

6. 保存前白血球除去の有用性と導入への課題

半田 誠*

Handa Makoto

*慶徳義塾大学医学部附属病院輸血センター 助教授

Summary

血液製剤中より白血球を除くことで、それ起因した輸血副作用を有効に予防することができる。白血球除去の方法として普及しているのはベッドサイド・フィルタによるろ過であり、これまでは患者に輸血される際に白血球除去を行う保存後白血球除去が一般的であった。それに対して1990年代末より普及し始めたのが、血液採取時にフィルタや高性能成分採血装置で白血球を除去する保存前白血球除去である。

欧米諸国では狂牛病パニックの後、血液の安全性を高めるため、品質管理の徹底した保存前白血球除去をすべての血球製剤に導入した。我が国でもその導入の方向性が打ち出されているが、その実施には費用効果比の観点からのコンセンサスの実施が必要と考えられる。

はじめに

輸血用血液製剤に混入している白血球により輸血患者に種々の副作用が惹起され、製剤より白血球を除くこと(白血球除去: leukocyte reductionあるいは leukocyte depletion)が最も簡便で安全かつ有効な副作用予防手段である(表1)。80年代終わりより登場したベッドサイド専用フィルタにより、患者に輸血される際に白血球除去を行うこと(保存後白血球除去)が一般化していた。

ところが、ヨーロッパで起こった狂牛病パニックをきっかけとして、90年代終わり頃よりイギリスやフランスそしてカナダで相次いで、血液採取

時に白血球をフィルタで除去したりあるいは高性能の成分採血装置で、白血球混入の極めて少ない製剤を製造する(保存前白血球除去)方針が打ち出された。

これは、製造元での品質管理のもと、保存後白血球除去と比較して高品質でより安全性の高い血液製剤を国家が保証することを意味し、医学的意義もさることながら政治的意味合いが強い政策とも考えられた。そして、この潮流は他の西ヨーロッパ諸国や米国にも波及し、我が国でも1999年6月にこの安全技術の導入への方向性が打ち出され、種々の前向きな議論はなされているものの未だ未施行のまま現在に至っている(表2)^{1,2)}。

表1 血液製剤の白血球除去

処理方法	lab bed side
・フィルタ ・遠心法(成分採血装置)	
処理タイミング	lab bed side
・保存前 (prestorage) ・保存後 (poststorage)	
適応	
・表示製剤 (selective) ・すべての製剤 (universal)	

表2 先進7カ国保存前白血球除去の導入状況

Country	Penetration %		
	RBC	PCst	FEE
France	100	100	100
England	100	100	100
Italy	10	50	
Germany	100	100	100
Canada	100	100	100
USA	70	60	
Japan	0	0	

Jan. 2002

本稿では、保存前白血球除去の医学的意義ならびに我が国での導入についての問題点を、すでに広く普及しているフィルタによる保存後白血球除去と比較して解説したい。

1. 白血球除去技術(表1)と保存前白血球除去

1. 白血球除去技術(表1)と保存前白血球除去

保存後白血球除去には、輸血時にベッドサイドでフィルタ処理する場合と、病院輸血部や血液センターで使用する前にフィルタ処理する場合がある。我が国では前者がほとんどで、日赤からわずかながら供給されている白血球除去赤血球浮遊液(使用期限:24時間)は後者にあたる。

一方、保存前白血球除去は血液センターで血液採取時あるいは保存前に行われ、赤血球製剤は全血採取後一定時間をおいてフィルタろ過して製造し、血小板製剤は高性能成分採血装置でそのまま製造するか、フィルタを組み込んだキットで採取する。保存後白血球除去は造血器疾患など頻回輸血を要し、副作用発現リスクの高い患者に選択的(selective)に適応される。一方、保存前白血球除去は、製造元での品質管理下に置かれることとなり、通常はすべての血球製剤が対象となる(普遍

的白血球除去: universal leukocyte reduction: URL)。その結果、外科系や救命救急患者など単回あるいは急性輸血を必要とし、従来の保存後白血球除去では適応外とされていたものすべてが、この安全技術の恩恵に浴することとなる。

