

# 如何預防輸血相關移植體抗宿主疾病

陳鴻明<sup>1</sup> 邱宗傑<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 國軍桃園總醫院 內科部血液腫瘤科

<sup>2</sup> 台北榮民總醫院 內科部輸血醫學科

## 摘要

臨床上輸血技術的應用自17世紀以來已行之有年。隨著輸血應用的普及，有關輸血的臨床效益及風險已漸漸為人所了解。在眾多的輸血併發症中，其中一項致命且嚴重者即為輸血相關移植體抗宿主疾病(transfusion-associated graft-versus-host disease, 簡稱TA-GvHD)，因其高致死率，所以如何預防及處理便成為了臨床上重要的課題。目前臨床上主要藉由白血球滅除術及血品的輻射線處理來預防TA-GvHD。本文主要介紹移植體抗宿主疾病以及相關預防措施。

**關鍵詞：**輸血(Blood transfusion)

輻射線處理之血品(Irradiated blood component)

輸血相關移植體抗宿主疾病(Transfusion-associated graft-versus-host disease)

## 前言

輸血主要藉由輸注來自不同捐贈者之血品至接受者體內以補充其體內缺乏之血液成份，然而除了我們需要的血液成分外，一些病原體及殘存白血球也可能藉由輸血而傳到病人體內。對於免疫力健全的宿主，輸注於體內的白血球可能會被抗原呈現細胞(antigen-present cells)所辨識而引發宿主體內之免疫反應加以清除；一般來說，99.9%捐贈者白血球會在三天內為宿主所清除，剩餘的白血球也會在一個禮拜內清除完畢<sup>1</sup>，但若是宿主為免疫缺損的病患，則所輸注入體內的捐贈者白血球將無法為宿主辨識清除，進而攻擊宿主正常組織器官而產生輸血相關移植體抗宿主疾病(TA-GvHD)；除了免疫缺損的病患，另外一種可能產生輸

血相關移植體抗宿主疾病的情況則為輸注了來自親戚、手足、父母或是其他HLA相合的血品，通常為捐贈者具有單倍體的同型純合子(homozygous haplotype)而宿主的單倍體為雜合子(heterozygous)，機轉為宿主的免疫系統無法辨識捐贈者的淋巴球，因此並未引發免疫反應將其清除，相反的捐贈者卻能辨識宿主的組織器官進而加以攻擊。目前在臨床上預防TA-GvHD仍以白血球滅除術以及血品的輻射線處理為主，另外在動物實驗中發現病原體滅除法亦可有效預防TA-GvHD的發生。

## 輸血相關移植體抗宿主疾病

首先我們要了解何謂輸血相關移植體抗宿主疾病(TA-GvHD)，雖然其早於1916年即被報導<sup>2</sup>，然而直到1957年才由Simonsen正式

定名，Simonsen並且認為TA-GvHD發生需要具備下列要件：一、移植體需為免疫健全捐贈者提供，二、捐贈者和宿主間需存在相異的HLA，三、宿主需無法對移植體產生免疫反應<sup>3</sup>。TA-GvHD的致病機轉主要是因捐贈者血品內含有具活性的T淋巴球進而攻擊宿主的組織器官<sup>4</sup>，僅有少數報導由捐贈者B細胞產生之外來抗體引發TA-GvHD<sup>5</sup>，然而並非所有活性的T淋巴球皆會和宿主作用引起TA-GvHD，此種情形叫做微嵌合(microchimerism)，至於為何微嵌合的宿主不會造成臨床症狀？機轉目前並不是很清楚，不過相信應該也和細胞性免疫缺損有關<sup>6</sup>。

