第26回放射線治療分科会教育講演

輸血による移植片対宿主病と輸血用血液への放射線照射による予防**—血液（製剤）への放射線照射の効果と適応について—**

清 水 勝

東京女子医科大学

Key words: transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD), irradiated blood components

TRANSFUSION-ASSOCIATED GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AND IRRADIATED BLOOD PRODUCTS AS ITS PREVENTIVE MEASURE

MASARU SHIMIZU

Department of Transfusion Medicine
Tokyo Women's Medical College

通常、組織や臓器（移植片；graft）を移植すると、移植を受けた生体（宿主；host）は移植片を排除する反応（宿主対移植片反応，host-versus-graft reaction；HVGR）を起こすが、希に逆の反応，つまり移植片が宿主に生着して移植片中のリンパ球が増殖することにより宿主を攻撃する反応（移植片対宿主反応，graft-versus-host reaction；GVHR）をみることがある。このようなGVHRが輸血後にもみられ、輸血関連移植片対宿主病（transfusion-associated graft-versus-host disease；TA-GVHD）と称されている。このような症例は、従来、先天性免疫不全症、主に重症複合免疫不全症（severe combined immuno-deficiency disease；SCID）等の患者への輸血、急性白血病や悪性リンパ腫の患者への慢性骨髄性白血病患者あるいは正常者の白血球の大量輸血、さらには子宮内輸血の行われた新生児溶血性疾患児での交換輸血実施後などに希ながら認められる事が報告されてきた^{1,2)}。しかし、SCID患者などへの輸血用血液を除いては、通常は放射線を照射して用いることはなかったが、その後、極めて強力な化学療法のもとに骨髄移植が行われる患者への輸血には、TA-GVHDを予防する為に、総ての血液に放射線を照射して用いることが一般化した。

しかしながら、1980年代後半になって、わが国において通常は明らかな免疫不全の認められない心臓手術症例にTA-GVHDが発症することが注目され、従来より報告されていた術後紅皮症がTA-GVHDと関連のあるこ

とが明らかにされるようになり、さらにその他の主に外科手術症例にもTA-GVHDの発症が見られることが報告されるようになってきた³⁾。このようなTA-GVHDには有効な治療方法が無く、死亡率が極めて高いことから、その予防対策が重要な課題となっている。

本稿では始めにTA-GVHDの概要を述べ、次いでその予防対策について、特に輸血用血液への放射線照射の影響と有効性を中心に述べることにする。

1. TA-GVHDの概要**1) 発症の機序**

GVHDが発症するためには、

i) 移植される組織や臓器等の移植片が、移植を受ける宿主に対して反応しうる免疫応答細胞を含んでいること；

ii) 移植片の提供者（donor）と宿主である受容者（recipient）の間に主要組織適合抗原（major histocompatibility complex；MHC）の差のあること；

iii) 受容者が提供者の細胞を拒絶出来ないこと；が必要とされる⁴⁾。

各種の臓器移植では、移植された組織や臓器が宿主による拒絶反応（HVGR）により排除されることを予防するために、種々の免疫抑制療法が行われている。

一方、骨髄移植では移植片の生着の為に移植前に極めて強力な免疫抑制療法を行って、このHVGRを徹底的

に抑制すると共に、HLA 抗原型の適合する骨髓の提供者を選択して移植に用いることから、移植片に含まれているリンパ球（Tリンパ球）が増殖して受容者の組織を攻撃するようになる GVHR が起こり易いために、GVHD の発症を抑制する必要もある。

ところで、通常の輸血では移入されたリンパ球は HVGR により排除されてしまうことから、特に問題となることは無い。しかし、受血者が免疫不全状態にあると移入されたリンパ球を排除出来ないことがあり、その場合には GVHR が起こり、さらに GVHD の発症をみることになる。この GVHD は、宿主の免疫不全の程度が強ければより少ない移入リンパ球数により発症し、免疫不全の程度が弱ければより大量のリンパ球数を必要とするというように、両者の間には逆相関の関係があるものと考えられている⁵⁾。

一方、明らかな免疫不全の無い状態での TA-GVHD の発症については、移入リンパ球の HLA 抗原型がホモ接合型（AA）で受血者のハプロタイプ（AB）の一つと一致する組み合わせである場合には、受血者が移入リンパ球を他者と認識しえない為に排除することが出来ないことによるものと考えられている⁵⁾。しかし、この様な組み合わせとなる輸血症例の総てが TA-GVHD を発症してくるわけではなく、また総ての発症例が全く同様な機序で発症しているのかについても未だ不明である。特に HLA 抗原適合血小板輸血症例での発症例は希であることが注目されている。

2) 臨症所見

症状としては、発症時期を除けば骨髓移植時に見られる急性 GVHD の経過と同様である（Table 1）^{2,6)}。

通常、輸血後 1～2 週間して、高熱と共に発症し、次いで紅斑が顔面と軀幹から四肢へと拡大し、下痢、食思不振、吐気、嘔吐をみる。その他、肝機能障害、汎血球

減少症を認め、重症感染症や出血等の合併症により、1 カ月以内に死亡する。

種々の治療が試みられてきたが、いずれも無効である。最近、発症早期に OKT3 とサイクロスポリン A の併用投与が有効で救命しえたとの報告があるが⁷⁾、発症後の投与開始時期の問題をも含めて総ての症例に有効とは考えられないことから、その評価は今後の課題である。また、TA-GVHD の不全型とも考えられる自然寛解例の報告もある⁸⁾。

