原 著

血液保存液 KL-3R3 (CPDA-1) により術前貯血した 自己血輸血における臨床的有用性の検討 (第三相臨床試験)

稲葉 頌一¹⁾ 大戸 斉²⁾ 柴田 洋一³⁾ 坂本 久浩⁴⁾
高橋 孝喜⁵⁾ 十字 猛夫⁵⁾ 前田 義章⁶⁾

¹⁾九州大学医学部附属病院輸血部, ²⁾福島県立医科大学附属病院輸血部, ³⁾虎の門病院輸血部

⁴⁾産業医科大学病院輸血部, ⁵⁾東京大学医学部附属病院輸血部, ⁶⁾福岡県赤十字血液センター

(平成5年7月31日受付)

CLINICAL USEFULNESS OF LONG TERM RED CELL PRESERVATIVE KL-3R3 (CPDA-1) FOR PREDEPOSITED AUTOLOGOUS TRANSFUSIONS —Phase 3 Study—

Shoichi Inaba¹⁾, Hitoshi Ohto²⁾, Yoichi Shibata³⁾, Hisahiro Sakamoto⁴⁾, Koki Takahashi⁵⁾,
Takeo Fuji⁵⁾ and Yoshiaki Maeda⁶⁾

¹⁾Blood Transfusion Service, Kyusyu University Hospital

²⁾Blood Transfusion Service, Fukushima Medical College

³⁾Department of Immunohematology, Toranomon Hospital

⁴⁾Department of Blood Transfusion Medicine, University of Occupational and Environmental Health

⁵⁾Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

⁶⁾Fukuoka Red Cross Blood Center

Sixty-six patients who succeeded in storing a sufficient volume of autologous blood (mean $\pm$ SD; 1097 ± 452 ml) using KL-3R3 solution contained in blood bags before elective surgery were included in this study, a five week phase 3 clinical trial of the whole blood preservative solution KL-3R3, commonly known as CPDA-1 (citrate phosphate dextrose adenine) solution. The mean time required for sufficient storage of autologous blood was 23.4 ± 6.9 days, with 40 of the 66 (60.6%) requiring more than 21 days, a period of time that would have resulted in time expiration had we used the citrate-phosphate-dextrose (CPD) or acid-citrate-dextrose (ACD) solution bags which are presently commercially available. Sixty of the 66 patients (90.9%) completed their operations using only autologous blood units. After eliminating three patients who were administered recombinant erythropoietin, the efficacy of KL-3R3 was evaluated as effective in 61 (96.8%) of the 63 patients evaluated (markedly effective 57 (86.4%) and effective 4 (6.1%). Furthermore, in 48 of 56 patients (85.7%), in whom we were able to measure the autologous blood recovery rate after 24 hours of transfusion were estimated effective (markedly effective 29 (51.8%) and effective 19 (33.9%)). In sixty-three patients who had hematological and biochemical laboratory data, vital signs, and urinary data recorded both before and after receiving autologous blood units. RBC counts and hemoglobin levels and platelets counts decreased, and WBC counts increased after returning autologous blood at operation, changes observed commonly under surgical stress. Hemolysis markers such as GPT, indirect bilirubin, and LDH were slightly increased the day after operation, but returned to normal the second day after operation. Other data moved within normal limits expect urine occult blood. Hematuria was observed immediately after transfusion of autologous blood units, but this finding was observed transiently (the first day after

transfusion 45.7% and the second day 13.3%). The safety was evaluated in sixty-five patients' blood bags by sight observations and bacterial culture tests, and no abnormal findings or bacterial propagation were detected. One patient was excluded from the safety evaluation because he was operated on within a week of initial predeposition. Two-hundred-thirty-eight KL-3R3 preserved blood bags were transfused in the 66 patients, in one (1/238, 0.4%) which had been discarded because of a large clot formation. In sixty-one patients, both the efficacy and the safety tests of KL-3R3 were rated for usefulness, with all 61 confirmed useful. The laboratory data of the 26 patients whose autologous blood were used within 21 days and the 40 patients whose autologous blood contained at least one unit that exceeded 21 days preservation was compared, with no significant differences observed.

Our results confirmed that, in clinical trial of KL-3R3 preserved autologous blood units, all the criteria of effectiveness, safety and usefulness were satisfied.

結 言

同種血輸血による副作用及び合併症(抗体産生, GVHD¹⁾, 肝炎・梅毒・HIV・HTLV-1等の感染症, 腫瘍免疫の低下²⁾)を回避する手段として, 自己血輸血による手術が普及しつつある。自己血の大きな部分を占める術前貯血の貯血方法には, 冷凍保存と液状保存がある。冷凍保存は十分な時間的余裕があるので, 必要十分な貯血量を確保することができるが, コストが割高で凍結や解凍の操作が煩雑である。その点, 液状保存は手技的に簡便で, かつ低コストである。しかし, 現在市販されている ACD (Acid Citrate Dextrose) 加血液バッグや CPD (Citrate Phosphate Dextrose) 加血液バッグは採血後有効期限が3週間と短く, 保存期間の制約から貯血量に限られる。この制約は, 輸血後24時間赤血球生存率が70%以上保証されなければならないという基準によるものである³⁾。そのため特殊な工夫(蛙飛び法⁴⁾, スッチバック法⁵⁾)や高価なエリスロポエチンを用いた赤血球産生能を強化する方法, さらに貯血法以外の方法(術前希釈法及び術中回収法)が必要となる場合も多い⁶⁾。現在, 日本赤十字社の供給する血液製剤には, 赤血球長期保存液 MAP (Mannitol Adenine Phosphate)が導入され, 6週間の液状保存が可能である⁷⁾。しかし, 採血後全血を遠心分離し, 赤血球成分に MAP 液を添加し MAP 加赤血球濃厚液にすることが必要で, その操作には血液バッグ分離用大容量遠心器が必要で, その設備のない一般病院も多い。したがって, 遠心処理を行わず全血の状態ですべて患者血液の長期液状保存ができれば, より簡便に自己血輸血療法の普及に貢献しようと考え

