

〈見出し項目一覧〉

【1】はじめに

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

－ガイドライン要旨－

－ガイドライン本文－

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態
2. 輸血後GVHDの原因と危険因子
 - (1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)
 - (2) 免疫不全状態
 - (3) HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件
 - (4) 発症リスクの高い輸血用血液
3. 輸血後GVHD発症後の対策
 - (1) 確定診断
 - (2) 治療法

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射
2. 緊急輸血時の対応
3. 院内採血輸血の回避
4. 自己血輸血の推進
5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「3」輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
 - (1) 放射線照射の適応
 - (2) 放射線照射の対象となる輸血用血液の種類
2. 放射線照射線量
 - (1) 予防に必要な照射線量
 - (2) 諸外国に於ける放射線照射線量の表現
 - (3) 我が国に於ける放射線照射線量の表現
3. 放射線照射済み血液の扱い (表1、表2、表3)
 - (1) 血液上清カリウム濃度の変化
 - (2) 血液細胞成分の変化

【3】血液照射装置管理マニュアル

「1」血液製剤照射装置の概要と特性

1. γ 線源
2. X線源

「2」装置の保守管理

1. γ 線血液製剤照射装置
2. X線血液製剤照射装置

「3」線量測定および線量分布測定

1. γ 線源装置
2. X線源装置

「4」照射済みの確認手段

1. アルカリハライド結晶式
2. 写真フィルム感光式

【4】我が国に於ける対策の経緯 (表4)

【5】今後の課題

「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性

1. 血液細胞の発癌性
2. 血液細胞中ウイルスの突然変異
3. 輸血効果に対する影響
4. カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

〈主な変更部分〉

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

「1」輸血後GVHDの病態と原因

ガイドラインⅣの「1」を“1. 輸血後GVHDの病態”に、ガイドラインⅣの「2」を“2. 輸血後GVHDの原因と危険因子”として4項目に再編した。さらに、ガイドラインⅣの「9」を“3. 輸血後GVHD発症後の対策”に移動した。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

ガイドラインⅣの「3」輸血後GVHD予防の基本方針を「2」に移動し、さらに、(5)輸血用血液の放射線照射による予防」の項目を「1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射」の項目に変更した。

ガイドラインⅣの「(6)緊急時の対応」の項目の記述改訂：「2. 緊急輸血時の対応：緊急輸血が必要と判断されA B O同型の照射血液が即座に入手できない場合には、本学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、照射された異型適合血を使用する。また、本ガイドラインに基づいて緊急時輸血対応のインフォームドコンセントを取得する必要がある。緊急輸血に備えて、常に照射済み血液が使用できるように、院内体制を整備しておくべきである。」

ガイドラインⅣの(3)(4)を“3. 院内採血の回避”に統合再編した。また、「8」を“5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備”に移動し、「・・・輸血後GVHD発症防止のために、院内採血未照射血の輸血が防止される体制を構築すべきである。輸血実施に際しては、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射による予防を実施するために、放射線照射装置のない医療機関では、血液センターに放射線照射済み血液に限定して供給依頼をするべきである。また、院内に放射線照射装置を保有している施設であっても、24時間体制で血液照射ができる院内体制の整備が困難な場合には、緊急時に照射済み日赤血を使用することによって、全ての輸血について輸血後GVHDを予防すべきである。」等の記述改訂を行なった。「(6)白血球除去フィルターの予防効果は不確実」の項目は削除した。

「3」輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液

ガイドラインⅣの「4」輸血用血液の放射線照射の適応の項目と「5」放射線照射の対象となる輸血用血液の項目を統合して、“1. 輸血用血液の放射線対象となる血液”とした。また、「新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際して輸血用血液の照射を実施すべきである。・・・(新鮮凍結血漿による輸血後GVHDの発症は確認されていない。)」等の記述の改訂を行なった。

ガイドラインⅣの「6」放射線照射線量”を“2. 放射線照射線量”に移動した。ここでは、照射条件に関して、諸外国の論文では中心線量で記載している場合が多いが、我が国では、習慣的に最低線量の数値を用いて表現している点について記述を追加した。

またガイドラインⅣの「7」放射線照射済み血液の取り扱い”を、“3. 放射線照射済み血液の取り扱い”に移動再編した。そして、ガイドラインⅣの「図1」を削除し、新たに「表2 赤血球製剤中の上清内カリウム総量」を追加した。

【3】血液照射装置管理マニュアル

一部の文章表現を修正した。

【4】我が国に於ける対策の経緯

“はじめに”に記載されていた、過去の経緯を分離独立させて、この項目に記載した。

【5】今後の課題

「1」輸血用血液に対する放射線照射の安全性

「(4) カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続」の項目を追加して、ガイドラインⅣの

「2」患者救済制度の構築の項目を削除した。

【1】はじめに

輸血後GVHDは、救命困難で重篤な輸血合併症であり、我が国に於いても少なからず発症していることの確認から、本学会に於いて平成4年1月1日「輸血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を作製して公表し¹⁾、平成11年1月までに3度の改訂を行っている^{2)~5)}。平成10年、放射線照射血が承認されて供給されるようになり、平成12年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例の発症は認められず、予防対策が効を奏していると思われる。

しかし、暫く発症をみないことによって輸血後GVHDの重篤性や予防の必要性に対する認識が薄れる

ことは回避すべきである。然るに、2007年および2008年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明している。この事実を受けて、厚生労働省は、平成21年2月に、輸血後GVHD予防対策の強化を含む「輸血療法に関する実施指針」の一部改訂を行なった⁶⁾。

