

## 原著論文

# 白血病患者に対する輸血用白血球除去フィルターによる白血球細胞除去の試み

佐分利能生<sup>\*1</sup>・宮島 誠<sup>\*1</sup>・卯野 規敬<sup>\*1</sup>・石井 孝典<sup>\*1</sup>・宮崎 重武<sup>\*1</sup>  
大石 義英<sup>\*2</sup>・工藤 真美<sup>\*3</sup>・前田 宏明<sup>\*3</sup>・西村 隆雄<sup>\*4</sup>・椿 和央<sup>\*5</sup>

<sup>\*1</sup>大分市医師会立アルメイダ病院内科, <sup>\*2</sup>同臨床工学部, <sup>\*3</sup>同臨床検査部

<sup>\*4</sup>旭メディカル(株)大分開発研究所, <sup>\*5</sup>近畿大学医学部第三内科

**要 旨** 白血球細胞の著増した慢性白血病やリンパ増殖性疾患 (成人 T 細胞白血病や hairy cell leukemia), および著しい白血球増加を示す急性白血病などにおいて血球分離装置を用いた白血球細胞の除去が, 従来より報告されている。しかしながら, どのような施設でも高価な血球分離装置が設置されているわけではない。今回, 輸血用白血球除去フィルターを用いて 2 例の急性骨髄性白血病 (FAB 分類, M1 と M4) と 1 例の慢性骨髄性白血病 (CML) に対して白血球細胞の除去を行うことを試みた。

その結果患者の白血球数は M1 症例で  $246 \times 10^3/\mu\text{l}$  から  $94.2 \times 10^3/\mu\text{l}$  に激減し, M4 症例では  $228 \times 10^3/\mu\text{l}$  から  $213 \times 10^3/\mu\text{l}$  に微減し, CML 症例では  $413 \times 10^3/\mu\text{l}$  から  $326 \times 10^3/\mu\text{l}$  に減少した。除去細胞量は  $5.6 \sim 51 \times 10^{10}$  個であった。以上からこの方法は白血球数の著増した白血病の治療として血球分離装置に代わり得る有用性が示唆された。

**Summary** Leukapheresis using a continuous-flow centrifuge has been previously reported to be effective in the treatment of chronic myelogenous leukemia (CML), lymphoproliferative disorder (e.g. adult T cell leukemia, hairy cell leukemia), and hyperleukocytic acute leukemia. But not all hospitals have this centrifuge equipment. In this study, we performed leukapheresis using a leukocyte removal filter for blood transfusion instead of centrifuge to reduce leukemic cells from the blood of three patients with hyperleukocytic leukemia (two cases of acute leukemia, FAB classification, M1, M4, and one case of CML). Leukocyte counts in patients were reduced from  $246 \times 10^3/\mu\text{l}$  to  $94.2 \times 10^3/\mu\text{l}$  in M1 case, from  $228.9 \times 10^3/\mu\text{l}$  to  $213 \times 10^3/\mu\text{l}$  in M4 case, and from  $413 \times 10^3/\mu\text{l}$  to  $326 \times 10^3/\mu\text{l}$  in CML case. From these result, this filter can substitute the continuous-flow centrifuge in the leukapheresis of patients with hyperleukocytic leukemia.

**Key words:** leukapheresis, leukemia, leukocyte removal filter

## 1. 緒 言

白血病において著しい白血球増加を見ることがあり, 種々の白血病において白血球細胞の除去が試みられている<sup>1,2)</sup>。特に急性白血病における  $100,000/\mu\text{l}$  以上の白血球数の増加は予後不良の原因とされ, 血球分離装置を用いた白血球細胞の除去を寛解導入療法時に施行した報告は多い<sup>3-5)</sup>。しかし, どのような施設にも高価な血球分離装置が設置されているわけではない。今回, 2 例の急性骨髄性白血病 (FAB 分類, M1 と M4) と

1 例の慢性骨髄性白血病 (CML) に対して赤血球輸血用の白血球除去フィルター (セパセル R 500<sup>®</sup>) を用いた白血球細胞の除去を試みたので報告する。

## 2. 方 法

方法は, 高橋らの方法<sup>7)</sup> に準じて図 1 の A に示すように患者から血液を抗凝固剤として ACD-A 液をポンプで時間 120 ml の割合で加えながら 300~500 ml 脱血した。その後, 図 1 の B のようにこの血液を白血球除去フィルター (セパセル R-500) を通して白血球を除去しながら落差で返血する。この操作を 1~2 回行った後, 生食 500 ml で洗浄し, 付着した白血球細胞を図 1

