

# ヘモビジランス (haemovigilance)

ヘモビジランス（血液安全監視体制）は献血の段階から輸血患者の追跡調査までの全過程を監視し、その原因を分析・評価することにより適切な対応策を示し、被害の拡大を防ぐことである。我が国では、1993年に日本赤十字社が輸血副作用の情報収集を開始しており、血液製剤が原因と疑われる有害反応が発生した場合は、医

療施設から赤十字血液センターに報告を行う。重篤な例については厚生労働省への直接報告を行う。現在副作用チェック項目を統一化し、輸血に伴う全副作用情報を定期的に収集するシステムが構築されつつある。

（解説：浜口 功）

## 用語の定義

### Adverse event（有害事象：図1、表1）

輸血に関連し、輸血前、中、後に発生する好ましくない、また意図しない事象の総称である。

### Incident（インシデント）

過誤および手順の逸脱により、間違っただ輸血が実施された場合を示す。

### Near miss（ニアミス）

過誤および手順の逸脱が輸血の実施前に発見され、間違っただ輸血が実施されなかった場合を示す。

### Adverse reaction（有害反応：表2）

輸血の実施にともなう有害な反応である。インシデントの結果、または患者と製剤の相互反応の結果である。

（解説：藤井 康彦）

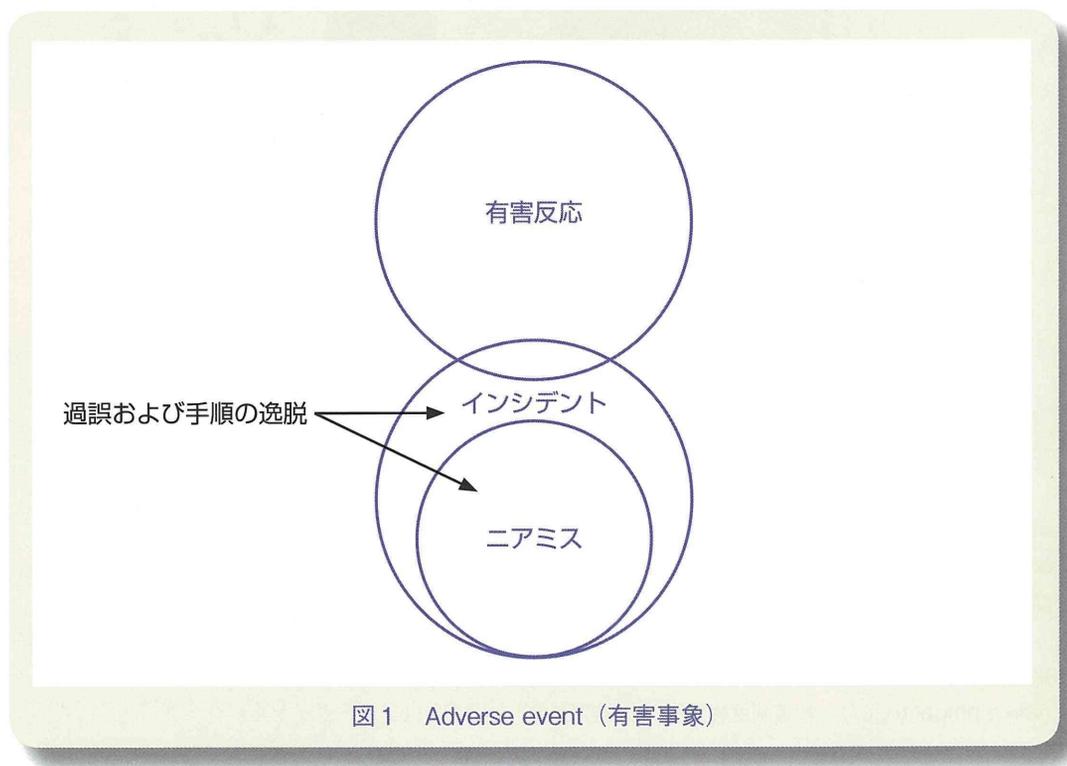


図1 Adverse event（有害事象）

表1 Adverse Events Related to Transfusion (輸血に関連する有害事象)

IBCT (Incorrect or inappropriate blood component transfused) ⇨ 輸血過誤  
'Wrong blood' events ⇨ 患者・製剤の照合間違い  
Inappropriate or unnecessary transfusions ⇨ 不適切・不要な輸血  
Over-transfusion ⇨ 過剰輸血  
Under-transfusion ⇨ 過小輸血・失血死  
Handling and storage errors ⇨ 保管管理の間違い  
Near miss  
Acute transfusion reactions  
Delayed transfusion reactions

表2 Adverse reaction (有害反応：輸血副作用)

急性輸血副作用

急性溶血性輸血副作用  
輸血関連急性肺障害  
輸血関連循環過負荷  
アレルギー反応  
発熱性非溶血性輸血副作用  
輸血による細菌感染症

遅発性輸血副作用

遅発性溶血性輸血副作用  
輸血後 GVHD  
輸血後肝炎等の輸血感染症

参考資料

- 1) PROPOSED STANDARD DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE OF NON INFECTIOUS ADVERSE TRANSFUSION REACTIONS (ISBT Working Party on Haemovigilance 2007)
- 2) Serious Hazards of Transfusion (SHOT): MINIMUM STANDARDS FOR INVESTIGATION OF TRANSFUSION RELATED ADVERSE REACTIONS (<http://www.shotuk.org>)

# 輸血副作用の重症度・起因性レベル

副作用報告を行う場合には重症度（表1）と起因性レベル（表2）についても必ず検討し報告を行う。

（解説：藤井 康彦）

表1 副作用の重症度

重症度レベル	説明
軽微、中等度 Non-Severe	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医学的な処置が必要な場合であっても、入院処置、入院期間の延長は不要であり、永続的な身体機能の障害・機能不全を認めないもの</li> </ul>
重篤 Severe Life-threatening Death	<ul style="list-style-type: none"> <li>・入院処置が必要となったもの、入院期間の延長が必要になったもの</li> <li>・永続的な身体機能の障害・機能不全を認めるもの</li> <li>・生命を脅かすもの</li> <li>・死に至るもの</li> </ul>

（日本赤十字血液センター調査資料より）

表2 重篤な有害反応を評価するための起因性レベル

起因性レベル	説明
該当なし	評価不能 起因性評価に関するデータが不十分な場合
0	除外 合理的疑いの余地なく有害反応が別の原因によるものだという決定的な証拠がある場合
	可能性なし 有害反応が血液または血液製剤以外の原因によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
1	可能性あり 有害反応が血液もしくは血液製剤によるか、または別の原因によるかを証拠で確定できない場合
2	かなり可能性あり 有害反応が血液または血液製剤によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
3	確実 合理的疑いの余地なく有害反応が血液または血液製剤によるという決定的な証拠がある場合

（欧州血液指令 2002/98/EC 補足技術文書より）

## 1-1. Acute hemolytic transfusion reaction (AHTR) (急性溶血性輸血副作用)

### 定義

輸血後24時間以内に、発熱やヘモグロビン尿などの溶血に伴う症状や所見を認め、Hb値の低下、LDHの上昇、及び直接抗グロブリン試験や、交差試験の結果によって確認される。