本学会では、赤十字血液センターが必要な照射体制を整えていることから、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血について放射線照射による予防を推進するべく、輸血後GVHD予防対策徹底に向けてガイドラインを改訂したので、公表する。

【2】輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV

〈要 旨〉

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

重篤な輸血合併症であり、有効な治療法はない。発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿っている。発症予防が唯一の対策である。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

- (1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)
- (2) 免疫不全状態 (3) その他

血縁者（親子、兄弟）からの血液は、HLA一方向適合になる可能性が高い。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

- 1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射
- 2. 緊急輸血時の対応
- 3. 院内採血輸血の回避

4. 自己血輸血の推進

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「3」輸血後GVHD予防のための放射線照射

- 1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液にリスクがあり、照射の対象となる。
(全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、顆粒球濃厚液、新鮮液状血漿)
- 2. 放射線照射線量
血液製剤の全ての部分に対して15Gy以上-50Gy未満の範囲内で照射する。
- 3. 放射線照射済み血液の扱い
カリウム値の上昇に注意（新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血等）。

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

輸血後GVHDは、輸血用血液中に含まれる供血者のリンパ球が排除されず、むしろ患者のHLA抗原を認識し、急速に増殖して、患者の体組織を攻撃、傷害することによって起きる病態である^{7) 8)}。以前は、免疫不全の患者にのみ発症すると考えられていたが⁹⁾、原病に免疫不全のない患者でも、HLA一方向適合 (HLA one-way match: 「1」2. (1) 参照) を主要な条件として発症することが明らかになっている^{10) ~14)}。

典型的な輸血後GVHDは、輸血を受けてから1-2週間の後に発熱・紅斑が出現し、肝障害・下痢・下血等の症状が続き、最終的には骨髓無形成・汎血球減少症、さ

らには多臓器不全を呈し、輸血から1ヶ月以内にほとんどの症例が致死的な経過をたどる、非常に重篤な輸血合併症である⁸⁾。治療法は未だ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

輸血後GVHDを発症する場合の、供血者由来リンパ球が患者体内で生存増殖して患者を傷害する原因や因子としては、以下が考えられている。しかし、輸血に際して、これらの危険因子を予め除外することは困難である。

(1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)

HLA一方向適合 (HLA one-way match) とは、患者

が供血者を認識する方向ではHLAが適合しているが、供血者が患者を認識する方向では不適合である条件が重なった場合を称している。この条件では、患者は供血者のリンパ球は拒絶しないが、供血者リンパ球は患者リンパ球や組織を認識して増殖し、患者の死に至るまで傷害する^{15) 16)}。

①非血縁者間におけるHLA一方向適合

日本人の非血縁者間におけるHLA一方向適合の確率は、数百回に一回とされている⁸⁾。通常の輸血に於いて、HLAの組合せを事前に検査することは、困難である。

②血縁者間のHLA一方向適合

血縁者間輸血では、同一HLAを共有していることが多く、HLAの一方向適合になる可能性が高いので、特に危険である。

(2) 免疫不全状態

免疫機能が低下している患者では、HLA一方向の存在と関わりなく供血者リンパ球が排除できないために、輸血後GVHDを発症し易い⁹⁾。この原因と思われる発症例として、次の基礎疾患が報告されている¹⁷⁾。

- ・先天性免疫不全症
- ・造血幹細胞移植、臓器移植
- ・胎児、新生児「特に低出生体重児」
- ・白血病、悪性リンパ腫
- ・強力な抗癌剤投与
- ・放射線照射
- ・免疫抑制療法を受けている患者

(3) HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件

明らかな免疫不全のない患者の輸血に於いては、HLA一方向適合が関与していると考えられているが、さらに、次の条件の輸血において多く発症している^{17) 18)}。

- ・外科手術（特に心臓血管外科例、担瘤症例、重篤な外傷例、急性の大量出血例）
- ・高齢（本邦報告例では8割以上が65才以上の高齢者である）
- ・初回輸血（頻回輸血経験者より危険性が高い）

(4) 発症リスクの高い輸血用血液

免疫応答と分裂増殖の能力（活性）のある供血者リンパ球が輸血に伴い患者に輸注されることが、輸血後GVHD発症のリスクになる。

①新鮮な血液の使用

新鮮な血液、特に採血後3日以内の血液が特に危険である。

②採血後14日間までの血液

リンパ球の機能は採血後次第に低下するが、採血後14

日間保存した赤血球濃厚液での発症例も報告されており、少なくとも採血後2週間までのリンパ球には免疫応答と分裂増殖能力（活性）が残されていると考えるべきである¹⁷⁾。

③血液製剤の種類

新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液には活性のあるリンパ球が含まれる可能性がある。現在供給されている輸血用血液は、大部分の白血球が除去されているが、残存するリンパ球によるGVHD発症のリスクは否定されていない¹⁹⁾。

3. 輸血後GVHD発症後の対策

(1) 確定診断

臨床症状および一般検査所見から輸血後GVHDが疑われる症例が現れた場合には、輸血責任医に相談するとともに、血液センターにも協力を求め、共同で診断と原因解明に努める。

確定診断は、臨床症状および一般検査の所見とともに、患者末梢血リンパ球のキメラ状態を証明することが必要である^{19) 20)}。リンパ球キメラの証明にはHLAの型判定、あるいはDNAにおけるマイクロサテライトなどの多型性を指標とする方法が現在最も有効とされている²¹⁾。この検査には血液センターの協力が得られる。

