

輸血用血液の Prestorage leukocyte depletion

比 留 間 潔

東京都立駒込病院輸血科

総 説

輸血用血液の Prestorage leukocyte depletion

比 留 岡 潔

東京都立駒込病院輸血科

Key words: Prestorage leukocyte depletion, Storage lesions, Complications of blood transfusion, Leukocyte depletion filter

I. はじめに

近年、輸血用血液中の白血球による副作用の予防にベッドサイドで白血球除去フィルターが広く用られるようになった¹⁾²⁾。最近の白血球除去フィルターは性能が向上し残存する白血球数を $10^5 \sim 10^6$ 分の1にまで減少することが可能になり副作用の軽減に有効である³⁾⁴⁾。しかし、血液中の白血球は輸血する前の保存中にも赤血球や血小板に対して種々の悪影響を及ぼすことが判明してきている。したがって、白血球除去は輸血時ではなく、採血した後、保存する前に行うべきと考えられ、このような試みはすでにヨーロッパを中心に行われている⁵⁾。これを、prestorage leukocyte depletion (PreSLD, 保存前白血球除去)と呼ぶが、我が国においては一般化されていない。そこで、現状における PreSLD の方法や有効性を検討し、

その問題点を明らかにすることは我が国の輸血療法の安全性を高めるために有意義なことと考える。本稿では、輸血用血液中の白血球による種々の問題点や副作用を示すとともに、PreSLD の方法、導入の意義を解説する。

II. 輸血用血液中の白血球の問題点と予防

輸血用血液中の白血球による問題点は、大きく以下の2点に分類される。すなわち、白血球が保存中の輸血用血液に対し様々な障害を及ぼす点 (storage lesion: 本稿では保存障害と訳す) および、輸血用血液中の白血球が受血者に輸注されることによって引き起こされる副作用である (Table 1)。このような問題点の一部は現状のベッドサイドにおける白血球除去フィルターによっても解決可能であるが、PreSLD によりさらに効果的に解決できる可能性が指摘されている。

Table 1 Adverse effects of leukocytes present in blood products.

Storage lesions	Aggregation
	Hemolysis or dysfunction of red cells
	Dysfunction of platelets
Complications of blood transfusion	Non hemolytic febrile transfusion reaction (NHFT) (NHFT)
	Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
	Alloimmunization
	Platelet refractoriness
	Generation of anti-HLA antibodies
	Generation of anti platelet antibodies
	Transfusion-associated graft versus host disease (TA-GVHD)
	Immunomodulation
	Post-operative infection
	Recurrence of malignant disease
Vector for transfusion associated infectious disease	
Viral infection (CMV, HTLV, HIV)	
Bacterial infection (common bacteria, Yersinia enterocolitica)	

Table 2 Comparison of efficacy of prestorage and poststorage leukocyte depletion for prevention of adverse effects of leukocytes present in blood products

Adverse effects of leukocytes	leukocyte depletion	
	prestorage	poststorage
Storage lesions		
Aggregation	++	-
Hemolysis or aggregation of red cells	++	-
Dysfunction of platelets	++	-
Complications of blood transfusion		
Non-hemolytic febrile transfusion reaction	##	+
Transfusion related acute lung injury	+	+
Alloimmunization	##	+
Transfusion associated GVHD	+	+
Immunomodulation	+	+
Transmission of virus	##	+
Transmission of bacteria	##	+

Efficacy, - : non, + : moderate, # : good, ## : remarkable

以下に、白血球に起因する各問題点毎に PreSLD の効果と検討すべき点を、現状のベッドサイドの白血球除去（保存後白血球除去：Poststorage leukocyte depletion, PostSLD）と比較し解説する。

1. storage lesion (保存障害)

輸血用血液中の白血球は代謝によって酸素を消費し、種々の活性物質を放出する。死細胞となれば白血球由来の酵素が放出され、debris (破砕物) は赤血球や血小板に悪影響を及ぼしたり、凝集塊を生じさせたりする。このような保存障害は輸血用血液の保存中に生じるので当然のことながら PreSLD でなければ予防することが困難である。

PreSLD が凝集塊の発生の予防に有効であることは古くから報告されている。Lovric ら⁹⁾は全血を採血直後に綿フィルターで濾過した後、赤血球濃厚液を作製し凝集塊の発生状況を観察した。濾過しない場合と比較すると 5 週間の保存の間 10~15 μ m の微小凝集塊の発生が抑制でき、溶血や血液中的カリウム濃度の上昇が抑制されたとしている。また、保存中に白血球由来の蛋白分解酵素（キモトリプシン様酵素）が赤血球の溶血を生じさせることが指摘され、この溶血は酵素阻害剤で抑制されることから、タンパク分解酵素に起因することが確認されている⁸⁾。さらに白血球由来

