

令和 6 年 4 月 1 日

「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 VI」

日本輸血・細胞治療学会安全委員会

玉井佳子 大谷慎一 阿南昌弘 阿部 真 生田克哉 川畑絹代
北澤淳一 紀野修一 島 京子 杉本達哉 中山享之 浜口 功
藤 理沙 柳沢 龍 米村雄士 加藤栄史

見出し項目一覧

【 1 】 はじめに

【 2 】 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VI

－ガイドライン要旨－

－ガイドライン本文－

「 1 」 輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

(1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)

(2) 免疫不全状態

(3) HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件

(4) 発症リスクの高い輸血用血液

3. 輸血後GVHD発症後の対策

(1) 確定診断

(2) 治療法

「 2 」 輸血後GVHD予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての同種血輸血に際しての血液に対する放射線照射

2. 緊急輸血時の対応

3. 院内採血輸血の回避

4. 自己血輸血の推進

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「 3 」 輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液
 - (1) 放射線照射の適応
 - (2) 放射線照射の対象となる輸血用血液の種類
2. 放射線照射線量
 - (1) 予防に必要な照射線量
 - (2) 諸外国に於ける放射線照射線量の表現
 - (3) 我が国に於ける放射線照射線量の表現
3. 放射線照射済み血液の扱い (表1、表2、表3)
 - (1) 血液上清カリウム濃度の変化
 - (2) 血液細胞成分の変化

【3】 血液照射装置管理マニュアル

「1」 血液製剤照射装置の概要と特性

1. γ 線源
2. X線源

「2」 装置の保守管理

1. γ 線血液製剤照射装置
2. X線血液製剤照射装置

「3」 線量測定および線量分布測定

1. γ 線源装置
2. X線源装置

「4」 照射済みの確認手段

1. アルカリハライド結晶式
2. 写真フィルム感光式

【4】 我が国に於ける対策の経緯 (表4)

【5】 今後の課題

「1」 輸血用血液に対する放射線照射の安全性

- 1 . 血液細胞の発癌性
- 2 . 血液細胞中ウイルスの突然変異
- 3 . 輸血効果に対する影響
- 4 . カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

< 主な変更部分 >

【 1 】 はじめに

文言を整理し、ガイドライン V を参考文献 7) とした。日本赤十字社は令和 5 (2023) 年 3 月 13 日採血分から人赤血球液 (赤血球液-LR「日赤」; RBC-LR、照射赤血球液-LR「日赤」; Ir-RBC-LR) の有効期間を採血後 28 日間に変更したことにかかるカリウム値等の情報追加を主目的としてガイドラインを改訂した。

【 2 】 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 VI

「 2 」 輸血後 GVHD 予防の基本方針

4 . 自己血輸血の推進

現在の「輸血療法の実施に関する指針」平成 17 年 9 月 (令和 2 年 3 月一部改正) に準じて、自己血輸血を「優先する」→「考慮する」に変更した。

5 . 輸血後 GVHD 予防のための院内体制の整備

日本赤十字社の血液事業年度報から、現在の赤血球製剤の照射率と血小板製剤の照射率を追記した。

「 3 」 輸血後 GVHD 予防のための放射線照射

3 . 放射線照射済みの血液の扱い

(1) 血清上清カリウム濃度の変化

日本赤十字社資料より、表 1 , 2 を差し替えた。

赤血球内のカリウム濃度を 140mEq→130mEqに変更した。

提示例文を修正した。

【 4 】 これまでの我が国に於ける対策の経緯

文言を整理し、ガイドライン VI 改訂理由を明記した。

【 5 】 今後の課題

「 1 」 輸血用血液に対する放射線照射の安全性

4 . カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

特に令和 5 年 3 月 13 日採血分から赤血球製剤の有効期限が採血後 28 日間に延長されたことから、輸血に関連した高カリウム血症に関する健康被害には注視する必要性があることを追記した。

【 1 】 はじめに

輸血後GVHD（graft versus host disease:移植片対宿主病）は、救命困難で重篤な輸血合併症であり、我が国に於いても少なからず発症していることの確認から、本学会に於いて平成4年1月1日「輸血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を作成して公表し¹⁾、適宜改訂が行われた²⁻⁵⁾。平成10年6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造許可が承認されて供給が開始されたが、平成19（2007）年および平成20（2008）年の輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明した。この事実を受けて、厚生労働省が、輸血後GVHD予防対策の強化を含む「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂を行った（平成21年2月）⁶⁾ことを受けて、新鮮凍結血漿を除く全ての同種血輸血について放射線照射による予防を推進するべく、輸血後GVHD予防対策徹底に向けてガイドラインを改訂した（ガイドラインV）⁷⁾。