(2) 治療法

有効な治療法はまだ確立されていない。しかし、輸血後GVHDが確定した場合には、輸血の専門医に相談し、最新の情報による治療法を試みるべきである。対症的には、骨髄移植の直後に準じた強力な支持療法が先ず必要とされ、白血球減少、血小板減少、多臓器不全に対して、無菌管理、抗生剤投与、蛋白分解酵素阻害剤投与が行なわれている^{8)10)~22)23)}。この支持療法とともに、供血者リンパ球排除の為の治療処置が必要とされるが、未だ有効な方法は確認されていない。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

輸血後GVHDに対して有効とされる治療法はまだ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての血液に対する放射線照射

同種血輸血回避の努力が重要であるが、同種血輸血に際して、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射を行うことが最も有効な予防方法である。発症リスクの高い血液を選別して照射することは、確実性に乏しく、輸血後GVHDの予防を徹底するためには、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射することが推奨される。特に、採血後まもない血液等のリスクの高い血液を輸血する場合には、確実に照射されていることが必要である。

2. 緊急輸血時の対応

緊急輸血が必要と判断されABO同型の照射血液が即座に入手できない場合には、本学会・麻酔科学会合同の「危機的出血への対応ガイドライン」に則って、照射された異型適合血を使用する。また、本ガイドラインに基づいて緊急時輸血対応のインフォームドコンセントを取得する必要がある。緊急輸血に備えて、常に照射済み血液が使用できるように、院内体制を整備しておくべきである。

3. 院内採血輸血の回避

院内採血した同種血の使用は、極力回避すべきである。少なくとも未照射で輸血してはならない。

(1) 血縁者からの輸血の回避

血縁者（親子、兄弟など）間では同一HLA抗原を共有することが多く、患者と供血者の間にHLAの一方向適合（HLA one-way match）となる可能性が高い。従って、血縁者からの未照射血の輸血は輸血後GVHD発症の危険が高く、回避すべきである。

(2) 新鮮血輸血の回避

新鮮な血液、特に当日採血同種血液の輸血は輸血後GVHDのリスクが高く、危険であり、新鮮同種血の未照射血輸血は禁忌である。

4. 自己血輸血の推進

術前貯血式、希釈式、あるいは術中回収式などの自己血輸血を優先して行い、同種血輸血の回避に努める。

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制の整備

医療機関では、輸血療法委員会を中心に、輸血後GVHD予防の必要性を周知するべきである。そのために、輸血の適応を厳密に検討し、無輸血手術、自己血輸血による同種血輸血回避をはかることが大切である。さらには、輸血後GVHD発症防止のために、院内採血未照射血の輸血が防止される体制を構築すべきである。

輸血実施に際しては、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射による予防を実施するために、放射線照射装置のない医療機関では、血液センターに放射線照射済み血液に限定して供給依頼をするべきである。また、院内に放射線照射装置を保有している施設であっても、24時間体制で血液照射ができる院内体制の整備が困難な場合には、緊急時に照射済み日赤血を使用することによって、全ての輸血について輸血後GVHDを予防すべきである。

「3」 輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液

(1) 放射線照射の適応

患者の基礎疾患や手術の有無、または併用治療によって発症のリスクは異なるが、発症リスクのない疾患や輸血は非常に限定され、日常の輸血に際してその適応を識別するのは容易ではないことから、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際して輸血用血液の照射を実施すべきである。

(2) 放射線照射の対象となる輸血用血液の種類

分裂増殖能のあるリンパ球を含む全ての輸血用血液では、その使用により輸血後GVHDの報告が見られているので、放射線照射による予防を行う。現在、血液センターから供給される輸血用血液の殆どは、保存前白血球除去が実施されているが、輸血後GVHD発症の確実な予防効果は確認されていないので、同様に放射線照射が必要である。具体的には新鮮凍結血漿を除く全製剤（以下に示す）である。（新鮮凍結血漿による輸血後GVHDの発症は確認されていない。）

- ・全血製剤
- ・赤血球製剤（凍結赤血球を含む）
- ・血小板製剤
- ・顆粒球濃厚液（顆粒球輸血用血液）
- ・新鮮液状血漿

2. 放射線照射線量

(1) 予防に必要な照射線量

輸血後GVHD発症予防の放射線量は15Gy以上～50Gy以下の範囲で行なうべきである^{8)24)～27)}。

輸血後GVHDの原因であるTリンパ球の増殖を抑制するためには、最低15Gyの線量が必要である。一方、赤血球・血小板・顆粒球の機能や寿命を損なわない上限の線量は50Gyである^{28) 29)}。そこで、放射線照射に際しては、血液バッグのいずれの部位に対してもこの範囲の線量（15Gy以上、50Gy以下）が照射されるようにする。

放射線照射装置や用いられる線源および放射線のエネルギーにより、特性が異なることに留意すべきである。そして、照射条件の設定に際しては、照射野に血液バッグの最大量を収納した状態で線量分布を測定し、線量率の減衰や散乱線による線量の影響を考慮に入れて、すべての血液バッグで上記の範囲の線量が達成されるように条件を設定する。また、照射装置の定期点検により、適宜照射条件の補正を行う。（参考：血液照射装置管理マニュアル）