の酸性水解酵素⁹⁾¹⁰⁾、顆粒球エラスターゼ⁹⁾¹¹⁾およびヒスタミン¹²⁾¹³⁾も保存中の赤血球の溶血に関与していることが示された。一方、残存する白血球が血小板と共に凝集することによって血小板からセロトニンが放出されるが、このセロトニンも赤血球膜に障害を及ぼす⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。Brecher ら⁹⁾は、全血を 42 日間保存すると明らかに、酸フォスファターゼ、エラスターゼ、ヒスタミン、及びセロトニンが保存期間につれて増加し、溶血も経時的に増悪することを明らかにしている。そして、採血直後に第 3 世代のポリエステルフィルターを用い白血球を除去してから保存すると白血球由来の物質は増加せず、溶血も生じにくかったと報告している。このように、赤血球が保存中に受ける傷害は PreSLD によって始めて予防でき、PostSLD では予防できない。

現在、我が国では輸血用赤血球として manitol, adenine, phosphate を添加した赤血球濃厚液 (RC-MAP)¹⁶⁾ が広く用いられているが、従来より凝集塊が生じやすいことが指摘されている¹⁷⁾¹⁸⁾。PreSLD は上述したように微小凝集塊の発生を抑制するので RC-MAP の品質管理の面からも意義がある。

血小板に発生する保存障害に関しても多くの報

告がある。血小板濃厚液 (platelet concentrates: PC) は保存中に白血球の代謝により、pH の低下、ブドウ糖の消費が増加し、その結果、血小板機能が低下する¹⁹⁾⁻²²⁾。保存中の白血球数が多いと血小板表面の糖蛋白 GPI²⁰⁾²³⁾、GPIIb/IIIa²⁴⁾ の発現が低下し、リストセチンによる凝集能も低下する²⁵⁾。Sloand ら²⁶⁾ は白血球数が 1,000/ μ l 以上の状態で PC を 3 日間保存すると 200/ μ l 以下の場合と比較し明らかに血小板機能の障害が大きいとしている。他方で、保存前にフィルターで濾過することによる血小板への悪影響も検討されているが、血小板の劣化の一つの示標である CD62 (GMP140) は PreSLD によってやや発現が増加するものの有意差はないとされている²⁷⁾。

2. 輸血副作用の予防

(1) 非溶血性発熱輸血反応 (NHFTTR)

輸血後、急性の副作用として溶血を伴わない発熱反応 (non-hemolytic febrile transfusion reaction: NHFTTR) は輸血件数の 1~6.8% に認められ、頻回輸血患者ではさらに頻度が高まる²⁸⁾。これは、受血者血中に存在する抗 HLA 抗体などの抗白血球抗体が主な原因とされている²⁹⁾。したがって、白血球を減少することによってこのような発熱反応を予防することは古くから知られていた²⁸⁾²⁹⁾。

近年、NHFTTR の原因として輸血用血液に含まれる炎症性発熱物質である各種のサイトカインが注目されている。Muyllie ら³⁰⁾ は PC を輸血した 45 人の患者の中で発熱反応を起こした 6 人では、輸血された血液中の interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF) α , IL-1 β が明らかに高値であったことを示し、血液中の白血球が多いほど保存期間の長さに比例しサイトカイン濃度が上昇すると報告している。すなわち NHFTTR の原因に輸血用血液中の白血球が産生するサイトカインが関与している可能性が示された。さらに、Hedde ら³¹⁾ は 12 人の血液疾患患者に PC を輸血するとき、血漿成分と細胞成分に分けて輸血し発熱性の輸血反応を観察し、血液中の IL-1 β と IL-6 を測定した。その結果、副作用は血漿成分に由来し、しかも副作用の重症度とサイトカインの濃度

に相関があった。そして、この輸血副作用は保存前に白血球を除去することにより予防できるので、血液中の各種発熱惹起サイトカインは残存する白血球に由来することが明確に示された。現在のところ輸血用血液中の白血球により TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 が産生され発熱反応を惹起する可能性が示されている³²⁾⁻³⁷⁾。これは保存中の白血球に起因するので PreSLD でなければ予防することは困難である。実際に Federowicz ら³⁸⁾ の報告では赤血球輸血において 6447 件の PostSLD と 4728 件の PreSLD を比較して、NHFTTR の頻度は前者で 2.15% であったのに対して、後者は 1.1% と有意に頻度が低下していた。

