

総説

同種血および自己血輸血における保存前白血球除去の意義

比留岡 潔

はじめに

同種血輸血においては輸血用血液中に残存する供血者白血球に起因する種々の副作用が広く認められている。おもに同種白血球に起因する同種免疫反応と白血球による感染媒体の伝播である。また、白血球は凝集塊の発生や溶血、血小板機能の低下など輸血用血液の品質を低下させる原因になることも知られている。

そこで、輸血用血液を調整段階で白血球除去することが欧米では広く行われるようになってきた。これは、ベッドサイドでフィルターを用いて白血球を除去することに対して、保存前白血球除去 (PreSLR: prestorage leukocyte reduction) と呼ばれている。同種血輸血の品質向上と安全性向上のためには PreSLR のほうがベッドサイドで白血球除去する bedside leukocyte reduction (BsLR) より効果的であることが判明している¹⁾。

しかし、自己血輸血では同種免疫反応がないため白血球除去の意義が明らかとはいえないのが現状である。さらに、自己血から白血球除去を行う場合の PreSLR の意義に関してはほとんど議論がない。本総説では同種血輸血における PreSLR の意義を解説し、さらに貯血式自己血輸血におけるその意義を考察する。

保存前白血球除去 (PreSLR) の概要

近年、輸血用血液中の白血球による副作用はよく理解され、ベッドサイドで白血球除去フィルターが使用されている。しかし、白血球が残存したまま輸血用血液を保存していると、保存中に白血球から種々の生理活性物質が遊離し赤血球や血小板の機能低下が生じ、凝集塊が発生し、血液の品質低下が起こる²⁾。これを storage lesion (保存障害) と呼ぶが、このような品質低下を予防するためには供血者から採血した後、速やかに白血球を除去すべきであると考えられている。

また、この場合、方法論的にはほぼすべての輸血用血液から白血球が除去され、輸血を受けるすべての患者を対象に白血球起因性輸血副作用を防止することができるので、普遍的白血球除去 (universal leukocyte reduction; ULR) とも呼ばれる。これが PreSLR の概念であり、図 1 にその概要を示した。現在、わが国ではすべての患者ではなく、おもに輸血を頻回に受ける患者にベッドサイドで白血球除去フィルターが用いられている (図 1A)。PreSLR の場合、血液センターで献血された血液を保冷庫に保存する前に白血球を除去し、必要に応じて病院に供給する。したがって病院では白血球除去をしなくて輸血することができる (図 1B)。

赤血球濃厚液を PreSLR で調整する方法は図 2 に示した。白血球除去フィルターが回路中に組み込

まれているので、採血後、無菌的に白血球除去を行える。そして新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) も白血球除去されることになる。

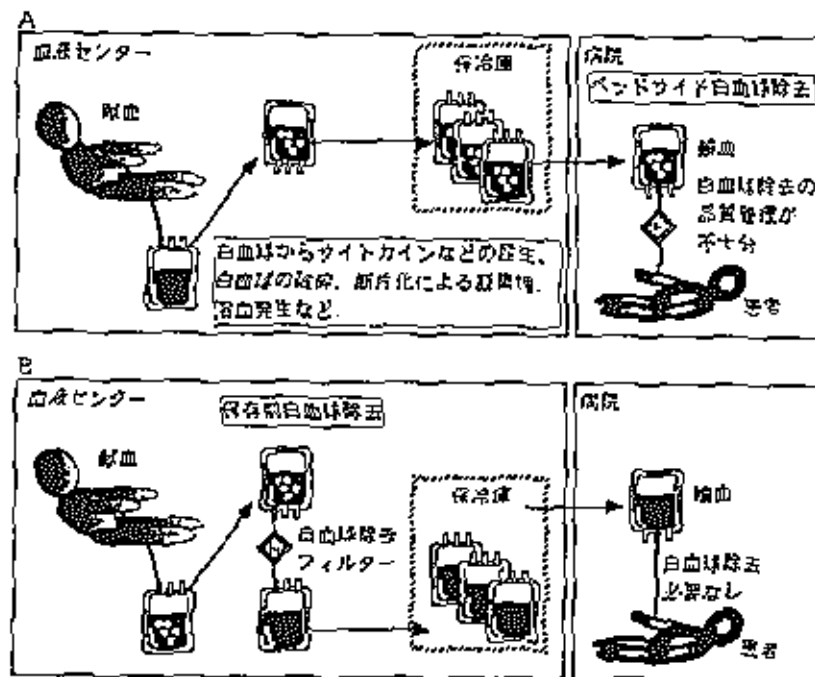


図1 保存前白血球除去

現在、わが国では輸血時にベッドサイドで白血球除去フィルターを用いて白血球除去しているが (A)、保存前白血球除去では血液センターで献血後速やかに白血球を除去する (B)。

