—【症 例】————Case Report —

酵素法のみで反応が見られた mimicking 抗Sの3例

猪股真喜子¹⁾ 山口 千鶴¹⁾ 奥津 美穂²⁾ 奥村 亘³⁾ 富樫 ルミ⁴⁾ 長沼 良子³⁾ 沼澤ひろみ³⁾ 渡會 通官⁴⁾ 安田 広康²⁾ 北澤 淳一¹⁾²⁾

間接抗グロブリン法陰性で酵素法のみで反応し、抗Sと同定された3症例を経験し、mimicking 抗Sと証明したので報告する。

S抗原は酵素で破壊され通常は酵素法では検出できないため、同種抗Sではなく mimicking 抗Sを疑い精査した. 同種抗SであればS抗原陽性血球のみで吸着されS抗原陰性血球では吸着されないが、 mimicking 抗SであればS抗原陽性血球と陰性血球の両方で吸着されるため、証明方法として、抗体の吸着試験を実施した. 結果は、3 症例とも両方の血球で吸着されたことから mimicking 抗Sと証明された. 今回提示した3 例のうち、1 症例は輸血を受けず、1 症例でS抗原陰性血 20 単位が輸血されたが溶血性輸血副作用は見られなかった. また他の1 症例は妊婦であったが、妊娠経過中に抗体価の上昇は見られず、新生児溶血性疾患も認めなかった.

キーワード: 不規則抗体, mimicking 抗 S, mimicking 抗体

はじめに

Landsteiner の法則によって規則的に出現する抗 A・ 抗B以外の赤血球抗体を「不規則抗体」とよび、37℃ で反応して溶血性輸血反応(hemolytic transfusion reaction, HTR) や新生児溶血性疾患 (hemolytic disease of the fetus and newborn, HDFN) の原因となる不規 則抗体を「臨床的意義のある抗体」という1)~6). 輸血前 に行う不規則抗体検査は、「輸血療法の実施に関する指 針」では37℃で反応する臨床的意義のある抗体を検出 するために間接抗グロブリン法(Indirect antiglobulin test, IAT) を必須とし、その他に、生理食塩水法 (生 食法)や酵素法などを組み合わせて実施することが望 ましいとされている^{1)~7)}. Issit らは. 酵素法のみで検出 される特異抗体の臨床的意義について報告しており, 10,000 例の受血者のうち 35 例に特異抗体を認め, その うち19名が不適合輸血を受け1例に遅延型溶血性輸血 副 作 用 (delayed hemolytic transfusion reaction, DHTR) を発症したと報告した8.

Mimicking 抗体は自然抗体として Funderberg らにより 初めて報告され⁹, その後, Rh 抗体を中心に, 自己 抗体または同種抗体としてさまざまな血液型に対する 抗体が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾. 血清学的な反応のみで臨床

的意義は少ないと考えられる¹¹⁾が,なかには delayed serologic transfusion reaction (DSTR) (mimicking 抗 S)¹²⁾や自己免疫性溶血性貧血(AIHA) (mimicking 抗 c+mimicking 抗 E)の報告¹³⁾もあり,輸血時の血液製剤の選択には注意を要する.Mimicking 抗体を証明するためには抗原陽性血球と抗原陰性血球による吸着試験が必要である¹⁰⁾.

今回、酵素法のみで反応し、抗Sと判定した不規則 抗体の3症例を経験し、mimicking 抗Sを証明したの で報告する。

症 例

症例 1:70 代男性. 主訴は貧血. 現病歴は,前医にてパーキンソン病の入院治療中に骨髄異形成症候群(MDS)を発症し,病勢進行に伴い, K病院内科に入院した. 入院約 10 カ月前に,前医にて不規則抗体陰性(IAT,ブロメリン(シスメックス,神戸)法),交差試験適合の照射保存前白血球除去赤血球製剤(Ir-RCC-LR)4単位の輸血歴があった. 第14入院病日(初回輸血から11 カ月)に輸血が必要となり,不規則抗体検査と交差適合試験を行った.

