

低温保存から 10℃ または 28℃ に曝露された赤血球製剤の品質

内藤 祐¹⁾ 秋野 光明²⁾³⁾ 柴 雅之⁴⁾ 藤原 満博¹⁾ 有澤 史倫¹⁾
 遠藤 正浩¹⁾³⁾ 本間 稚広¹⁾ 山本 哲⁵⁾ 池田 久實⁵⁾ 紀野 修一¹⁾
 牟禮 一秀¹⁾ 高本 滋¹⁾

日本において、赤血球製剤 (RBC) は、2~6℃ で保存しなければならない。しかし、RBC は、製品出荷や輸血検査等で一時的に保存温度の範囲外に曝露される場合がある。本検討では、保存温度の範囲外に曝露された照射赤血球液-LR「日赤」(Ir-RBC-LR) の品質を調べた。

Ir-RBC-LR が、保存 9 日目あるいは 16 日目に 10℃ で 24 時間曝露され、再び 4℃ 保存された場合、溶血率は 10℃ 曝露による影響をみとめず、保存 28 日目まで 0.3% 以下であった。ATP 濃度は、保存 28 日目で 3.5μmol/gHb 以上を維持した。Ir-RBC-LR が、保存 10 日目に 28℃ で 3 時間曝露あるいは保存 10 および 14 日目に 1 時間曝露され、再び 4℃ 保存された場合、溶血率は保存 28 日目まで 0.2% 以下であった。ATP 濃度は、4℃ 保存群および 28℃ 保存群何れも、保存 28 日目で 3.0μmol/gHb 以上を維持した。

以上の結果から、Ir-RBC-LR は、10℃ 曝露が 24 時間、28℃ 曝露が 3 時間あるいは 1 時間 2 回までであれば、赤血球の品質に与える影響は少ないと考えられた。

キーワード：赤血球濃厚液、保存温度、赤血球品質、30 分ルール

はじめに

赤血球製剤 (RBC) の保存温度は、品質維持や細菌増殖抑制のため、各国 1 または 2~6℃ と規定されている (Table 1)^{1)~5)}。例外として、イギリスは、保管機器の故障等によって RBC が保存温度から逸脱した時、その温度が 1~10℃ で 5 時間以内、1 回のみであれば、製品の出荷をみとめている。また、RBC の輸送温度は、欧州と米国では上限を 10℃ と規定している。

米国²⁾、カナダ³⁾ およびオーストラリア⁶⁾ では、医療機関内で、輸血のために出荷された RBC が 30 分以上冷蔵されていなかった場合、その製剤は在庫に戻してはならないとしている。これは、“30 分ルール”として知られ、Pick らは、室温で赤血球の viability を維持するには、30 分を超えてはならないと結論した⁷⁾。しかし、この検討では、全血液が用いられており、現在の RBC と同一ではない。さらに、RBC の品質や細菌増殖に関する結果も示されていない。近年、“30 分ルール”は、現代の輸血療法には合致しないとして、その妥当性に

ついて検証されている^{8)~17)}。

一方、本邦では、欧米と同様、RBC を管理外の温度に置く限界は 30 分とされているが¹⁸⁾、RBC が保存温度の管理外に曝露された時、赤血球の品質に与える影響を検証した報告は少ない。そこで、RBC が保存温度の管理外に曝露された時の赤血球品質への影響を 2 条件の温度で検討した。1 つは、保管機器の故障や海外で実用されている輸送温度を想定し、Ir-RBC-LR の有効期間内前期 (保存 9 日目) と後期 (保存 16 日目) に 10℃ で曝露した。もう 1 つは、医療機関において輸血検査等で保冷库から出庫された場合を想定し、同様に有効期間中期 (保存 10 および 14 日目) に室温 (28℃) に曝露した。

材料および方法

検討 1. Ir-RBC-LR 相当模擬血液の内部温度測定

1 または 2 単位の Ir-RBC-LR に相当する模擬血液は、ACD-A 液 (カーミパック ACD-A 液, Kawasumi Labo-

1) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター
 2) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
 3) 日本赤十字社血液事業本部
 4) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
 5) 北海道赤十字血液センター
 [受付日：2017 年 6 月 5 日, 受理日：2017 年 8 月 5 日]

Table 1 Regulation temperatures during storage and transportation of red blood cell products in countries including Japan

	Storage	Transportation
Japan ^{a)}	2 to 6°C	2 to 6°C * ¹⁾
USA ^{b)}	1 to 6°C	≤10°C * ²⁾
Canada ^{c)}	1 to 6°C	≤10°C, 24 hr
Europe ^{d)}	2 to 6°C * ³⁾	≤10°C, 24 hr UK ^{e)} : ≤10°C, 12 hr

^{a)} Minimum Requirements for Biological Products

^{b)} American Association of Blood Banks. Standards for blood banks and transfusion services 29th edition

^{c)} Canadian Blood Services. Clinical guide to transfusion, Chapter 2: Blood Components.

^{d)} Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 18th edition

^{e)} Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom. 8th ed. London

*¹⁾ Components are transported in validated shipping containers at 2 to 6°C.

*²⁾ The transportation is not time-bound.

*³⁾ In the UK, exceptionally, it is allowed that the core temperature may extend from 1 to 10°C, providing that this deviation has happened on one occasion only, and that the duration is no longer than five hours.

