

特別講演

輸血による免疫修飾: Transfusion-related immunomodulation

大戸 斉

福島県立医科大学 輸血・移植免疫部

要旨

輸血によって受血者の免疫が低下・変質する免疫修飾現象 (TRIM) が論議されている。TRIM 効果には細菌感染症の増加, 悪性腫瘍の進行促進, Crohn 病の再燃抑制, 白血球関連ウイルスの活性化, ひいては入院期間延長, 生存率の低下, あるいは臓器移植成績の改善, などが含まれる。このうち, 術後細菌感染増加は存在がほぼ確実である。予視的ランダム研究のメタアナリシス解析によって白血球を含む輸血をすると白血球除去輸血に比べ, 約2倍の危険性に高まるとされる。しかし, がん免疫の抑制など他の TRIM 現象候補には賛否両論があり, 一定の見解には至っていない。TRIM 効果誘導にはドナー白血球が受血者の調節性 T 細胞 (Treg) を誘導する機序が最有力候補と考えられる。日本では2007年から赤十字血液センターから供給される全数の同種血に白血球除去が施されるようになり, 輸血による TRIM はたとえ存在したとしても以前よりも重要性は薄れつつある。

キーワード

輸血, 白血球, 術後感染症, がん免疫, 同種免疫

はじめに

輸血は末梢血液の移植であり, 移植と共通する免疫現象を招来しうる。輸血患者の転帰 (術後感染, 在院日数, 死亡率) が悪化するという数多くの報告がある (表 1)。同種血輸血によって, 一般的に受血者の免疫が down-regulation される寛容現象は輸血による免疫修飾 transfusion-related immuno-

modulation (TRIM) と呼称される (表 2)。TRIM の誘導機序にはドナー由来白血球が関与していると考えられている。

表 1 赤血球輸血と受血者の病勢悪化と死亡率の報告 (2001年以降の予視的研究のみ)

研究者	発表年	患者群	患者数	転帰
Blumberg	2007	外科患者	3093	白粉により術後感染は半減
Basran	2006	心臓手術	321	保存日数長い赤血球で死亡率の上昇
Ciesla	2005	外傷	1344	多臓器不全の増加
Gong	2005	ICU患者	688	ARDSの増加
Shorr	2005	ICU患者	3502	術後感染の増加
Silverboard	2005	外傷	102	ARDSの増加
Smith	2004	くも膜下出血	441	転帰不良
Vincent	2004	ICU患者	1136	在院日数延長, 死亡率悪化, 臓器不全増加
Leal-Naval	2003	心臓手術	897	保存日数長い赤血球で肺炎の増加
Malone	2003	外傷	15534	死亡率の上昇
Chelemer	2002	冠動脈バイパス	533	術後感染の増加
Claridge	2002	外傷	1593	術後感染の増加
Crowin	2002	ICU患者	4892	ICU日数の増加, 合併症の増加
Offner	2002	外傷	61	保存日数長い赤血球で感染増加
Leal-Naval	2001	心臓手術	738	ICU日数の増加, 人工換気と肺炎の増加
大戸 斉	未発表	整形自己血	400	白粉しても炎症マーカーは同水準

表 2 輸血による免疫現象とドナー白血球の関与

免疫応答 (同種免疫反応)	存在と関与の可能性
・同種抗原感作	A
・輸血発熱反応	A
・輸血後移植片対宿主病	A
・輸血後血小板減少症	B
・輸血アレルギー反応 (蕁麻疹, 喉頭浮腫など)	C (注 <sup>2</sup> )
TRALI (輸血関連急性肺傷害)	B (注 <sup>3</sup> )
免疫抑制 (免疫修飾現象)	
・術後細菌感染の増加	A-B
・がん免疫の抑制 (再発・転移促進)	B-C
・移植成績の向上	B-C
・NIMA (遺伝しなかった母親抗原) への寛容	B
・術後死亡率への悪影響	B
・白血球関連病原体感染	
白血球内存在ウイルス・細菌	A
リンパ球増殖反応を介する感染	C
・Crohn病の再燃抑制	C