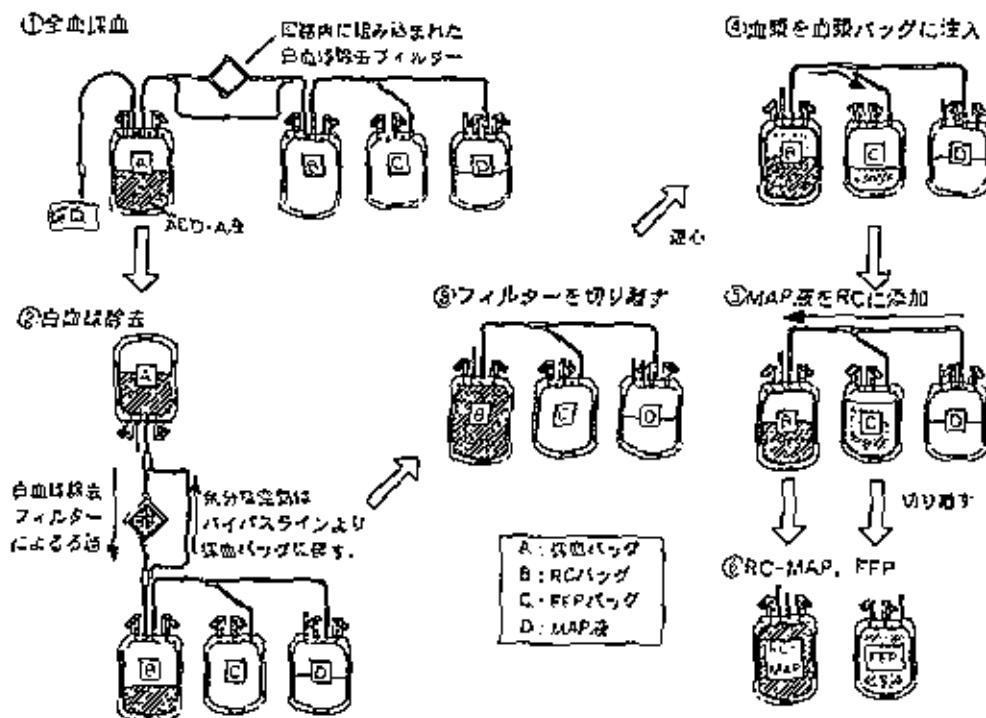


図2 保存前白血球除去用の閉鎖回路式全血用白血球除去採血バッグ

閉鎖回路中に白血球除去フィルターが組み込まれているため、無菌的に白血球除去赤血球濃厚液 (RC-MAP) と白血球除去新鮮凍結血漿 (FFP) が調整できる。

同種血における白血球起因性輸血有害事象と PreSLR による予防効果

1. 白血球起因性輸血有害事象

同種血輸血における白血球に起因する問題は保存障害と患者に及ぼす副作用がある。同種白血球による副作用としては非溶血性発熱反応 (febrile non-hemolytic reaction; FNHR)、抗 HLA 抗体の産生、輸血関連急性肺傷害 (transfusion-related acute lung injury; TRALI)、輸血関連移植片対宿主病 (transfusion-associated graft versus host disease; TAGVHD)、免疫調節 (transfusion-related immune modulation; TRIM) などが知られている。

また cytomegalovirus (CMV)、human T lymphotropic virus (HTLV)、Epstein-Barr virus (EBV) は白血球に潜存するので、これらのウイルスは供血者白血球を介して患者に伝播する可能性がある。HTLV はスクリーニングで感染の可能性のある供血者を除外するので問題ないが、CMV、EBV はすべての供血者で検査していないので免疫能力が低下している患者にとっては問題になる。さらに、頻度は低いものの *Yersinia enterocolitica* 菌も白血球を介して、輸血用血液が汚染され、低温下で増殖するので、時に患者に重篤な副作用をもたらすことがある。