TA-GvHD常見於免疫缺損的病患身上或是免疫健全病患接受血親親屬輸血或是選擇性HLA相容的血品，尤其是輸注收集小於3天的血品。TA-GvHD通常發生在輸血後2-30天內，病人會在輸血後3-4週內死亡，臨床表現通常除了一般GvHD的症狀(發燒、皮膚出現麻疹樣或是紅色斑丘疹、肝功能異常、黃疸、嘔吐以及腹瀉)外，並會因強力之骨髓抑制進而造成全血球低下<sup>7</sup>，因此病患容易因感染導致嚴重敗血症而死亡。據統計TA-GvHD死亡率大於90%<sup>8,9</sup>。主要仍需依賴臨床症狀，輔以實驗室檢查來確認診斷，實驗室的檢查包含皮膚、肝臟以及腸切片可發現單核淋巴球浸潤，基底膜退化以及水泡(bullae)形成<sup>10</sup>，藉由聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction)檢測捐贈者及病患周邊血液<sup>6</sup>，或是以短縱列重複序列分析法(short tandem repeat analysis)分析捐贈者及病患周邊血液或是其他受影響的組織器官以獲得宿主體內組織器官存在著捐贈者來源細胞的證據<sup>11</sup>。因TA-GvHD發生時間通常在輸血一段時間後，因此一開始臨床醫師往往會將其誤以為感染、過敏反應或是本身疾病所造成併發症；治療方面可考慮使用皮質類固醇(corticosteroids)、抗胸腺細胞球蛋白(antithymocyte globulin)、滅殺除癌錠(methotrexate)、環孢素(cyclosporine)、硫唑嘌呤(azathioprine)，絲氨酸蛋白酶抑制劑(serine protease inhibitors)、氯奎(chloroquine)、抗T細胞單株抗體(OKT3)以及自體周邊幹細胞移植

等，然而療效都不彰<sup>12-14</sup>，也因為目前並無有效的治療方法，因此預防其發生更顯得重要。目前預防方法主要有白血球減除術、血品的輻射線處理以及病原體減除法等，將於下逐一介紹。

## 白血球減除術

白血球減除術(leucoreduction)顧名思義藉由減除白血球以降低輸血過程中其所併發的相關風險，主要預防白血球相關病毒輸血感染疾病(leucocyte-associated viral transfusion-transmitted infectious diseases)、降低異體免疫反應(alloimmunization)、血小板輸注無效以及非溶血性輸血反應(non-haemolytic transfusion reactions)<sup>15-18</sup>。至於要減除白血球到多少才能達到臨床的功效呢？根據美國血庫協會(American Association of Blood Banks, 簡稱AABB)規定需要達到血品內的白血球至每單位含量小於 $5 \times 10^6$ 顆<sup>19</sup>，歐洲則更為嚴格，普遍標準為每單位血品的白血球含量低於 $1 \times 10^6$ 顆，目前台灣是遵循美國AABB的規範。作法可分為血品儲存前白血球減除術以及血品儲存後白血球減除術，後者的缺點有：易造成血品污染、損失血品成分、增加臨床工作人員的負擔以及因為血品儲存到濾過處理時通常已經過了好幾天，因此有可能會因為血品內積聚太多細胞激素(Cytokine)及趨化素(Chemokine)而增加輸血反應的風險，而前者除了可以避免上述的缺點外，其他的優點還包括：在白血球減除的過程中我們較容易掌握白血球減除的質與量以及可以避免產生急性低血壓發作(Acute hypotensive episodes)等<sup>15</sup>，因此儘管前者價格花費較高，但有鑑於以上優點，目前我國捐血中心以儲存前白血球減除術為主。另外，根據不同的血品也有不同的白血球過濾器，臨床上主要分為血小板專用白血球過濾器以及紅血球專用白血球過濾器，表一為目前臨床上常用的兩種廠牌白血球過濾器<sup>20</sup>。

儘管白血球減除術可以有效降低許多輸血相關疾病，然而其在預防TA-GvHD的角色上仍存有爭議，在輸血嚴重危害研究(Serious

表一：不同種類之白血球過濾器

過濾器類型	廠商	說明
紅血球專用減白過濾器（圓形）	RCXL1Y (Pall, USA)	每付可過濾2單位紅血球血品、服用ACE inhibitor者不宜使用註
紅血球專用減白過濾器（菱形）	Sepacell R-500A (Asahi Kasei Medical Co., Japan)	每付可過濾4單位紅血球血品
血小板專用減白過濾器（圓形）	PXL8Y (Pall, USA)	每付可過濾2單位分離術血小板或16單位血小板濃厚液、服用ACE inhibitor者不宜使用(註)
血小板專用減白過濾器（菱形）	Sepacell PLX-10A (Asahi Kasei Medical Co., Japan)	每付可過濾2單位分離術血小板或24單位血小板濃厚液