白血球除去フィルタは、微小凝集塊除去血液フィルタから進化して、吸着あるいは篩い効果を利用して白血球を選択的に除去する(表3)¹⁾。現在我が国では3種類が使われているが、大きな性能上の相違はなく、いずれも白血球除去率99.99%以上を誇る高性能フィルタに進化している(図1)。その結果、白血球除去製剤の国際基準である血液バッグ当たり残存白血球数 5×10^4 個以下あるいは 1×10^4 個以下が容易に達成される。しかしながら、温度や流速など、ろ過条件が様々なベッドサイドで用いる場合には、その性能にふれが生じることが明らかとなっている²⁾。

一方、成分製剤が主流となってきている血小板製剤においては、成分採血装置の機種によりその白血球混入量は大きく違い、高性能機器では上記基準を容易に達成できるものがある。したがって、混入量の多い機種で採取された製剤はベッドサイドろ過が必要となる。すなわち、このベッド

【略語一覧】

URL (universal leukocyte reduction: 普遍的白血球除去)

表3 現在実用化されている第4世代白血球除去フィルタの比較

製品名		旭化成ケルマ	ビュアセル	テルモ
製品名	血小板	セバセル PLX	ビュアセル PL	イムガード II-PL
	赤血球	セバセル RZ	ビュアセル RC	イムガード II-RC
膜材質		ポリエステル	ポリエステル	ポリウレタン多孔質体
膜孔径		陽性	陰性	中性
除去機序		吸着	吸着	篩
容器材質		ポリカーボネート	アクリル樹脂	ポリカーボネート
プライミングの必要性		不要	不要	不要
白血球除去率(%)		4 log <	4 log <	4 log <
血球回収率(%)	血小板	90% <	90% <	90% <
	赤血球	平均約 90%	平均約 90%	平均約 90%

濾過孔径 (μm)	年代		除去対象	白血球除去率 (%)	製品		
	1980	1985			1990	1995	セバセル (旭化成)
1 mL	第一世代 (170~260 μm)		大凝集塊	0	セバセル (旭化成)	ポール (ポール)	イムガード (テルモ)
100 μm	第二世代 (20~40 μm)		微小凝集塊	~90			
10 μm	第三世代		白血球	99~99.9	R	(全血用) RC (血小板用) PL	
	第四世代			99.9~99.99	PL		
				99.99~	RZ	(全血用) RC-XL (血小板用) PXL8	III-RC
					PLX		III-PL

図1 輸血用(白血球除去)フィルタの進化

白血球ろ過フィルタの性能は初期の凝集塊除去用から選択的な白血球除去用に徐々に改善され、現在メーカー 3社によって我が国で販売しているものは、極めて高性能の白血球除去率を誇っている。

サイドフィルタの欠点を克服し、厳重な品質・行程管理のもとで製造する技術が保存前白血球除去である。

2. 白血球除去の医学的有用性： 保存前白血球除去と保存後 白血球除去の比較

白血球除去の医学的有用性に関する報告が数多

くなされているが、エビデンスの質が重要であることはいうまでもない(表4)。今までフィルタによる保存後白血球除去が主な対象となっていたが、ここ1~2年で保存前白血球除去に関する臨床データもぼつぼつ発表されるようになった。しかしながら、保存前白血球除去の優位性を示す根拠の多くは理論的あるいは実験的なものに依存している(表5)。

表4 臨床エビデンスの grading

I Randomized control trials
- A : meta analysis > B : large scale, multicenter > C : small scale/single center
II Nonrandomized controlled prosp. trials
III Controlled observational studies
- A : cohort studies > B : case-control
IV Uncontrolled observational studies
V Descriptive studies, expert opinion

