほとんどなく患者の満足度も高かったと報告されている²³⁾。現在、鳥取大学でも ARDCs を用いた乳房再建の臨床試験を実施中である²⁴⁾。世界的には、米国 Cytori 社がスポンサーとなって ARDCs を用いた臨床試験 (登録番号: NCT 00616135) がヨーロッパで終了しており、中間解析結果が報告された²⁵⁾。それによれば患者ならびに医師の満足度は、それぞれ 82%、73% にのほり良好であった。またブラジルでは脂肪萎縮に対する臨床試験 (登録番号: NCT00715546) が、韓国では顔面半側萎縮症 (Parry-

Romberg syndrome) に対する臨床試験 (登録番号: NCT 01309061) が施行、終了となっている。他にも乳がんに対する放射線療法後に ARDCs を局所投与して有効であったとの報告がある²⁶⁾。

3-3 整形外科領域

ASC が、骨、軟骨、筋肉に分化することは以前より判明しており、最近ではそのメカニズムも解明されつつある²⁷⁾。そのため遺伝子導入やヒドロキシアパタイトなどの支持体を用いた骨、軟骨分化誘導研究 (現時点では動物実験レベルである) が、盛んに行われている²⁸⁾。ヒトで施行中の臨床試験は、変形性関節症に対し関節腔内に ASC を輸注するものが2つある (Table 2)。また ASC のもつ免疫抑制効果を期待して、治療抵抗性の関節リウマチ患者に全身投与するという臨床試験も行われている (Table 2)。他にケースレポートであるが、頭部外傷による骨欠損に対し ASC とフィブリン糊を欠損部に投与し修復に有効であった報告がある²⁹⁾。

3-4 腎・泌尿器領域

ASC は、急性腎障害に対する保護作用も有することが基礎研究として報告されている。葉酸や抗がん剤の一種であるシスプラチン投与によってラットに急性腎障害を発生させ腎皮質領域に直接 ASC を投与したところ腎障害が改善されたばかりかその後におこる線維化も抑制された³⁰⁾³¹⁾。

ASC は、尿失禁にたいする細胞療法剤としても有効であるようである。ラットの pelvic nerve を損傷させ、その後に ASC を局所投与したところ尿失禁の程度を示すデータが改善された。組織学的に検討した結果、投与した ASC は、平滑筋の表面マーカーを発現していた³²⁾³³⁾。名古屋大学医学部泌尿器科講座の山本徳則医学博士らは、前立腺摘出術後の尿失禁に悩む患者2例に自己の ASC を局所投与し有効であった pilot study の結果をふまえ、臨床試験を計画中である³⁰⁾。

Table 2 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Orthopaedics

Clinical Trials.gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01585857	University Hospital, Montpellier (France)	Osteoarthritis	ASCs	Intra-articular	Recruiting
NCT01663116	Hospital de la Princesa (Spain)	Rheumatoid arthritis aggravated	ASCs*	Intravenous	Active, not recruiting
NCT01643681	Korea University Anam Hospital (South Korea)	Lumbar intervertebral disc degeneration	ASCs	Intervertebral disc	Recruiting

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ASCs*, allogenic ASCs; ARDCs, adipose-derived stem and regenerative cells.

Table 3 Clinical Trials using ASCs/ARDCs in Gastroenterology

Clinical Trials.gov identifier	Location (country)	Condition	ASCs/ARDCs	Route of administration	Status
NCT01440699	Yeonsei Medical Center (South Korea)	Crohn's fistula	ASCs*	Intralesional	Recruiting
NCT01314092	Seoul Asan Hospital (South Korea)	Crohn's fistula	ASCs	Intralesional	Recruiting
NCT01541579	N/A sponsored by Cellerix Inc.	Crohn's perianal fistula	ASCs*	Intralesional	Not yet open
NCT01548092	Hospital Universitario La Paz (Spain)	Crohn's recto-vaginal fistula	ADRCs	Intralesional	Recruiting

ASCs, adipose-derived mesenchymal stromal cells; ASCs*, allogenic ASCs; ADRCs, adipose-derived stem and regenerative cells; N/A, not available.

3-5 血液疾患領域

BMSCは、骨髄微小環境を構築するソースとなるため造血支持能力があることが以前より知られていた³⁵⁾。そのため幹細胞移植時や化学療法施行後にBMSCを輸注することにより微小環境の再構築が促進され、血液学的回復が早まることが予想される³⁶⁾。しかしながらBMSCは、悪性血液疾患を有する患者は、化学療法のため骨髄が疲弊しておりそよりBMSCを採取することは実際的ではなく、悪性細胞の混入も懸念される。このような観点から我々は、ASCに注目しその造血支持能力について検討した。その結果、マウスおよびヒトASCは、BMSCの代替となるだけでなく、BMSCよりも優れた造血支持能力を有することが明らかとなった^{37,38)}。同様の結果は、フランスのグループにより確認されている³⁹⁾。以上の基礎的研究結果をふまえて、我々は造血幹細胞移植時にASCを併用する臨床試験を計画中である。

今年の5月に米国Osiris社が、カナダにて小児におけるステロイド抵抗性急性移植片対宿主病(GVHD)に対する治療薬として、ヒトBMSC製剤(Prochymal[®])の販売承認を取得した⁴⁰⁾。ASCのGVHDに対する効果は、骨髄由来のものと同様であることを示す基礎的研究成果があり⁴¹⁾、実際に治療抵抗性のGVHD症例に投与したところ完全寛解に近い効果をあげたとの報告もある⁴²⁾。しかしながらGVHDに対する細胞療法剤としては、Prochymal[®]が先行しておりASCの臨床応用における可能性は、現時点では不明である。

3-6 消化器疾患領域

ASCは、上述したように組織修復作用を有する。その効果を利用してクローン病による瘻孔形成修復を目的とした臨床試験がいくつか進行中である(Table 3)。ASCのもつ免疫抑制作用を用いて炎症性腸疾患自体をコントロールしようとする基礎研究も行われている。デキストラン硫酸ナトリウムやトリニトロベンゼンスルホン酸惹起による炎症性腸疾患マウスモデルにヒトASCを投与したところ体重減少、下痢、炎症の軽減がみとめられ、その結果として死亡率の改善が得られたとの報告がある^{43)~45)}。今後、ヒトでの臨床試験が期待される。

肝障害に対するASCの効果も基礎研究では確認されている。コンカナバリンAやCCL₄により肝障害を発生させたげっ歯類に、ASCを投与すると血液生化学的、病理学的な改善のみならず生存率の向上につながることを報告されている⁴⁶⁾。またASCを肝細胞に分化可能なことは、報告されており⁴⁷⁾、実際にASCから分化させた肝細胞をヌードマウスに投与したところ正常に機能したとのことである⁴⁸⁾。

4. ASCに混在する多能性幹細胞 MUSE

東北大学細胞組織学分野の出澤真理医学博士らは、成人の皮膚、骨髄、脂肪組織の中に、さまざまな細胞になる能力を持つ多能性幹細胞があることを見いだした。発見の経緯から Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cell と名付けている⁴⁹⁾。MUSEは、間葉系マーカーであるCD105と多能性マーカーである

SSEA (stage-specific embryonic antigen)-3 を用いて分離できることからわかるように MSC 分画中に混在する。MSC は、同じ中胚葉系の骨、軟骨、脂肪ばかりでなく内胚葉系の神経細胞や肝細胞に分化できることが報告されている。また肝硬変や心筋梗塞患者に MSC を投与するとある程度の組織修復が行われるということも判明している。これらの現象は、MSC 中に存在した Muse によって説明出来る可能性がある。実際、マウスの損傷した皮膚や筋肉、肝臓に投与すると組織特異的な分化が認められている。マウス精巣に移植すると、ES 細胞では 8 週間後に腫瘍が形成されたが、Muse 細胞は半年たっても腫瘍化しなかった。そのため腫瘍形成能は、低いと考えられている。つまり再生医療の実現に近づく成果として注目される。しかしながら Muse 細胞にも欠点があり、それは増殖能が低いことである。