### 原因・病態

溶血性輸血副作用 (HTR) は免疫学的な原因により発生し、輸血後 24 時間以内の発生か否かにより、急性溶血性輸血副作用 (AHTR) と遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) に分類される。AHTR は輸血開始直後から発生する可能性があるが、DHTR は通常輸血後 5～7 日で起こる (表 1-1-1)。著しいヘモグロビン尿、ヘモグロビン血症が出現する場合はおもに血管内溶血であり、ヘモグロビン値の低下のみであればおもに血管外溶血である。一般的に血管内溶血は急性溶血性輸血副作用でみられ、血管外溶血は遅発性溶血性輸血副作用で起こる。発症時間による分類は形式的ではあるが、血管内溶血と血管外溶血の鑑別に有用である。HTR は、①赤血球抗原への抗体の付着、補体の活性化②赤血球のオプソニン化、貪食細胞の活性化③炎症性活性物質の産生の 3 段階で病態が進展する。AHTR の大部分は ABO 不適合輸血であるが、稀に抗 Lewis 等でも認められる。免疫学的な原因によらない細菌汚染や物理的な原因による溶血については鑑別診断の項目に記載した。

ABO 不適合輸血はおもに赤血球製剤により発生するが、高力価の溶血素を含む血漿製剤の投与でも起きる可能性がある。ABO 不適合輸血では、輸血された不適合赤血球が赤血球抗体との反応で活性化された補体により血管内で急速に破壊され、産生された活性化補体、サイトカインは、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血圧低下、

腎不全をもたらす<sup>1)</sup>。

抗体依存性血管内溶血は補体群 (C1～C9) の連鎖結合によって引き起こされる。IgG 抗体に比較し IgM 抗体がより C1 活性が高い。C5 の活性化により、C5a が血液中に放出され、膜障害複合体 (MAC) が赤血球上に残り溶血が起こる。ABO 不適合輸血では活性化された補体等によりサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-8, monocyte chemoattractant protein; MCP-1 等) の産生を起こす。血圧低下に C5a, TNF- $\alpha$ , IL-1 の関与が示唆される。

血管内溶血における DIC についてはいくつかの機序が考えられている。血管内溶血により産生された TNF- $\alpha$  は血管内皮細胞に組織因子を発現させ、組織因子は内因性系凝固経路を促進する。また TNF- $\alpha$  と IL-1 は血管内皮細胞に作用して、細胞表面のトロンボモジュリン (Thrombomodulin) の発現を減少させるが、通常、トロンボモジュリンは内皮細胞表面でトロンビンと結合し、凝固阻止作用のある Protein C を活性化するため、TNF- $\alpha$  と IL-1 は凝固亢進的に作用している。また、血管内溶血では白血球による凝固促進効果も示唆されている。

腎障害の原因は、血圧低下による腎血流の減少などがある。活性化された補体やサイトカインも腎障害に関与している。また、遊離ヘモグロビンは腎の輸入細動脈の攣縮を来し腎虚血を増悪させる。また、濾過された遊離ヘモグロビンによる腎尿細管上皮細胞障害の可能性もある。

赤血球製剤の ABO 不適合輸血 (major ABO mismatch) (表 1-1-2) では、輸血量 50ml 以上で明らかに急性溶血、腎不全、ショックの合併が高まり、死亡例も増加するが、50ml 以下では死亡例を認めない<sup>2)</sup>。

### 頻度

急性溶血性輸血副作用の正確な頻度の調査は困難である。

表 1-1-1 溶血性輸血副作用の発症時間による分類

	急性溶血性副作用	遅発性溶血性副作用
発症時間	輸血後 24 時間以内	輸血後 24 時間以降
溶血部位	血管内溶血が大部分	血管外溶血が大部分
概要	ABO 不適合輸血が大部分を占める。	輸血前の抗体検査が陰性で二次免疫応答により増加した IgG 同種抗体が原因となる典型的 DHTR は輸血後 3～14 日間程度で溶血所見を認める。緊急輸血や検査過誤などで不規則抗体陽性 (抗体同定不能含む) の患者に、その抗体と反応する赤血球が輸血された場合にも同様の副作用が起こることがある。

その原因として発生自体の報告が十分になされていないことおよび正確な診断がなされていないことがある<sup>3)~5)</sup>。2004年に輸血・細胞治療学会が実施した調査での ABO 不適合輸血の頻度は 1:200,000 であり、英国の Serious Hazards of Transfusion (SHOT) の 2004 年報告の 1/2 に相当した<sup>4) 5)</sup>。

### 症 状

ABO 不適合輸血の症状を表 1-1-3 に示した。

### 診 断

診断方法を表 1-1-4 に示した。

### 鑑別診断

表 1-1-5 に示す原因・病態を鑑別する必要がある。

### 治 療

「ABO 不適合輸血時の対応」について表 1-1-6 に示す。

(解説：藤井 康彦、田崎 哲典)

表 1-1-2 赤血球輸血の major ABO mismatch

患者 ABO 型	輸血した血液バッグの ABO 型
O 型	← A 型または B 型または AB 型
A 型	← B 型または AB 型
B 型	← A 型または AB 型

表 1-1-3 ABO 式血液型不適合輸血の症状

- 1) 発熱・悪寒
- 2) 輸血部位に限局した疼痛
- 3) 腰部・腹部・胸部・頭部に限局した疼痛
- 4) 興奮、苦痛、錯乱
- 5) 悪心、嘔吐
- 6) 紅潮
- 7) 呼吸困難
- 8) 低血圧、頻脈、ショック
- 9) ヘモグロビン尿（褐色尿）
- 10) DIC による手術野からの oozing of blood

表 1-1-4 ABO 式血液型不適合輸血の診断

- 1) 患者・製剤の取り違い：患者、輸血製剤、検査検体の照合を行い、取り違えがないことを確認する
- 2) 患者検体、輸血バッグの血液型の再検査
- 3) 不適合輸血の血清学的な確認：不規則抗体スクリーニング、直接抗グロブリン試験、輸血前及び輸血後の検体による交差試験
- 4) 溶血の確認：Hb 値の低下、LDH 値・ビリルビン値・肝機能検査値の上昇、ヘモグロビン尿、副作用後の血漿または血清の溶血所見
- 5) DIC\*の所見の確認：凝固機能検査（D-dimer, fibrinogen, Prothrombin time 等）血小板数
- 6) 腎機能の評価；腎機能、電解質
- 7) 尿検査
- 8) 患者血液培養と製剤残余の細菌培養
- 9) 非免疫学的な急性溶血を除外するために、血液バッグ内と輸血セットのチューブ内の血液に溶血所見がないか確認する。また血液加温装置の使用の有無、薬剤の同一ルートからの投与の有無について確認する。

\*DIC 播種性血管内凝固症候群

表 1-1-5 鑑別すべき病態

1) 血液製剤の細菌感染症
2) 過剰な血液製剤の加温
3) 赤血球製剤の凍結
4) 輸血ルートと同一ルートからの薬剤投与（高浸透圧製剤等）
5) 体外循環による赤血球の損傷