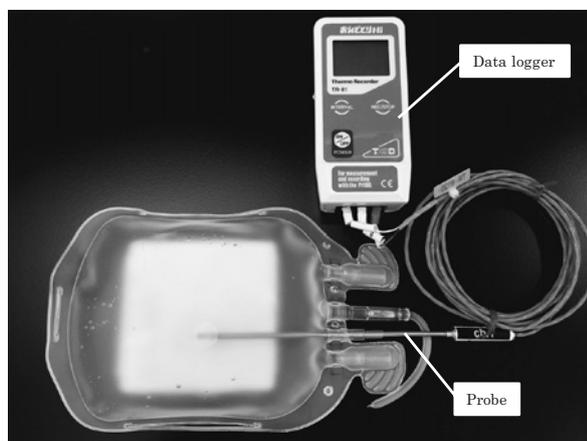


Fig. 1 Temperature measurements

The core temperature was measured by inserting the probe of the data logger into the approximate center of the bag.

ratories, Inc.)を血液分離バッグ(200ml : KBP-200C, 400ml : KBP-400C, Kawasumi Laboratories, Inc.)に約130ml (ACD-A-1)または約280ml (ACD-A-2)添加して作製した。模擬血液バッグには、温度データロガー(おんどとり TR-81, T&D Corporation)のセンサ(TR-8120, T&D Corporation)を取り付けた(Fig. 1)。ACD-A-1およびACD-A-2は、2~6°Cで冷蔵後、10°Cまたは28°Cに設定されたインキュベーター(CN-25C, Mitsubishi Electric Engineering Co., Ltd.)に静置した。模擬血液の内部温度は、5分間隔で5時間測定した。温度測定は各6回行った。

検討 2. Ir-RBC-LR の品質変化

1. Ir-RBC-LR の 10°C 曝露

試験には採血後3日目のABO同型Ir-RBC-LR2(採血後2日目に放射線照射)を2バッグ用意し、血液分

離バッグ(KBP-1000C, Kawasumi Laboratories, Inc.)にプールおよび混和した。プールしたIr-RBC-LRは、血液分離バッグ(KBP-200C, Kawasumi Laboratories, Inc.)に4分割し、1単位相当(約130ml)となるように調整した(Fig. 2(a))。4°C保存のIr-RBC-LRを10°Cに曝露し、再度4°Cに戻して保存した影響をみるため、4バッグのうち2バッグは、それぞれ保存9日目(unit 2)または保存16日目(unit 4)に10°Cで24時間曝露し、再度4°Cで保存した。残りの2バッグ(unit 1および3)は、それぞれunit 2および4の対照とし、継続して4°Cで保存した。Unit 1および2の検体は、保存3, 9, 10, 16, 21および28日目に採取した。Unit 3および4の検体は、保存3, 9, 16, 17, 21および28日目に採取した。10°C曝露の検討は同プロトコールで6回実施した。

2. Ir-RBC-LR の 28°C 曝露

試験には採血後3日目のABO同型Ir-RBC-LR2(採血後1または2日目に放射線照射)を3バッグ用意し、血液分離バッグ(KBP-1000C, Kawasumi Laboratories, Inc.)にプールおよび混和した。プールしたIr-RBC-LRは、血液分離バッグ(KBP-200C, Kawasumi Laboratories, Inc.)に6分割し、1単位相当(約130ml)となるように調整した(Fig. 2(b))。4°C保存のIr-RBC-LRを28°Cに曝露し、再度4°Cに戻して保存した影響をみるために、6バッグのうち4バッグは保存10日目に28°Cでそれぞれ30分(unit 2)、1時間(unit 3)、2時間(unit 4)および3時間(unit 5)曝露し、再度4°Cに保存した。1バッグは保存10日目および14日目に28°Cでそれぞれ1時間曝露した(unit 6)。1バッグは対照とし、継続して4°Cで保存した(unit 1)。検体は、保存3, 7, 10, 14, 21および28日目に採取した。28°C曝露の検討は同プロトコールで6回実施した。

