

山梨 輸血研究会会報

第10回山梨輸血研究会特別講演

輸血副作用と白血球除去血輸血	半田 誠	1
第10回山梨輸血研究会総会記録		6
山梨輸血研究会会員名簿		8



山 梨 輸 血 研 究 会

YAMANASHI ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE BLOOD TRANSFUSION

第10回山梨輸血研究会特別講演

輸血副作用と白血球除去血輸血

半田 誠

慶應義塾大学医学部輸血センター

I 白血球除去血輸血とは

輸血製剤は赤血球や血小板などの細胞成分と血漿（新鮮凍結血漿）、アルブミンあるいは第VII因子製剤などの非細胞成分とに分けられる。これらとは別にもう一つ忘れてはならない細胞成分として白血球がある。周知のごとくこの血球はさらに好中球、リンパ球そして単球など多様な細胞群の総称であり、これらの血球は人間の免疫機構の中心を担っているわけで、自己と非自己を厳格に見分けるために必要不可欠な存在である。

表1は主要な血液製剤における混入白血球数である¹⁾。実際、全血製剤や濃厚赤血球そして濃厚血小板（PC）には、それぞれ1単位（全血200ml由来）当たり $10^8 \sim 10^9$ 個あるいは 10^7 個レベルの白血球が混入している。さらに、非細胞成分である新鮮凍結血漿にすら $10^6 \sim 10^7$ 個レベルの白血球が

混じっている。これは供血者の全血より、各成分の比重差を利用した遠心分離操作により、各製剤が造られるためである。輸血とは足りない血液成分を他人のそれを用いて補うことである。しかし、核を持ち免疫反応の中心をなす他人の白血球が同時に輸注されることは受血者にとって利益となることは少なく、むしろ種々の重大な副作用を惹起させることが徐々に明らかとなってきた。そして血液製剤中より白血球を可及的に除去することで、これらの副作用を予防もしくは軽減することが種々の臨床的知見の集積により確かめられてきた²⁾。そして、より質の高い医療を目指す現代医学においては、もはや白血球除去血輸血療法は単なるトピックスでなく、一つの基本的な考え方として定着した感がある。

表1 血液製剤中に混入するドナー白血球数¹⁾

血液製剤	1 バッグ当たりの白血球数
全 血(200ml) (400ml)	$1.6 \pm 0.4 \times 10^9$ $2.6 \pm 0.7 \times 10^9$
2 バッグ由来の濃厚赤血球(200ml) (400ml)	$1.2 \pm 0.2 \times 10^9$ $2.4 \pm 0.8 \times 10^9$
3 バッグ由来の濃厚赤血球(200ml) (400ml)	$1.1 \pm 0.3 \times 10^9$ $2.3 \pm 0.6 \times 10^9$
洗浄赤血球(200ml) (400ml)	$5.0 \pm 1.5 \times 10^8$ $6.9 \pm 2.9 \times 10^8$
濃厚血小板(200ml) (400ml)	$5.7 \pm 0.5 \times 10^7$ $6.0 \pm 4.0 \times 10^7$
濃厚血小板(血小板フェレーシス：5 単位相当)	$2.1 \pm 2.0 \times 10^8$
バッフィーコート(200ml)	$8.7 \pm 2.0 \times 10^8$
新鮮凍結血漿(200ml) (400ml)	$0.4 \pm 0.2 \times 10^7$ $2.0 \pm 1.0 \times 10^7$
新鮮凍結血漿(血漿フェレーシス)	$2.2 \pm 1.8 \times 10^7$

北海道赤十字血液センター

II 方 法

白血球の除去法としては表2に示すような2つの方法に大別できる²⁾。その一つは血液センターなどで製造する過程で細胞の比重差を利用し、白血球を可及的に除く遠心法である。とくに白血球層（バッフィーコート）を除去する方法ではせいぜい白血球の除去率は99% ($2 \log_{10}$)で、副作用を予防する目的としては不十分である。しかし、成分採血の普及とともに高性能の細胞成分分離装置が開発され、白血球除去率も $3 \log_{10}$ を超えることができるようになった。しかし、機種によりそのばらつきは大きい。現時点では、これら遠心法より実用的かつ一定の効率が得られるものとして、白血球を吸着し除去する専用フィルターに