異なるヒト組織（骨髄、皮膚、脂肪）由来の Muse 細胞間の比較を行なったところ、脂肪組織が含有率やクラスター形成能が高く、有望なソースである可能性が示されている。

iPS (induced Pluripotent Stem cell) 細胞は、ヒトの線維芽細胞に山中因子として知られる Oct3/4, Sox2, Klf4 および c-Myc を導入することにより得られる⁵⁰⁾。出澤医学博士らは、ヒト線維芽細胞を Muse 細胞とそれ以外の分画に分け山中因子を導入したところ Muse 細胞は、iPS 細胞に変化した非 Muse 細胞分画からは iPS 細胞は得られなかった⁵¹⁾。すでに ASC から iPS 細胞が樹立されやすいことは、報告されており⁵²⁾、脂肪組織に Muse 細胞が多く存在することを考え合わせれば納得のいく発見と言えよう。

Muse 細胞の発見により再生医療研究がますます進歩することを期待したい。

おわりに

前臨床試験結果からみると ASC が、再生や免疫抑制療法に今後一定の役割を果たすことは間違いなさそうである。しかしながら自己のものが良いのか、第三者のもので代替できるのか、もしその場合には薬剤として流通するのか、それとも公的なバンクから払い出されるのか等は、これから輸血細胞療法にかかわる者が、国の指針等を考慮に入れながら慎重に解決していかなばならない問題であると思われる。

文 献

- 1) Cytori 社ホームページ: TECHNOLOGY. <http://www.cytori.com/home.aspx>. (2012 年 11 月現在).
- 2) Ohgushi H, Caplan AI: Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. *J Biomed Mater Res*, 48: 913—927, 1999.
- 3) Mareschi K, Ferrero I, Rustichelli D, et al: Expansion of mesenchymal stem cells isolated from pediatric and adult donor bone marrow. *J Cell Biochem*, 97: 744—754, 2006.
- 4) Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al: Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*, 99: 3838—3843, 2002.
- 5) Zannettino AC, Paton S, Arthur A, et al: Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*, 214: 413—421, 2008.
- 6) Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, et al: A population of multipotent CD 34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*, 102: 77—85, 2008.
- 7) Lee RH, Kim B, Choi I, et al: Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem*, 14: 311—324, 2004.
- 8) Wagner W, Wein F, Seckinger A, et al: Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp Hematol*, 33: 1402—1416, 2005.
- 9) Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, et al: Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*, 109: 656—663, 2004.
- 10) Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, et al: Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*, 110: 349—355, 2004.
- 11) Rehman J, Traktuev D, Li J, et al: Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 109: 1292—1298, 2004.
- 12) Kondo K, Shintani S, Shibata R, et al: Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 61—66, 2009.
- 13) Nakagami H, Maeda K, Morishita R, et al: Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25: 2542—2547, 2005.
- 14) Nakayama T, Yao L, Tosato G: Mast cell-derived angiotensin-converting enzyme plays a critical role in the growth of plasma cell tumors. *J Clin Invest*, 114: 1317—1325, 2004.

- 15) Bhang SH, Cho SW, Lim JM, et al: Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficacy of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs. *Stem Cells*, 27: 1976—1986, 2009.
- 16) Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI: Influence of adult mesenchymal stem cells on in vitro vascular formation. *Tissue Eng Part A*, 15: 1751—1761, 2009.
- 17) Planat-Benard V, Menard C, Andre M, et al: Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res*, 94: 223—229, 2004.
- 18) Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, et al: Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*, 12: 459—465, 2006.
- 19) Cai L, Johnstone BH, Cook TG, et al: IFATS collection: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve sprouting following myocardial infarction, in conjunction with potent preservation of cardiac function. *Stem Cells*, 27: 230—237, 2009.
- 20) Valina C, Pinkernell K, Song YH, et al: Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodelling after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28: 2667—2677, 2007.
- 21) Coleman SR: Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg*, 28: 111—119, 2001.
- 22) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg*, 34: 1178—1185, 2008.
- 23) Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al: Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*, 32: 48—55, 2008.
- 24) 鳥取大学ホームページ：乳腺外科。 http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/medical-approach/breast_reconstruction.html. (2012年11月現在).
- 25) San Antonio Breast Cancer Symposium (2009): Posters session. http://www.posters2view.com/sabcs09/view_p.php?nu=4123. (2012年11月現在).
- 26) Rigotti G, Marchi A, Galie M, et al: Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*, 119: 1409—1422, 2007.
- 27) Liu TM, Martina M, Hutmacher DW, et al: Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem Cells*, 25: 750—760, 2007.
- 28) Guilak F, Estes BT, Diekman BO, et al: 2010 Nicolas Andry Award: Multipotent adult stem cells from adipose tissue for musculoskeletal tissue engineering. *Clin Orthop Relat Res*, 468: 2530—2540, 2010.
- 29) Lendeckel S, Jodicke A, Christophis P, et al: Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg*, 32: 370—373, 2004.
- 30) Katsuno T, Ozaki T, Saka Y, et al: Low serum cultured adipose tissue-derived stromal cells ameliorate acute kidney injury in rats. *Cell Transplant*, Epub ahead of print, 2012.
- 31) Kim JH, Park DJ, Yun JC, et al: Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells protect kidneys from cisplatin nephrotoxicity in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 302: F1141—1150, 2012.
- 32) Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, et al: Increased urethral resistance by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urol*, 18: 659—666, 2011.
- 33) Lin G, Wang G, Banie L, et al: Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy*, 12: 88—95, 2010.
- 34) 名古屋大学ホームページ：泌尿器科学講座。 <http://www.med.nagoya-u.ac.jp/uro08/concern/lecture.html>. (2012年11月現在).
- 35) Issaad C, Croisille L, Katz A, et al: A murine stromal cell line allows the proliferation of very primitive human CD34⁺⁺/CD38⁻ progenitor cells in long-term cultures and semisolid assays. *Blood*, 81: 2916—2924, 1993.
- 36) Muguruma Y, Yahata T, Miyatake H, et al: Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment. *Blood*, 107: 1878—1887, 2006.
- 37) Nakao N, Nakayama T, Yahata T, et al: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells facilitate hematopoiesis in vitro and in vivo. Advantages over bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Am J Pathol*, 177: 547—554, 2010.
- 38) Nishiwaki S, Nakayama T, Saito S, et al: Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis. *Int J Hematol*, 96: 295—300, 2012.
- 39) De Toni F, Poglio S, Youcef AB, et al: Human adipose-derived stromal cells efficiently support hematopoiesis in vitro and in vivo: a key step for therapeutic studies. *Stem Cells Dev*, 20: 2127—2138, 2011.

- 40) Osiris 社ホームページ : clinical trials : GVHD. <http://www.osiristx.com/>. (2012年11月現在).
- 41) Yanez R, Lamana ML, Garcia-Castro J, et al: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells*, 24: 2582—2591, 2006.
- 42) Fang B, Song Y, Lin Q, et al: Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs-host disease in two children. *Pediatr Transplant*, 11: 814—817, 2007.
- 43) Gonzalez MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, et al: Adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate experimental colitis by inhibiting inflammatory and autoimmune responses. *Gastroenterology*, 136: 978—989, 2009.
- 44) Gonzalez-Rey E, Anderson P, Gonzalez MA, et al: Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. *Gut*, 58: 929—939, 2009.
- 45) Anderson P, Souza-Moreira L, Morell M, et al: Adipose-derived mesenchymal stromal cells induce immunomodulatory macrophages which protect from experimental colitis and sepsis. *Gut*, Epub ahead of print, 2012.
- 46) Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al: IFATS collection: in vivo therapeutic potential of human adipose tissue mesenchymal stem cells after transplantation into mice with liver injury. *Stem Cells*, 26: 2705—2712, 2008.
- 47) Seo MJ, Suh SY, Bae YC, et al: Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 328: 258—264, 2005.
- 48) Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, et al: Rapid hepatic fate specification of adipose-derived stem cells and their therapeutic potential for liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*, 24: 70—77, 2009.
- 49) Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al: Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 8639—8643, 2010.
- 50) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131: 861—872, 2007.
- 51) Wakao S, Kitada M, Kuroda Y, et al: Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 9875—9880, 2011.
- 52) Sun N, Panetta NJ, Gupta DM, et al: Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106: 15720—15725, 2009.