(2) 輸血関連急性肺傷害

輸血関連急性肺傷害 (Transfusion-related acute lung injury: TRALI) の原因は輸血用血液に含まれる抗白血球抗体と受血者の白血球との抗原抗体反応であるといわれるが、一部は輸血用血液に含まれる白血球と受血者の抗白血球抗体による反応も含まれる³⁹⁾⁴⁰⁾。したがって輸血用血液の白血球除去によってある程度予防することができるが、PreSLD と PostSLD のどちらがより効果的であるかについての報告はない。ただし、PostSLD では保存中に生じた白血球の破砕物の除去ができないのでこのような破砕物によって生じる免疫反応のことを考慮すると PreSLD の方に利点があるように思われる。

(3) 同種免疫反応

輸血用血液から白血球を減少させることによって同種抗体の産生が抑制され、同種抗体による血小板不応状態の予防改善に効果があることが示されている⁴¹⁾⁴²⁾。この予防効果において PreSLD と PostSLD に差があるとする興味深い報告がある。Blajchman ら⁴³⁾ はウサギを用いた同種血輸血の動物実験系で検証した。NW ウサギに CB ウサギの全血を毎週 1 回、8 週間連続で輸血し同種免疫反応を惹起させた後に、CB ウサギの血小板輸血を行い血小板不応状態を評価した。全血輸血は採血直後にフィルターで白血球を除去した場合 (PreSLD) と輸注直前に白血球を除去した場合 (PostSLD) で比較した。その結果、血小板不応状

態の発生率は PostSLD で91.2%であったのに対し PreSLD の場合は30%に抑制され、血小板寿命も前者で22.3時間であったのに対し、後者は52.8時間と改善していた。

最近、臨床研究においても同様の結果が得られている。Killick ら⁴⁴⁾は12例の再生不良性貧血に PreSLD による血液を輸血した。中央値9か月の経過中、抗 HLA 抗体陽性になったのは2例で血小板不応状態を生じることなく、対照群の50%に比較して低率であったとしている。PreSLD の血液が同種免疫反応を惹起しにくい理由は以下のよう考えられている。保存中に死滅した白血球の破砕物は PostSLD では除去できないが、PreSLD では除去できるので白血球の破砕物による同種免疫原が除去できるからである。

(4) 輸血関連 GVHD

白血球除去フィルターは輸血用血液中のリンパ球を皆無にすることはできないので、輸血関連 GVHD を完全には予防できない⁴⁵⁾。したがって、PreSLD、PostSLD いずれにおいても輸血関連 GVHD を確実に予防するためには放射線照射が必要である。

(5) Immunomodulation (免疫変調)

同種血輸血が免疫応答に影響を及ぼすことは古くから報告されている。腎移植においてドナーの血液を輸血すると移植腎の生着期間が延長し⁴⁶⁾、習慣性流産の治療に夫の白血球の投与が有効とされている⁴⁷⁾。これはいずれもドナーの白血球が患者の免疫応答に抑制的に作用するためと考えられており⁴⁸⁾、同種白血球がむしろ良い作用として働く例であるが、機序はいまだに明確ではない。

一方、同種血輸血の免疫抑制作用が問題になることがある。手術時の輸血が術後の感染症を発症させやすくし⁴⁹⁾、悪性腫瘍の再発を促進する⁵⁰⁾⁵¹⁾という問題である。この点に関しては、いくつかの prospective な臨床研究⁵²⁾がなされているにも関わらず明確な結論はなく、白血球除去によって予防できるのか否かに関しても一定の見解が出ていない。したがって、同種血輸血の免疫抑制作用の予防に PreSLD が良いのか PostSLD が良いのかに関しては現在のところ確認されていない。

(6) ウイルスの伝播

サイトメガロウイルス (CMV) などの白血球を介して伝播するウイルスに関しては、血液中の感染した白血球を除去することによって伝播の予防が可能である。新生児⁵³⁾や骨髄移植患者⁵⁴⁾の輸血に白血球除去フィルターを用いると CMV の感染が予防できる。同様のことは Epstein-Barr virus (EBV), human T cell leukemia virus (HTLV) -I, HTLV-II, human immunodeficiency virus (HIV) などのウイルスにも当てはまる可能性がある。Rawal ら⁵⁵⁾は HIV の持続感染細胞株 HIV/H9 の生細胞、死細胞および破砕物をそれぞれ血液に混じてフィルターで濾過し、濾過後の血液中のウイルス量を測定した。生細胞と死細胞の場合ではウイルス量は測定不能にまで除去されたが、破砕物の場合では不変であった。このことから、白血球除去によりウイルスを除去することが可能であるが、白血球が死んで破砕物になれば除去できないことが明らかである。もし、HIV に汚染された輸血用血液があった場合、PreSLD によればウイルス量を減少させることができるが PostSLD では減少できない可能性を示している。