(2) 諸外国に於ける放射線照射線量の表現（中心線量）

諸外国の論文やガイドラインでは、照射条件を中心線

表1 赤血球製剤中の上清カリウム濃度

製剤種類	カリウム濃度 (平均±SD mEq/L)			
	採血後1日目	採血後7日目	採血後14日目	採血後21日目
WB-LR	3.6 ± 0.3	12.6 ± 1.7	18.0 ± 2.6	21.9 ± 3.0
Ir-WB-LR	3.7 ± 0.4	22.5 ± 1.9	30.7 ± 2.0	35.8 ± 2.4
RCC-LR	1.2 ± 0.1	18.3 ± 2.1	30.5 ± 2.9	38.7 ± 2.6
Ir-RCC-LR	1.7 ± 0.3	36.3 ± 4.8	49.5 ± 4.8	56.6 ± 4.6

採血した日を保存期間の1日目としている。放射線は、採血した日に照射している。

WB-LR：人全血液 - LR「日赤」

Ir-WB-LR：照射人全血液 - LR「日赤」

RCC-LR：赤血球濃厚液 - LR「日赤」

Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液 - LR「日赤」

製剤は全て400ml採血由来 n=8 (Ir-WB-LRのみ、n=7)

(日本赤十字社資料より)

表2 赤血球製剤中の上清内カリウム総量

製剤種類	カリウム総量 (平均±SD mEq)			
	採血後1日目	採血後7日目	採血後14日目	採血後21日目
WB-LR	0.9 ± 0.1	3.3 ± 0.3	4.7 ± 0.4	5.7 ± 0.5
Ir-WB-LR	0.9 ± 0.1	5.7 ± 0.4	7.8 ± 0.4	9.1 ± 0.4
RCC-LR	0.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4
Ir-RCC-LR	0.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7	6.2 ± 0.8	7.1 ± 0.8

採血した日を保存期間の1日目としている。放射線は、採血した日に照射している。

WB-LR：人全血液 - LR「日赤」

Ir-WB-LR：照射人全血液 - LR「日赤」

RCC-LR：赤血球濃厚液 - LR「日赤」

Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液 - LR「日赤」

製剤は全て400ml採血由来 n=8 (Ir-WB-LRのみ、n=7)

(日本赤十字社資料より)

量で表現しているので、注意が必要である。例えば、“(中心線量) 25Gy照射”の記載では、照射野中心部の線量を25Gyに設定することによって、線源から距離があって線量が減衰する辺縁部分においても15Gy以上の照射線量を得ようとする表現である。エネルギーが弱くて減衰し易い照射線源では、必然的に中心線量を上げることによって辺縁部分の最低線量を維持する必要がある。過去には、辺縁部分の線量不足を見誤ったために輸血後GVHD発症を防げなかったとの報告があるが、最低線量の確保を確実に行うことが必要である。

(3) 我が国に於ける放射線照射線量の表現 (最低線量)

我が国では、照射条件を、習慣的に最低線量の数値を用いて表現している。我が国の多くの血液センターが使用している放射線照射装置は、“15Gy”のボタンを押すことにより、照射野内の全ての血液が15Gy以上照射されるように設定されている。この結果、血液センターから供給されるIr製剤は、最低15Gy以上、上限は概ね25Gyまでの範囲で照射されていると考えて良い。

現在までの処、我が国で、放射線照射済み輸血用血液による輸血後GVHDの発症は見られて居らず、平成10年6月から血液センターで供給している放射線照射済み製剤にても輸血後GVHDの発症は見られていない。このことから、上記の照射条件を遵守することで、輸血後GVHDの予防効果は十分であると考えられる。

3. 放射線照射済み血液の扱い

照射済み血液を他の患者に転用してもよい。また、放射線照射後も以下の諸変化に注意をすれば、本来の使用期限まで輸血に使用可能である。

(1) 血液上清カリウム濃度の変化

赤血球膜のナトリウムポンプは低温では機能しないので、冷所保存中に赤血球内の高濃度(約140mEq/L)カリウムが漏出して、上清のカリウム値が上昇するが、この漏出量は、放射線未照射より照射後の方が多。従って、放射線照射後の赤血球製剤では、保存期間に伴う上清カリウム値の上昇に注意する(表1)。カリウムの急速負荷は心停止の可能性があるとされており、特に、

表3 放射線照射後21日間保存された赤血球の輸血24時間後における回収率

血液	照射線量(Gy)	輸血24時間後の回収率(%)
赤血球製剤 AS-3 ²⁹⁾	0	90.4
	20	82.7
赤血球製剤 RBC ³⁰⁾	0	83.5
	30	76.1
赤血球製剤 PRC ²⁸⁾	0	81.7
	50	82.6
	100	83.8
	200	78.4
全血製剤 CPD ²⁸⁾	0	81.2
	50	78.0
	100	84.3
	200	77.5

AS-3：我国のMA P加赤血球に相当する赤血球保存添加液加赤血球浮遊液
RBC、PRC：赤血球濃厚液 CPD：CPD加全血液

新生児、未熟児、腎不全患者、急速大量輸血患者では注意を要である。

採血当日に15Gy以上放射線照射して採血後21日目まで保存した400ml由来（2単位）赤血球濃厚液（RCC）のカリウム濃度は約 $56.6 \pm 4.6 \text{ mEq/L}$ （表1）で、約110ml（2単位）の上清には、総量で約 $7.1 \pm 0.8 \text{ mEq}$ のカリウムが含まれていることになる（表2）。これを5バッグ（10単位）／時間で急速に輸血をすると、体重60kgの患者では約 $0.59 \pm 0.07 \text{ mEq/kg}$ 患者体重／時間の負荷と計算される。このような計算で、照射後製剤中のカリウム値が許容できる患者に対しては、放射線照射後も、本来の使用期限内まで輸血に使用可能である。