1995 年 8 月 17 日受付, 1995 年 9 月 22 日受理

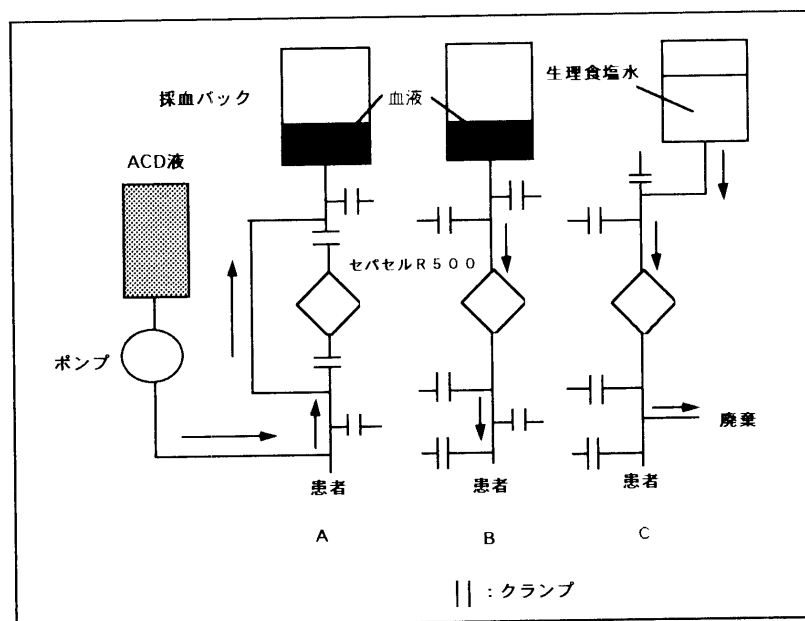


図1 A, 患者より ACD-A 液を加えながら脱血している回路を示す. B, 採血バックに貯めた血液からフィルターで白血球を除去し返血している回路を示す. C, 生理食塩水で洗浄し, 白血球細胞を廃棄している回路を示す.

Cのごとく廃棄した. この一連の操作を 4~5 回繰り返す. 1 治療とした. 所要時間は 1 治療につき約 6 時間を要した. 慢性骨髄性白血病の患者に対してこの方法を用いて白血球除去を行っているところを図 2 に示す.

### 3. 対 象

症例 1: 54 歳の女性. 急性骨髄性白血病 (FAB 分類 M1). 入院時検査で白血球数  $246,000/\mu\text{l}$ , 芽球が 95% を占めていた.

症例 2: 74 歳女性. 急性骨髄性白血病 (FAB 分類 M4). 入院時検査で白血球数は  $227,000/\mu\text{l}$ , 芽球が 65.0% を占めていた.

症例 3: 26 歳の男性. 慢性骨髄性白血病 (慢性期). 前医にてインターフェロン治療を受けていたが, 白血球が増加し, 当院に入院. 入院時検査で白血球数は  $560,000/\mu\text{l}$  であり, 臍を越える著明な脾腫を認めた.

### 4. 結 果

今回の白血球除去の結果を表 1 にまとめた. それぞれの症例の白血球除去治療前後の患者の白血球数の変動は, 症例 1 では  $246,000/\mu\text{l}$  から  $94,200/\mu\text{l}$  に激減し, 症例 2 では  $228,900/\mu\text{l}$  から  $213,000/\mu\text{l}$  に微減し, 症例 3 では  $413,000/\mu\text{l}$  から  $326,000/\mu\text{l}$  に減少した.