(7) 細菌の伝播

血液中の白血球は微量に混じた一般細菌を保存中に貪食するため、保存前に除去すると細菌を増殖させる危険性があり、この点は PreSLD の欠点になる可能性がある。Högman ら⁵⁶⁾は *S. epidermidis* などの常在菌を白血球除去フィルターで濾過した全血製剤に添加し培養後、細菌量を測定した。白血球除去フィルターで濾過しない方が細菌量が少なかったため、輸血用血液中の白血球は混入細菌の増殖を阻止している可能性があると考えられている。しかし、濾過前に細菌を混入して同様の実験を行うと、フィルターで濾過した方が細菌の増殖が少ないとする報告⁵⁷⁾もあり、これは細菌を貪食した白血球を除去しないしていると、細菌が再び増加するためであると説明されている。また、*S. aureus* をフィルターによる濾過前に混入させて菌の増殖を見ても変化なかったとする報告もあり⁵⁸⁾、細菌の種類や量、白血球除去フィルターで濾過する時間により結果が異なる可能性がある。輸

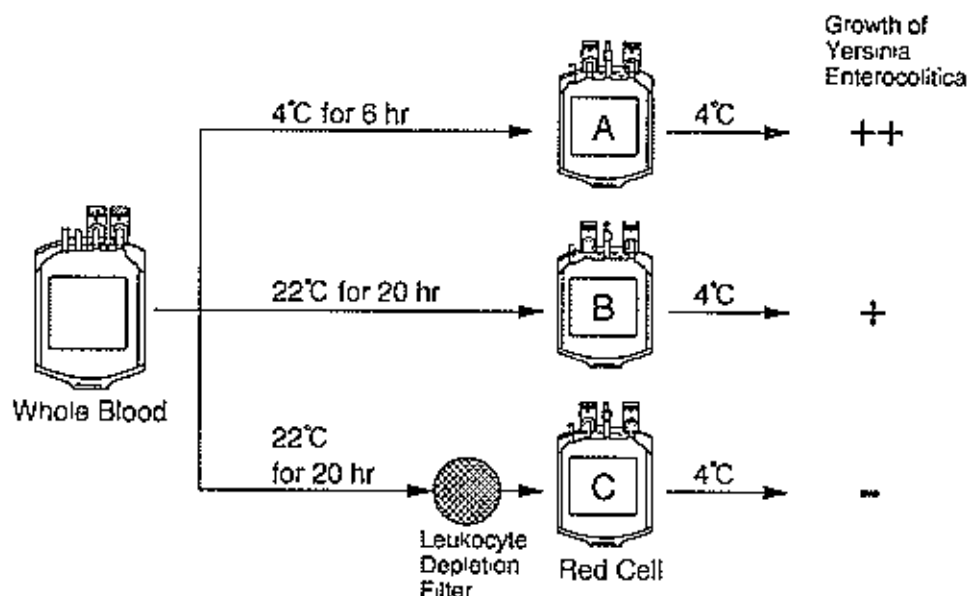


Fig. 1 Prevention of *Yersinia enterocolitica* growth by prestorage leukocyte depletion after 20-hour incubation at room temperature.

血用血液への細菌の混入は供血者や採血者の皮膚常在菌に由来する場合と、供血者が菌血症である時の細菌を貪食した白血球に由来する場合が考えられる。前者のように外部から混入した菌は輸血用血液中の白血球の貪食能に期待できる可能性があるが、基本的には採血時の皮膚の消毒や採血者の手技を改善することで予防すべき問題である。後者の場合はむしろ細菌を貪食した白血球は速やかに除去した方が良いのでPreSLDの方が安全である可能性がある。いずれにしてもこの問題を明らかにするには、PreSLDとPostSLDで比較試験を行い細菌汚染の頻度を調査すればよいが、現時点では明らかにPreSLDで細菌汚染の頻度が高かったという報告はない。

一方、*Yersinia enterocolitica* 菌に関しては低温でも増殖能力があるためさらに注意が必要である。Pietersz ら⁵⁹⁾は全血を採血後にこの菌を添加し3種類の方法で赤血球濃厚液(RC)を作成し菌の増殖を比較した(Fig. 1)。RCを作成する前に全血を4°Cで6時間(A)、22°Cで20時間(B)保存した場合と、22°Cで20時間保存した後にフィルターで白血球を除去した場合(C)を比較した。作製したRCは4°Cで5週間保管し1週間毎に菌の増殖を測定した。その結果、Aは保管1週間後か