表 1-1-6 ABO不適合輸血時の対応

赤血球輸血の major ABO mismatch の場合で、不適合輸血の症状が現れた場合には下記のような処置が必要である。

1) 輸血の中止	
2) 輸液	静脈留置針は残したまま接続部で輸液セットを新しい点滴セットに交換し、乳酸リンゲル液（酢酸リンゲル液）を急速に輸液し、血圧の維持と利尿につとめる。
3) バイタルサイン	血圧、脈拍、呼吸数を15分毎にチェックし、記録する。血圧低下がみられた時はドパミン（3～15 μg/kg/min）を持続静注する。
4) 尿所見・尿量	導尿し、ヘモグロビン尿*の有無をチェックする。また、時間尿を測定する。乏尿（時間尿が50ml以下）の場合は利尿剤の投与を行う。（*ヘモグロビン尿：溶血が原因の赤色尿、尿中には赤血球がなく、「いわゆる血尿」とは区別される。）
5) 溶血所見・DIC	溶血の程度（高カリウム血症、LDH上昇、間接ビリルビン上昇など）を調べる。FDP、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、血小板数などを検査してDICの合併に注意する。
6) 患者血液型再検査	ABO型オモテ・ウラ検査を再検する。輸血した血液バッグのABO型を再確認する。 →原因製剤を確保し輸血部に送る。

## 文献

- 1) Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.
- 2) Janatpour KA, Kalmin ND, Jensen HM, et al: Clinical outcomes of ABO-incompatible RBC transfusions. Am J Clin Pathol, 129: 276-81, 2008.
- 3) Stainsby D, Russell J, Cohen H, et al: Reducing adverse events in blood transfusion. BJH, 131: 8-12, 2005.
- 4) 藤井康彦、松崎道男、宮田茂樹、他: 不適合輸血の発生原因による解析. 日本輸血細胞治療学会誌 53: 374-82, 2007.
- 5) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, et al: Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. Vox Sang, 97: 240-6, 2009.

## 1-2. Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) (遅発性溶血性輸血副作用)

### 定義

赤血球輸血による抗原刺激で産生あるいは増加した抗体が、体内に残存する輸血赤血球と反応して溶血が起こり、24時間以降にそれに伴う発熱や貧血、黄疸、Hb値の低下、LDH・総ビリルビンの上昇、血色素尿などが出現する副作用を遅発性溶血性輸血副作用 (DHTR) という。輸血前の抗体検査が陰性で、輸血後の患者血清中から原因抗体が証明されれば確定診断となる。なお、直接抗グロブリン試験 (DAT) が陽性の場合、赤血球解離液から原因抗体が証明されることがある。一方、緊急輸血や検査過誤などで不規則抗体陽性 (抗体同定不能含む) の患者に、その抗体と反応する赤血球が輸血された場合にも同様の副作用が起こることがある。上記の血清学的所見が認められても、無症状で溶血所見を示さない場合は、遅発性血清学的輸血副作用 (delayed serologic transfusion reaction : DSTR) として区別される<sup>1)~3)</sup>。

### 原因

DHTRの多くは二次免疫応答により増加したIgG同種抗体が原因であり、一次免疫応答によるものは極めてまれである。過去の輸血や妊娠で前感作された患者に、

対応抗原が陽性の赤血球が輸血されると、抗原刺激により3~14日間程度で抗体が急激に増加し、輸血赤血球と反応して溶血反応 (主に網内系による血管外溶血) が起きる。まれに血管内溶血が起こることもある。重症例では腎不全を起こして死亡する症例も報告されている。不規則抗体検査や交差適合試験の検出限界以下の抗体でも、二次免疫応答により溶血反応を起こすことがあるため、DHTRを未然に防止するのは難しい<sup>4)</sup>。我が国では、抗Jk<sup>a</sup>、抗Jk<sup>b</sup>、抗E、抗c、抗C、抗eが原因抗体となることが多い<sup>5)~7)</sup> (表1-2-1)。

### 診断・治療

表1-2-2、表1-2-3に示した。

### 予防

DHTRの完全な予防法はないが、対応策を表1-2-4に示した。DHTRの発症が予想される場合は、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う必要がある。特に救命のために緊急輸血が実施された症例では重要である (表1-2-5)。

(解説：石丸 健、佐藤 進一郎、藤井 康彦)

表 1-2-1 日本人に重要な血液型抗原と不規則抗体の臨床的意義

血液型	抗 原		不規則抗体				遅発性溶血性 副作用の発症頻度
	種類	陽性頻度 (%)	検出頻度	反応性			
				Sal	Bro	IAT	臨床的意義
Rh	D	99.5	△	△	◎	◎	あり
	C	88	○	△	◎	◎	あり
	E	50	◎	△	◎	◎	あり
	c	56	◎	△	◎	◎	あり
	e	91	○	△	◎	◎	あり
Lewis	Le <sup>a</sup>	22	◎	◎	○	△	まれ
	Le <sup>b</sup>	68	◎	◎	○	△	なし
P	P <sub>1</sub>	35	◎	◎	○	△	まれ
MNS	M	78	◎	◎		△	まれ
	N	72	◎	◎		△	まれ
	S	11	○	△	△	◎	あり
	s	99.7				◎	あり
Duffy	Fy <sup>a</sup>	99	△			◎	あり
	Fy <sup>b</sup>	20	○		△	◎	あり
Kidd	Jk <sup>a</sup>	73	○			◎	あり
	Jk <sup>b</sup>	77	○			◎	あり
Diego	Di <sup>a</sup>	10	○		△	◎	あり
	Di <sup>b</sup>	99.8	△		△	◎	あり
Xg	Xg <sup>a</sup>	80	△			◎	なし

Sal : 生理食塩液法 Bro : プロメリン法 IAT : 間接抗グロブリン法 ◎ : 高い ○ : ぶつう △ : 低い

表 1-2-2 遅発性溶血性輸血副作用の診断

- 1) 輸血前後の検体による不規則抗体検査と交差適合試験（輸血前：－、輸血後：＋）
- 2) 不規則抗体同定（原因抗体が 1 種類でなく複数関与する場合もある）
- 3) DAT（輸血赤血球が残存している場合は陽性となる）
- 4) 抗体解離試験（原因抗体が同定される場合がある）
- 5) 輸血した赤血球の抗原確認（原因抗体の対応抗原が輸血赤血球に存在する）
- 6) 溶血所見の確認：Hb 値の低下、LDH・総ビリルビンの上昇、血清または尿の色調
- 7) 不明な場合は血液センターに相談または検査依頼

表 1-2-3 遅発性溶血性輸血副作用の治療

- 1) 通常は無治療で経過観察するが、腎機能には十分な注意が必要である。
- 2) 重度の溶血反応が生じた時は急性溶血反応と同様に治療する。
- 3) 貧血が強度であれば抗原陰性赤血球濃厚液の輸血を行う。

表 1-2-4 遅発性溶血性輸血副作用の予防

- 1) 不規則抗体検査に、IgG 抗体の検出感度が高い検査法を用いる。
- 2) 交差適合試験のみでの輸血は行わずに、輸血前に必ず不規則抗体検査を実施する。
- 3) 3 ヶ月以内に輸血・妊娠歴がある患者の交差血は、輸血前 72 時間以内の採血検体を用いる。
- 4) 臨床的意義がある抗体が検出された患者には、その旨を記載したカードを携帯させる。
- 5) 輸血前後の患者検体とセグメントを保管する（原因検索のため輸血後 1 カ月程度）。
- 6) 輸血後の生化学検査および血球計数検査のデータをモニターする（早期発見）。
- 7) DHTR の発症が予想される場合は、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う。特に救命のために緊急輸血が実施された症例では重要である