（2）血液細胞成分の変化

上記の範囲の放射線照射では、輸血用血液の赤血球²⁸⁾^{30)~33)}、血小板³⁴⁾、顆粒球³⁵⁾の寿命および機能にほとんど影響を与えないと考えられている。

なお、15Gy-50Gyの範囲では照射後21日間保存した血液において、輸血24時間後の赤血球回収率は約80%であると報告されている（表3）。

【3】血液照射装置管理マニュアル

「1」血液製剤照射装置の概要と特性

血液製剤照射に用いる専用装置は、線源の種類により次の2種類に大別される³⁶⁾。

1. γ 線源

線源は放射性同位元素で、主に¹³⁷Cs（セシウム137）が用いられ、半減期は約30年と長く、半永久的に使用が可能である。維持費はほとんど必要ないが、管理区域の設

定が必要であり、放射線障害防止法等の適応をうける。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測定用具を装着したうえで、放射線業務従事者として、照射業務が可能である。

2. X線源

線源にX線管球を使用しており、装置表面を管理区域にできるため、設置場所の制約が少ない。X線管電圧は150kVと210kVとがある。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測定用具を装着したうえで、放射線診療従事者として使用可能である。

「2」装置の保守管理

照射装置の管理は放射線取扱主任者の指示に従うべきであるが、保守管理の目安を以下に示す^{36)~40)}。

1. γ 線血液製剤照射装置

- ①~④の保守管理を行うこと（放射線障害防止法等）。また⑤~⑦を行うことが望ましい。
- ①装置表面と周辺の漏洩線量測定（6ヶ月を超えない期間ごと）
- ②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法、使用年月日、使用者、1週間の使用時間を記録し保管
- ③外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年2回程度）
- ④スイッチ類、ランプ類、標示（照射中等）の点検（年2回程度）
- ⑤出力線量の測定、設定時間の変更（年1回程度）
- ⑥試料容器内線量分布測定（年1回程度）
- ⑦照射確認マーカーの使用（1日1回以上）

2. X線血液製剤照射装置

①～②の保守管理を行う（医療法、電離放射線障害防止規則等）。

また③～⑧を行うことが望ましい。

- ①装置表面と周辺の漏洩線量測定（6ヶ月を超えない期間ごと）
- ②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法、使用年月日、使用者、1週間の使用時間を記録し保管
- ③線量計の点検（年1回程度）
- ④消耗品の点検および交換（年1回程度）
- ⑤外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年1回程度）
- ⑥異常音、ケーブル類被覆亀裂等の点検（年1回程度）
- ⑦保護回路の頻繁作動有無の点検、スイッチ類、ランプ類の確認（年1回程度）
- ⑧照射確認マーカーの使用（1回程度/日）

「3」線量測定および線量分布測定

以下の特性に注意して、血液の何れの部分も適正な照射線量（15-50Gy）が得られるように管理する³⁶⁾。測定実施については専門家に依頼することが望ましい。

1. γ 線源装置

①出力線量の測定

あらかじめ⁶⁰Co（Co-60：コバルト-60）等にて校正した線量計、またはTLD素子（熱ルミネッセンス線量測定素子）をコバルトビルドアップキャップで被い、それらを照射野の中心（定位置）に設置し、一定時間（1分間前後）照射し測定する。

②照射容器内の均一性の測定

照射容器内全体の均一性を把握するために、X線フィルム（XV-2）を用いて線源に対し等距離方向の測定を行う。次に線量計、またはTLD素子を用い各部位の線量を測定する。線源に近いほど線量が多くなり、中心から離れるにしたがって線量が少なくなる。

③吸収線量の測定

ファントム（アクリル板、あるいは廃棄血液バッグ等）を最大量充填した状態で、一定時間照射を行い、線源に最も近い部位、最も遠い部位、及びその間の線量を測定して吸収線量を求める。

④漏洩線量測定

照射装置の近傍、管理区域境界の漏洩線量の測定を電離箱式サーベイメーター等を用いて測定する。

2. X線源装置

①線量計精度の測定

線量計精度の変化の評価を、校正線源（Sr-90等）を用いて行う。測定は $1.29 \times 10^{-2} \text{C/kg}$ （50R）を要する時間等の測定で行う。

②照射容器内の均一性の測定

試料室内電離箱線量計を用い、各方向に対して一定間隔（20mm間隔等）で線量を測定する。

③吸収線量測定

ファントム下に電離箱を設置し、透過線量率を求めて計算する。散乱線の影響が約10%あり、モニター線量計としての線量率測定も、ファントムをおいて測定する。

④漏洩線量の測定

装置作動中に、近傍、管理区域境界の漏洩線量を測定する。

⑤吸収線量の不均一性

単一X線管による照射装置では吸収線量の均一性に問題があり、照射中に血液製剤の反転、振動攪拌等の対策を要することがある。

⑥X線照射時の血液温度変化

試料室内はX線管球からの放熱等による温度上昇が必至である。換気や温度上昇防止策を考慮する必要があり、照射後速やかに血液を至適温度で保管する。

「4」照射済みの確認手段

照射済み確認マーカーは放射線の半定量計測用であり、正確な線量評価には専用の線量計を用いる。

1. アルカリハライド結晶式マーカー（Gy-MARK：グレイマーク）

X線照射で白色から青色に着色し、照射済みを示す。 γ 線照射装置など的高エネルギー装置には対応しない。主成分は塩化カリウムで、一般的にアルカリハライド結晶と称される。X線照射により電子正孔が生成されると、そこが可視光線を吸収する着色中心となり、青色を呈する。温度や光の影響で徐々に退色するため、常温放置で識別困難になることがある。