Anesthesiology, 84, 732-747, 1996 を改定

1) 非溶血性発熱反応

赤血球製剤によって引き起こされる急性発熱反応の多くは、患者の抗 human leukocyte antigen (HLA) 同種抗体と製剤中の混入白血球との抗原抗体反応の結果と考えられるため、ベッドサイド・フィルタによる白血球除去はこの種の副作用予防に有効であるとの十分な証拠がある。それに対して、保存前白血球除去にはどのような臨床的付加的価値があるかを検証した、信頼度の高い報告がいくつかみられる(表6)。

Federowicz らは、保存前白血球除去および保存後に、ベッドサイド・フィルタで白血球除去した赤血球製剤での発熱反応の頻度を類似の患者群で前方視的に検証し、それぞれ 1.1%, 2.15% と前者で有意な副作用発生頻度の減少を観察した²⁾。一方、Uhlmann らは、保存前白血球除去が導入される以前の 12 カ月間(この期間、適応のある患者では選択的なベッドサイド・フィルタが使用されていた)と、導入後 6 カ月間での 1 医療施設における赤血球輸血後の発熱反応の頻度を後方視的に検討したところ、その頻度はそれぞれ、0.12%, 0.08% を示し統計学的にその頻度に有意差が見出せなかった³⁾。また、Lane らは進行期ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus :

表5 ベッドサイド・フィルタに対する保存前白血球除去の臨床効果における優位性のレベル

	臨床	実験	理論
<フィルタの効果が明確>			
■ 非溶血性発熱反応			
赤血球	○ (II)		
血小板	○ (IC)	○	
■ HLA 同種免疫		○	
■ 白血球向性ウイルス伝播			○
CMV,			○
EBV, HTLV- I			○
<フィルタの効果が不明確>			
■ 免疫調節			
癌再発		○	
易感染性	× (IB)	○	
ウイルス再活性化	× (IB)		
<フィルタの効果が未検証>			
■ 輸血後 GVHD			×
■ プリオン病 (nvCJD) 伝播			○
■ 低血圧ショック	○ (V)	○	
■ 臓器再灌流傷害			×
■ 製剤内エルシニア菌過剰繁殖		○	

HIV) 感染症に合併した貧血に対する赤血球輸血後の発熱反応の頻度を比較し、1℃ 以上の発熱があったものが、保存前、保存後白血球除去処理輸血でそれぞれ 10.6%, 14.2% と報告した⁴⁾。対象患者が特殊で、発熱反応の頻度が一般患者に比べて異常に高く、一般に適応するには問題があり有意差は見出せなかったが、保存前白血球除去では発生頻度に減少傾向がみられた。

以上を総合すると、エビデンスのレベルからいって、赤血球輸血に伴う発熱反応の予防における保存前白血球除去の優位性は、ある程度存在する可能性があると考えられる。その理由として、保存中に死滅して分解した白血球断片が発熱反応に関与しており、保存前に白血球を除くことでこの機序が除かれるためとも推測できる。

(略語一覧)

HLA (human leukocyte antigen ; ヒト組織適合抗原) HIV (human immunodeficiency virus ; ヒト免疫不全ウイルス)

表6 非溶血性発熱反応における白血球除去技術の役割

報告者	保存前白除	保存後白除	未白除	p値	エビデンスレベル
RBC					
• Federowicz BB, et al, 1996	1.10% (52/4,728)	2.15% (139/6,447)		p < 0.01	II
• Uhlmann EJ, et al, 2001 *	0.08% (13/16,093)	0.12% (39/31,543 **)		p = 0.33	III-B
• Lane TA, et al, 2002 **	10.6% (47/442)	14.2% (60/423)		p = 0.12	I-B
PC					
• Heddle NM, et al, 1999	17.0%*** (33/194)	25.8% (48/186)		p < 0.008	I-C
• Heddle NM, et al, 2002	12.3% (126/1,021)	21.3%*** (36/169)		有意差なし	I-C

*導入前後の比較, **保存後白除と未白除の合計

重症 HIV 患者 (VATS), エンドポイントではない, *血漿除去 血小板

一方、血小板輸血に伴う発熱反応は赤血球のそれに比較して頻度が高く、その原因は、HLA 同種免疫とともに、製剤の保存温度が室温であるためと考えられる。採血後3日を過ぎると製剤中に混入している白血球からインターロイキン (interleukin: IL)-1b や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor: TNF) α などの炎症性サイトカインが放出される (赤血球は冷蔵保存のためこの現象は起こらない)。