よる濾過法が推奨されている。このフィルターはポリエステル繊維で構成され、そこへ重力で血液製剤を通過させ、混入白血球のみを吸着除去するものである。全血用フィルターは白血球のみならず血小板も除去するが、血小板用フィルターは血小板が通過できるようその性質が修飾されている。白血球除去製剤として赤血球はすでに日本赤十字社より供給されているが、濃厚血小板では、各施設の輸血部あるいはベッドサイドで直接フィルターを使用して白血球除去を行う。この濾過法により白血球除去率は99.9~99.99% ($3 \sim 4 \log_{10}$) のレベルを達成でき、後に述べる種々のドナー白血球による副作用を予防するのに十分な性能を有していると考えられている⁴⁾。

表2 血液製剤よりの白血球除去法

方法	種類	白血球除去率 (\log_{10})	ベッドサイド使用	価格
遠心法	バッフィーコート除去法 細胞成分分離装置使用	1~2 2~3	不可 不可	低 高
濾過法 (フィルター法)	全血用 ^{*1} (Sepacell R ^{*2} , Pall RC ^{*3}) 血小板専用 ^{*4} (Sepacell PL ^{*2} , Pall PL ^{*3})	3~4 3~4	可 可	高 ^{*5} 高 ^{*5}

*1 白血球除去赤血球(日赤)として供給 *2 旭メディカルより発光

*3 日本ボールより発光 *4 日赤よりの供給がないため、各施設で使用

*5 保険適用

III 臨床的意義⁵⁾⁶⁾

表3にはドナーの混入白血球によりもたらされる種々の副作用を示したが、それらは大きく分けて急性のものと遅発性のものに分けられ、さらに後者は白血球を担体としている感染症の伝播と免疫学的異常反応に分けられる。そして、それぞれの副作用はそれぞれ白血球の中の特定のサブセットが直接関与している。

表3 血液製剤中の混入白血球による副作用

1. 即時型
非溶血性発熱反応
2. 遅発型
白血球を担体とする感染症の伝播
(CMV, HTLV-I, ほか)
異常免疫反応
同種免疫（血小板輸血不応状態、移植片拒絶）
輸血後GVHD
癌免疫の抑制

1. 非溶血性発熱反応

サラセミアや再生不良性貧血などの慢性貧血に対し、頻回な輸血を施行されている患者では、しばしば輸血開始後、発熱、悪寒、戦慄、さらに荨麻疹などの急性反応が出現する。この副作用は身近でしばしば経験し、患者にとっては非常に不快なものである。原因としては、後に述べる患者にできた抗白血球同種抗体（抗HLA抗体を含む）や、混入白血球より放出された発熱特質などがその候補としてあがっており、混入白血球を99%除去することで予防できることが臨床的に証明されている。

2. 病原体の伝播

白血球を宿主とし、感染症を惹起するウイルスがドナーより受血者に伝播する。そのなかには顆粒球を担体とするサイトメガロウイルス(CMV)、

β リソバ球を宿主とするエプスタイン・バーレウイルス（EBV）、そしてAIDS（後天性免疫不全症候群）の起因ウイルスであるHIVと成人T細胞性白血病（ATL）の起因ウイルスであるHTLV-Iは、ともにTリソバ球を媒体として伝播する。このなかでとくにCMVは重要で、未熟児や骨髄移植を受けた患者など免疫不全を有する個体では、このウイルスにより致死的な間質性肺炎などの感染症が惹起される。抗体陰性の免疫不全患者とくに骨髄移植患者では、CMV感染を予防するため抗体陰性のドナーより採取した輸血が必要である。しかしながら、本邦では成人の9割以上が抗体陽性であり、陰性ドナー由来の血液製剤を得ることは容易でない。抗体陰性率の高い（3～4割）欧米では、すでに白血球除去血を使用することでCMV感染を予防できるか否かの臨床研究が数多くなされている。

表4にその成績を示すが、その白血球除去法はさまざまあるものの驚くべきことには、白血球除去製剤を使用することでCMV感染は100%防止された。それぞれの研究は小規模でありまだ確実とはいえないものの、CMV陰性血液製剤を使用するかわりとして、白血球除去血の利用は有効なCMV感染の予防手段と考えられる。CMVと同様のことは他のウイルス感染症にも適用できる可能性があるものの、まだ臨床的な知見はない。

