

輸血用血液製剤に対する放射線照射の条件の検討

森山 哲,* 栗原勝彦, 横川宣行, 佐竹正博, 十字猛夫
日本赤十字社中央血液センター

**Evaluation of Absorbed Dose-Distribution in the X-Ray or
Gamma-Irradiator for Blood Products**

Satoshi MORIYAMA,* Katsuhiko KURIHARA, Nobuhiko YOKOKAWA,
Masahiro SATAKE, and Takeo JUJI
*Department of Blood Processing, Japanese Red Cross Central Blood Center,
4-1-31, Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo, 150-0012, Japan*

(Received September 8, 2000; Accepted January 15, 2001)

Irradiation of blood products abrogates the proliferation of lymphocytes present in cellular component, which is currently the only accepted methodology to prevent transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD). A range of irradiation dose levels between 15 Gy and 50 Gy is being used, but the majority of facilities are employing 15 Gy. It should, however, be recognized that the delivered dose in the instrument canister might differ from the actual dose absorbed by the blood bag. This study have evaluated the actual dose distribution under practical conditions where a container was loaded with blood products or water bags, or filled with distilled water. This approach provides data that the maximum attenuation occurred when the container was completely filled with a blood-compatible material. Thus, an error of approximately 20 percent should be considered in the dose measured in the in-air condition. A dose calibration in an in-air condition may lead to substantial underexposure of the blood products. A dose distribution study using adequately prearranged exposure period verified that the absorbed dose of 15 Gy was attained at any point in the container for both linear accelerator and gamma-irradiator. The maximal difference in the absorbed dose between measured points was 1.5- and 1.6-fold for linear accelerator and gamma-irradiator, respectively. In conclusion, using blood-compatible materials, a careful dose calibration study should be employed in which the absorbed dose of 15 Gy is obtained at the point where the lowest dose could be expected.

Key words—transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD); gamma-irradiator; linear accelerator; dose calibration

緒 言

輸血後移植片対宿主病 (post-transfusion-graft versus host disease: PT-GVHD) は、輸血用血液製剤に混在するリンパ球に起因する重篤な輸血副作用である。発症すると致死的な経過をたどることから、その予防に重点が置かれている。最も有効な予防手段として輸血用血液製剤に放射線を照射することによってリンパ球を不活化する方法が広く採用されているが、至適線量は明確になっていない。田山ら¹⁾は Mixed lymphocyte culture (MLC) 試験から ³H-チミジンの取り込みが非照射群に対して 2 Gy 照射群では 36% まで低下し、10 Gy 照射群では 7% まで低下することを報告している。Luban ら²⁾は、Limiting Dilution Assay (LDA) 法により 15 Gy 照

射では不十分であることを示し、25 Gy (最低線量が 15 Gy 程度) では完全にリンパ球を不活化することからこの 25 Gy を至適線量として報告している。以前に我々^{2,3)}は、赤血球製剤と血小板製剤中の血球成分の生理学的特性には、15 Gy 照射の前後で有意差が認められないことを報告している。日本輸血学会では「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 IV」³⁾の中で、血液製剤に対する吸収線量を 15 Gy—50 Gy の範囲で行うように指導している。また、アメリカ血液銀行協会 (American Association of Blood Banks: AABB) 標準書においては、照射用試料缶の中心部で 25 Gy を照射され、照射用試料缶内のすべての部分において 15 Gy 以上が照射されるように照射条件を指導している。これらの点から、日本赤十字

社では、すべての血液バッグに対して最低吸収線量として 15 Gy を保ち 50 Gy を超えない範囲で照射するとしている。

一方、院内放射線照射では、血液製剤専用の放射線照射装置を用いるか、施設内の放射線科に放射線照射を委託し治療用の照射装置を用いて行われている。この場合、一般に放射線照射方法には明確な基準がなく、各医療施設において独自の照射条件が設定されている。GVHD の予防には適切な条件で放射線を照射する必要があることから、照射条件を設定する際には、どの程度の吸収線量が輸血用血液製剤に対して照射されているのか、あるいは照射装置の違いが吸収線量にどの程度影響するのかなどを正しく把握する必要がある。そこで我々は、全国の赤十字血液センター及び医療機関で利用されている輸血用血液製剤照射用の X 線又は γ 線照射装置の血液製剤に対する吸収線量を測定し、各照射装置の線量分布から照射条件を評価した。また、GMP における Validation や保守点検の際に、血液の代替物として水を用いた水バッグが血液製剤の代替物として成り得るか否かを評価したので報告する。