A: 存在と関与は確実, B: 存在と関与の可能性あり, C: 存在の可能性は疑問 (注1)  
 注1 A, B, Cの評価は筆者 (大戸) による。  
 注2 輸血アレルギー反応の多くはドナー血漿タンパクに対する免疫反応によるもので, 白血球に対するものではない。  
 注3 TRALIの多くはドナー由来の抗体が受血者の組織 (白血球や血管内皮) と反応して惹起される。受血者の白血球抗体がドナー白血球抗体と反応して誘発されるのではない。

### 1. 輸血による術後感染症の増加

想定されている TRIM 現象のうち、創部感染、肺炎、尿路感染などを含む術後感染症増加は最もその存在の可能性が高い。これまで個々のランダム化研究では白血球除去（白除）輸血による術後感染症の減少を見出したものと、見出しえなかったものが報告され、論争が続いてきた。輸血患者を通常輸血（濃厚赤血球、またはバフィコート除去赤血球）群と白除赤血球輸血群に振り分けたランダム化研究は 11 グループでなされている。メタアナリシスも 11 報が報告されている。

最近報告されたメタアナリシス検討<sup>1)</sup>によれば、白除輸血により術後感染症は半減（オッズ比 0.52, 95%信頼区間 0.33-0.82）した。白除群の感染率 23% (380/1637) は通常輸血群 33% (482/1456) よりも有意 ( $p=0.005$ ) に低かった。Blumberg らは登録されても輸血を受けなかった患者は除いて、解析 (as-treated) をした。これまでのメタアナリシスでは白除輸血による術後感染減少効果はないか<sup>2)</sup>、あっても小さい<sup>3)</sup>と報告されていた。Vamvakas らは実際に輸血（治療）を受けなくとも、患者は振り分けられた「白除（介入）群」か、「通常（対照）群」に含んで解析 (intention-to-treat) していた。その結果、輸血をしなかった患者が多いと TRIM 効果はたとえ存在しても希釈され、統計的には存在が否定された可能性がある。“as-treated”解析では実際に輸血を受けた患者だけが解析されるので、鋭敏度が保たれたためと考えられる。

### 2. 悪性腫瘍の増殖・再発の悪影響

動物実験では、接種した悪性腫瘍は同種血輸血によって明白に増大が促進される。ウサギを用いた実験では、非輸血群よりもバフィコート除去輸血群でがん転移が多く、通常の輸血群ではさらに転移が顕著であった<sup>4)</sup>。

ヒトの輸血が腫瘍増大速度や再発に与える影響（再発率）や転帰（生存率）に関しては、賛否両論がある。数多くの解析の殆どは後方視的観察で、ランダム化予視的研究は少ない。Heiss ら<sup>5)</sup>はバフィコート除去輸血群と自己

血輸血群の間には有意差を認めなかったが、通常輸血群にはがん再発の傾向があると報告した。白血球除去の有無で大腸がん再発には差がなかったとする報告がある<sup>6)</sup>。Jensen らは当初、白除によって大腸がん再発と生存が改善したと報告した。だが、観察数と期間を増やしたらそのような白除の優位効果は認められなくなったと近年になって同じ著者が報告<sup>7)</sup>したのは特筆したい。

ランダム化研究を集積したメタアナリシス検討では白血球除去輸血とバフィコート除去輸血を比較してもがん再発との相関は認められていない。だが、これらのメタアナリシス解析では一部の研究を除外したり、白除群と自己血群を同一群として扱うなど、解析方法に批判がある。ヒトの輸血が真にがんの再発や増殖を促進するのか、結論は得られていない。

### 3. 移植へ与える好影響

#### 1) 移植前輸血の効果

Opelz らは輸血が死体腎移植における生着率を向上させることを見出した<sup>8)</sup>。また、逆に造血細胞移植では輸血回数に比例して移植成績が悪化することが知られている。Salvatierra ら<sup>9)</sup>は Opelz の観察を生体腎移植に応用しようと、移植前にドナー血を輸血 (donor specific transfusion ; DST) した。HLA の半分（ハプロタイプ）が一致している血縁予定ドナーの新鮮血を、移植前に 3 回レシピエントに輸血しておくプロトコールであった。しかし、3 割の患者には予定ドナーに対する T-warm 抗体が産生され、移植が不可能になってしまった。この事実は DST は単に high-responder を除外しているに過ぎないとの批判は免れない。造血細胞移植前の輸血は回数に比例して HLA 同種抗原感作を誘導し、移植成績を悪化させる事実と符合する。