3) 鑑別診断と検査所見

わが国で従来より報告されてきた術後紅皮症の多くが、TA-GVHD と同一の疾患と考えられるようになってきた⁹⁾。TA-GVHD と鑑別を要する疾患としては、薬剤性アレルギー、細菌感染、toxic shock syndrome (TSS)、中毒性表皮融解 (toxic epidermal necrolysis; TEN) がある¹⁰⁾。

検査所見としては、GOT/GPT の上昇、汎血球減少症をみる。骨髓移植例と異なり、骨髓は低形成状態（フィブリノイド変性）にあり、その結果、重症感染症や出血傾向を来して、患者の死因となる。末梢血リンパ球や皮膚・直腸生検組織中に浸潤しているリンパ球は供血者由来のものである。確定診断にはこれらのリンパ球の由来が患者本来のものと異なること（供血者由来）を何らかの方法で立証する必要がある。一般には HLA 抗原型の差異を血清学的にみるが行なわれているが、TA-GVHD 発症後の末梢血中のリンパ球は供血者由来であることから、患者自身の HLA 抗原型を同定することが非常に困難であった。最近、従来の血清学的手法の他に患者の体組織（毛根、口腔粘膜、皮膚、爪）よりえられた DNA の多型性を比較することが有用であることが報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。

4) 頻度

外国における TA-GVHD は先天性あるいは後天性の免疫不全症が殆どであり、その発症率は 0.1-1（～2）% であるという^{2,6)}。米国での調査では 100 万本の血球成分（全血を含む）輸血当たり 1 例の発症であるということ¹⁵⁾ から、受血者 30 万～50 万人に 1 例の頻度と推定される。

一方、わが国での調査によると心臓手術患者 659 例当たり 1 例の頻度に見いだされているが³⁾、これが HLA 抗原型の one way matching によるものとすれば、日本人では 312 例当たり 1 例となり、欧州と北米の白人では各々 1,024 例当たり 1 例、797 例当たり 1 例見いだされることになるという³⁾。

更に、TA-GVHD と確定診断された 171 例の原疾患をみると胸部血管外科疾患 67 例、悪性腫瘍疾患 61 例、小児科疾患 14 例等であった¹⁶⁾。外科手術に使用される輸血用血液の本数をも勘案すると、心臓手術患者での相対危険

Table 1 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD) と骨髓移植後の急性移植片対宿主病 (BMT-GVHD) の比較^{2,6)}

	TA-GVHD	BMT-GVHD
頻度	0.1～1(～2)%	60～70%
発症までの期間	8～12(2～30)日	35～70日(14日～)*
臨床症状	発熱	発熱
皮膚	紅斑	紅斑
消化器	下痢	下痢
肝	機能障害	機能障害
末梢血	汎血球減少	—
骨髓像	著明な低～無形成 リンパ球(供血者)浸潤	—
GVHDの程度	IV度	I～IV度
治療効果	無効	有効
死亡率	90%以上	10～20%

*通常骨髓の生着後に発症

率は癌患者の 3 倍もの高率に認められるということであるが、心臓手術では輸血量が比較的多いことから HLA 抗原型の適合率が高くなる可能性があるし、しかも HLA 抗原型の近似率の高い近親者を含む供血者から院内採血を行って、活性の高いリンパ球を多く含む生血の使用頻度の高いことも考慮する必要がある。

また、悪性腫瘍患者における TA-GVHD の発症例数が多いとの報告については¹⁶⁾、対象患者数も多いことや発症年齢別分布が輸血を受けた患者数の分布に近似していることを考慮する必要もあるであろう。つまり、TA-GVHD の発症の危険性を発症例数の多寡のみで論ずることは問題があることから、今後更に検討を要するものとする。

2. 予 防 対 策

TA-GVHD は発症すると有効な治療法がないことから、発症を予防することが重要となる。

現在、最も確実かつ有効な予防手段は血球成分を含む総ての輸血用血液に放射線を照射して使用することである。その他、発症頻度を少なくする可能性のある方策としては、新鮮血、特に近親者からの血液の使用を止めること、保存血、特に MAP 加赤血球を使用すること、あるいは白血球除去フィルターの使用や紫外線 (ultraviolet; UV) を照射して使用することなどがあげられる。

1) 放射線照射

放射線の細胞への影響については、放射線で H₂O が分解されて生じたイオンの作用によって、化学結合の解離が起こり、細胞が障害を受けたり、DNA が一重鎖に解裂されることにより細胞分裂が障害され、細胞が死滅するとされている。

(1) 適応疾患

現在、TA-GVHD の発症を予防するために放射線を照射した輸血用血液 (照射血) が適応となる場合についてのガイドラインは、疾患別に定められている (Table 2)^{17,18)}。これらの疾患のなかで、明らかに免疫能が低下している先天性免疫不全症例、未熟児あるいは骨髄移植症例については問題は無いものと考えられる。