註：Pall廠牌（圓形）之二型產品為Negatively charged filter，接觸血漿後會促進bradykinin產生，使血管擴張血壓下降。因bradykinin主要靠angiotensin-converting enzyme (ACE)代謝，同時服用ACE inhibitor時，易發生低血壓反應。

Hazards of Transfusion study, 簡稱SHOT)中發現白血球減除術似乎可以降低TA-GvHD發生的機率<sup>9</sup>。然而因為TA-GvHD本身極為罕見再加上SHOT試驗中許多高危險病患都有接受血品照射輻射線或是白血球減除術，因此白血球減除術是否真能降低TA-GvHD仍需要其他大型臨床試驗來證實。

## 輻射線處理之血品

如前面所述，藉著減除捐贈者血品內具有活性的T淋巴球可以降低TA-GvHD的產生。傳統的白血球減除術可以將捐贈者血品內白血球數目降低至十萬分之一以下，雖然可能可以降低TA-GvHD產生的機率<sup>21,22</sup>，但仍有少數發生TA-GvHD的案例被報導<sup>23</sup>，也因為白血球減除術在預防TA-GvHD的角色未定，目前臨床上多使用另一種更為廣泛運用且效果似乎更好的方式—血品照射輻射線。

血品照射輻射線的原理就是藉輻射線照射減除血品中淋巴球活性以降低TA-GvHD的風險，而此效用在日本的經驗獲得證實；根據早期統計日本人發生TA-GvHD的機率是北美白人的10到20倍之多<sup>24</sup>，這可能是因為日本人HLA歧異性較小所導致，因此日本自西元2000年後針對高危險族群輸血的血品一律照射輻射線，也藉由此措施使之後TA-GvHD產生的機率降為零<sup>25</sup>。之後血品照射輻射線儼然成為預防TA-GvHD的主流。

目前在世界各地並無統一的血液照射輻射線指引，根據美國AABB規定血品照射輻射線的條件為：一、病患具有高風險產生TA-GvHD，二、病患接受血親親屬血品的輸注，三、病患接受以分型法或交叉配合法選擇HLA相合的血品輸注。其中高風險因子包含：胎兒接受子宮內輸血、早產兒、需要接受置換輸血的新生兒、患有惡性血液疾病以及某些實質固態腫瘤、接受高劑量化學藥物或是嘌呤類抗代謝藥物、接受幹細胞移植、以及患有先天性免疫缺失症候群的病患<sup>19</sup>。在我國則根據健保署相關規定做為臨床使用指引<sup>26</sup>，表二比較各國相關血品照射輻射線適應症。大致來說，針對免疫缺損病患輸血或是免疫健全病患輸注血親或是選擇性HLA相合血品，各國都建議需要將血品照射輻射線（血漿及冷凍沉澱品除外）。

至於輻射線的強度以及照射方法方面，根據有限稀釋法(limiting dilution assay, 簡稱LDA)發現在25-35葛雷(Gy)輻射強度下可將體外血袋內的T淋巴球完全去活化，且不損及其他血球正常功能<sup>30,31</sup>。因此根據此實驗結果，AABB建議照射劑量是以25葛雷照射血品的中央部位，以15葛雷照射整個血品部位<sup>19</sup>，日本輸血指引也建議相似的照射劑量<sup>28</sup>。歐洲輸血學會則建議劑量至少必須大於25葛雷，但以不超過50葛雷為原則，在歐洲常見的使用劑量是以30葛雷照射整個血品<sup>32,33</sup>。目前常用的射線可分為 $\gamma$ 射線以及X光射線，而 $\gamma$ 射線來源為鈾