2. 保存障害

輸血用血液の保存中に白血球によって生じる凝集塊や溶血などに起因する保存障害は、保存する前に白血球を除去しなければ予防できない。すなわち BsLR では予防できず、PreSLR でなければ予防できない。

3. 非溶血性発熱反応 (FNHR)

近年、FNHR の原因として白血球自体以外に、白血球から産生される炎症性サイトカイン、IL (interleukin)-1、IL-6、IL-8、tumor necrosis factor (TNF)、interferon (IFN)- α などが注目されている。保存中に白血球から産生されたサイトカインはベッドサイドで白血球除去フィルターを用いても、通過するので効果的に予防できない。これを予防するためには PreSLR を行い保存する前に白血球を除去する必要がある⁴⁾。Federowicz ら⁵⁾ の報告では赤血球輸血において 6,447 件の BsLR と 4,728 件の PreSLR を比較して、FNHR の頻度は前者で 2.15% であったのに対して、後者は 1.1% と有意に頻度が低下していた。

4. 抗 HLA 抗体の産生

同種抗原に対する抗体の産生に関しても PreSLR のほうが BsLR よりも予防効果がよいとする動物実験の報告がある⁶⁾。ウサギに PreSLR と BsLR の同種全血を毎週 1 回、8 週間連続で輸血した。このようにして同種免疫反応を惹起させた後に、同種血小板輸血を行い血小板不応状態を比較した。その結果、血小板不応状態の発生率は BsLR で 91.2% であったのに対し PreSLR の場合は 30% に抑制され、血小板寿命も前者で 22.3 時間であったのに対し、後者は 52.8 時間と改善していた。

臨床研究においては Killick ら⁷⁾ が再生不良性貧血に PreSLR による血液を輸血し、抗 HLA 抗体産生と血小板不応状態を観察した。PreSLR の輸血群では明らかに対照群より抗 HLA 抗体産生が低率で、血小板不応状態を生じることがなかったとしている。PreSLR の血液が同種免疫反応を惹起しにくい機序として次のように説明される。すなわち保存中に死滅した白血球破砕物は BsLR では除去できないが、PreSLR では除去できるので、白血球破砕物による同種免疫反応の予防効果が PreSLR でより効果的ということである。

5. 輸血関連急性肺傷害 (TRALI)

TRALI は輸血用血液中の抗白血球同種抗体と患者白血球の反応あるいは輸血用血液中の白血球と

患者抗白血球抗体反応によって生じる。後者の場合、輸血用血液の白血球除去によってある程度予防することができるが、PreSLRとBsLRのどちらがより効果的であるかは不明である。ただし、BsLRでは保存中に発生した白血球破砕物が除去できないのでこのような破砕物による免疫反応のことを考えればPreSLRのほうに利点があるように思われる。

6. 輸血関連移植片対宿主病 (TAGVHD)

白血球除去フィルターは輸血用血液中のリンパ球を皆無にすることはできないので、TAGVHDを完全には予防できない⁹⁾。しかし、近年の白血球除去フィルターは性能が向上し、PreSLRで調整したRC-MAPには 10^4 程度の白血球しか残存しておらず、TAGVHDの発生の確率はPreSLRによって大幅に低減できる可能性がある。

7. 免疫修飾 (TRIM)

同種血輸血による免疫修飾として実際に問題なのは術後感染症を発症させやすくすることや⁹⁾、悪性腫瘍の再発を促進すること^{10, 11)}であるが、TRIMが臨床上明らかに問題となるかは結論がでない。さらにTRIMをPreSLRとBsLRのどちらがより効果的に予防できるかについては現在のところ不明である。

しかし、動物実験ではPreSLRでTRIMが予防できるという結果が報告されている¹²⁾。ニュージーランド白ウサギ (NZW) に同系の上皮性腫瘍細胞を静注し、種々の輸血を行った上で肺転移巣を定量的に計測した。輸血の種類は、白血球除去しない同種血輸血、保存して輸血時に白血球を除去するBsLRの同種血輸血、速やかに白血球を除去したPreSLRの同種血輸血、そして同系輸血である。肺の転移巣を腫瘍細胞静注後28日に計測したところ、平均値はそれぞれ、50.0個、39.0個、20.0個、17.5個であった。したがって、同種血輸血は同系輸血に比較して明らかに癌の進展を促進するが、PreSLRをすれば予防できる。しかし、BsLRを行ってもその予防効果は弱まるという結果である。このように動物実験では同種血輸血の免疫抑制効果による癌の増殖促進効果が示され、それがPreSLRで予防できることが報告されている。