白血球除去量は患者の白血球数の変動から, 白血球

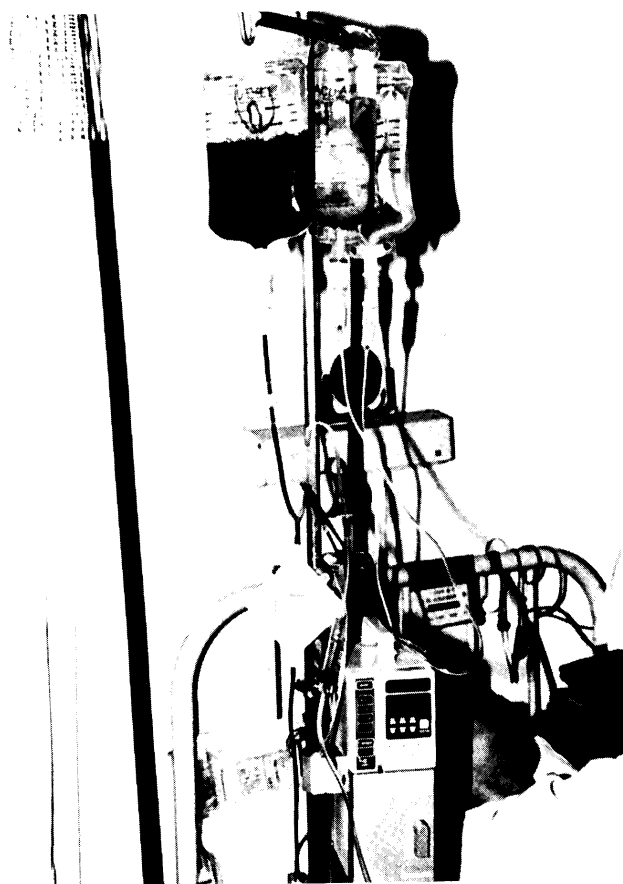


図2 CMLの患者に本法を施行しているところを示す

表1 白血球除去の結果

	1回 処理量	洗浄 回数	1回の処理時間 (採取方法)	洗浄液中 (500 ml) の白血球数	洗浄液から計 算した除去量	前白血球数	後白血球数	前後白血球数より 計算した除去量
症例1	約500 ml	5回	約1時間 (カテーテル 12 Fr 留置)	26,000/ $\mu$ l	$6.5 \times 10^{10}$ 個	246,000/ $\mu$ l	94,200/ $\mu$ l	$51 \times 10^{10}$ 個
症例2*	約300 ml	4回	約2時間 (プ ラスティック針 18 G 留置)	15,000/ $\mu$ l	$3 \times 10^{10}$ 個	228,900/ $\mu$ l	213,000/ $\mu$ l	$5.6 \times 10^{10}$ 個**
CML 症例	約400 ml	4回	約1.5時間 (プ ラスティック針 18 G 留置)	40,000/ $\mu$ l	$8 \times 10^{10}$ 個	413,000/ $\mu$ l	326,000/ $\mu$ l	$30 \times 10^{10}$ 個

\*第一回目の治療の結果を示す. \*\*leukapheresis 時重症のため、体重測定ができず体重 50 kg として計算した値を示す.

数の変動数 (/ml) [前白血球数 (/ $\mu$ l) - 後白血球数 (/ $\mu$ l)  $\times 10^3$ ]  $\times$  循環血液量 (ml) [体重 (KG)  $\times 10^3 \times 0.07$ ] の式を用いて計算した. 症例1で  $51 \times 10^{10}$  個, 症例2で  $5.6 \times 10^{10}$  個 (体重を 50 kg と仮定), 症例3で  $30 \times 10^{10}$  個の白血球が除去されたことになる.

また1~2回操作した後の洗浄液の白血球数からも, [洗浄液中の白血球数 (/ $\mu$ l)]  $\times$  [洗浄液量 ( $500 \times 10^3 \mu$ l)]  $\times$  [洗浄回数] の式を用いて白血球除去量を計算した. 症例1で  $6.5 \times 10^{10}$  個, 症例2で  $3 \times 10^{10}$  個, 症例3で  $8 \times 10^{10}$  個の白血球が除去されたことになる. 症例2では第1回目の白血球除去治療での患者の白血球数の減少が小さかったために, その後, 日を変えて第2回, 第3回の治療を行った. 症例1, 2とも化学療法の併用により寛解を得られた. 症例3はその後急性転化の状態となり, 化学療法にもかかわらず死亡した.

また, これらの症例において白血球除去治療による重大な副作用や合併症は認められなかった.

## 5. 考 察

白血病において治療のために白血病細胞の除去が行われることがあり, 成人 T 細胞白血病や hairy cell leukemia, 慢性骨髄性白血病 (CML) などに対して治療として用いられている<sup>1,2)</sup>. 急性白血病において白血球増加は, 白血病細胞による組織の血流障害, 塞栓等を生じさせることが報告されている<sup>3-5)</sup>. そこで従来より白血球増加を示す急性白血病症例に対しても, 血球分離装置を用いた白血病細胞の除去や交換輸血による白血病細胞の除去などが報告されている<sup>3-5,8)</sup>. さらにこのような白血病細胞の除去が治療効果の点で, 白血病細胞の絶対数を減少させることだけでなく, さらにその結果化学療法に感受性の高い細胞相が誘導されることにより急性白血病の化学療法に有利に働くという

報告もある<sup>9)</sup>. しかしながら, 血球分離装置はどのような施設にでも設置されているものでないことから, われわれは輸血用白血球除去フィルター (セパセル R 500) を用いて, 白血球細胞を除去する試みを行った.

今回用いたフィルターの白血球除去能力は 400~500 ml 全血由来の濃厚赤血球を2バック処理した場合, 約 99% とされ<sup>10)</sup>, さらに同じフィルター材を用いた体外循環用白血球除去フィルター (セルソーバ) も人血液 3 l を処理した場合に 90% の除去率を示し<sup>11)</sup>, 実際に B-Cell 系の白血病に用いた場合, 血球分離装置 (IBM 2997) に比べて約2倍の白血病細胞除去が可能であるとされる<sup>12)</sup>. 実際, 症例1と3では前後で白血球数の減少を認めた. 症例2に関しては高齢者であり, さらに重症であったため, 他の症例に比べて, 十分処理血液量が得られなかったことが, 白血球数減少効果が小さかった理由と考えられる.