えられる。

全血長期液状保存液としては, 1978年に米国食品医薬品局(FDA)により「Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution」として承認され⁸⁾, 一般には CPDA-1と呼ばれる血液保存液がある。CPDA-1は, CPD 液のブドウ糖を1.25倍とし, ATP の基質であるアデニンを新たに添加したもので, 欧米を中心に10年以上の使用実績があり, 世界50カ国以上で使用されている。この血液保存液で採血・保存された血液の有効期限は5週間となるため, 単純液状貯血方式で, より多量の自己血の貯血が可能となる。しかし, CPDA-1は日本国内において使用実績がないので, 今回 CPDA-1 (KL-3R3; 川澄化学工業)の有効性, 安全性及び有用性を検討する目的で, 自己血を用いた手術予定患者を対象として, 1992年9月から1993年3月まで臨床試験を発表者の施設において実施したので報告する。なお, 本試験の主目的は3週間以上保存された自己血の臨床的有用性を検討することであり, 現在入手可能な ACD 液や CPD 液(3週間血液保存液)を比較対照薬として使用できないので, 二重盲検試験を計画しなかった。

方 法

1. 試験薬剤及び用法・用量

KL-3R3 (川澄化学工業)の成分及び含有量を表1に示す。血液バッグは市販の CPD 液用と同規格の塩化ビニル樹脂製のシングルバッグとし, 200 ml 採血用 (KL-3R3, 28ml), 400ml 採血用 (同液56ml)を準備した。血液200ml (210g)に対し28mlの割合で KL-3R3を混合し, 10回以上振盪混

表1 KL-3R3 及び CPD 液の組成 (g/l)

	KL-3R3	CPD 液
Na ₃ Citrate・2H ₂ O	26.30	26.30
Citrate・H ₂ O	3.27	3.27
Glucose	29.00	23.20
NaH ₂ PO ₄ ・2H ₂ O	2.51	2.51
Adenine	0.275	—

和した。

2. 採血・保存・輸血

日本輸血学会の「術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン」を参考とし、以下の基準を加えた。

1) 採血量：1回400ml (420g)を上限とし、患者の年齢、体重及び採血時の血液所見を考慮し、200ml又は400mlの採血量を決定した。

2) 貯血量：各施設の MSBOS (最大手術血液

準備量)等を参考とし、同種血輸血を回避できるように、貯血量を決定した。

3) 保存法：KL-3R3により採血された自己血は、4～6℃で保存した (保存期限は、35日を限度とした)。

4)-1 輸血に際しての注意事項：輸血するKL-3R3加保存自己血の外観に異常がないことを確認した。また、患者への輸血が過剰にならないように注意しながら輸血した。

4)-2 試験の中止基準：1) 輸血するKL-3R3加保存自己血の外観に異常があった場合、2) 患者の容態変化等による手術の延期、又はその他の理由によりKL-3R3加保存自己血の有効期限 (35日)以内に、輸血が不可能になった場合、3) 重篤な他の疾患の併発により、試験続行が不可能になった場合、4) KL-3R3により自己血を貯血した患者に

表2 背景

症例数	66（男性：36，女性：30）		
年齢（歳）	47.4±18.2〔12～81〕（n＝66）		
身長（cm）	159.0±10.2〔137～176〕（n＝66）		
体重（kg）	58.9±10.7〔40～88〕（n＝66）		
疾患内訳（66例）			
変形性股関節症	15	側弯症	1
変形性膝関節症	7	狭心症	7
腰部脊椎管狭窄症	5	心室中隔欠損	2
慢性関節リウマチ	3	僧帽弁閉鎖不全症	1
腰椎分離症	2	大動脈弁狭窄症	2
強直性脊椎炎	2	大動脈弁閉鎖不全症	1
両大腿骨頭壊死	1	腹部大動脈瘤	1
右大腿骨頭内嚢腫	1	後腹膜腫瘍	1
両股関節臼蓋形成不全	2	フォン・レックリングハウゼン氏病	2
後方除圧固定	1	子宮体癌	1
放射線性骨髄炎	1	肺癌	1
頸椎症性脊髄症	1	骨髄提供者	1
左腕神経叢損傷	1	顎変形症	3
貯血開始前 Hb 値 (g/dl)			
		13.8±1.7〔9.7～16.8〕（n＝65）	
輸血（手術）前 Hb 値 (g/dl)			
		12.1±1.6〔8.5～15.0〕（n＝64）	
自己血貯血量 (ml)			
		1097±452〔400～2800〕（n＝66）	
自己血輸血量 (ml)			
		1010±446〔400～2800〕（n＝66）	
自己血保存日数（日）			
		17.5±8.9〔2～37〕（n＝223バッグ）	
自己血貯血期間（日）			
		23.4±6.9〔7～37〕（n＝66）	
出血量 (ml)			
		1300±1006〔95～5240〕（n＝66）	
mean±SD〔range〕			

表3 有効性評価

有 効	出血量の多寡に関わらず、同種血輸血を必要としなかった場合。
やや有効	出血量 > (600 ml + 自己血輸血量) で、同種血輸血量 ≤ 自己血輸血量を必要とした場合。
無 効	出血量 ≤ (600 ml + 自己血輸血量) で、同種血輸血を必要とした場合。 出血量 > (600 ml + 自己血輸血量) で、同種血輸血量 > 自己血輸血量を必要とした場合。

において、輸血が必要でなくなったと判断された場合、5) その他、主治医が中止を必要とした場合。

以上の場合には試験を中止することにした。

3. 対象症例

相当量の出血が予想される手術が予定され、あらかじめ貯血できる患者、又は骨髓移植が必要な患者への骨髓の提供予定者で、臨床試験に参加する同意が得られた患者を対象とした。ただし、1) 血液疾患のある患者、2) 高度の肝・腎機能障害のある患者、3) ビリルビン値が高く、黄疸のある患者、4) 試験期間中に造血能に著しい変化が予想される患者、5) エリスロポエチン (rHuEPO) 製剤併用の自己血輸血患者、6) 感染症を伴う患者、及び、7) その他、自己血輸血に不適当と判断される重篤な障害を有する患者は除外した。評価対象症例66例の背景を表2に示した。疾患別では、整形外科領域の43例と循環器外科領域の14例で全体の86.4%を占め、健康人の骨髓提供者が1例あった。