我が国では血小板の保存期間が3日のためほとんど問題とならないが、欧米では5日期限のため、重要な課題となっている¹⁾。実際、Heddleらは、保存後白血球除去した血小板と血漿を除去した洗浄血小板の輸血における発熱反応の頻度を前方視的に観察し、前者で有意に発生率の減少を見出した²⁾。さらに彼らは別のシリーズで、保存前白血球除去は保存後血漿除去 (産生されたサイトカインを除去) と同等もしくはそれ以上の、発熱

反応予防効果が血小板輸血患者に発揮される可能性を指摘した³⁾。

以上を総合すると、エビデンスのレベルからいって、血小板輸血に伴う発熱反応の予防における保存前白血球除去の優位性はほぼ明確であるといえる。したがって、血小板の保存期間を欧米なみの5日間にするならば、我が国でも保存前白血球除去は意義ある安全技術となるであろう。

2) 抗 HLA 同種免疫

血液製剤中の混入供血者白血球により惹起される抗 HLA 同種抗体は、頻回輸血患者の血小板輸血不応状態の重要な要因となる。80年代後半から多くのレベル I C に相当する臨床研究がなされ、そのほとんどが白血球除去ベッドサイド・フィルタの抗 HLA 同種免疫予防効果を支持した⁴⁾。そして、1997年に発表された米国での大規模多施設ランダム化臨床試験 (Trial to Reduced Alloimmunization to Platelets study: TRAP スタディ)

【略語一覧】

IL (interleukin: インターロイキン)

TNF (tumor necrosis factor: 腫瘍壊死因子)

TRAP (Trial to Reduced Alloimmunization to Platelets study)

表7 TRAP スタディの成績

	C群 N=131	UVB群 N=130	F群 N=137	FA群 N=132
HLA Ab	45%	21%*	18%*	17%*
HPA Ab	11%	7%	6%	7%
輸血不応	16%	10%	7%**	8%**

*p < 0.001, **p < 0.05

N Eng J Med 337: 1861, 1997

で、保存後白血球除去の抗HLA同種免疫に対する予防効果を示す決定的な結果が発表された¹⁹⁾。1,047人の急性骨髄性白血病の初回寛解例を対象にして、血小板製剤をそれぞれ、未処理(対照:C)群、ランダム血小板紫外線B照射(UVB)群、ランダム血小板フィルタ処理(F)群、そしてアフレーシス血小板フィルタ処理(FA)群に分けて(赤血球はすべてフィルタ処理)、抗HLA抗体の出現状況や血小板輸血不応状態を観察した(表7)。

その結果、530人が評価され、抗HLA抗体の出現頻度はそれぞれ、45%、21%、18%、17%で、C群に比較して処理群は3群とも有意にその発現頻度が低かった。そして、血小板輸血不応状態の出現も後2群で有意に抑えられた。一方、血小板特異抗原(HPA)に対する抗体の出現頻度は4群間でかわりがなかった。以上の結果から、白血病のような頻回輸血を要し、なおかつ免疫抑制状態の患者においては、保存後白血球除去のHLA同種免疫予防効果は明らかといえる。しかしながら、免疫抑制状態を伴わない患者群(慢性骨髄不全や外科系単回輸血患者)での役割は未だに不明である。

同様に、ベッドサイド・フィルタに対して保存前白血球除去の優位性を検証した報告は皆無である。今までの臨床試験ではフィルタ群でも10%前

後の患者で抗HLA抗体が証明される。もちろんこの中には、過去の抗原曝露(妊娠や輸血などで)による二次応答も含まれているが、実際、保存中に白血球より分離した可溶性HLA抗原が抗HLA抗体を惹起する能力があることを示す動物実験が報告されており、保存前白血球除去がより有用である可能性は存在し、したがってそれを検証する価値は残っている。