実験の部

照射装置 X 線照射には、MBR-1520A-TW (日立メディコ) X 線照射装置を用いた。 γ 線照射には、Cesium-137 (^{137}Cs) を線源とする IBL437C-III (CIS-ダイアグノスティック) γ 線照射装置を用いた。

照射検体 検討に用いた輸血用血液製剤は、400 ml 採血の人全血液 CPD 「日赤」(以下 WB-2, 平均容量 465 ± 3.67 ml, $n=5$), 400 ml 採血由来の赤血球 M・A・P 「日赤」(以下 MAP-2, 平均容量 280.9 ± 17.9 ml, $n=10$), 10 単位の濃厚血小板 「日赤」(以下 PC10, 平均容量 208 ± 14.7 ml, $n=8$) の 3 種である。また、400 ml 用の塩化ビニール製血液分離バッグ (テルモ) に 460 ml の水を充填した水バッグ検体、又は MAP-2 相当 (280 ml) のバッグ厚 32 mm に調製した水バッグ検体を血液の代替として用いた。

照射時間の設定 X 線照射装置は、血液バッグ照射用テーブル (直径 350 mm) 外周上に設置された組み込み線量計プローブで計測を行い、15 Gy または 25 Gy の線量に到達するまで照射した。 γ 線

照射装置は、照射用試料缶に水を蓋まで満たした状態で、線源から最も離れる部位となる照射用試料缶底面部の中央、及び蓋の中央における吸収線量が設定線量に到達するように照射時間を設定した。今回の検討では、15 Gy の場合 134 秒、25 Gy が 223 秒そして 35 Gy では 313 秒を照射時間とした。さらに、装置がこの設定時間を正確に実施していることをストップウォッチにより確認した。

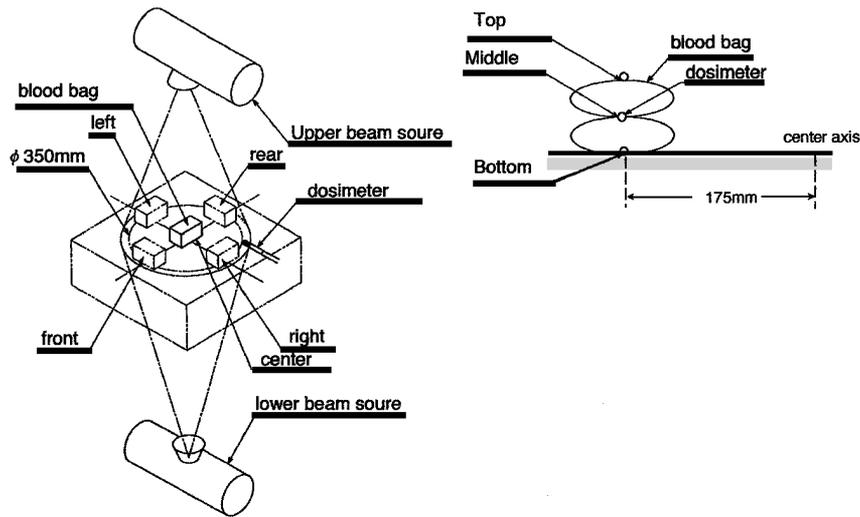
吸収線量の測定位置 X 線照射装置における血液バッグの吸収線量測定は、MAP-2 あるいは血液の代替としての水バッグ検体 (280 ml) のいずれかを、血液バッグ照射用テーブル (Fig. 1-A) の 5 ヶ所に 2 段に積み重ねた状態にセットし測定を行った。線量計プローブは、二段の血液バッグの Top 部、血液バッグ間の Middle 部、及び Bottom 部の 3 ヶ所にセットして吸収線量を測定した。一方、 γ 線照射装置の測定は、照射用試料缶 (Fig. 1-B) に水を充填した状態、及び WB-2 を 5 バッグ充填した状態で、試料缶 Center axis 5 ヶ所と Side axis 5 ヶ所に素子をセットして吸収線量を測定した。他の輸血用血液製剤についても、MAP-2 を 8 バッグ充填した状態、PC10 を 7 バッグ充填した状態について試料缶 Center axis 3 ヶ所に素子をセットして測定した。さらに、輸血用血液製剤に代わり 460 ml の水を充填した水バッグを 5 バッグ試料缶に充填した状態でも同様の条件で測定を行い血液バッグに対する吸収線量を測定した。