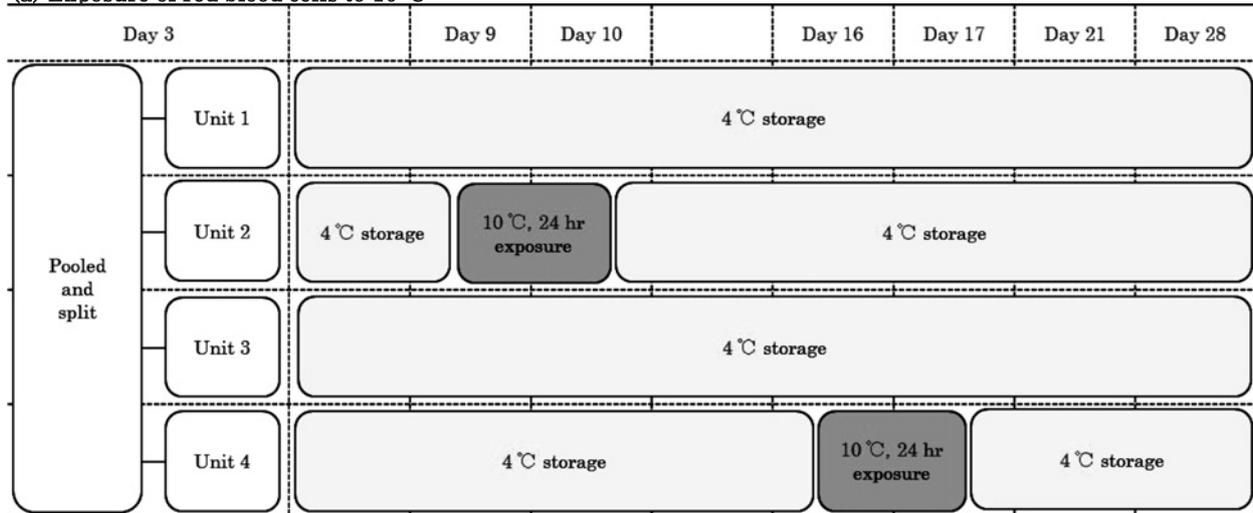
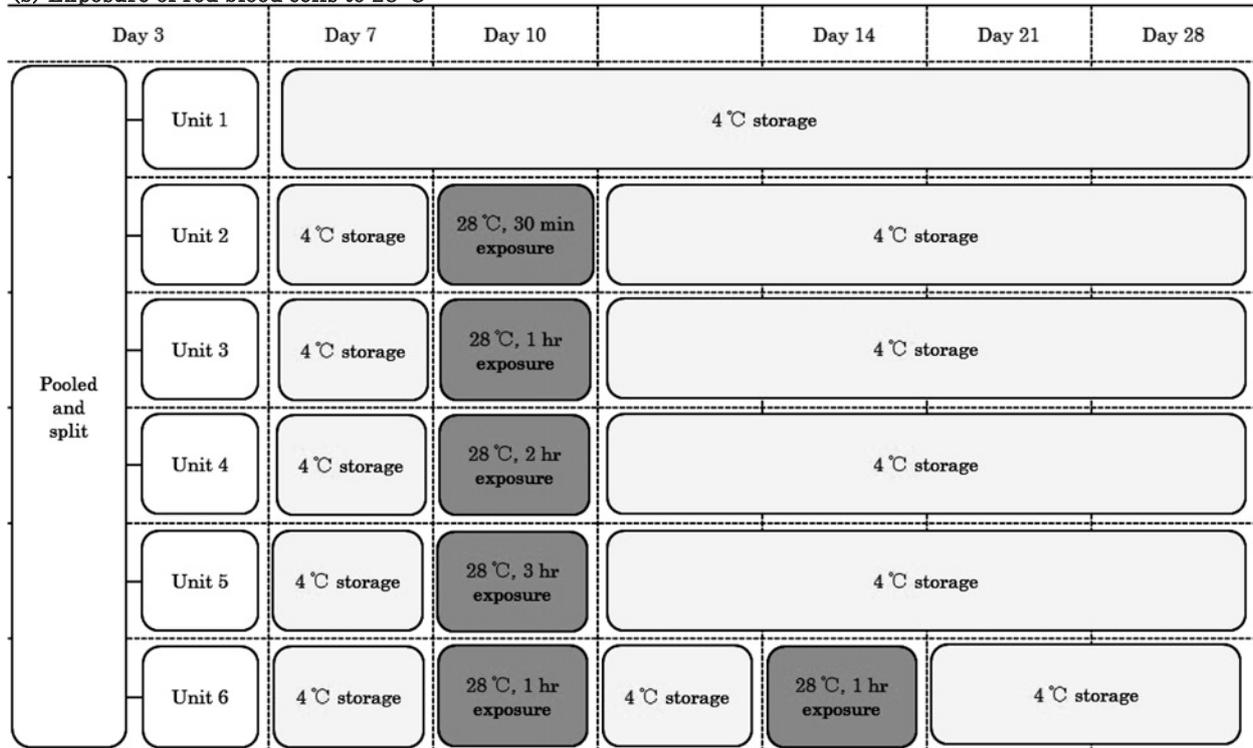
(a) Exposure of red blood cells to 10 °C**(b) Exposure of red blood cells to 28 °C**

Fig. 2 Experimental design

(a) Two units of red blood cell components from 400 ml of whole blood donation were pooled and split into 4 units (130 ml/unit) 3 days after the donation and stored at 4°C. Units #1 and #3 were negative controls for #2 and #4, respectively. Units #2 and #4 were exposed to 10°C for 24 hours on days 9 and 16, respectively. Samples were taken on days 3, 9, 10, 16, 21 and 28 from units #1 and #2. From units #3 and #4, samples were taken on days 3, 9, 16, 17, 21 and 28 for analyses of red blood cell quality.

(b) Three units of red blood cell components from 400 ml of whole blood donation were pooled and split into 6 units (130 ml/unit) 3 days after the donation and stored at 4°C. Unit #1 was a negative control. Units #2, #3, #4 and #5 were exposed to 28°C for 30 min, 1 hour, 2 hours and 3 hours on day 10, respectively. Unit #6 was exposed to 28°C for 1 hour on days 10 and 14. Samples were taken on days 3, 7, 10, 14, 21 and 28 for analyses of red blood cell quality.

3. 各種パラメーターの測定

pH は、ガラス電極法または全自動血液ガス・電解質分析装置 (cobas b 221, Roche Diagnostics K. K.) によって測定した。アデノシン-5'-三リン酸 (ATP) 濃度は、

除蛋白処理後の抽出物を検体として、生物発光法で測定した。2,3-ジホスホグリセリン (2,3-DPG) 濃度は、2,3-DPG テスト「RD」(Roche Diagnostics K. K.) を用いて酵素法で測定した。

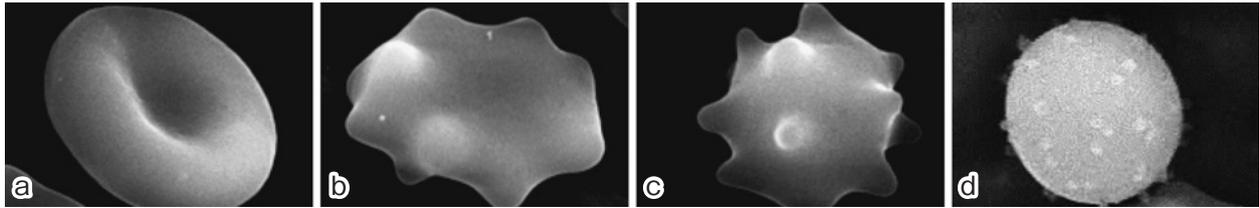


Fig. 3 Morphology of red blood cells

Individual cells in (a)–(d) show the various stages of morphological change that red blood cells undergo during storage, named discocyte, echinocyte I, echinocyte II and spherocyte, respectively. The morphology score of a total of one hundred red blood cells was calculated by multiplying the number of discocytes by 3, echinocyte Is by 2, echinocyte IIs by 1 and spherocytes by 0 and then adding them together.