しかし、これら以外の疾患については、上述したように通常免疫不全状態にあるとは考えられてはいない上に、各疾患ごとの TA-GVHD の発症頻度も必ずしも明らかにされているわけではない。従って、照射血の適応を疾患別に決めることは、現時点では難しいのではないかと考える。むしろ、第一義的には新鮮血、特に生血 (活性の高いリンパ球が多く含まれている) を使用する時であり、次いで近親者からの血液 (HLA 抗原型の適合性が非近親者に比して 3~8.5 倍高い)¹⁹⁾ を使用する時、更には大量の血液を必要とする手術の場合 (HLA 抗原型の適合する確率が高くなる) などが高危険因子と考えて積

Table 2 放射線照射をした輸血用血液の適応となる疾患の日・米のガイドライン

	日本輸血学会 (1995 年改訂) ¹⁸⁾	米国*2 (1985 年) ¹⁷⁾
必要とする患者	1) 先天性免疫不全症 2) 造血幹細胞移植*1 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*1 6) 担癌症例の外科手術 7) 近親者 (親子、兄弟) からの輸血	1) 先天性免疫不全症 2) 骨髄移植 (同種、自己)
考慮すべき患者	1) Hodgkin 病および 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 6) その他医師が適応と認める場合	1) Hodgkin 病および non-Hodgkin リンパ腫*1 2) 急性白血病*3 3) 子宮内輸血 4) 新生児交換輸血
適応とならない患者	—	1) 固形癌 2) 再生不良性貧血 3) AIDS

*1 1992 年のガイドラインとの変更・追加項目

*2 米国では未熟児についてはデータ不足としているが、最近、近親者からの血液については対象とするようになった

*3 免疫抑制療法を受けている場合

極的に対処すべきであろう。

米国では TA-GVHD の症例が希であることからして、特定の疾患以外には積極的に照射血を使用する方針には無い²⁰⁾。興味深いことに、AIDS 症例には TA-GVHD の発症は認められないというが、その理由は明らかではない。

なお、厚生省による照射血の健康保険適応 (1992 年 4 月) は、先天性免疫不全症、骨髄移植後、未熟児 (体重 1,500 g 未満、生後 60 日以内)、人工心肺使用時 (当日輸血分) のみであるが、心臓手術時の照射血の保険適応が、手術当日に使用する血液のみであると言うことは理解し難いことである。それは輸血されたリンパ球の排除には若干の時間を要することから、少なくとも術前後に使用される血液については認められるべきであろう。

(2) 対象となる輸血用血液

活性のあるリンパ球 (T 細胞) を含む総ての輸血用血液が対象となる。しかしながら、TA-GVHD を発症するに足る血液に含まれるリンパ球数には、既に述べたごとく閾値があるものと考えられ、その最低数は動物実験からは体重 (Kg) 当たり 1×10^7 個のリンパ球であると言

われており、受血者でもほぼ同数とされているが、新鮮血漿の投与により発症した例では総数が 0.8×10^7 個以下と推定されるなど¹⁾、正確な閾値については今のところ不明である。新鮮血漿や白血球除去血の使用によりTA-GVHDの発症を見ているとの報告のあることからして^{1,2,21)}、活性のあるリンパ球を含む総ての輸血用血液が放射線照射の対象となるものと考えなければならない。

しかし、新鮮凍結血漿とクリオプレシビテートの投与によるTA-GVHDの発症例は報告されていない²²⁾。最近、FFPの投与によりTA-GVHDの発症を見たとの症例報告は、臨床所見上からしてTA-GVHDには該当しないと考えられ^{23,24)}、FFP中にも極く少量の生存リンパ球が含まれているものの、TA-GVHDを発症するのには十分な量では無いと思われる。一方、冷凍赤血球の輸血によるTA-GVHDの報告例もないとされているが、冷凍赤血球中には活性のあるリンパ球が少数ながら含まれていることから、放射線照射をして用いることを推奨すべきかもしれない。

我々は、TA-GVHDが新鮮血（採血後72時間以内）の使用例に多く見られることから、採血後72時間以内の血液を使用する場合には、対象疾患に関係なく、総ての血液に放射線を照射してから輸血することになっている。さらに、採血後72時間以上経過した血液については、受け持ち医から要請（実際には希）のある場合には照射を行っているが、未照射血を使用せざるを得ない場合には白血球除去フィルターの使用を推奨している。今後業務量を考慮した上で、採血後10日以内の血液についてはガイドラインに記載されているTA-GVHDの高危険度疾患（Table 2）とされている症例に使用する場合には、照射して用いることを検討中である。それはTA-GVHDの発症を見たとの報告例中輸血された血液の保存期間が明らかな症例の最長保存期間は、採血後11日（自験例）、12日²⁵⁾であるが、これらの症例は極めて希と考えられるからである。

我々の施設では、従来年に1～2例のTA-GVHDの発症例を経験していたが、採血後72時間以内の新鮮血の総てに放射線を照射して用いるようにした1993年12月から1995年8月迄の21ヶ月間には、1例もTA-GVHDの発症をみていない。この様な方針はTA-GVHDの予防に極めて有効であると考えているが、さらに今後とも経過を見ていく必要があるであろう。

(3) 放射線照射量

照射線源としては、ガンマ線あるいはX線がもちいられているが、全視野に均等に照射するためにはX線よりはガンマ線のほうがよいと推奨する向きもある。X線では管球の寿命による維持費を必要とするが、使用に当たっては特別な資格を必要としない。一方、ガンマ線（Cs¹³⁷）では当初の設備費が相対的に高価であるものの、