吸収線量の測定 X 線照射装置における吸収線量の測定には、照射装置付属の線量計プローブ (MZ-BD-3) を測定に用いた。一方、 γ 線照射装置の線量測定は、素子に MOSFET (Metal-oxide silicon field effect transistors) を用いた半導体線量計 (Thomson & Nielsen Co., Ltd., Canada) を用いた。

結 果

X 線照射装置内における線量分布 照射された血液バッグが、設定線量 (15 Gy 及び 25 Gy) に対して実際には、どの程度の吸収線量を得るかを、血液バッグの照射位置と血液バッグの積み重ねの各条件で検討した (Table 1)。MAP-2 に対して設定線量を 15 Gy とした照射結果では、すべての測定箇所共通して血液バッグ間の Middle 部における吸収線量が Top, Bottom 部のそれを超えることは

A. LINEAR ACCELERATOR (x-ray irradiator; MBR-1520A-Tw, HITACHI)



B. FREE - STANDING IRRADIATOR (Cesium - 137 (^{137}Cs) source; IBL 437C, CIS-US)

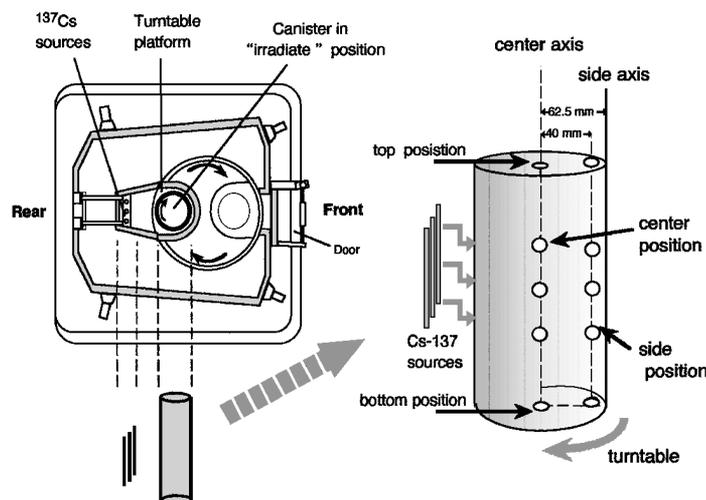


Fig. 1. Diagrams of the Type of Instrumentation being Used for Blood Irradiation

なかった。Left—Middle 部と Bottom 部の間では、MAP-2 による透過減弱により 35.9% の差が認められた。さらに、最低値の Left—Top, Middle 部 (15.3 Gy) と最高値の Center—Bottom 部 (23.0 Gy) の間には 1.5 倍の差が認められた。同様の結果が、25 Gy 照射の際にも認められた。しかし、今回検討した X 線の照射条件では、すべての測定位置のどの部位においても設定線量の 15 Gy 及び 25 Gy を越える吸収線量を得ることができた。

水バッグの検討では、血液製剤で得られた結果と同様の傾向が確認されたがすべての測定結果が血液に比べわずかに高値を示した ($p > 0.05$)。

γ 線照射装置試料缶の線量分布 γ 線照射装置において、線源である Cesium-137 (^{137}Cs) の減衰に伴う照射時間の再設定とその際実施した線量分布の様子を Table 2 に示した。1998 年 2 月には 137 秒で 15 Gy 照射が完了していたが、2000 年 10 月には 146 秒を必要とする結果となった。目的とする線量が照射用試料缶内の血液バッグに正確に照射されているかを検討するため、試料缶内の血液バッグ上の吸収線量を測定し線量分布を求めた。WB-2 の 5 バッグを照射用試料缶に充填し 15 Gy 照射した測定結果を Table 3 に示した。線源の Cesium-137 から最も離れた部位の Center axis 底面部における吸

Table 1. Comparison of Absorbed Doses at Various Positions in a Linear Accelerator

Position		MAP-2		Water bag	
		15 Gy ¹⁾	25 Gy	15 Gy	25 Gy
Center	Top	21.7 ²⁾	36.3	21.8	36.5
	Middle	18.8	31.3	19.2	32.0
	Bottom	23.0	38.3	23.0	38.3
Front	Top	19.0	32.0	19.2	32.0
	Middle	16.2	27.0	16.6	27.7
	Bottom	20.1	33.5	20.2	33.6
Rear	Top	19.4	32.4	19.7	32.7
	Middle	16.0	26.7	16.5	27.5
	Bottom	19.1	31.9	19.5	32.5
Left	Top	15.3	25.5	15.7	26.2
	Middle	15.3	25.5	15.6	25.9
	Bottom	20.8	34.7	21.0	35.0
Right	Top	20.5	34.2	20.6	34.4
	Middle	15.4	25.7	15.9	26.5
	Bottom	16.3	27.1	16.4	27.3

1) Expected dose. 2) Absorbed dose. Each value represents the mean of duplicate measurements. No significant difference was obtained at any position between blood product and water bag.