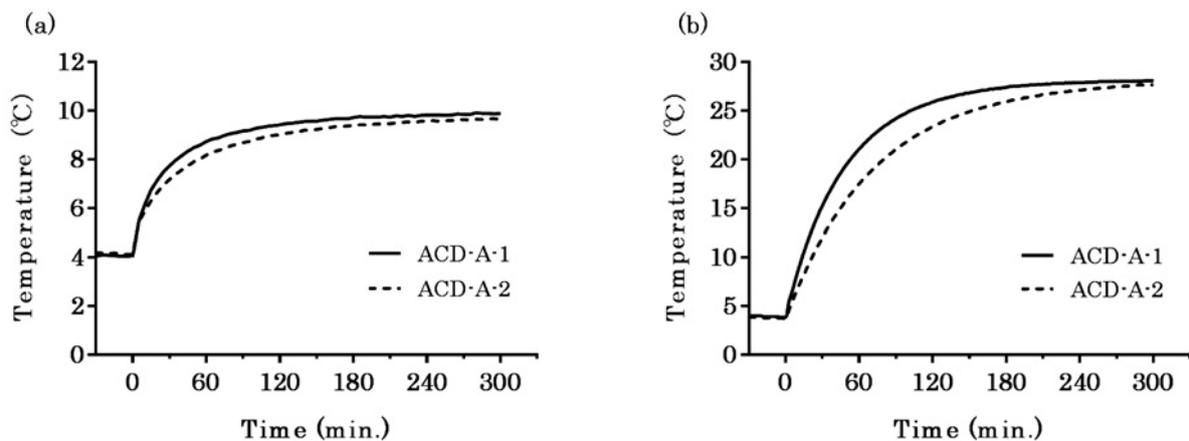


Fig. 4 Temperature profiles

ACD-A-1 and -2 corresponding to Ir-RBC-LR-1 and -2, respectively, were been exposed to 10°C (a) or 28°C (b) for 300 min. Data are represented as mean, n=6.

Ir-RBC-LRの一部は、遠心(3,000 rpm, 10分, 4°C)し、上清採取後、再度、同条件で遠心し、採取した上清を検体とした。上清中のヘモグロビン(Hb)濃度はLeuco crystal violet法で測定し、溶血率を算出した¹⁹⁾。赤血球形態は、赤血球をグルタルアルデヒドで固定後、走査型電子顕微鏡(JCM-5700, JEOL Ltd.)または微分干渉顕微鏡(BX53DIC, Olympus Corporation)によって観察した。Morphology scoreは、discocyteを3, echinocyte Iを2, echinocyte IIを1およびspherocyteを0とし、100個当たりの合計値で表した(Fig. 3)²⁰⁾。

4. 統計

Ir-RBC-LRの10°C曝露検討は、4°C保存群とpaired t-testを用いて比較し、危険率(P)5%未満を有意とした。Ir-RBC-LRの28°C曝露検討は、4°C保存と他条件の比較について、Repeated Measures ANOVAで検定後、Dunnett's testを用い、危険率(P)5%未満を有意とした。統計処理にはGraphPad Prism(Version 6.0, GraphPad Software, Inc., USA)を用いた。

結 果

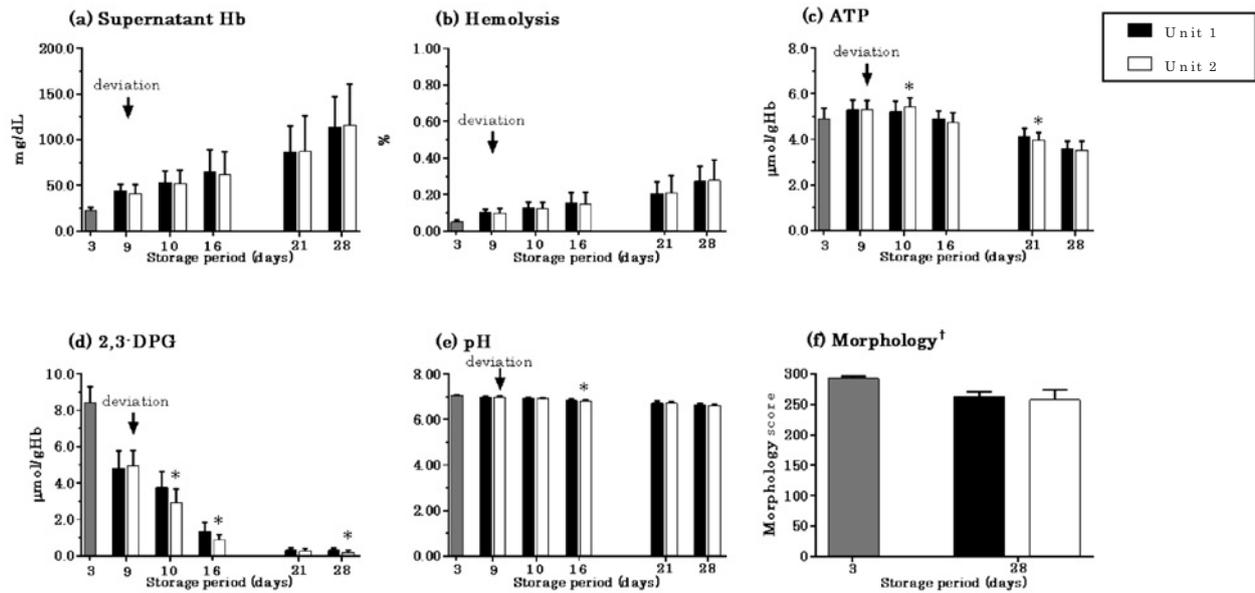
1. 模擬血液の内部温度

Ir-RBC-LRが10°Cまたは28°Cに曝露された時の内部温度変化について、模擬血液を用いて調べた。模擬血液が10°Cに曝露された時(Fig. 4(a)), ACD-A-1は30分で $7.7 \pm 1.2^\circ\text{C}$ 、60分で $8.7 \pm 0.9^\circ\text{C}$ となった。ACD-A-2は30分で $7.3 \pm 1.2^\circ\text{C}$ 、60分で $8.2 \pm 1.1^\circ\text{C}$ となった。同様に、模擬血液が28°Cに曝露された時(Fig. 4(b)), 1単位は30分で $15.2 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 、60分で $21.1 \pm 0.2^\circ\text{C}$ となった。2単位は30分で $12.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 、60分で $17.5 \pm 0.1^\circ\text{C}$ となった。