維持費は殆ど不要であるが、放射線管理についての規定に対応する必要がある。

放射線照射量の決定についてはTA-GVHDの原因となるリンパ球（T細胞）を不活化して、且つ他の血球成分への影響が無いか、最少限に留めるように行うことが必要とされる。

通常は、15 Gyの照射量が推奨されている¹⁷⁾。最近、15 Gyの照射血を使用した急性骨髄性白血病の化学療法例と20 Gyの照射血を使用した慢性骨髄性白血病の骨髄移植例とにTA-GVHDの発症を見たことから^{26,27)}、米国では放射線照射を満遍無く15 Gy行われるように、中心線量を25 Gyとする方針にした²⁰⁾。仏国では、25ないし45 Gyの照射量とすることが決められている²⁸⁾。日赤血液センターでは、15 GyのX線照射を原則としている。我々は当初よりリニアックで満遍無く十分量を照射することを目的に、30 Gyの照射を行ってきたが、現在は主にガンマセルを使用して、同等量の照射を行っている。

(4) リンパ球への影響

リンパ球の不活化に要する照射線量の選択については、混合リンパ球培養法（mixed lymphocyte culture: MLC）やレクチン（PHA, ConA, PWM）によるリンパ球芽球化反応を見ることによって検討されている。

照射線量5 GyでMLCによる反応が阻害され、15 Gyで有糸分裂や芽球化反応が阻止され、リンパ球芽球化反応とT細胞のモノクローナルな増殖が弱化し、25 Gyでは細胞の生育が完全に喪失する²⁹⁾。最近の報告によると、MLCは20 Gyで99.9%抑制され、PHA, ConA, PWMによる反応は30 Gyで99.9～99.8%抑制されたと言うこと³⁰⁾から、リンパ球を十分に不活化するには30 Gyの照射が必要かとも思われるが、実際上はそこまでの照射は必ずしも必要ではないと考えられている^{17,20)}。一般に、放射線感受性はT細胞よりはB細胞のほうが強く、また感作T細胞よりは非感作T細胞のほうが強い。

(5) 赤血球への影響

放射線照射により赤血球の受ける影響で臨床問題となるのは、上清中のK⁺濃度の上昇、溶血による遊離Hbの増加と輸血された赤血球の24時間後の生存率とである。

上清中のK⁺濃度：21日間保存した赤血球に放射線を照射（照射群）すると、100 Gy以下では未照射群と差が認められないが、200 Gyでは有意に高値を示すことから赤血球は障害を受けるものと考えられるものの、K⁺濃度は60 mEq/L以下であった³¹⁾。

一方、採血後24時間以内に15～35 Gy照射して、K⁺濃度の経時的变化を見ると、照射後2～3日から7日にかけて急増するが、それ以後は未照射群とほぼ並行して同様な漸増傾向を示し、2～3週間にはプラトーに近くなること^{32～38)}から、両群間のK⁺濃度差の未照射群値に対する比率は経時的に漸減する。照射線量を10, 20, 30 Gy

Fig. 1 新鮮血に放射線照射 (30 Gy) 後の血漿K⁺濃度の経時的変化

と増量すると、上清中の K⁺ 濃度はそれに応じて増加するが、経時的な上昇傾向はほぼ同様であった³⁶⁾。更に、採血後10, 20, 30日目に照射 (20 Gy) しても、照射後の上清中の K⁺ 濃度はほぼ同様な増加傾向を示す³⁹⁾。これらの照射後の K⁺ 濃度は35~42日後でも60~100 mEq/Lであり、未照射群との比較では有意差があるとの報告と無いとの報告とがあるものの、K⁺ 濃度の絶対値からは照射血の有効期限を未照射血よりも短縮する必然性は無いものと考えられる。勿論、高 K⁺ 濃度が問題となる症例への輸血時には十分考慮する必要がある。我々の成績を示す (Fig. 1)。

上清中の遊離 Hb 濃度：採血後24時間以内に20, 30, 35, 40 Gy の照射を行って、遊離 Hb 濃度の経時的推移を見ると、CPD 加赤血球濃厚液では7日以降に有意な増加を示したとの報告はあるものの³²⁾、多くの報告では28日までは差を見ないが、35或いは42日目には有意な増加を認めている^{33,34(S245),35,37,38,40)}。

この様なことから、照射により赤血球はある程度の障害を受けるものと推測されるが、Hb 濃度からは臨床には照射後28日迄の保存は問題にはならないであろう。

赤血球の生存率：輸血用赤血球の有効保存期間は、輸血後24時間目の循環血液中での生存率が平均70% (米国では75%) 以上あることにより決定されているが、照射による影響は次の如くである (Table 3)。

全血と赤血球濃厚液を21日間保存してから50, 100, 200 Gy 照射後の生存率 (78.0~84.3%) は未照射群 (81.2~81.7%) と同様で有意差を認めなかったが、200 Gy 照射後ではやや低値 (各々77.5, 78.4%) を示した³¹⁾。