表二：各國血品輻射線處理臨床適應症

美國	英國	日本	台灣
需要照光			
1. 來自親屬的血品	1. 來自親屬的血品	1. 來自親屬的血品	1. 血緣關係之親屬捐血
2. HLA 相容的血品	2. HLA 相容的血品	2. HLA 相容的血品	2. 子宮內輸血
3. 子宮內輸血	3. 子宮內輸血	3. 子宮內輸血	3. 新生兒輸血或換血
4. 新生兒置換性輸血	4. 新生兒置換性輸血	4. 新生兒置換性輸血	4. 早產而輸血
5. 先天性 T 細胞缺損症候群	5. 顆粒球輸注	5. 先天性 T 細胞缺損症候群	5. 免疫力效能不足、受損、減弱者
6. 異體骨髓或是周邊幹細胞移植	6. 先天性 T 細胞缺損症候群	6. 異體骨髓或是周邊幹細胞移植	6. 骨髓或周邊血液細胞及其他器官移植者
7. 異體骨髓或是周邊細胞移植	7. 自體骨髓或是周邊幹細胞移植	7. 自體骨髓或是周邊幹細胞移植	7. 其他可能因輸血而幹引起之移植體對抗宿主疾病者
8. 何杰金氏淋巴瘤	8. 自體骨髓或是周邊幹細胞移植	8. 收集小於三天的紅血球	
9. 接受 fludarabine 或是相關嘌呤類似物的病患	9. 何杰金氏淋巴瘤	9. 冷凍去甘油紅血球或是新鮮血漿輸注於具有風險的病患	
	10. 接受 fludarabine 或是相關嘌呤類似物的病患	10. 心臟血管手術	
	11. 接受 alemtuzumab 者	11. 腫瘤手術	
	12. 再生性不良貧血有機會接受幹細胞移植或接受抗胸腺細胞抗體	12. 免疫缺損病患接受器官移植	
		13. 病患大於 65 歲	
		14. 大量血液流失或是創傷	
		15. 需考慮照光： 白血病、淋巴瘤或其他血液惡性疾病或是接受高劑量化療的實質固態腫瘤	
不建議照光			
1. 新鮮冷凍血漿	同美國 AABB 建議	1. 新鮮冷凍血漿	
2. 冷凍去甘油紅血球			
3. 心臟血管手術			
4. 實質固態腫瘤			
5. 實質固態器官移植			

參考文獻 19,26,27,28,29。

137(Cesium-137)或是鈷60(Cobalt-60)，本國常用放射線源為前者。如果將X光射線與 $\gamma$ 射線來做比較，二者對於T細胞滅除具有相似的生物效應<sup>34</sup>，後者缺點在於昂貴、後續處理放射線源的困難以及因同位素衰退後造成射源強度以及血品照射時間需要時常調整，另外此種放射性設備在歐美國家亦可能會淪為恐怖攻擊的目

標<sup>35</sup>；相對的X光射線則無上述缺點，同時操作員亦無需特別的輻射保護或監測，因此目前在血品照光的放射源使用上，X光射線可作為替代 $\gamma$ 射線的選擇。

儘管血品加以輻射線處理儼然成為預防TA-GvHD標準治療，然而它仍然存在某些缺點，比如照射輻射線後的血品會因為增加細胞



膜通透性而產生溶血及鉀離子滲出現象進而縮短其儲存壽命，且研究發現照射輻射線後的紅血球儲存越久則剩餘活性紅血球越少<sup>36</sup>，因此根據英國血液學血品輸血標準委員會(British Committee for Standards in Haematology blood transfusion)於2010年所制定的血品照射輻射線準則，建議照光後的紅血球需要在14天內使用，其他血小板或是顆粒球等則是建議照射輻射線後需盡快使用<sup>28</sup>，而美國食品藥物管理局(FDA)也規定照射輻射線後的紅血球不宜儲存超過28天<sup>37</sup>。另外儘管輻射線處理之血品可以有效預防TA-GvHD，但是卻無法預防其他的輸血免疫反應，如異體抗體(alloantibodies)的產生<sup>38</sup>。

## 病原體減除法

儘管目前血品照射輻射線仍為預防TA-GvHD首選方法，但仍存在許多潛在危害，如輻射線對於血品的惡性改變(malignant change)、潛伏的病毒的再活化<sup>39,40</sup>、以及血袋裡塑化劑的外滲等<sup>41</sup>，這些潛在的危險促使新的方法應運而生。其中一個便是病原體減除法；事實上使用「病原體減除法」這名詞並不是那麼正確，更確切來說應該稱做「淋巴球減除法」，那為什麼現在英文還是以這名詞稱呼呢？原因在於最早此技術是用來減除輸血過程中傳播的潛在病原體，而藉由技術的進步更加以推廣到減除活性淋巴球以達到降低TA-GvHD之目的。