3) 白血球向性ウイルス(CMV)伝播

サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)、EB、(human T cell leukemia virus type 1: HTLV-1)などの白血球をキャリアーとしてウイルスの輸血による感染は、白血球除去により予防できる可能性がある。実際、CMV抗体陰性免疫不全患者(造血幹細胞移植、未熟児)での輸血製剤を介したCMV伝播の予防において、ベッドサイド・フィルタはCMV抗体陰性ドナーからの血液と少なくとも同等の臨床効果があることが質の高い検証(レベルI B)により証明されている²⁰⁾。したがって、CMV未感染者の頻度が高い欧米においては、費用対効果の面からもCMV陰性血スクリーニングを廃止する動きがある。

また、血清反応陰性が必ずしも未感染の100%の証明とはなり得ないこと(CMV抗体陰性血での伝播率は4%)も白血球除去に有利である。保存中の白血球損傷によるウイルスの細胞外への放出が起こる可能性があり、したがって、保存前白血球除去はより確実なCMV伝播予防効果を発揮するかも知れない。一方、EBやHTLV-1の血液を介した感染の白血球除去による予防効果を検証した臨床報告は皆無である。

4) 免疫修飾

術前同種血輸血により腎臓などの臓器移植拒絶反応が減少したり、あるいは習慣性流産が予防で

【略語一覧】

CMV (cytomegalovirus: サイトメガロウイルス)

HTLV-1 (human T cell leukemia virus type 1: ヒトT細胞性白血病ウイルスI型)

表8 心臓手術患者の術後 TRIM 効果

	C群 N = 306	preLR群 N = 305	postLR群 N = 303	P値*
術後感染率	23.0	16.9	17.9	0.13*
死亡率**	7.8	3.6	3.3	0.015*
平均入院日数	10.9	10.6	10.7	0.62*

* C vs preLR or C vs postLR
preLR vs postLR : NS

** 輸血 4 単位以上で強い有意差

van de Watering LMG, et al. Circulation 97 : 562, 1998

表9 普遍的保存前白血球除去赤血球の臨床効果
待機的腹部大動脈疾患手術例での検討

	1995-99 標準/BC除去 n = 192	1998-2000 preLD n = 195	P値*
RBC 単位	3 + 4	4 + 4	NS
術後感染率	31.3	26.7	NS
死亡率	8.9	5.6	NS
入院日数	12.6 + 6	12.6 + 8	NS

Boron J-F, et al. Anesth Analg 94 : 529, 2002

きたりする現象が知られており、これらは輸血製剤中に混入している同種白血球によりもたらされる免疫寛容の結果と考えられる。したがって、同種血輸血は、癌の再発や感染症の発症あるいはウイルスの再活性化に悪い影響をもたらしている可能性が以前より指摘されている。この同種白血球による免疫調節 (transfusion related immunomodulation: TRIM) を白血球除去が防止するか否かを検証する目的で多数の臨床研究が報告されてきた。TRIM 効果のパラメータとして入院期間や生命予後などが取り上げられ、もし何らかの関連が見出されれば医学的さらには医療経済的にも大きなインパクトをもたらすものとして追求されてきた。しかしながら、癌の再発や術後の細菌感染症における白血球除去の役割は明確でなく (レベル B)、他の影響因子に比較して TRIM 効果が低いため、研究報告によりまちまちな結果がでていと解釈される¹⁴⁾。

赤血球輸血を未処理(対照)群、保存前白血球除去 (preLR) 群、ベッドサイド・フィルター処理 (保存後白血球除去: postLR) 群に分けて使用した心臓手術患者の経過を前方視的に追跡した von de Watering らの報告では、対照群に比べいずれの白血球除去群で術後感染症の頻度に有意差は認