4. 総合評価

KL-3R3加保存自己血の有効性、安全性及び有用性を下記の基準により評価した。

1) 有効性：自己血輸血における KL-3R3加保存自己血の有効性は表3に示す3段階で評価した。また KL-3R3加保存自己血の有効性評価の参考指標として、輸血した自己血の輸血後1日の自己血回収率 (ΔHb 値) が算出できた症例については、表4に示す方法でも評価した。

2) 安全性：KL-3R3加保存自己血の輸血後の臨床症状、各検査値及び副作用の発現等を総合的に判断し、安全性を評価した。また各症例の初回採取自己血について35日目に無菌試験 (培養) を実施し保存自己血の無菌性の確認を行い、評価の1つとした。

3) 有用性：KL-3R3加保存自己血の有効性及

表4 自己血回収率

有 効	$\times \leq 1$	$\times = \Delta Hb_a - \Delta Hb_b$
やや有効	$1 < \times \leq 2$	
無 効	$2 < \times$	

ΔHb_a : 輸血前の Hb 値 - 輸血後1日の Hb 値

ΔHb_b : {出血量 (ml) - 輸血量 (ml)} / (400 × BW / 50)

び安全性を両者とも検討できたものについて、総合的に判断し有用性を評価した。

4) 問題症例の取り扱い：中止、検査値異常、規約違反等の問題症例については、KL-3R3臨床効果研究班において適否の判定及びその評価を検討した。

5. 統計処理

臨床症状、血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査の内、輸血前後のデータが対応して測定できた項目について、対応のある t 検定を行った。

結 果

1. 評価対象

インフォームド・コンセントのもとに、KL-3R3により自己血を貯血したものは全部で70症例であった。その内、心房細動による手術中止1例、手術による出血量が少なく輸血なしで手術終了した2例及び契約期間外に手術が行われた1例を除いた66例を評価対象とした (評価の部分採用及び除外理由は表5に示す)。

2. KL-3R3加保存自己血の使用状況

評価対象症例66例の貯血に使用された血液バッグは、200ml が74バッグ、400ml が164バッグ、計238バッグであり、その内スイッチバック方式による戻し輸血のために200ml が14バッグ、400ml が13バッグ使用され、手術に際しては200ml が58バッグ、400ml が138バッグ、計196バッグ輸血された。200ml の2バッグと400ml の13バッグは、

表5 部分採用及び除外理由一覧

除 外 理 由	症例数	取 扱 い		
		安全性	有効性	有用性
自己血未使用	3	完 全 除 外		
治験期間違反	1	完 全 除 外		
貯血期間中にエリスロポエチン使用	2	○	除 外	
貯血期間中にエリスロポエチン使用, 及び37日保存血使用	1	○	除 外	
同種血を多量に併用	1	○	無効	除外
貯血期間が短く, 評価困難	1	除外	有効	除外

表6 貯血期間別自己血使用状況

貯血期間 (日)	200 ml	400 ml	症例数
0～7	18	29	1
8～14	8	29	7
15～21	17	39	18
22～28	10	29	24
29～	5	12	16
合 計	58	138	66

表7 KL-3R3加保存自己血の輸血量

輸血量 (ml)	症例数
800未満	10
800～1200未満	34
1200～1600未満	12
1600～2000未満	6
2000～	4
1010±446 [400～2800]*	

* mean±SD [Range]

貯血のみで輸血に使用されなかった。貯血に使用された238バッグの内、400mlの1バッグで、大きき凝固塊を形成したため廃棄処分とした。

手術時の輸血に使用されたKL-3R3加保存自己血は全部で196バッグであった。その貯血期間別使用状況を表6に示した。全196バッグ中保存日数が3週間を超えて輸血された自己血は200mlが15バッグ、400mlが41バッグ、計56バッグ(28.6%)であった。また貯血期間が3週間を超えた症例は66例中40例(60.6%)であった。

3. 同種血併用状況及び自己血輸血方式

評価対象症例の内、自己血輸血のみの症例は60例(90.9%)、6例(9.1%)は予想外の出血又は術後貧血により同種血(赤血球濃厚液)を併用した。

自己血輸血方式の内訳は自己血輸血のみで対応できた60例中、KL-3R3による液状保存のみの症例は39例(65.0%)、スイッチバック方式併用3例(5.0%)、術前希釈式併用7例(11.7%)、術中回収式併用8例(13.3%)となっていた。またスイッチバック方式及び術前希釈式併用2例(3.3%)、

術前希釈式及び術中回収式併用1例(1.7%)であった。

4. 術中・術後の出血量、尿量及びKL-3R3加保存自己血の輸血量

66例の術中・術後の平均出血量は $1,300 \pm 1,006$ ml (95～5,240ml)、手術に際して輸血したKL-3R3加保存自己血の平均輸血量は $1,010 \pm 446$ ml (400～2,800ml)であった(表7)。また尿量は術後1日が $2,092 \pm 997$ ml (400～4,565ml)、術後2日が $2,027 \pm 810$ ml (800～4,070ml)であった。

5. 臨床症状

KL-3R3加保存自己血の輸血前後におけるバイタルサインの変化を表8に示した。呼吸は輸血前 15.6 ± 3.0 /minから輸血後1日 17.6 ± 4.0 /minに、脈拍は輸血前 75.2 ± 12.0 /minから輸血後1日 82.4 ± 13.0 /minに、また体温は輸血前 36.3 ± 0.6 ℃から輸血後1日 37.2 ± 0.6 ℃に有意に上昇した。収縮期血圧は輸血前 117.2 ± 14.7 mmHg、輸血後1日 119.6 ± 16.9 mmHg、拡張期血圧は輸血前 69.9 ± 11.3 mmHg、輸血後1日 66.5 ± 11.1 mmHg

表8 臨床症状

検査項目	症例数	輸血前	輸血後	有意水準
呼吸数 (/min)	27	15.6±3.0	17.6±4.0	*
脈拍 (/min)	65	75.2±12.0	82.4±13.0	**
体温 (°C)	64	36.3±0.6	37.2±0.6	**
収縮期血圧 (mmHg)	64	117.2±14.7	119.6±16.9	NS
拡張期血圧 (mmHg)	64	69.9±11.3	66.5±11.1	NS

mean±SD * p<0.05 ** p<0.01

表9 血液学的検査結果 (66例)