表 1-2-5 遅発性溶血性輸血副作用対策（緊急輸血症例）

- 救命のために緊急輸血が実施された症例では、事後であっても、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験、血液型の確定を行う
- 37℃で反応する不規則抗体の存在が疑われる場合は抗体同定を行う
- 自施設で同定不能の場合は、血液センター等に精査を依頼する
- 遅発性溶血反応の発生が予想される場合には、輸血部門から担当医師に十分な情報提供を行う

## 文 献

- 1) Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, et al : The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion*, 30 : 688-693, 1990.
- 2) Vamvakas EC, Pineda AA, Reisner R, et al : The differentiation of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reaction: incidence and predictors of hemolysis. *Transfusion*, 35 : 26-32, 1995.
- 3) Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, et al : Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion*, 39 : 1097-1103, 1999.
- 4) 前田平生, 遠山博 : 輸血の副作用・合併症. 遠山博編, 輸血学, 改訂第3 版, 中外医学社, 東京, 2004, 530-587.
- 5) 山口富子, 安田広康, 安田広康, 佐藤久美子, 他 : 複数抗体(抗C, 抗e, 抗Jk<sup>a</sup>, 抗P<sub>1</sub>抗体)により短期間に2回連続して発症した遅発性溶血性輸血副作用. *日輸血会誌*, 43(6) : 896-900, 1997.
- 6) 山根和恵, 森尾有孝, 佐々木正照, 他 : 抗Jk<sup>b</sup>+E 抗体により発症した遅発性溶血性輸血副作用の1 例. *日輸血会誌*, 47(4):654-658, 2001.
- 7) 石丸健, 天満智佳, 藤原義一, 他 : 一次免疫応答より惹起されたと考えられる遅発性溶血性輸血副作用の1 症例. *日輸血会誌*, 50(6) : 768-773, 2004.

## 2-1. Febrile non hemolytic transfusion reaction (FNHTR) (発熱性非溶血性輸血副作用)

### 定義

以下の1項目以上の症状を認める

- 38℃以上または、輸血前より1℃以上の体温上昇
- 悪寒・戦慄

頭痛・吐き気を伴う場合もある

輸血中～輸血後数時間経過して出現する

急性溶血副作用、細菌感染症などの他の発熱の原因を認めない

\*悪寒・戦慄のみで、発熱を認めない場合もある

国際的な比較の目的では、重症例のみを報告する

39℃以上または、輸血前より2℃以上の体温上昇+悪寒・戦慄

### 頻度

発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR) は、血小板製剤で赤血球製剤に比較して、高頻度に認めるが、凍結血漿での報告は限られている。過去の報告では、FNHTR 自体の定義が統一されていないことが報告毎の頻度の差異になっている。病院全体の患者を対象にした場合に比

較して、血液疾患・固形腫瘍の症例を対象とした場合に頻度が高くなっている。赤血球製剤、血小板製剤では白血球除去の程度 (残存白血球数の違い) や時期 (ベッドサイド、貯血前)、また輸血時点で製剤の採血後日数の違いにより報告頻度に差がある (表 2-1-1)<sup>1)</sup>。わが国では、血小板製剤の大部分は成分採血製剤であるが、欧米では全血製剤由来製剤が相当数製造されている。これらの製剤間の比較では、残存白血球数・血漿量、採血後日数が同一であれば頻度に差がないと報告されている<sup>2)</sup>。

### 原因

白血球抗体、血小板抗体などの抗体による抗原抗体反応および保存中に血液製剤バッグ内で産生されたサイトカインなどが原因として考えられている。

赤血球輸血では、白血球抗体の役割が重要であり、白血球除去により副作用の頻度が低下する。患者血液中の白血球抗体が製剤中の白血球抗原に結合し、補体も結合し、抗原-抗体-補体複合体が、患者マクロファージを活性化し、発熱性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  など) を放出すると考えられている。

血小板輸血では、保存期間中に白血球から放出される発熱性サイトカインの役割が重要とされている。また、血小板自体からも各種のサイトカイン (Platelet factor 4,  $\beta$ -thromboglobulin, RANTES など) が保存中に放出されることが知られている。

また、患者が血小板抗体をもつ場合や製剤中の白血球抗体と患者白血球との抗原抗体反応が原因となっている可能性は完全には否定できない。

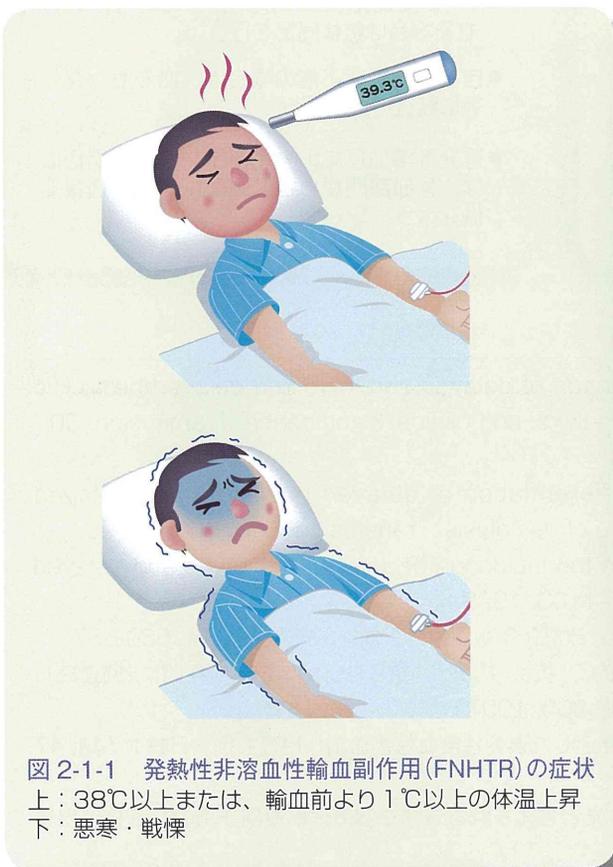


図 2-1-1 発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR) の症状  
上: 38℃以上または、輸血前より1℃以上の体温上昇  
下: 悪寒・戦慄

表 2-1-1 発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR) 頻度

赤血球輸血	
白血球除去なし	0.19 ~ 0.39%
貯血前白血球除去	0.03 ~ 0.19%
血小板輸血	
白血球除去なし	0.44 ~ 0.45%
貯血前白血球除去	0.04 ~ 0.11%

対象: 病院全体の患者 (文献 1)

## 診断

国内では2007年1月16日よりすべての製剤が貯血前白血球除去製剤となっており、これまでの赤血球輸血や血小板輸血によるFNHTRの原因の大部分に対して対策が取られていることになる。このため、輸血早期の発熱は、ABO不適合輸血や輸血製剤による細菌感染症の初発症状である可能性を考慮し、輸血を中止し、これらの可能性について検討すべきである(表2-1-2)。他の発熱の原因を認めない場合にFNHTRと診断する。

## 治療

FNHTR以外の発熱の可能性が否定された場合は、血小板減少のある症例では、血小板機能に影響を与えないアセトアミノフェン(acetaminophen)を使用する。FNHTRでは、ほとんどの場合ヒスタミンの遊離を認めないために、抗ヒスタミン剤の適応はないと考えられる。