このたび、日本赤十字社は令和5（2023）年3月13日採血分から人赤血球液（赤血球液-LR「日赤」；RBC-LR、照射赤血球液-LR「日赤」；Ir-RBC-LR）の有効期間を採血後21日間から採血後28日間に変更した。これに伴い、放射線照射済みのカリウム値の推移等の情報追加を含め、ガイドラインを改訂したので公表する。

【 2 】 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VI

「 1 」 輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

重篤な輸血合併症であり、有効な治療法はない。

発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿っている。

発症予防が唯一の対策である。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

(1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)

(2) 免疫不全状態

(3) その他

血縁者 (親子、兄弟) からの血液は、HLA一方向適合になる可能性が高い。

「 2 」 輸血後GVHD予防の基本方針

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての輸血に際しての同種血血液に対する放射線照射

2. 緊急輸血時の対応

3. 院内採血輸血の回避

4. 自己血輸血の推進

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制整備

「 3 」 輸血後GVHD予防のための放射線照射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と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製剤にリスクがあり、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以上 - 50Gy以下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（新生児・低出生体重児、腎不全患者、急速大量輸血等）。

－ ガイドライン本文 －

「1」輸血後GVHDの病態と原因

1. 輸血後GVHDの病態

輸血後GVHDは、輸血用血液中に含まれる供血者のリンパ球が排除されず、むしろ患者のHLA抗原を認識し、急速に増殖して、患者の体組織を攻撃、傷害することによって起きる病態である⁸⁻⁹⁾。以前は、免疫不全の患者にのみ発症すると考えられていたが¹⁰⁾、原病に免疫不全のない患者でも、HLA一方向適合（HLA one-way match：「1」2.（1）参照）を主要な条件として発症することが明らかになっている¹¹⁻¹⁵⁾。

典型的な輸血後GVHDは、輸血を受けてから1 - 2週間の後に発熱・紅斑が出現し、肝障害・下痢・下血等の症状が続き、最終的には骨髓無形成・汎血球減少症、さらには多臓器不全を呈し、輸血から1カ月以内にほとんどの症例が致死的な経過をたどる、非常に重

篤な輸血合併症である⁹⁾。治療法は未だ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

2. 輸血後GVHDの原因と危険因子

輸血後GVHDを発症する場合の、供血者由来リンパ球が患者体内で生存増殖して患者を傷害する原因や因子としては、以下が考えられている。しかし、輸血に際して、これらの危険因子を予め除外することは困難である。

(1) HLA一方向適合 (HLA one-way match)

HLA一方向適合とは、患者が供血者を認識する方向ではHLAが適合しているが、供血者が患者を認識する方向では不適合である条件が重なった場合を称している。この条件では、患者は供血者のリンパ球は拒絶しないが、供血者リンパ球は患者リンパ球や組織を認識して増殖し、患者が死に至るまで傷害する¹⁶⁻¹⁷⁾。

① 非血縁者間におけるHLA一方向適合

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⁹⁾。通常と同種血輸血に於いて、HLAの組合せを事前に検査することは、困難である。

② 血縁者間のHLA一方向適合

血縁者間輸血では、同一HLAを共有していることが多く、HLAの一方向適合になる可能性が高いので、特に危険である。

(2) 免疫不全状態

免疫機能が低下している患者では、HLA一方向の存在と関わりな

く供血者リンパ球を排除できないために、輸血後GVHDを発症しやすい¹⁰⁾。この原因と思われる発症例として、次の基礎疾患が報告されている¹⁸⁾。

- ・先天性免疫不全症
- ・造血幹細胞移植、臓器移植
- ・胎児、新生児（特に低出生体重児）
- ・白血病、悪性リンパ腫
- ・強力な抗癌剤投与 ・放射線照射
- ・免疫抑制療法を受けている患者

(3)HLA一方向適合や免疫不全状態に加えて、発症が多い条件

明らかな免疫不全のない患者の同種血輸血に於いては、HLA一方向適合が関与していると考えられているが、さらに、次の条件の輸血において多く発症している¹⁸⁻¹⁹⁾。

- ・外科手術（特に心臓血管外科例、担癌症例、重篤な外傷例、急性の大量出血例）
- ・高齢（本邦報告例では8割以上が65才以上の高齢者である）
- ・初回輸血（頻回輸血経験者より危険性が高い）

(4)発症リスクの高い輸血用血液製剤

免疫応答と分裂増殖の能力のある供血者リンパ球が輸血に伴い患者に輸注されることが、輸血後GVHD発症のリスクになる。

①新鮮な血液（同種血）の使用

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。

②採血後14日間までの血液

リンパ球の機能は採血後次第に低下するが、採血後14日間保存した赤血球製剤での発症例も報告されており、少なくとも採血後14日間までのリンパ球には免疫応答と分裂増殖能力が残されていると考えられるべきである¹⁸⁾。