CELL THERAPY USING ADIPOSE-DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELLS: CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES

Takayuki Nakayama and Hidefumi Kato

Department of Transfusion Medicine, Aichi Medical University

Keywords:

adipose-derived mesenchymal stromal cell, cell therapy, regenerative medicine, immunosuppressive therapy

©2013 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy
Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>

がん化学療法に伴う貧血に関する実態調査報告

田中 朝志¹⁾ 吉野 一郎²⁾ 牧野 茂義³⁾ 勝俣 範之⁴⁾ 高橋 孝喜⁵⁾
 桑野 博行⁶⁾ 前原 喜彦⁷⁾ 西山 正彦⁸⁾

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy-induced anemia : CIA) に関する実態調査を 2010 年 9 月～11 月に実施した。がん種別の化学療法実施症例数・実施率と輸血率・輸血使用量、貧血の程度並びに輸血に影響した要因などを分析し、日本での現状を探った。

対象とした 8 つのがん種 (乳房, 肺, 胃, 大腸・直腸, 肝臓, 婦人科系, 泌尿器系, 悪性リンパ腫) の調査期間の化学療法実施率は 5.4～13.6% (平均 9.2%) であり, 化学療法実施症例中での輸血率は 1.6～24.0% (平均 7.5%), 1 人当たりの赤血球輸血量は 3.9～7.3 単位 (平均 5.9 単位) であった。

上記の結果をもとに厚生労働省の全国患者統計から, 1 年間にわが国でがん化学療法時の貧血に対して使用される赤血球輸血量を推計すると約 14.6 万単位となり, 赤血球製剤総供給量の 2.2% に相当した。また Hb10g/dl 以下の年間 CIA 患者数は約 17.2 万人で, 化学療法実施患者の 40% と推測された。輸血に影響する可能性のある因子として, 化学療法および放射線療法の履歴, 並びにプラチナ製剤の使用が挙げられた。

化学療法開始前の Hb 値の平均, 開始後の最低 Hb 値の平均は, 赤血球輸血を実施した症例では, 9.5g/dl および 6.9g/dl であり, 輸血を実施しなかった症例では 11.6g/dl および 10.4g/dl であった。また, 各がん種とも Hb 8.0g/dl 以上で赤血球輸血を実施した症例は少数にとどまる一方, Hb6.9g/dl 以下であっても赤血球輸血を実施しなかった症例も多数みられた。輸血副作用の比率は全国集計と比して大きな差異はみられなかった。

以上よりがん化学療法に伴う貧血に対しての赤血球輸血は極力控えられている実態が明らかとなった。患者の QOL 向上のためには, 同種血を使用せずに Hb 値の上昇を期待できる他の代替療法 (赤血球造血刺激因子製剤など) について検討する必要があると考えられた。

キーワード: がん化学療法, 貧血, 輸血率, 輸血使用量, 輸血副作用

はじめに

悪性腫瘍は, わが国の死因統計の第一位で発症数, 死亡症例数とも一貫して増加傾向にあり, 総合的な予防・治療対策が重要な疾患である¹⁾。部位別に最近の死亡率の推移をみると, 上位を占める胃・大腸などの消化管, 肺, 肝臓などの癌は横ばいから微減傾向であるが, 乳癌は増加傾向を示している。がん化学療法のためさまざまな進歩により, 2000 年以降, 生存期間のさらなる延長が得られるようになり, がん患者が長期に亘

て化学療法を受ける機会も増えていると推測される。しかしながら治療期間が長くなるにつれて有害事象の出現率が上がり, 薬剤耐性も顕在化しやすいという課題も有している。

がん化学療法に伴う貧血 (Chemotherapy induced anemia : CIA) は最も頻度の高い有害事象の一つであり, 患者 QOL に支障をきたすだけでなく治療を継続する上で大きな障害にもなっている。労作時の動悸・息切れ, 全身倦怠感などの貧血に伴う症状の改善と全身

1) 東京医科大学八王子医療センター輸血部
 2) 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学
 3) 虎の門病院輸血部
 4) 日本医科大学武蔵小杉病院腫瘍内科
 5) 東京大学医学部附属病院輸血部
 6) 群馬大学大学院医学系研究科病態総合外科学
 7) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学
 8) 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学
 [受付日: 2013 年 1 月 18 日, 受理日: 2013 年 2 月 21 日]

状態の維持のために、欧米を中心とする多くの国々では赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agents: ESA)と輸血療法の両者が使用可能であるが、日本ではCIAに対するESA製剤の薬事承認が未だなされていないため輸血療法のみが唯一の対応法となっている。

上記の状況を踏まえ、日本癌治療学会と日本輸血・細胞治療学会が共同で実施したCIAに関する実態調査結果を解析し、問題点および今後解決すべき課題について考察したので報告する。

方 法

調査対象施設は、日本癌治療学会の代議員所属施設および日本輸血・細胞治療学会の認定医制度指定施設を中心とした164施設とし、基本調査(一次調査)と詳細調査(二次調査)に分けて実施した。

調査対象期間は2010年9月~11月の3カ月間に設定し、乳がん、肺がん、胃がん、大腸がん、肝臓がん、婦人科系がん、泌尿器系がん、悪性リンパ腫の8種類のうち、調査協力可能ながん種を各施設が選択、回答する形式とした。まず一次調査では、各施設毎に調査可能で症例数の多い5種類のがん種を選択し、上記の調査対象期間に受診した患者数(A)を集計した。次に、Aのうち、がん化学療法を実施した手術不能進行がん患者数(悪性リンパ腫の場合には進行性・再発性のがん患者数)(B)を集計し、さらにBのうち、赤血球輸血を実施した患者数(C1)と使用赤血球製剤の総単位数(C2)を集計した。また各施設で赤血球輸血を実施する際のトリガー値も調査した。二次調査では一次調査で報告された化学療法実施症例から患者ID番号の下一桁を指定し、無作為に患者の詳細データを取得した。調査項目は、①患者基本情報として、年齢、性別、化学療法・放射線療法の履歴、今回の化学療法の種類、血栓性疾患の病歴、②患者血液データとして、化学療法開始前と開始後の最低赤血球数、Hb値、血小板数、網状赤血球数、フェリチン、およびHb値が10g/dl以下の期間、8g/dl以下の期間、③輸血関連情報として、赤血球製剤・血小板製剤の使用量、副作用の有無とその症状、輸血実施判断に影響した要因などとした。統計学的解析にはスチューデントのT検定を用い、有意水準は5%とした。患者プライバシーを保護するため、必要事項を抽出した後は、データベースから患者IDと名前は削除し、仮番号で管理した。また原則として各施設の倫理委員会の承認を得ることを条件とした。

なお、今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数を平成23年度の厚生労働省の患者調査²⁾から引用した。

結 果

一次調査の回答施設数は65施設(回答率39.4%)であり、内訳は大学病院・分院47施設、公立・自治体病院7施設、国立病院機構の病院3施設などであった。

各がん種の回答症例数は乳房でA:20,324人、B:2,430人、C1:39人、C2:179単位、肺でA:10,466人、B:1,420人、C1:58人、C2:258単位、胃でA:11,922人、B:969人、C1:94人、C2:409単位、大腸・直腸でA:16,718人、B:1,653人、C1:58人、C2:309単位、肝臓でA:6,542人、B:353人、C1:18人、C2:71単位、婦人科系でA:13,552人、B:1,112人、C1:114人、C2:655単位、泌尿器系でA:17,654人、B:676人、C1:61人、C2:291単位、悪性リンパ腫でA:9,900人、B:1,227人、C1:294人、C2:2,151単位で、合計値はA:107,078人、B:9,840人、C1:736人、C2:4,323単位であった。

二次調査は一次調査回答施設のうち47施設(回答率87.4%)から回答があった。がん種別の症例数は、乳房213例、肺169例、胃140例、大腸・直腸309例、肝臓56例、婦人科系234例、泌尿生殖器系135例、悪性リンパ腫347例で合計1,603例であった。