検査項目	症例数	輸血前	輸血後	有意水準
赤血球数 (10 ⁴ /μl)	63	395±51	349±61	**
ヘマトクリット値 (%)	64	36.4±4.7	31.7±5.7	**
ヘモグロビン値 (g/dl)	64	12.1±1.6	10.7±2.0	**
網状赤血球 (%)	35	22.2±10.7	22.5±10.9	NS
白血球数 (/μl)	63	5886±1623	10027±3467	**
血小板数 (10 ⁴ /μl)	59	26.7±7.0	16.7±5.7	**

mean±SD ** p<0.01

となり有意な変化は認められなかった。対象症例は全て、順調な術後経過をたどった。このため、術後疼痛に伴うもの以外に KL-3R3加保存自己血の輸血によると判断される自覚症状及びその他の

症状は認められなかった。

6. 検査結果

1) 血液学的検査：KL-3R3加保存自己血の輸

表10 血清生化学的検査結果 (66例)

検査項目	症例数	輸血前	輸血後	有意水準
GOT (IU/l)	61	18.7±6.8	48.8±80.0	**
GPT (IU/l)	61	18.0±11.2	18.7±16.9	NS
直接ビリルビン (mg/dl)	57	0.21±0.16	0.43±0.43	**
間接ビリルビン (mg/dl)	56	0.39±0.24	0.70±0.56	**
ALP [福島] (IU/l)	13	242±119	143±70	**
〔虎の門〕 (KAU)	9	5.2±1.4	3.7±1.1	**
〔東大〕 (IU/l)	10	173±155	125±103	*
〔産医大〕 (KAU)	11	5.6±1.5	4.6±1.2	**
〔九大〕 (IU/l)	15	201±98	151±42	*
γ-GTP (IU/l)	56	23.5±24.0	16.4±15.4	**
ZTT (KU)	53	5.5±3.2	4.1±2.6	**
LDH [福島] (IU/l)	13	308±29	499±198	**
〔虎の門〕 (HU)	12	161±22	333±168	**
〔東大〕 (IU/l)	9	109±23	139±60	NS
〔産医大〕 (IU/l)	9	114±21	149±28	**
〔九大〕 (IU/l)	15	332±65	606±340	**
総蛋白 (g/dl)	61	6.9±0.6	5.7±0.7	**
アルブミン (g/dl)	58	4.1±0.4	3.4±0.5	**
総コレステロール (mg/dl)	53	193±35	151±40	**
BUN (mg/dl)	61	14.3±5.1	13.6±6.3	NS
クレアチニン (mg/dl)	61	0.81±0.24	0.84±0.35	NS
尿酸 (mg/dl)	54	5.5±1.6	4.8±1.9	**
ハプトグロビン 2-1 (mg/dl)	19	224±89	207±98	NS
2-2 (mg/dl)	27	142±111	123±122	NS

mean±SD * p<0.05 ** p<0.01

血前後における血液学的検査の変化を表9に示した。ヘモグロビン値は輸血前 $12.1 \pm 1.6 \text{ g/dl}$ から輸血後1日 $10.7 \pm 2.0 \text{ g/dl}$ に有意に低下した。赤血球数、ヘマトクリット値についてはヘモグロビン値と同様の推移を示した。白血球数は輸血前 $5,886 \pm 1,623/\mu\text{l}$ から輸血後1日 $10,027 \pm 3,467/\mu\text{l}$ に有意に上昇し、血小板数は輸血前 $26.7 \pm 7.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ から輸血後1日 $16.7 \pm 5.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ に有意に低下した。網状赤血球数は輸血前後において有意差は認められなかった。

2) 血清生化学的検査：KL-3R3加保存自己血の輸血前後における血清生化学的検査の変化を表10に示した。

2)-1 溶血に関する検査項目：溶血に関する血清生化学的検査は、GOTが輸血前 $18.7 \pm 6.8 \text{ IU/l}$ から輸血後1日 $48.8 \pm 80.0 \text{ IU/l}$ に、間接ビリルビンが $0.39 \pm 0.24 \text{ mg/dl}$ から $0.70 \pm 0.56 \text{ mg/dl}$ に、LDHにおいても表14に示すとおり、有意に上昇した。しかし、人工心肺症例を除いたハプトグロビン値(46例)は輸血前後において有意差を認めなかった。

2)-2 腎機能に関する検査項目：腎機能に関する血清生化学的検査は、BUNが輸血前 $14.3 \pm 5.1 \text{ mg/dl}$ 、輸血後1日 $13.6 \pm 6.3 \text{ mg/dl}$ 、クレアチニ

ンがそれぞれ $0.81 \pm 0.24 \text{ mg/dl}$ 、 $0.84 \pm 0.35 \text{ mg/dl}$ となり、輸血前後において有意差は認められなかった。また輸血後腎不全の症状を呈した患者は、1例もなかった。

2)-3 その他の検査項目：上記以外の検査項目で、GPTを除き有意差が認められたが、いずれもKL-3R3加保存自己血の輸血による変動ではなく、手術の侵襲による影響の変動範囲内であると判断された。

3) 尿検査：KL-3R3加保存自己血の輸血前後における尿検査の変化を表11に示した。pHは輸血前 5.9 ± 0.6 から輸血後1日 6.8 ± 1.1 に有意に上昇した。比重は輸血前 1.018 ± 0.006 、輸血後1日 1.021 ± 0.010 とやや濃縮尿であったが、輸血前後において差は認められなかった。尿蛋白は輸血前に陽性(+〜3+)を示した症例は、57例中1例(1.8%)であったが、輸血後1日には46例中9例(19.6%)と増加した。尿糖は輸血前は57例全例陰性(−〜±)を示したが、輸血後1日には陽性(+〜3+)を示した症例が46例中7例(15.2%)と増加した。尿潜血は輸血前に陽性(+〜3+)を示した症例は、57例中1例(1.8%)であったが、輸血後1日には46例中21例(45.7%)と増加した。また蛋白・糖・潜血に関しては、輸血後2日以降に検査を実施した30例における陽性率は、尿蛋白1例(3.3%)、尿糖1例(3.3%)、尿潜血4例(13.3%)であった。

7. 副作用

KL-3R3加保存自己血を輸血した全66例において、明らかに本剤に起因すると考えられる著しい溶血、発熱、蕁麻疹等の副作用は観察されなかった。また他の自己血輸血方式(スイッチバック方式、術前希釈式及び術中回収式)の併用によると考えられる副作用も認められなかった。