③ 血液製剤の種類

新鮮凍結血漿を除くすべての輸血用血液には活性のあるリンパ球が含まれる可能性がある。現在供給されている輸血用血液製剤は、大部分の白血球が除去されているが、残存するリンパ球によるGVHD発症のリスクは否定されていない¹⁹⁾。

3. 輸血後GVHD発症後の対策

(1) 確定診断

臨床症状および一般検査所見から輸血後GVHDが疑われた場合には、輸血責任医師に相談するとともに、血液センターにも協力を求め、共同で診断と原因解明に努める。

確定診断は、臨床症状および一般検査の所見とともに、患者末梢血リンパ球のキメラ状態を証明することが必要である²⁰⁻²¹⁾。リンパ球キメラの証明には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の多型性を指標とする方法が現在最も有効とされている²²⁾。この検査には血液センターの協力が得られる。

(2) 治療法

有効な治療法はまだ確立されていない。しかし、輸血後GVHDが確定した場合には、輸血の専門医に相談し、最新の情報による治療法を試みるべきである。対症的には、骨髄移植の直後に準じた強

力な支持療法が先ず必要とされ、白血球減少、血小板減少、多臓器不全に対して、無菌管理、抗生物質投与、蛋白分解酵素阻害剤投与が行われている^{9, 11-13, 23-24)}。この支持療法とともに、供血者リンパ球排除の為の治療処置が必要とされるが、未だ有効な方法は確認されていない。

「2」輸血後GVHD予防の基本方針

輸血後GVHDに対して有効とされる治療法はまだ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

1. 新鮮凍結血漿を除く全ての同種血輸血に際しての血液に対する放射線照射

同種血輸血回避の努力が重要であるが、同種血輸血に際して、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液製剤に放射線照射を行うことが最も有効な予防方法である。発症リスクの高い血液を選別して照射することは、確実性に乏しく、輸血後GVHDの予防を徹底するためには、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射することが推奨される。特に、採血後まもない血液等のリスクの高い同種血を輸血する場合には、確実に照射されていることが必要である。

2. 緊急輸血時の対応

緊急輸血が必要と判断されABO同型の照射血液が即座に入手できない場合には、本学会・日本麻酔科学会合同で発出された「危機的出血への対応ガイドライン」（2007年11月改訂）に則って、照射された異型適合血を使用する。また、本ガイドラインに基づいて緊

急時輸血対応のインフォームドコンセントを取得する必要がある。
緊急輸血に備えて、常に照射済み血液が使用できるように、院内体制を整備しておくべきである。

3. 院内採血輸血の回避

院内採血した同種血の使用は、極力回避すべきである。少なくとも未照射で輸血してはならない。

(1) 血縁者からの輸血の回避

血縁者（親子、兄弟など）間では同一HLA抗原を共有することが多く、患者と供血者の間にHLAの一方向適合となる可能性が高い。従って、血縁者からの未照射血の輸血は輸血後GVHD発症の危険が高く、回避すべきである。

(2) 新鮮血輸血の回避

新鮮な血液、特に当日採血同種血液の輸血は輸血後GVHDのリスクが高く危険であり、新鮮同種血の未照射血輸血は禁忌である。

4. 自己血輸血の推進

輸血が必要と考えられる手術の際には、術前貯血式、希釈式、あるいは術中回収式などの自己血輸血を行うことを考慮し、同種血輸血の回避に努める。

5. 輸血後GVHD予防のための院内体制の整備

医療機関においては、輸血療法委員会を中心に、輸血後GVHD予防の必要性を周知するべきである。そのために、輸血の適応を厳密

に検討し、無輸血手術、自己血輸血による同種血輸血回避をはかることが大切である。

さらには、輸血後 GVHD 発症防止のために、院内採血未照射血の輸血が防止される体制を構築すべきである。日本赤十字社の血液事業年度報（令和 3 年度）によると、照射赤血球製剤の製造本数における照射率は 94.7%、照射血小板製剤の製造本数における照射率は 99.4% であった。

輸血実施に際しては、新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液製剤に放射線照射による予防を実施する。放射線照射装置のない医療機関では、血液センターに放射線照射済み血液に限定して供給依頼をするべきである。また、院内に放射線照射装置を保有している施設であっても、24 時間体制で血液照射ができる院内体制の整備が困難な場合には、緊急時に照射済み日赤血を使用することによって、全ての輸血について輸血後 GVHD を予防すべきである。

「 3 」 輸 血 後 G V H D 予 防 の た め の 放 射 線 照 射

1. 輸血用血液の放射線照射の適応と対象となる輸血用血液

(1) 放射線照射の適応

患者の基礎疾患や手術の有無、または併用治療によって発症のリスクは異なるが、発症リスクのない疾患や輸血は非常に限定され、日常の輸血に際してその適応を識別するのは容易ではないことから、新鮮凍結血漿を除く全ての同種血輸血に際して輸血用血液の照射を実施すべきである。