収線量 (16.2 Gy) が, 最も線源に近接した Side axis-中央部 (195 mm) における吸収線量 (25.8 Gy) と 60% の差が認められた.

照射用試料缶に水を満たした状態の線量分布は, WB-2 を充填した際の線量分布と同様の傾向を示した. また, 25 Gy 及び 35 Gy の照射線量でも同様の傾向がみられた. さらに, 放射線の線量率の異なる輸血用血液製剤で各々の吸収線量に影響があるかどうかを調べるために WB-2, MAP-2, PC10 の 3 種類の輸血用血液製剤を各々充填して吸収線量を測定した. Table 4 に示すようにどの輸血用血液製剤においても最低線量が 15 Gy を上回る結果が得られたが, 試料缶蓋中心において WB-2 の 16.1 Gy に対して PC では 1.1 倍高い 17.7 Gy が測定された.

考 察

輸血用血液製剤に対する放射線照射の至適線量は明確ではないが, 日本輸血学会や米国 Food and Drug Administration (FDA) のガイドラインでは最低照射線量を 15 Gy に設定するように指導している. そこで日本赤十字社血液センターで製造する照

Table 2. The Increase of Radiation Time with ¹³⁷Cs Decay

Height in a canister (mm)	Water-filled canister													
	137 sec. (98.2.6) ¹⁾		138 sec. (98.5.14)		139 sec. (98.9.7)		141 sec. (99.4.8)		143 sec. (99.10.5)		144 sec. (00.3.23)		146 sec. (00.10.11)	
	Center	Side	Center	Side	Center	Side	Center	Side	Center	Side	Center	Side	Center	Side
(Top) 251.1	18.9 ²⁾	21.3	18.9	21.2	15.9	21.3	18.9	21.3	19.0	21.3	19.0	21.3	19.0	21.3
195.0	21.3	23.2	21.2	23.1	21.3	23.2	21.3	23.2	21.3	23.2	21.3	23.2	21.3	23.2
138.5	21.3	22.7	21.2	22.7	21.3	22.8	21.3	22.8	21.3	22.8	21.3	22.8	21.3	22.8
82.0	21.0	23.2	21.0	23.1	21.1	23.2	21.1	23.2	21.1	23.2	21.1	23.2	21.1	23.2
(Bottom) 0	15.8	20.6	16.2	20.6	15.9	20.7	15.9	20.6	15.9	20.7	15.9	20.7	15.9	20.7

1) Radiation time and the date of measurement. 2) Absorbed dose (Gy)

Table 3. Absorbed Doses at Various Positions in a Gamma-Irradiator

Height in a canister (mm)	WB-2 ¹⁾		Water-filled canister							
	15 Gy ²⁾ (134 sec.)		15 Gy (134 sec.)		25 Gy (223 sec.)		35 Gy (313 sec.)			
	Center	Side	Center	Side	Center	Side	Center	Side		
(Top) 251.1	16.1 ³⁾	ND	15.8	17.9	33.0	37.0	46.6	52.3		
195.0	22.6	25.8	21.5	25.3	37.0	40.4	52.3	57		
138.5	ND	22.8	21.1	22.6	37.0	39.6	52.3	56		
82.0	21.8	24.7	21.1	24.3	36.7	40.4	51.8	57		
(Bottom) 0	16.2	ND	15.8	17.7	26.5	35.9	37.4	50.7		

ND: not done. 1) Five WB-2 bags were placed in a canister. 2) Expected dose, 3) Absorbed dose.

Table 4. Doses Absorbed by Blood Products or Water Bags in a Gamma-Irradiator

Central position	Blood products or water bag applied			
	WB-2	RC-MAP	PC	Water bag
Top	16.1 ^{*)}	16.4	17.7	16.6
Middle	22.6	22.1	22.3	ND
Bottom	16.1	16.4	17.1	16.8

*) Absorbed dose.