症例 2:60 代男性. 胃のもたれ, 逆流を主訴に近医

〔受付日:2009年7月2日, 受理日:2010年2月19日〕

¹⁾ 黒石市国民健康保険黒石病院輸血療法管理室

²⁾ 福島県立医科大学医学部付属病院輸血・移植免疫部

³⁾ 山形県立中央病院輸血部

⁴⁾ 独立行政法人山形県·酒田市病院機構日本海総合病院検査部

を受診して胃癌と診断され Y 病院内科に紹介された. 腹腔鏡検査等でスキルス胃癌 (Stage IIIb) と診断された. 輸血歴なし. このとき不規則抗体スクリーニング検査を行い, 陰性であったが, 外来通院で化学療法を行い, 初回検査から 3 カ月後, 手術目的で入院し, 術前の不規則抗体検査を行った.

症例 3:30 代,0 妊0 産で N 病院受診の妊婦. 輸血 歴なし.妊娠 13 週に不規則抗体検査を行った.

方 法

1. 血液型検査

ABO 式血液型は輸血検査の実際改訂第3版[®]に従って施行した. Ss 血液型をはじめ、その他の血液型は各試薬の添付文書に従って施行した.

2. 不規則抗体検査

- 1) スクリーニング検査として, 症例 1 はカラム法 (オリンパス, 東京) による IAT (LISS-IAT), ブロメリン (オリンパス, 東京) 法を, 症例 2・3 はカラム法 (オーソ, 東京) による LISS-IAT, フィシン(オーソ, 東京) 2 段法 (以下, フィシン法) を行った.
- 2) スクリーニング検査が陽性の場合,パネル血球を用いて,症例 1 はカラム法による LISS-IAT, ブロメリン法,症例 $2\cdot 3$ は試験管法によるポリエチレン・グリコール添加 (PEG) -IAT, フィシン法を行った. さらに,症例 1 はカラム法でパパイン(オリンパス,東京)法,症例 1, 2, 3 は試験管による生食法, PEG-IAT,アルブミン (Alb) 法, Alb-IAT, フィシン-IAT のいずれかを行った.
- 3. 直接抗グロブリン試験 (DAT) は輸血検査の実際 改訂第3版[®]に従って施行した.

4. 吸着試験

- 1) 市販パネル血球をプールしS抗原陽性 (S+) 血球とS抗原陰性 (S-) 血球の各生理食塩水浮遊液を作成. 酵素処理血球は、血球に等量の酵素を加え、37℃で15分反応後、生食で5回洗浄して作成した. 得られたS+酵素処理、S-酵素処理、S-酵素処理、S-酵素未処理、S-酵素・処理の各血球を、以下の吸着操作に用いた.
- 2) 各血球にそれぞれ等量の患者血清を混和し37℃1時間加温し吸着操作を行った. 吸着後は遠心し上清を分離した. 症例3では患者自己血球による吸着操作も実施した.
- 3) 吸着後の血清で、3種の SS 血球に対するフィシン 法での反応性を確認した、症例 1 では SS 血球に対する 吸着操作も実施した.
- 4) 対照として、IAT 陽性、酵素法陰性の真の同種抗 S症例の血清を酵素処理 S+血球で吸着した上清を用い、 それぞれ 3 種類の SS 血球、ss 血球で PEG-IAT を実施 した.

5. 免疫グロブリンクラスの同定

症例 2 では、患者血漿に 0.02M DTT を 9:1 に混和し、37℃ 30 分反応させて DTT 処理血清を作成、症例 3 では患者血漿および臍帯血血漿に 0.01M DTT を等量 混和し、 37℃ 15 分加温して DTT 処理血漿を作成し、免疫グロブリンクラスを判定した.

結 果

症例 1: 血液型は,A 型,CcDEe であった.輸血前検体がなく,下記輸血 18 日後の検体を用いた血液型検査では部分凝集がみられ, $M^{mf}N^{mf}$ S^{mf} s,Le(a-b-), P_1^{mf} ,kk,Kp(a-b+),Fy(a+b-), $Jk(a^{mf}b+)$, $Xg(a^{mf})$, $Lu(a^{mf})$, $Di(a^{mf})$ であった.不規則抗体検査の結果(Table 1)は,LISS-IAT は陰性,ブロメリン法で抗 S(抗体価 1 倍).DAT は陰性,DTT 処理判定不可.吸着後はフィシン法で陰性となった(Table 2).4週間に S 抗原陰性 (S-) Ir-RCC-LR-2 を 10 本輸血したが,輸血後に溶血性輸血副作用は認めなかった.

