

顆粒球減少に伴う重症感染症に対する顆粒球輸血の有効性について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9039

顆粒球減少に伴う重症感染症に対する顆粒球輸血の有効性について

金沢大学医学部第3内科学教室 (指導: 服部絢一教授)

末 永 孝 生

(昭和57年12月24日受付)

重症感染症に対する顆粒球輸血の有効性を評価するために、重篤な顆粒球減少 ($200/\text{mm}^3$ 以下)の患者に合併した抗生物質療法に反応しない重症感染症を、抗生物質単独群と顆粒球輸血群に分けて検討した。顆粒球の採取は filtration leukapheresis (FL) 法と, intermittent flow centrifugation (IFC) 法または continuous flow centrifugation (CFC) 法によって行った。顆粒球輸血の有効性の評価は、重症感染症発症後からの20日間の患者の生存率を比較して行った。FL法による顆粒球輸血は、27人の患者に合併した31回の発熱エピソードに対して131回行った、IFCとCFC法による顆粒球輸血は26人の患者に合併した27回の発熱エピソードに対して139回行った。22人の患者に合併した29回の発熱エピソードに対しては顆粒球輸血を行わなかった。感染症発症後より20日間以内に顆粒球が $500/\text{mm}^3$ 以上となり骨髄機能が回復した患者では、非輸血群では93% (13/14)が、輸血群では26人全員の患者が20日間以上生存した。これに対して、骨髄機能の回復しなかった患者では、非輸血群では13% (2/15), FL群では39% (7/18), IFC & CFC群では57% (8/14)が20日間以上生存し、顆粒球輸血群全体では20日間の生存率は有意に高かった。これを敗血症患者についてみると、骨髄機能の回復しない場合には、非輸血群では生存した患者は4人中1人もいなかったのに対して、輸血群では13人中3人が生存した。しかし、両群の生存率に有意の差はなかった。発熱、悪寒、発疹などの輸血副作用はIFC & CFC群に比較してFL群に多かった。また、輸血後1時間の患者末梢血中の顆粒球増加と生存率の間に相関はなかった。これらの結果から、顆粒球輸血は重篤な遷延する顆粒球減少に合併する重症感染症の致命率を低下させることが示唆されたが、骨髄機能が回復することが期待される患者では適応でないものと考えられた。

Key words Granulocyte transfusion, Granulocytopenia, Bone marrow recovery

顆粒球減少に伴う重症感染症は、抗生剤の大量併用療法によっても治療困難なことが少なく、特に急性白血病を中心とする造血器悪性腫瘍では、その死因のかなりの部分を占めている¹⁾。このような重症感染症に対して大量の顆粒球を輸血することは合理的であると考えられていたが、近年比較的短期間に1人の供血者から大量の顆粒球を採取することが可能な連続血液成分分離装置が開発され、多くの施設で顆粒球輸血が試みられてきている²⁾⁻⁵⁾。

顆粒球を採取する連続血液成分分離装置としては、

(1) filtration leukapheresis (以下FLと略す), (2) intermittent flow centrifugation (以下IFCと略す), (3) continuous flow centrifugation (以下CFCと略す)の3つの方法が広く知られており、各装置はそれぞれの特徴を有する。たとえば、FL法によって採取した顆粒球はIFC法やCFC法に比較して、その形態学的変化の強いこと⁶⁾⁷⁾、殺菌能や遊走能などの顆粒球機能の低下の著しいこと⁸⁾⁻¹⁰⁾、さらに輸血時に悪寒や発熱などの輸血副反応をしばしば伴い、また輸血後の患者の顆粒球増加が低いこと¹¹⁾などが知られている。一方、IFC

Clinical Efficacy of Granulocyte Transfusions in Patients Seriously Infected with Granulocytopenia. Kosei Matsue, Department of Medicine (III), (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

法やCFC法によって採取した顆粒球では前記のような短所は認められないが、装置がいずれも比較的高価であり、操作もやや複雑であることが指摘される。実験動物における感染症モデルを用いて検討された顆粒球輸血の効果に関する研究では、FL法によって採取した顆粒球はCFC法によって採取した顆粒球に比較して2.5～3.0倍の投与量が必要なが示されており¹²⁾、またin vivoにおいてもFL法によって採取した顆粒球は炎症巣への集積が低下していることを示唆する成績が報告¹³⁾されている。このようなin vitroおよびin vivoの成績から、FL法による顆粒球輸血と、IFC法やCFC法などの遠心法による顆粒球輸血の臨床効果の間には有効性が異なることが予想されるが、これらの採取方法の相違による臨床効果を比較した報告は少い。今回、著者はFL法、IFCおよびCFC(以下IFC&CFCと略す)法による顆粒球輸血を、58回の感染症に対して270回実施し、その臨床効果について顆粒球輸血を施行しなかった29回の感染症と比較検討を加えたので報告する。

対象および方法

1. 対象：1977年10月より1981年5月までの2年8ヶ月の間に、金沢大学附属病院第3内科および小児科に入院し治療を受けた75症例に合併した87回の顆粒球減少に伴った重症感染症を対象とした。まず顆粒球輸血の有効性を明らかにするために、対象症例を顆粒球輸血群と非輸血群の2群に分けて検討した。2群のふるい分けは、供血者の有無や、患者の過去の輸血

歴、およびリンパ球細胞毒試験¹⁴⁾によって検出される患者血清中の抗リンパ球抗体の有無などによって行った。顆粒球輸血群のうちFL群とIFC&CFC群のふるい分けは、1977年10月より1979年10月まではFL法、それ以後の1979年11月から1981年5月まではIFC&CFC法によって顆粒球輸血を行った。非輸血群、FL群、IFC&CFC群の3群の患者の性別、年齢、基礎疾患、末梢血顆粒球数などについては表1に示した。FL群とIFC&CFC群にはそれぞれ5名ずつの骨髄移植患者が含まれており、これらの骨髄移植患者はすべて無菌室隔離、GVN (gentamycin, vancomycin, nystatin) 処方による腸内殺菌および無菌食からなる無菌室治療¹⁵⁾を受けていた。

2. 供血者：顆粒球輸血の供血者は、16才から50才までの男性で、体重が55kg以上で、患者とABO型が一致する、HBs抗原陰性の健康人とした。

3. 顆粒球輸血の適応：顆粒球輸血の適応は、患者末梢血液中の顆粒球数が200/mm³以下であり、アミノ配糖体を中心とした抗生剤の大量併用療法にも拘らず、39℃以上の発熱が24時間以上持続する重症感染症とした。

4. 顆粒球の採取：(1)FL法：FL法による顆粒球採取は既に報告した方法¹⁰⁾によって実施した。すなわち、顆粒球採取のための装置としてはロイカラムセット(テルモ、日本)を用いた。ロイカラムフィルターからの顆粒球の回収液は、生理食塩水、ACD-A液、新鮮凍結血漿をそれぞれ5：2：3の割合で混合し総量を800