ら菌が増殖し始め、Bは一度菌が消失したが3週間後から再び増殖し始めた。一方、Cは5週間の保管中、菌の増殖が全く認められなかった。したがって、細菌の増殖を阻止するためには、白血球除去は有効であると同時に、採血後、室温である程度保存した方が良いとしている。これは低温では白血球の貪食能などの細菌の殺傷能力が低下するためとされている。同様に、*Yersinia enterocolitica* の増殖の予防にPreSLDが効果的であるとする報告は多い^{60)~65)}。東京都赤十字血液センターは全血を室温で2時間、4°Cで24時間保存した後に白血球除去を行うと*Yersinia enterocolitica* の増殖は予防できるが、72時間以上の保存後では菌の増殖を予防できなかったと報告している⁶⁰⁾。このことから採血後、室温で2時間保存すればよく、さらに長時間経過せずに24時間後に白血球除去を行えば問題ないことが確認された。血液センターの業務体制を考慮した場合、採血した翌日に白血球除去フィルターで濾過することは十分現実的であろう。

ところで、この場合、問題となる点は新鮮凍結血漿(FFP)の問題である。現状ではFFPは全血採血後6時間以内に作成しなければならないので、採血後24時間では凝固因子活性が低下しこの

規定に反することになる。最近、PreSLDの際の血漿中の凝固因子に関して検討した報告がある。Rapailleら⁶⁵⁾は全血を4°Cで12~18時間保存した後と、20°Cで4~6時間保存した後にPreSLDでFFPを作成し凝固因子活性を比較した。凍結保存前ですでに、血液凝固第VIII因子は前者が(0.68 IU/ml) 後者(0.86 IU/ml)と比較し有意に低下していたが、1年の凍結保存後では両者に有意な差はなかった(0.50 IU/ml 対 0.60 IU/ml)。他の凝固因子は第V因子も含め差がなかったので現実的には問題は少ないと考えられ、PreSLDの利点を重視すべきと思われる。

(8) その他

血液をフィルターで濾過したとき、陰性荷電のフィルターでブラディキニンが発生し⁶⁶⁾、陽性荷電のフィルターで補体値(C3a, C4a)が上昇し⁶⁷⁾、血圧低下や急性循環不全の原因となる可能性が報告されている。これらの生物活性物質が急性循環不全の真の原因とは断定できないが、ブラディキニンや補体も輸血用血液中で長時間経過すれば失活する可能性が高いのでPreSLDを行い保存すればこのような問題は解消される可能性がある。

III. 保存前白血球除去の方法

白血球除去の方法には遠心法、フィルターによる濾過、血液成分分離装置などがある。遠心法は、血球成分にかかる遠心力の差異により赤血球や血小板から白血球を除去する方法である¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾。RC-MAP作製など全血から赤血球と血漿を分離するときは遠心法で分離した中間白血球層のバッフィーコート除去するが、除去率は白血球除去フィルターには及ばない。

白血球除去フィルターの除去率は改善しつつあり、現在のポリエステル不織布を用いたフィルターは99.99~99.999%の白血球を除去する事が可能である⁶⁾。PreSLDを行うためには採血した血液にチューブ接合装置で無菌的にフィルターを連結して行う方法と、フィルターを組み込んだPreSLD用の採血バッグ(closed system)があり、後者はすでにヨーロッパを中心に使用されている⁴⁴⁾⁶⁵⁾。Fig. 2に欧米で用いられているPreSLD用のclosed systemの採血バッグを示した。

ASAHI Sepacell RS2000 (Fig. 2a)、およびPALL WBF1 (Fig. 2b)のフィルターが回路に組み込まれており閉鎖回路を保持して濾過することが可能である。濾過した後に全血バッグとフィルターを切り放し遠心し赤血球と血漿を分離する。Fig. 2bの採血バッグには赤血球と血漿を分離するためのフィルター(Auto stop)も組み込まれている。Knipeら⁶⁸⁾は上記の白血球除去フィルターを組み込んだBlood Pack pLuS-sとBlood Pack pLuS-r (Fenwal社)を用いて白血球除去能を評価した。合計78回の採血を行い4°Cで一晩保存した後、室温で濾過した。その結果、白血球数は1バッグあたり $4 \times 10^4 \pm 2 \times 10^4$ と非常に優れた成績であった。このような成績をもとにフランスでは1997年ですでに約250万単位の輸血用赤血球のうち約100万単位(40%)がPreSLDで供給されている。

