

総説

## ベッドサイドで白血球除去フィルターは必要か？

山口 一成<sup>1)</sup> 米村 雄士<sup>1)</sup> 清川 哲志<sup>2)</sup> 河野 文夫<sup>2)</sup> 鈴島 仁<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>熊本大学輸血部

<sup>2)</sup>国立熊本病院内科

<sup>3)</sup>NTT 西日本九州病院内科

### IS IT NECESSARY TO USE LEUKOCYTE-DEPLETED FILTER AT BED SIDE?

Kazunari Yamaguchi<sup>1)</sup>, Yuji Yonemura<sup>1)</sup>, Tetsuyuki Kiyokawa<sup>2)</sup>,  
Fumio Kawano<sup>2)</sup> and Hitoshi Suzushima<sup>3)</sup>

1. Blood Transfusion Service, Kumamoto University School of Medicine,

2. Institute for Clinical Research, Kumamoto National Hospital,

3. Department of Internal Medicine, NTT Nishinippon Kyushu General Hospital

**Key words** : leukocyte-depleted filter, prestorage leukoreduced blood products, bed side filtration

#### 1. はじめに

輸血用血液に含まれる白血球に起因する副作用には非溶血性発熱反応、輸血関連肺障害、同種免疫反応(抗HLA抗体産生、血小板不応状態、ウイルスの賦活化)、細菌、ウイルスの伝搬、輸血後GVHD、Immunomodulation、などがある<sup>1)2)</sup>。

ウイルス肝炎等の感染症はNAT検査の導入により激減し、安全性は飛躍的に高まっているが、発熱反応、蕁麻疹等の副作用は依然報告されている。これらの副作用を抑制することで、治療期間の短縮や受療による休業期間の短縮によるプラスの経済効果も期待される。

血液製剤を使用する場合、ベッドサイドで白血球除去フィルターが広く使用されているが、その使用基準、根拠は曖昧であり、患者、病院の経済的負担は膨大である。わが国の輸血患者数は約160万人で、1998年度の輸血副作用報告は788件(日赤輸血情報9907/52)。その内訳は蕁麻疹378、アナフィラキシー(様)反応、ショック148、発熱反応154、呼吸困難46、血圧低下29、その他33などとなっている。実際には発熱反応は輸血全体の約3%以上と推定される。これらの症例の多くに白血球除去フィルターが使用されていた(血小板製剤には約90%以上、赤血球MAPでも50%以

上)にもかかわらず上記の副作用が出現していた。

1990年日本輸血学会総会での、白血球除去フィルターをベッドサイドで使うと発熱性副作用が減少するという報告から徐々に臨床の現場で白血球除去フィルターが使用されてきたが、その使用量が飛躍的に増加したのは輸血後GVHDがはっきりと認識されるようになってからである。輸血後GVHDは極めて高い死亡率のゆえに社会問題化したため、その後予防対策として赤血球と血小板製剤に放射線照射を施行することと、ベッドサイドで白血球除去フィルターを使用し、輸注されるリンパ球を減少させることが急速に広まった。現在では放射線照射により輸血後GVHDの新たな発生はなくなっており、この時点であらためてベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用についての意義と、その臨床効果について見直す必要があると思われる。

#### 2. ベッドサイドでの白血球除去フィルター使用時及び未使用時の輸血副作用の発現頻度

我々は血液疾患を多く取り扱う熊本市の三つの病院で、フィルター導入前(1989年)と導入後(1999年)に輸血した三つの疾患(再生不良性貧血、急性白血病、骨髄異形成症候群)をそれぞれ76例、47例ずつ選び、副作用の状況を調査した

表1 輸血調査症例数

	フィルター導入前	フィルター導入後
再生不良性貧血	20	10
急性白血病	31	28
骨髄異形成症候群	25	9

(表1). 急性白血病の中で急性前骨髄性白血病(M3)は血小板製剤を多く使用するので症例から除外した. 調査した三つの病院の症例数はほぼ1/3づつである. 熊本県では血液疾患を取り扱っていない病院, 診療所, 診療科のほとんどで白血球除去フィルターは使用されていなかった(我々のアンケート調査による).