症例 2: 血液型は A 型, CCDee, MNSs, Le(a+b-), $P_1(-)$, kk, Fy(a+b-), Jk(a+b-), Di(a-) で あった. 不規則抗体検査の結果(Table 1) は, PEG-IAT は陰性, フィシン法で抗 S (抗体価 4 倍) であった. 吸着後はフィシン法で陰性~弱陽性となった(Table 2). また, 患者自己血球で吸着後の上清は, SS 血球と反応した(Table 2). DTT 処理により IgM 型と判定した. 経過中, 輸血は行われなかった.

症例3:血液型はO型, CcDEe, MNss, kk, Le(a+ b-), $P_1(-)$, Fy (a+b-), Jk (a+b+), Di (a-)であり,臍帯血の血液型はO型,CCDee, MNss, kk, Le (a-b-), $P_1(-)$, Fy (a+b-), Jk (a+b+), Di (a-) であった. 不規則抗体検査の結果 (Table 1) は、PEG-IAT は陰性、フィシン法で抗S(抗体価8 倍) であった、妊娠経過中の抗体価は、13週:8倍、 33 週:8倍,36週:4倍,38週:8倍であった.吸着 後はフィシン法で陰性~弱陽性となった(Table 2). DTT 処理により、IgG型と判定した. 自然分娩にて出産し、 輸血は行われなかった. 臍帯血からは、フィシン法の みで反応する抗Sを同定した. DAT, 解離試験は陰性 であった。臍帯血の吸着後はフィシン法で陰性~弱陽 性となった(Table 2). 臍帯血の抗 S も DTT 処理によ り, IgG 型抗体と判定した. HDFN はみられなかった. 吸着操作後に解離試験を試みたが、いずれの症例で も抗体は検出できなかった.

対照とした真の同種抗 S 症例の検体では、酵素処理 S+血球で吸着後の上清が、PEG-IAT で SS 血球 3 本が 陽性、ss 血球 3 本が陰性であった.

RBC number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	AC
Case 1	S antigen	0	+	0	0	+	+	0	0	0	+	0	
	s antigen	+	+	+	+	+	0	+	+	+	0	+	
	LISS-IAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bromelin	0	$_{\mathrm{W}}$ +	0	0	$_{\mathrm{W}}+$	1+	0	0	0	$_{\mathrm{W}}+$	0	0
Case 2	S antigen	0	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	
	s antigen	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	0	
	PEG-IAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ficin	0	0	0	1+	0	0	1+	0	2+	0	2+	0
Case 3	S antigen	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	+	
	s antigen	0	+	+	0	+	+	+	0	+	+	+	
	PEG-IAT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ficin	0	2+w	0	2+	0	0	0	2+	0	2+w	2+w	0

Table 1 Reactivity of patient plasma with various RBCs.

RBC: red blood cell, AC: auto-control, LISS-IAT: indirect anti-globulin test using low-ionic-strength solution as an enhancement medium, PEG-IAT: IAT using polyethylene glycol as an enhancement medium

Table 2 Reactivity of patient plasma with SS or ss RBCs after adsorption	on.
--	-----

Patient			Case 1						Case 2			Case 3		
adsorption RBCs	reaction RBCs	SS1	SS2	SS3	SS									
Enzyme-treated	S+ S-	-	-	-	-	-	_	-	-	- ±	±	-	± -	- ±
Enzyme-untreated	S+ S-	– nt	- nt	- nt	- nt	- nt	– nt	-	-	-	± ±	± ±	w + ±	± w+
Enzyme-treated Enzyme-untreated	autologous autologous	nt nt	nt nt	nt nt	nt nt	nt nt	nt nt	2+ 2+	2+ 2+	2+ 2+	nt nt	nt nt	nt nt	nt nt

Adsorption treatment was done twice in case 1 and three times in cases 2 and 3; cord blood was examined in case 3. RBCs: red blood cells, CB: cord blood of case 3, nt: not tested

考 察

輸血実施前の不規則抗体検査では、臨床的意義のある不規則抗体の検出感度を上げる目的で酵素法やPEG 法などが用いられる¹⁴.