Table 1. Patient characteristics

	Untransfused	FL ^{a)}	IFC & CFC ^{b)}
No. of patient	22	27 ^{c)}	26 ^{c)}
Sex (M : F)	11 : 11	14 / 13	9 / 17
Age (yr) ^{d)}	43 (18 - 66)	41 (18 - 77)	39 (3 - 74)
No. of remissions previously obtained ^{d)}	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)	1 (0 - 4)
Granulocyte count at start of study ^{d)}	46 (0 - 139)	29 (0 - 86)	15 (0 - 168)
Diagnosis: ANLL ^{e)}	18	16	14
ALL ^{f)}	1	1	5
Lymphoma	3	6	4
Aplastic anemia	0	4	1
CML-b) ^{g)}	0	0	1
Others ^{h)}	0	0	1

a) Filtration leukapheresis

b) Intermittent flow centrifugation & continuous flow centrifugation.

c) Five marrow transplant patients were included

d) Median ; range in parenthesis

e) Acute non-lymphocytic leukemia

f) Acute lymphocytic leukemia

g) Blastic crisis of chronic myelogenous leukemia

h) Drug induced agranulocytosis

mlとした。まずロイカラムセットを peristaltic pump に取りつけ、さらに1単位/mlのヘパリン加生理食塩水で回路内をプライミングし、回路内の空気を追い出した。つぎに供血者の両側肘静脈に16ゲージ針を穿刺し、ロイカラムセットと連結した。さらに供血者に10,000単位のヘパリンを静注し、peristaltic pumpを20~60ml/分の採血速度に調整して顆粒球の採取を行った。操作時間は原則として120分とした。ロイカラムからの顆粒球の回収は、さきに用意した回収液を体外循環時とは反対方向にperistaltic pumpで流しながら、ロイカラムフィルターを軽く叩いて、顆粒球濃厚液をバッグに回収した。(2)IFC法：IFC法による顆粒球採取は、連続血液成分分離装置 Heamonetics Model 30 (ヘモネティクス社, USA)を用いて行った¹⁶⁾。供血者の末梢血顆粒球数を増加させるために、採取開始2時間前にハイドロコルチゾン200mgを供血者に静注するか、または12~16時間前にデキサメサゾン5mgを内服させた。赤血球分離促進剤として6% hydroxyethyl starch (HES, 平均分子量40万)加生理食塩水(ヘッソール, ミドリ十字)を用いた。抗凝固剤は46.7%の高濃度クエン酸ナトリウム液30mlを500mlの6% HES加生理食塩水に加え、その最終濃度が2.0%となるようにした。回路をHeamonetics Model 30の機器に取りつけ、容量225mlの円錐形のディスプレイボウルを用いて、40~80ml/分の速度で採血を開始した。この時、顆粒球採取のためのボウルの回転速度は4800rpmと一定であり、採取血液とクエン酸加HESと混合比は8:1となる。採取された赤血球層がボウル全体を満たし、ボウルの出口付近まで血小板の白い層が押し上げられてきた時点で採血速度を20ml/分に下げ、顆粒球の採取を開始した。約10~20秒でボウルの出口付近がピンク色となるので、その時点よりさらに3分間顆粒球を採取した。採取が終了した時点でボウルの回転を止め、顆粒球採取前に分離しておいた血漿とボウル中の赤血球を混合して、反対側の肘静脈から供血者に戻した。以上の操作を1サイクルとして、原則として6サイクルの顆粒球採取を行った。1サイクルの操作では約450ml血液が処理され、約70mlの血小板を含む顆粒球濃厚液がえられた。採取した顆粒球濃厚液には少数ながら(約5~15%)リンパ球が含まれ、graft versus host disease (GVHD)が起りうるので、GVHDを予防する目的でX線照射(1500レントゲン)を行った。(3)CFC法：CFC法による顆粒球採取は、IBM 2997 blood cell separator (IBM社, USA)を用いて行った¹⁷⁾。副腎皮質ホルモンの前投薬の方法は、既報¹⁸⁾のごとくハイドロコルチゾン200mgを2時間前に静注、デキサメサゾン5mgを12~16時間前に内服お

よびデキサメサゾン5mg, 3mgをそれぞれ16時間前および3時間前に内服する3つの方法によった。3法のうちでは、デキサメサゾンを2度内服する前投薬の方法が最も大量の顆粒球を採取することが出来るため、主としてデキサメサゾンの2度内服法を用いた。赤血球分離促進剤としてはIFC法と同様に6% HES加生理食塩水、抗凝固剤としては高濃度クエン酸ナトリウム液を用いた。顆粒球の分離は、全血と抗凝固剤を含むHES加生理食塩水との比を13:1とし、分離チャンネルの回転数を630~710rpm、採血速度を40~60ml/分として、処理血液量6000mlになるまで行った。採取した顆粒球濃厚液は、IFC法の場合と同様にGVHDの防止のため1500レントゲンのX線照射後患者に点滴静注した。

5. 顆粒球の輸血と治療効果の判定：前記のように採取された顆粒球は、出来るだけゆっくり時間をかけて患者に点滴静注したが、悪寒や発熱などの輸血副反応を認めた場合には一時中断し、抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモン剤の投与を行うこともあった。また輸血中は、顆粒球濃厚液中での顆粒球の凝集を防ぐために、時々バッグを振盪させた。

顆粒球輸血は、患者が48時間以上にわたって37°C以下に下熱し、かつ臨床的にも検査所見でも炎症所見が改善されるなど感染症に対する治療効果が得られるか、または末梢血顆粒球数が300/mm³を越えるか、あるいは前記のような治療効果が得られず患者が死亡するまで連日行うことを原則としたが、実際には途中で供血者を求めることが出来ず中止せざるを得ない場合もあった。さらに、顆粒球輸血の最終的な治療効果の判定は、輸血群、非輸血群とも前記の顆粒球輸血の適応を満足したと判定してから、20日目の患者の生存率を比較することによった。

顆粒球輸血終了後より1時間目の修正白血球増加指数 (corrected WBC increment) は次の式によって算出した。

修正白血球増加指数

$$= \frac{\text{患者の1時間後の白血球増加数}(\text{/mm}^3) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)}{\text{輸血白血球数}(\times 10^{10})}$$

これらの白血球数の算定はすべて血球計算盤を用いて顕微鏡下に測定した。

6. 統計学的検討：統計学的な有意差の検討は、 χ^2 検定を用い、p値が0.05以下を有意とした。

成 績

1. 対象患者：対象とした顆粒球輸血患者は53名 (FL群27名, IFC & CFC群26名)、およびその対象群としての非輸血患者は22名であった。各群の、性、

年令, 白血病患者では以前の寛解回数, 重症感染症発症時の末梢血顆粒球数などは表1に示す如く, 3群間に差は認められなかった。基礎疾患は, 非輸血群では急性非リンパ性白血病が22例中18例と大部分を占めていたのに対して, FL群では27例中16例, IFC & CFC群では26例中14例と, 両群とも非輸血群に比較してやや少い傾向がみられたが, 3群間には大きな差はないと考えられる。

2. 顆粒球輸血(表2): FL群では27例の患者に合併した31回の重症感染症に対して, 131回の顆粒球輸血を行った。すなわち, 1回の感染エピソード当たり中央値で3回(1~16回)であった。この時, 1回当たりの輸血白血球数は平均 $1.29 \pm 0.56 \times 10^{10}$ 個でその約92%が顆粒球で占められていた。IFC & CFC群では, 26例の患者に合併した27回の重症感染症に対して139回, すなわち1回の感染エピソード当たり中央値で