癌化学療法時の推計輸血患者数と赤血球輸血量を表1に示した。今回調査対象のがん種の日本全体での推計患者数は合計121.0万人であり、全てのがん種の推計患者数150.6万人の80%を占めた。進行がんで化学療法を実施した比率は平均9.2%であり、乳房、肺、悪性リンパ腫での実施率が比較的高かった。その中での輸血実施率は平均すると7.5%だったが、実施率の低いがん種(乳房、大腸・直腸など)と高いがん種(婦人科系、悪性リンパ腫など)が認められた。化学療法実施率と輸血実施率から推計輸血患者数を算出すると合計で6,783人となり、推計患者数の0.6%に相当した。また1症例当たりの輸血量は平均5.9単位でがん種間での差異は小さかった。推計輸血量が最も多かったのは化学療法実施率・輸血実施率が高く、かつ症例当たりの輸血量が多かった悪性リンパ腫の11,734単位、次いで総患者数が多く、輸血実施率の高かった胃の6,381単位の順で、8種類のがん種合計では36,527単位だった。調査で得られた3カ月間のデータを4倍した年間推計輸血量は約146万単位となった。これは平成23年度の赤血球製剤の総供給量654万単位の2.2%に相当する量であった。

赤血球輸血のトリガー値(Hb値)は、特に決めていない、7g/dl、8g/dlの順に多く、6g/dlとしている施設もあった(表2)。各がん種での輸血に影響する因子をみたところ、性別・年齢に差異はみられず、化学療法・放射線療法の履歴および薬剤の種類では有意差は認めないものの、若干の差異がみられた(表3)。プラチナ製剤を含むレジメン、同製剤を含まないレジメン、

表1 今回調査での推計患者数と赤血球輸血量 (3カ月間の数値)

項目	推計患者数	化療率 (%)	輸血率 (%)	推計輸血患者数	輸血量/人 (単位)	推計輸血量 (単位)	推計化療患者数	推計 CIA 患者数
乳房	194,000	12.0	1.6	371	4.6	1,704	23,200	6,870
肺	138,000	13.6	4.1	764	4.5	3,400	18,730	8,550
胃	186,000	8.1	9.7	1,467	4.4	6,381	15,120	7,720
大腸・直腸	233,000	9.9	3.5	809	5.3	4,311	23,040	5,060
肝臓	52,000	5.4	5.1	143	3.9	563	2,800	970
婦人科系	82,000	8.2	10.3	690	5.8	3,968	6,730	4,390
泌尿器系	271,000	3.8	9.0	936	4.8	4,466	10,380	5,770
悪性リンパ腫	54,000	12.4	24.0	1,603	7.3	11,734	6,690	3,590
合計	1,210,000	9.2	7.5	6,783	5.9	36,527	106,690	42,920

*表中の各項目は以下の計算方法で算出した。

化療率：化学療法を実施した進行がん患者数/受診した患者数 (B/A)

輸血率：赤血球輸血実施患者数/化学療法を実施した進行がん患者数 (C1/B)

推計輸血患者数：推計患者数×化療率×輸血率

輸血量/人：赤血球製剤の使用総単位数/赤血球輸血実施患者数 (C2/C1)

推計輸血量：推計輸血患者数×輸血量/人

推計化療患者数：推計患者数×化療率

推計 CIA 患者数：推計化療患者数×Hb10g/dl以下の症例の比率

表2 輸血のトリガー値

項目	回答数	比率
Hb<10g/dl	0	0%
Hb<8g/dl	13	22.8%
Hb<7g/dl	18	31.6%
Hb<6g/dl	3	5.3%
特に決めていない	23	40.3%

分子標的療法それぞれの化学療法開始前の Hb 値・開始後の最低値を比較すると、11.3g/dl・9.8g/dl、11.4g/dl・10.2g/dl、12.0g/dl・11.2g/dl とプラチナ製剤における Hb 低下度が若干大きかった(詳細データは非提示)。また各がん種での輸血の有無と化学療法開始前の Hb 値・開始後の最低 Hb 値をみると、どのがんでも輸血実施例では化学療法開始前から Hb 値の低下傾向がみられ、血小板値にも同様の傾向がみられた(表4)。貧血の割合は、全調査症例の中で Hb11g/dl 以下が 66%、10g/dl 以下が 45%、8g/dl 以下は 17% であった。

先に示した化学療法実施患者数から Hb 10g/dl 以下の CIA 患者を推計すると、年間 17.2 万人となった。がん種別では婦人科系、泌尿器系、悪性リンパ腫で貧血の頻度が高く、乳房、大腸では低かった(図1)。最低 Hb 値の分布をがん種別にみると、輸血例では Hb6.0~6.9g/dl あるいは 7.0~7.9g/dl に分布のピークがあったが、7.9g/dl 以下の症例の 43% は非輸血例であった(図2)。Hb8.0g/dl 以下の期間をがん種別にみると、1~10 日程度を示す症例が多かったが、婦人科系・悪性リンパ腫では 20 日以上長期に亘っている症例も少なくなかった(図3)。また非輸血例の Hb8.0g/dl 以下の期間は輸血例と同様の傾向がみられ、短期間から長期間ま

で幅広い分布を示していた。輸血副作用については、赤血球製剤で 2.2%、血小板製剤で 1.9% の発生率であった(表5)。

考 察

今回調査の対象施設は大学病院、地域のがんセンターなどの先進的な施設が中心であり、化学療法実施率や輸血実施率は全国平均よりも高めになる可能性がある。従って輸血量推計値の解釈についても注意が必要であるが、CIA に対して日本全体の輸血量の 2.2% が使用されていることが推定された。東京都輸血状況調査³⁾では疾患別の輸血使用割合において悪性腫瘍の比率が第1位で約 39% を占め、これをもとにすると CIA への輸血量は悪性腫瘍全体の約 5% と推測された。

米国で CIA に対する ESA 製剤を制限する場合の影響を試算した報告⁴⁾によると、ESA 製剤の使用をやめると年間の赤血球輸血量が 21.2 万単位から 48.1 万単位と約 50% 増加することが示され、他の比較対象試験の結果⁵⁾⁶⁾からみても日本で ESA 製剤が使用可能になれば輸血量を減少させる効果は高いと考えられた。特に最近と同種血輸血が術後合併症の増加や予後悪化に関連する独立した危険因子であることが報告されており⁷⁾⁸⁾、輸血を回避する方法について積極的に検討する必要があると思われる。

わが国の CIA への赤血球輸血はトリガー値および輸血患者の最低 Hb 値からみては厚生労働省のガイドラインに沿って適正に使用されていた。AABB など海外諸国のガイドライン⁹⁾でも赤血球輸血の開始基準は日本とほぼ同様であるが、今回の調査では CIA に対する輸血推定量(米国：48.1×2.25=108.2 万単位、日本：14.6

表3 患者背景・薬剤の種類と輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	性別 (男性比率)	年齢 (平均値)	化学療法 の履歴	放射線療法 の履歴	薬剤の種類		
						プラチナ 製剤	非プラチナ 製剤	分子標的 療法
乳房	有	0% (0)	59.6 (7)	100% (7)	83.3% (5)	20.0% (1)	3.5% (6)	2.0% (1)
	無	0.5% (1)	57.2 (204)	70.2% (141)	28.4% (57)	80.0% (4)	96.5% (165)	98.0% (48)
肺	有	69.2% (9)	64.7 (13)	83.3% (10)	41.7% (5)	9.4% (9)	5.2% (3)	7.4% (2)
	無	64.9% (100)	65.3 (155)	64.0% (89)	35.9% (52)	90.6% (87)	94.8% (55)	92.6% (25)
胃	有	73.4% (14)	63.6 (19)	64.7% (11)	0% (0)	16.3% (8)	13.2% (12)	20.0% (1)
	無	71.9% (87)	63.5 (120)	66.7% (78)	4.4% (5)	83.7% (41)	86.8% (79)	80.0% (4)
大腸・直腸	有	60.0% (3)	63.4 (5)	80.0% (4)	20.0% (1)	1.4% (2)	2.1% (3)	2.6% (3)
	無	60.6% (183)	65.0 (304)	69.1% (203)	13.8% (41)	98.6% (143)	97.9% (143)	97.4% (114)
肝臓	有	60.0% (3)	64.2 (5)	80.0% (4)	40.0% (2)	8.7% (2)	10.7% (3)	0% (0)
	無	64.7% (33)	67.7 (51)	73.9% (34)	14.6% (7)	91.3% (21)	89.3% (25)	100% (6)
婦人科系	有	0% (0)	60.4 (34)	72.7% (24)	32.4% (11)	15.1% (25)	14.1% (9)	0% (0)
	無	0% (0)	58.7 (198)	78.6% (143)	23.4% (43)	84.9% (141)	85.9% (55)	0% (0)
泌尿器系	有	78.3% (18)	59.6 (23)	78.3% (18)	8.7% (2)	27.3% (18)	8.9% (5)	7.7% (1)
	無	83.9% (94)	67.4 (112)	66.4% (73)	22.5% (25)	72.7% (48)	91.1% (51)	92.3% (12)
悪性リンパ腫	有	50.0% (42)	61.5 (84)	84.5% (71)	20.5% (17)	40.6% (13)	22.7% (66)	19.4% (35)
	無	53.4% (140)	63.9 (262)	66.1% (160)	7.9% (19)	59.4% (19)	77.3% (225)	80.6% (145)
合計	有	65.2% (89)	62.1% (190)	80.4% (149)	30.8% (43)	17.4%	10.1%	8.4%
	無	66.6% (638)	63.6% (1,406)	69.4% (921)	18.9% (249)	82.6%	89.9%	91.6%

