

長野県における未熟児貧血に対する輸血の現況

中村友彦¹⁾²⁾ 津野隆久¹⁾³⁾ 馬場 淳¹⁾
田中昌明¹⁾ 松岡高史¹⁾ 中畑龍俊¹⁾
小宮山 淳¹⁾

1) 信州大学医学部小児科学教室

2) 厚生連北信総合病院小児科

3) 長野赤十字病院小児科

Present State of Transfusion for Anemia of Prematurity in Nagano Prefecture

Tomohiko NAKAMURA¹⁾²⁾, Takahisa TSUNO¹⁾³⁾, Atsushi BABA¹⁾
Masaaki TANAKA¹⁾, Takafumi MATSUOKA¹⁾, Tatsutoshi NAKAHATA¹⁾
and Atsushi KOMIYAMA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*

2) *Pediatrics, Hokushin General Hospital*

3) *Pediatrics, Nagano Red Cross Hospital*

Questionnaires concerning erythrocyte transfusions for anemia of prematurity in Nagano prefecture revealed that 92% of extremely low birth weight infants (ELBWI) (birth weight <1000g) and 54% of very low birth weight infants (VLBWI) (birth weight 1000g \leq ~<1500g) received transfusions from April 1988 to March 1989. In our hospitals, 12 out of 13 ELBWI and 23 of 40 VLBWI received fresh whole blood cells with irradiation or packed red cells at least once at a volume of 5-15ml/kg. Transfusions were most frequent 8 to 30 days and 30 to 60 days after birth in ELBWI and VLBWI, respectively. To determine the indications for transfusion, we investigated not only hemoglobin concentrations but also various clinical symptoms in patients.

Although we observed again that transfusion therapy is necessary for premature infants suffering from prematurity anemia, we expect a new therapeutic option in the form of recombinant human erythropoietin, which would carry fewer risks than transfusions. *Shinshu Med. J.*, 39 : 375-379, 1991

(Received for publication November 28, 1990)

Key words: anemia of prematurity, transfusion

未熟児貧血, 輸血

I はじめに

最近、長野県においても未熟児、新生児医療施設 (Neonatal Intensive Care Unit, 以下NICUと略す) が充実し、周産期医療従事者の努力とサーファク

タント補充療法などの新しい治療法の開発により、きわめて未熟な時期に出生した児も生存が可能になってきた¹⁾。これらの児は、生後早期に高度の未熟児貧血をきたしやすいため、NICUで輸血を行う機会が多くなっていると思われる。しかし免疫能の低下している

表1 1988年度、長野県における出生体重別の輸血施行状況

出生体重	999g以下	1,000~1,499g	1,500~1,999g	2,000~2,499g	合計
輸血症例数 (%)	23 (92.0)	28 (53.8)	16 (16.0)	7 (2.8)	74 (16.9)
非輸血症例数 (%)	2 (8.0)	24 (46.2)	94 (84.0)	244 (97.2)	364 (83.1)
合計 (%)	25 (100)	52 (100)	110 (100)	251 (100)	438 (100)

未熟児に対する輸血は感染症やGVHDなどの免疫反応の危険性が高く、未熟な時期の造血能に及ぼす影響も無視できないことから、できるだけ輸血を避けることが望ましく²⁾、輸血に代わる治療法の開発が期待されている。近年、遺伝子工学の進歩により大量生産が可能となったrecombinant human erythropoietin (以下rEPOと略す)は未熟児貧血に対する新しい治療法として期待されている³⁾。そこでrEPOの未熟児貧血への臨床応用に向けての基礎的検討の一環として、長野県における未熟児貧血に対する輸血の現況について検討した。

II 対象と方法

長野県内27施設ならびに県外2施設にお願いし、1988年4月1日から1989年3月31日の1年間に入院した低出生体重児を対象に輸血の施行状況と副作用をアンケート調査し、それを集計して検討した。さらに信州大学、長野赤十字病院、厚生連北信総合病院の小児科で、1987年4月1日から1990年3月31日の3年間に

表2 輸血回数別の症例数

輸血回数	超未熟児	極小未熟児
0	1	17
1		10
2	2	4
3		7
4	3	2
5	1	
6	1	
7	1	
8	1	
9	1	
10	1	
11	1	
合計	13	40

入院した出生体重1,500g未満の児で、染色体異常や大きな先天奇形がなく、頭蓋内出血などの出血のための輸血や、交換輸血を受けなかった、超未熟児(出生体重1,000g未満の児)13名と、極小未熟児(出生体重1,500g未満の児)40名について、輸血回数、輸血時期、輸血前のヘモグロビン値、輸血血液の種類、1回の輸血量、副作用について検討した。