2. 写真フィルム感光式マーカー（RAD-SURE：ラド・シュアー）

X線源装置と γ 線源装置の両者に対応する。写真フィルムが放射線により感光する原理を用いている。15Gy用と25Gy用とがあり、さらにX線用と高エネルギー用とがある。冷暗所で保存し、開封後は冷蔵庫に保管する。照射後の退色変化はない。

【4】これまでの我が国に於ける対策の経緯

本学会では、我が国に於いて輸血後GVHD（graft versus host disease:移植片対宿主病）が原病に免疫不全のない患者の手術後等に発生していることから、その防止のために「輸血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を、平成4年1月1日に会告として示した（会告Ⅱ、日本輸血学会雑誌、38（1）、1992）¹⁾。このガイド

表4 ガイドライン毎の照射対象比較表

	ガイドライン-I 平成4年1月1日	ガイドライン-II 平成7年5月12日	ガイドライン-III 平成8年12月26日	ガイドライン-IV 平成11年1月1日	ガイドライン-V 平成21年1月1日
前文	①高齢 ②外科手術 ③HLAの適合性が高いこと (近親者からの輸血) ④新鮮血の使用	①外科手術 ②HLAの適合性が高いこと (特に近親者からの輸血) ③新鮮な血液の使用 ④高齢	(前文に危険因子を列挙せずに、本文中に危険因子の説明を加えた。)	(平成10年6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、予防対策がより適切に行われることを期待して改訂)	全製剤照射 ＜新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液に放射線照射を行い、予防を推進＞
照射を必要とする患者	①先天性免疫不全症 ②骨髓移植患者 ③胎児、未熟児 ④胎児輸血後の交換輸血 ⑤成人の心臓血管外科手術患者 ⑥近親者（親子、兄弟）からの輸血	①先天性免疫不全症 ②造血幹細胞移植患者（骨髄移植患者） ③胎児、未熟児 ④胎児輸血後の交換輸血 ⑤心臓血管外科手術患者 (成人の心臓血管外科手術患者) ⑥担癌症例の外科手術 ⑦近親者（親子、兄弟）からの輸血	①心臓血管外科手術 ②癌の外科手術 ③先天性免疫不全 ④造血幹細胞移植 ⑤胎児、未熟児、新生児交換輸血 ⑥大量出血・重篤な外傷	①心臓血管外科手術 ②癌の外科手術 ③先天性免疫不全症 ④造血幹細胞移植 ⑤胎児、未熟児 ⑥新生児交換輸血 ⑦高齢者 ⑧臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑨大量出血・重篤な外傷	削除 (全製剤照射)
照射の適応となる患者	①Hodgkin病及びnon-Hodgkinリンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者	①Hodgkin病及びnon-Hodgkinリンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑤採血後72時間以内の血液の輸血を受ける患者	①悪性リンパ腫 (Hodgkin病及びnon-Hodgkinリンパ腫) ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者 ⑤高齢者	①悪性リンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍	削除 (全製剤照射)
照射を考慮すべき患者	①Hodgkin病及びnon-Hodgkinリンパ腫 ②白血病およびその他の造血器腫瘍 ③強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍 ④臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者	①近親者（親子、兄弟）からの輸血 ②採血後72時間以内の血液の輸血を受ける患者	①近親者（親子、兄弟）からの輸血 ②採血後72時間以内の血液の輸血を受ける患者	その他、医師が適応と認めた場合	全製剤照射 緊急輸血時の対応：「機能的出血への対応ガイドライン」 院内同種採血輸血の回避
照射を必要とする患者	その他、医師が必要と認めた場合	その他、医師が必要と認めた場合	その他、医師が必要と認めた場合	その他、医師が適応と認めた場合	その他、医師が適応と認めた場合

ラインでは開心術患者への輸血等を放射線照射適応症に加え、同年4月より一部症例に対して輸血用血液への放射線照射が保険診療の対象として承認された。

さらに、日本赤十字社研究班の解析結果等を踏まえて、平成7年5月12日に「改訂ガイドライン」を示し、担癌患者の手術に於ける輸血も照射適応症に加えた(会告Ⅶ、日本輸血学会雑誌、41(2)、1995)²⁾。

しかし、その後も輸血後GVHD発症が持続していることから、平成8年4月および12月には厚生省が「輸血後GVHDに対する緊急安全性情報」を発するにいたり、本学会では、さらなる具体的な予防対策を示すことが必要と考え、「ガイドラインⅢ」を作製して平成8年12月26日に公表した(会告Ⅶ、日本輸血学会雑誌、42(6)、1996)³⁾。