今回提示した症例1はIATでは反応が見られず酵素 法のみで反応が見られた. 生食法, Alb 法, Alb-IAT 法, LISS-IAT, PEG-IAT では陰性, 酵素法ではブロメ リン法、フィシン1段法、フィシン2段法、パパイン 法のいずれの方法でも陽性であった. 臨床的意義は不 明であったため、さらに検索を行った.症例1は、初 回輸血(S抗原不明)から10カ月が経過し、S-赤血球 製剤のみを輸血した後に実施した血液型検査でSmfであっ たことから、もともとS抗原を保有していた可能性が 高く, また症例2はS抗原を保有していたため, 自己 抗体も考えた. しかし, 抗Sの特異性を認めたものの, S抗原は酵素で破壊され酵素法では検出されないことか ら, 自己抗Sや同種抗Sは懐疑的であった. そこで mimicking 抗体の可能性を考えて, 吸着試験を行った. 検査 に当たっては、酵素法のみで検出されたために、吸着 するためのS+,S-血球を酵素処理・未処理に分けた.

真の同種抗Sは酵素未処理のS+血球でなければ吸着されないが、提示症例は、酵素処理、酵素未処理のS+血球及びS-血球のすべてで吸着が確認された. 抗体価の違いにより、吸着操作の回数は増やす必要があると考えられた. 以上の結果より、提示症例の抗体は同種抗Sではなく mimicking 抗Sと考えられた.

免疫グロブリンクラスに関しては、Issitt らは mimicking 抗体では Rh 抗原に対する IgG型が多いと報告した 11 . 提示症例はいずれも IAT 陰性であったため検出された mimicking 抗体は IgM 型と推測し、DTT 処理により鑑別を試みた. 症例 1 は抗体価が低く判別できなかったが、症例 2 は IgM 型で、症例 3 は母・臍帯血ともに IgG型であった. 今回検出した mimicking 抗 S には IgG型も存在することがわかり、輸血副作用ばかりではなく HDFN がおきる可能性も考えられた. 解離試験では抗体を証明できず、また臨床的意義を推測する目的で、血球貪食アッセイも検討したが、検体が不足しており実施できなかった.

提示症例では mimicking 抗体検出以前に, 共通した 背景因子を有していた. すなわち, 症例1では不規則 抗体検査陰性で輸血した11カ月後に mimicking 抗体が検出されたが、この間に血液悪性疾患への罹患があった.症例2では不規則抗体検査は陰性であった約3カ月後に mimicking 抗体を検出した.この間には輸血はなかったが化学療法が行われていた.症例3では妊娠というイベントがあったが、妊娠以前の mimicking 抗体陰性は確認されておらず、いつから陽性であったかは不明であった.いずれの症例も何らかの免疫変調を起こす可能性がある基礎疾患¹⁵⁾¹⁶⁾を有し、これらのイベントが mimicking 抗体出現に関与した可能性も否定できない.しかし、症例3は輸血歴の無い初産婦で、母も児もS抗原を有しておらず、自然抗体である可能性が高く、その産生機序についても興味深い.

Mimicking 抗体陽性の場合, 輸血用血液の選択につ いて、Dwyer らの報告はあるが、確立した手順は示さ れていない100.一般的に不規則抗体陽性者へはその不規 則抗体に対応する抗原陰性血を輸血するが、特異性を 示す自己抗体陽性者ではその自己抗体に対応する抗原 陰性血液を用いて、かえって同種抗体産生を誘導する 危険性があり,血液製剤の選択には注意が必要である1017). その自己抗体は臨床的に溶血症状を起こさないので. 患者と同じ血液型を輸血することを推奨する考え方も ある1017. 症例1では輸血に際して, 患者自身がS抗原 を保有していた可能性があるが、日本人における SS は約1%で、患者の表現型はSsと予想され同種抗S を産生するとは考えにくかったこと、またブロメリン 法の交差適合試験においてS+血液では不適合と判定さ れる可能性があったことから, S-血を選択した. 輸血 後には溶血反応をはじめとする輸血副作用や新たな不 規則抗体の出現も認めなかった.