2. Ir-RBC-LRの10°C曝露

Ir-RBC-LRを10°Cに曝露し、再び4°Cに戻して保存した時の品質変化を調べた。保存9日目に10°Cで24時間曝露した時(Fig. 5(a)), 上清Hb濃度および溶血率は、保存10日目において、unit 1(対照)と2の間に有意差をみとめなかった。unit 2のATP濃度は、保存21日目において保存3日目の値($4.8 \pm 0.5 \mu\text{mol/gHb}$)の80%以上を維持した。2,3-DPG濃度は、unit 2が保存10日目以降、unit 1に比較し低値であったが、保存21

(a) Exposure of red blood cells to 10 °C on Day 9



(b) Exposure of red blood cells to 10 °C on Day 16

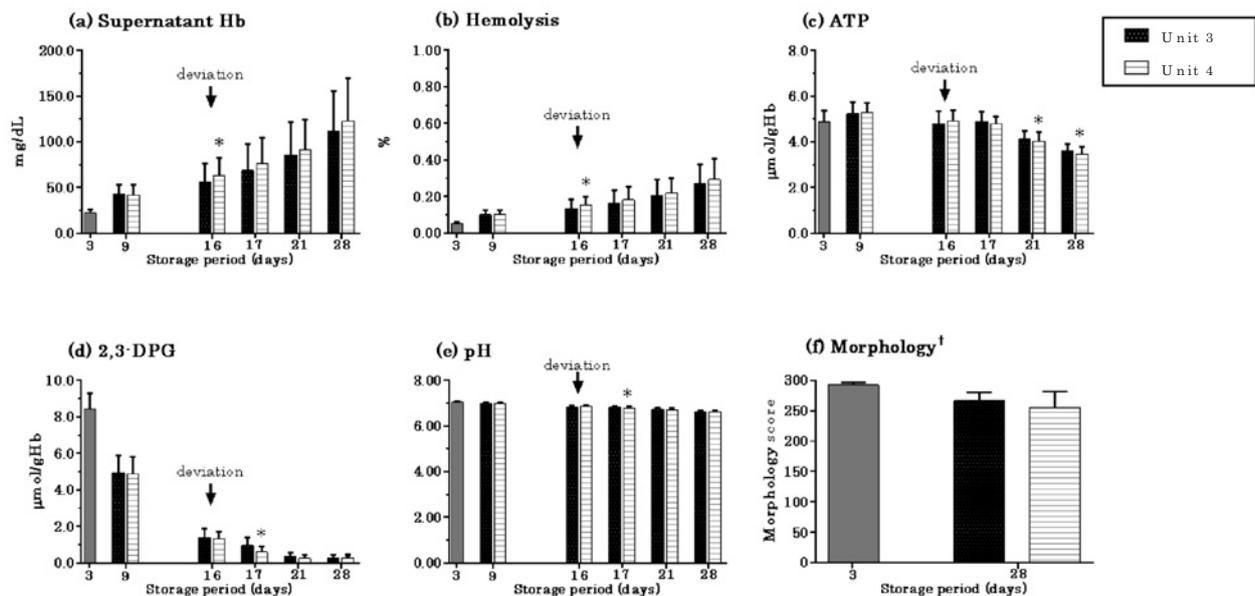


Fig. 5 Levels of *in vitro* parameters of Ir-RBC-LR after exposure to 10°C for 24 hr: supernatant Hb (a), hemolysis (b), ATP (c), 2,3-DPG (d), pH (e), and morphology (f).

Data are represented as mean \pm standard deviation, $n=6$. †: $n=4$.

*Comparison of *in vitro* parameter levels between control and treated units with paired t-test at each point. Significance was set at $p<0.05$.

日目および28日目では共に $1.0\mu\text{mol/gHb}$ 以下となった。pHは、10°C曝露後、保存10、21および28日目において、unit 1とunit 2の間に有意差をみとめなかった。Morphology scoreは、unit 2が保存28日目において 258 ± 17 であり、unit 1と有意差をみとめなかった。

一方、保存16日目に10°Cで24時間曝露した時(Fig.

5 (b)), 2,3-DPG濃度は、unit 4が保存17日目以降、unit 3(対照)に比較し低値であったが、共に $1.0\mu\text{mol/gHb}$ 以下であった。上清Hb濃度、溶血率、ATP濃度、pHおよびMorphology scoreは、10°C曝露後、顕著な変化がみられなかった。