一方、採血後24時間以内に照射 (20, 30 Gy) してから保存して輸血すると、照射群では有意に短縮する

Table 3 放射線照射された赤血球の輸血後24時間目における生存率

報告者	血液	照射量(Gy)	21週	28週	35週	42週
Friedman ³⁵⁾	AS-3	20	82.7*	80.7*		
		0	90.4*	85.0*		
Kagen ^{34(S250)}	RBC	30	76.1			
		0	83.5			
	AS-1	30				69.2
		0				87.2
Minz ³⁸⁾	AS-1	30			78.0(6.8)*	
		0			81.8(4.4)*	
Davey ³⁷⁾	AS-1	30				68.5(8.1)*
		0				78.4(7.1)*
Button ³¹⁾	CPD	50	78.0(3.5)			
		100	84.3(4.7)			
		200	77.5(2.1)			
		0	81.2(0.8)			
	PRC	50	82.8(2.4)			
		100	83.8(2.5)			
		200	78.4(2.7)			
		0	81.7(2.2)			
Suda ⁴¹⁾	frozen	15	照射後6日目に凍結し56日後に融解			
		0	90.9(5.3)			
			91.1(3.7)			

()内は標準偏差 (1SD)

* 有意差あり

が^{35,37,38)}、28日間の保存では80.7%³⁵⁾、また35日間の保存では78% (±6.8) で標準偏差値がやや大きく³⁸⁾、42日間の保存では68.5%と低下していた³⁷⁾。21日間の保存での生存率が76.1%との報告^{34(S250)}もあるものの、対照の未照射群でも83.5%とやや低いことを考慮する必要があるう。

以上の結果を総合すると、赤血球は照射後には若干の損傷を受けるものの、その程度は通常の輸血療法に余り影響を及ぼす程のものとは考えられないことから、その保存期間は AABB の提唱する28日間²⁰⁾とするのが妥当な判断と考えられる。

また、採血後に照射 (15 Gy) して6日目に-75°Cで凍結し、56日後に融解すると赤血球の回収率は81.2% (未照射血：84.5%) であり、輸血後の生存率は90.9% (未照射群91.1%) で両群間に差を認めなかった⁴¹⁾。

一方、我が国では照射後の赤血球の有効期間を7日間としている施設が多いようであるが、それは照射後の K⁺ 濃度の経時的推移によるもので、輸血分の生存率についての検討に基づくものではない。我々は、照射 (30 Gy) 後の赤血球の有効利用を目的として、照射後の有効期間を当面14日間としているが、乳幼児や腎機能障害のある患者には原則として輸血直前に照射し、照射後に保存した赤血球は使用しないことにしている。

(6) 血小板への影響

血小板濃厚液 (platelet concentrates; PC) に放射線

を照射して使用することは、既に1975年頃から骨髓移植例への輸血時には恒常的に行われてきているが、照射による血小板への影響については十分に検討されてはいなかった。

その後に行われた種々の *in vitro* の検討によると、PCの調整後24時間以内あるいは保存後3, 5日目に照射(15~100 Gy)しても^{31,42~45)}、また24時間以内に照射して3, 5日間保存しても^{45~49)}、殆どの成績は未照射群と有意な差を認めていないが、一部の結果に有意差を見るものの、僅差のためにその意義づけは困難である⁴⁹⁾。

一方、*in vivo* での検討結果では、PCを調整後に30~50あるいは750 Gy照射しても、血小板の回収率と寿命には対象群と差を認めず⁵⁰⁾、PC調整後1, 5日間保存して輸血前に15 Gy照射しても血小板の回収率(1時間後)と寿命(20時間後)共に未照射群と差が無く⁵¹⁾、また3日間保存後に50 Gy照射して輸血をすると健常者での回収率は未照射群より33%低下したが、血小板減少症患者ではその様な差は見られず、いずれも寿命と止血機能には照射による影響は認められなかった⁵¹⁾。更に、PC調整後24時間以内に25あるいは30 Gyの照射をして5日間保存後の回収率や寿命も未照射群と差が認められていない⁴⁹⁾。

血小板は採血後に20~50 Gyの放射線照射を行って5日間保存しても臨床的には殆ど影響を受けないものと思われる。しかしながら、従来より血小板については *in vitro* の結果は必ずしも *in vivo* の成績を反映するとは限らないこと(逆も同様)は良く知られているが、今後更に検討を要するものの恐らくは検知し得ない程度の障害を受けていることから、照射後は速やかに使用することが賢明であるということ²⁹⁾も一理あるであろう。

わが国ではPCの保存期間は3日間である。我々はPCについては使用直前に照射して使用している。

(7) 顆粒球への影響

顆粒球減少による重症感染症に対して一時期顆粒球輸血が盛んに行われ、通常顆粒球濃厚液には放射線照射を行っていたが、照射の顆粒球への影響については十分な検討が行われていなかった。顆粒球機能は、50 Gy以下の照射では影響を受けないとの報告、15~175 Gyの照射では軽度の低下を見るとの報告或は25, 50 Gyの照射で低下するとの報告などがあるが、この様に顆粒球への放射線照射の影響については未だ一定の成績が得られていないことから、照射後は速やかに輸血することが推奨されるという²⁹⁾。なお、顆粒球輸血は最近では殆ど行われなくなった。

2) その他の予防対策

放射線照射以外の予防対策としては、近親者からの輸血、特に新鮮血(生血)の使用を避けることは当然なことと言えるが、その他白血球除去フィルターの使用、採血10日以降の血液、特にMAP加赤血球を使用すること