酵素法で用いられるブロメリンやフィシン、パパイ ン等の酵素は赤血球膜上の N-アセチルノイラミン酸で あるシアル糖蛋白を分解遊離し、赤血球膜上のシアル 酸を減少、除去する、これにより、赤血球のゼータ電 位が低下し血球間の距離が縮まり、IgG 抗体であっても 赤血球抗原と架橋することで凝集として観察可能とな ることがある $^{6)18)19)}$. しかし、MNSs、 Duffy、 Xg 等の抗 原は酵素により破壊されるため、これらの抗原に対す る不規則抗体は酵素法では検出されない60180190. すなわち. グリコフォリンに存在する MNSs 抗原は、酵素により グリコフォリンが破壊されるために、酵素処理後には 抗原自体が赤血球膜上に存在しない200. つまり今回検出 した mimicking 抗 S は真の同種抗 S が認識する S 抗原 を認識しているわけではなく、酵素により処理された 赤血球膜上の何らかの epitope を認識して²⁰⁾あたかも抗 Sのように判定されたので、S-血球でも反応が見られ たと考えられる.

酵素法では、臨床的意義のない抗体を検出すること

もあり^{®18}, 検査の経費, 時間, 労力の面を考慮して, 合理的な検査を実施すべきであるとの観点から, 不規 則抗体スクリーニングにおいて酵素法が省略される傾 向になっている²¹⁾. 今回経験した症例と同様に, 酵素処 理により抗原が存在しないS抗原に対する抗体と同定 された場合は, mimicking 抗体である可能性が高く, 生 体内で不利益をもたらす真の抗原抗体反応ではないと 考えられ, それ以上の検索は不要と考えられる.

しかし、酵素法は重篤な副作用が見られる Rh 系抗体の反応を増強すると言われる⁶¹⁸⁾¹⁹⁾. 実際, 我々は以前, 一次免疫反応による DHTR で抗 C, 抗 e(IgM 型抗体)を酵素法で最も早期に検出でき, 後に IAT で検出可能となった例を経験した²²⁾. 輸血後の不規則抗体検査で, 酵素法により Rh 系抗体が検出された場合には, それが真の同種抗体である可能性があり, 注意深い経過観察が必要である. つまり, 酵素法で特異的な抗体が検出された場合には, IAT も含めて慎重に判断・対処する必要があると考えられる.

まとめ

不規則抗体検査において酵素法のみで反応する抗Sと同定された3例を経験し、mimicking抗Sであることを証明したので報告した。

文 献

- 1) 内川 誠:赤血球型に関する検査,編者 遠山 博,柴 田洋一,前田平生,輸血学 改訂第3版,2004,377—427.
- 2) 高橋俊二: 不規則抗体の検査. 藤田勝治編, 輸血検査のすべて. Medical Technology, 31:1503—1512, 2003.
- 3) 日本輪血学会会告 VIII 赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドラインについて. 日輪会誌, 49:398—402,2003.
- 4) 山本恵子: 不規則抗体, 編者 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会, スタンダード輸血検査テキスト, 医歯薬出版, 東京, 1999, 50—60.
- 5) 高橋直美, 國友由紀子, 山本恵子: 不規則抗体と検査法, 編者 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会, スタンダード輸血検査テキスト第2版, 医師薬出版, 東京, 2007, 78—84.
- 6) 輸血検査標準化部会:日本臨床衛生検査技師会ライブラリー XII, 輸血検査の実際 改訂第3版,日本臨床衛生検査技師会,東京,2002
- 7) 厚生労働省編:輸血療法の実施に関する指針・血液製剤 の使用指針(改訂版),血液製剤使用にあたって,,じ ほう,東京,2005,1—22.
- Issitt PD, Coombs MR, Bredehoeft SJ, et al: Lack of clinical significance of "enzyme-only" red cell alloantibodies. Transfusion, 33: 284—293, 1993.