4回(1~11回)の顆粒球輸血を行った。1回当たりの輸血白血球数は平均 $1.90 \pm 0.74 \times 10^{10}$ 個であり, その約85%が顆粒球であった。顆粒球輸血による輸血副作用は, 悪寒, 戦慄, 発熱, 発疹などであった。FL群では大部分の症例にいずれかの副作用が認められたが, IFC & CFC群では, 比較的少数にしか認められなかった。顆粒球輸血1時間後の修正白血球増加指数は, FL群では平均 72 ± 68 , IFC & CFC群では平均 324 ± 182 であった。

3. 感染症の種類: 顆粒球非輸血群, FL群, IFC & CFC群の3群の感染症の起因菌を表3にまとめて示した。非輸血群では血中より菌が証明されたいわゆる敗血症の症例は, 29回の発熱エピソード中9回(27.5%)であり, FL群では31回中14回(45.2%), IFC & CFC群では27回中, 7回(25.9%)であった。その内訳は, 非輸血群では *E. coli* 3例, *P. aeruginosa* 1例, *K.*

Table 2. Transfusion data

	FL ^{a)}	IFC & CFC ^{a)}
No. of febrile episodes	31	27
No. of transfusions	131	139
Transfusions/febrile episode	3(1-16) ^{c)}	4(1-11)
Dose of WBC/transfusion ($\times 10^{10}$)	1.29 ± 0.56^d	1.90 ± 0.74
Corrected WBC increment ^{b)}	72 ± 68^d	324 ± 182

a) See footnote in table 1.

b) Corrected WBC increment = $\frac{\text{WBC increment (mm}^3\text{)} \times \text{body surface area (m}^2\text{)}}{\text{Total number of WBC infused (} \times 10^{10}\text{)}}$

c) Median; range in parenthesis

d) Mean \pm SD

Table 3. Nature of Infectious Episodes

	Untransfused		FL ^{a)}		IFC & CFC ^{a)}	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total febrile episodes	29		31		27	
Febrile episodes with positive blood cultures	8	27.5	14	45.2	7	25.9
<i>E. coli</i>	3		1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		2		0	
<i>K. pneumoniae</i>	1		2		1	
<i>E. cloacae</i>	3		3		1	
<i>A. hydrophila</i>	0		0		2	
<i>S. marcescens</i>	0		1		0	
Others	1		2		1	
Polymicrobial	0		3		1	
Febrile episodes without positive blood cultures	21	72.5	17	54.8	20	74.1

a) See footnote in table 1.

pneumoniae 1例, E. cloacae 3例, その他1例であった。FL群では, E. coli 1例, P. aeruginosa 2例, K. pneumoniae 2例, E. cloacae 3例, S. marcescens 1例, その他2例, 多菌種敗血症3例であった。IFC & CFC群では, E. coli 1例, K. pneumoniae 1例, E. cloacae 1例, A. hydrophila 2例, その他1例, 多菌種敗血症1例であった。検出された菌は, 各群ともグラム陰性桿菌が大部分を占めていた。

4. 患者の生存率におよぼす顆粒球輸血の影響(表4, 図1, 図2): 顆粒球非輸血群, FL群, IFC & CFC群の, 重症感染症発症後より20日間の患者の生存曲線を図1に示した。感染症発症後より20日間の生存率をみると, 非輸血群では, 29例中15例(51.7%), FL群では31例中20例(64.5%), IFC & CFC群では27例中21例(77.8%)が20日目まで生存した。しかし統計学的検討では3群間の生存率に有意の差は認められなかった。

次に, 前記症例の中で20日間以内に末梢血顆粒球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復した場合をbone marrow recovery有り, 回復しなかった場合をbone marrow recovery無しとして, 非輸血群, FL群, IFC & CFC群の3群間の生存率を比較した。bone marrow recoveryが得られた場合には, 非輸血群では14例中13例(92.9%), FL群では13例中13例(100%), IFC &

CFC群では13例中13例(100%)と3群ともほぼ全例が感染症発症より20日間以上生存した。一方bone marrow recoveryが得られなかった場合には, 非輸血群では15例中2例(13.3%), FL群では18例中7例(38.9%), IFC & CFC群では14例中8例(57.1%)が生存した。すなわちbone marrow recoveryの有無により患者の生存率を比較すると, bone marrow recoveryの得られた場合の方が得られなかった場合に比較して有意($p < 0.01$)に高い生存率を示した。bone marrow recoveryが得られなかった場合についてみると, 非輸血群とFL群との比較ではFL群の方が高い生存率を示すが, 統計学的検討ではその差は有意ではなく($0.1 > P > 0.05$), 非輸血群とIFC & CFC群との比較では後者の方が有意に高い($p < 0.025$)生存率を示した。FL群とIFC & CFC群との間には, 両群の生存率の間に有意の差はなかった。さらにこれを顆粒球輸血群と非輸血群との間の生存率を比較してみると, bone marrow recoveryの得られなかった場合にのみ顆粒球輸血群の方が有意に高い($p < 0.05$)生存率を示した。

5. 敗血症に対する顆粒球輸血の効果: 表5に血中より起炎菌が検出された。いわゆる敗血症の症例に対する顆粒球輸血の効果を示した。全体では, 非輸血群で8例中4例(50.0%)が敗血症より生存しえたのに

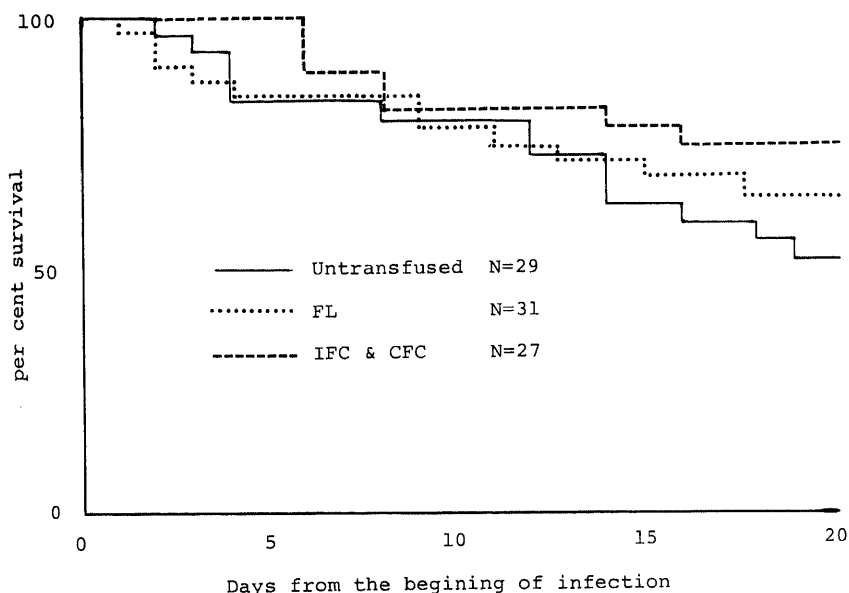


Fig. 1. Survival of patients with serious infection, who received antibiotics treatment with or without granulocyte transfusions. Patients were divided into three groups: Untransfused (—), FL - granulocyte transfusions (.....) and IFC & CFC - granulocyte transfusions (-----).

