赤血球 M・A・P 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—

名雲 英人¹⁾ 松田 裕一¹⁾ 茶谷 真¹⁾ 小川 徹¹⁾

竹中 道子¹⁾ 藤澤 洌¹⁾ 清水 勝²⁾

¹⁾東京都赤十字血液センター, ²⁾東京女子医科大学輸血部

(平成 5 年 8 月 26 日受付)

EFFECTIVE REMOVAL OF *YERSINIA ENTEROCOLITICA* IN RED CELLS MAP THROUGH LEUKOCYTE-DEPLETED FILTERS

—Relation Between its Contaminated Amount and Removal Times—

Hideto Nagumo¹⁾, Yuh-ichi Matsuda¹⁾, Makoto Chatani¹⁾, Toru Ogawa¹⁾, Michiko Takenaka¹⁾,

Kiyoshi Fujisawa¹⁾ and Masaru Shimizu²⁾

¹⁾Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan Blood Center

²⁾Department of Transfusion Medicine, Tokyo Women's Medical College

The growth of *Yersinia enterocolitica* in the stored red cell MAP (RC-MAP) units and the effect of leukocyte-depletion with filters on *Y. enterocolitica* growth were examined. *Y. enterocolitica* was inoculated into whole blood units just before RC-MAP units were prepared. These units were divided into two portions, the one stored at various times after removal of leukocyte through the filters (LPRC group), and the other stored without any process (control group). Inoculated amount of *Y. enterocolitica* were 0.1-4.4 CFU/ml (S group, n=4), 78-82 CFU/ml (M group n=3) and 200 CFU/ml or more (L group, n=4).

In S group, *Y. enterocolitica* did not grow, probably due to phagocytosis and bactericidal activity of leukocytes. In M group, the growth of *Y. enterocolitica* was observed after storage of 14 days and total amount of *Y. enterocolitica* reached 5.3×10^8 - 6.8×10^8 CFU/ml on 42nd day. In L group, the growth of *Y. enterocolitica* was found only in 2 out of 4 inoculated samples at 7th day and later observed in the rest of the samples, up to the amount of 2.6×10^8 - 1.4×10^9 CFU/ml on 42nd day. On the other hand, each control group of S, M and L group in which leukocytes were removed through the filters 24 hours after blood collection, showed no bacterial growth during 42 days, regardless of inoculated amount of *Y. enterocolitica*. This means that *Y. enterocolitica* together with leukocytes are eliminated through the filter.

This study suggest that the filtration of blood through leukocyte-depleted filters at least within 24 hours after blood collection is an effective measure to prevent *Y. enterocolitica* infection.

はじめに

近年, 諸外国において, エルシニア属菌 *Yersinia enterocolitica* で汚染された赤血球製剤の輸血が原因と見られる菌血症, 敗血症による死亡例が報告され^{1)~4)}, いずれも外見は健康で無症候状態のドナーから採血された血液に起因している。

しかも, 本菌は低温保存の赤血球製剤中で増殖し, 主に 3 週間以上の長期保存した赤血球製剤の輸血により敗血症等の副作用症を起こす。本邦において, 赤血球製剤の輸血を原因とする *Y. enterocolitica* の感染例は報告されていないが, 本菌のヒトへの感染源は, 豚肉などの畜産食品, イヌやネ

コなどのペットおよび野性動物に汚染された環境を通して感染するとされておりわが国でも幾多の臨床症例の報告がある^{5)~7)}。さらにわが国で、1992年1月に製造承認された赤血球 MAP(RC-MAP)は有効期間が42日とされ⁸⁾、次第に全国的に普及しつつある。このような状況下においては、RC-MAPの *Y. enterocolitica* 汚染の可能性は否定しえないことから、本製剤中での *Y. enterocolitica* の動態を明らかにしておくことは、本菌による輸血後合併症を防止する対策を講ずる上から重要と考える。最近、白血球除去フィルターによる白血球除去が *Y. enterocolitica* の除去に有効であると報告されている^{9)~12)}。そこで我々は、*Y. enterocolitica* を接種した全血より RC-MAP を調製して保存中の増殖態度を観察し、さらに白血球除去フィルターによる濾過を行い、接種菌量と濾過時期について検討したので報告する。