調査項目として下記の4項目を調べた.

1) 発熱: 37.5 以上, 2) 蕁麻疹, 3) 低血圧: 80mmHg 以下, 4) 血小板輸血不応: 1カ月に血小板200単位以上

輸血時の予防的薬剤投与(抗ヒスタミン剤, 副腎皮質ホルモン剤)は1989年と1999年とでその種類, 量, 頻度に差はなかった.

調査した3病院とも1999年の時点で輸血の必要な血液疾患患者のほぼ全員にベッドサイドで白血球除去フィルターを使用していたため, 1999年時点の血液疾患での白血球除去フィルター使用群と未使用群との間の比較はできなかった.

### 3. ベッドサイド白血球除去フィルター

#### 使用の有無による輸血副作用の頻度

表2, 表3は最近のベッドサイドでの白血球除去フィルター使用時の副作用の発現頻度と約10年前の白血球除去フィルター未使用時の副作用発現頻度を比較した結果である. 1999年に使用された赤血球製剤は赤血球MAP液であり1989年のそれはほとんどが赤血球濃厚液である. 血小板製剤は1999年にはアフレーシス血小板で, 1989年頃はほとんどがランダムドナー血小板であった. 赤血球輸血時の副作用の中で発熱の頻度はフィルター導入前は0.7%であったが, フィルター導入後は5.4%と高かった. 蕁麻疹, 低血圧はフィルター導入前後ともほとんど見られなかった(表2). 血小板輸血時の副作用の中でも発熱の頻度はフィルター導入前は2.2%であったが, フィルター導入後は4.4%と高かった. 蕁麻疹の頻度もフィルター導入前は0.3%であったが, フィル

表2 赤血球輸血時の副作用

	フィルター導入前 (606回)	フィルター導入後 (628回)
発熱	4(0.7%)	34(5.4%)
蕁麻疹	0(0%)	1(0.2%)
低血圧	0(0%)	0(0%)

表3 血小板輸血時の副作用

	フィルター導入前 (994回)	フィルター導入後 (1,020回)
発熱	22(2.2%)	45(4.4%)
蕁麻疹	3(0.3%)	86(8.4%)
低血圧	0(0%)	0(0%)
輸血不応	13(1.3%)	0(0%)

ター導入後は9.4%と高かった. 低血圧はフィルター導入前後とも見られなかった(表3). 血小板不応はフィルター導入前は1.3%であったが, フィルター導入後は見られなかった.

#### 4. 血小板輸血不応状態

血小板輸血不応状態は頻回の血小板輸血患者に見られる大きな副作用のひとつであるが, その原因としては抗HLA抗体が考えられている. この同種免疫を予防する方法としてベッドサイドで白血球除去フィルターが積極的に使用されてきた. 本邦でも平成元年から多施設共同によるプロスペクティブスタディで頻回輸血を要する造血器疾患患者を対象に検討され, 血小板専用フィルターを用いた血小板製剤からの白血球除去は抗HLA抗体の発現予防に有効であることが1992年に示されている<sup>3)</sup>.

今回の我々の結果もまた同時期における血小板輸血不応が1.3%に見られたことから, この当時(1989年)血小板輸血不応がしばしば起こっていたことを裏付けている. しかしながら現在は血小板輸血は成分輸血由来にほぼ完全に移行しており, 血小板輸血不応は全く見られなかった. 血小板輸血不応の問題は全血採血由来から成分採血由来血小板製剤に移行したことでほぼ解決したといえる.

我々は今回抗HLA同種抗体の発現頻度については検索していないが, 臨床評価ではむしろ白血球除去フィルターを使用していない10年前よりも副作用は多く出現し, 少なくとも効果をあげて

いるとはいえなかった。

**5. 非溶血性副作用、血圧低下出現と白血球除去フィルター**

輸血用血液に含まれる白血球に起因する副作用の中で「血圧低下」の症例の一部では、陰性荷電の白血球除去フィルター使用によるブラジキニン産生<sup>4</sup>やアンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤の併用によるブラジキニン分解抑制との関連<sup>5</sup>が指摘されている。