8. 有効性評価

有効性評価対象症例63例の結果は、KL-3R3加保存自己血のみを輸血した「有効」は57例(90.5%)、「やや有効」は4例(6.3%)、「無効」は2例(3.2%)であった。「有効」及び「やや有効」を合わせると61例(96.8%)で本剤の有効性が確認された(表12)。

表11 尿検査

検査項目	症例数	輸血前	輸血後	有意水準
pH	42	5.9 ± 0.6	6.8 ± 1.1	**
尿比重	41	1.018 ± 0.006	1.021 ± 0.010	NS

** $p < 0.01$

検査項目	検査時期	−	±	1+	2+	3+	症例数
蛋白	輸血前	51	5	1	0	0	57
	輸血後1日	25	12	9	0	0	46
	輸血後2日	21	8	1	0	0	30
糖	輸血前	56	1	0	0	0	57
	輸血後1日	35	4	2	0	5	46
	輸血後2日	26	3	0	0	1	30
潜血	輸血前	54	2	1	0	0	57
	輸血後1日	20	5	6	7	8	46
	輸血後2日	22	4	1	1	2	30

表12 有効性評価結果

	有 効	やや有効	無 効	計
症例数	57	4	2	63

表13 自己血回収率評価結果

	有 効	やや有効	無 効	計
症例数	29	19	8	56

参考指標として輸血した自己血の輸血後1日の自己血回収率(Δ Hb値)を算出できた症例は56例であった。その結果は「有効」29例(51.8%),「やや有効」19例(33.9%),「無効」8例(14.3%)で、有効性を認めたものは48例(85.7%)であった(表13)。

9. 安全性評価

安全性評価は、1) KL-3R3加保存自己血の製剤としての評価と、2) KL-3R3加保存自己血を輸血した前後の臨床症状・検査値の評価の2点について行った。

1) KL-3R3加保存自己血の製剤としての評価: 評価対象症例66例の貯血に使用された血液バッグは、200mlが74バッグ、400mlが164バッグ、計238バッグであり、その内400mlの1バッグで、大きな凝固塊を形成したため廃棄処分とした(1/238, 0.4%)。保存された血液バッグのうち色調・混濁・発泡などの異常が指摘されたものは皆無であった。各症例毎に初回採取の自己血についてその一部を無菌的に採取し、35日目にTBS培地及びコロニア培地を用いて細菌培養試験を行った結果は全て陰性であった。

2) KL-3R3加保存自己血を輸血した前後の臨床症状・検査値の評価: 手術時の輸血に使用されたKL-3R3加保存自己血は全部で196バッグであった。臨床症状についてはKL-3R3加保存自己血の輸血後1日に呼吸が $17.6 \pm 4.0/\text{min}$ (輸血前 $15.6 \pm 3.0/\text{min}$)、脈拍が $82.4 \pm 13.0/\text{min}$ (輸血前 $75.2 \pm 12.0/\text{min}$)と有意に上昇したが正常範囲内の変動であった。また体温も同様に輸血後1日 $37.2 \pm 0.6^\circ\text{C}$ (輸血前 $36.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$)と輸血後有意に上昇したが、手術の侵襲による発熱と考えられ

た。血圧については輸血前後において有意な変化は認められなかった。蕁麻疹等の薬剤アレルギーを思わせる他覚的症状、あるいは患者の自覚症状についてもKL-3R3加保存自己血の輸血による影響と考えられる変化は認められなかった。

輸血前後の各検査項目の内、溶血の指標と考えられるGOT、間接ビリルビン、LDH及びハプトグロビンについては、前3項目で輸血後に有意な上昇を認めたが、ハプトグロビンには有意な変動はなかった。また尿潜血は陽性率が輸血前1.8%から輸血後1日に45.6%と増加し、輸血後2日以降にも陽性率13.3%を認めた。腎機能の指標と考えられるBUN、クレアチニンについて輸血前後に有意な変化は認められず、また尿量は術後1日 $2,092 \pm 997\text{ml}$ 、術後2日 $2,027 \pm 810\text{ml}$ と正常であった。輸血後に腎不全の症状を呈した患者は1例もなく、本薬剤による腎機能への影響はほとんどないものと判断された。上記以外の各検査値においても有意な変動を認めたが、手術の侵襲による影響の変動範囲内と判断された。

以上の結果より、総合的に安全性を評価した結果、KL-3R3加保存自己血の輸血による影響と判断される副作用の発現は、保存血液に特有な軽度の溶血及び血尿のみで、安全性の評価対象症例数65例全て「安全である」と評価された。

10. 有用性評価

安全性評価を実施した65例及び有効性評価を実施した63例の内、両者を評価できた61例について、KL-3R3加保存自己血の有用性を評価した結果、全症例において本剤の有用性を確認できた。

11. 問題症例

1) 新鮮凍結血漿(FFP)の併用について: 今回の臨床試験の目的は長期保存液の有用性を検討するものであり、血漿成分の補充は赤血球回収率に影響しないと判断されたため、本臨床試験の評価の対象とした(66例中3例)。

2) 術前希釈式自己血輸血について: 術前希釈式を併用した症例は血液保存液としてCPD液を使用した。手術直前に採血し手術中に輸血したので、CPD液による保存の影響は無視できると判断されたため、本臨床試験の評価の対象とした(66

例中10例)。

3) エリスロポエチン (rHuEPO) の使用について: KL-3R3による自己血の貯血期間に関連してエリスロポエチン (rHuEPO) を使用した6症例の内、貯血開始前にのみ使用した症例(3例)は本臨床試験の評価に影響は無いと判断されたため評価の対象とした。また貯血期間中に使用した症例(3例)については、患者の造血能に影響があると判断されたため、有効性評価及び有用性評価より除外した。ただし KL-3R3加保存自己血の輸血による安全性については評価できるものとした。