められなかったが、死亡率ではそれぞれ 7.8%, 3.6%, 3.3% と後二者で有意に減少した (表 8)¹⁴⁾。

一方、待機的腹部大動脈手術患者での術後感染症の発生や予後を、1998 年に普遍的白血球除去が導入されたフランスでの、導入前 (パフューコート除去) と導入後で比較した報告では、それらのパラメータ (術後感染症の頻度、死亡率、入院期間) に有意差は見出せなかった (表 9)¹⁶⁾。また、Collier らは CMV に感染した進行期 HIV 感染症患者のウイルス再活性化や合併症そして生命予後に対する保存前白血球除去の効果も、未処理赤血球輸血を対照として前方視ランダム化試験にて検証した¹⁵⁾。その結果、ウイルス活性化の程度は両群間で差がなかったが、生命予後は、対照群と白血球除去群でそれぞれ 20.5 カ月、13 カ月と、むしろ対照群で長かった (有意差はなし) (図 2)。

以上のことから、少なくとも血球除去は TRIM 効果として輸血患者に大きな影響力は持っていないことが明らかとなった。保存による白血球障害で血漿中に放出される Fas リガンドや HLA 分子などの可溶物質は *in vitro* で TRIM 効果の原因となる。したがって、保存前白血球除去の優位性が期待されたが、それを支持するデータは今のところない。

【略語一覧】

TRIM (transfusion related immunomodulation)

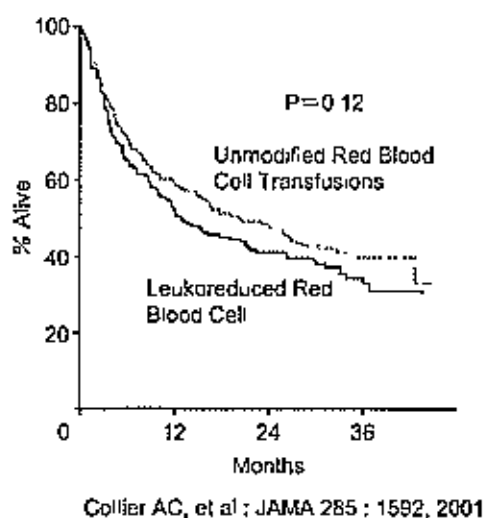


図2 VATS: 生存曲線

CMVに感染した進行期HIV感染症患者のウイルス再活性化や合併症そして生命予後に対する保存前白血球除去の効果、未処理赤血球輸血を対照として前方視ランダム化試験にて検証した。興味あることに、生命予後は白血球除去群でむしろ短縮した。

5) 白血球除去の臨床的意義について

未検証の項目

我が国で頻度が高かった輸血後移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) は、すべての血球製剤に放射線照射が導入されたこと(普遍的放射線照射)でほぼ根絶されたと考えられる。白血球除去輸血で本症が発症したとの報告例が散見されたが、1992年に高性能の第4世代フィルタ(図1)が導入されてからの報告はない。白血球除去により本症が予防できる可能性があるが、検証は不可能である²⁾。また、保存前白血球除去の優位性はない。しかし、この安全技術が普遍的放射線照射に取って代わる可能性は将来あるかもしれない。

孤発性Creutzfeldt-Jacob病(Creutzfeldt-Jacob disease: CJD)においては、輸血による伝播の可能性は疫学的にみて否定的である。しかしながら、英国で狂牛病に引き続き発生した新変異型(new variant)CJDはリンパ球を介して伝播する可能性が指摘されたこと、また後に輸血による羊への感染が成立したとの報告などにより、ヨーロッパ全体がパニックに陥ったことは記憶に新しい²⁰⁾。

最初に述べたように、輸血の安全性に関しては疑わしきは罰するとの考え方から、欧米諸国で相次いで保存前白血球除去が実施された。しかし、この措置は多分に政治的なもので、フランスやカナダではHIV惨禍により失っていた血液に対する国民の信頼性の回復を意図したものであった。当然、保存障害により白血球に内在しているグリオニン蛋白が上清へ放出される可能性があるため、保存前白血球除去の優位性は否定できないが、これはあくまでも理論上のことである。