対して、FL 群では 14 例中 7 例(50.0%)、IFC & CFC 群では 6 例中 3 例 (50.0%) と 3 群間に差はみられなかった。これを bone marrow recovery の有無によって検討すると、非輸血群、FL 群、IFC & CFC 群の 3 群とも bone marrow recovery が得られた場合には全例が 20 日間生存しえたのに対して、bone marrow recovery が得られなかった場合には非輸血群では全例

が死亡し、FL 群では 9 例中 2 例(22.2%)、IFC & CFC 群では 4 例中 1 例 (25.0%) 生存したにすぎず、3 群間の生存率に有意差は認められなかった。

6. 顆粒球輸血の回数と生存率：bone marrow recovery の得られなかった症例における顆粒球輸血の回数と 20 日間の生存率との関係を表 6 に示した。表から明らかなように、顆粒球輸血の回数が増すにしたがっ

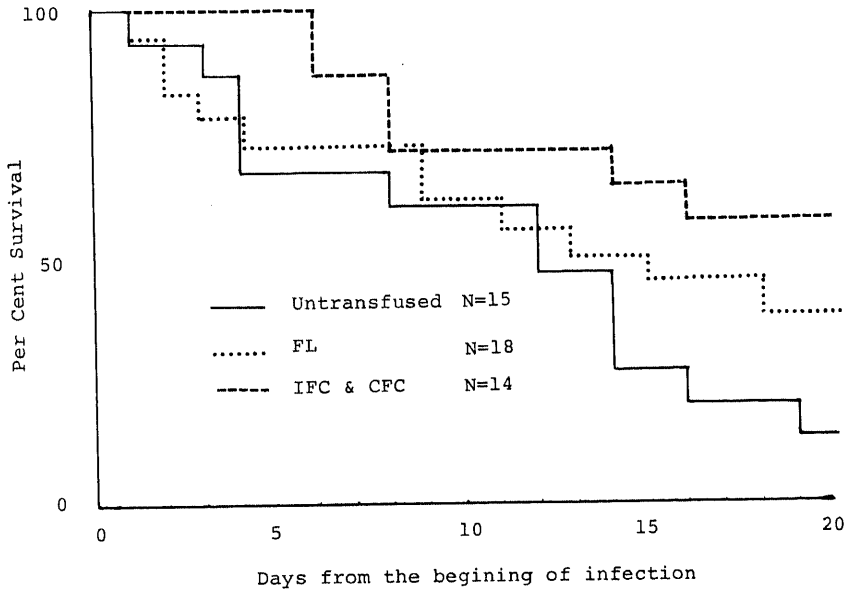


Fig. 2. Survival of patients who did not obtain bone marrow recovery within 20 days after the beginning of serious infection. Patients were also divided into three groups as stated above.

Table 4. Survival from infection

	No. of patient	No. of survivors ^{a)}	Per cent
Marrow recovery ^{b)}			
Untransfused	14	13	92.9
FL ^{c)}	13	13	100
IFC & CFC ^{c)}	13	13	100
Total	40	39	97.5
No marrow recovery			
Untransfused	15	2	13.3
FL	18	7	38.9
IFC & CFC	14	8	57.1
Total	47	17	36.2

- a) Survivors indicates the patients who survived over 20 days from the the beginning of infection.
 b) Those who showed granulocyte count of more than 500/mm³ within 20 days
 c) See the footnote in table 1.
 d) x² test

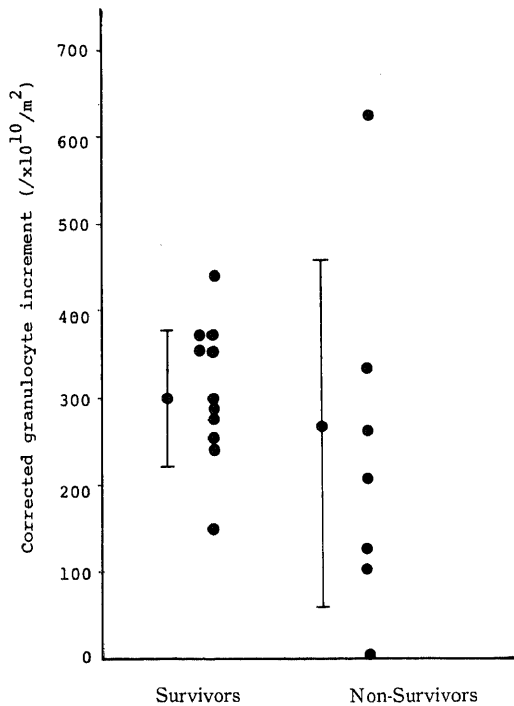


Fig. 3. Corrected granulocyte increment and 20 day survival from the beginning of serious infection. Corrected granulocyte increment is calculated from: Granulocyte increment (/mm³) × Body surface area (m²)/Total number of granulocytes infused (×10¹⁰). Survivors indicate the patients who survived over 20 days from the beginning of serious infection.

て、2群とも生存率が上昇する傾向があった。

7. 輸血後の修正顆粒球増加指数と生存率の関係：IFC & CFC法によって顆粒球輸血を行った症例について、3回以上輸血後1時間目の修正顆粒球増加指数を測定しえた18症例の中央値を、20日間以上生存しえた群 (survivors) と生存出来なかった群 (non-survivors) に分けて検討した (図3)。survivorsの修正顆粒球増加指数は平均306±82であり、一方non-survivorsのそれは284±232であったが、両群間に統計学的有意差は認めなかった。

考 案

近年、連続血液成分分離装置の発達と普及により、多くの施設で顆粒球輸血が試みられてきており、その有効性に関するもすでに多数の報告²⁾⁻⁵⁾¹¹⁾¹⁹⁾⁻³²⁾がある。しかし、顆粒球輸血の有効性の評価は必ずしも容易ではなく、本邦における多くの報告⁵⁾²⁰⁾²¹⁾では解熱効果や臨床症状の改善が指標とされ、十分な数の対照を用いたcontrol studyは報告されていない。欧米においては、治療的顆粒球輸血の有効性について現在まで6つのcontrol study²⁾⁻⁴⁾¹⁹⁾²²⁾²³⁾が報告されており、有効であったとする成績が多いが、その有効率に関しては必ずしも一致した成績が得られていない現状である。この原因としては、たとえば重症感染症といっても、(1)基礎疾患、(2)使用薬剤の毒性、(3)起炎菌とその薬剤感受性、(4)患者の臨床状態など宿主側の要因がさまざまであり、また顆粒球輸血の方法、すなわち(1)顆粒球輸血の適応、(2)1回当たりの輸血顆粒球数、(3)顆粒球輸血の回数と頻度、(4)顆粒球採取の方法などがさまざま

Table 5. Survival from septicemia

	No. of survivors ^{a)} /No. of patients		
	Untransfused	FL ^{b)}	IFC & CFC ^{b)}
Marrow recovery ^{a)}			
Single microbial septicemia	4/4	3/3	1/1
Polymicrobial septicemia	—	2/2	1/1
Total	4/4	5/5	2/2
No marrow recovery			
Single microbial septicemia	0/4	2/8	1/4
Polymicrobial septicemia	—	0/1	—
Total	0/4	2/9	1/4

a) See footnote in table 4.
b) See footnote in table 1.

Table 6. Effect of frequency of granulocyte transfusions on survival of patients with no marrow recovery

No. of transfusion	No. of survivors ^{a)} /No. of patients			
	FL ^{b)}	%	IFC & CFC ^{b)}	%
1-2	1/7	14.3	0/1	0
3-4	2/6	33.3	5/9	55.6
5-6	1/2	50.0	1/1	100
7-	3/4	75.0	4/5	80.0

a) See footnote in table 4.

b) See footnote in table 1.