輸血用赤血球や全血の白血球除去はフィルターが最も効果的であるが、PCは血液成分分離装置により白血球混入を減少させることが可能である。COBE Spectra LRSでは10単位のPCで1バッグあたり $1.2 \times 10^3 \sim 2.02 \times 10^4$ 、Baxter アミカスでは $5 \times 10^3 \sim 2.07 \times 10^5$ の白血球数である⁶⁹⁾⁷¹⁾。このように白血球混入が極めて少ないPCをさらにフィルターで除去すべきか否かに関しては、白血球数の測定技術の問題や、減少させる利点が不明確であることより今後の課題である。

白血球除去の基準はアメリカ血液銀行協会(AABB)では1バッグあたりの白血球数で、NHFTFTR予防のためには 5×10^6 以下、CMV感染予防や抗同種抗体の産生予防には 5×10^6 以下と⁷²⁾、1997年のAABB Standards 18版からは一律に 5×10^6 以下に改訂されている⁷³⁾。ヨーロッパではこれより少なく 1×10^6 以下(全血由来の少量のPCでは 0.2×10^6 以下)である⁷⁴⁾。日本赤十字社は白血球除去の輸血用血液としては、唯一、白血球除去赤血球を供給しているが白血球数に関する基準は、「白血球の大部分を除去」という記載であり⁶⁾、明確な規定がないのが現状である。実際には1995年の東京都東京北赤十字血液センター