III 結果

回答をいただいた20施設の1988年度の出生体重別の輸血施行状況では、超未熟児は92%、極小未熟児は54%が輸血を受けていた。一方、出生体重が1,500g以上の未熟児で輸血を受けている症例はわずかであった(表1)。その中で、輸血後に溶血性黄疸を発症し、交換輸血を必要とした症例が1例、輸血後に肝機能障害が見られた症例が2例あった。

そこで上記の3施設における出生体重1,500g未満の未熟児について、さらに詳しく検討した。各症例の輸血回数を調べると、超未熟児は13例中12例が輸血を受けており、11回の輸血を受けた例もあった。一方、極小未熟児は40例中23例が輸血を受けていたが、輸血回数は最高4回で、多くは1回であった(表2)。輸血群と非輸血群を比較すると、輸血群の35例中20例が人工換気療法を必要としていたのに対し、非輸血群で人工換気療法を必要としたのは18例中3例であった。また、非輸血群でヘモグロビン値が8g/dl未満となった症例はなかった。輸血の時期を調べてみると、超未熟児は日齢8~30が最も多く40.3%の輸血が行われ、次いで日齢31~60に27.8%の輸血が行われていた。一方、極小未熟児では日齢31~60に59.6%の輸血が行われていた。超未熟児、極小未熟児の合計では輸血の73.1%が日齢8~60で行われていた(表3)。次に輸血の目安となるヘモグロビン値を調べてみた。超未熟児で最も輸血の機会が多い日齢8~30では、およそヘモグロビン値が10~11g/dlを切らないように輸血が行

表3 日齢別，輸血のべ回数

日 齢	0~7	8~30	31~60	61~90	91~120	合 計
超未熟児 (%)	7 (9.7)	29 (40.3)	20 (27.8)	12 (16.7)	4 (5.6)	72 (100)
極小未熟児 (%)	2 (4.3)	10 (21.3)	28 (59.6)	7 (14.9)		47 (100)
合 計	9 (7.6)	39 (32.8)	48 (40.3)	19 (16.0)	4 (3.4)	119 (100)

表4 日齢，輸血前ヘモグロビン値別，輸血のべ回数 超未熟児

Hb(g/dl) \ 日齢	0~7	8~30	31~60	61~90	91~120	合計(%)
6.0~ 6.9		1	1			2(2.8)
7.0~ 7.9		3	3	3		9(12.5)
8.0~ 8.9		2	1	5	1	9(12.5)
9.0~ 9.9		6	6	1	2	15(20.8)
10.0~10.9	1	5	6	1		13(18.1)
11.0~11.9		8	3			11(15.3)
12.0~	6	4		2	1	13(18.1)
合 計	7	29	20	12	4	72(100)

表5 日齢，輸血前ヘモグロビン値別，輸血のべ回数 極小未熟児

Hb(g/dl) \ 日齢	0~7	8~30	31~60	61~90	91~120	合計(%)
6.0~ 6.9				1		1(2.1)
7.0~ 7.9			3	1		4(8.5)
8.0~ 8.9		1	13	1		15(31.9)
9.0~ 9.9		2	4	4		10(21.3)
10.0~10.9	1	4	4			9(19.1)
11.0~11.9	1	2	4			7(14.9)
12.0~		1				1(2.1)
合 計	2	10	28	7	0	47(100)

表6 血液種類別の輸血のべ回数

	新 鮮 血	濃厚赤血球	合 計
超未熟児 (%)	37 (51.4)	35 (48.6)	72 (100)
極小未熟児 (%)	14 (29.8)	33 (70.2)	47 (100)
合 計 (%)	51 (42.9)	68 (57.1)	119 (100)

われていた。一方，日齢31~60では，9~10g/dlを目安に輸血が行われていた(表4)。極小未熟児は日齢30まではヘモグロビン値が10g/dlを目安に輸血が行われているが，日齢31以降は8 g/dlと超未熟児よりもやや低い値で輸血が行われている例が多かった(表5)。次に輸血に使われる血液の種類を調べてみると，超未熟児では新鮮血が約半数例で使われていたが，極小未熟児では濃厚赤血球が，約70%に使われていた(表6)。1回に輸血される血液量を調べてみると，