病原體減除法主要藉由添加某些感光性化學物於捐贈者血品後加以照光(主要是紫外光)以改變血品中病原體的核酸進而抑制其複製分裂，相關種類詳見表三；不僅只於病原體，此種方法亦可運至活性淋巴球的抑制，在兩項動物實驗中發現在老鼠脾臟細胞裡添加 INACTINE (PEN 110) 或是 amotosalen 並加以照射紫外光後打入宿主體內，將明顯地減低TA-GvHD發生的機率<sup>42,43</sup>。另外若在免疫缺損的老鼠體內輸注人類淋巴球前施以病原體減除法，亦可有效抑制異種性TA-GvHD的產生<sup>44-46</sup>。總結這些實驗結果發現，病原體減除法在降低TA-GvHD效果似乎可以媲美血品照射輻射線。然而因為目前血液照射輻射線仍為主流加上TA-GvHD不多見，迄今只有一項大型的第三期實驗發表<sup>47</sup>，在這實驗中發現病原體減除法並不會增加臨床使用者的風險，但因TA-GvHD太少所以仍無法評估實驗組在降低TA-GvHD的效果。

另外病原體減除法也可以預防抗原呈現細胞所引發的免疫反應，因此可以減低一些細胞激素的產生，包括第一介白素(IL-1)，第二介白素(IL-2)及腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>48</sup>，在體外實驗也發現可以降低異體抗體的產生<sup>49,50</sup>，因此除了TA-GvHD外，病原體減除法理論上應可以降低細胞激素相關非溶血性反應以及異體抗體相關輸血反應。

表三：各類病原體減除法

藥劑及處置	廠商	治療的血品成分	目前使用狀況
INACTINE (PEN110)	V.I. Technologies (Watertown, MA, USA)	紅血球	停用
Intercept(S-59 +ultraviolet-light	Cerus (Concord, CA, USA)	血小板、血漿	歐洲
S-303	Cerus	紅血球	發展中
Mirasol (Riboflavin+ultraviolet-light)	Terumo BCT (Lakewood, CO, USA)	血小板、血漿全血	歐洲
Methylene blue + visible light	MacoPharma (Mouvoux, France)	血漿	歐洲
Solvent detergent	Octapharma (Vienna, Austria)	血漿	歐洲

## 結 論

雖然輸血相關移植體抗宿主疾病在臨床上罕見，然而一旦發生即是可能致命，因此對於此病，應是預防勝於治療，目前臨床上以血品照射輻射線為主要的預防方法，另外病原體滅除法也在體內及體外動物實驗上證實了其可有效地降低輸血相關移植體抗宿主疾病，但仍需更多人體臨床試驗以驗證其療效。由於TA-GvHD的高致死率，因此每個臨床工作者在給予病患輸注血品前一定要將此病牢記心中，以提高警覺、儘早預防和治療，另外，我們亦應建構電腦化作業與網路通報系統，師學歐洲現行的Serious Hazards of Transfusion (SHOT)系統，或是在病歷及健保卡裡註記可能發生輸血相關移植體抗宿主疾病的高風險病患，並給予他們相關衛教，使其在接受輸血前，皆能提醒臨床工作者本身是屬於TA-GvHD的高危險族群，以提升所有病患輸注血品的安全。