であることが指摘される。さらに bone marrow recovery とともに重症感染症が軽快することはよく知られており、日常診療の上でもしばしば経験されることである。したがって、以上のような点を考慮した上で顆粒球輸血の効果判定を行うことが非常に重要と考えられる。このような観点から、患者の生存率を基準とし、bone marrow recovery の有無によって顆粒球輸血の有効性を検討することが、現状では最も信頼出来る方法であると言える。この点に関しては、Strauss³⁴⁾も同様の指摘を行っている。

今回、著者は重篤な顆粒球減少に合併した重症感染症患者を、顆粒球非輸血群、FL 顆粒球輸血群、IFC & CFC 顆粒球輸血群の 3 群に分けて、顆粒球輸血の有効性について種々の角度から検討した。その結果、重症感染症発症後から 20 日間までの患者の生存率を比較すると、非輸血群の 51.7% に対して、FL 群では 64.5%、IFC & CFC 群では 77.8% と IFC & CFC 群が最も高い生存率を示した。しかし、3 群間の生存率を比較すると統計学的には有意差は得られず、顆粒球輸血の有効性は明らかではなかった。そこで、これらの患者を bone marrow recovery の有無により、顆粒球輸血の効果に差異がみられるかどうかを検討した。bone marrow recovery が得られる場合には、非輸血群、FL 群、IFC & CFC 群の 3 群ともほぼ全例が重症感染症より 20 日間以上生存し、顆粒球輸血の効果は全く認められなかった。同様の成績は他の control study⁴¹⁾⁹⁾でも認められており、このことから顆粒球減少に伴う重症感染症といえども、比較的早期に bone marrow recovery の期待される症例では顆粒球輸血は必ずしも適応となり得ないことが示唆される。一方、bone marrow recovery が得られなかった場合について検討すると、非輸血群の生存率が 13.3% であったのに対して、顆粒球輸血群 (FL 群 + IFC & CFC 群) では 46.9% と有意 ($p < 0.05$) に高い生存率が得られた。これを FL

法と IFC & CFC 法に分けてみると、その生存率は FL 群では 38.9% であり、IFC & CFC 群では 57.1% であった。非輸血群の生存率と比較すると、FL 群では有意ではなかった ($0.1 > p > 0.05$) が、IFC & CFC 群は非輸血群に比較して有意 ($p < 0.025$) に高い生存率を示した。FL 群と IFC & CFC 群の比較では両群間の生存率に有意な差は認められなかった。以上の結果から、少なくとも IFC & CFC 法による顆粒球輸血は bone marrow recovery が、感染症発症後より 20 日間以内に得られない場合に限り有効であす事が示唆された。FL 法による顆粒球輸血の臨床効果は、生存率でみると非輸血群に比較して高い傾向を示したが、その差は有意ではなかった。このように FL 法による顆粒球輸血群の生存率が、非輸血群に比較して有意に高いとは言えず、かつ IFC & CFC 群よりやや低い値を示した原因として、(1) FL 法による顆粒球輸血の 1 回当たりの輸白血球数が $1.29 \pm 0.56 \times 10^{10}$ 個と、IFC & CFC 群の $1.90 \pm 0.74 \times 10^{10}$ 個に比較してやや少なかったこと、(2) 発熱エピソード当たりの顆粒球輸血回数が、FL 群では 3 回と、IFC & CFC 群の 4 回に比較して少なかったこと、(3) 本研究の施行時期が同一ではなく、FL 法の方が古いことなどが指摘されよう。このような FL 法と IFC & CFC 法のような遠心法による顆粒球輸血の臨床効果の差異について、Ambinder ら²⁴⁾は FL 法と gravity sedimentation leukapheresis 法による比較を行い、20 日間の生存率および臨床効果で両者に差はなかったとしている。また Buchholz ら²⁵⁾も FL 法と IFC 法では発熱期間等の臨床効果に差はないと報告している。今回の著者の検討でも、先に指摘したように、FL 法と IFC & CFC 法による顆粒球輸血が必ずしも comparable ではない点を考え合わせると、両者の方法の間にはその輸血効果には差がないとも考えられる。

血中より起炎菌が分離されたいわゆる敗血症に対する顆粒球輸血の効果については、非輸血群、FL 群、

IFC & CFC 群の3群間には、bone marrow recoveryの有無に拘らず有意な生存率の差はみい出せなかった。この点に関しては著者の成績は、Grawら¹⁹⁾、Higbyら²⁰⁾、Herzigら²¹⁾の成績とは異なっている。その理由としては、(1)顆粒球輸血回数が諸家の報告に比較して少いこと(2)対象患者の顆粒球減少が $200/\text{mm}^3$ と重篤であったことなどが考えられる。

顆粒球輸血の臨床効果を左右する要因として、輸血回数と生存率の関係をみると、輸血回数の多い場合ほど生存率が高い傾向を示した。輸血回数の少い例では必然的に早期死亡例が多く含まれる可能性があり、今回の成績から輸血回数が多いほど高い生存率が得られると結論出来ないが、輸血された顆粒球の生体内での寿命は極めて短時間であると考えられ、輸血頻度および輸血回数の多い方が良好な結果を得るとも考えられる。一般的には、 $1 \times 10^{10}/\text{m}^2$ 個以上の顆粒球を、連日4日以上投与することが望ましいとされているが²⁵⁾、1回当たりの必要顆粒球や投与頻度と回数などについては、未だ明らかではない。

次に、顆粒球輸血の効果を予測する要因として、輸血1時間後の修正顆粒球増加指数と患者の生存率との関係について検討した。今回の著者の検討では、生存群の方が死亡群よりも輸血1時間後の修正顆粒球増加指数は高かったが、その差は有意ではなかった。輸血後の顆粒球増加について、Pfliegerら²⁷⁾は $500/\text{mm}^3$ 以上増加する例では良い臨床効果が得られたとしているが、Vallejosら²⁸⁾、Poleら²⁹⁾はむしろ患者の輸血前顆粒球の多い例ほど高い顆粒球増加を示し、臨床効果との間には必ずしも関係を認めていない。このような輸血顆粒球の動態について、Priceら¹³⁾はskin chamber法を用いた実験で、FL顆粒球がCFC顆粒球の約10分の1しかchamber内に遊走しなかったと報告し、Meuretら³⁰⁾はFL顆粒球がCFC顆粒球に比較して、顆粒球の辺縁プールに取り込まれ易いことを報告している。このような、輸血後の顆粒球の動態は、顆粒球採取の方法や、患者の血液学的状態、患者顆粒球の循環プールと辺縁プールの大きさなどにより影響を受けることが考えられる。さらに、同時に施行される化学療法のために、患者の顆粒球の骨髄プールや辺縁プールが刻々変化してゆくことが考えられ、輸血後の顆粒球増加が臨床効果を反影しないものとも考えられる。