Azathioprine などの免疫抑制剤を併用して HLA 感作率を低下させる試みもなされた。1980 年代後半になると cyclosporine などの優れた免疫抑制剤が広く移植に用いられて好成績をおさめるようになり、DST は次第に行われなくなった。DST の免疫抑制機序は明ら

かになっていないが、HLA-DR を共有するドナーからの輸血でドナーに対する細胞傷害性 T リンパ球前駆細胞 (CTLp) が消失し、同時に CD4 調節性 T (Treg) 細胞が誘導されたことから、DST には Treg 細胞や樹状細胞が関与したドナー特異的免疫抑制の関与が示唆されている<sup>10)</sup>。

## 2) 子宮内母子間微量輸血による NIMA (遺伝しなかった母親抗原) への免疫寛容

正常妊娠であっても全例に子宮内で母子間に相互の微量輸血が発生している<sup>11)</sup>。その結果、母親には児抗原に対して、免疫寛容になることがある。逆に免疫感作が生じ、重症化した場合は母児不適合妊娠と呼ばれる。児も、母親からの微量輸血で母体抗原に対する永久的免疫寛容が誘導される場合がある。児自身は保有しなくて、胎内で暴露された抗原を NIMA (non-inherited maternal antigens) と言う。NIMA を保有するドナーから腎移植を行うと 5 年生着率が向上する<sup>12)</sup>。NIMA による down-regulation も広い意味では TRIM 効果に含んでも良いかもしれない。

## 4. その他の臨床的観察

### 1) Crohn 病の再燃抑制

免疫的異常が原因と考えられている炎症性腸疾患の Crohn 病の再発が同種血輸血によって抑制されるという。しかし、周術期の輸血が Crohn 病の再燃を減少させなかったというメタアナリシス<sup>12)</sup>もあり、輸血による Crohn 病抑制説は必ずしも支持されているわけではない。

### 2) サイトメガロウイルス (CMV) や免疫不全ウイルス (HIV) の再活性化

輸血が白血球内に存在する CMV や HIV の再活性化の可能性が指摘されている。混合リンパ球培養効果でリンパ球が活性化・増殖する際にドナーや患者細胞内のウイルスも増殖するという仮説である。しかし、輸血は HIV 感染者の HIV や CMV の増殖やサイトカイン活性に影響を与えず、白血球除去の効果も認めなかったという報告<sup>14)</sup>により、リンパ球増殖反応がウイルス感染を助長するという仮説は否定的である。

ただし、白血球を多く含む感染血輸血 (特に新鮮血) によって HIV 感染リスクが高まること、白血球除去フィルター使用により白血球内に存在する細菌 (*Yersinia enterocolitica*) 感染が予防可能であることは確立されている。

## 5. 同種抗原感作と白血球除去による同種抗原感作防止

### 1) 同種抗原感作機序

抗原感作 (抗体産生と T 細胞活性) は TRIM とは逆に up-regulation 現象である。同種抗原感作にはドナー抗原提示細胞 (APC) が受血者のヘルパー T (Th) 細胞を直接介して B 細胞を刺激する直接経路 (主に HLA 抗原) と、ドナー抗原が受血者の APC によって、捕獲断片化された後、受血者の Th 細胞に提示される間接経路が存在する。輸血血液の白血球除去は前者の機序による抗体産生防止を期待するが、後者には原理的に soluble HLA 除去が不可能のため、無効である。

### 2) 白血球除去による抗原感作の減少と輸血後 GVHD の予防効果

現実には全数保存前白血球除去によって HLA 抗原感作率は 3 分の 1 程度 (14% vs 4%) に減少する。日本でも赤十字血液センターは 2007 年から全数に保存前白血球除去を施行しているので、感作率の低下が期待できる。