## 予防

国内では2007年1月16日よりすべての製剤が貯血前白血球除去製剤となっており、製剤中のリンパ球、顆粒

球と患者血液中の白血球抗体による抗原抗体反応および保存期間中に血液製剤から放出される発熱性サイトカインに対しては予防対策がとられている。わが国の成分採血血小板製剤では $1 \times 10^6$ /bag以下の貯血前白血球除去がなされており、また赤血球製剤についても、貯血前に白血球除去フィルターにより、同じレベルまで白血球除去がなされている。これらの残存白血球レベルは、過去に報告された副作用発生レベル以下となっている。

赤血球輸血に伴うFNHTRに関して、抗白血球抗体を認める患者では、白血球除去により残存白血球のレベルを $0.25 \times 10^9$ /bagまで低下させることにより、多くの副作用が予防でき、患者抗白血球抗体の産生を防ぐ観点からは、 $5 \times 10^6$ /bag以下のレベルまで白血球除去を行う必要がある。また貯血前に $5 \times 10^6$ /bag以下のレベルまで白血球除去を行うことにより、赤血球製剤、血小板製剤ともに白血球由来のサイトカインの産生を予防できるとされている<sup>1)~3)</sup>。

(解説：藤井 康彦)

表 2-1-2 発熱を認める輸血副作用

	発熱の発現時間	その他の症状
ABO不適合輸血	50～100mlの赤血球製剤の輸血後	悪寒、呼吸困難、低血圧、頻脈、輸血部位の疼痛、背部痛、血尿
輸血製剤の細菌感染症	赤血球製剤では10～15mlの輸血後に、血小板製剤では輸血中～終了後数時間以降も	悪寒、頻脈、血圧低下、吐気・嘔吐
TRALI	輸血中もしくは輸血後6時間以内	呼吸困難、頻呼吸、頻脈、低血圧
FNHTR	輸血終了近く、輸血終了後数時間以内	悪寒、頭痛、吐気

TRALI：輸血関連急性肺障害、FNHTR：発熱性非溶血性輸血副作用(文献1)

## 文献

- 1) Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.
- 2) Schrezenmeier H, Seifried E: Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang, 99: 1-15, 2010.
- 3) Chabanel A, Carrat F, Begue S, Masse M, Perrault MP, Andreu G: Quality of leucoreduced red blood cell concentrates: 5 years of follow-up in France. Vox Sang, 94: 41-7, 2008.

## 2-2. Allergic reaction (アレルギー反応)

### 定義

#### 1) graded 1 (non-severe)

皮膚粘膜症状のみを呈するアレルギー反応

掻痒感を伴う麻疹様発疹

蕁麻疹

局所性の血管性浮腫

唇、舌、口蓋垂の浮腫

眼窩周囲の掻痒感

眼瞼結膜の浮腫

国際的な比較の目的では、輸血中または輸血後4時間以内の発症を報告する。

このタイプは、患者生命予後には関係せず、抗ヒスタミン剤やステロイド剤の投与により速やかに改善する。多くの hemovigilance systems ではこのタイプのアレルギー反応は、‘minor allergic reaction’ と呼ばれる。

#### 2) graded 2 (severe) , 3 (life-threatening) or 4 (death)

呼吸器・心血管系の症状をとめない、アナフィラキシー様反応を呈する。皮膚粘膜症状に加えて、気道狭窄症状や昇圧剤の投与を必要とする重篤な低血圧を認める場合はアナフィラキシー反応である。呼吸器症状は喉頭（喉のタイト感、嚥下障害、発声障害、嘔声、喘鳴）や肺（呼吸困難、咳、喘鳴／気管支痙縮\*、低酸素血症）に関するものである。通常このような反応は輸血中か輸血直後に発症する。

日本赤十字社への2008年の副作用報告<sup>1)</sup>によると、アナフィラキシー（様）ショックは輸血開始後10分以内に20%が生じており、30分以内では55%を占めていることから、輸血開始後の観察を注意深く行い、発症時の処置が行えるようにしておく。

\*上気道性喘鳴 (stridor)、下気道性喘鳴 (wheezing)

### 原因

輸血によるアレルギー反応は患者血液中のIgEと輸血製剤中の抗原との反応の結果と考えられている。アナフィラキシー反応では、IgEによるマスト細胞の脱顆粒が原因となる。これに対して、アナフィラキシー様反応では、他の免疫性、非免疫性の機序により、大量のマスト細胞の脱顆粒が起こるため、初回の暴露でも発

生する可能性がある。また、臨床的には、アナフィラキシーと区別ができない。ほとんどの症例では、原因が不明である。欧米ではIgA欠損症によるアナフィラキシー反応が有名だが、日本人での頻度は少ない。補体第4成分(C4)に対する同種抗体であるChido抗体、抗Rogers抗体を保有した患者で、アナフィラキシー反応が報告されている<sup>2)</sup>。日本人では、1:4400の割合でhaptoglobin欠損症を認め、IgA欠損症よりもアナフィラキシー反応に関与する可能性が高い<sup>3)</sup>。

### 診断

表2-2-1に重症アレルギー反応の診断手順を示した。日本赤十字社では、受血者の血漿タンパク質抗体（抗IgA抗体、C4抗体、C9抗体、ハプトグロビン抗体、セルロプラスミン抗体、 $\alpha 2$ -マクログロブリン抗体）、血漿タンパク質欠損（IgA、C4、ハプトグロビン、セルロプラスミン、 $\alpha 2$ -マクログロブリン）、トリプターゼ値、IgEなどを症例に応じて検査している。トリプターゼの測定はアナフィラキシー反応を含む重篤なアレルギー反応と他の副作用との鑑別に役に立つ場合がある<sup>4)</sup>。

### 予防

表2-2-2にアレルギー反応の予防法を示した。

### 治療

アレルギー反応が局所的で軽症の場合は抗ヒスタミン薬の経口剤で良い。静注の場合、例えばクロールトリメトン<sup>®</sup> 10mg (1ml) で十分である。改善すれば緩徐に輸血を再開することもある。全身性に出現した場合は副腎皮質ステロイド（ソルコーテフ<sup>®</sup> 100～500mg）を併用する。アナフィラキシーでは成人の場合、エピネフリン0.3mgを筋注する。血圧の低下がない場合、静注をすべきでない。呼吸、循環を確保し、血圧低下や気管支痙攣の場合、0.01mg（～max. 5 $\mu$ g/kg）を静注する。抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド、 $\beta 2$ 刺激剤（メブチン<sup>®</sup> 吸入0.5ml）なども併用する。

（解説：百瀬 俊也、松崎 浩史  
田崎 哲典、藤井 康彦）

表 2-2-1 重症アレルギー反応の診断手順

- 1) 呼吸困難を認める場合は、TRALI を除外するために胸部X線撮影を行う
- 2) 臨床的に低酸素血症が疑われる場合は、血液ガス検査を実施する
- 3) アナフィラキシー反応に関しては、マスト細胞由来の血中トリプターゼの測定が推奨されており、副作用発生早期および経過を追ったサンプルで測定する
- 4) 患者血中のハプトグロビン抗体、抗 IgA 抗体、補体成分 (C4, C9) に対する同種抗体とこれらの欠損について検査を実施する

表 2-2-2 アレルギー反応の予防

- 1) 輸血の 30 分～60 分前に、抗ヒスタミン剤又はステロイド剤を使用する
- 2) 重症アレルギー反応が連続する場合には、赤血球製剤ならば洗浄赤血球を使用し、血小板製剤ならば血漿部分の置換、洗浄を行うことを試みる
- 3) IgA 欠損、ハプトグロビン欠損患者への FFP 輸血については、日赤血液センターに同欠損登録者の FFP の在庫があるので事前に相談するとよい

## 文 献

- 1) 日本赤十字社血液事業本部 医薬情報課：赤十字血液センターに報告された非溶血性輸血副作用－2008年－.輸血情報 0908-121, 2009.
- 2) Lambin P, Le Penne PY, Hauptmann G, Dasaint O, et al : Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity. Vox Sang, 47: 242-249, 1984.
- 3) Shimada E, Tadokoro K, Watanabe Y, Ikeda K, et al: Anaphylactic transfusion reactions in haptoglobin-deficient patients with IgE and IgG haptoglobin antibodies. Transfusion, 42: 766-773, 2002.
- 4) Schwartz LB : Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am, 26: 451-463, 2006.