最近、顆粒球輸血について、その臨床効果や費用、ドナーへの安全性の点からその有用性について疑問視する意見³⁷⁾も述べられている。

とりわけ予防的顆粒球輸血に関しては、その有効性について否定的な報告が相ついでいる。例えば、Cliftら³⁰⁾の骨髄移植患者に対して行った成績では、敗血症の

発症率は有意に減少したものの、患者の生存率は非輸血と差がなかったとされ、またWinstonら³¹⁾も骨髄移植患者に対して同様の検討を行った結果、感染症の発症頻度は対照群と差がなく、むしろcytomegalovirus感染症の頻度が有意に増加したと報告している。Straussら³²⁾は、AMLの第1回寛解導入療法に際して予防的顆粒球輸血を行い、敗血症の頻度は減少せしめたものの他の感染症の頻度には差がなく、むしろpulmonary infiltrateの頻度が増加したとし、予防的顆粒球輸血は行うべきではないとしている。またSchifferら³³⁾は、予防的顆粒球輸血によって抗リンパ球抗体の産生を高頻度に認め、血小板輸血など他の成分輸血に対する輸血副反応の増加をもたらす可能性を指摘している。このような理由から、今後予防的顆粒球輸血は施行されなくなるものと考えられる。

治療的顆粒球輸血に関しても、Fortunyら²⁹⁾は急性非リンパ性白血病者に合併した感染症に対して、1回当たり平均 6.2×10^9 個の顆粒球を輸血したが、その臨床効果は非輸血群と差がなかったと報告し、最近、Winstonら³⁰⁾も敗血症に対しても治療的顆粒輸血を試みたが、対照群と比較して差を認めなかったとしている。しかし、いずれの報告も、1回当たりの輸血顆粒球数は、著者の報告や諸家の報告と比較して少く、治療的顆粒輸血の有効性を完全に否定するものとは考えられない。今回の著者の成績は、前記の多くの報告とは異なり完全な形でrandomized control studyとは言えないが、少くともbone marrow recoveryが遅延する症例に対しては、顆粒球輸血は有効である事が示唆される。比較的早期にbone marrow recoveryが得られる可能性のある症例では、顆粒球輸血は適応ではないものと考えられるが、現実にはbone marrow recoveryの有無をあらかじめ予知することはきわめて困難である。

FL法、IFC法、CFC法による顆粒球採取の方法については先に述べたが、後2者はその装置がFL法に比較して高価であることが最も大きな難点と考えられる。しかし、今回の著者の検討でも明らかのように、FL法による顆粒球輸血では、IFC法やCFC法に比較して採取顆粒球が少いことや、輸血時に悪寒や発熱などの輸血副作用を高頻度に伴うという欠点がある。また採取した顆粒球に形態学的及び機能的な低下が認められており、さらに供血者に対して腹痛⁴¹⁾やpriapism⁴²⁾などの重大な合併症を稀ではあるが起したことが報告されていることなどから、米国ではその使用は殆んど行われなくなって来ている。一方、IFC法やCFC法による顆粒球採取では、現在までの所供血者に対して重大な合併症は報告されておらず、また採取した顆粒球の機能も比較的保たれているため、その使用頻度は増加し

ているといわれている。しかし、いずれの方法によっても十分な量の顆粒球を採取するためには、供血者に対して副腎皮質ホルモンの前投薬¹⁸⁾⁴³⁾や、赤血球分離促進剤として HES⁴⁴⁾⁴⁵⁾を使用したりすることが必要である。このような副腎皮質ホルモンの前投薬や HES の添加によって得られる顆粒球の機能は、非使用の場合と同等であり、機能低下は認められない⁴⁶⁾⁴⁷⁾とされている。HES は一応その安全性に関しては確立されているが、最近その体内蓄積が問題⁴⁸⁾とされている。今回、著者は顆粒球採取は原則として 1 回のみとしたが、同一人から頻回に採取する場合には、HES の体内残留に留意する必要がある。

最近、大量の顆粒球輸血により患者に肺合併症を起したり、またアンホテリシン B との併用によって致死的な肺出血を来したりする例が報告され注目を集めている。このような肺合併症は、採取方法がいずれの場合にでも起こりうるとされているが、その原因については明らかではない。今回の著者の検討では、各症例ごとに胸部 X-P のチェックなど詳細な検討は行なわなかった事もあり、顆粒球輸血に伴う肺合併症は明らかではなかったが、今後注意する必要があるものと考えられる。

結 論

顆粒球減少に伴う重症感染症に対する顆粒球輸血の有効性を評価するために、75 人の顆粒球減少を示した患者(急性非リンパ性白血病 48 例、急性リンパ性白血病 7 例、悪性リンパ腫 13 例、再生不良性貧血 5 例、慢性骨髄性白血病急性転化 1 例、その他 1 例)に合併した 87 回の重症感染症を、非輸血群、FL 顆粒球輸血群、IFC & CFC 顆粒球輸血群の 3 群に分けて検討した。FL 法による顆粒球輸血は、31 回の感染エピソードに対して 131 回、IFC & CFC 法による顆粒球輸血は、27 回の感染エピソードに対して 139 回行い、顆粒球輸血を行わなかった 29 回の感染エピソードと比較した。1 回当たりの輸血白血数は、FL 法では平均 $1.29 \pm 0.56 \times 10^{10}$ 個であり、IFC & CFC 法では平均 $1.90 \pm 0.74 \times 10^{10}$ 個であった。感染エピソード当たりの顆粒球輸血回数は、FL 群では中央値で 3 回(1-16 回)、IFC & CFC 群では中央値で 4 回(1-11 回)であった。顆粒球輸血後の白血球増加指数は、FL 法では 72 ± 68 であり、IFC & CFC 法では 324 ± 182 であった。

顆粒球輸血の臨床効果は、感染症発症後より 20 日目の患者の生存率によって検討した。bone marrow recovery が得られた場合には、非輸血群では 92.9% (13/14) が生存し、FL 群では 100% (13/13)、IFC & CFC 群でも 100% (13/13) が 20 日間以上生存し、顆粒球輸

血の効果は全く認められなかった。bone marrow recovery の得られなかった場合では、非輸血群では 13.3% (2/15) が生存し、FL 群では 38.9% (7/18)、IFC & CFC 群では 57.1% (8/14) が生存した。すなわち、FL 顆粒球輸血群は非輸血群に比較して高い生存率を示す傾向が認められたが、その差は有意ではなく ($0.1 > p > 0.05$)、IFC & CFC 群のみが非輸血群に比較して有意 ($p < 0.025$) に高い生存率を示した。さらに、血中より起炎菌が検出された敗血症症例に対する顆粒球輸血の効果は明らかではなかった。また、顆粒球輸血の回数が多くなるほど、FL 群および IFC & CFC 群の両群においても生存率が高くなる傾向がみられた。輸血 1 時間目の修正顆粒球増加指数と臨床効果の間には相関はみられなかった。

以上のことから、顆粒球減少を示す重症感染症と言えどもそのすべてが顆粒球輸血の対象となるわけではなく、bone marrow recovery が遷延する症例のみが適応となることが示唆され、さらに本法が費用や時間、および供血者への負担となることを考え合わせると、その適応症例の選択は、慎重に行う必要があるものと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜った恩師服部絢一教授、また本研究の遂行にあたり終始御教示を賜りました原田実根講師、種々の御援助、御協力をいただきました第 3 内科第 2 研究室、本学輸血部の皆様に感謝します。