表4 白血球除去血輸血によるCMV感染予防効果

報告者	対象疾患	CMV抗体陽転率	
		対照	白血球除去血
Murphyら(1988)	血液疾患	2/9(22%)	0/11(0%)
Gilbertら(1989)	新生児	9/42(21%)	0/30(0%)
De Graan-Hentzenら(1989)	血液疾患 心臓疾患	10/86(12%)	0/59(0%)
Bowdenら(1989)	骨髄移植	7/30(23%)	0/35(0%)
合計		28/167(17%)	0/135(0%)

3. 抗HLA同種免疫と血小板輸血不応状態

妊娠や輸血などで他人の組織適合抗原（HLA）に暴露されると、抗HLA抗体が惹起される。この同種免疫の成立は、妊娠したRh陰性の母親に惹起される抗Rh赤血球抗体の成立と同様の免疫反応である。したがって、頻回に輸血を受けた患

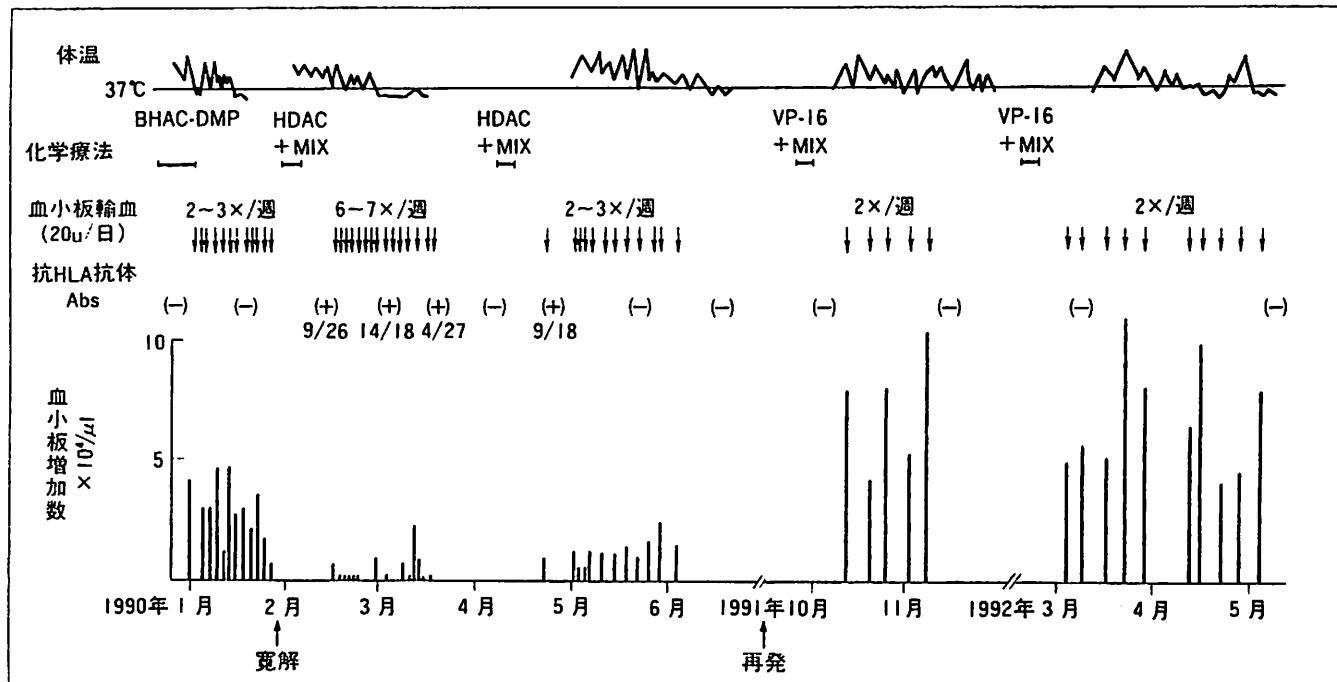
者では、抗HLA同種抗体が3～5割の高率で出現する。この同種免疫は、ドナーの血液製剤中に混入した白血球のうち、HLAクラスIならびにクラスIIをもつ単球や樹状細胞が受血者に移入することで、抗原提示細胞としてHLAクラスIに対する同種抗体を惹起させることで成立する。その結果、その表面にクラスI抗原をもつ血小板にもこの抗体は結合し、血小板を輸血しても血小板数の上昇が期待できない。すなわち、抗HLA同種抗体に起因した血小板輸血不応状態に陥ったといえる。この状態は臨床的に重要で、血小板輸血が無効なことから、血小板減少症患者での致死的出血の危険が高くなり、また一人の患者への血小板輸血量の著しい増加の結果、その副作用の確率も高くなる。図1は急性白血病の患者で頻回な輸血を繰り返すことで抗HLA同種抗体が出現し、その結果、血小板輸血不応状態となった例を示した。本例では幸い、その後、抗HLA抗体は自然に消失し、血小板輸血も再び効果的となった。HLAクラスI抗原のみを有する血小板だけでは、このHLA同種免疫は成立しないことから、このHLA同種免疫を予防する手段として白血球除去血の使用が有効であることが臨床的にはほぼ明らかとなっている。図2は白血球除去フィルターを使用した血液製剤により治療された群と、通常の製剤を使用した群での抗HLA抗体発現率を経過を追って検討した本邦での成績である⁷⁾。造血器疾患を対象として、白血球除去血を使用した群では8%に、一方、通常の製剤を使用した群では39%に同種免疫が成立した。この成績は世界的にみても矛盾しないもので、白血球除去率99.9%（3 log₁₀）の白血球除去フィルターを用いることで頻回輸血患者におけるHLA同種免疫を10%以下に抑制することが明らかとなった。