## 2-3. Transfusion related acute lung injury (TRALI) (輸血関連急性肺障害)

### 定義

低酸素血症、両肺野の浸潤影を伴う、急性呼吸困難で、輸血中または輸血後6時間以内に発生する。ただし、循環負荷およびその他の原因は否定されること。

診断基準：TRALI Consensus Conference において提唱された診断基準（表 2-3-1）に準拠する。

### 原因

血液製剤中の白血球抗体（HLA 抗体、HNA 抗体）と白血球の抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過の亢進が起こると推測されている（図 2-3-3）。その病態は ALI (acute lung injury) に類似する。HLA 抗体については class I 抗体だけでなく、class II 抗体の重要性が指摘されている（図 2-3-4）。多くの場合は輸血用血液に白血球抗体が検出されるが、患者血中に検出される場合もある。しかし、わが国ではすでに全製剤の貯血前の白血球除去が実施されているため、現在では患者血清中に抗体が発症に関与する可能性は低い。発症には好中球が活性化される患者病態（表 2-3-2）がリスクファクターとなる。

### 頻度

TRALI 発生リスクは 1:2000 ~ 1:5000 単位と推定されているが、未報告例が多数存在する可能性がある。Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion (2009) では、輸血に関連した死亡の 48% が TRALI であった。

### 診断

原因製剤の血漿中の HLA 抗体 (class I、class II) や HNA 抗体の有無について検討する。これらの抗体が検出された場合は、患者リンパ球、好中球との交差試験、患者の HLA 抗原、HNA 抗原検査を実施する。鑑別診断については次項 (2-4 TACO) を参照。

### 予防

英国では男性ドナー由来血漿製剤の優先的使用（経産婦由来凍結血漿の不使用）により TRALI の発生率が減少した（図 2-3-5）。

### 治療

表 2-3-4 に治療方針について示した。

(解説：岡崎 仁、藤井 康彦)

表 2-3-1 診断基準

1. TRALI	
a.	急性肺障害
i.	急激な発症
ii.	低酸素血症 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300mmHg, or SpO <sub>2</sub> < 90% on room air
iii.	胸部 X 線で両側肺浸潤影
iv.	循環負荷などは認めない
b.	輸血前に急性肺障害を認めない
c.	輸血中または輸血後 6 時間以内の発症
d.	急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認めない
2. Possible TRALI	
a.	急性肺障害
b.	輸血前に急性肺障害を認めない
c.	輸血中または輸血後 6 時間以内の発症
d.	急性肺障害に関連する輸血以外の危険因子を認める

表 2-3-2 急性肺障害の危険因子

直接的肺障害	間接的肺障害
誤嚥	重篤な敗血症
肺炎	ショック
有害物吸入	多発外傷
肺挫傷	熱傷
溺水	急性脾炎
	心肺バイパス
	薬剤過剰投与

表 2-3-3 TRALI で認められる  
その他の臨床症状など

呼吸困難  
発熱  
低血圧  
頻呼吸  
頻脈  
泡沫状気管内吸引液  
酸素投与のための気管挿管による人工呼吸  
輸血後2時間以内の発症が多い



図 2-3-1 TRALI (呼吸困難)

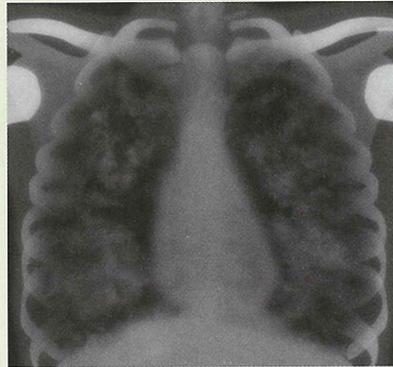
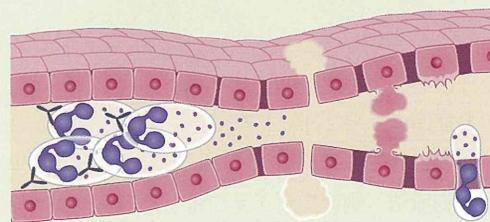
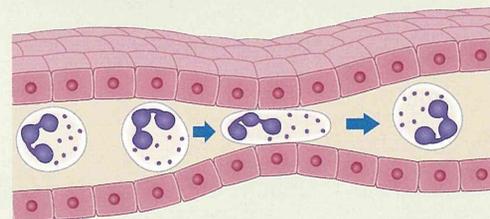


図 2-3-2 TRALI (両側肺浸潤影)



TRALI



正常

図 2-3-3 TRALI 発症のメカニズム

血液製剤中の白血球抗体 (HLA 抗体、好中球抗体) と患者白血球との抗原抗体反応により、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過性亢進が起こる

図 2-3-4 Leukocyte Antibody

	HLA class I	HLA class II	HNA
B-Lymphocytes	++	++	
T-Lymphocytes	++		+
Granulocytes	+		+++
Monocytes	++	++	+
Platelets	+++		

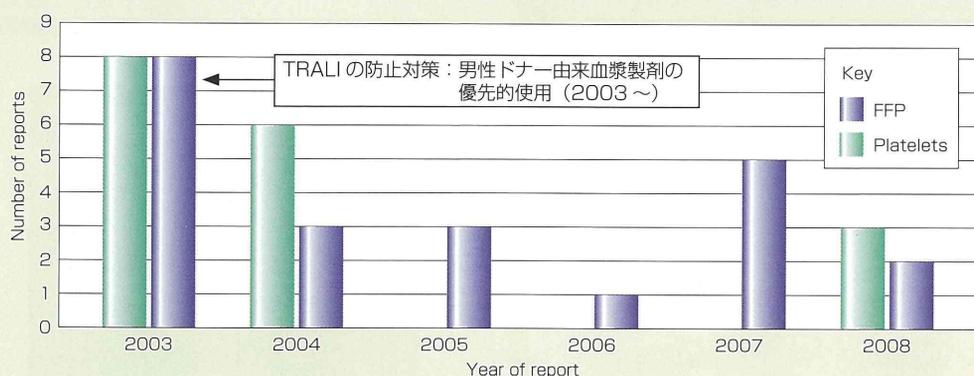


図 2-3-5 Antibody-mediated (immune) TRALI

FFP および血小板製剤（患者抗原と製剤中の抗体の特異性一致）で起きた TRALI  
 (英国 SHOT annual report 2008 より)