8. ウイルスの伝播

CMVなどの白血球に潜在するウイルスに関しては、輸血用血液中の白血球を除去することで伝播の確率を減少させる。白血球除去血液を用いることで、骨髄移植患者を含む血液疾患 ($n=255$)、新生児 ($n=184$)、透析患者 ($n=59$) においてCMV感染率はそれぞれ0.0 (0~1.20) %、0.0 (0~1.6) %、0.0 (0~10.0) %であり、CMV陰性血を用いた場合とほぼ同等であったとする報告がある。これらの検討から白血球除去血液はCMV感染率を通常より12~22%低下させるとしている¹³⁾。しかし、CMVの感染予防にPreSLRのほうがBsLRより優れるか否かは不明である。

ただしHIV感染細胞株を用いた実験ではPreSLRのほうがウイルスを除去できる可能性が示されている¹⁴⁾。RawalらはHIV感染細胞株HIV/H9の生細胞、死細胞および破砕物をそれぞれ血液に混ぜてフィルターで濾過し、濾過後の血液中のウイルス量を測定した。生細胞と死細胞の場合ではウイルス量は測定不能にまで除去されたが、破砕物の場合では除去されなかった。このことから、白血球除去によりウイルスを除去することが可能であるが、白血球が死んで破砕物になれば除去できない可能性がある。したがって白血球に潜在するウイルスを除去するためには速やかに白血球除去を行ったほうがよい可能性がある。

9. *Yersinia enterocolitica* 菌の伝播

Yersinia enterocolitica 菌は低温でも増殖能力があるため頻度が低いにもかかわらず輸血用血液へ

の混入が問題になる。Pieterszら¹⁹⁾は全血を採血し、この菌を添加し3種類の方法で赤血球濃厚液(RC)を作成し菌の増殖を比較した。RCを作成する前に全血を4℃で6時間(A群)、22℃で20時間(B群)保存した場合と、22℃で20時間保存した後にフィルターで白血球を除去した場合(C群)を比較した。作製したRCは4℃で5週間保管し1週間ごとに菌の増殖を測定した。その結果、A群は保管1週間後から菌が増殖しはじめ、B群は一度菌が消失したが3週間後から再び増殖しはじめた。一方、C群は5週間の保管中、菌の増殖がまったく認められなかった。したがって、細菌の増殖を阻止するためには、白血球除去は有効であると同時に、採血後、室温である程度保存したほうがよいとしている。これは低温では白血球の貪食能などの細菌の殺傷能力が低下するためとされている。同様に、*Yersinia enterocolitica*の増殖の予防にPreSLRが効果的であるとする報告は多い¹⁶⁻²⁰⁾。

自己血中の白血球の問題点とPreSLRの意義

1. 保存障害

実際に貯血式自己血では凝集塊の発生が問題になることがある。高齢者や、動脈硬化を有する患者、慢性関節リウマチなどにより慢性炎症があり血漿フィブリノーゲンが高値の患者、細血管で採血時間がかかる患者においては健康な供血者より凝集塊の発生頻度が高まることが予想される。保存期間21～28日の血液センターのMAP液添加赤血球濃厚液(RC-MAP)と当院整形外科手術を受ける患者の自己血から作成したRC-MAPの凝集塊の湿重量を測定したところ、前者で 430 ± 230 mg ($n=9$)²¹⁾、後者で 450 ± 500 mg ($n=15$)であった²²⁾。患者では個人差が大きく、時に1g以上の凝集塊が発生した例もあった。PreSLRを行うことで凝集塊の発生は 6.0 ± 6.3 mgとほぼ完全に予防できるので、凝集塊発生予防のためにPreSLRの有用性は高い(図3)。とくに、凝集塊が発生しやすい患者においてはPreSLRの意義があるだろう。輸血用血液自体の品質の向上は同種血、自己血いずれにおいても重要なことであり、PreSLRにより品質が向上されるとすれば自己血においても有益である。