少数のリンパ球でもドナーが HLA ホモ接合体であると、受血者はドナーを排除できない一方向適合の関係になり、輸血後 GVHD が発生しやすくなる。英国では 1999 年に全数に保存前白血球除去を導入して以来、輸血後 GVHD 発症が皆無となっている<sup>15)</sup>。日本では細胞を含む血液成分には放射線照射を施しているので、輸血後 GVHD 発症の危険性は殆ど無いが、示唆に富む。

## 6. 自己血によって TRIM 効果は防御できるか

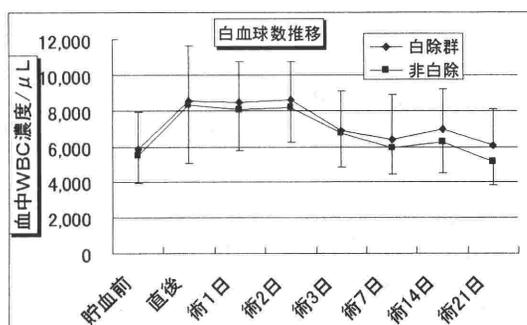
TRIM 効果の原因には白血球が考えられているが、その本質は同種白血球抗原か、白血球から放出されたサイトカイン類なのか、全く不明である。これまでの報告では自己血の

同種血に対する優位性は証明されていないので、保存中に蓄積されたサイトカイン類が主な原因と想定されている。

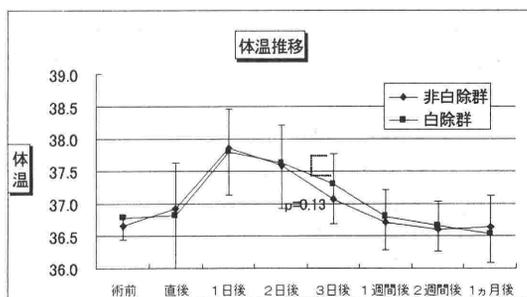
そこで、私たちは自己血を貯血した整形外科患者 400 名を、ランダムに 2 群 (通常輸血 vs 保存前白血球除去) に振り分けて、予視的に追跡した (未発表成績)。当初の予想と異なり、2 群の術後の体温、白血球数、CRP 値に差はなく、白血球除去自己血の優位性は認められなかった (図 1)。この成績から、少なくとも蓄積サイトカイン類を原因とする術後感染症増加の可能性は小さいと考えている。

図 1 保存前白血球除去自己血輸血の術後への影響

A. 白血球数



B. 体温



7. TRIM の免疫的機序

1) 数多くの仮説

免疫抑制作用と理解される TRIM の機序は解明されていない。輸血血液に含まれる白血球、同種血漿、保管中に蓄積したサイトカイン類が TRIM の発生に関与するものと考えられてきた。受血者の傷害性 T 細胞クローンの中枢性除去 (tolerance) あるいは末梢性抑制

(anergy)、Th2 優位へのシフトによる細胞傷害性 T 細胞の活性抑制、抗イディオタイプ抗体/抗クロノタイプクローンの誘導、natural killer 細胞の活性低下、CD4 T 細胞の減少、非特異的免疫抑制物質の蓄積/産生、soluble HLA と soluble Fas ligand による細胞傷害性 T 細胞のアポトーシス誘導、ドナー細胞マイクロキメリズムの樹立、保存バッグから溶出した可塑剤 (内分泌かく乱物質) などが免疫修飾を誘導する候補として挙げられている。

2) 調節性 T 細胞 (Treg)

もし、輸血に因る TRIM 効果が存在するならば、同種抗原に対する免疫を down-regulate する調節性 CD4 T 細胞 (Treg) が有力な候補である。ドナーと受血者間で一つ以上の HLA-DR を共有している場合、受血者免疫システムは同種抗原直接経路で DR 差異を認識できず、DR groove 内の同種抗原の違いだけで認識しなければならない。この経路で誘導された Treg は多量の IL-10 を分泌して活性化細胞傷害性 T 細胞を down-regulate するという。