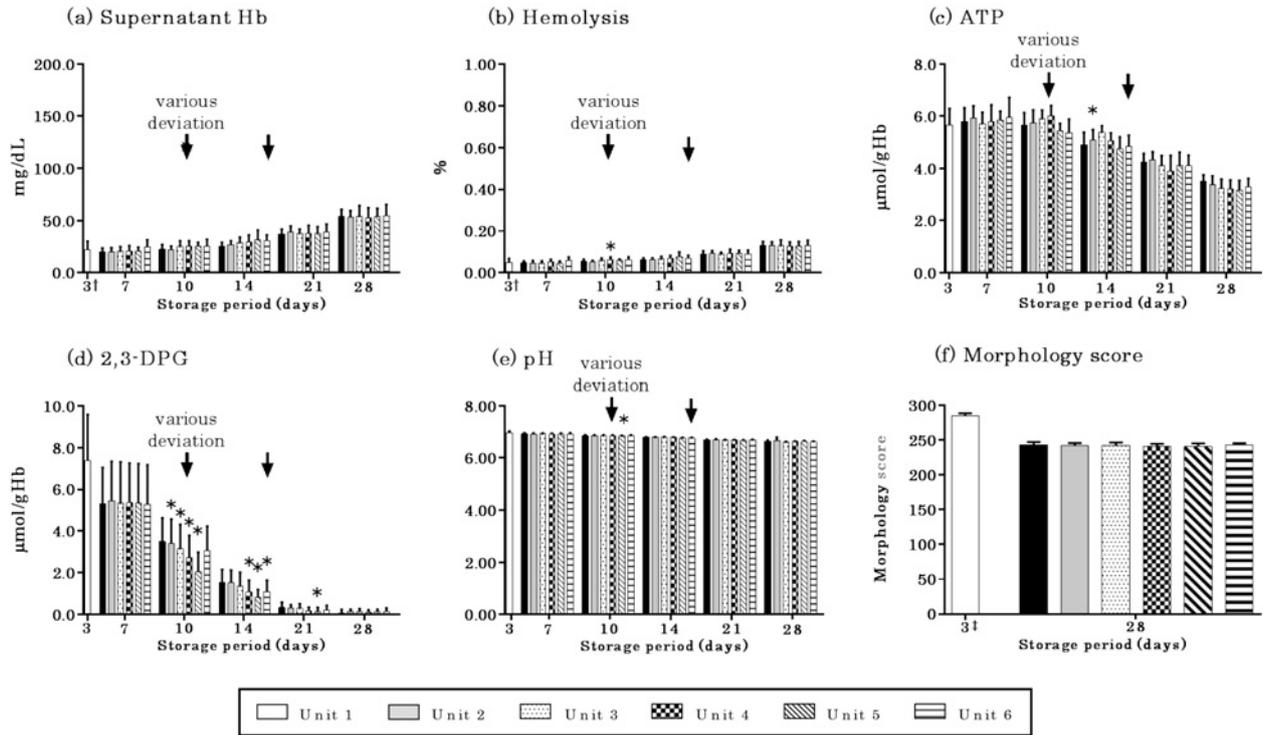


Fig. 6 Levels of *in vitro* parameters of Ir-RBC-LR after exposure to 28°C for specified periods: supernatant Hb (a), hemolysis (b), ATP (c), 2,3-DPG (d), pH (e), and morphology (f).

Data are represented as mean ± standard deviation, n=6. †: n=5. ‡: n=4.

*Comparison of *in vitro* parameter levels between control and treated units with Dunnett's test at each point. Significance was set at p<0.05.

3. Ir-RBC-LR の 28°C 曝露

Ir-RBC-LR を 28°C に曝露し、再び 4°C に戻して保存した時の品質変化を調べた (Fig. 6). 上清 Hb 濃度は、保存 10 日目および 14 日目において、unit 1 (対照) がそれぞれ 22.8 ± 4.3, 25.8 ± 3.3 mg/dl であり、各 28°C 曝露群との間に有意差をみとめなかった。溶血率は、保存 28 日目までいずれの群も 0.2% 以下であった。ATP 濃度は、28°C 曝露後、著しい変化をみとめなかった。また、unit 1 は、保存 21 日目および 28 日目において、それぞれ 4.3 ± 0.3, 3.5 ± 0.2 μmol/gHb となり、各 28°C 曝露群との間に有意差をみとめなかった。2,3-DPG 濃度は、保存 10 日目において、unit 2, 3, 4 および 5 が、それぞれ 3.4 ± 1.2, 3.2 ± 1.2, 2.7 ± 1.1 および 2.1 ± 0.9 μmol/gHb となり、28°C に曝露された時間が長い程低値となった。pH は、28°C 曝露による著しい変化をみとめなかった。Morphology score は、unit 1 が保存 28 日目において 243 ± 4 であり、各 28°C 曝露群との間に有意差をみとめなかった。

考 察

本検討では、Ir-RBC-LR が保存温度の範囲外に一定時間曝露された時、その温度と経過時間が赤血球品質に与える影響を検討した。

Ir-RBC-LR が保存 9 日目または 16 日目に、10°C で 24 時間曝露後、4°C に再保存された場合、赤血球の溶血、ATP 濃度および赤血球形態には大きな影響を与えないと考えられた (Fig. 5)。RBC の 13°C、24 時間曝露を 5 回繰り返す際の品質について検討した報告¹⁶⁾は、我々の検討に比べて、曝露した温度は高く、回数も多いが、RBC の品質低下はなかった。

海外のガイドライン²⁾³⁾⁶⁾では、RBC において、“30 分ルール”が提唱されている。本邦では、RBC を手術室等で 30 分以上手元に置く場合、2~6°C で保存することとされる¹⁸⁾。“30 分ルール”は、Pick ら⁷⁾の報告が嚆矢とされるが、この研究では全血液が用いられており、赤血球の品質や細菌増殖に関する検討はされていない。本検討では、RBC が保冷库から取り出され、室温に曝露された時を想定して、血液バッグ内部温度および赤血球品質を調べた。なお、室温は、夏季エアコン冷房政府推奨設定温度²¹⁾である 28°C とした。

Ir-RBC-LR の代用とした ACD-A-2 (約 280ml) および ACD-A-1 (約 130ml) を 28°C に曝露した時、血液バッグ内部温度は、30 分でそれぞれ 12.0 ± 0.1°C および 15.2 ± 0.2°C となった (Fig. 4)。RBC (約 300ml) を室温に曝露した時、30 分後の温度は 11.6°C ~ 11.8°C であったとの報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾。Ir-RBC-LR は全血液から血漿の大