考 察

自己血輸血は、感染と免疫という同種血輸血に伴う避けがたいリスクを回避するための最も安全な輸血法として普及しつつあるが、その実施に当たっては病院輸血部に代表される専門的な知識、技術及び管理体制を持った組織が必要とされており、現状では実施可能な施設に限界がある。一方、臨床現場での自己血輸血の意識は年々高まっており、輸血の必要な症例に対し積極的に自己血輸血の適応が検討され始めている。また厚生省も日本赤十字社に対し、病院での自己血輸血療法を積極的に支援するよう、自己血の採血・保管・管理などの業務代行を働きかけており⁹⁾、既に全国各地で血液センターと病院とが協力しているところも見られる。はじめに述べたように、貯血式自己血輸血において、遠心分離を必要とせず全血のまま5週間(35日間)長期保存が可能な血液保存液 KL-3R3を用いた自己血輸血を実施できるようにすることが、安価でかつ本法を普及させてゆく上で最も合理的であると考え、全国5施設において臨床試験を実施した。

5施設より回収された70症例の内、貯血した自己血を輸血しなかった4例を除く66例が評価対象となった。手術に際し準備した自己血は、スイッチバック方式等で戻し輸血を行ったバッグ数も含めると200m^lが74バッグ、400m^lが164バッグ、合計238バッグであった。238バッグ中400m^lの1バッグ(0.4%)が、凝固塊形成のため廃棄処分となった。凝固の原因については原疾患に伴う炎症

反応としての高フィブリノーゲン血症、不十分な振盪混和などが挙げられるが、原因は特定できず不明であった。自己血の貯血量は1,097±452m^l(400m^l~2,800m^l)、輸血した自己血の平均保存日数(戻し輸血を含む)は、17.5±8.9日(2~37日)で、貯血期間(戻し輸血を含まない)は23.4±6.9日(7~37日)であった。手術予定が延期されたため有効期限である35日を超えて輸血した自己血が1バッグ(400m^l:37日保存)あった。貯血期間中ヘモグロビン値は、貯血開始前13.8±1.7g/d^lから平均1.7g/d^l低下したが、輸血(手術)前12.1±1.6g/d^lであり、患者への大きな負担をかけることなく自己血の貯血が可能であったと考えられる。評価対象症例の内、21日間を越える KL-3R3加保存自己血を輸血した症例は40例(60.6%)あり、この群は従来の CPD 液による自己血の保存では貯血量に不足が生じたり、戻し輸血を併用しなければならない患者であり、本薬剤の有用性を示すものであった。また貯血した自己血のみで輸血が完了した症例は、66例中60例(90.9%)であった。6例はいずれも予想外の出血、又は術後出血による貧血のため同種血輸血が行われた。

有効性に関する評価では、貯血期間中にエリスロポエチン (rHuEPO) を使用し、患者の造血機能に影響を与えたと考えられた3例を除外し、63例を評価の対象とした。3段階評価の結果は、「有効」57例(90.5%)、「やや有効」4例(6.3%)、「無効」2例(3.2%)となり、有効性を確認できた症例は61例(96.8%)であった。「無効」の2例の内、1例は両変形性股関節症の72歳女性患者で4,000m^l以上の出血量が予想されていたが、1,000m^l(200m^l×5回)を超える自己血の貯血が不可能であったため、同種血を使用せざるを得なかった症例であった。他の1例は慢性関節リウマチの患者で600m^lの自己血貯血量に対し、974m^lの出血量があり、貯血した自己血全てを手術当日に輸血したが、術後1日にヘモグロビン値が6.7g/d^lとなったため、術後1日及び2日にそれぞれ2単位ずつ同種血を輸血した症例であった。

有効性評価の参考として KL-3R3加保存自己血の輸血前後のヘモグロビン値より、輸血後1日の

自己血回収率(ΔHb 値)を求めた。該当した56例について評価した結果、「有効」29例(51.8%),「やや有効」19例(33.9%),「無効」8例(14.3%)であった。「無効」となった理由は、出血量の正確

な把握が困難なこと、術中・術後の補液又は薬剤投与による血液希釈の影響等によると考えられた。それでもなお全体の85.7%に有効性が認められた。したがって、本臨床試験における KL-3R3加

表14 A群背景(貯血期間21日以内)

症例数	26（男性：17，女性：9）		
年齢（歳）	46.0±18.5〔12～81〕（n＝26）		
身長（cm）	161.9±8.8〔147～176〕（n＝26）		
体重（kg）	59.3±11.2〔40～82〕（n＝26）		
疾患内訳（26例）			
変形性股関節症	3	頸椎症性脊髄症	1
変形性膝関節症	1	側弯症	1
腰部椎管狭窄症	1	狭心症	6
慢性関節リウマチ	3	心室中隔欠損	1
腰椎分離症	1	腹部大動脈瘤	1
強直性脊椎炎	1	フォン・レックリングハウゼン氏病	1
両大腿骨骨頭壊死	1	肺癌	1
放射線性骨髄炎	1	顎変形症	2
貯血開始前 Hb 値 (g/dl)		14.0±2.0〔9.7～16.8〕（n＝26）	
輸血（手術）前 Hb 値 (g/dl)		12.1±1.8〔8.9～14.8〕（n＝25）	
自己血貯血量 (ml)		985±404〔600～2000〕（n＝26）	
自己血輸血量 (ml)		919±344〔600～2000〕（n＝26）	
mean±SD〔range〕			

表15 B群背景(貯血期間22日以上)

症例数	40（男性：19，女性：21）		
年齢（歳）	48.3±18.3〔14～72〕（n＝40）		
身長（cm）	157.2±10.8〔137～176〕（n＝40）		
体重（kg）	58.7±10.6〔38～88〕（n＝40）		
疾患内訳（40例）			
変形性股関節症	12	狭心症	1
変形性膝関節症	6	心室中隔欠損	1
腰部椎管狭窄症	4	僧帽弁閉鎖不全症	1
腰椎分離症	1	大動脈弁狭窄症	2
強直性脊椎炎	1	大動脈弁閉鎖不全症	1
右大腿骨頭内嚢腫	1	後腹膜腫瘍	1
両股関節臼蓋形成不全	2	フォン・レックリングハウゼン氏病	1
後方除圧固定	1	子宮体癌	1
左腕神経叢損傷	1	骨髄提供者	1
		顎変形症	1
貯血開始前 Hb 値（g/dl）		13.7±1.6〔9.8～16.4〕（n＝39）	
輸血（手術）前 Hb 値（g/dl）		12.1±1.4〔8.5～15.0〕（n＝40）	
自己血貯血量（ml）		1170±466〔400～2800〕（n＝40）	
自己血輸血量（ml）		1069±492〔400～2800〕（n＝40）	
mean±SD〔range〕			