あるいは紫外線の照射などを上げることができるものの、有効性の程度や実行性の面よりして、未だ問題のあるところである。

(1) 白血球除去フィルター

TA-GVHDの発症に要する移入リンパ球数には、動物実験の成績から閾値があるものと考えられることからして⁵⁾、輸血されるリンパ球数が少なければ少ないほどTA-GVHD発症の危険性は低くなることが期待されるといえよう。通常、輸血用血液には 10^9 個の白血球が含まれている。

現在使用されている白血球除去フィルターの白血球除去率は、 $-2 \sim -3 \log_{10}$ であるが、このフィルターを使用したにもかかわらずTA-GVHDの発症を見たとの報告のあることから³²⁾、未だ十分な除去効率とはいえない。しかし、既に述べたように、白血球除去血の使用はTA-GVHDを完全には予防出来ないまでも、その発症率を低下させることは期待しうるものと考えられることから、放射線照射を利用出来ない状況では積極的に利用すべきであろう。なお、最近更に除去効率の良いフィルター($-4 \sim -5 \log_{10}$)が開発されたことから、より期待が持てるようになるであろう。

(2) MAP加赤血球

院内血(生血)あるいは人全血(日赤血では採血後72時間以内の場合)等の血液の使用を止めて、保存した血液の使用がTA-GVHDの予防のために推奨されている。しかし、既に述べたごとく10日前後の保存血液によりTA-GVHDの発症を見たとの報告もあり、またAS-1加赤血球(MAP加赤血球とほぼ同じもの)を7, 21日間保存後に分離されたTリンパ球の数は減少しているものの、増殖能もあり、照射に感受性もあるという⁵²⁾。しかしながら、MAP加赤血球は調製過程でリンパ球の90%以上が除去され、しかも1週間後にはリンパ球の活性が激減するということ⁵³⁾から、今後は出来るだけ保存10日目以降のMAP加赤血球の使用が推奨される。採血後10日以内に使用する場合には、放射線照射をして用いるのが最も無難と考えられるが、次善の策としては白血球除去フィルターを使用することも一方であろう。いずれにしても、費用対効果の観点からの検討をすべきであると考ええる。

(3) 紫外線照射

血小板輸血によるHLA抗体の産生を予防するために、PCに紫外線を照射することが試みられている。この紫外線を白血球に照射して輸血したところ、TA-GVHDの発症が予防しえたことが動物(イヌ)実験により報告されている⁵⁴⁾。しかし、血小板輸血時には利用可能であるが、紫外線はHbに吸収されてしまうことから、赤血球に対しては無効ではないかと考えられ、その効果については、今後さらに検討を要する。

3. おわりに

わが国において報告されているような、明らかな免疫不全のない、主に手術症例に認められる TA-GVHD の発症については、最近国外においても希ながら症例報告が散見されるようになった。最近、我が国では放射線照射した血液の使用が普及してきたことから、発症例数が低下してきているともいわれているが⁵⁵⁾、TA-GVHD は最も致死率の高い輸血合併症であることから、より積極的な対策を講じるとともに、その発症例の実態を確実に把握出来るように、経時的にモニタリングを実施していくことが望まれる。

そのような観点からは、現在最も効果的な唯一の TA-GVHD の予防対策は、放射線照射であることからして、活性のあるリンパ球を含む総ての輸血用血液に放射線を照射して用いることが望まれる。本学での1994年次の輸血用血液の総使用本数中の照射本数は、全血と赤血球成分製剤19,199本中の12,039本 (62.7%; 200 ml 由来1単位換算で60.9%), PC3,222本中2,828本 (87.8%; 同88.2%) であり、これらを1台のガンマセル40 (全照射本数の83%) とリニアック (同17%) を使用して行っているが、可成りの労力と時間を要するものの、不可能なことではない。近い将来には、日赤血液センターにおいて十分な対応が出来るようになることを期待したい。

ところで、MAP 加赤血球の保存期間が本年4月より42日から21日に短縮されることになった。このことは TA-GVHD の予防対策の見地からは、大変に残念なことといわざるをえない⁵⁶⁾。より長期に保存された血液を使用すれば、それだけ TA-GVHD の発症率が減少することになるからである。この期限短縮の理由は、有効期間が延長された MAP 加赤血球の *Yersinia enterocolitica* 菌汚染による敗血症例の問題にある。しかし、その発症率は900万本の輸血に1例の死亡率 (米国) と極めて希であり、我が国では未だ1例の発症例もなく (勿論危険性は0ではない)、欧米諸国においても期限短縮は殆ど話題になっていないし、しかも採血後24時間以内に白血球を白血球除去フィルターにより除去すれば、予防出来ることが明らかにされている⁵⁷⁾。我が国では毎年少なくとも10人以上が TA-GVHD を発症し、殆どが死亡していること (日赤医薬情報) と比較する時、どちらがより大きな血液事業上の問題であるかは自ずと明らかであろう。

現時点で最も安全性の高い血液とは、採血後24時間以内に白血球を除去して、放射線照射をしたものということになる。実施上若干の問題はあるにしろ、日赤血液センターとしては厚生省とも相談の上より安全性の高い血液の供給に積極的に取り組んで欲しいものである。