部分を取り除き、赤血球保存液が添加され、また、内部温度変化は Ir-RBC-LR の容量によっても異なるため、Pick らが全血液を用いて検討し、提唱した 30 分ルールは、現代に合致しないと思われる。

Ir-RBC-LR が保存 10 日目あるいは保存 10 日目と 14 日目に 28°C で曝露した時の赤血球品質については、Ir-RBC-LR を 28°C で 3 時間曝露した場合、あるいは 28°C で 1 時間曝露を 2 回繰り返した場合でも、赤血球の溶血率は保存 28 日目まで欧州基準 (0.8% 以下)²²⁾を満たしており、ATP 濃度は保存 28 日目まで容認レベル (2.3 μmol/gHb)²³⁾以上を維持した。Morphology score は 4°C 保存群と各 28°C 曝露群との間に有意差はなかった。2,3-DPG 濃度は、28°C 曝露の時間が長くなるほど低値となったが、2,3-DPG レベルは輸血後に回復するとされる²⁴⁾。以上のことから、Ir-RBC-LR が 28°C で 3 時間曝露あるいは 28°C で 1 時間曝露を 2 回繰り返すのであれば、品質への影響は少ないと考えられた (Fig. 6)。Thomas ら¹²⁾も、RBC を 30°C で 60 分間、3 回 (保存 15、17 および 21 日目)曝露したが、溶血率は 4°C 保存に比べて有意な上昇がみられず、保存 28 日目の ATP 濃度は容認レベル以上であったと報告している。

本検討では放射線照射の RBC を用いたが、日本赤十字社は放射線未照射の RBC も供給している。未照射 RBC の低温保存における品質変化は、上清カリウム濃度を除き、照射 RBC と同等である²⁵⁾ことから、本検討結果は未照射 RBC にも適用可能と思われた。

RBC の温度上昇に起因する細菌増殖も重要な問題である。赤血球製剤は細菌に汚染された場合、菌種や菌濃度にも因るが、著しい溶血や血液バッグ全体が黒色化する等の外観変化が観察される²⁶⁾。今回、少なくとも検討に使用した Ir-RBC-LR は、いずれも保存 28 日目まで、色調や外観に異常はみられなかった。Ramirez-Arcos ら¹³⁾は、RBC に好冷性細菌を接種し、室温で 30 分間 6 回、または 60 分間 3 回曝露した。その結果、細菌増殖やエンドトキシン産生は、4°C 保存と差がなかったことを示し、“30 分ルール”から 60 分への延長が妥当であるとした。Dumani ら¹¹⁾は、米国食品医薬品局が、2007 年から 2011 年の間に、細菌汚染された RBC を原因とする死亡事例はないと報告している²⁷⁾ことから、“30 分ルール”は 60 分に延長しても細菌汚染事故は増加しないだろうと述べている。また、RBC の細菌汚染は、献血者スクリーニング、採血時皮膚消毒、初流血除去および白血球除去等の適用によっても減少すると述べている。本邦においても、初流血除去、保存前白血球除去導入後、RBC で細菌感染が特定された例はないことから²⁸⁾、RBC を室温で 60 分曝露しても、細菌汚染事故の発生リスクは低いと考えられる。2016 年 6 月、英国は、RBC が 6 時間冷蔵されていること、3 回以上保

管温度外に曝露されていないことを条件に、“30 分ルール”を 60 分に変更した²⁹⁾。また、カナダでは、60 分へ延長することを検証するため、数種の菌種を用いた研究が行われている¹⁵⁾。

以上、保存温度管理外に曝露された RBC について、10°C、24 時間以内であれば、赤血球品質には影響が少なく、安全に使用可能であると言える。また、この条件は欧州²²⁾の RBC 輸送条件と同様であることから、本邦における RBC の輸送にも適用可能と考えられた。28°C で 3 時間あるいは 28°C で 1 時間が 2 回以内の曝露の時、赤血球品質に及ぼす影響は少なく、近年報告されている“30 分ルール”延長に関する検討も考慮すると、少なくとも 28°C で 60 分以内での室温曝露であれば、安全に使用可能と考えられた。本検討結果は赤血球輸血の安全性確保のみならず、不適切な保管による廃棄が減少することが期待でき、献血血液の有効利用にも寄与すると考える。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

本論文の内容の一部は、第 65 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2017, 千葉)において発表した。

文 献

- 1) 生物学的製剤基準：厚生労働省告示第 192 号, 2015.
- 2) American Association of Blood Banks: Standards for blood banks and transfusion services 29th edition, American Association of Blood Banks, Bethesda (MD), 2014.
- 3) Kraegel J, ed: CSA (Canadian Standards Association) Z 902-10 blood and blood components. Standard 10.10.5, Canadian Standards Association, Mississauga (ON), 2010.
- 4) Chapter 4: Principles of blood component processing. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 18th edition, Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2015, 85—114.
- 5) Guidelines for the blood transfusion services in the United Kingdom, 8th edition, The Stationary Office, London, 2013.
- 6) The ANZSBT Clinical Practice Improvement Committee (CPIC), the Australian Specialist Practitioners of Transfusion (AUS SPOT), Royal College of Nursing Australia (RCNA): Australian and New Zealand Guidelines for the Administration of Blood Products, 2nd edn, 2011, Guideline 5.5.1 (“30-minute rule for red cells”).
- 7) Pick P, Fabijanic J: Temperature changes in donor blood under different storage conditions. *Transfusion*, 11: 213—215, 1971.