(2) 放射線照射の対象となる輸血用血液製剤の種類

分裂増殖能のあるリンパ球を含む全ての輸血用血液製剤では、その使用により輸血後GVHDの報告が見られているので、放射線照射による予防を行う。現在、血液センターから供給される輸血用血液の殆どは、保存前白血球除去が実施されているが、輸血後GVHD発症の確実な予防効果は確認されていないので、同様に放射線照射が必要である。具体的には新鮮凍結血漿を除く全製剤（以下に示す）である。（新鮮凍結血漿による輸血後GVHDの発症は確認されていない。）

- ・全血製剤
- ・赤血球製剤（凍結赤血球を含む）
- ・血小板製剤
- ・顆粒球濃厚液（顆粒球輸血用血液）
- ・新鮮液状血漿

2. 放射線照射線量

(1) 予防に必要な照射線量

輸血後GVHD発症予防の放射線量は15Gy以上－50Gy以下の範囲で行うべきである^{9, 25-28)}。

輸血後GVHDの原因であるTリンパ球の増殖を抑制するためには、最低15Gyの線量が必要である。一方、赤血球・血小板・顆粒球の機能や寿命を損なわない上限の線量は50Gyである²⁹⁻³⁰⁾。そこで、放射線照射に際しては、血液バッグのいずれの部位に対してもこの範囲の線量（15Gy以上－50Gy以下）が照射されるようにする。

放射線照射装置や用いられる線源および放射線のエネルギーにより、特性が異なることに留意すべきである。そして、照射条件の設定に際しては、照射野に血液バッグの最大量を収納した状態で線量

分布を測定し、線量率の減衰や散乱線による線量の影響を考慮に入れて、すべての血液バッグで上記の範囲の線量が達成されるように条件を設定する。また、照射装置の定期点検により、適宜照射条件の補正を行う。（参考：血液照射装置管理マニュアル）

（２）諸外国に於ける放射線照射線量の表現（中心線量）

諸外国の論文やガイドラインでは、照射条件を中心線量で表現しているため、注意が必要である。例えば、“（中心線量）25Gy照射”の記載では、照射野中心部の線量を25Gyに設定することによって、線源から距離があつて線量が減衰する辺縁部分においても15Gy以上の照射線量を得ようとする表現である。エネルギーが弱くて減衰し易い照射線源では、必然的に中心線量を上げることによって辺縁部分の最低線量を維持する必要がある。過去には、辺縁部分の線量不足を見誤ったために輸血後GVHD発症を防げなかったとの報告があるが、最低線量の確保を確実に行うことが必要である。

（３）我が国に於ける放射線照射線量の表現（最低線量）

我が国では、照射条件を、習慣的に最低線量の数値を用いて表現している。我が国の多くの血液センターが使用している放射線照射装置は、“15Gy”のボタンを押すことにより、照射野内の全ての血液が15Gy以上照射されるように設定されている。この結果、血液センターから供給される照射（Ir）製剤は、最低15Gy以上、上限は概ね25Gyまでの範囲で照射されていると考えて良い。

現在までの処、我が国で、放射線照射済み輸血用血液による輸血後GVHDの発症は認められておらず、平成10年6月から血液センターで供給している放射線照射済み製剤においても輸血後GVHDの発症は見られていない。このことから、上記の照射条件を遵守するこ

とで、輸血後GVHDの予防効果は十分であると考えられる。

3. 放射線照射済み血液の扱い

照射済み血液を他の患者に転用してもよい。また、放射線照射後も以下の諸変化に注意をすれば、本来の使用期限まで輸血に使用可能である。林ら³¹⁾は、採血後42日目まで保管した照射赤血球製剤の品質について、上清カリウム濃度の増加に留意すれば、採血後35日目までは品質を良好に維持できると報告した。さらに布施ら³²⁾は、照射日を遅延させた赤血球製剤の採血後42日間保存の品質についても検討しており、照射日の遅延による採血後35日間保存以降の品質保持または低下を抑制する効果は少なく、有効期間延長対策としての有用性が低いことも明らかにしている。

(1) 血液上清カリウム濃度の変化

赤血球膜のナトリウムポンプは低温では機能しないので、冷所保存中に赤血球内の高濃度(約130mEq/L)カリウムが漏出して、上清のカリウム値が上昇するが、この漏出量は、放射線未照射より照射後の方が多い。赤血球液-LR「日赤」≪RBC-LR-2≫および照射赤血球液-LR「日赤」≪Ir-RBC-LR-2≫の安定性試験成績を示す(表1, 2)。