このような血液事業上の方針を決定するに当たっては、

単なる一事象のみにとらわれることなく、多様な問題を総合的に考慮した上で、例えある特定の事象に対しては次善の策であっても、他の事象をも勘案して総合的に最善かつ現状に最も則した方針を採用していくべきであると考え。

本稿は第49回日本放射線技術学会総会 (1993年3月) における放射線治療分科会教育講演に加筆したものである。
(1995年8月31日)

参考文献

- 1) Brubaker DB: Human post-transfusion graft-versus-host disease. *Vox Sang.*, **45**, 401-420, (1983).
- 2) Greenbaum BH: Transfusion-associated graft-versus-host disease: historical perspective, incidence, and current use of irradiated blood products. *J. Clin. Oncol.*, **9**, 1889-1902, (1991).
- 3) Takahasi K, Juji T, Miyazaki H.: Post-transfusion graft-versus-host disease. Occurring in non-immunosuppressed patients in Japan. *Transfusion Sci.*, **12**, 281-289, (1991).
- 4) Billingham RE: The biology of graft-versus-host reaction. *Harvey Lect.*, **62**: 21-78, (1966-1967).
- 5) Brubaker DB: Pathogenesis and diagnosis of post-transfusion graft-versus-host disease. In Baldwin ML, Jefferies LC, eds.: *Irradiation of Blood Components*, p. 1-30, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, (1992).
- 6) Holland PV.: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **113**, 285-291, (1989).
- 7) Yasukawa M, Shinozaki F, Hato T, et al.: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Brit. J. Haematol.*, **86**, 831-836, (1994).
- 8) Mori S, Matsusita H, Ozaki K, et al.: Spontaneous resolution transfusion-associated graft-versus-host reaction. *Transfusion*, **35**, 432-435, (1995).
- 9) 井野隆史, 松浦昭雄, 高梨利一郎, 他: 手術時の輸血による GVHD 様症候群. *外科*, **48**, 706-712, (1986).
- 10) Hidano A, Yamashita N, Mizuguti M, et al.: Clinical histological and immuno-histological studies of post-operative erythroderma. *J. Dermatol.*, **16**, 20-30, (1989).
- 11) Kunstmann E, Bocker T, Roewer L, et al.: Diagnosis of transfusion-associated graft-versus-host disease by genetic fingerprinting and polymerase

- chain reaction. *Transfusion*, **32**, 766-770, (1992).
- 12) Saito M, Takamatsu H, Nakao S, et al.: Transfusion-associated graft-versus-host disease after surgery for bladder cancer. *Blood*, **82**, 326-330, (1993).
 - 13) Wang L, Juji T, Tokunaga K, et al.: Brief report: polymorphic graft-versus-host disease. *New Engl. J. Med.*, **330**, 102-105, (1994).
 - 14) Otsuka S, Kimura A, Date Y, et al.: Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion*, **34**, 936-937, (1994).
 - 15) Devine P, Postway N, Hoffstadter L, et al.: Blood donation and transfusion practices: the 1990 American Association of Blood Banks Institutional Membership Questionnaire. *Transfusion*, **32**, 683-687, (1992).
 - 16) Takahashi K, Juji T, Miyamoto M, et al.: Analysis of factors for post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. *Lancet*, **343**, 700-702, (1994).
 - 17) Leitman SF, Holland PV: Irradiation of blood products. Indications and guidelines. *Transfusion*, **25**, 293-300, (1985).
 - 18) 日本輸血学会：会告Ⅶ：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. 日輸血会誌, 42(2), (1995).
 - 19) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, et al.: Risk of transfusion-associated graft-versus-host disease as a result of directed donations from relatives. *Transfusion*, **32**, 691-692, (1992).
 - 20) Standard Committee American Association of Blood Banks (Chairman: Klein, HG): Standards for Blood Banks and Transfusion Services (16ed.), p. 32, Bethesda, MD., (1994).
 - 21) Akaboshi M, Takanashi 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).
 - 22) Anderson, KC: Clinical indications for blood component irradiation. In Baldwin ML, Jefferies, LC (eds): "Irradiation of Blood Components", pp. 51-62, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD., (1992).
 - 23) 西本一栄, 西本正賢: 新鮮凍結血漿 (FFP) 投与によるGVHD反応疑い例. 皮膚臨床, **36**, 1634-1635, (1994).
 - 24) Wintergerst U, Meyer U, Remberger K, et al.: Graft-versus-Host Reaktion (GVHR) bei einem Saugling mit DiGeorge-Syndrom. *Monatschr. Kinderheilkd.*, **137**, 345-347, (1989).
 - 25) Hathaway WE, Fullginiti VA, Pierce CW, et al.: Graft-vs-host reaction following a single blood transfusion. *JAMA.*, **201**, 1015-1020, (1967).
 - 26) Drobyski W, Thibodeau S, Truit RL, et al.: Third-party-mediated graft rejection and graft-versus-host disease after T-cell-depleted bone marrow trnasplantations demonstrated by hyper-variable DNA probes and HLA-DR polymorphism. *Blood*, **74**, 2285-2294, (1989).
 - 27) Lowenthal RM, Challis DR, Griffiths AE, et al.: Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion*, **33**, 524-529, (1993).
 - 28) Decree de Ministère de la Sante. 15. 09. 1983, art. 21.
 - 29) Davey RJ: The effect of irradiation on blood components. In Baldwin ML, Jefferies LC (eds): "Irradiation of Blood Compomemts", pp. 51-62, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD., (1992).
 - 30) Rosen NR, Weidner JG, Boldt HD, et al.: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease: selection of an adequate dose of gamma radiation. *Transfusion*, **33**, 125-127, (1993).
 - 31) Button, LN, Dewolf WC, et al.: The effects of irradiation on blood components. *Transfusion*, **21**, 419-426, (1981).
 - 32) Jeter EK, Gadsden RH, Cate J.: Effects of irradiation on red cells stored in CPDA-1 and CPD-ADSOL (AS-1). *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **21**, 177-186, (1991).
 - 33) Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM, et al.: Evaluation of the red cell storage lesion after irradiation in filtered packed red cell units. *Transfusion*, **31**, 497-499, (1991).
 - 34) International Society of Blood Transfusion (ISBT)/American Association of Blood Banks (AABB) 1990 Joint Congress (Abstract): S245 (Brugnara C et al), S246 (De Christopher PJ et al), S247 (Hirose T), S248 (Gilcher RO), S250 (Kagen L), S251 (Anderson G), S252 (Shannon D), Los Angeles, (1990).
 - 35) Friedman KD, McDonough WC, Cimino DF: The effect of pre-storage gamma irradiation on post-transfusion red cell recovery. *Transfusion*, **31**