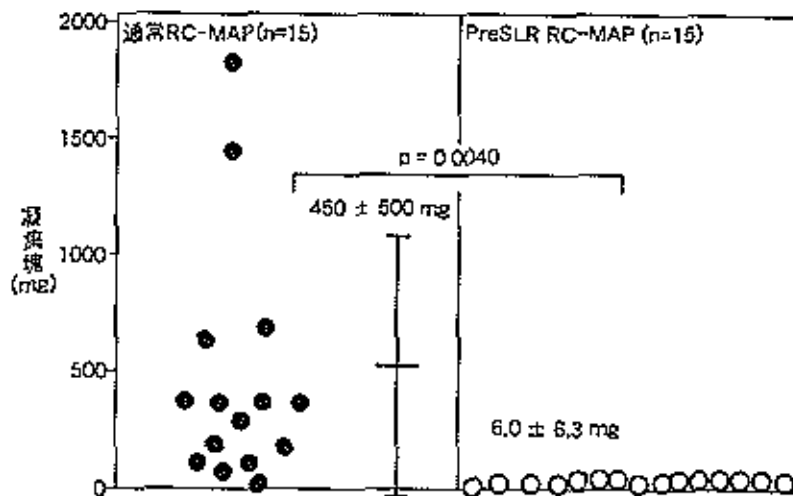


図3 保存前白血球除去して調整した自己血には凝集塊が少ない

整形外科手術を受ける患者の自己血を無作為に通常の方法と保存前白血球除去(PreSLR)でRC-MAPを作成し、輸血時に凝集塊の湿重量を測定し比較した。通常RC-MAPでは 450 ± 500 mgの凝集塊が発生したのに対し、PreSLR RC-MAPでは、 6.0 ± 6.3 mgと凝集塊の発生を防止できた。

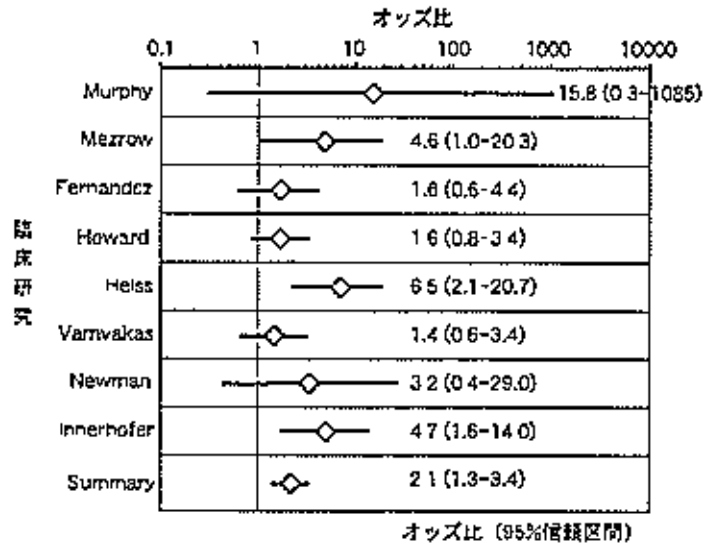


図4 自己血輸血は有意に術後細菌感染を減少させる
自己血輸血と同種血輸血における術後感染症発生率を検討したメタアナリシス²¹⁾。同種血輸血のほうが統計学的に有意に術後感染症の発生が高率であった。

2. FNHR

自己血輸血では発熱反応が問題になることが少ないのでFNHR予防としての意義は乏しいものと思われる。ただし、自己血も保存中に白血球からサイトカインが産生され蓄積されるので²²⁾、このサイトカインが患者の免疫応答に不利に働くことがあるとすればPreSLRの意義があるものと考えられる。

3. TRIM

同種白血球によって免疫抑制が生じる可能性が指摘されているが、自己血では同種免疫反応が起こらないのでTRIMの問題性は乏しいと考えられる。自己血輸血は同種血輸血よりも術後感染症が少ないというメタアナリシスの報告があるように、自己血輸血によってTRIMを予防できる可能性が指摘されている(図4)²¹⁾。したがって、自己血からさらに自己白血球を除去する意義は不明である。