材料及び方法

Y. enterocolitica：本実験では血清型 O：3 の病原性プラスミドを保有する臨床（糞便）由来株を用いた。菌数の測定は TSA 培地（tryptic soy agar 日本ベクトン）を用い培地上に発育したコロニー数と希釈倍率から生菌数を算出した。一部については、同一菌株のプラスミド脱落株についても検討した。

検体の調製：健康人からの400ml採血から得たACD加全血に、採血から2～3時間以内に *Y. enterocolitica* を接種し、その後2時間室温中に保存したのち、自動血液分離装置（KL-120・カワセミ）を用いて常法により RC-MAP を調製（採血後5時間以内）した。菌接種量にしたがって、0.1～4.4CFU/ml（colony-forming units per ml）を小量接種群、7.8～8.2×10²CFU/ml 接種は中等量接種群、2.0～2.2×10³CFU/ml 接種を大量接種群とした。得られたバフィコートはそのまま冷蔵保存（4℃）し、RC-MAP はさらに2分割して冷蔵保存後、一方は調製後24時間目にフィルター（Sepacell R-200NN・旭メディカル社）濾過を行い白血球除去 RC-MAP（24hr LPRC-MAP）とした。同様にフィルター濾過による除去時期との関係を検討するために、2.9×10²CFU/ml の *Y.*

enterocolitica を接種した全血から調整した RC-MAP を2分割して冷蔵保存後、一方を72時間目にフィルター濾過し72hr LPRC-MAP とし、他方は保存5日目に濾過し5 day LPRC-MAP とした。それぞれの検体は4℃で6週間保存して、1週間毎に菌の増殖を観察した。

また、プラスミド保有株と脱落株との増殖の差を観察するために、全血より調製した RC-MAP を2分割し、一方に1.7～1.8×10²CFU/ml のプラスミド保有株、他方は1.2～1.8×10²CFU/ml のプラスミド脱落株の *Y. enterocolitica* を RC-MAP に直接接種し、4℃で6週間保存して菌の増殖を観察した。

成績

1. 小量接種群における菌の増殖態度

RC-MAP および LPRC-MAP においては、保存42日後の観察で菌の生育を認めなかったが、バフィコートの7検体のうち4.3CFU/ml の菌を接種した1検体において、保存42日後に10CFU/ml の菌を観察した。

2. 中等量接種群における菌の増殖態度

RC-MAP は保存7日目の観察で菌の生育を認めなかったが、14日目にはすべての検体において6.5×10²CFU/ml から4.9×10⁶CFU/ml の範囲で菌が観察され、保存21日目は2.4×10⁷CFU/ml から5.8×10⁷CFU/ml、保存42日目には5.8×10⁸CFU/ml から6.8×10⁸CFU/ml の範囲に菌の増殖が観察された。LPRC-MAP は保存42日後の観察でも菌の生育は認めなかった。バフィコートでは、保存7日目に3検体のうち1検体に4.0×10²CFU/ml の菌が観察されたが、保存28日目には3検体全てにおいて5.0×10⁷CFU/ml から5.0×10⁸CFU/ml の範囲で菌の増殖がみられ、保存42日目には5.3×10⁸CFU/ml から7.4×10⁸CFU/ml の範囲に菌の増殖が観察された（表1）。

3. 大量接種群における菌の増殖態度

RC-MAP の保存7日目において、4検体のうち2検体に5.5×10²CFU/ml と、3.2×10³CFU/ml の菌の増殖を観察した。保存14日目には全検体に5.1×10⁴CFU/ml から5.0×10⁶CFU/ml の範囲で、保存42日目には2.6×10⁸CFU/ml から4.6×

表1 *Yersinia enterocolitica* の中等量接種による増殖態度

	接種菌数 CFU/ml	WB 中の WBC 10 ⁶ /ml	保 存 日 数						CFU/ml
			7	14	21	28	35	42	
RC-MAP	82	3.0	0	2.8×10 ⁵	3.4×10 ⁷	2.1×10 ⁷	8.1×10 ⁷	5.8×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			0	0	0	7.8×10 ⁷	4.7×10 ⁸	7.4×10 ⁸	
RC-MAP	80	3.6	0	4.9×10 ⁶	2.4×10 ⁷	3.5×10 ⁷	8.7×10 ⁷	6.8×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			0	0	0	5.0×10 ⁷	1.5×10 ⁸	6.0×10 ⁸	
RC-MAP	78	5.4	0	65	5.8×10 ⁷	8.8×10 ⁷	8.9×10 ⁷	5.9×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			40	1.5×10 ⁵	3.4×10 ⁸	5.0×10 ⁸	6.5×10 ⁹	5.3×10 ⁸	