今回の3例において実際に洗浄液から導かれた細胞数は, 血液検査値から算定した値よりも低い値を示していた. この違いは, 生食による洗浄によって回収できる白血球は約 20% にすぎず, 完全に付着細胞を脱着しえなかったためと考えられる.

白血病細胞除去の日安として Cuttner ら<sup>13)</sup> は白血球数が白血球除去前値の 30% 以上に減少した群は早期死亡率が低く, 寛解率が高いことを報告している. しかしながら東道ら<sup>8)</sup> は前値より白血球数が 50% 以上減少した例でも寛解率の低い症例があることなどから, Cuttner の結果と異なることを報告している. また, 松永ら<sup>5)</sup> も白血球除去により白血球数が 30% 以上の減少を示した症例は 40 例中 2 例のみであったが, 白血球除去と全脳照射の併用が早期死亡の予防として有用であると報告している. このように白血病細胞の除去がどの程度行われると, 寛解率や治療効果の点で有効

と言えるかどうかについては、明確にはされていないが、白血球除去を行うことは早期死亡の予防に有効と期待される。われわれの症例では症例1で62%、症例2で7%、症例3で21%の白血球数の減少を示しており、白血球の除去に有用であることを示していると思われる。

本法の利点は特別な装置を必要とせず、高価な血球分離装置が設置されていない施設でも試みることのできる点である。さらに本法の長所として、体外循環血液量が少なく、高齢者や血圧の低下した患者にも行いやすいことや、ベッドサイドでも施行可能であることなどがある。逆に短所として時間と労力が必要なことやフィルターがつまりやすいことなどがあげられる。しかし、今回報告した症例において、特に重大な副作用や合併症は認められなかった。今後、フィルターの構造や大きさなどの検討により、さらに効率の良い除去が期待される。

## 6. 結 語

白血病における白血球数増加に対して、白血病細胞の除去が必要な場合には、白血球除去フィルターを用いた白血球除去が有用である。

今回の論文報告に関してご協力いただいたITI株式会社加藤寿康氏に深謝致します。

## 文 献

- 1) 椿 和央, 岩永隆行: リンパ増殖性疾患における Lymphocytapheresis の効果, 日本輸血学会雑誌 **33**: 47-53, 1987
- 2) 今井淳子, 林加野子, 中西幸元, 他: Cytapheresis により, 発病初期 CVA を予防し得た CML の1例, 臨床血液 **24**: 944-946, 1983
- 3) Hug V, Keating M, McCredie K, et al: Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. *Cancer* **52**: 773-779, 1983
- 4) Lester TJ, Johnson JW, Cutter J: Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J Med* **79**: 43-48, 1985
- 5) 松永卓也, 三比和美, 榎本信男, 他: 初診時白血球数著増を示した急性白血病の予後 Leukapheresis と全脳照射による早期死亡予防法の効果, 癌の臨床 **38**: 1469-1474, 1992
- 6) 梅香家鎮, 西村隆雄: セバセル 新しい白血球除去フィルター, 臨床透析 **5**: 67-72, 1989
- 7) 高橋満彦, 阿岸鉄三, 山形桂仁, 他: 全血からのリンパ球捕捉法の試み, 医器学 **59**: 67-68, 1989
- 8) 東道伸二郎, 橋田哲夫, 綱本健太郎, 他: 白血球著増を示した小児急性白血病の治療 寛解導入時交換輸血による白血球除去の試み, 臨床血液 **29**: 1376-1382, 1988
- 9) Powell BL, Gregory BW, Evans JK, et al: Leukapheresis induced change in cell cycle distribution and nucleoside transporters in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Leukemia* **15**: 1037-1042, 1991
- 10) Sirchia G, Rebutta P, Parravicini V, et al: Leukocyte depletion of red cell unit at the bedside by transfusion through a new filter. *Transfusion* **27**: 402-405, 1987
- 11) 梅香家鎮, 西村隆雄, 黒田 徹, 加藤 等: Filtration-lymphocytapheresis の開発と臨床応用, 人工臓器 **17**: 413-416, 1988
- 12) Tsubaki K, Shimotsuna N, Horiuchi A, et al: Therapeutic effects of leukapheresis for lymphoproliferative disorders, especially B cell lineage. *Therapeutic Plasmapheresis* **III**: 59-64, 1988
- 13) Cuttner J, Holland JF, Norton L, et al: Therapeutic leukapheresis for hyperleukocytosis in acute myelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* **11**: 76-78, 1983

別刷請求先: 〒870 大分市ぶによろ 476 番地 大分県立病院第3内科 佐分利能生