発熱、蕁麻疹、悪寒等の非溶血性の副作用については、赤血球、血小板製剤中には保存中に産生されたサイトカイン、ヒスタミン、活性化された補体などの物質が蓄積し、それらが副作用に関与していると考えられている。特に血小板製剤のように室温で震盪保存する場合には保存中に白血球が発熱を誘導するサイトカインを産生している可能性がある。ベッドサイドで白血球除去をすることはこれらの副作用に対しては効果が少なく、保存前白血球除去が有効であると言える<sup>6,7)</sup>。

**6. 輸血用血液の保存前白血球除去**

**実施上の利点と検討課題**

白血球除去フィルターには吸着型と濾過型の2つの方式があり、現在の最も優れた白血球除去フィルターは99.99%の白血球を除去できるとされている。

現在、輸血用血液の保存前白血球除去(Prestorage leukocyte depletion)が様々な視点から検討されており、効果が期待されている<sup>8)</sup>。保存前白血球除去とは白血球除去を輸血時(ベッドサイド)ではなく、採血した後、保存する前に行うことである。保存前白血球除去により、赤血球MAP中のLDH、IL-1β、TNFα、IL-8の上昇が抑制され、発熱の原因となるサイトカイン産生も抑制される可能性がある。保存前白血球除去の問題点として、1. 除去すべき白血球数の目標値の設定、2. Closed systemの採血バッグの開発、3. 医療経済効果などが挙げられている。

保存前白血球除去は閉鎖系で行われること、白血球混入による赤血球に対する保存障害が減少すること、さらに細菌除去なども期待できることから現在の赤血球MAP、血小板製剤と同じか、さらに大幅に有効期間を延長できることが期待されることは、血液製剤の廃棄の減少と有効利用にとり大きな利点の一つである。検討課題としては1)

表4 ベッドサイド白血球除去から保存前白血球除去へ(比留間<sup>8)</sup>)

白血球が原因となる輸血有害事象		白血球除去	
		保存前	ベッドサイド
保存障害	凝集塊発生		×
	赤血球溶血		×
	血小板機能低下		×
副作用	発熱反応		
	同種免疫反応		
	輸血後GVHD		
	ウイルス感染		
	細菌感染		×
品質管理	プリオン感染		
	白血球除去失敗		

非常によい      良い      普通      ×効果なし

フィルター等に残留するため採取可能な血漿量、血小板が約10%減少すること、2) 製剤の調整時間の延長などである。

**7. ベッドサイドでの白血球除去フィルター**

**使用から保存前白血球除去へ**

既に保存前白血球除去による数々の利点が報告されていることや、欧米では白血球除去製剤の基準もすでに作成され、導入が図られていることを踏まえ、わが国でも早急に臨床の現場での検討とその経済効果の研究が必要である。

比留間はベッドサイド白血球除去と保存前白血球除去とを比較して保存前白血球除去の優位性を主張している(表4<sup>9)</sup>。まず白血球により血液製剤そのものの品質を低下させる保存障害(赤血球溶血、凝集、血小板機能低下など)に関しては文句なく保存前白血球除去が優れており、同種免疫反応についても保存前白血球除去の方がより効果的に予防できるとしている<sup>9)</sup>。

ウイルス感染もまた保存前白血球除去がより効果的に予防できる<sup>10)</sup>。細菌感染については白血球除去が有効か否かについては相反するデータがあり、採血からフィルターをかけるまでの時間について更に検討されなければならない。エルシニア菌の場合、白血球に貪食されてこれが白血球を介して患者に感染するが、保存前白血球除去が優れているという。