- 9) Funderberg HH, Rosenfield RE, Wasserman LR: Unusual Specificity of auto-antibody in auto-immune hemolytic disease. J. Mt. Sinai Hosp., 25: 324, 1958.
- Dwyer DM, Clapper A, Heintz M, et al: A red blood cell autoantibody with mimicking anti-E specificity. Transfusion, 44: 1287—1292, 2004.
- Issitt PD, Zellner DC, Rolish SD, et al: Autoantibodies mimicking alloantibodies. Transfusion, 17: 531—538, 1977
- 12) Puig N, Carbonell F, Soler MA, et al: Mimicking Anti-S Simulating a Delayed Transfusion Reaction. Vox Sang, 53: 173—174, 1987.
- 13) Hsieh HY, Moroney D, Naumann D, et al: Warm autoimmune hemolytic anemia with mimicking anti-c and anti-E specificities. Immunohematology, 18: 19—22, 2002.
- 14) 山口富子、安田広康、佐藤久美子、他: 不規則性抗体スクリーニングにおけるボリエチレングリコール間接抗グロブリン試験の評価:プロスペクティブ研究. 日輸会誌、45:462—465, 1999.
- 15) 大戸 斉, 前原光江: 輪血, 妊娠と赤血球抗体. 検査と 技術, 31:530-531,2003.

- 16) 大戸 斉:新生児溶血性疾患と母児免疫,編者 遠山博,柴田洋一,前田平生,輸血学 改訂第3版,2004,512—526.
- 17) 安田広康, 奥津美穂, 川畑絹代, 他:自己抗体と同種抗体を保有する患者への赤血球輸血:主要な同種抗原を適合させた赤血球の選択と輸血効果の検討.日輸細治会誌,53:613—618,2007.
- 18) 鈴木由美: 不規則抗体の検出, 編者 認定輸血検査技師 制度協議会カリキュラム委員会, スタンダード輸血検査 テキスト, 医歯薬出版, 東京, 1999, 102—103.
- 19) 奥田 誠:交差適合試験. 藤田勝治編. Medical Technology, 35:917—918, 2007.
- 20) Issit PD, Tregellas WM, Lee C, et al: An antibody that recognized a determinant common to S and s-bearing sialoglycoproteins. Transfusion, 22: 174—179, 1982.
- 21) 菊池正美,安田広康,奥津美穂,他:酵素法を省略した 不規則抗体スクリーニング検査.日輪細治会誌,53:385— 386,2007.
- 22) 北澤淳一, 猪股真喜子, 鎌田 (山口) 千鶴, 他: 一次免 疫応答により産生されたと考えられる遅発性溶血性輸血 副作用の1 症例. 日輸会誌, 51:594—600,2005.

THREE CASES OF MIMICKING ANTI-S DETECTED BY ENZYME METHODS

Makiko Inomata¹⁾, Chizuru Yamaguchi¹⁾, Miho Okutu²⁾, Wataru Okumura³⁾, Rumi Togashi⁴⁾, Yoshiko Naganuma³⁾, Hiromi Numazawa³⁾, Michiyoshi Watarai⁴⁾, Hiroyasu Yasuda²⁾ and Junichi Kitazawa¹⁾²⁾

Abstract:

Three patients were encountered in whom anti-S-like irregular antibody was identified by the enzyme method, but not by the indirect anti-globulin test.

Epitopes of S antigen in glycophorin are destroyed by the enzyme, and hence anti-S cannot react with enzymetreated red blood cells (RBCs). We considered that the anti-S-like antibodies detected by this method can mimic alloantibodies and therefore conducted further analyses. The mimicking anti-S were adsorbed by both S-antigen-positive RBCs and S-antigen-negative RBCs, while allo-anti-S were only adsorbed by S-antigen-positive RBCs. As the antibodies analyzed in this study were adsorbed by both S + RBCs and S - RBCs, we designated them mimicking anti-S. Among the three patients studied, one had no history of transfusion, another had received twenty units of S - RBCs without hemolytic reaction, while the third was a pregnant woman with no evidence or symptoms of neonatal hemolytic disorders.

Keywords:

irregular antibody, mimicking anti-S, mimicking antibody

©2010 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Journal Web Site: http://www.jstmct.or.jp/jstmct/

¹⁾Division of Blood Transfusion, Kuroishi General Hospital

²⁾Department of Transfusion Medicine and Transplantation Immunology, Fukushima Medical School of Medicine

³⁾Division of Blood Transfusion, Yamagata Prefectural Central Hospital

⁴⁾Division of Blood Transfusion, Yamagata Prefectural and Sakata Municipal Hospital Organization Nihonkai General Hospital