表2 *Yersinia enterocolitica* の大量接種による増殖態度

	接種菌数 CFU/ml	WB 中の WBC 10 ⁶ /ml	保 存 日 数						CFU/ml
			7	14	21	28	35	42	
RC-MAP	198	3.2	0	7.5×10 ⁵	1.2×10 ⁷	1.2×10 ⁷	1.4×10 ⁷	3.2×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			0	1.8×10 ²	1.8×10 ⁸	4.0×10 ⁸	8.9×10 ⁸	3.9×10 ⁸	
RC-MAP	203	4.7	3.2×10 ²	5.0×10 ⁶	5.4×10 ⁸	5.6×10 ⁸	8.8×10 ⁸	4.6×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			15	1.0×10 ⁶	7.7×10 ⁸	9.9×10 ⁸	1.3×10 ⁹	1.4×10 ⁹	
RC-MAP	220	5.0	55	2.0×10 ⁶	3.8×10 ⁸	3.8×10 ⁸	3.5×10 ⁸	2.7×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			40	1.0×10 ⁶	5.9×10 ⁸	9.0×10 ⁸	1.2×10 ⁹	6.9×10 ⁸	
RC-MAP	206	5.3	0	5.1×10 ⁴	5.0×10 ⁷	1.0×10 ⁸	1.7×10 ⁸	2.6×10 ⁸	
24hr LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
バフィコート			0	4.0×10 ³	6.1×10 ⁸	6.1×10 ⁸	8.0×10 ⁸	4.9×10 ⁸	

10⁸CFU/ml の範囲に、それぞれ菌が増殖した。LPRC-MAP は42日後の観察でいずれも菌の増殖は認めなかった。保存7日目のバフィコート4検体のうち2検体には、菌の生育を認めなかった。保存14日目の観察では、全検体に、1.8×10²CFU/ml から1.0×10⁶CFU/ml の範囲で菌の増殖を認め、保存42日目には3.9×10⁸CFU/ml から1.4×10⁹CFU/ml の範囲に増殖を認めた（表2）。

4. フィルターによる濾過時期の検討

採血72時間後にフィルター処理して調製した

LPRC-MAP (n=4) の保存7日目には、全検体に菌の生育を認めなかったが、保存14日目の2検体では2.8×10⁵CFU/ml と3.5×10⁵CFU/ml の菌が観察され、42日目には7.7×10⁸CFU/ml と9.2×10⁸CFU/ml までに増殖した。他の2検体は保存42日目でも菌の増殖は認めなかった。採血5日目に調整したLPRC-MAP (n=4) において、2検体は42日目でも菌は観察されなかったが、残り2検体のうち1検体は保存7日目に4.0×10⁸CFU/ml の菌の、保存14日目には他の1検体にも

表3 72時間および5日保存後にフィルター濾過した製剤中の菌増殖態度

	接種菌数 CFU/ml	WB 中の WBC 10 ⁶ /ml	保 存 日 数						CFU/ml
			7	14	21	28	35	42	
72hr LPRC-MAP	282	4.8	0	0	0	0	0	0	
5day LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
パフィコート			5	6.0×10 ⁵	3.8×10 ⁸	5.5×10 ⁸	6.0×10 ⁸	6.5×10 ⁸	
72hr LPRC-MAP	290	4.1	0	0	0	0	0	0	
5day LPRC-MAP			0	0	0	0	0	0	
パフィコート			55	2.4×10 ⁵	6.1×10 ⁸	6.7×10 ⁸	5.2×10 ⁸	5.2×10 ⁸	
72hr LPRC-MAP	292	5.0	0	2.8×10 ⁶	3.0×10 ⁸	3.0×10 ⁸	1.3×10 ⁸	9.2×10 ⁸	
5day LPRC-MAP			0	3.2×10 ⁴	4.0×10 ⁷	4.6×10 ⁷	5.0×10 ⁷	7.5×10 ⁸	
パフィコート			0	0	1.6×10 ⁶	4.0×10 ⁸	7.2×10 ⁹	9.9×10 ⁸	
72hr LPRC-MAP	291	3.5	0	3.1×10 ⁵	1.0×10 ⁷	3.2×10 ⁸	1.1×10 ⁸	7.7×10 ⁸	
5day LPRC-MAP			40	1.2×10 ⁵	2.7×10 ⁷	3.0×10 ⁸	9.1×10 ⁸	7.0×10 ⁸	
パフィコート			10	4.8×10 ⁵	1.7×10 ⁸	1.8×10 ⁸	2.6×10 ⁸	1.0×10 ⁸	