輸血時の原因不明の低血圧発作が一時期世界的に報告されたが、その原因として陰性荷電表面を有するベッドサイド・フィルタと血漿因子との接触反応により産生されたブラジキニンが疑われた²⁰⁾。実際、この副作用を発症した患者では、生体内の生理的ブラジキニン分解酵素でもあるアンギオテンシン変換酵素の阻害剤を降圧剤として服用していることが多かった。ブラジキニンは通常では半減期が極めて短く、このような状態で初めてベッドサイド・フィルタで産生されたものが身体に影響した可能性が考えられた。現在、この副作用はほぼ終息したようであるが、臨床的な検証はなされていないものの、保存前白血球除去の適用によりほぼ間違いなく防止できるものと考えられる。

【略語一覧】

GVHD (graft-versus-host disease: 移植片対宿主病)
VATS (Vital Activation Transfusion Study)

CJD (Creutzfeldt-Jacob disease: Creutzfeldt-Jacob 病)

表 10 保存前白血球除去導入の医学的意義

Better Quality
• QC & PC
• Storage lesion
• Microaggregate formation
Better Safety
• Cytokine & other vasodilatic substances generation
• Bacteria overgrowth, Possible prion release
• Soluble immunomodulator release
Additional Benefits (specific to Japan)
• Elongation of shelf life :
RBC : 3w to 6W, PC : 3days to 5days

表 11 普遍的白血球除去導入：本邦での状況

厚生労働省薬事審議会血液特別部会安全技術調査会 白血球除去小委員会(平成11年6月)
医学面：安全性明確，科学的検証不足 (vs postSLR)
技術面：問題なし(採血装置の改良)
RBC：全血ろ過(200はドッダブルFlt)
PC：in line F(性能低い機種)
FFP：全血ろ過由来のみ
供給面：1, 2単位PCの廃止, 1単位RBC廃棄の問題
経済面(直接費用)：
RBC(340万本)：100億円増
PC(70万本)：1~2億円減

赤血球製剤においては、低温で嫌気環境での保存条件を好むエルシニア菌 (*Yersinia enterocolitica*) の汚染が問題である¹⁰⁾。死亡率の高いエルシニア菌汚染は一過性の菌血症患者が原因で、害を及ぼす菌量に達するまでに3週間以上の保存期間が必要と考えられる。我が国での赤血球製剤(赤血球 mannitol-adenine-phosphate: MAP)では汚染を恐れて、6週間保存可能であるが、あえてその期限を3週間としている。

(略語一覧)

MAP (mannitol-adenine-phosphate)

NAT (nucleic acid amplification testing: 核酸増幅検査)

表 12 本邦での血液安全技術の導入費用対効果比からの評価

	国庫費用	効果
放射線照射	320億円	< 20例(輸血後GVHD)
NAT	30億円	< 30例(HBV, HCV, HIV)
ULR	100億円	2000例*
不活化処理	?	(PLT重症即時型副作用) ?

* Ogawa M, et al, Vox Sang 75: 103, 1998

この菌の血液製剤への接種実験では、一定の温度条件と時間でほとんどが製剤中の白血球に取り込まれ、その後保存前に白血球を除去することで、保存期間中の菌の増殖はみられない。したがって、赤血球製剤に普遍的白血球除去が導入されれば、現在の3週間から欧米なみの6週間まで、その保存期間が延長できる可能性が極めて高い。

3. 保存前白血球除去の導入への課題

普遍的保存前白血球除去を導入することの医学的意義(表10)は、今まで述べてきたように理論あるいは実験的なデータに基づくものが多くを占めているが、この安全技術の有害事象はほとんど皆無といってよく、したがってその導入の際害となっているのは経済面だけであるといえる。すなわち、平成11年から導入を前提とした専門委員会での検討の結果、技術面では問題なく、供給面では、全血ろ過により1, 2単位の血小板製剤が製造できなくなることで、ならびに廃棄の多い200mL製剤で無駄が多くなること(表11)。