表7 1回輸血量別の輸血のべ回数

輸血量 ml/kg		5~9	10	11~15	16~20	合計
超未熟児	新鮮血 (%)	11 (29.7)	8 (21.6)	15 (40.5)	3 (8.1)	37 (100)
	濃厚赤血球 (%)	8 (22.9)	14 (40.0)	13 (37.1)		35 (100)
極小未熟児	新鮮血 (%)	1 (0.7)		10 (71.4)	3 (21.4)	14 (100)
	濃厚赤血球 (%)	9 (27.2)	11 (33.3)	11 (33.3)	2 (6.1)	33 (100)

新鮮血, 濃厚赤血球ともに体重1 kgあたり5~15mlの例が多かったが, 16~20mlの例もあった(表7)。3施設の検討では明らかな副作用は見られなかった。

IV 考 案

最近, 臨床新生児学の進歩, 未熟児, 新生児医療施設の充実, 周産期医療従事者の努力などによって, 極早期に出生した未熟児も後遺症なく生育することが可能となった⁴⁾。これらの児は生後1~2カ月頃に高度の未熟児貧血になりやすく⁵⁾, 輸血の機会が多いと言われている。今回の結果でも超未熟児で90%以上, 極小未熟児で54%が1回以上の輸血を受け, 超未熟児では輸血回数も非常に多かった。特に, 人工換気療法を必要とする重篤な呼吸障害を合併した症例で, 輸血の機会が多かった。これは在胎週数が短く, 出生体重が少ない程, 呼吸循環状態が不安定でヘモグロビン値の低下に伴って, 呼吸障害, 頻脈, 体重増加不良などの臨床症状を示しやすく, 輸血が重要な治療法の1つとなるためと思われる。輸血の時期を調べると, 日齢8~60で最も輸血の機会が多く, 超未熟児は極小未熟児よりもより早期に輸血を必要としていた。生後3か月以降で輸血回数が減少するのは, この頃より造血因子産生が増加し, 骨髄で赤血球造血が盛んになるため, 一定の限度以上のヘモグロビン値の低下が見られなくなる⁶⁾, 呼吸循環状態が落ち着き, 貧血に伴う臨床症状も示し難くなることなどが関係しているためと思われる。輸血の目安となるヘモグロビン値に関して, 村田ら⁷⁾は, 入院初期で検査や処置の多い時期や, それ以後でも呼吸障害などの重篤な合併症が続いている時期は10~12g/dlとし, 状態が安定している時期は8g/dlと述べているが, われわれの検討でもほぼ同様の結果であった。しかし, 非輸血群でヘモグロビン値が8g/dlとなっても無症状の症例もあり, 輸血の

適応は単にヘモグロビン値だけでなく, 頻脈の持続, 多呼吸, 無呼吸発作, 嗜眠, 体重増加不良などの臨床症状も併せて慎重に決定する必要があると言われている⁸⁾。輸血に使用されている血液は, 超未熟児では新鮮血が多かった。これは少量, 頻回で時に緊急の輸血を必要とするために, あらかじめ家族あるいは親戚について児との交叉試験, HB抗原, 肝機能, 不規則抗体などの検査を済ませておき, 必要な場合に来てもらう方法(walking donor system)⁹⁾がとられることが多いためと思われる。しかし, 最近, 未熟児, 新生児のGVHDの報告が散見される¹⁰⁾。輸血後GVHDでは, HLA-homozygoteのdonorリンパ球の関与が報告されており¹¹⁾, 近親者からの輸血においては, その危険性が高いことが予想されることから, 今後はwalking donorからの輸血は減少すると思われる。われわれは現在輸血後GVHD予防のため新鮮血のみでなく, 濃厚赤血球にも20Gyの放射線照射を行って輸血している。1回の輸血量は, 循環血液量の急激な増加を防ぐため, 体重1 kgあたり10mlまでが望ましい¹²⁾とされているが, 今回の症例ではやや多い傾向があった。いずれも輸血速度に注意し特に臨床上の問題はなかったが, 今後検討が必要と思われた。

今回の3施設の検討では輸血に伴う明らかな副作用は見られなかったが, 他施設では副作用も散見された。免疫能の低下した未熟児に対する輸血はウイルス性肝炎, HTLV感染, サイトメガロウイルス感染などの感染症, GVHDなどの免疫反応の危険性が高く, 造血機能, 代謝, 呼吸循環に及ぼす影響も無視できないことから, 輸血に代わる治療法が求められている。