* 表中の括弧内の数値は症例数を示す。

表4 血液データと輸血の有無との関係

各がん種	輸血の有無	Hb 値 (g/dl)		血小板値 ($\times 10^4 \mu\text{l}$)	
		化学療法 開始前	開始後 最低値	化学療法 開始前	開始後 最低値
乳房	有 (n: 7)	9.5	6.9	10.0	1.5
	無 (n: 195)	11.7	11.0	23.4	23.4
肺	有 (n: 9)	9.3	6.9	18.2	7.9
	無 (n: 156)	11.9	10.2	27.0	19.4
胃	有 (n: 15)	9.7	7.3	13.7	3.9
	無 (n: 120)	11.2	10.3	22.2	19.6
大腸・直腸	有 (n: 5)	10.6	7.1	—	—
	無 (n: 303)	12.0	11.4	20.3	16.7
肝臓	有 (n: 4)	9.1	6.3	5.0	4.2
	無 (n: 51)	11.9	10.5	14.7	11.1
婦人科系	有 (n: 34)	9.1	6.7	27.5	2.1
	無 (n: 184)	10.9	9.7	23.9	14.4
泌尿器系	有 (n: 22)	9.4	7.1	14.6	1.7
	無 (n: 107)	11.8	10.1	23.6	15.3
悪性リンパ腫	有 (n: 72)	9.2	6.9	16.1	4.0
	無 (n: 273)	11.7	10.3	21.8	14.1
合計	有 (n: 168)	9.5	6.9	15.0	3.6
	無 (n: 1,389)	11.6	10.4	22.1	16.8

万単位)には日米間で約7倍の開きがあった(米国の1単位は450ml由来であり,1単位を2.25単位と換算)。もともと日米間の1年間の総赤血球輸血量には約5倍の差がある。これは患者数や体格,身体活動能力の要求度の違いなどを反映したものと考えられるが,今

回の調査では輸血実施の対象となるHb8.0g/dl以下の症例のうち43%では輸血が行われておらず,また米国でのCIA患者の輸血率¹⁰⁾と比して日本での輸血率が低いことが示された。このことは,日本ではより厳密にガイドラインに準拠した使用法が実践されている反面,

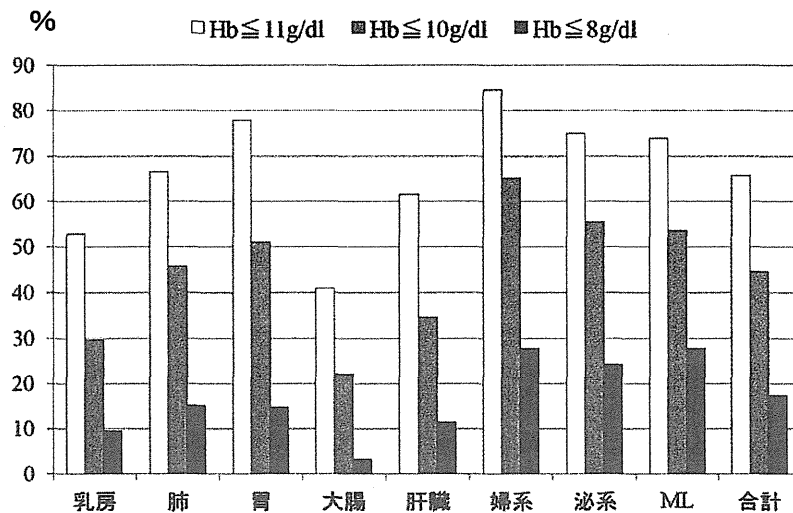


図1 各がん種での貧血症例の割合
※ML: 悪性リンパ腫

個々の患者のQOLに見合った対応が不足している可能性も考えられた。がん化学療法を受けている患者へのアンケート調査において、倦怠感、吐気・嘔吐、食欲不振などと共に約70%の患者が治療に伴う症状として挙げており、それが集中力の低下や継続歩行の困難という日常生活上の問題点に影響している。倦怠感の原因の一つが貧血であり、特に外来で化学療法を行うケースでの通院の負担を軽減させるためにもその対策は重要と思われた。

化学療法の薬剤と貧血の関係では、プラチナ製剤を含むレジメンをよく使用する肺および婦人科系の悪性腫瘍患者において、CIAの発現頻度の高いことが知られている¹¹⁾。このレジメンでは骨髄と腎臓の両方の障害を通じて貧血を引き起こしやすくとされるが、本調査においてもこの2つのがん種の貧血率は高かった。またプラチナ製剤に限らず強力な化学療法を行なうことの多い悪性リンパ腫や泌尿器系のがんでも貧血率は高く、薬剤と貧血には密接な関係のあることが再確認された。さらに輸血実施症例では輸血前からHb値の低下を認めており、以前の化学療法や反復する放射線療法により骨髄抑制状態が回復しきれていない可能性もあることが想定された。

CIAに対する治療のオプションとして、世界の100カ国以上ではESA製剤が使用されており、赤血球輸血量の減少効果が確認され、患者QOLの改善効果も示唆されている¹²⁾。わが国でもESA製剤は腎性貧血や自己血貯血などに臨床応用されており、CIAへの適応拡大に向けた治験も実施されたが、潜在的な生命に対するリスクが未解決との理由で適応承認には至らなかった。その背景には2003年に無作為比較対象試験¹³⁾で頭頸部がん患者の予後に悪影響を及ぼすという懸念が示され

たこと、その後乳がん¹⁴⁾、肺がん¹⁵⁾、リンパ腫¹⁶⁾においても生存期間が短縮することが示唆され、使用ガイドラインが改訂されてきたことが関与している。最新の米国のガイドラインでは、がん性貧血には適用されず、がん化学療法に伴う貧血に限定すること、がん化学療法により治癒が見込める患者には使用しないこと、Hb濃度が10g/dlを下回るまでは投与を開始しないこと等が明記されている。しかしこのような極めて限定された使用方針は、今後の知見の集積により見直されてゆく可能性が高い¹⁷⁾と考えられている。それは従来のメタ解析では比較対照群との間に、がんの病期・患者背景因子・過去の治療歴などに不均衡のあるものが多く、導き出された結論の信頼性について検証が必要とされているからである。

ESA製剤使用による予後悪化の機序は、Hb濃度が必要以上に高くなると血栓塞栓症をおこしやすいこと、エリスロポエチン受容体などを介して腫瘍を増殖させること、の2点が挙げられている。前者については慢性腎不全患者を対象とした無作為比較試験のメタ解析¹⁸⁾でも証明されているが、Hbレベルを厳密に規定した比較対象試験²⁰⁾では血栓塞栓症の発生率や生存率に有意差を認めなかったことは注目に値する。後者については、直近の15,000例以上を集めたメタ解析¹⁹⁾ではESA製剤の生存率や病気の進行についての有意な影響は検出されておらず、まだ確実なエビデンスが得られていないため、さらなるデータの蓄積が必要である。

さらに、日本では少子高齢化に伴い年々血液製剤の需要が増加しており、近い将来需給バランスが崩れる危険性も指摘されている。今後、高齢化による悪性腫瘍患者数の増加とがん化学治療法の進歩による治療期間の長期化は、ますますCIAへの赤血球製剤の需要を