4. 輸血後GVHD

ドナーのリソバ球が何らかの理由で受血者に移入し、増殖しながら非自己として組織を傷害し宿主を死に至らしめる反応、すなわち移植片対宿主反応（GVHD）が輸血によって出現する。この異常免疫反応は本邦に多く、その原因の一つとして、外科領域における新鮮血重視の使用法が問題

となっている。この反応はいったん出現すると有効な治療法がなく致死的と考えられている。したがって、現在有効な予防法とし免疫不全に基づく高リスクの患者、すなわち未熟児や骨髄移植者では、放射線照射した血液製剤の使用が推奨されている。これにより混入リンパ球は不活性化される

わけである。設備のない施設では、放射線照射に代わる予防法として白血球除去血の使用が考えられる。しかし、発生率のきわめて少ない本症においては、コントロールスタディが不可能で、その有効性を明らかにすることは難しい。



寛解導入療法施行中は、血小板増加率は十分に得られていた。しかし、第1回目の強化療法より、血小板輸注効果はほとんど得られなくなり、抗HLA抗体(LCT)が出現したが、これが原因である可能性が指摘された。しかし、原病の再発に伴う再寛解導入療法時には、再び血小板輸血は良好な効果を現わした。これは抗HLA抗体が自然消失したためと考えられた。このような例がときどき観察される

図1 抗HLA抗体により血小板輸血不応状態が出現した急性骨髄性白血病(19歳、女性)