なお、本論文の一部は第 22 回日本臨床血液学会総会、第 43 回日本血液学会総会、第 29 回日本輸血学会総会輸血問題検討部会にて発表した。

本研究は、昭和 54 年度文部省科学研究費 (444073) によって行われた。記して謝意を表します。

文 献

- 1) Levine, A. S., Graw, R. G. Jr. & Young, R. C: Management of infections in patients with leukemia and lymphoma: Current concepts and experimental approaches. *Semin. Hematol*, **9**, 141 - 179 (1972).
- 2) Higby, D. J., Yates, J. W., Henderson, E. S. & Holland, J. F.: Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy: Clinical and laboratory studies. *New Engl. J. Med.*, **292**, 761 - 766 (1975).
- 3) Herzig, R. H., Herzing, G. P., Graw R. G. Jr., Bull M. I. & Ray, K. K: Successful granulocyte transfusion therapy for gram - negative septicemia: A prospectively randomized controlled study. *New Engl. J. Med.*, **296**, 701 - 705 (1977).
- 4) Alavi, J. B., Root, R. K., Djerassi, I., Evans,

- A. E., Gluckman, S. J., MacGregor, R. R., Guerry, D., Schreiber, A. D., Shaw, J. M., Koch, R. & Cooper R. A: A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *New Engl. J. Med.*, **296**, 706 - 711 (1977).
- 5) 深沢啓治・気賀沢寿人・西平浩一・佐藤千代美・飯塚敦夫・長尾大: 好中球輸注の試み(2)好中球輸注の臨床応用. *臨床血液*, **21**, 160 - 168 (1980).
- 6) Wright, D. G., Kauffmann, J. C., Chusid, M. J., Herzig, G. P. & Gallin, J. I: Functional abnormalities of human neutrophils collected by continuous flow filtration leukapheresis. *Blood*, **46**, 901 - 911 (1975).
- 7) Klock, J. C., Boyles, J., Bainton, D. F. & Stossel, T. P.: Nylon - fiber - induced neutrophil fragmentation. *Blood*, **54**, 1216 - 1229 (1979).
- 8) McCullough, J., Weiblen, B. J., Deinard, A. R., Boen, J., Fortuny, I. E. & Quie, P. G: In vitro function and post - transfusion survival of granulocytes collected by continuous - flow centrifugation and by filtration leukapheresis. *Blood*, **48**, 315 - 326 (1976).
- 9) Steigbigel, R. T., Baum, J., Macpherson, J. L. & Nusbacher, J.: Granulocyte bactericidal capacity and chemotaxis as affected by continuous - flow centrifugation and filtration leukapheresis: Steroid administration and storage. *Blood*, **52**, 197 - 209 (1978).
- 10) 末永孝生・尾高和亮・塩原信太郎・幸道秀樹・石野千津子・森孝夫・服部純一・原田実根: 顆粒球輸血の臨床的研究(1) Filtration leukapheresisによる顆粒球の採取とその機能. *臨床血液*, **22**, 1880 - 1887 (1981).
- 11) 末永孝生・尾高和亮・塩原信太郎・幸道秀樹・石野千津子・森孝夫・服部純一・原田実根: 顆粒球輸血の臨床的研究(2) Filtration leukapheresisによる顆粒球輸血の臨床効果について. *臨床血液*, **22**, 1888 - 1896 (1981).
- 12) Appelbaum, F. R., Bowles, C. A., Makuch, R. W. & Deisseroth, A. B: Granulocyte transfusion therapy of experiemntal pseudomonas septicemia: Study of cell dose and collection technique. *Blood*, **52**, 323 - 331, (1978).
- 13) Price, T. H. & Dale, D. C: Blood kinetics and in vivo chemotaxis of transfused neutrophils: Effect of collection method, donor - corticosteroid treatment and short - term storage. *Blood*, **54**, 977 - 986 (1974).
- 14) 赤座達也: Micro lymphocyte cytotoxicity test (HLAの検査法)免疫実験操作法(B) 1189 - 1196頁. 日本免疫学会編(金沢) (1974).
- 15) 舟田久・丹羽和夫・藤田信一・服部純一: 無菌治療のための重症血液患者の無菌化処置. *感染症学雑誌*, **53**, 182 - 204 (1979).
- 16) 末永孝生・尾高和亮・塩原信太郎・幸道秀樹・森孝夫・石野千津子・服部純一・原田実根: Intermittent flow centrifugation leukapheresis (IFC) 及び filtration leukapheresis (FL) による顆粒球の採取と供血者への影響: 高分子 HES および Hydrocortisone による効果. *臨床血液*, **22**, 1667 - 1671 (1981).
- 17) 土岐博信・石川盛博: 連続血液成分分離装置 (IBM 2997) による成分輸血の研究(1)成分血液採取の供血者に及ぼす影響について. *臨床血液*, **22**, 1525 - 1530 (1981).
- 18) 末永孝生・尾高和亮・塩原信太郎・石野千津子・服部純一・原田実根: IBM 2997 blood cell separator による顆粒球採取の検討: 副腎皮質ホルモン前投薬による効果. *医学のあゆみ*, **12**, 943 - 945 (1982).
- 19) Graw, R. G., Herzig, G., Petty, S. & Henderson, E. S.: Normal granulocyte transfusion therapy: Treatment of septicemia due to gram negative bacteria. *New Engl. J. Med.*, **287**, 367 - 371 (1972).
- 20) 喜多嶋康一・土岐博信・酒井顕浩・高橋功・高橋安彦・時岡正明・北川中行・野崎宏幸・木村郁郎: Filtration leukapheresis による顆粒球輸血の実際: 急性白血病に合併する重症感染症治療への応用を中心として. *癌と化学療法*, **4**, 541 - 549 (1977).
- 21) 湊啓輔・下山正徳・竹中武昭・北原武志・近田千尋: 急性白血病に合併した敗血症に対する大量顆粒球輸血の効果. *臨床血液*, **20**, 1213 - 1218 (1979).
- 22) Vogler, W. R. & Winton, E. F.: A controlled study of the efficacy of granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am. J. Med.*, **63**, 548 - 555 (1977).
- 23) Fortuny, I. E., Bloomfield, C. D., Hadlock, D. C., Goldman, A., Kennedy, B. J. & McCullough, J. J.: Granulocyte transfusion: A controlled study in patients with acute non - lymphocytic leukemia. *Transfusion*, **15**, 548 - 558 (1975).
- 24) Ambinder, E. P., Butuon, G. R., Cheung, T., Goldberg, J. P. & Holland, J.: Filtration versus gravity leukapheresis in febrile granulocytopenic patients: A randomized prospective trial. *Blood*, **57**, 836 - 841 (1981).