射血は、リンパ球を不活化し、かつ赤血球からのヘモグロビン漏出や溶血などの影響を少なくするため最低吸収線量を 15 Gy とし、この照射血の製造承認を 1998 年 4 月に取得し、同年 6 月より新たな血液製剤として医療機関へ供給を開始している。その結果、血液センターに情報が寄せられ輸血後 GVHD と診断が確定した例は、1997 年に 14 例であったものが 1998 年にはわずか 2 例（非照射血使用）にまで激減した。今後もさらに照射血の輸血を推進することにより輸血後 GVHD は根絶されるものと思われる。また、これらのことから最低吸収線量を 15 Gy とする照射条件は、適切な設定であると思われる。

田中ら⁴⁾は、X 線照射装置の X 線が、塩化ビニール製血液バッグを透過する際に吸収線量を 11.5% 減弱すると報告している。そこで今回は、MAP-2 を 2 段に積み重ね線量計プローブをこの血液バッグ間に設置して放射線の透過減弱率を検討した。その結果、MAP-2 に対する 15 Gy 照射の際に最大で 35.9% の透過率の減弱が確認された。また、照射用テーブル上の位置により吸収線量に 1.5 倍の差が確認された。これは、X 線管焦点に近い照射用テーブル中心部が、離れた周辺部よりも強く照射されることにより生じる吸収線量の差である。しかし、すべての測定位置において設定線量を下回ることなく 15 Gy あるいは 25 Gy を越える吸収線量を得た。また、設定線量を 25 Gy とした照射条件においても最高値が 50 Gy を越えることがなく、15 Gy と 25 Gy 照射においては照射野全体に適切な照射が行われることが確認された。X 線は、透過力の強い硬 X 線と、弱い軟 X 線の集合体であるため、今回の検討に用いた X 線照射装置は、1 mm のアルミニウムフィルターを装備し透過性の弱い軟 X 線を消去して照射を行っている。これによって

血液バッグの Top 部及び Middle 部と Bottom 部の吸収線量に大きな差を生じることのないように構成されている。しかし、今回の結果からこれらの仕様では、照射野全体への均一な照射には不十分であることが確認された。γ 線照射装置のように照射用テーブルが、回転するなどの改良が必要と思われる。また、血液バッグと水バッグの吸収線量の比較では、水バッグが測定平均値で 1.07 倍高い値を示した。この点を考慮すれば、Validation の際に貴重な輸血用血液製剤の代替品に水バッグを利用することが可能であることが確認された。

γ 線による照射についても、欧米では照射用試料缶内で線源から最も離れる底面部中央での吸収線量は 15 Gy を確保するように照射条件を指導している。Gary ら^{5,6)}や Donna ら⁷⁾は、照射用試料缶内に血液製剤が充填された状態では試料缶が空の状態に比べ吸収線量で約 25% の差が生じる点を指摘し、最も多く血液製剤が充填された状態で照射条件を設定するように注意を促している。我々の検討でも空の試料缶では、水が満たされた状態に比べて 24% 高い吸収線量となった。そこで今回の γ 線照射時間の設定には、血液製剤が最も多く充填され放射線の透過減弱率が最大となる条件で設定を行った。その結果、設定線量を 15 Gy とし WB-2 を 5 バッグ充填した場合、最低値となる照射用試料缶の底面部中央でも吸収線量は、15 Gy を越えていた。しかし、照射用試料缶が turntable 上にて回転する時に線源に最も接近する中心部側面付近の吸収線量との間には最大で 1.6 倍の差が認められた。田山ら⁸⁾は、設定線量に到達するまでの照射時間は WB（人全血）>CRC（濃厚赤血球）>PC（濃厚血小板）であり線量率に依存していることを報告している。今回の検討でも、γ 線照射における 3 種類の輸血用血液製剤の比較で WB-2 に比べ PC では 1.1 倍高い吸収線量が確認され同様の結果が得られた。

担当医の要請に応じて行われる院内での放射線照射の実施にあたっては、事前に適切な照射条件の検討を行い、詳細な SOP（Standard Operating Procedure：標準操作手順書）を作成しこれを厳守する必要がある。これまでに海外では、不適切な照射条件と操作手順不備などによる照射血に関わる輸血後 GVHD の発症例が 2 例報告されている。Lowenthal ら⁹⁾は、急性骨髄性白血病の小児患者に対し、病院