さらに新型クロイツフェルド ヤコブ病(nvCJD)対策の一環として諸外国では輸血用血液への保存前白血球除去の導入が進められている<sup>11)</sup>。

プリオンはBリンパ球,あるいは樹状細胞<sup>12)</sup>を介して伝搬するといわれており,英国ではこれを根拠に保存前白血球除去を導入している。

保存前白血球除去による経済効果については,欧米でも様々な議論があり,米国では保存前白血球除去導入に際し,そのコストが大きな問題となっている<sup>13)</sup>.わが国でも佐竹が血液センターの立場から保存前白血球除去の現状と問題点を論じている<sup>14)</sup>.保存前白血球除去による経済効果は,1)副作用減少の経済効果(即時型副作用の減少,遅延型副作用(抗HLA抗体産生)の減少),2)サイトメガロウイルスの除去,3)血液製剤の有効期間の延長,4)診療報酬上の経済効果,5)品質管理の向上などから判断されるべきであり,これらの検証はわが国でも当然必要になってくる.そして保存前白血球除去導入に伴い,現在行われているいくつかの輸血副作用対策(例えば輸血後GVHD対策のための放射線照射など)が引き続き必須であるのかどうかの再検討もなされるべきであろう.不要になれば,保存前白血球除去導入はコスト削減の面からも意義が更に大きくなる。

## 8. まとめ

広く使用されている現行のベッドサイドでの白血球除去フィルターの現時点での臨床効果についてフィルターを使用していなかった約10年前と比較検討したところ,副作用(発熱,蕁麻疹低血圧,血小板不応)発現頻度はむしろ最近の方が高いという予期しない結果が得られ,ベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用が必ずしも効果を上げているとはいえなかった.またほとんどの医療機関で血液疾患以外ではフィルターは使われていなかった.それにもかかわらず,われわれは血液製剤を一元管理している日本赤十字血液センターでの品質管理の統一化,その臨床的意義が「理論的に確立している」保存前白血球除去の導入が必要と考える.そして保存前白血球除去導入後の臨床効果や経済効果の評価を必ず行うべきである。

## 文 献

- 1) 高橋雅彦, 池田和代, 田所憲治: 輸血用血液でこり得る副作用とその対策. 月刊薬事, 41: 273 277, 1999.
- 2) Bordin, J., Heddle, N., Blajchman, M.: Bilogic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*, 84(6): 1703-1721, 1994.
- 3) 半田 誠, 他: 白血球除去血小板輸血の抗HLA同種抗体発現予防効果について. 白血球除去血小板製剤専用フィルターを用いた多施設共同プロスペクティブスタディ. 臨床血液, 33(4): 451-461, 1992.
- 4) Takahashi, T.A., et al.: Bradykinin generation during filtration of platelet concentrates with a white cell-reduction filter (letter). *Transfusion* 35: 967, 1995.
- 5) Mair, B., Leparo GF.: Hypotensive reactions associated with platelet transfusions and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Vox Sang.* 74: 27-30, 1998.
- 6) 柴 雅之, 田所憲治, 徳永勝士, 十字猛夫: 血小板濃厚液保存中のサイトカイン産生, ヒスタミン遊離及び補体の活性化. 日本輸血学会雑誌, 40(5): 716-720, 1994.
- 7) Muylle, L., Joos, M., Wouters, E., De Bock R., Peetermans, M.: Increased tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleukin 1, and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF $\alpha$  and IL-6 and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 33: 195-199, 1993.
- 8) 比留間潔: 輸血用血液のPrestorage leukocyte depletion. 日本輸血学会雑誌, 44(1): 1-11, 1998.
- 9) Blajchman, M.A., Bardossy, L., Carmen, R.A., Goldman, M., Heddle, N.M., Singal, D.P.: An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: the effect of the time of leukodepletion. *Blood*, 79: 1371-1375, 1992.
- 10) Rawal, B., Yen, T.S., Vyas, G.N., Busch, M.: Leukocyte filtration removes infectious particulate debris but not free virus derived from experimentally lysed HIV-infected cells. *Vox Sang.* 60: 214-218, 1991.
- 11) Brown, P., Cervanakova L., Mc Schane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohen WN: Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion*, 39: 1169-1178, 1999.
- 12) Sy Ms, Gambetti P.: Prion replication-once again blaming the dendritic cell. *Nat Med.* 5(11): 1235-1237, 1999.
- 13) Jensen, L.S., Grunnet, N., Hanberg-Sorensen, F., Jorgensen, J.: Cost-effectiveness of blood transfusion and white cell reduction in elective colorectal surgery. *Transfusion*, 35: 719-722, 1995.
- 14) 佐竹正博: 白血球除去と血液センター. 血液事業, 23: 523-533, 1999.