表16 保存期間別検査値比較

検査項目	検査時期	貯血期間21日以内	貯血期間22日以上	有意水準
赤血球数 ($\times 10^4/\mu l$)	輸血前	398 $\pm$ 56 (26)	391 $\pm$ 48 (40)	NS
	輸血後	344 $\pm$ 59 (23)	351 $\pm$ 64 (40)	NS
ヘマトクリット値 (%)	輸血前	36.2 $\pm$ 5.3 (26)	36.5 $\pm$ 4.3 (40)	NS
	輸血後	30.9 $\pm$ 5.5 (24)	32.1 $\pm$ 6.0 (40)	NS
ヘモグロビン値 (g/dl)	輸血前	12.1 $\pm$ 1.8 (26)	12.1 $\pm$ 1.4 (40)	NS
	輸血後	10.4 $\pm$ 2.0 (24)	10.9 $\pm$ 2.0 (40)	NS
網状赤血球 (%)	輸血前	20.8 $\pm$ 9.5 (16)	24.9 $\pm$ 11.6 (27)	NS
	輸血後	20.5 $\pm$ 9.6 (16)	23.1 $\pm$ 11.4 (24)	NS
白血球数 (/ μl)	輸血前	6467 $\pm$ 1620 (26)	5389 $\pm$ 1520 (40)	**
	輸血後	11554 $\pm$ 3393 (23)	9150 $\pm$ 3280 (40)	**
血小板数 ($\times 10^4/\mu l$)	輸血前	27.9 $\pm$ 7.2 (26)	26.1 $\pm$ 7.0 (40)	NS
	輸血後	18.4 $\pm$ 6.4 (22)	15.6 $\pm$ 5.1 (37)	NS
GOT (IU/l)	輸血前	17.8 $\pm$ 6.0 (26)	18.8 $\pm$ 7.1 (40)	NS
	輸血後	39.7 $\pm$ 33.6 (23)	54.2 $\pm$ 98.9 (38)	NS
GPT (IU/l)	輸血前	17.4 $\pm$ 11.7 (26)	17.7 $\pm$ 10.9 (40)	NS
	輸血後	17.4 $\pm$ 11.2 (23)	19.6 $\pm$ 19.8 (38)	NS
直接ビリルビン (mg/dl)	輸血前	0.23 $\pm$ 0.15 (23)	0.22 $\pm$ 0.18 (39)	NS
	輸血後	0.37 $\pm$ 0.22 (23)	0.47 $\pm$ 0.51 (37)	NS
間接ビリルビン (mg/dl)	輸血前	0.31 $\pm$ 0.20 (23)	0.43 $\pm$ 0.25 (39)	*
	輸血後	0.45 $\pm$ 0.26 (23)	0.83 $\pm$ 0.64 (36)	**
γ -GTP (IU/l)	輸血前	19.2 $\pm$ 19.6 (24)	24.2 $\pm$ 25.1 (39)	NS
	輸血後	13.8 $\pm$ 10.9 (23)	17.5 $\pm$ 17.4 (36)	NS
ZTT (KU)	輸血前	5.6 $\pm$ 3.5 (21)	5.2 $\pm$ 2.9 (36)	NS
	輸血後	3.6 $\pm$ 3.2 (22)	4.0 $\pm$ 2.4 (35)	NS
総蛋白 (g/dl)	輸血前	6.9 $\pm$ 0.5 (26)	6.9 $\pm$ 0.7 (40)	NS
	輸血後	5.9 $\pm$ 0.7 (23)	5.6 $\pm$ 0.7 (38)	NS
アルブミン (g/dl)	輸血前	4.0 $\pm$ 0.4 (24)	4.1 $\pm$ 0.4 (39)	NS
	輸血後	3.5 $\pm$ 0.5 (23)	3.4 $\pm$ 0.6 (38)	NS
総コレステロール (mg/dl)	輸血前	186 $\pm$ 37 (22)	193 $\pm$ 34 (39)	NS
	輸血後	146 $\pm$ 41 (22)	149 $\pm$ 42 (36)	NS
BUN (mg/dl)	輸血前	14.1 $\pm$ 4.5 (26)	14.4 $\pm$ 5.5 (40)	NS
	輸血後	13.9 $\pm$ 5.4 (23)	13.4 $\pm$ 6.9 (38)	NS
クレアチニン (mg/dl)	輸血前	0.81 $\pm$ 0.26 (26)	0.79 $\pm$ 0.23 (40)	NS
	輸血後	0.87 $\pm$ 0.36 (23)	0.83 $\pm$ 0.35 (38)	NS
尿酸 (mg/dl)	輸血前	5.2 $\pm$ 1.1 (23)	5.7 $\pm$ 1.8 (37)	NS
	輸血後	4.9 $\pm$ 1.5 (22)	4.8 $\pm$ 2.1 (36)	NS
ハプトグロビン (mg/dl) (2-1)	輸血前	246 $\pm$ 101 (8)	211 $\pm$ 89 (10)	NS
	輸血後	194 $\pm$ 112 (9)	195 $\pm$ 109 (10)	NS
ハプトグロビン (mg/dl) (2-2)	輸血前	207 $\pm$ 155 (10)	104 $\pm$ 54 (18)	NS
	輸血後	201 $\pm$ 169 (10)	76 $\pm$ 52 (17)	*
AL-P (%)	輸血後	75.2 $\pm$ 16.1 (21)	74.2 $\pm$ 16.1 (37)	NS
LDH (%)	輸血後	182 $\pm$ 93 (21)	160 $\pm$ 82 (38)	NS

mean $\pm$ SD (症例数) * p<0.05 ** p<0.01

保存自己血の有効性は、主観的評価で96.8%、客観的評価で85.7%という高い評価であった。

安全性に関する評価は、本薬剤が長期保存を目的とした血液保存液であるため、4日間及び7日間保存した400mlを2バッグ輸血した1例は除外したので、対象症例数は65例となった。安全性評価は、1) KL-3R3加保存自己血の製剤としての評価と、2) KL-3R3加保存自己血を輸血した前後の臨床症状・検査値の評価の2点について行った。全評価症例において、初回に採取したKL-3R3加保存自己血の無菌性が確認された。輸血直前の血液バッグの観察で色調に異常が見られたものはなかった。大きな凝固塊を形成し廃棄したものが1バッグ見られた(1/238, 0.4%)。一方、本薬剤の戻し輸血に起因すると考えられる臨床的副作用(発熱・蕁麻疹・高度溶血等)は全く観察されなかった。しかし、軽症血尿(潜血反応)は輸血後1日で約半数(21/46, 45.7%)に見られ、輸血後2日以降には13.3%(4/30)へと消退した。これは体外循環装置や下腹部手術の影響を除外しても、輸血されたKL-3R3加保存自己血による影響を否定できなかった。したがって、KL-3R3加保存自己血の輸血による影響は、軽度血尿以上のものはなく、すべて安全であると判断された。