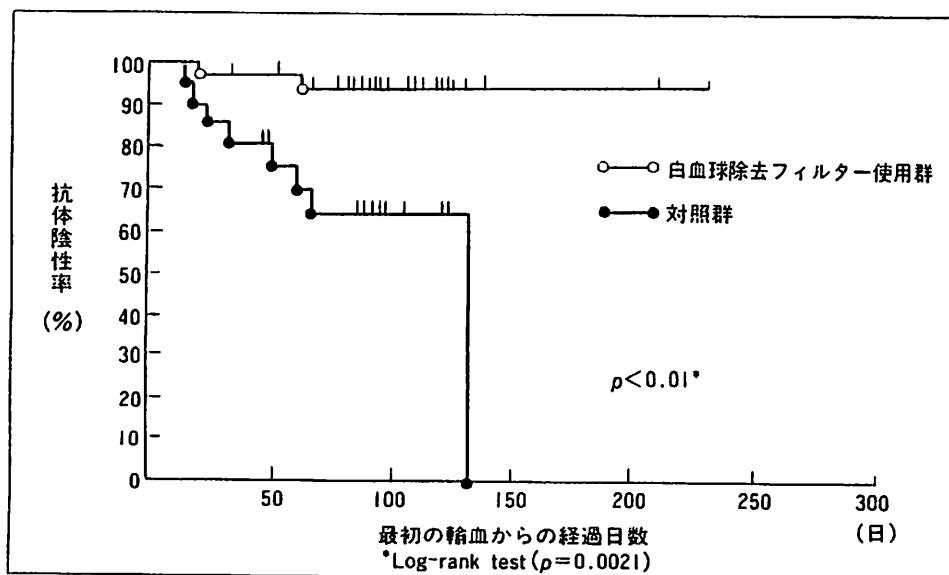


図2 白血球除去フィルター使用による抗HLA同種抗体の発現予防効果

IV 適 応²⁾

免疫不全状態が惹起される疾患あるいは病態で、頻回輸血（とくに血小板輸血）が必要なものが絶対適応となる（表5）。そのさい、白血球除去血を利用することで何を期待するか明確にしなければならない。現在もっとも確かな臨床効果として非溶血性発熱反応と抗H L A同種免疫の予防があげられる。CMV感染に対してはCMV抗体陰性ドナーよりの血液製剤の使用、そして輸血後のGVHDに対しては放射線照射が奨められる。しかし、設備、緊急性などの時間的・物理的理由から上記方法が使用できないときは白血球除去フィルターによる白血球除去血の使用は理にかなっている。そのさいフィルターを2回使用することで4～6 log₁₀ レベルの白血球除去が可能となる。

表5 白血球除去血療法の適応

絶 対 的 適 応	1. 頻回血小板輸血が必要な疾患 造血器悪性腫瘍(急性白血病、悪性リンパ腫など)
	2. 骨髄移植を予定あるいは施行する疾患
	3. 慢性的に輸血が必要な疾患 再生不良性貧血、サラセミア、慢性腎不全
相 対 的 適 応	1. 新生児、未熟児
	2. 何らかの理由で放射線照射ができない場合
	3. 固形癌

V まとめ

輸血療法は他人の細胞成分を頻回に移入することであり、その結果として核のあるドナー白血球が受血者の体内に移植されることになる。このことはいいかえれば、輸血療法は頻回な臓器移植の一種と考えることができる。したがって、白血球除去血の利用は現在の輸血療法においては一つの基本として位置づけられる。

【引用・参考文献】

- 1) 関口定美、高橋恒夫. 新しい白血球除去用輸血フィルター. 外科診療, 33:387-395, 1991.
- 2) 半田誠. 白血球除去血. 臨床医, 18:106-108, 1992.
- 3) 田山達也. 白血球除去製剤の調製. 日本輸血学会雑誌, 36:746-748, 1990.
- 4) 半田誠、池田康夫. 白血球除去輸血フィルター. 日本輸血学会雑誌, 39:251-253, 1993.
- 5) 池田康夫、半田誠. 血液製剤からの白血球除去. Immunohaematology, 11:145-152, 1989.
- 6) Meryman, H. T. Transfusion-induced alloimmunization and immunosuppression and the effects of leukocyte depletion. Transfusion Med. Rev., 3:180-193, 1989.
- 7) 半田誠、池田康夫、倉田義之ほか. 白血球除去血小板輸血の抗H L A同種抗体発現予防効果について. 臨床血液, 33:451-460, 1993.

第10回山梨輸血研究会総会記録

平成6年11月12日（土）山梨県立中央病院大会議室

議事

1. 平成5年度事業報告

平成5年度の事業報告が下記のとおり承認された。

1) 研究会の開催

時 期 平成5年10月16日（土）
 場 所 県立中央病院 講堂
 特別講演 「自己血輸血について」
 講師 帝京大学医学部整形外科
 脇 本 信 博先生

一般演題 6題

2) 山梨輸血研究会会報（季刊）の発行
 機関誌「山梨輸血研究会会報」を年2回発行した。

3) 会員の拡大

個人会員 94人、 賛助会員 9社
 今後も会員の拡大を進めていくことを確認した。

2. 会計報告

平成5年度の会計報告が下記のとおり承認された。

（平成5年10月1日～平成6年9月30日）

収入の部

前年度繰越金	59,888円
会費収入	148,000円
補助金	300,000円
貯金利息	492円
合計	508,380円

支出の部

研究会費	139,089円
会議費	16,000円
印刷代	124,218円
次年度繰越金	229,073円
合計	508,380円

3. 事業計画

平成6年度事業計画が下記のとおり承認された。

1) 研究会の開催

時 期 平成6年11月12日（土）
 場 所 県立中央病院 講堂
 特別講演 「輸血副作用と白血球除去血輸血」
 講師 慶應義塾大学輸血センター
 半 田 誠先生