表 2-3-4 TRALI 治療

- 1) 原因製剤の輸血を中止する
- 2) 発症時点から TRALI を想定し ALI に準じた治療を行う
- 3) 呼吸管理：酸素療法、PEEP (positive end-expiratory pressure) は多くの症例で必要になる
- 4) 薬物療法：副腎皮質ステロイド剤の有効性は確認されていない、昇圧剤は重篤で低血圧を認める場合に使用、利尿剤の有効性なし

文 献

- 1) Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al: Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. Transfusion. 44 : 1774-89, 2004.
- 2) Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al: Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. Transfusion. 49(3): 440-52, 2009.
- 3) Bux J, Sachs UJ: The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). Br J Haematol. 136 (6): 788-99, 2007

## 2-4. Transfusion associated circulatory overload (TACO) (輸血関連循環過負荷)

### 定義

現時点でコンセンサスの得られた定義は存在しないため一応の目安を示す。

基本的には輸血に伴って起こる循環負荷のための心不全であり、呼吸困難を伴う(図2-4-1)。

TACO は以下の項目のうちの4項目で診断する；

- 急性呼吸不全
- 頻脈
- 血圧上昇
- 胸部X線上の急性肺水腫または肺水腫の悪化(図2-4-2)
- 水分バランスの超過

確定的な発症時間に関する定義はまだないが、輸血後6時間以内の発症を一応の目安とする。

### 診断

一般的なうっ血性心不全の診断と同じである。輸血中もしくは輸血後数時間以内に呼吸困難を呈し、起座呼吸、チアノーゼ、頻脈、血圧上昇を伴うこともある。呼吸音ではラ音が聞かれ、心音ではS3 (+)、頸静脈怒張、下肢の浮腫を伴うこともある。B-natriuretic peptide (BNP)\*の上昇はTACOの診断の補助となる。

\* BNP: 神経分泌ホルモンで心室心筋層から、左室拡張・左室圧上昇に対応して分泌される。最初に心不全の診断に導入された。輸血前後で1.5倍の増加を認めた場合に、診断の感度81%、特異性89%である。

### 鑑別診断

TRALIとの鑑別診断は重要であるが、容易ではない

ことが多い。虚血性心疾患が存在する場合はTACOとは診断しない。典型的なTRALIとTACOの特徴を表2-4-1に示す。

### 頻度

発生頻度は0.01-0.02% (ヘモビジランス)、0.28% (ICU患者)と報告されている。Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion (2009)では、輸血に関連した死亡の内TACOが11%、TRALIが48%を占めた。

### 輸血速度

AABB Technical Manualでは赤血球輸血の輸血速度は2~4 ml/minとされているが、TACOは0.9 ml/min以下でも発生している。患者体重を考慮し、ポンプ等による正確な輸血速度のコントロールが重要である。またガイドラインの改善のためのデータが必要である。

### 治療

迅速に認識し、輸血を中止する。重症度に応じ、酸素投与、利尿剤、座位、治療的瀉血を行う。

### 予防

心機能低下の疑われる症例の赤血球輸血では1 ml/min以下の速度で輸血を開始し、輸血開始後30分間は定期的に患者のバイタルサインをモニターする。輸血量は赤血球製剤のHb含量に基づき決定する。

(解説：岡崎 仁、藤井 康彦)

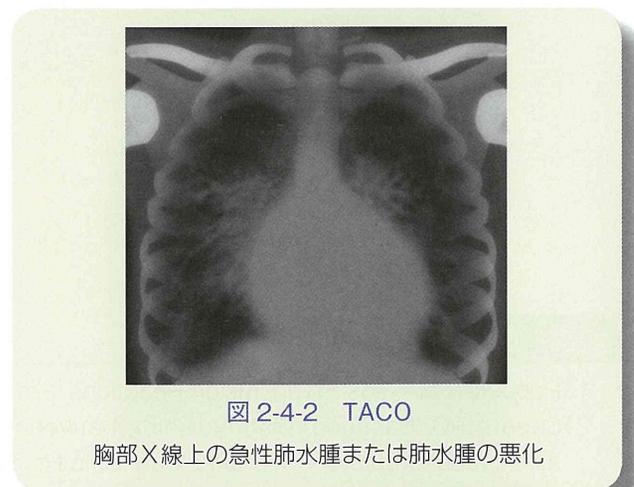
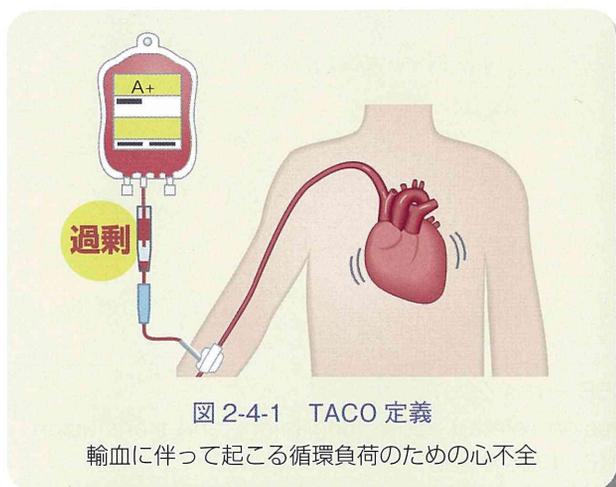


表 2-4-1 典型的な TRALI と TACO の特徴

	TRALI	TACO
体 温	上昇することあり	変化なし
血 圧	低下	上昇
呼 吸 器 症 状	急性呼吸不全	急性呼吸不全
頸 静 脈	変化なし	怒張
聴 診	ラ音	ラ音、心音で S3 (+) のことあり
胸 部 X 線	両側びまん性浸潤影	両側びまん性浸潤影
Ejection Fraction	正常もしくは低下	低下
肺 動 脈 楔 入 圧	18mmHg 以下	18mmHg を超える
肺 水 腫 液	滲出性	漏出性
水 分 バ ラ ンス	正負どちらもありうる	正
利 尿 剤 の 効 果	あまりない	有効
白 血 球 数	一過性の減少	変化なし
B N P	<200pg/ml	>1200pg/ml
白 血 球 抗 体	ドナーの白血球抗体陽性でドナー、レシピエント間のクロスマッチ陽性	ドナーの白血球抗体の存在は問われないが、陽性の場合には TACO と診断されていても TRALI の可能性もある

(文献 2)

## 文 献

- 1) Popovsky MA, eds : Transfusion Reactions, 3rd ed, AABB Press, 2007.
- 2) Skeate RC, Eastlund : Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. Curr Opin Hematol 14(6): 682-7, 2007.