3) Innocent bystander (同種抗体による巻き込み現象)

われわれは innocent bystander (同種抗体による巻き込み現象) 説を提唱したい。輸血を受ける患者の 10~30% は HLA、血小板、白血球などに対する同種抗体を保有している。赤血球抗体を保有していれば、適合赤血球が選択されて輸血され、副作用は回避されている。しかし、他の同種抗体はスクリーニングされることはなく、ランダムに輸血されている。その結果、同種抗体は輸血血液中の白血球、血小板、マイクロパーティクルと反応し、免疫複合体を形成しうる。さらに、その免疫複合体は Fc リセプタを介して自己の白血球、血小板を巻き込んで、血小板減少症、出血傾向、細菌への抵抗性低下、DIC を惹起しうる病態へと進展しうる。しかし、保存前白血球除去を施せば免疫複合体の材料となるドナー由来白血球と血小板が減少するので、術後感染などが減少するのではないか。だが、この説では自己血の同種血に対する非優位性を説明できない。

## 8. おわりに

輸血治療に無輸血プラセボ群を設定することは不可能なので、ランダム化臨床研究は難しい。そのため、TRIMの存在については、1) TRIM それ自体が軽微で、明確に証明することが難しい。2) up-regulate する患者と down-regulate する患者をまとめて解析するためその効果が相殺されてしまうなどが考えられる。また、3) 長期保存赤血球は患者に不利益をもたらす可能性があり、制限輸血(7~9g/dL) が却って、自由輸血(10~12g/dL) よりも長期転帰が良好であること<sup>16)</sup>も説明可能である。ちなみに、日本での赤血球有効期限(21日)は諸外国(35~42日)よりも遥かに短く、長期保存とは言えない。

輸血が術後感染を助長する可能性は存在しても、全数保存前白血球除去が導入され、その影響は極めて軽微なものになるであろう。がんの再発などに与える影響は元来無視できるレベルのものであろう。

## 参考文献

- 1) Blumberg N, Zhao H, Wang H, et al: The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 47:573-81, 2007
- 2) Vamvakas EC: Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of postoperative infection between recipients of allogeneic and autologous blood transfusion. *Vox Sang* 83:339-46, 2002
- 3) Vamvakas EC: White blood cell-containing allogeneic blood transfusion, postoperative infection and mortality: a meta-analysis of observational "before-and-after" studies. *Vox Sang* 86:111-19, 2004
- 4) Blajchman MA: Immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions: clinical manifestations and mechanisms. *Vox Sang* 74:315-19, 1998
- 5) Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al: Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications and colorectal cancer surgery. *Lancet* 342:1328-33, 1993
- 6) van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, et al: Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 88:267-72, 2001
- 7) Jensen LS, Puho E, Padersen L, et al: Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study. *Lancet* 365:681-82, 2005
- 8) Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, et al: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 5:253-59, 1973
- 9) Salvatierra O, Jr, Vincenti F, Amend W, et al: Deliberate donor-specific blood transfusions prior to living related renal transplantations. A new approach. *Ann Surg* 192:543-52, 1980
- 10) Roelen D, Brand A, Claas FHJ: Pretransplant blood transfusion revisited: a role for CD4<sup>+</sup> regulatory T cells? *Transplantation* 77:s26-8, 2004
- 11) Ariga H, Ohto H, Bush MP, et al: Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion* 41:1524-30, 2001
- 12) Burlingham WJ, Grailer AP, Helsey DM, et al: The effect of tolerance to noninherited maternal HLA antigens on

- the survival of renal transplants from sibling donors. *N Engl J Med* 339:1657-64, 1998
- 13) Hollaar GL, Gooszen HG, Post S, et al: Perioperative blood transfusion does not prevent recurrence in Crohn's disease. A pooled analysis. *J Clin Gastroenterol* 21:134-8, 1995
- 14) Collier AC, Kalish LA, Busch MP, 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* 285:1592-602, 2001
- 15) Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al: The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 47:1455-67, 2007
- 16) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409-17, 1999