一般演題 7題

2) 山梨輸血研究会会報（季刊）の発行
 機関誌「山梨輸血研究会会報」を年4回発行する。

3) 会員の拡大

会報の送付等をもって入会をすすめる。

4. 予算

平成6年度の予算が下記のとおり承認された。

（平成6年10月1日～平成7年9月30日）

収入の部

前年度繰越金	229,073円
会費収入	274,000円
補助金	100,000円
合計	603,073円

支出の部

研究会費	200,000円
会議費	69,000円
印刷代	300,000円
通信運搬費	18,000円
雑費	16,073円
合計	603,073円

平成6年度山梨輸血研究会役員

役職名	氏名	診療所または勤務先名
顧問	鈴木宏	山梨医科大学学長
顧問	横山宏	山梨県赤十字血液センター所長

役職名	氏名	診療所または勤務先名
会長	多田祐輔	山梨医科大学第二外科
副会長	千葉直彦	山梨県立中央病院内科
副会長	中澤眞平	山梨医科大学小児科
監事	在原武記	富士吉田市立病院(技師会)
監事	進藤弘雄	山梨県立中央病院内科
幹事	山本正之	山梨医科大学第一外科
幹事	橋本良一	山梨医科大学第二外科
幹事	中村享道	山梨医科大学輸血部
幹事	中沢美知雄	山梨県立中央病院外科
幹事	藤原三郎	山梨県立中央病院整形外科
幹事	大畠和義	甲府共立病院内科
幹事	山寺陽一	山梨厚生病院外科
幹事	長田保明	長田産婦人科(医師会)
幹事	塚原達幸	市立甲府病院(技師会)
幹事	鈴木典子	山梨県赤十字血液センター
幹事	金子章一	山梨県赤十字血液センター

山梨輸血研究会会員名簿

氏名	診療所または勤務先名	氏名	診療所または勤務先名
若尾哲夫	山梨県立中央病院脳外科	澤登利枝	山梨県赤十字血液センター
千葉直彦	山梨県立中央病院内科	茅野陽子	山梨県赤十字血液センター
進藤弘雄	山梨県立中央病院内科	平賀祐湖	山梨県赤十字血液センター
飯田良直	山梨県立中央病院心臓外科	金子章一	山梨県赤十字血液センター
土屋幸治	山梨県立中央病院心臓外科	中村 弘	山梨県赤十字血液センター
寺本勝寛	山梨県立中央病院産婦人科	植松久	山梨県赤十字血液センター
千葉成宏	山梨県立中央病院外科	望月和文	山梨県赤十字血液センター
藤原三郎	山梨県立中央病院整形外科	前田俊仁	山梨県赤十字血液センター
栗本紀久子	山梨県立中央病院輸血管理科	三宅義和	山梨県赤十字血液センター
小宮山佐恵子	山梨県立中央病院輸血管理科	渡辺早苗	山梨県赤十字血液センター
平岡秀子	山梨県立中央病院生化学検査室	山中太郎	韮崎市立病院内科
中沢美知雄	山梨県立中央病院外科	松川 隆	山梨医科大学麻酔科
原あや子	山梨病院検査科	鈴木 宏	山梨医科大学学長
山寺陽一	山梨厚生病院	小林一久	山梨医科大学第一内科
青山香喜	市立甲府病院	赤羽賢浩	山梨医科大学第一内科
塙原達幸	市立甲府病院検査科	中澤眞平	山梨医科大学小児科
大原まさみ	山梨県立中央病院輸血管理科	山本正之	山梨医科大学第一外科
平田幸子	市立甲府病院	多田祐輔	山梨医科大学第二外科
二宮由美子	市立甲府病院	松川哲之助	韮崎市立病院院長
船橋渡	国立甲府病院	橋本良一	山梨医科大学第二外科
許山進	許山胃腸病院	加藤順三	山梨医科大学産婦人科
渋江信俊	中村外科病院	安水洸彦	山梨医科大学産婦人科
斎藤由喜子	巨摩共立病院	保坂茂	山梨医科大学第二外科
加茂悦爾	巨摩共立病院	中村享道	山梨医科大学輸血部
武川修	武川病院	内藤勝人	山梨医科大学検査部
鈴木斐庫人	鈴木泌尿器科医院	田中喜幸	山梨医科大学輸血部
高山不二雄	高山病院	笹本博通	笹本病院
小野隆彦	小野内科小児科病院	塩島茂	宮川外科櫛形病院
長田保明	長田産婦人科医院	太田道夫	太田整形外科医院
三井静	三井クリニック	井出すみ江	宮川外科櫛形病院
宮川晋爾	宮川胃腸科甲府病院	坂本由美	山梨医科大学輸血部
鈴木保巳	鈴木外科医院	坂本美穂子	山梨医科大学検査部
大畑和義	甲府共立病院内科	在原武記	富士吉田市立病院検査科
小林勲	新潟県厚生連刈羽郡総合病院	小佐野清司	富士吉田市立病院検査科
横山宏	山梨県赤十字血液センター	斎藤恵男	山梨赤十字病院
鈴木典子	山梨県赤十字血液センター	山崎美喜男	山梨赤十字病院
浅川綱	山梨県赤十字血液センター	小林利晴	小林外科医院
伊藤直文	山梨県赤十字血液センター	加賀谷武	加賀谷医院