## 參考文獻

- Lee TH, Donegan E, Slichter S, Busch MP. Transient increase in circulating donor leukocytes after allogeneic transfusions in immunocompetent recipients compatible with donor cell proliferation. *Blood* 1995; 85: 1207-14.
- Murphy JB. The effect of adult chicken organ graft on the chick embryo. *J Exp Med* 1916; 24: 1-6.
- Simonsen M. The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1957; 40: 480-500.
- Luban, NL. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by inactivation of T cells in platelet components. *Semin Hematol* 2001; 38: 34-45.
- Gilstad C, Roschewski M, Wells J, et al. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease with concomitant immune hemolysis in a group A combat trauma patient resuscitated with group O fresh whole blood. *Transfusion* 2012; 52: 930-5.
- Utter GH, Reed WF, Lee TH, Busch MP. Transfusion associated microchimerism. *Vox Sang* 2007; 93: 188-95.
- Dwyre DM, Holland PV. Transfusion associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* 2008; 95: 85-93.
- Aoun E, Shamseddine A, Chehal A, Obeid M, Taher A. Transfusion-associated GVHD: 10 years' experience at the American University of Beirut-Medical Center. *Transfusion* 2003; 43: 1672-6.
- Williamson LM, Stainsby D, Jones H, et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion* 2007; 47: 1455-67.
- Heymer B. *Histopathological Manifestations of Acute Gvhd; in Clinical and Diagnostic Pathology of Graft-Versus-Host-Disease*. Berlin, Germany, Springer, 2002.
- Sage D, Stanworth S, Turner D, Navarrete C. Diagnosis of transfusion-associated graft-vs.-host disease: the importance of short tandem repeat analysis. *Transfus Med* 2005; 15: 481-5.
- Nishimura M, Hidaka N, Akaza T, Tadokoro K, Juji T. Immunosuppressive effects of chloroquine: potential effectiveness for treatment of post-transfusion graft-versus-host disease. *Transfus Med* 1998; 8: 209-14.
- Ryo R, Saigo K, Hashimoto M, et al. Treatment of post-transfusion graft-versus-host disease with nafmostat mesilate, a serine protease inhibitor. *Vox Sang* 1999; 76: 241-6.
- Hutchinson K, Kopko PM, Muto KN, et al. Early diagnosis and successful treatment of a patient with transfusion-associated GVHD with autologous peripheral blood progenitor cell transplant. *Transfusion* 2002; 42:1567-72.
- Sweeney JD. Universal leukoreduction of cellular blood components in 2001? Yes. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 666-73.
- Seftel MD, Grove GH, Petraszko T, et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004; 103: 333-9.
- King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44: 25-9.
- Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44:16-24.
- AABB Guidelines and Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 1-24th edition. <http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowEachType&ProduktNr=234519&Scope=archiv> last accessed 4.7.09.
- 台北榮民總醫院 血液成分使用準則，2013年7月11日。
- Hayashi H, Nishiuchi T, Tamura H, Takeda K. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leukocyte-filtered stored blood. *Anesthesiology* 1993; 79: 1419-21.
- Stainsby D, Jones H, Asher D, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev* 2006; 20: 273-82.
- Akahoshi M, Takanashi M, Masuda M, et al. A case of transfusion associated graft-versus-host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion* 1992; 32: 169-72.
- Shivdasani RA, Haluska FG, Dock NL, Dover JS, Kineke EJ, Anderson KC. Brief report: graft-versus-host disease associated with transfusion of blood from unrelated HLA-homozygous donors. *N Engl J Med* 1993; 328: 766-70.
- Otsubo H, Yamaguchi K. Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2008; 61: 427-33.