3.2×10⁴CFU/ml の菌の、さらに保存42日目ではそれぞれ7.0×10⁸CFU/ml と7.5×10⁸CFU/ml の菌の増殖が観察された (表3)。

5. プラスミドの有無による増殖態度

プラスミド保有株は、3検体中2検体が保存14日目に7.2×10²CFU/ml と3.5×10⁶CFU/ml の菌を、1検体は保存21日目に3.5×10⁶CFU/ml の菌を観察した。42日目には、3検体全てに8.0×10⁷CFU/ml から4.2×10⁸CFU/ml の菌の増殖を観察した。プラスミド脱落株は、プラスミド保有株と同一の2検体が保存14日目に1.3×10³CFU/ml と4.5×10⁶CFU/ml の菌を観察し、1検体は21日目に5.0×10⁶CFU/ml の菌の増殖を認め、42日目には2.4×10⁸CFU/ml から3.0×10⁸CFU/ml の範囲で菌の増殖が確認された。

考 察

Y. enterocolitica は発熱、下痢、腹痛を主症状とする胃腸炎の原因菌として知られているが、本邦では現在のところ輸血用血液による感染事故は報告されていない。しかし、国内の *Y. enterocolitica* 感染症の集団発生例は各地で認められており、その殆どが血清型 O:3 である¹³⁾。外国では、*Y. enterocolitica* に汚染された血液製剤の輸血による致命的な合併症が報告されており¹¹⁻¹⁴⁾その多く

が同じ血清型 O:3 に起因していることから、今回同型の菌型を用いて検討した。現在トリプルバッグに採血された全血は、採血後6時間以内に各成分に分離されており、濃厚血小板の原料となる全血はその間、室温に保管されている¹⁴⁾。そこで我々は、日常の業務に沿った形での実験計画を組み、採血から2～3時間以内に菌の接種を行い、次いで RC-MAP の調製を5時間以内に終了した。フィルター濾過による白血球除去操作は、日常業務のなかで実施可能な RC-MAP 調製後24時間目に行った。

少量接種群のパフィコート1検体からは保存42日目に、低濃度 (1.0×10²CFU/ml) の菌を検出したが、他の検体および RC-MAP からは検出されなかった。これは白血球の貪食と殺菌効果によるものと推測される¹⁵⁾。採血後血液は直ちに冷蔵しないで、少なくとも2時間ぐらいいは室温に保管しておくことが白血球の貪食、殺菌作用を期待する上で望ましいと考えられる。接種菌量が多くなると、一時的な白血球の貪食効果は期待できるものの、菌の一部は殺菌されることなく細胞中で生存し、保存による白血球の機能低下¹⁶⁾および崩壊で菌は再び血中に現れて増殖するものと推測される。7.8×10²CFU/ml 以上の菌を接種した検体に

おいては、白血球および接種菌量に関係なく、7日保存以降急速な菌の増殖が観察されたが21日以降は比較的穏やかな増殖を示した。

また *Yersinia* 属菌は貪食された白血球中で増殖し、それはプラスミドと関係があるといわれ、マウス好中球などではプラスミド保有株と脱落株ではあきらかに増殖に差があるとの報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、今回おこなった RC-MAP 中での増殖態度には、両検体に有意の差は認められなかったことから、冷蔵保存により白血球の貪食、殺菌機能が低下した中では、プラスミドの有無は増殖態度に影響しないものと思われる。