氏名	診療所または勤務先名	氏名	診療所または勤務先名
天野 隆三	天野外科医院	中沢 忠雄	加納 岩総合病院
磯部 弥生	磯部 医院	沢田 芳昭	塩山 病院
中村 実	丹波山村診療所	寺本 英男	寺本 医院
大谷 恵子	大月市立中央病院検査科	藤江 典明	都留市立病院検査室
堀米 政利	山梨厚生病院外科	新田 由紀子	都留市立病院検査室
三枝 孝文	山梨厚生病院外科	藤井 則明	都留市立病院薬局
小平 潔	山梨厚生病院泌尿器科	新谷 雄二	鍬沢病院検査科
伊藤 和彦	飯富病院検査科	京野 春雄	下山 医院
河野 和子	山梨厚生病院検査科	中沢 正樹	山梨病院内科

山梨輸血研究会賛助会員名簿

個人又は法人名	個人又は法人名
株式会社カイノス	国際試薬株式会社
オーソ株式会社	ダイナボット株式会社
富士レビオ株式会社	三光純薬株式会社
株式会社テルモジャパン	中外製薬株式会社
株式会社カワスミ	

投稿等のお願い

ご意見、ご要望、ならびに情報の提供、投稿等につきましては、事務局までお願ひいたします。

入会のご案内

入会のご希望の方は事務局までご連絡下さい。
なお、年会費は2,000円です。

(但し賛助会員については1口10,000円です。)

編 集 後 記

梅の花もほころび、春の訪れを感じさせるこの頃です。今年は1月早々に阪神大震災があって大勢の方が被災され、災害に対するいろいろな問題点が浮き彫りにされました。怪我をされた方や病気の方に対する輸血の重要性についての関心も高まりました。

さて本号は昨年11月に行われた本研究会総会の特別講演を掲載いたしました。講師は慶應大学輸血部の半田誠先生で、「輸血副作用と白血球除去血輸血」と題したお話は非常に明快でした。また種々のデータは説得力に富んでおり、フィルターを通して白血球を除去することによって、輸血に

よる副作用の大半が予防できることがよく理解できました。再確認のためにもご一読をおすすめします。

山梨輸血研究会の役員・会員の名簿が巻末に収載されておりますが、本会も10年の節目を迎えますます発展しつつあることは喜ばしいところあります。現在輸血製剤の使用は若干減少傾向にあるとはいうものの、依然として診療のなかで重要な位置を占めており、会員の皆様の深いご理解とご協力により、山梨県内でもより適切な輸血療法が推進されることを期待します。

(千葉直彦)

編 集 委 員

- 山 本 正 之（山梨医科大学第一外科）
- 橋 本 良 一（山梨医科大学第二外科）
- 千 葉 直 彦（山梨県立中央病院内科）
- 中 沢 美知雄（山梨県立中央病院外科）
- 鈴 木 典 子（山梨県赤十字血液センター）

山梨輸血研究会会報 Vol.11 No.1

平成7年2月1日発行

編集代表者 多田祐輔

発行者 山梨輸血研究会

事務局 〒400 甲府市池田1-6-1

山梨県赤十字血液センター内

TEL 0552-51-5891