しかし、近年、輸血による免疫抑制の原因として白血球から産生、遊離する可溶性human leukocyte antigen (HLA) や可溶性FAS ligandが指摘されている²³⁾。自己血においても保存中に可溶性FAS ligandやその他の同種免疫反応に起因しない非特異的な免疫抑制物質が遊離する可能性があるため、このような物質を除去するためにはPreSLRは有効と思われる。

4. 感染症の伝播

CMV, HTLVなどのウイルスは保因する供血者に由来するので自己血では伝播予防の意義が乏しい。

*Yersinia enterocolitica*は白血球中に貪食されているので、もし*Yersinia enterocolitica*菌感染を有する患者から自己血を採血する場合は、早く白血球を除去しないと、白血球が破碎した後、*Yersinia enterocolitica*菌が再増殖する可能性がある。したがって自己血の*Yersinia enterocolitica*菌汚染の予防にはPreSLRは有効である。また、消化管の悪性腫瘍の患者から自己血を採血する場合、健常供血者より*Yersinia enterocolitica*による腸管感染の頻度が高い可能性があり、PreSLRによる*Yersinia enterocolitica*の予防は自己血においてのほうが意義があるかもしれない。ただし、*Yersinia enterocolitica*汚染の頻度がきわめて低いので実際にどのくらい臨床的に意義があるかは不明である。

表1 自己血輸血にも保存前白血球除去は意義あるか？

白血球起因性輸血有害事象		同種血	自己血	
保存障害	凝集塊、溶血など	★★★	★★★	
副作用	発熱反応	★★★	★	
	同種免疫反応など	TRALI	★★	-
		抗HLA抗体	★★★	-
		TAGVHD	★★	-
		TRIM	★	★
	感染	ウイルス	★★★	★
		エルシニア	★★	★★★
癌細胞混入	-	★		

★★★：大いに意義ある、★★：意義ある、★：少しは意義ある、-：意義なし。

5. その他

担癌患者の血液中には癌細胞が混入する可能性がある。貯血した自己血にも癌細胞が混入すれば輸血後に悪性細胞を播種する可能性がある。白血球除去フィルターは癌細胞も除去できるので貯血式自己血輸血のPreSLRは意義があるという報告がある²⁰⁾。しかし、血液中に癌細胞が存在する場合、貯血式自己血中の癌細胞を除去しても患者の循環血液中の癌細胞は残っているので臨床的な意義は乏しいであろう。ただし、循環血液中に癌細胞がない患者で回収式自己血を行う場合は術中に混入した癌細胞を除去する意義はあるかもしれない。また、貯血式自己血においても全身化学療法後に貯血式の自己血を輸血する場合は理論的には意義があるが実際にはほとんど行われまいだろう。このように癌細胞除去を目的にPreSLRを行う場合は、同種血では考慮されない自己血輸血に特異的な利点になりうるが、実際的な有効性や意義は不明である。

結語

自己血輸血におけるPreSLRの意義は同種血輸血における意義より乏しいが、現時点で考えられる意義を表1にまとめて示した。自己血におけるPreSLRの意義の一点は凝集塊発生の抑制であり、可能性のある利点としては、*Yersinia enterocolitica* 菌混入の予防とサイトカインなどの白血球由来の生理活性物質発生の予防が考えられる。

近年、血液センターから供給される同種血の安全性は向上してきている。放射線照射はほぼ全面的に可能となり、供血者のウイルス感染のスクリーニング検査は感度が向上している。さらに、今後、PreSLRが導入されれば品質が向上し同種免疫による副作用も軽減される。このような状況で自己血輸血が最も安全な輸血であるという位置付けも相対的に後退する可能性がある。したがって、貯血式自己血においても品質と安全性向上のためPreSLRの導入は今後、検討の余地があると思われる。

文献

- 1) 比留間潔：輸血用血液のPrestorage leukocyte depletion. 日本輸血学会誌 44: 1-11, 1998.