採血当日に15Gy以上放射線照射して採血後28日目まで保存した400mL由来赤血球液(Ir-RBC-LR-2)の上清カリウム濃度は約 62.3 ± 1.6 mEq/Lで、上清には総量として 8.0 ± 0.3 mEqのカリウムを含有する(表2)。通常の輸血においては問題となることはないが、カリウムの急速負荷は心停止の危険性があり、特に新生児や低出生体重児、腎不全患者、急速大量輸血時などでは注意が必要である。

(2) 血液細胞成分の変化

上記の範囲の放射線照射では、輸血用血液の赤血球^{29) 33-36)}、血小板³⁷⁾、顆粒球³⁸⁾の寿命および機能にほとんど影響を与えないと考えられている。

なお、200Gy以下の範囲では照射後21日間保存した血液において、輸血24時間後の赤血球回収率は約80%であると報告されている²⁹⁾。

【3】血液照射装置管理マニュアル

「1」血液製剤照射装置の概要と特性

血液製剤照射に用いる専用装置は、線源の種類により次の2種類に大別される³⁹⁾。

1. γ 線源

線源は放射性同位元素で、主に¹³⁷Cs（セシウム137）が用いられ、半減期は約30年と長く、半永久的に使用が可能である。維持費はほとんど必要ないが、管理区域の設定が必要であり、放射線障害防止法等の適応をうける。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測定用具を装着したうえで、放射線業務従事者として、照射業務が可能である。

2. X線源

線源にX線管球を使用しており、装置表面を管理区域にできるため、設置場所の制約が少ない。X線管電圧は150kVと210kVとがある。医療従事者であれば、教育訓練・健康診断を受けて、放射線測

定用具を装着したうえで、放射線診療従事者として使用可能である。

「2」装置の保守管理

照射装置の管理は放射線取扱主任者の指示に従うべきであるが、保守管理の目安を以下に示す³⁹⁻⁴³⁾。

1. γ 線血液製剤照射装置

①-④の保守管理を行うこと（放射線障害防止法等）。

また⑤-⑦を行うことが望ましい。

①装置表面と周辺の漏洩線量測定（6か月を超えない期間ごと）

②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法,使用年月日,使用者, 1週間の使用時間を記録し保管

③外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年2回程度）

④スイッチ類、ランプ類、標示（照射中等）の点検（年2回程度）

⑤出力線量の測定、設定時間の変更（年1回程度）

⑥試料容器内線量分布測定（年1回程度）

⑦照射確認マーカーの使用（1日1回以上）

2. X線血液製剤照射装置

①-②の保守管理を行う（医療法、電離放射線障害防止規則等）。

また③-⑧を行うことが望ましい。

①装置表面と周辺の漏洩線量測定（6か月を超えない期間ごと）

②管理・使用記録：装置・目的・場所・方法,使用年月日,使用者,

1 週間の使用時間を記録し保管

③ 線量計の点検（年 1 回程度）

④ 消耗品の点検および交換（年 1 回程度）

⑤ 外観（遮蔽機能に影響を及ぼす亀裂や損傷等）の点検（年 1 回程度）

⑥ 異常音, ケーブル類被覆亀裂等の点検（年 1 回程度）

⑦ 保護回路の頻繁作動有無の点検, スイッチ類, ランプ類の確認（年 1 回程度）

⑧ 照射確認マーカーの使用（1 回程度 / 日）

「3」線量測定および線量分布測定

以下の特性に注意して、血液の何れの部分も適正な照射線量（15-50Gy以下）が得られるように管理する³⁷⁾。測定実施については専門家に依頼することが望ましい。

1. γ 線源装置

① 出力線量の測定

あらかじめ⁶⁰Co（コバルト60）等にて校正した線量計、またはTLD素子（熱ルミネセンス線量測定素子）をコバルトビルドアップキャップで被い、それらを照射野の中心（定位置）に設置し、一定時間（1分間前後）照射し測定する。

② 照射容器内の均一性の測定

照射容器内全体の均一性を把握するために、X線フィルム（XV-2）を用いて線源に対し等距離方向の測定を行う。次に線量計、またはTLD素子を用い各部位の線量を測定する。線源に近いほど線量が多くなり、中心から離れるにしたがって線量が少なくなる。

③ 吸収線量の測定

ファントム（アクリル板、あるいは廃棄血液バッグ等）を最大量充填した状態で、一定時間照射を行い、線源に最も近い部位、最も遠い部位、及びその間の線量を測定して吸収線量を求める。

④ 漏洩線量測定

照射装置の近傍、管理区域境界の漏洩線量の測定を電離箱式サーベイメーター等を用いて測定する。

2. X線源装置

① 線量計精度の測定

線量計精度の変化の評価を、校正線源（Sr-90等）を用いて行う。測定は $1.29 \times 10^{-2} \text{C/kg}$ （50R）を要する時間等の測定で行う。