- (S) : 50S, (1991).
- 36) Brugnara C, Churchill WH : Effect of irradiation on red cell cation content and transport. *Transfusion*, **32**, 246-252, (1992).
 - 37) Davey RJ, MacCoy NC, Yu M, et al : The effect of pre-storage irradiation on posttransfusion red cell survival. *Transfusion*, **32**, 525-528, (1992).
 - 38) Mintz PD, Anderson G : Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored red blood cells. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **23**, 216-220, (1993).
 - 39) Jeter EK, Gadsden RH, Cate JC : Irradiation effect on aging red blood cells. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **21**, 420-425, (1991).
 - 40) Moore GL, Ledford ME : Effects of 4000 rad irradiation on the in vitro storage properties of packed red cells. *Transfusion*, **25**, 583-585, (1985).
 - 41) Suda BA, Leitman SF, Davey RJ : Characteristics of red cells irradiated and subsequently frozen for long-term storage. *Transfusion*, **33**, 389-392, (1993).
 - 42) Zuck TF, Brown GL, Buck LL : Effects of in vitro irradiation on platelet function and lymphocyte viability (abstract). *Transfusion*, **13**, 344-345, (1973).
 - 43) Stuart MJ : The effect of irradiation on platelet arachidonic acid metabolism. *Transfusion*, **23**, 106-108, (1983).
 - 44) Moroff G, George VM, Siegl AM : The influence of irradiation on stored platelets. *Transfusion*, **26**, 453-456, (1986).
 - 45) Rock G, Adams GA, Labow RS : The effects of irradiation on platelet function. *Transfusion*, **28**, 451-455, (1988).
 - 46) Snyder EL, Hezzy A, Katz AZ, et al. : Occurrence of the release reaction during preparation and storage of platelet concentrates. *Vox Sang.*, **41**, 172-177, (1981).
 - 47) Espersen GT, Ernst E, Christiansen OB, et al. : Irradiation blood platelet concentrates stored for five days—evaluation by in vitro testing. *Vox Sang.*, **55**, 218-221, (1988).
 - 48) Reed EJ, Kodis C, Carter CS, et al. : Viability of platelets following storage in the irradiated state : a pair-controlled study. *Transfusion*, **28**, 446-450, (1988).
 - 49) Sweeney JD, Holme S, Moroff G : Storage of apheresis platelets after gamma radiation. *Transfusion*, **34**, 779-783, (1994).
 - 50) Grennberg ML, Chanana AP, Cronkite EP et al. : Extracorporeal irradiation of blood in man : radiation resistance of circulating platelets. *Radiat. Res.*, **35**, 145-154, (1968).
 - 51) Duguid JKM, Carr R, Jenkins JA et al. : Clinical evaluation of the effects of storage time and irradiation on transfusion platelets. *Vox Sang.*, **60**, 151-154, (1991).
 - 52) Pelszynski MM, Moroff G, Luban NLC, et al. : Effect of γ -irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis : implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood*, **83**, 1683-1689, (1994).
 - 53) 宮本正樹, 内田茂治, 芝 雅之, 他 : MAP 加濃厚赤血球中のリンパ球活性とその除去. *日輸血会誌*, **37**, 494-500, (1991).
 - 54) Deeg HJ, Graham TC, Gerhard ML, et al. : Prevention of transfusion-induced graft-versus-host disease in dogs by ultraviolet irradiation. *Blood*, **74**, 2592-2595, (1989).
 - 55) Hato T, Yasukawa M, Takeuti N : Decrease in transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion*, **34**, 457, (1994).
 - 56) 清水 勝 : 輸血用血液と血液事業の現状と問題点に対する提言. *小児外科*, **27**, 1015-1021, (1995).
 - 57) 名雲英人, 松田祐一, 茶谷 真, 他 : 赤血球 M・P・A 中の *Yersinia enterocolitica* の白血球除去フィルターによる除去効果—汚染菌量と除去時期との関係. *日輸血会誌*, **40**, 32-38, (1994).