- 25) **Buchholz, D. H., Blumberg, N. & Bove, J. R.** : Long-term granulocyte transfusion in patients with malignant neoplasms. *Arch. Intern. Med.*, **139**, 317 - 320 (1979).
- 26) **Winston, D. G., Ho, W. G. & Gale, R. P.** : Prophylactic granulocyte transfusion during chemotherapy of acute nonlymphocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.*, **94**, 616 - 622 (1981).
- 27) **Pflieger, H., Arnold, R., Bhaduri, S., Dietrich, M., Heimpel, H., Kubanek, B., Rasche, H. & Wiesneth, M.** : Granulocyte transfusions in acute leukemia : Regeneration of granulopoiesis as determining factor of survival. *Scand. J. Haematol.*, **26**, 215 - 220 (1980).
- 28) **Vallejos, C., McCredie, K. B., Bodey, G. P., Hester, J. P. & Freireich, E. J.** : White blood cell transfusions for control of infections in neutropenic patients. *Transfusion*, **15**, 28 - 33 (1975).
- 29) **Pole, J. G., Davie, M., Kershaw, I., Barter, D. A. C. & Willoughby, M. L. N.** : Granulocyte transfusion in treatment of infected neutropenic children. *Arch. Dis. Childhood*, **51**, 521 - 527 (1976).
- 30) **Clift, R. A., Sanders, J. E., Thomas, E. D., Williams, B. & Buckner, C. D.** : Granulocyte transfusions for the prevention of infection in patients receiving bone-marrow transplants. *New Engl. J. Med.*, **298**, 1052 - 1057 (1978).
- 31) **Winston, D. J., Ho, W. G., Young, L. S. & Gale, R. P.** : Prophylactic granulocyte transfusion during bone marrow transplantation. *Am. J. Med.*, **68**, 893 - 897 (1980).
- 32) **Strauss, R. G., Connett, J. E., Gale, R. P., Bloomfield, C. D., Herzig, G. P., McCullough, J., Maguire, L. C., Winston, D. J., Ho, W., Stump, D. C., Miller, W. V. & Koepke, J. N.** : A controlled trial of prophylactic granulocyte transfusions during initial induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *New Engl. J. Med.*, **305**, 597 - 603 (1981).
- 33) **Ford, J. M., Cullen, M. H., Roberts, M. M., Brown, L. M., Oliver, R. T. D. & Lister, T. A.** : Prophylactic granulocyte transfusions : Results of randomized controlled trial in patients with acute myelogenous leukemia. *Transfusion*, **22**, 311 - 316 (1982).
- 34) **Strauss, R. G.** : Therapeutic neutrophil transfusions. Are controlled studies no longer appropriate? *Am. J. Med.*, **65**, 1001 - 1006 (1978).
- 35) **下山正徳** : 成分輸血 : 顆粒球. *内科*, **48**, 581 - 588 (1981).
- 36) **Meuret, G., Senn, H. J., Fliedner, V. & Fopp, M.** : Intravascular fate of granulocytes administered by granulocyte transfusions. *Acta haemat.*, **55**, 193 - 198 (1976).
- 37) **Rosenshein, M. S., Farewell, V. T., Price, T. H., Larson, E. B. & Dale, D. C.** : The cost effectiveness of therapeutic and prophylactic leukocyte transfusions. *New Engl. J. Med.*, **302**, 1058 - 1062 (1980).
- Schiffer, C. A., Aisner, J., Daly, P. A., Schimpff, S. C. & Wiernik, P. H.** : Alloimmunization following prophylactic granulocyte transfusion. *Blood*, **54**, 766 - 774 (1979).
- 39) **Winston, D. J., Ho, W. G. & Gale, R. P.** : Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections : A controlled trial in ninety-five infectious granulocytopenic episodes. submitted.
- 40) **Rosenshein, M. S., Price, T. H. & Dale, D. C.** : Neutropenia, inflammation, and the kinetics of transfused neutrophils in rabbits. *J. Clin. Invest.*, **64**, 580 - 585 (1979).
- 41) **Higby, D. J. & Burnett, D.** : Granulocyte transfusions : Current status. *Blood*, **55**, 2 - 8 (1980).
- Dahlke, M. B., Shan, S. L., Sherwood, W. C., Shafer, A. W. & Brownstein, P. K.** : Priapism during filtration leukapheresis. *Transfusion*, **19**, 482 - 486 (1979).
- 43) **Winston, E. F. & Vogler, W. R.** : Development of practical oral dexamethasone premedication schedule leading to improved granulocyte yields with the continuous-flow centrifugal blood cell separator. *Blood*, **52**, 249 - 253 (1978).
- 44) **Huestis, D. W., White, R. F., Price, M. J. & Inman, M.** : Use of hydroxyethyl starch to improve granulocyte collection in the Latherm blood processor. *Transfusion*, **15**, 559 - 564 (1975).
- 45) **Mishler, J. M., Hadlock, D. C., Fortuny, I. E., Nicora, R. W. & McCullough, J. J.** : Increased efficiency of leukocyte collection by the addition of hydroxyethyl starch to the continuous flow centrifuge. *Blood*, **44**, 571 - 581 (1974).
- 46) **Glasser, L., Huestis, D. W. & Jones, J. F.** : Functional capabilities of steroid-recruited neu-

trophils harvested for clinical transfusion. *New Engl. J. Med.*, **297**, 1033 - 1036 (1977).

47) **Strauss, R. G., Maguire, L. C., Koepke, J. A. & Thompson, J. S.**: Properties of neutrophils collected by discontinuous-flow centrifugation leukapheresis employing hydroxyethyl starch. *Transfusion*, **19**, 192 - 196 (1979).

48) **Rock, G., & Wise, P.**: Plasma expansion

during granulocyte procurement: Cumulative effects of hydroxyethyl starch. *Blood*, **53**, 1156 - 1163 (1979).

49) **Wright, D. G., Robichaud, K. J., Pizzo, P. A. & Deisseroth, A. B.**: Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of amphotericin B and leukocyte transfusions. *New Engl. J. Med.*, **304**, 1185 - 1189 (1981).

Clinical Efficacy of Granulocyte Transfusions in Patients Seriously Infected with Granulocytopenia Kosei Matsue, Department of Medicine (III) (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **91**, 1112—1124 (1982)

Key words: Granulocyte transfusion, Granulocytopenia, Bone marrow recovery.

Abstract

To evaluate the clinical efficacy of granulocyte transfusions, patients seriously infected with severe granulocytopenia (less than $200/\text{mm}^3$) and no response to antibiotic therapy were assigned to receive antibiotic therapy alone or with granulocyte transfusions. Granulocytes were obtained by filtration leukapheresis (FL) or intermittent flow centrifugation (IFC) or continuous flow centrifugation (CFC). Therapeutic effect of granulocyte transfusions was evaluated on the basis of survival 20 days after the beginning of severe infection.

Patients were divided into three groups: 27 patients received 131 transfusions of the FL-processed granulocytes on 27 febrile episodes. Twenty two patients received no transfusion on 29 febrile episodes. When patients showed bone marrow recovery, which is indicated by recovery of granulocytes to $500/\text{mm}^3$ or more within 20 days, 20-day survival was observed in 13 of 14 untransfused patients, and in all transfused patients. In contrast, when bone marrow recovery was not obtained, 20-day survival was 13% (2/15) in the untransfused patients, 39% (7/18) in the patients transfused with FL-granulocytes and 57% (8/14) in the patients transfused with IFC & CFC-granulocytes. Survival rate was significantly higher in the transfused patients ($P < 0.05$). When therapeutic effects of granulocyte transfusion on septicemia were evaluated, any of 4 untransfused patients did not survive while only 3 of 13 transfused patients survived. There was no significant difference between these two groups of patients. Complication associated with transfusion, such as fever, chills and skin rash was considerable but more frequent in transfusions of FL-granulocytes than in those of IFC & CFC-granulocytes. Post-transfusion 1-hour increment of circulating granulocytes did not relate to the survival rate of those transfused patients.

These observations suggest that granulocyte transfusions are helpful in reducing the mortality of patients with serious infection due to severe and persistent granulocytopenia. Granulocyte transfusions do not appear to provide any beneficial effects on the granulocytopenic patients if bone marrow recovery is obtained subsequently.