## 2-5. Transfusion associated dyspnea (TAD)

### 定義

TADは輸血後24時間以内に発症する呼吸窮迫（困難）であり、TRALI、TACO、アレルギー反応の診断基準に適合しない。

また、呼吸窮迫（困難）を患者の原疾患で説明できない。

### 診断

TRALI、TACO、アレルギー反応のいずれのCriteriaも満たさないが、輸血以外に呼吸困難の原因が考えら

れないものを取りあえずTADと総称し、ここに分類する。たとえば輸血後6時間以降に起こったと思われるTRALI様、TACO様の副作用などもここに含む。

### 補足

現時点では診断のつかないもの、診断基準から外れてしまうものの総称であるので、いずれ整理が必要になるであろう。

（解説：岡崎 仁）

## 2-6. Hypotensive transfusion reaction (低血圧性輸血副作用)

### 定義

この反応は収縮期と（または）拡張期の血圧の30mmHg以上の低下で定義される低血圧を特徴とし、輸血中または輸血終了後1時間以内に発症する。

ほとんどの反応は輸血開始直後（数分以内）に発症する。この反応は輸血中止と補助的な治療で速やかに改善する。

低血圧を示す他の有害反応や低血圧を呈する可能性のある原疾患を除外しなければならない。

### 原因

ベッドサイドでの陰性荷電白血球除去フィルターの使用例で重篤な低血圧の発生が報告され、その多くはangiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬を服用していた。このため陰性荷電フィルターによるbradykininの産生とACE阻害薬による分解阻害が原因とされた。貯血前白血球除去製剤での発生の報告はきわめて稀である。

（解説：藤井 康彦）

## 2-7. Post-transfusion graft-versus-host disease (輸血後 GVHD)

### 病態

輸血用血液中に含まれる供血者リンパ球が生着し、患者HLA抗原を認識して急速に増殖した結果、患者の体組織を傷害することによって起きる。原病に免疫不全のない患者でも、HLA一方向適合を主要な条件として発症する。症状は、輸血後1～2週間で発熱・紅斑が出現して、肝障害・下痢・下血等の症状が続いた後に、最終的には骨髄無形成・汎血球減少症、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死亡する<sup>1)~5)</sup>。(図2-7-1)

### 原因と危険因子

#### (1) HLA 一方向適合

HLA 一方向適合とは、患者が供血者を認識する方向ではHLAが適合して拒絶しないが、供血者が患者を認識する方向では不適合であり、患者リンパ球や組織を認識して免疫反応を惹起する組み合わせである。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。血縁者間輸血では、同一HLAを

共有していることが多く、HLAの一方適合になる可能性が高い。

#### (2) 受血者の免疫不全状態

免疫機能低下では、供血者リンパ球が排除できないので、輸血後GVHDを発症し易い。

#### (3) その他の受血者の条件

外科手術、重篤な外傷、急性の大量出血、高齢、初回輸血で多く発症している。

#### (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の輸血が発症のリスクになり、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。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いる。

### 発症後の対策

#### (1) 確定診断

臨床所見から発症が疑われた場合は、患者末梢血リンパ球のキメラ状態を証明する。この証明には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

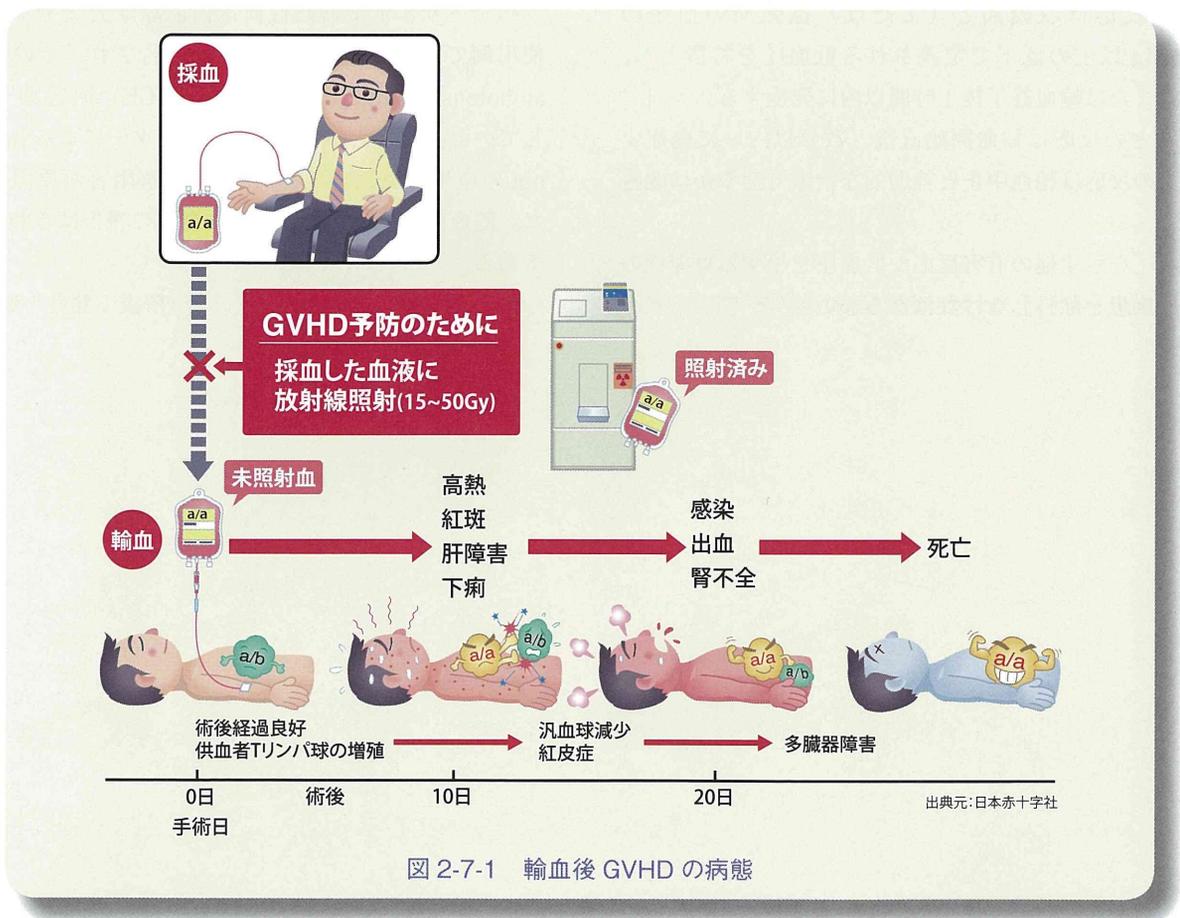


図2-7-1 輸血後GVHDの病態

の多型性を指標とする方法が有効である<sup>6)</sup>。

## (2) 治療法

有効な治療法はなく、輸血用血液の放射線照射による予防が唯一の対策である。

### 予防のための放射線照射

巻末参考資料に輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン<sup>7)</sup>を掲載している。

#### (1) 放射線照射の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が照射の対象と

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 - 50Gy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する(新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血等)(表2-7-1)。

(解説：浅井 隆善)

表 2-7-1 赤血球製剤中の上清カリウム総量

400ml 採血由来 (2単位) 製剤上清のカリウム総量 (平均±SD mEq)

製剤種類	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、放射線は、採血した日に照射している。

WB-LR：人全血-LR「日赤」

Ir-WB-LR：照射人全血-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」(日本赤十字社資料より)

参考：電解質輸液の維持液 (Na：35mEq/L, K：20 mEq/L, Cl：35 mEq/L) 500mlに含まれるカリウムの総量は、10mEq / 500mlである。

## 文 献

- 1) Billingham RE: The Biology of Graft-Versus-Host Reactions. New York, Academic Press, 1966, 21-78.
- 2) 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。
- 3) Sakakibara T, Juji T: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. Lancet 328 (8515): 1099, 1986.
- 4) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, et al: Analysis of risk factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Japanese Red Cross PT-GVHD Study Group. Lancet 343: 700-702, 1994.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 藤井康彦、浅井隆善、稲葉頌、他：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、輸血・細胞治療学会: 会告、2010.