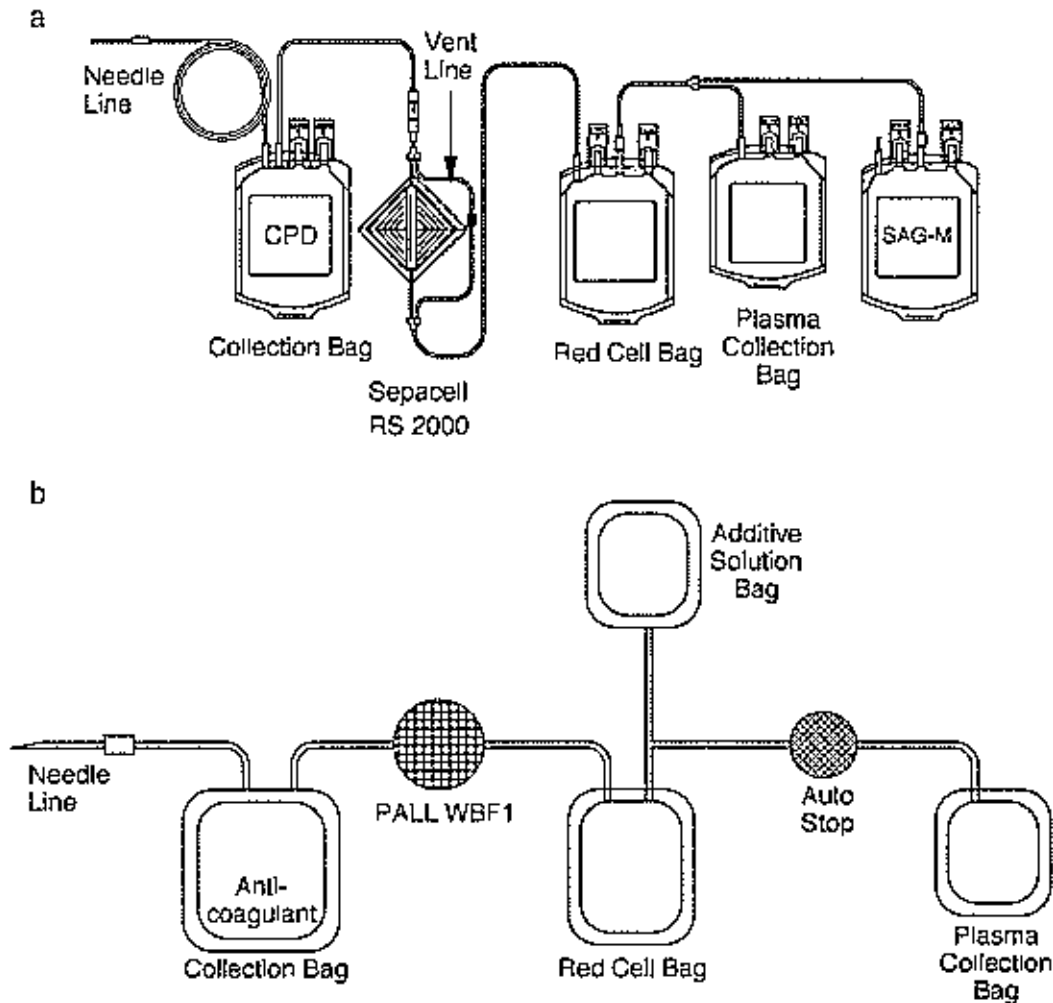


Fig. 2 Closed system with a leukocyte depletion filter positioned between the collection bag and the red cell bag for prestorage leukocyte depletion.
 a. Whole blood integral filter blood container system (Baxter, Sepacell RS 2000). Whole blood is collected in the collection bag with citrate-phosphate-dextrose (CPD), and depleted of leukocytes by the in-line filter. After leukocyte filtration, air is gently squeezed back through the vent line into the empty collection bag. The empty collection bag and the filter are disconnected for further processing. Subsequently, the whole blood was separated into plasma and a red cell concentrate following centrifugation.
 b. Pall pre-processing system with two filters. The whole blood filtered by the in-line filter is centrifuged, and then completely separated into plasma and a red cell concentrate through the Auto Stop filter which does not allow red cells to flow in plasma collection bag.

の成績では安定して 10^5 以下まで減少することに成功している。

フィルターによる白血球除去の成績はフィルターや採血システムのみならず施行者の技術に依存する可能性もある。現状のベッドサイドの白血球除去は主に病棟の看護婦によって行われているが、PreSLDの場合は血液センターの職員である。

このようなフィルターを操作する技術の安定面から PreSLD と PostSLD を比較した研究がある。デンマークで血液センター 2 施設 (PreSLD) と Odense 大学病院血液内科 (PostSLD) でそれぞれ輸血用赤血球 30 バッグを処理し白血球除去率を比較した⁷⁵⁾。その結果、濾過後の白血球数の平均値は、血液センター 2 施設では 0.05×10^6 および

0.05×10⁶未満であり、大学病院では0.14×10⁶であった。濾過後2×10⁶以上の白血球が残存するとき「濾過失敗」とした場合、血液センター2施設では「濾過失敗」は皆無であったのに対し、大学病院では「濾過失敗」が4例も存在した。輸血用血液の品質管理を専門とする血液センター技術者が、患者看護を専門とする病院看護婦より良い成績が出たのは当然であり、我が国の現状のように看護婦に白血球除去の品質管理を強いるのはむしろ不自然であろう。

IV. まとめ

以上より、白血球除去に関し PreSLD と PostSLD のどちらに利点があるかを Table 2 にまとめた。少なくとも現時点において PreSLD は PostSLD に比較して欠点はなく、多くの利点があると思われる。この他、特に白血球除去の精度管理の観点から考慮しても PreSLD の方が優れていることは明白である。

一方、我が国に PreSLD を導入するために考慮すべき問題点および解決すべき点としては以下の点が考えられる。①除去すべき白血球数の目標値を設定すること、②基準となる低濃度の白血球数算定方法を確立すること、③白血球除去フィルターを組み込んだ closed system の採血バッグを開発すること、④医療経済効率の観点から PreSLD の採算性を確立すること、そして⑤ PreSLD が患者にとって利益が大きいことを医療現場が認識し要求することである。

V. おわりに

我が国の輸血用血液の安全性を考えると、輸血関連の感染症予防に関しては優れているが、輸血後の発熱など頻度が高く患者にとって直接的で不快な副作用に関しては解決すべき点が多い。PreSLD の導入に関しても欧米に比し大きく遅れているのが現状である。しかし、日本赤十字社血液センターの白血球除去の技術的な安定性と品質管理技術はすでに十分優れており、我が国における PreSLD の導入も決して困難ではないと考え、その導入を期待したい。