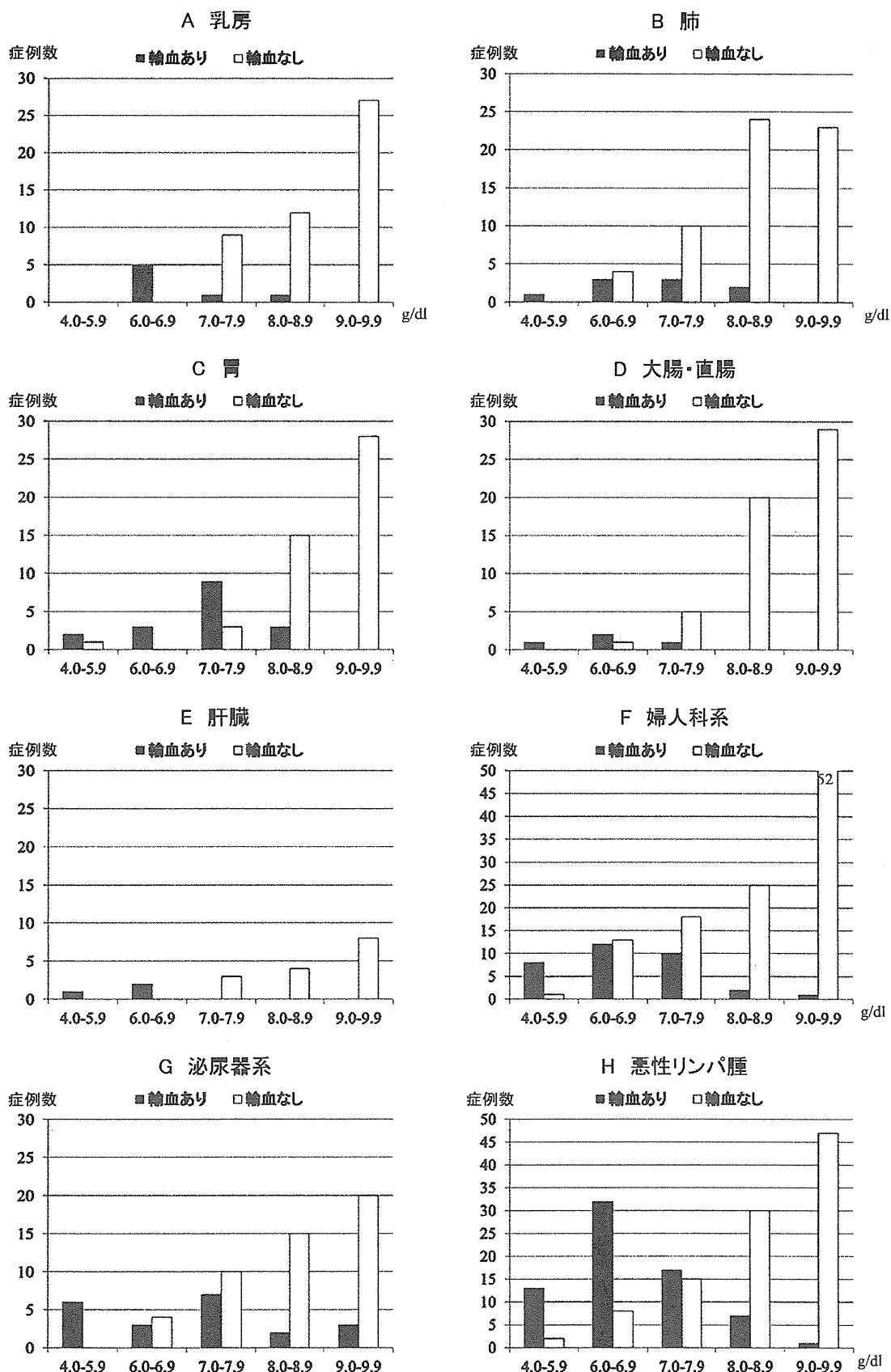


図2 各がん種での最低 Hb 値の分布 (Hb10g/dl 未満の症例)

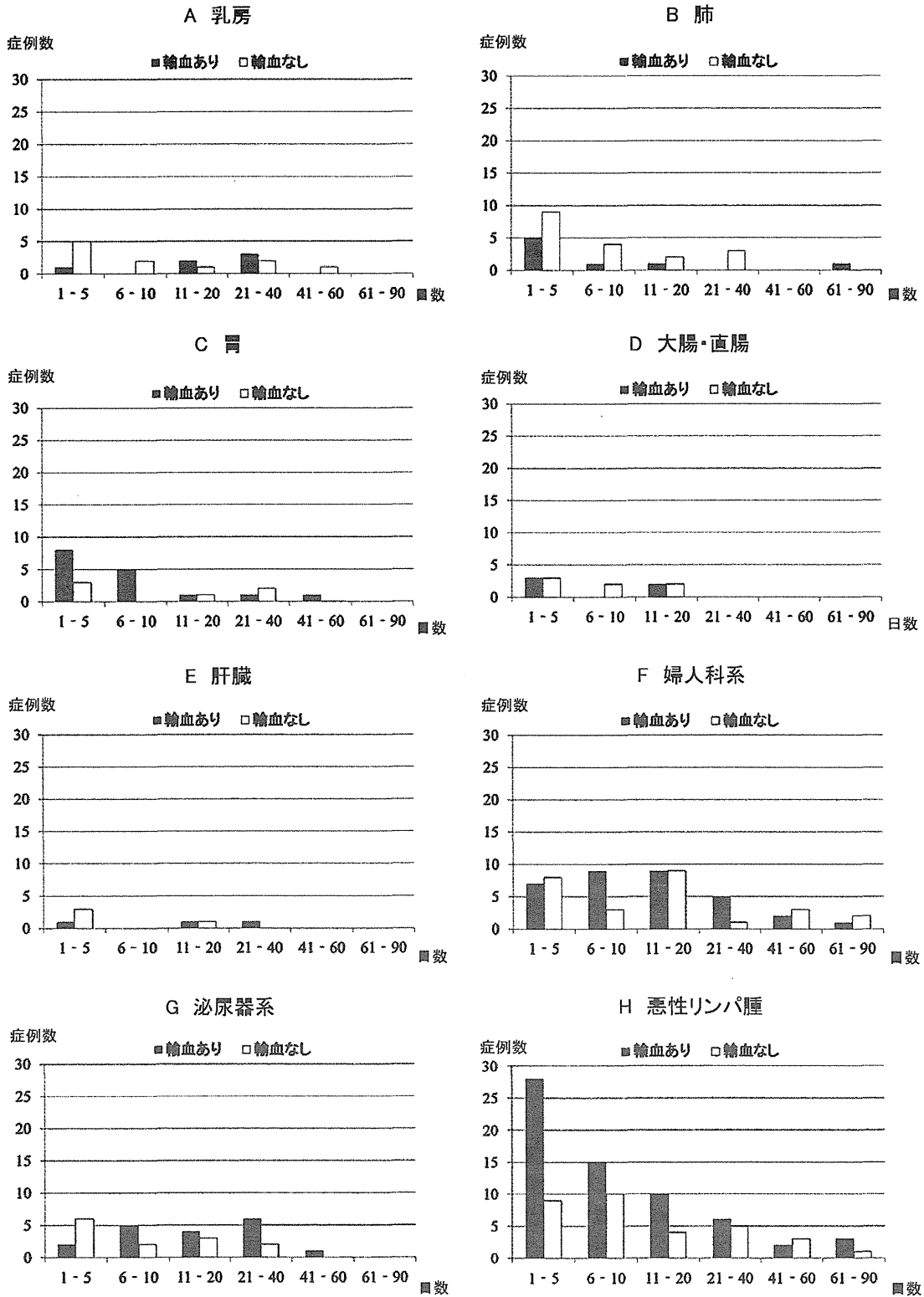


図3 各がん種でのHb8g/dl以下の期間の分布

増加させると危惧され、輸血の代替療法としてのESA製剤の利用推進は重要な意義を持つ喫緊の課題である。

結 語

今回の調査から1年間のCIA患者(Hb10g/dl以下)が17.2万人、そのうち輸血患者が2.7万人、赤血球製剤

表5 輸血使用量と副作用発生率

項目	輸血量	乳房	肺	胃	大腸・直腸	肝臓	婦人科系	泌尿器系	悪性リンパ腫	合計
	副作用率									
赤血球製剤	単位数/本数	26/13	30/15	88/43	34/11	22/11	218/112	131/70	436/216	985/491
	副作用件数/率	2/15.4%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/19.2%	1/1.4%	3/1.4%	11/2.2%
血小板製剤	単位数/本数	30/3	95/6	75/9	0/0	20/2	335/26	90/10	2,595/252	3,240/308
	副作用件数/率	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	1/11.1%	1/10.0%	4/1.6%	6/1.9%
合計	単位数/本数	56/16	125/21	163/52	34/11	42/13	553/138	221/80	3,031/468	4,225/799
	副作用件数/率	2/12.5%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	5/17.1%	1/1.3%	4/0.9%	12/1.5%