26. 衛生福利部中央健保署全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準(102年10月2日更新)。
27. Brecher M. (ed.): Technical Manual: AABB, 15th edn. Bethesda, MD, American Association of Blood Banks, 2005.
28. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011; 152: 35-51.
29. Asai T, Inaba S, Ohto H, et al. Guidelines for irradiation of blood and blood components to prevent post-transfusion graft vs.host disease in Japan. *Transfus Med* 2000; 10: 315-20.
30. Pelszynski MM, Moroff G, Luban NL, Taylor BJ, Quinones RR. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion associated graft-versus-host disease. *Blood* 1994; 83:1683-9.
31. Luban NL, Drothler D, Moroff G, Quinones R. Irradiation of platelet components: inhibition of lymphocyte proliferation assessed by limiting-dilution analysis. *Transfusion* 2000; 40: 348-52.
32. Moroff G, Luban NL. The irradiation of blood and blood components to prevent graft-versus-host disease: technical issues and guidelines. *Transfus Med Rev* 1997; 11: 15-26.
33. Moroff G, Leitman SF, Luban NL. Principles of blood irradiation, dose validation, and quality control. *Transfusion* 1997; 37: 1084-92.
34. Janatpour K, Denning L, Nelson K, Betlach B, Mackenzie M, Holland P. Comparison of X-ray vs. gamma irradiation of CPDA-1 red cells. *Vox Sang* 2005; 89: 215-9.
35. Mintz PD. Cesium cessation? An advantage of pathogen reduction treatments. *Transfusion* 2011; 51: 1369-76.
36. Moroff G, Holme S, AuBuchon JP, Heaton WA, Sweeney JD, Friedman LI. Viability and in vitro properties of AS-1 red cells after gamma irradiation. *Transfusion* 1999; 39:128-34.
37. Guidance for industry: Gamma irradiation of blood and blood components: a pilot program for licensing. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>. Accessed February 2000.
38. Ohto H. Gamma radiation does not prevent transfusion-induced HLA alloimmunization. *Transfusion* 1997; 37: 878-9.
39. Ferrieu C, Ballester B, Mathieu J, Drouet E. Flow cytometry analysis of gamma-radiation-induced Epstein-Barr virus reactivation in lymphocytes. *Radiat Res* 2003; 159: 268-73.
40. Chou CH, Chen PJ, Lee PH, Cheng AL, Hsu HC, Cheng JC. Radiation-induced hepatitis B virus reactivation in liver mediated by the bystander effect from irradiated endothelial cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 851-7.
41. Rock G, Adams GA, Labow RS. The effects of irradiation on platelet function. *Transfusion* 1988; 28: 451-5.
42. Grass JA, Wafa T, Reames A, et al. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease by photochemical treatment. *Blood* 1999; 93: 3140-7.
43. Fast LD, Dileone G, Edson CM, Purmal A. Inhibition of murine GVHD by INACTINE™ PEN110 treatment. *Transfusion* 2002; 42: 1326-32.
44. Fast LD, Semple JW, Dileone G, et al. Inhibition of xenogeneic GVHD by PEN110 treatment of donor human PBMNCs. *Transfusion* 2004; 44: 282-5.
45. Fast LD, Dileone G, Cardarelli G, Li J, Goodrich R. Mirasol PRT treatment of donor white blood cells prevents the development of xenogeneic graft-versus-host disease in Rag2<sup>-/-</sup> gamma c<sup>-/-</sup> double knockout mice. *Transfusion* 2006; 46: 1553-60.
46. Fast LD, Nevola M, Tavares J, Reddy HL, Goodrich RP, Marschner S. Treatment of whole blood with riboflavin plus UV light, an alternative to gamma-irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? *Transfusion* 2013; 53: 373-81.
47. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2008; 48:1061-71.
48. Cui Z, Huang Y, Mo Q, Wang X, Qian K. Inactivation of lymphocytes in blood products using riboflavin photochemical treatment with visible light. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 1195-200.
49. Fast LD, DiLeone G, Li J, Goodrich R. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion* 2006; 46: 642-8.
50. Grass JA, Hei DJ, Metchette K, et al. Inactivation of leukocytes in platelet concentrates by photochemical treatment with psoralen plus UVA. *Blood* 1998; 91: 2180-8.

# How to Prevent Transfusion Associated Graft Versus Host Disease

Hung-ming Chen<sup>1</sup>, and Tzeon-jye Chiou<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine,  
Taoyuan Armed Forces General Hospital, Taoyuan County, Taiwan;*

*<sup>2</sup>Division of Transfusion Medicine, Department of Medicine,  
Taipei Veterans General Hospital Taipei, Taiwan*

Blood transfusion in some patients has been around conducted for decades. With the popularity of blood transfusion, the clinical benefits and risks of transfusion has been well reported. Among the adverse effects of transfusion, a fatal and serious one is the transfusion-associated graft-versus-host disease, referred to as TA-GvHD. Because of its high mortality rate, so how to prevent its occurrence has become an important clinical issue. Leukocyte reduction and exposure of blood products to  $\gamma$ -irradiation are currently the standard of care for the prevention of TA-GVHD. In this article, we are trying our best to review the occurrence and pathogenesis of TA-GvHD and the methods to prevent its occurrence. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 342-349)