菌数が $1.0 \times 10^8 \text{ CFU/ml}$ 以上に増殖すると血液の色調に変化が起こり、正常な血液とは明らかに異なる暗褐色を呈し、遠心による観察では上層に顕著な溶血を認めた。ただし、菌が 10^8 CFU/ml 以上に増殖しても直ぐには変色しない。Kim ら¹⁹⁾によると、セグメントチューブ内では *Y. entero-*

colitica は生育しにくく無菌性を保持しており、血液本体との比較で汚染の有無をチェックすれば、輸血後敗血症の大部分は防止できるとしている。わが国の生物学的製剤基準²⁰⁾においても血液製剤は「外観上異常を認めた場合は使用しないこと」が記載されているが、輸血時の血液外観検査はあくまでも人の視覚による主観的なものであり、さらに菌が増殖しても直ぐに変色しないことからも見逃されてしまう危険性があることを考慮しなければならない。

Y. enterocolitica 除去の目的で、分離24時間目に白血球除去フィルターを用いて調製した LPRC-MAP は、菌接種量に関係なく、すべての検体において菌の生育は観察されず、その目的を達成することができた。過去の報告と今回の我々の成績を表4に比較表示したが、Högman ら⁹⁾は採血した血液を約5時間室温に保存すれば白血球の貪食作用とフィルター処理効果により菌を除去で

表4 白血球除去フィルター処理後の *Yersinia enterocolitica* の増殖態度

研究者	菌注入時期	フィルター処理の時期	注入菌数 CFU/ml (血清型)	白血球除去 検体数	増殖態度
C.F. HÖGMAN ⁹⁾	各製剤に 直接注入	室温で5時間保存後	91—116 (0 : 3)	10	42日間増殖なし
D.M. KIM ¹⁰⁾	全血に注入 後に製剤化	5—6時間室温保存後	65 (0 : 3)	10	2検体増殖
B. WENZ ¹¹⁾		3時間室温保存し 4℃12時間保存後	10—50 (0 : 3)	16	42日間増殖なし
			100 (0 : 3)	16	35日目に増殖
			150 (0 : 3)	16	14日—21日目に増殖
D.H. BUCHHOLZ ¹²⁾	全血に注入 後に製剤化	7時間室温保存し4℃ で翌朝まで保存後	0.3—98.8 (0 : 8)	12	42日間増殖なし
			0.7—30.7 (0 : 3)	9	42日間増殖なし
			132 (0 : 3)	3	2検体が7日目から増殖
本研究	全血に注入 後に製剤化	2時間室温保存し 4℃24時間保存後	0.1—220 (0 : 3)	14	42日間増殖なし
		2時間室温保存し 4℃72時間保存後	82—291 (0 : 3)	4	14日目に2検体増殖
		2時間室温保存し 4℃5日間保存後	82—291 (0 : 3)	4	7—14日目に2検体増殖

きるとし、Buchholz¹²⁾も同様な実験を行って確認している。今回の我々の成績は、彼らの成績を実証する結果となった。しかし、72時間および5日目のフィルター濾過である程度の効果は期待できるものの安全とはいいがたく、濾過後の保存において検体の半数に増殖がみられ RC-MAP と同様な増殖態度を示した。in vitro の白血球機能は急速に低下するので、一旦白血球に貪食された菌が再び細胞外へ出て増殖したものと推測される。したがって *Y. enterocolitica* の除去には、白血球が機能低下する以前にフィルター濾過することが重要であることを示唆している。

本実験結果は、少なくとも分離調製後24時間以内に白血球除去フィルターによる濾過を行うことが、*Y. enterocolitica* の除去に有効であり、血液の無菌性を維持し、濾過後の長期保存が可能であることを示すものと考えられる。

結 語

エルシニア属菌 *Y. enterocolitica* を接種した400ml 全血から調製した RC-MAP を2分割し、一方はそのまま RC-MAP、他方は分離24時間後にフィルター濾過して LPRC-MAP とした。そして接種菌数とその増殖態度およびフィルターによる除菌効果について検討した。

菌量0.1CFU/ml から4.4CFU/ml を接種して調製した RC-MAP (小量接種群) からは、保存42日後も菌は観察されず、献血者血液中の白血球による貪食と殺菌作用により排除されたものと推測された。78CFU/ml から82CFU/ml の中量接種群では、保存14日目に菌の増殖が観察され、その後対数増殖により保存42日目には $5.3 \sim 6.8 \times 10^8$ CFU/ml に達した。菌量198CFU/ml から220 CFU/ml の大量接種群では、保存7日後の4検体中2検体に菌が観察され、その後は全検体とも対数増殖期に入り 2.6×10^8 CFU/ml から 1.4×10^9 CFU/ml にまで増殖した。