の輸血量が14.6万単位と推計され、それは日本全体の輸血量の2.2%に相当することが判明した。また、輸血に影響する因子として化学療法の薬剤の種類や化学療法・放射線療法の履歴などが挙げられ、輸血の実施状況としては極力控えめに行われていることが窺われた。これらのことから、患者のQOLの改善だけでなく、将来の血液製剤の需要を抑制できる可能性があるESA製剤などの代替療法を検討してゆくことが必要であり、そのためのさらなるエビデンスの蓄積が期待される。

利益相反：本調査は中外製薬（株）と協和発酵キリン（株）より日本輸血・細胞治療学会が研究助成を受けて実施された。

謝辞：本調査にご回答いただきました下記65施設の担当の皆様へ深謝致します。

名古屋大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、東北大学病院、福島県立医科大学附属病院、群馬大学医学部附属病院、九州大学病院、四国がんセンター、東京女子医科大学病院、虎の門病院、久留米大学病院、神奈川県立がんセンター、秋田大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、聖マリア病院、大阪警察病院、埼玉医科大学総合医療センター、旭川医科大学病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京医科大学八王子医療センター、福岡大学病院、岡山大学病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、広島大学病院、山口大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、宮崎大学医学部附属病院、倉敷中央病院、北里大学病院、大分大学医学部附属病院、長崎大学病院、鳥取大学医学部附属病院、名古屋市立大学病院、兵庫県立がんセンター、長崎医療センター、三重大学医学部附属病院、関西労災病院、自治医科大学附属病院、鈴鹿回生病院、岩手医科大学附属病院、徳島大学病院、藤田保健衛生大学病院、北海道大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、香川大学医学部附属病院、磐田市立総合病院、鹿児島大学病院、大阪府立成人病センター、大阪大学医学部附属病院、NTT東日本関東病院、岡崎市民病院、昭和大学藤が丘病院、兵庫医科大学病院、日本大学医学部附属板橋病院、神戸大学医学部附属病院、大阪医療センター、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学附属豊洲病院、新潟県立新発田病院、富山大学附属病院、愛知県がんセンター中央病院、島根大学医学部附属病院、高知赤十字病院

文 献

- 1) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向第59巻9号(2012/2013)，厚生労働統計協会，東京，2012。
- 2) 厚生労働省平成23年患者調査の概況，(http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/index.html)。
- 3) 東京都平成22年度輸血状況調査集計結果，(http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/iryu/k_isyoku/yuket/sutyousakekka.files/22gaiyou.pdf)。
- 4) Vekeman F, Bookhart BK, White J, et al: Impact of limiting erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia on the United States blood supply margin. *Transfusion*, 49: 895—902, 2009.
- 5) Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al: Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 19: 2865—2874, 2001.
- 6) Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al: Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 94: 1211—1220, 2002.
- 7) Bernard AC, Davenport DL, Chang PK, et al: Intraoperative Transfusion of 1 U to 2 U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients. *J Am Coll Surg*, 208: 931—937, 2009.
- 8) Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al: Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg*, 147: 49—55, 2012.
- 9) Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al: Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*, 157: 49—58, 2012.
- 10) Witzig TE, Silberstein PT, Loprinzi CL, et al: Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa versus placebo in anemic patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*, 23: 2606—2617, 2005.

- 11) Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al: Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 26: 132—149, 2008.
- 12) Crawford J, Cella D, Cleeland CS, et al: Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*, 95: 888—895, 2002.
- 13) Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 362: 1255—1260, 2003.
- 14) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol*, 23: 5960—5972, 2005.
- 15) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol*, 25: 1027—1032, 2007.
- 16) Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J, et al: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol*, 122: 394—403, 2003.
- 17) Oster HS, Neumann D, Hoffman M, et al: Erythropoietin: The swinging pendulum. *Leukemia Res*, 36: 939—944, 2012.
- 18) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369: 381—388, 2007.
- 19) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al: Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*, 102: 301—315, 2010.
- 20) Fujisaka Y, Sugiyama T, Saito H, et al: Randomised, phase III trial of epoetin- β to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation. *Br J Cancer*, 105: 1267—1272, 2011.

QUESTIONNAIRE-BASED SURVEY ON CHEMOTHERAPY-INDUCED ANEMIA

Asashi Tanaka¹⁾, Ichiro Yoshino²⁾, Shigeyoshi Makino³⁾, Noriyuki Katsumata⁴⁾, Koki Takahashi⁵⁾,
Hiroyuki Kuwano⁶⁾, Yoshihiko Maehara⁷⁾ and Masahiko Nishiyama⁸⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University

²⁾Department of General Thoracic Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Transfusion Medicine, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Medical Oncology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, the University of Tokyo Hospital

⁶⁾Department of General Surgical Science, Gunma University, Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Surgery and Science, Kyushu University, Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Gunma University, Graduate School of Medicine

Abstract:

A questionnaire-based survey on chemotherapy-induced anemia (CIA) in cancer patients was conducted between September and November 2010. The number of patients treated with chemotherapy, rate of blood transfusion, volume of blood transfused, severity of anemia, and factors affecting blood transfusion were analyzed according to the type of cancer, in an attempt to clarify the current status of CIA in Japan. During the survey period, among the eight types of cancer analyzed (breast, lung, stomach, colorectal, liver, gynecologic, and urologic cancer and malignant lymphoma), chemotherapy was given to 5.4-13.6% (mean = 9.2%) of patients, among whom 1.6-24.0% (mean = 7.5%) required blood transfusion. The number of units of red blood cells transfused was 3.9-7.3 units (mean = 5.9 units) per patient.

According to a nationwide patient survey conducted by the Ministry of Health, Labour and Welfare, it is estimated that approximately 146,000 units of red blood cells, which account for 2.2% of the annual total supply of red blood cell products, are transfused to cancer patients with CIA yearly. In addition, it is estimated that annually approximately 172,000 cancer patients with CIA, accounting for 40% of patients receiving chemotherapy, have hemoglobin (Hb) levels below 10 g/dL. Possible factors affecting blood transfusion included a history of chemotherapy and radiotherapy, as well as the use of platinum agents.

In patients who received red blood cell transfusions, the average Hb level prior to chemotherapy was 9.5 g/dL, and the average lowest Hb level after starting chemotherapy was 6.9 g/dL, whereas in patients who did not receive transfusion, these values were 11.6 g/dL and 10.4 g/dL, respectively. Furthermore, in all cancer types, almost no red blood cell transfusion was performed in patients with an Hb level of 8.0 g/dL or higher, but also many patients with an Hb level of 6.9 g/dL or lower did not receive red blood cell transfusions. There was no significant difference in the ratio of adverse events following blood transfusion in this survey compared with that in the nationwide survey. The present results demonstrated the strict restriction of red blood cell transfusion to cancer patients with CIA. Therefore, there is need to consider the use of alternative therapies to allogeneic blood transfusion, such as erythropoiesis-stimulating agents, to increase Hb levels, and consequently improve the quality of life in cancer patients with CIA.