② 照射容器内の均一性の測定

試料室内電離箱線量計を用い、各方向に対して一定間隔（20mm間隔等）で線量を測定する。

③ 吸収線量測定

ファントム下に電離箱を設置し、透過線量率を求めて計算する。散乱線の影響が約10%あり、モニター線量計としての線量率測定も、ファントムをおいて測定する。

④ 漏洩線量の測定

装置作動中に、近傍、管理区域境界の漏洩線量を測定する。

⑤ 吸収線量の不均一性

単一X線管による照射装置では吸収線量の均一性に問題があり、照射中に血液製剤の反転、振動攪拌等の方策を要することがある。

⑥ X線照射時の血液温度変化

試料室内は X 線管球からの放熱等による温度上昇が必至である。換気や温度上昇防止策を考慮する必要がある、照射後速やかに血液を至適温度で保管する。

「4」照射済みの確認手段

照射済み確認マーカーは放射線の半定量計測用であり、正確な線量評価には専用の線量計を用いる。

1. アルカリハライド結晶式マーカー (Gy-MARK: グレイマーカー)

X 線照射で白色から青色に着色し、照射済みを示す。

γ 線照射装置などの高エネルギー装置には対応しない。

主成分は塩化カリウムで、一般的にアルカリハライド結晶と称される。X 線照射により電子正孔が生成されると、そこが可視光線を吸収する着色中心となり、青色を呈する。温度や光の影響で徐々に退色するため、常温放置で識別困難になることがある。

2. 写真フィルム感光式マーカー (RAD-SURE: ラド・シュアー)

X 線源装置と γ 線源装置の両者に対応する。

写真フィルムが放射線により感光する原理を用いている。

15Gy用と25Gy用とがあり、さらに X 線用と高エネルギー用とがある。冷暗所で保存し、開封後は冷蔵庫に保管する。照射後の退色変化はない。

【4】これまでの我が国に於ける対策の経緯

本学会では、我が国に於いて輸血後 GVHD が原病に免疫不全のない患者の手術後等に発生していることから、その防止のために「輸

血用血液に対する放射線照射のガイドライン」を、平成4年1月1日に会告として示した（会告Ⅱ．日本輸血学会雑誌，38(1)，1992)¹⁾。このガイドラインでは開心術患者への輸血等を放射線照射適応症に加え、同年4月より一部症例に対して輸血用血液への放射線照射が保険診療の対象として承認された。

さらに、日本赤十字社研究班の解析結果等を踏まえて、平成7年5月12日に「改訂ガイドライン」を示し、担癌患者の手術に於ける輸血も照射適応症に加えた（会告Ⅶ．日本輸血学会雑誌，41(2)，1995)²⁾。

しかし、その後も輸血後GVHD発症が持続していることから、平成8年4月および12月には厚生省が「輸血後GVHDに対する緊急安全性情報」を発するに至り、本学会では、さらなる具体的な予防対策を示すことが必要と考え、「ガイドラインⅢ」を作製して平成8年12月26日に公表した（会告Ⅶ．日本輸血学会雑誌，42(6)，1996)³⁾。

平成10年6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、血液センターから照射済み血液が供給されるようになり、広く予防が可能となった。また、血液照射装置を保有する施設では、その管理・使用が適正に行われることの必要性から「血液照射装置管理マニュアル」を新たに作成するとともに、輸血後GVHDの予防対策が広く適切に行われることを推奨するために「輸血用血液に対する放射線照射のガイドラインⅣ」を作成して公表した（日本輸血学会雑誌，45(1):47-54,1999)⁴⁾。

平成12（2000）年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後GVHDの確定症例の発症は確認されなくなり、予防対策が効

を奏していると思われる。同時に、血液放射線照射の安全性についても慎重に評価しているが、これまでの経験では、安全に実施できている。

しかし、暫く発症をみないことによって輸血後GVHDの重篤性や予防の必要性に対する認識が薄れることの懸念は残り、認識不足による予防の不徹底からの輸血後GVHD発症は回避すべきであると考えられていた。事実、平成19（2007）年および平成20（2008）年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査では、未照射血液製剤を使用した施設が少なからず存在することが判明した。厚生労働省では、この事実を受けて、平成21年2月に、輸血後GVHD予防対策の強化を含めた「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂を行った⁶⁾。

この頃には、血液センターの必要な照射体制は既に整っていることから、新鮮凍結血漿を除く全ての同種血輸血について放射線照射による予防を推進するべく、輸血後GVHD予防対策徹底に向けて改訂し、ガイドラインVを作成した⁷⁾。