未熟児貧血児ではヘモグロビン値の低下に見合った十分なエリスロポエチンが産生されていないことが, 未熟児貧血の原因の1つと考えられている。一方, 未熟児貧血児の末梢血中には多数の赤芽球系前駆細胞が

存在し、そのrEPOに対する反応性は良好である⁹⁾。臨床的にもrEPOは未熟児貧血の予防、治療として効果が認められており¹³⁾¹⁴⁾、今後、rEPOの投与は未熟児に対する輸血機会を減少させるのではないかと考えられる。

V 結 語

最近、未熟児貧血に対する輸血の機会が、NICUでは増えてきた。長野県においても超未熟児で90%以上、極小未熟児で54%が輸血を受けていた。輸血の約70%が日齢8～60に、いわゆる未熟児貧血に対して行われていた。輸血による副作用として、溶血性黄疸が1例、肝機能障害が2例あった。免疫能の低下した未熟児に対する輸血は副作用の危険性が高く、今後、輸血に代わる新しい治療法が期待される。

謝 辞

未熟児貧血治療に関する調査にご協力いただいた下記の施設の小児科の諸先生に深謝致します。

飯山赤十字病院、長野県立須坂病院、NTT長野病院、厚生連松代総合病院、厚生連篠ノ井総合病院、国立東信病院、厚生連小諸厚生病院、市立国保浅間総合病院、厚生連佐久総合病院、厚生連新町病院、市立大町総合病院、豊科赤十字病院、国立松本病院、波田総合病院、長野県立木曾病院、市立岡谷病院、諏訪赤十字病院、厚生連富士見高原病院、町営辰野総合病院、市営伊那中央総合病院、昭和伊南総合病院、飯田市立病院、下伊那赤十字病院、長野県立阿南病院、市立甲府病院、市立島田市民病院。

文 献

- 1) 松岡高史, 田中昌明, 遠山麻理, 依田達也, 甲藤一男, 赤羽太郎: 人工サーファクタント補充療法が奏効した重症呼吸窮迫症候群の超未熟児例. 信州医誌, 36: 801-806, 1988
- 2) 多田 裕: 未熟児貧血の治療. 周産期医学, 20: 1197-1201, 1990
- 3) 中村友彦, 松岡高史, 中畑龍俊, 赤羽太郎: 出生体重1,500g未満の未熟児貧血児における血漿エリスロポエチン濃度と末梢血のBFU-EのrEPOに対する反応性の検討. 日児誌, 94: 2002-2006, 1990
- 4) 石塚祐吾: 出生体重500g未満または在胎24週未満の長期生存例と後障害. 日児誌, 94: 841-844, 1990
- 5) Stockman, J. A. III and Pochedly, C.: Developmental and neonatal hematology. pp. 249-274, Raven Press, New York, 1988
- 6) 横山 確: 未熟児, 新生児の造血障害. 産婦血液, 10: 419-427, 1986
- 7) 村田文也, 竹内 徹, 船戸正久, 多田 裕, 三科 潤: 極小未熟児の輸血に関する調査(その1) 適応と血液の供給源に関して. 周産期医学, 14: 801-808, 1984
- 8) Keyes, W. G., Donous, P. K., Spivak, J. L., Jones, M. D. and Oski, F. A.: Assessing the need for transfusion of premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level. Pediatrics, 84: 412-417, 1989
- 9) 山崎俊夫: 新生児に対する輸血の実際. 周産期医学, 18: 1569-1574, 1988
- 10) 安藤恒三郎: 胎児, 新生児の輸血とGVHD. 周産期医学, 19: 1695-1699, 1989
- 11) Thaler, M., Shamiss, A., Orgad, S., Huszar, M., Nussinovith, N., Meisel, S., Gazit, E., Lavee, J. and Smolinsky, A.: The role of blood from HLA-homozygous donors in fatal transfusion-associated graft-versus-host disease after open-heart surgery. N Engl J Med, 321: 25-28, 1989
- 12) 新生児医療連絡会編: NICUマニュアル. pp. 235-238, 金原出版, 東京, 1989
- 13) 中村友彦, 松岡高史, 馬場 淳, 田中昌明, 津野隆久, 小池健一, 中畑龍俊, 小宮山淳: 未熟児貧血に対するリコンビナント・ヒト・エリスロポエチンの臨床効果. 日児誌(印刷中)
- 14) Halperin, D. S., Wacker, P., Lacout, G., Felix, M., Babel, J. F., Aapro, M. and Wyss, M.: Effect of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: A pilot study. J Pediatr, 116: 779-786, 1990

(2. 11. 28 受稿)