Keywords:

chemotherapy, anemia, rate of blood transfusion, volume of blood transfusion, adverse reaction under transfusion

2012年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告

牧野 茂義¹⁾ 田中 朝志²⁾ 紀野 修一³⁾ 北澤 淳一⁴⁾ 津野 寛和⁵⁾
佐川 公嬌⁶⁾ 高橋 孝喜⁷⁾ 半田 誠⁸⁾

2012年調査は、日赤より輸血用血液製剤が供給された11,348施設に対し実施され4,812施設(42.4%)から回答が得られた。輸血管理体制の整備は、300床以上の医療施設では、輸血責任医師の任命以外は90%以上の実施率であり、ほぼ達成されていたが、小規模医療施設では50~70%の整備率であり、過去5年間はほとんど変化がなかった。特に輸血責任医師の任命は50.3%と低かった。2011年に輸血管理料の施設条件が変更になったため、今回調査では取得施設が急増した。輸血検査では、小規模施設において院外の検査機関に委託する施設が30%前後存在していた。2012年は病床当たりの各血液製剤使用量は昨年と比べて微増程度であったが、2008年調査と比較すると赤血球製剤15.6%、血小板製剤21.5%、新鮮凍結血漿(FFP)30.1%の増加率であった。また、都道府県別の血液使用量は、依然として2~5倍の差を認めた(赤血球製剤2.1倍、血小板製剤4.1倍、FFP4.4倍、アルブミン製剤4.1倍、免疫グロブリン製剤5.1倍)。今後は、輸血実施施設の90%を占める小規模施設における輸血管理体制の整備を進め、血液製剤の使用量の地域差を少なくすることが重要な課題である。

キーワード：輸血アンケート調査、輸血管理体制、適正輸血

はじめに

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)の基本方針に掲げている適正使用の推進の観点から、「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」の徹底が通知されているが、未だ十分周知しているとは言えない。各医療施設における輸血管理及び実施体制の整備と血液製剤の使用状況を正確に把握することを目的に、国の委託事業として血液製剤使用実態調査を実施している^{1)~3)}。2012年の調査では、輸血管理体制の整備状況や血液製剤の使用状況を年次別、施設規模別、都道府県別に解析し、輸血検査および実施体制を施設規模別に検討した。尚、本報告内容は2013年11月に開催された平成25年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会適正使用調査会で発表したもの⁴⁾をまとめたものである。

対象および方法

2012年調査は、日本赤十字血液センターより輸血用血液製剤が供給された11,348施設を対象に輸血業務および血液製剤年間使用量調査を依頼した。回答集計および解析を効率的に実施するために、ホームページ上で回答すると電子メールとして自動的に返送され、回収・集計が行われる方式を採用した。病床数別には小規模施設(300床未満)、中規模施設(300~499床)、大規模施設(500床以上)の3群に分けて解析した。本輸血アンケート調査は日本輸血・細胞治療学会(本学会)が中心となって2004年に開始し、当初は300床以上で年間血液使用量が3,000単位以上の全医療施設を含む1,341~1,355施設を対象としていた(表1)^{5)~8)}。2005年調査は国が単独で20病床以上の全医療施設を対象に別に実施した。2008年以降は、国の委託事業として本学会が、日本臨床衛生検査技師会および日本赤十字社

- 1) 虎の門病院輸血部
- 2) 東京医科大学八王子医療センター臨床検査医学科・輸血部
- 3) 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部
- 4) 黒石病院小児科・輸血療法管理室
- 5) 東京大学医学部附属病院輸血部
- 6) 佐賀県赤十字血液センター
- 7) 日本赤十字社血液事業本部
- 8) 慶應義塾大学輸血・細胞療法センター

〔受付日：2013年11月26日、受理日：2013年11月29日〕

表1 過去の輸血アンケート調査実施状況

調査実施年度		2004年	2005年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
小規模施設	0～19床	0	1	0	2	3	56	100	1,179	1,126	1,349
	20～299床	322	302	3,978	317	301	2,421	1,662	2,427	2,467	2,680
中規模施設	300～499床	280	301	400	306	299	448	341	462	460	497
大規模施設	500床以上	222	241	245	238	241	283	229	284	269	286
調査依頼施設数		1,355	1,355	7,952	1,355	1,342	7,857	7,762	11,435	10,428	11,348
回答施設数		829 (未記入5)	857 (未記入12)	5,452 (記入不備829)	863	844	3,208	2,332	4,352	4,322	4,812
回答率		61.2%	63.3%	68.6%	64.4%	62.9%	40.8%	30.0%	38.1%	41.4%	42.4%
調査実施主体	国(厚労省)			○			国の委託事業として、日本輸血・細胞治療学会が、日本臨床衛生検査技師会および日本赤十字社の協力を得て実施				
	日本輸血・細胞治療学会	○	○		○	○					

の協力を得て実施している^{1)~3)}。そのために輸血管理体制の整備状況の年次別推移は、20病床以上施設において、2005年、2008年～2012年において解析し、年次別1病床当たりの血液使用状況は、2008年以降を施設規模別に検討した。

結 果

1. 輸血実施施設の基本項目

2012年調査の回答は4,812施設(42.4%)から得られ、過去5年間で最も高い回答率であった(表1)。200床以上施設の回答率は60%以上であるが、100床未満施設は50%以下であった。回答率の高い県は秋田県(66.0%)、新潟県(61.5%)であり、低い県は鹿児島県(27.1%)、徳島県(27.7%)であった(表2)。小規模施設が4,029施設で全体の83.7%を占めており、病床を持たない施設が512施設(10.6%)含まれていた。実際、2011年に日赤から血液製剤が供給された全施設の中で、病床数が確認できている10,597施設の内訳を図1Aに示す。本邦における輸血実施施設のうち9,523施設(89.9%)は、300床未満施設であった。一方、小規模施設の血液使用量は、赤血球製剤26.2%、血小板製剤12.3%、新鮮凍結血漿(FFP)14.1%であり、多くは300床以上の医療施設で使用されていた(図1B-a, b, c)。本調査に報告された全血液製剤の捕捉率は、日赤から供給された総血液製剤の74.3%であった(図1B-d)。病院の種類としては、医療法人関連病院が1,881施設(39.1%)と最も多く、次に診療所1,207施設(25.1%)が続き、大学病院や国立病院機構等は250施設(5.2%)であった。DPC取得施設は1,090施設(26.2%)であり、病床数別では小規模施設が474施設(14.0%)、中規模施設が359施設(75.4%)、大規模施設が257施設(90.2%)であった。輸血管理料取得状況は、輸血管理料I取得428施設(10.5%)、II取得1,049施設(25.7%)であり、2012年の保険改定で輸血管理料取得条件の変更により急速

に増加した。

2. 輸血管理体制の整備状況

輸血管理体制の整備状況を2005年、2008年～2012年の調査結果を用いて比較し図2A(20床以上施設)に示す。一元管理がなされている施設は2005年調査では47.2%であったが、2012年には73.6%まで改善し、300床以上施設では92.6%であった。輸血責任医師や輸血担当検査技師の任命も300床以上施設では90%以上の施設で実現している(図2B)。輸血療法委員会の設立は全体では61.4%で達成されており、300床以上施設では95%以上の施設で設立されているが、小規模施設では53.4%であり2008年以降は、あまり進んでいない。

都道府県別に輸血管理体制の整備状況を5項目の整備率の和(輸血管理体制総和)でみた場合(表2)、輸血管理体制が最も整備されているのは山形県(407.1%)であり、整備が進んでいない宮崎県(211.7%)と比較すると2倍近い差が認められた。都道府県別に輸血管理体制総和と輸血管理料取得率を表示した場合、その平均値は2011年と比較して右上方に移動しており、輸血管理体制の整備が進み、輸血管理料取得施設が増加していた(図3)。

3. 輸血検査の実施状況

ABO式血液型検査は300床以上施設では、院内の輸血もしくは検査部門の検査技師によって、95%以上の施設で24時間実施されていたが、小規模施設では50～60%の実施率であり、3分の1以上の施設では院外の検査機関に委託していた(図4A)。検査方法は、小規模施設では試験管法が最も多く(69.5%)、大規模施設ではカラム凝集法が多かった(84.0%)。検査内容は、オモテ検査は殆どの施設で実施されていたが、ウラ試験は小規模施設では12.9%の施設で未実施であった。交差適合試験の実施状況も血液型検査とほぼ同様の結果であった(図4B)。

輸血前感染症検査として原則的に全て実施している