- 2) Lovric, V. A., Schuller, M., Raftos, J., et al. : Filtered micro aggregate-free erythrocyte concentrates with 35-day shelf life. *Vox Sang* 41 : 6-10, 1981.
- 3) Gottschall, J. L., Johnston, V. L., Rzard, L., et al.: Importance of white blood cells in platelet storage. *Vox Sang* 47 : 101-107, 1984.
- 4) Muylle, L., Joos, M., Wouters, E., et al. : 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 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion* 33 : 195-199, 1993.
- 5) Federowicz, I., Barrett, B. B., Andersen, J. W., et al. : Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion* 36 : 21-28, 1996.
- 6) Blajchman, M. A., Bardossy, L., Carmen, R. A., et al. : An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness : the effect of the time of leukodepletion. *Blood* 79 : 1371-1375, 1992.
- 7) Killick, S. B., Win, N., Marsh, J. C., et al.: Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leucodepleted blood products in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 97 : 677-684, 1997.
- 8) Heim, M. U., Munker, R., Sauer, H., et al.: Graft versus host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrates. *Beitr Infusionsther* 30 : 178-181, 1992
- 9) Blajchman, M. A.: Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answers yet?. *Transfusion* 37 : 121-125, 1997.
- 10) Blumberg, N., Heal, J. M. : Effects of transfusion on immune function : Cancer recurrence and infection. *Arch Pathol Lab Med* 118 : 371-379, 1994.
- 11) Vamvakas, E. D. : Perioperative blood transfusion and cancer recurrence : Meta-analysis for explantation. *Transfusion* 35 : 760-768, 1995.
- 12) Bordin, J. O., Bardossy, L., Blajchman, M. A. : Growth enhancement of established tumors by allogeneic blood transfusion in experimental animals and its amelioration by leukodepletion : The importance of the timing of the leukodepletion. *Blood* 84 : 344-348, 1994.
- 13) Laupacis, A., Brown, J., Costello, B., et al. : Prevention of posttransfusion CMV in the era of universal WBC reduction: a consensus statement. *Transfusion* 42 : 560-569, 2001.
- 14) Rawal, B., Yen, T. S., Vyas, G. N., et al. : Leukocyte filtration removes infectious particulate debris but not free virus derived from experimentally lysed HIV-infected cells. *Vox Sang* 60 : 214-218, 1991.
- 15) Pietersz, R. N. I., Reesink, H. W., Pauw, W., et al. : Prevention of *Yersinia enterocolitica* growth in red-blood-cell concentration. *Lancet* 340 : 755-756, 1992.
- 16) Högman, C. F., Gong, J., Hambræus, A., et al. : The role of white cells in the transmission of *Yersinia enterocolitica* in blood components. *Transfusion* 32 : 654-657, 1992.
- 17) Kim, D. M., Brecher, M. E., Bland, L. A., et al. : Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with cell-reduction filters. *Transfusion* 32 : 658-662, 1992.
- 18) Wenz, B., Burns, E. R., Freundlich, L. F. : Prevention of growth of *Yersinia enterocolitica* in blood by polyester fiber filtration. *Transfusion* 32 : 663-666, 1992.

- 19) Buchholz, D. H., AuBuchon, J. P., Snyder, E. L., et al. : Removal of *Yersinia enterocolitica* from AS-1 red cells. *Transfusion* 32 : 667-672, 1992.
- 20) 名雲英人, 松田裕一, 茶谷 真, 他 : 赤血球 M・A・P 中の *Yersinia enterocolitica* の白血球除去フィルターによる除去効果—汚染菌量と除去時期の関係—. *日輸血会雑誌* 40 : 32-38, 1994.
- 21) 比留間潔, 山本恵美, 奥山美樹, 他 : 保存前白血球除去 (PreSLD) による RC-MAP における凝集塊発生の抑制. *日本輸血学会誌* 45 : 239, 1999.
- 22) 奥山美樹, 比留間潔 : 自己血輸血における通常 RC-MAP と白除 RC-MAP の比較検討—凝集塊, サイトカイン濃度の比較—. *自己血輸血* 14 : 125-131, 2001.
- 23) Vamvakas, E. C., Blajchman, M. A.: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation ; Fact or fiction? *Blood* 97 : 1180-1195, 2001.
- 24) Ghio, M., Contini, P., Mazzei, C., et al. : Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components: a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions. *Blood* 93 : 1770-1777, 1999.
- 25) 吉田雅司, 杉原一正 : 担ガン患者における白血球除去フィルターの意義. *自己血輸血* 14 : s12, 2001.

平成 14 年 8 月 7 日受稿, 平成 14 年 8 月 26 日掲載受理