また、すでにその9割近くがベッドサイド・フィルタを使用している血小板に導入されれば、

ほとんど経済的に問題はないと計算される。血小板はほとんどが成分製剤であり、少なくともその5割以上が供給時すでに白血球除去レベルにあると推定される。それをさらにベッドサイドでろ過しているのが現状であり、したがって、二重の白血球除去処理の無駄がなくなることは、倫理的にも極めて重要な意味を持つ。一方、外科系疾患に使われたりで、ベッドサイド・フィルタの浸透率が低い赤血球製剤においては、欧米での経験からみても大幅なコスト増となることが予想される。

おわりに

保存前白血球除去の意義について、現在一般に広く普及している保存後白血球除去（ベッドサイド・フィルタ）と対比して述べた。この安全技術の導入は世界的規模で進んでおり、先進7カ国で未だ導入していないのは我が国だけである。

血液製剤が安全第一であることのコンセンサスは、近年のウイルスの核酸増幅検査(nucleic acid amplification testing:NAT)スクリーニング導入でも示された。そして、保存前白血球除去の意義は費用対効果比から勘案して、決してNATによって期待されるインパクトの規模に遜色はない(表12)”。

また、すでに欧米で真剣にその導入が議論されている血液製剤の不活化処理は、放射線照射やNATそして保存前白血球除去などの安全技術の役割に取って代わる可能性のある技術である。国民からの信頼を得るには、安全技術同士の競合を視野に入れながら、断固たる意志をもって政策決定を実行する血液行政が今望まれる。

文 献

1) Nightingale SD: Universal WBC reduction. *Transfusion* 41: 1306-1309, 2001

- 2) International Forum: Universal leukocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma. *Vox Sanguinis* 81: 56-77, 2001
- 3) 半田誠: 白血球除去フィルタの有用性と限界. *日本臨床* 55: 2282-2289, 1997
- 4) Ratko TA, et al: Evidence-based recommendations for the use of WBC-reduced cellular blood components. *Transfusion* 41: 1310-1319, 2001
- 5) Federowicz I, et al: Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion* 36: 21-28, 1996
- 6) Uhlmann EJ, Isgriggs E, Wallhermfecht M, Goodnough LT: Prestorage universal WBC reduction of RBC units does not affect the incidence of transfusion reactions. *Transfusion* 41: 997-1000, 2001
- 7) Lanc TA, Gernsheimer T, Mohandas K, Assmann SF: Signs and symptoms associated with the transfusion of WBC-reduced RBCs and non-WBC-reduced RBCs in patients with anemia and HIV infection: results from the Viral Activation Transfusion Study. *Transfusion* 42: 265-274, 2002
- 8) Heddle NM: Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol* 6: 420-426, 1999
- 9) Heddle NM, et al: A randomized controlled trial comparing plasma removal with white cell reduction to prevent reactions to platelets. *Transfusion* 39: 231-238, 1999
- 10) Heddle NM, et al: A randomized controlled trial comparing the frequency of acute reactions to plasma-removed platelets and prestorage WBC-reduced platelets. *Transfusion* 42: 556-566, 2002
- 11) 半田誠, 石田明: 白血球除去フィルタによる輸血療法. *総合臨床* 47: 2694-2699, 1998
- 12) The Trial to Reduced Alloimmunization to Platelets (TRAP) Study Group: leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. *New Engl J Med* 337: 1861-1869, 1997
- 13) Preiksaitis JK: The cytomegalovirus-"safe" blood product: is leukoreduction equivalent to antibody screening? *Transfus Med Rev* 14: 112-

- 136, 2000
- 14) Vamvakas EC, Blajchman MA: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood* 97: 1180-1195, 2001
 - 15) van de Watering LM, et al: Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 97: 562-568, 1998
 - 16) Baron JF, et al: The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesth Analg* 94: 529-537, 2002
 - 17) Collier AC, et al: Leukocyte-reduced red blood cell transfusions in patients with anemia and human immunodeficiency virus infection: the Viral Activation Transfusion Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1592-1601, 2001
 - 18) Turner ML: Variant Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Curr Opin Hematol* 8: 372-379, 2001
 - 19) Cyr M, et al: Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion* 41: 136-150, 2001
 - 20) Reading FC, Brecher ME: Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol* 8: 380-386, 2001