有用性に関する評価は、有効性及び安全性評価のできた61例について行い、評価対象61例すべて「有用である」と判断された。

なお、本試験において適当な対照薬がなかったので、すべて21日以内(従来のCPD液の保存期限に相当)の保存自己血を輸血した26例(A群)と、22日以上保存自己血を1バッグ以上輸血した40例(B群)とに分けて、患者背景および検査データの群間比較を行った(表14～表16)。比較方法は、等分散検定により各母集団の等分散性($p < 0.05$)を確認し、母集団が等分散であるものについては対応のないt検定を用い、等分散でないものについてはWelch検定を用いた。またLDH及びALPについては各施設で測定法が異なったため、輸血前後の変化率(%)について上記の方法を用いた。A群及びB群間には年齢、体重、対象疾患及び貯血開始前ヘモグロビン値には差は見ら

れなかった。しかし、B群は女性の占める割合が多く、貯血量もB群が多かった。検査データ上も、21日(3週間)から35日(5週間)という保存期限延長による変化は認められなかった。高度の溶血・赤血球寿命の短縮・細菌汚染等が、長期液状保存に伴う異常反応として予測されたいずれも否定された。しかし、今後本薬剤が市販されるとすれば、やはり35日という長い保存期間に伴う細菌の増殖に十分注意することが必要である。これについては、採血部位の十分な消毒とチューブ・シーラーによる血液バッグの外界からの遮断処理がポイントとなるので、むしろ採血技術の教育普及が重要と考えられる。

以上よりKL-3R3を用いて自己血輸血を行うことを目的とした本臨床試験において、有効性、安全性及び有用性の全ての基準を満たしていることが確認された。本剤の使用は諸外国ですでに膨大な経験が積み重ねられており、この結果は当然予想されたものであった。今後は1日も早く臨床応用できるよう市販されることが望まれる。

まとめ

血液保存液KL-3R3(CPDA-1)により術前貯血した自己血を輸血した66例について、その有効性、安全性及び有用性を検討した。

1) 全66例の平均貯血期間(戻し輸血は含まない)は 23.4 ± 6.9 日で、平均貯血量は $1,097 \pm 452$ mlであった。

2) 貯血に使用した血液バッグは238バッグ(200ml; 74バッグ, 400ml; 164バッグ)であり、1バッグ(0.4%)を原因不明の凝固塊形成により廃棄した。

3) 21日間を超えるKL-3R3加保存自己血を輸血した症例は、40例(60.6%)で、貯血した自己血のみで輸血が完了した症例は、60例(90.9%)であった。

4) 貯血期間中にエリスロポエチン(rHuEPO)を使用した3例を除いた63例について有効性評価を行った。その結果、61例(96.8%: 「有効」57例, 「やや有効」4例)で、有効性を確認できた。また参考指標とした輸血後1日の自己血回収率においても、評価の可能であった56例の内、48例

(85.7%：「有効」29例，「やや有効」19例)で有効性が確認できた。

5) KL-3R3加保存血自己血を輸血した前後の臨床症状・各検査値の変化については，輸血後に保存血液特有の軽度血尿(潜血反応)があった(輸血後1日：45.7%，輸血後2日以降：13.3%)以外，全て手術の侵襲による変動範囲内であった。

6) 本剤は長期保存を目的とした血液保存液であるため，貯血期間が1週間以内であった1例を除いた65例について安全性評価を行った。その結果，本剤に起因すると考えられる臨床的副作用は全く観察されず，全例において安全性が確認できた。

7) 有効性及び安全性，両者共評価のできた61例について有用性評価を行った。その結果，61例全てにおいてKL-3R3加保存自己血の有用性が確認できた。

8) すべて21日以内の保存自己血を輸血した26例と，22日以上保存自己血を1バッグ以上輸血した40例とに分けて，KL-3R3加保存自己血の輸血前後の検査データの比較を行った。その結果，KL-3R3により採血された血液の保存期限延長

(21日から35日)による変化は認められなかった。

以上の結果から，血液保存液KL-3R3を用いて自己血輸血を行うことを目的とした本臨床試験において，有効性，安全性及び有用性の全ての基準を満たしていることが確認された。

文 献

- 1) 高橋孝喜，十字猛夫：輸血によるGVHD.臨床病理，88(特)：148—155，1991.
- 2) 寺田信國，他：担癌宿主の生存率に及ぼす輸血の影響. Biotherapy, 3: 1129—1132, 1989.
- 3) 赤血球生存試験. 塩化ビニル樹脂製血液セット基準. 厚生省告示第448号，1965.
- 4) 田崎哲典，他：新しい蛙飛び方式自己血輸血の開発. 日輸血会誌，37: 51—54，1991.
- 5) 脇本信博，他：整形外科領域における貯血式自己血輸血法. 日輸血会誌，37: 93—98，1991.
- 6) 田崎哲典，大戸 斉：自己血輸血の実際. Medical Practice. 9(臨時増刊号)：192—197，1992.
- 7) 清水 勝，他：新しい赤血球保存液(MAP)添加による長期保存濃赤血球の安全性ならびに有効性についての多施設共同臨床評価. 臨床血液，33: 57—65，1991.
- 8) Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenine Solution. U.S. Pharmacopoeia National Formulary XXII: 101—102，1990.
- 9) 自己血輸血の推進について. 薬企，第25号，1993.