- 8) Brunskill S, Thomas S, Whitmore E, et al: What is the maximum time that a unit of red blood cells can be safely left out of controlled temperature storage? *Transfus Med Rev*, 26: 209—223, 2012.
- 9) Thomas S, Hancock V, Cardigan R: Repeated short-term warming of red blood cell concentrates has minimal effect on their quality. *Vox Sang*, 103: 113—121, 2012.
- 10) Reiter U, Reiter G, Wagner T, et al: Four-dimensional temperature distributions in red blood cells withdrawn from storage and exposed to ambient temperature: a magnetic resonance thermometry study. *Transfusion*, 53: 167—173, 2013.
- 11) Dumani D, Goldfinger D, Ziman A: Is the 30-minute rule still applicable in the 21st century? *Transfusion*, 53: 1150—1152, 2013.
- 12) Thomas S, Hancock V, Cardigan R: The 30 minute rule for red blood cells: in vitro quality assessment after repeated exposure to 30 degrees C. *Transfusion*, 53: 1169—1177, 2013.
- 13) Ramirez-Arcos S, Perkins H, Kou Y, et al: Bacterial growth in red blood cell units exposed to uncontrolled temperatures: challenging the 30-minute rule. *Vox Sang*, 105: 100—107, 2013.
- 14) Ramirez-Arcos S, Mastronardi C, Perkins H, et al: Evaluating the 4-hour and 30-minute rules: effects of room temperature exposure on red blood cell quality and bacterial growth. *Transfusion*, 53: 851—859, 2013.
- 15) de Grandmont MJ, Ducas E, Girard M, et al: Quality and safety of red blood cells stored in two additive solutions subjected to multiple room temperature. *Vox Sang*, 107: 239—246, 2014.
- 16) Wagner T, Pabst MA, Leitinger G, et al: Impact of constant storage temperatures and multiple warming cycles on the quality of stored red blood cells. *Vox Sang*, 106: 45—54, 2014.
- 17) Gulliksson H, Nordahl-Kallman AS: Effect of transient warming of red blood cells for up to 24 h: in vitro characteristics in CPD/saline-adenine-glucose-mannitol environment. *Vox Sang*, 106: 61—67, 2014.
- 18) 輸血療法の実施に関する指針：厚生労働省医薬食品局血液対策課, 2014.
- 19) Sowemimo-Coker SO: Red blood cell hemolysis during processing. *Transfus Med Rev*, 16: 46—60, 2002.
- 20) 柴 雅之, 村 徹, 増山哲也, 他：MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験. *日本輸血学会雑誌*, 37: 404—410, 1991.
- 21) 政府広報オンライン：室温 28℃ で快適に！クールビズの提案. <http://www.gov-online.go.jp/useful/article/201106/3.html> (2017 年 3 月現在).
- 22) Chapter 5: Component monographs. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 18th edition, Council of Europe Publishing, Strasbourg, 2015, 217—342.
- 23) Heaton WA: Evaluation of posttransfusion recovery and survival of transfused red cells. *Transfus Med Rev*, 6: 153—169, 1992.
- 24) Heaton A, Keegan T, Holme S: In vivo regeneration of red cell 2,3-diphosphoglycerate following transfusion of DPG-depleted AS-1, AS-3 and CPDA-1 red cells. *Br J Haematol*, 71: 131—136, 1989.
- 25) 日本赤十字社医薬品情報：製品情報. <http://www.jrc.or.jp/mr/product/list/> (2017 年 7 月現在).
- 26) 名雲英人, 佐竹正博：輸血用血液製剤の細菌汚染の現状と対策. *日本輸血細胞治療学会誌*, 60: 3—11, 2014.
- 27) US Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: Annual summary for fiscal year 2011. 2011. [cited 2013 Feb 11]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm302847.htm>
- 28) 日本赤十字社医薬品情報：輸血の副作用. <http://www.jrc.or.jp/mr/reaction/infection/bacterium/> (2017 年 3 月現在).
- 29) Joint UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee (JPAC): Deviations from 4 °C temperature storage for red cells: effect on viability and bacterial growth. <http://www.transfusionguidelines.org/document-library/general-documents> (Accessed March 1, 2017).

QUALITY OF RED BLOOD CELLS SUBJECTED TO 10°C OR 28°C EXPOSURES

Yu Naito¹⁾, Mitsuaki Akino²⁾³⁾, Masayuki Shiba⁴⁾, Mitsuhiro Fujihara¹⁾, Fuminori Arisawa¹⁾,
Masahiro Endo¹⁾³⁾, Chihiro Homma¹⁾, Tetsu Yamamoto⁵⁾, Hisami Ikeda⁵⁾, Shuichi Kino¹⁾,
Kazuhide Mure¹⁾ and Shigeru Takamoto¹⁾

¹⁾Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

²⁾Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center

³⁾Japanese Red Cross Blood Service Headquarters

⁴⁾Japanese Red Cross Blood Service Headquarters Central Blood Institute

⁵⁾Hokkaido Red Cross Blood Center

Abstract:

In Japan, red blood cell (RBC) products are routinely stored at 2-6°C. However, RBC products may be temporarily exposed to temperatures outside of these storage temperatures when they are issued or tested for transfusion. In this study, we investigated the effect of exposure to temperatures outside of the storage temperatures on the quality of irradiated red blood cells-leukocytes reduced, Nisseki (Ir-RBC-LR).

When Ir-RBC-LR were exposed to 10°C for 24 hours on day 9 or 16 and returned to 4°C storage, hemolysis remained under 0.3% up to day 28. ATP levels of the test units were maintained above 3.5 µmol/gHb up to day 28.

Hemolysis of test units that were exposed to 28°C for 3 hours on day 10 or 1 hour on days 10 and 14 was lower than 0.2% up to day 28. ATP levels of both control and test units on day 28 were higher than 3.0 µmol/gHb.

These results suggest that there is no impact on the *in vitro* RBC quality after exposure to 10°C for 24 hours or 28°C for 3 hours.

Keywords:

Red blood cell concentrate, Storage temperature, Red blood cell quality, 30-minute rule