このたび、日本赤十字社は令和5（2023）年3月13日採血分から人赤血球液（赤血球液-LR「日赤」；RBC-LR、照射赤血球液-LR「日赤」；Ir-RBC-LR）の有効期間を採血後21日間から採血後28日間に変更した。これに伴い、放射線照射済みのカリウム値の推移等の情報追加を含めガイドラインを改訂したので公表する。

過去のガイドライン毎の照射対象の比較を表3に示す。ガイドライン-VIでは照射対象の変化はない。

【5】今後の課題

以上に述べた輸血後GVHDの防止対策は令和5年現在に考え得る対策方法であるが、将来も状況の変化に即して対応できるように防止対策の定期的な見直しが必要である。

「1」輸血用血液製剤に対する放射線照射の安全性

本ガイドラインの放射線照射は、輸血後GVHDの予防のための緊急避難的な措置であり、将来にわたってその安全性について再評価による確認が必要である。

平成2（1990）年頃より我が国では、基幹病院内での自発的放射線照射や、血液センターによる技術協力による放射線照射が行われるようになり、平成10（1998）年6月19日からの照射済み輸血用血液の製造認可後は大部分の輸血用血液に放射線照射が実施されている。この間、放射線照射が原因となって、受血患者の健康被害が生じたとの報告は見られていない。

むしろ、未照射血液を使用する等の過誤防止の観点から、新鮮凍結血漿を除く全製剤に照射を実施して、確実に輸血後GVHD発症のリスクを除くことが優先される。

1. 血液細胞の発癌性

15Gy－50Gy以下の照射線量域では照射による殺細胞効果が発癌誘発効果を大きく上回るため、自己複製能を有するリンパ球や造血幹細胞が発癌するリスクはきわめて低いと推定される⁴⁴⁾。しかし、ヒトでの安全性は十分確認されていない。

2. 血液細胞中ウイルスの突然変異

15Gy－50Gy以下の線量域では、輸血用血液製剤に混入している

微生物を不活化することはできないものの、突然変異を誘発する可能性は否定できない。現時点でそのリスクを判断する事は不可能であり、照射血輸血の影響の長期的評価が必要である。

3. 輸血効果に対する影響

赤血球、血小板等の機能等、輸血効果に対する影響等も今後検討を継続していく。

4. カリウム濃度の変化による健康被害の調査継続

赤血球の冷所保存中では赤血球膜にあるナトリウムポンプ・カリウムポンプは機能しないので、未照射血液においても赤血球内からカリウムが漏出して蓄積し、上清のカリウム値が上昇する。放射線照射後は、この漏出量が多くなることから、カリウム負荷の注意が必要である。この影響は、輸血時の管理で予防可能と考えられるが、引き続き調査が必要である。特に令和5年3月13日採血分から赤血球製剤の有効期限が採血後28日間に延長されたことから、輸血に関連した高カリウム血症に関する健康被害に注視していく必要性がある。

参考文献

- 1) 日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：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．日本輸血学会雑誌 38（1）：会告Ⅱ，1992．
- 2) 日本輸血学会輸血製剤放射線照射小委員会：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（Ⅱ）．日本輸血学会雑誌 41（2）：会告Ⅶ，1995．
- 3) 日本輸血学会輸血後GVHD対策小委員会：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（Ⅲ）．日本輸血学会雑誌 42（6）：会告Ⅶ，1996．
- 4) 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会；浅井隆善，稲葉頌一，大戸齊，長田広司，鈴木元，高橋孝喜，田所憲治，南睦彦：日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告．日本輸血学会雑誌45（1）：47-54，1999．
- 5) Asai T, Inaba S, Ohto H, et al: Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-versus-host disease in Japan. Transfusion Med 10: 315-320. 2000.
- 6) 厚生労働省医薬食品局長：「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について．薬食発第0220002号．平成21年2月20日．
- 7) 日本輸血・細胞治療学会「輸血後GVHD対策小委員会報告」．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）．日本輸血細胞治療学会雑誌56（1）：会告Ⅵ，2010．

- 8) Billingham RE: The Biology of Graft-Versus-Host Reactions. New York, Academic Press, 1966, 21-78.
- 9) 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.
- 10) Hathaway WE, Githens JH, Blackburn WR, et al: Aplastic anemia, histiocytosis and erythroderma in immunologically deficient children; probable human runt disease. N Engl J Med 273: 953-958, 1965.
- 11) 青木泰子，中村治雄，榑原謙：腹部大動脈瘤手術後の輸血による移植片対宿主反応が疑われた高齢者の1例．日本内科学会雑誌73：1209-1216，1984.
- 12) Sakakibara T, Juji T: Post-transfusion graft versus host disease after open heart surgery. Lancet 328(8515): 1099, 1986.
- 13) Ito K, Yoshida H, Yanagibashi K, et al: Change of HLA phenotype in postoperative erythroderma. Lancet 331(8582): 413-414, 1988.
- 14) Juji T, Takahashi K, Shibata Y, Ide H, et al: Post-transfusion graft-versus-host disease in immunocompetent patient after cardiac surgery in Japan. N Engl J Med 321: 56, 1989.
- 15) Hidano A, Yamashita N, Mizoguchi M, et al: Clinical, Histological and immunohistological studies of postoperative erythroderma. J Dermatol, 16: 20-30, 1989.
- 16) Ohto H, Yasuda H, Noguchi M, et al: Risk of transfusion-