その後、平成9年頃より、輸血用血液への放射線照射における保険診療が全ての輸血に対して認められるようになった。さらに、平成10年6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、赤十字血液センターから照射済み血液が供給されるようになり、広く予防が可能となった。また、血液照射装置を保有する施設では、その管理・使用が適正に行われることの必要性から「血液照射装置管理マニュアル」を新たに作成するとともに、輸血後GVHDの予防対策が広く適切に行われることを推奨するために「輸血用血液に対する放射線照射のガイドラインⅣ」を作成して公表した(日本輸血学会雑誌、45(1):47-54、1999)⁴⁾⁵⁾。

平成12年(2000年)以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例の発症は確認されなくなり、予防対策が効を奏していると思われる。同時に、血液放射線照射の安全性についても慎重に評価しているが、これまでの経験では、安全に実施できている。

しかし、暫く発症をみないことによって輸血後GVHDの重篤性や予防の必要性に対する認識が薄れることの懸念は残り、認識不足による予防の不徹底からの輸血後GVHD発症は回避すべきであると考えられていた。事実、2007年および2008年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明した。厚生労働省では、この事実を受けて、平成21年2月に、輸血後GVHD予防対策の強化を含めた「輸血療法に関する実施指針」の一部改訂を行った⁶⁾。

この頃には、血液センターの必要な照射体制は既に整っていることから、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血について放射線照射による予防を推進するべく、輸血後GVHD予防対策徹底に向けて改訂し、ガイドラインⅤを作製した。ガイドライン毎の照射対象の比較を表4に示した。

[5] 今後の課題

以上に述べた輸血後GVHDの防止対策は平成21年現在に考え得る対策方法であるが、将来も状況の変化に即

して対応できるように防止対策の定期的な見直しが必要である。特に以下の項目を中心に今後も防止対策の改善に努力をすべきである。

[1] 輸血用血液に対する放射線照射の安全性

本ガイドラインの放射線照射は、輸血後GVHDの予防のための緊急避難的な措置であり、将来にわたってその安全性について再評価による確認が必要である。

1990年頃より我が国では、基幹病院内での自発的放射線照射や、血液センターによる技術協力による放射線照射が行われるようになり、1998年6月19日からの照射済み輸血用血液の製造認可後は大部分の輸血用血液に放射線照射が実施されている。この間、放射線照射が原因となって、受血患者の健康被害が生じたとの報告は見られていない。

むしろ、未照射血液を使用する等の過誤防止の観点から、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射を実施して、確実に輸血後GVHD発症のリスクを除くことが優先される。また、血小板製剤は全て照射済み製剤の供給にすることも必要と考えられる。

1. 血液細胞の発癌性

15Gy-50Gyの照射線量域では照射による殺細胞効果が発癌誘発効果を大きく上回るため、自己複製能を有するリンパ球や造血幹細胞が発癌するリスクはきわめて低いと推定される⁴⁾。しかし、ヒトでの安全性は十分確認されていない。

2. 血液細胞中ウイルスの突然変異

15Gy-50Gyの線量域では、輸血用血液に混入している微生物を不活化することはできないものの、突然変異を誘発する可能性は否定できない。現時点でそのリスクを判断する事は不可能であり、照射血輸血の影響の長期的評価が必要である。

3. 輸血効果に対する影響

赤血球、血小板等の機能等、輸血効果に対する影響等も今後検討を続けていく必要がある。

4. カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

赤血球の冷所保存中では赤血球膜にあるナトリウムポンプは機能しないので、未照射血液においても赤血球内からカリウムが漏出して蓄積し、上清のカリウム値が上昇する。放射線照射後は、この漏出量が多くなることから、カリウム負荷の注意が必要である。この影響は、輸血時の管理で予防可能と考えられるが、引き続き調査が必要である。

参考文献

- 1) 日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン。日本輸血学会雑誌 38 (1)：会告II, 1992.
- 2) 日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン (II)。日本輸血学会雑誌 41 (2)：会告VII, 1995.
- 3) 日本輸血学会輸血後GVHD対策小委員会：輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン (III)。日本輸血学会雑誌 42 (6)：会告VII, 1996.
- 4) 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会；浅井隆善、稲葉頌一、大戸斉、長田広司、鈴木元、高橋孝喜、田所憲治、南陸彦：日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告。日本輸血学会雑誌 45 (1)：47-54, 1999.
- 5) Asai T, Inaba S, Ohto H, et al: Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. *Transfusion Med* 10: 315-320. 2000.
- 6) 厚生労働省医薬食品局長：「輸血療法の実施に関する指針」及び「輸血製剤の使用指針」の一部改正について。薬食発第0220002号。平成21年2月20日。
- 7) Billingham RE: *The Biology of Graft-Versus-Host Reactions*. New York, Academic Press, 1966, 21-78.
- 8) 十字猛夫班長：輸血後GVHDアンケート調査結果報告。血液製剤の副作用防止に関する研究班研究報告書 (平成元年度-平成3年度)：9-58, 1993年2月。
- 9) Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al: Aplastic anemia, histiocytosis and erythroderma in immunologically deficient children; probable human runt disease. *N Engl J Med* 273: 953-958, 1965.
- 10) 青木泰子、中村治雄、榊原謙：腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の1例。日本内科学会雑誌 73：1209-1216, 1984.
- 11) Sakakibara T, Juji T: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. *Lancet* 328 (8515) : 1099, 1986.
- 12) Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, et al: Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. *Lancet* 331 (8582) : 413-414, 1988.
- 13) Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, et al: Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patient after cardiac surgery in Japan. *N Engl J Med* 321: 56, 1989.
- 14) Hidano A, Yamashita N, Mizoguchi M, et al: Clinical, Histological and immunohistological studies of postoperative erythroderma. *J Dermatol*, 16: 20-30, 1989.
- 15) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, et al: Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of direct donation from relatives (letter) . *Transfusion* 32: 691-693, 1992.
- 16) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, et al: Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. *Japanes Red Cross PT-GVHD Study Group. Lancet* 343: 700-702, 1994.
- 17) 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部：赤十字血液センターに報告された輸血後GVHD-1993～1996-。輸血情報9701-33. 1997.
- 18) Klein HG: Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 46: 878-880, 2006.
- 19) Akahoshi M, Takahashi M, Masuda H, et al: A case of transfusion-associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 32: 169-172, 1992.
- 20) Matsushita H, Shibata Y, Fuse K, et al: Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion associated graft-versus-host disease. *Virchows Arch B Cell Patholo Incl Patholo* 55: 237-239, 1988.
- 21) Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al: Polymorphic microsatellite markers for the diagnosis of graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 330: 398-401, 1994.
- 22) Otsuka S, Kunieda K, Hirose M, et al: Fatal erythroderma (suspected graft-versus-host disease) after cholecystectomy; retrospective analysis. *Transfusion* 29: 544-548, 1989.
- 23) Yasukawa M, Shinzaki F, Hato T, et al: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bri J Haematol* 86: 831-836, 1994.
- 24) 田山達也：照射血液の有効性、十字猛夫、伊藤和彦編著、輸血後GVHD)、金芳堂、京都、1994、165-176.
- 25) McGill M, Balakrishnan K, Meier T, et al: Blood product irradiation recommendations. *Transfusion* 26: 542-543, 1986.
- 26) Moroff G, Luban NLC: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 32: 102-103, 1992.
- 27) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone Marrow Transplantation. *N Engl Med* 292: 895-902, 1975.
- 28) Button LN, DeWolf WC, Newburger PE, et al:

- The Effect of Irradiation on Blood Components. Transfusion 21: 419-426, 1981.
- 29) Duguid JKM, Carr R, Jenkins JA, et al: Clinical Evaluation of the Effects of Storage Time and Irradiation on Transfused Platelets. Vox Sang 60: 151-154, 1991.
- 30) Friedman KD, McDonough WC, Cimino DF: The effect of pre-storage gamma irradiation on post-transfusion red cell recovery. Transfusion 31: 50S 1991.
- 31) Kagen L, Gottshall JL, Weitekamp LA, et al: Gamma irradiation effects on stored red blood cells: an in vitro and in vivo study. Abstract of ISBT/AABB Joint Congress: 62, S250, 1990.
- 32) Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM: Evaluation of the red cell storage lesion after irradiation in filtered packed red cell units. Transfusion 31: 497-799, 1991.
- 33) Mintz PD, Anderson G: Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored blood cells: Annals of Clinical and Laboratory Science 23: 216-220, 1993.
- 34) Rock G, Adams GA, Labow RS: The effect of irradiation on platelet function. Transfusion 28: 451-455, 1988.
- 35) Holley TR, Epps DE, Havey RL, et al: Effect of high dose of radiation on human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and morphology. Am J Pathol 75: 61-72, 1974.
- 36) 松本光弘、奥村雅彦、長谷川浩典、長田広司：血液照射における医療機関へのアンケート調査および技術的ガイドライン。日本放射線技術学会雑誌 53 (10) : 1564-1587, 1997.
- 37) 自主点検の手引き。放射線障害防止中央協議会 (財)原子力安全技術センター。東京。1992 (11) , 18-113.
- 38) 放射線障害防止法。科学技術庁。東京。1957.
- 39) 放射線障害防止規則。科学技術庁。東京。1960.
- 40) 医療法施行規則第27条の2の規定に基づく放射線同位元素装備診療機器、平成5年11月15日厚生省告示第235号。
- 41) 鈴木元：放射線照射による血球の発癌性、十字猛夫・伊藤和彦編著、輸血後GVHD、金芳堂、京都、1994、177-183.

監修

日本輸血・細胞治療学会 輸血療法委員会

厚生労働科学研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医療機関内輸血副作用監視体制に関する研究 研究代表者 藤井 康彦

輸血副作用把握体制の確立 特に免疫学的副作用の実態把握とその対応 研究代表者 高本 滋

編集委員

藤井 康彦 (山口大学輸血部)

下平 滋隆 (信州大学輸血部)

田崎 哲典 (東京慈恵会医科大学輸血部)

星 順隆 (東京慈恵会医科大学輸血部)

浅井 隆善 (千葉県赤十字血液センター)

松崎 浩史 (東京都赤十字血液センター)

執筆者一覧

高本 滋 (愛知医科大学医学部 輸血部、細胞治療センター)

藤井 康彦 (山口大学輸血部)

下平 滋隆 (信州大学輸血部)

加藤 栄史 (愛知医科大学医学部 輸血部、細胞治療センター)

浜口 功 (国立感染症研究所 血液・安全性研究部)

田崎 哲典 (東京慈恵会医科大学輸血部)

石丸 健 (北海道赤十字血液センター)

佐藤進一郎 (北海道赤十字血液センター)

百瀬 俊也 (日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課)

松崎 浩史 (東京都赤十字血液センター)

岡崎 仁 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

浅井 隆善 (千葉県赤十字血液センター)

中島 文明 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

名雲 英人 (東京都赤十字血液センター)

松林 圭二 (北海道赤十字血液センター)

紀野 修一 (旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部)