分離24時間後に白血球除去フィルターで調製した LPRC-MAP は、菌の接種量に関係なく保存42日目において菌は観察されず、フィルター処理により白血球と共に *Y. enterocolitica* は除去されたと推測された。保存後の白血球は機能低下が早く、

本実験で行ったように分離後少なくとも24時間以内にフィルター処理することが *Y. enterocolitica* の除去に有効であることが示唆された。

本稿の要旨は第41回日本輸血学会総会(東京)、1993年において発表した。

謝辞：本研究を行うにあたり、ご指導、ご協力下さいました東京都立駒込病院臨床検査科：飯田暢子先生、正司房先生、東京都立衛生研究所：金子誠二先生、国立公衆衛生院：丸山 務先生に心から感謝いたします。

文 献

- 1) CCBC. Recommendation to FDA pblood products advisory committee on the prevention of *Yersinia enterocolitica* transfusion-associated toxemia. CCBA: May 9, 1991.
- 2) Tipple, M.A., et al.: Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. Transfusion, 30: 207-213, 1990.
- 3) Stbbs, J.R., et al.: Fatal *Yersinia enterocolitica* (Serotype 0:3, 27) sepsis after blood transfusion. Vox Sang, 61: 18-23, 1991.
- 4) Jacobs, J., et al.: *Yersinia enterocolitica* in donor blood: A case report and review.
- 5) Asakawa, Y., et al.: Two community outbreaks of human infection with *Yersinia enterocolitica*. J. Hyg., 71: 715-723, 1973.
- 6) Zen-Yoji, H., et al.: An outbreak of enteritis due to *Yersinia enterocolitica* occurring at a junior high school. Jpn. J. Microbiol., 17: 220-222, 1973.
- 7) Zen-yoji, H., et al.: *Yersinia enterocolitica*; multifaceted human pathogen. Edited by Botton, E.J., CRC Press, Inc., 1980.
- 8) 清水 勝, 他: 新しい赤血球 (MAP) 添加による長期保存濃厚赤血球の安全性ならびに有効性についての多施設共同臨床評価。臨床血液, 33: 148-156, 1992.
- 9) Högman, C.F., et al.: The role of white cell in the transmission of *Yersinia enterocolitica* in blood components. Transfusion, 32: 654-657, 1992.
- 10) Kim, D.M., et al.: Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with cell-reduction filters. Transfusion, 32: 658-662, 1992.
- 11) Wenz, B., et al.: Prevention of growth of *Yersinia enterocolitica* in blood by polyester fiber filtration. Transfusion, 32: 663-666, 1992.
- 12) Buchholz, D.H., et al.: Removal of *Yersinia enterocolitica* from AS-1 red cells. Transfusion,

- 32: 667—672, 1992.
- 13) 福島 博, 丸山 務, 他: エルシニア感染症およびエルシニアの生態. 日獣会誌, 42: 829—840, 1989.
- 14) 日本赤十字社血液事業部・技術部門血液センター業務標準, 1992.
- 15) Högman, C.F., et al.: White cell protect donor blood against bacterial contamination. Transfusion, 31: 620—626, 1991.
- 16) 宮本正樹, 他: 顆粒球保存条件の検討(II) buffy coat 保存に及ぼす抗凝固剤(CPD VS ACD)と温度(22°C VS 4°C)の影響. 日輸血会誌, 30: 465—470, 1984.
- 17) Portnoy, D.A., et al.: Role of a plasmid in the pathogenicity of *Yersinia* species. Curr Top. Microbiol. Immunol., 118: 29—51, 1985.
- 18) 中島良平, 他: *Yersinia* 属とマウス好中球の相互作用: 細胞内増殖における Vwa プラスミドの重要性. 日本細菌学雑誌, 43 (1), 1988.
- 19) Kim, D.M., et al.: Visual identification of bacterially contaminated red cells. Transfusion, 32: 221—225, 1992.
- 20) 細菌製剤協会編・生物学的製剤基準, 145—150, 1985.
-