- associated graft-versus-host disease as a result of direct donation from relatives (letter). *Transfusion* 32: 691-693, 1992.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Klein HG: Transfusion-associated graft-versus-host disease: less fresh blood and more gray (Gy) for an aging population. *Transfusion* 46: 878-880, 2006.
- 20) Akahoshi M, Takahashi 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.
- 21) Matsushita H, Shibata Y, Fuse K, et al: Sex chromatin analysis of lymphocytes invading host organs in transfusion associated graft-versus-host disease. *Virchows Arch B Cell Patholo Incl Patholo* 55: 237-239, 1988.
- 22) 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.
- 23) Otsuka S, Kunieda K, Hirose M, et al: Fatal

erythroderma(suspected graft-versus-host disease) after cholecystectomy; retrospective analysis. *Transfusion* 29: 544-548, 1989.

- 24) Yasukawa M, Shinzaki F, Hato T, et al: Successful treatment of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 86: 831-836, 1994.
- 25) 田山達也：照射血液の有効性．十字猛夫，伊藤和彦編著．輸血後GVHD)，金芳堂，京都，1994、165－176.
- 26) McGill M, Balakrishnan K, Meier T, et al: Blood product irradiation recommendations. *Transfusion* 26: 542-543, 1986.
- 27) Moroff G, Luban NLC: Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 32: 102-103, 1992.
- 28) Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al: Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 292: 895-902, 1975.
- 29) Button LN, DeWolf WC, Newburger PE, et al: The Effect of Irradiation on Blood Components. *Transfusion* 21: 419-426, 1981.
- 30) Duguid JK, Carr R, Jenkins JA, et al: Clinical Evaluation of the Effects of Storage Time and Irradiation on Transfused Platelets. *Vox Sang* 60: 151-154, 1991.
- 31) 林 宜亨、藤原光博、若本志乃舞、ほか：採血後42日目まで保管した照射赤血球製剤の品質．日本輸血学会雑誌67（3）：405-413，2021.
- 32) 布施久恵、若本志乃舞、金敷 拓見、ほか：照射日を遅延させた赤血球製剤の採血後42日間保存の品質．日本輸血学会雑誌69

- (6) : 624-633, 2023.
- 33) Friedman KD, McDonough WC, Cimino DF: The effect of pre-storage gamma irradiation on post-transfusion red cell recovery. *Transfusion* 31: 50S 1991.
- 34) Kagen L, Gottshall JL, Weitekamp LA, et al: Gamma irradiation effects on stored red blood cells: an in vitro and in vivo study. *Abstract of ISBT/AABB Joint Congress: 62, S250, 1990.*
- 35) Hillyer CD, Tiegerman KO, Berkman EM: Evaluation of the red cell storage lesion after irradiation in filtered packed red cell units. *Transfusion* 31: 497-799, 1991.
- 36) Mintz PD, Anderson G: Effect of gamma irradiation on the in vivo recovery of stored blood cells: *Annals of Clinical and Laboratory Science* 23: 216-220, 1993.
- 37) Rock G, Adams GA, Labow RS: The effect of irradiation on platelet function. *Transfusion* 28: 451-455, 1988.
- 38) Holley TR, Epps DE, Havey RL, et al: Effect of high dose of radiation on human neutrophil chemotaxis, phagocytosis and morphology. *Am J Pathol* 75: 61-72, 1974.
- 39) 松本光弘, 奥村雅彦, 長谷川浩典, ほか: 血液照射における医療機関へのアンケート調査および技術的ガイドライン. *日本放射線技術学会雑誌* 53(10): 1564-1587, 1997.
- 40) 自主点検の手引き. 放射線障害防止中央協議会 (財) 原子力安全技術センター, 東京. 1992 (11), 18-113.
- 41) 放射線障害防止法. 科学技術庁, 東京. 1957.

- 42) 放射線障害防止規則．科学技術庁，東京．1960．
- 43) 医療法施行規則第27条の2の規定に基づく放射線同位元素装備
診療機器．平成5年11月15日厚生省告示第235号．
- 44) 鈴木元：放射線照射による血球の発癌性．十字猛夫・伊藤和彦
編著，輸血後GVHD，金芳堂，京都，1994，177-183．