内にて輸血用血液製剤に対して 15 Gy の X 線照射を行いこれを輸血したところ、輸血後 GVHD が発症した。この報告例は、照射装置内の照射用テーブルで血液製剤の吸収線量が、最低値となる位置に血液バッグが積み重ねられた状態で照射されたことが原因であり、血液製剤に対する吸収線量が 15 Gy に満たない状況であったことによると報告している。また、Drobyski ら⁹⁾は、骨髄移植患者へのすべての輸血用血液製剤に 20 Gy の γ 線照射を実施したが輸血後 GVHD が発症したことを報告している。この報告例では、輸血用製剤がすべて照射用試料缶に充填された後に照射を行ったとする証拠がないことから照射操作の手順不備による可能性が高いと報告している。日本赤十字社血液センターでは、照射した行為を証明するために、照射用試料缶の照射 Lot. 毎か、各血液バッグに直接 RAD-SURE (IBL) などの放射線検知紙を用いることにより照射済みを保証し、これらの放射線検知紙を照射記録上に貼付して製造管理を行っている。

X 線照射装置においては、X 線を産生する X 線管の劣化により照射効率が低下していく。しかし、今回用いた X 線照射装置は、内蔵された線量計プローブで線量を計測し、指定された線量に達するまで照射を継続する。このため、確実な照射を期するためには、むしろ線量計プローブの性能の劣化が問題であり、このプローブの定期的な校正が必須となってくる。しかし、今後、照射時間を累積して X 線管の劣化そのものを評価していくことが必要である。

照射装置の線量測定には、 γ 線の場合半導体線量計を、X 線の場合照射装置内の線量計プローブを用いているが、さらに精度の高い簡便な測定法としてアラニン線量計¹⁰⁾の導入を検討している。アラニン線量計は、X 線と γ 線の双方の測定が可能であり精度も高く ($< \pm 2\%$)、測定後の読値が変化する潜像退行現象 (fading) が一年間で 2% 程度と極めて少なく、また、環境依存性 (温度、湿度、日光、圧力、酸素など) が小さいことなどからリファレンス線量計として利用されている。

輸血用血液製剤専用の照射装置について線量分布を検討したが、治療や検査を目的とした放射線照射装置により代用している医療機関でも実際の作業に適する Validation を行う必要があり、SOP を遵守し確実に指定線量を照射する体制を確立する必要がある。

ある。

REFERENCES

- 1) Tayama T, Naohara T, Haneda K, Juji T, *Jpn. J. Transfusion Medicine*, **36**, 510-516 (1990).
- 2) Moriyama S., Nagahashi H., Hirano M., Muraoka M., Ogawa A., Kuwana T., Kurihara K., Tubokura M., Yokokawa N., Satake M., Tadokoro K., Juji T., Abstracts of paper, the 8th Annual Meeting of the Hospital Pharmaceutical Society of Japan, Yokohama, September 1998, p. 109.
- 3) Moriyama S., Nagahashi H., Ogawa A., Kuwana T., Tubokura M., Yokokawa N., Satake M., Juji T., Abstracts of paper, the 118th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Kyoto, March 1998, No. 4, p. 186.
- 4) Luban N. L., Drothler D., Moroff G., Quinones R., *Transfusion*, **40**, 348-352 (2000).
- 5) Asai T., Inaba S., Ohto H., Osada K., Suzuki G., Takahashi K., Tadokoro K., Minami M., "Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft-vs.-host disease in Japan, Subcommittee for Prevention of Transfusion-Associated Graft-vs.-Host Disease of the Japan Society of Blood Transfusion," Japanese Red Cross, 1997.
- 6) Tanaka N., Sugimoto A., Fukumori Y., Dai-kenn S., Yamaguchi H., *Jpn J. Transfusion Medicine*, **36**, 687-694 (1990).
- 7) Gary M., Naomi L. C. L., *Transfus. Med. Rev.*, **11**, 15-26 (1997).
- 8) Gary M., Susan F L., Naomi L. C. L., *Transfusion*, **37**, 1084-1092 (1997).
- 9) Donna P., German F. L., Marilyn A. S., Jochewed W., Benjamin L., *Am. J. Clin. Pathol.*, **106**, 6-11 (1996).
- 10) Lowenthal R. M., Challis D. R., Griffiths A. E., Chappell R. A., Goulder P. J. R., *Transfusion*, **33**, 524-529 (1993).
- 11) Drobyski W., Thibodeau S., Truitt R. L., Baxter-Lowe L. A., Gorski J., Jenkins R., Gottschall J., Ash RC., *Blood*, **74**, 2285-2294 (1989).
- 12) Kojima T., Tuda M., *Radioisotopes*, **44**, 603-607 (1995).