文 献

1) Pietersz, R. and Dzik, S.: Pre-storage filtra-

- tion of red cells and platelets. Lane, T.A., Myllyla, G., eds: *Leukocyte-Depleted Blood Products*. Curr. Stud. Hematol. Blood. Trans. Karger, Basel, 1994, 89-100.
- 2) Bordin, J.O., Heddle, N.M. and Blajchman, M. A.: Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*, 84: 1703-1721, 1994.
- 3) Heddle, N.M., Klama, L.N., Griffith, L., et al.: A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion*, 33: 794-797, 1993.
- 4) Blood and components. Vengelen Tyler, V. ed. *Technical Manual*. 12th ed. American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, 1996, 135-157.
- 5) Higgins, V.L.: Leukocyte-reduced blood components: patient benefits and practical applications. *Oncol. Nurs. Forum.*, 23: 659-667, 1996
- 6) 清水 勝, 藤井好一, 岡本好雄, 他: 白血球除去フィルター Z-386の臨床評価, 新しい医療機器研究, 3: 95-108, 1996.
- 7) Lovric, V.A., Schuller, M., Raftos, J., et al.: Filtered micro aggregate-free erythrocyte concentrates with 35-day shelf life. *Vox Sang.*, 41: 6-10, 1981.
- 8) Högman, C.F., Hedlund, K., Akerblom, O., et al.: Red blood cell preservation in protein-poor media. I. leukocyte enzyme as a cause of hemolysis. *Transfusion*, 18: 233-241, 1978.
- 9) Brecher, M.E., Pineda, A.A., Torloni, A.S., et al.: Prestorage leukocyte depletion: effect of leukocyte and platelet metabolites, erythrocyte lysis, metabolism, and in vivo survival. *Seminars in Hematology*, 28: 3-9, 1991.
- 10) Jochum, M., Mempel, W., Fritz, H., et al.: Release of granulocytic lysosomal enzymes and concentrations of plasma factors in stored blood. *International Society of Blood Transfusion Meeting, Munich, Germany, 1984, 169.*
- 11) Kleesiek, K., Lohn, K. and Reinards, R.: Elastase from granulocytes in stored blood. *International Society of Blood Transfusion Meeting, Munich, Germany, 1984, 169.*
- 12) Frewin, D.B., Jonsson, J.R., Davis, K.G., et al.: Effect of microfiltration on the histamine levels in stored human blood. *Vox Sang.*, 52: 191-194, 1987.
- 13) Frewin, D.B., Dyer, S.M., Haylock, D.N., et al.: A comparison study of three methods of leukocyte removal on plasma histamine levels in

- stored human blood. *Seminars in Hematology*, 28: 18-21, 1991.
- 14) Harke, H., Stienen, G., Rahman, S., et al.: Aprotinin-ACD-blood. II. The effect of aprotinin on the release of cellular mediators and enzymes in banked blood. *Anaesthetist*, 31: 165-171, 1982.
 - 15) Strauss, H.W., Smith, R.B., Polimeni, P., et al.: Plasma serotonin levels in stored human blood. *Angiology*, 18: 535-546, 1967.
 - 16) 日本赤十字社. 輸血用血液製剤一覽. 添付文書, 1996.
 - 17) 千葉清司, 漆原純子, 秋野光明, 他: 赤血球M・A・Pにおける大凝集塊形成の機構と形成防止法. *日輸血会誌*, 40: 625-634, 1994.
 - 18) 矢野真紀, 岡田基文, 豊田 庸, 他: RC-M・A・Pの微小凝集塊について一構成成分の検討一. *日輸血会誌*, 42: 83-89, 1996.
 - 19) Gottschalk, J.L., Johnston, V.L., Rzard, L., et al.: Importance of white blood cells in platelet storage. *Vox Sang.*, 47: 101-107, 1984.
 - 20) Pietersz, R.N.I., Korte, D., Reesink, H.W., et al.: Preparation of leukocyte-poor platelet concentrates from buffy coats. *Vox Sang.*, 55: 14-20, 1988.
 - 21) Dzik, W.H., Cusack, W.F., Sherburne, B., et al.: The effect of prestorage white cell reduction on the function and viability of stored platelet concentration. *Transfusion*, 32: 334-339, 1992.
 - 22) Sweeney, J.D., Holme, S., Heaton, W.A.L., et al.: White cell-reduced platelet concentrates prepared by in-line filtration of platelet-rich plasma. *Transfusion*, 35: 131-136, 1995.
 - 23) Sloand, E.M., and Klein, H.G.: Effect of white cells on platelets during storage. *Transfusion*, 30: 333-338, 1990.
 - 24) Brower, M.S., Levin, R.L. and Garry, K.: Human neutrophil elastase modulates platelet function by limited proteolysis of membrane glycoproteins. *J. Clin. Invest.*, 75: 657-666, 1985.
 - 25) Garcia, G.J., Fitzpatrick, J.E., Hoering, L.A., et al.: Effects of prestorage white cell-reduction of apheresis platelets on platelet glycoprotein Ib and von Willebrand factor. *Transfusion*, 32: 148-151, 1992.
 - 26) Shanwell, A., Kristiansson M., Remberger, M., et al.: Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. *Transfusion*, 37: 678-684, 1997.
 - 27) Molison, P.L., Engelfreit, C.P. and Contreras, M.: Some unfavorable effects of transfusion. *Blood transfusion in clinical medicine*, 9th ed Blackwell Scientific Publications, Inc. Cambridge, MA, 1993, 677-709.
 - 28) Shaffer, A.W.: Adverse effects of transfusions. *South. Med. J.*, 69: 476-478, 1976
 - 29) Brubaker, D.B.: Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 30: 733-737, 1990.
 - 30) Muylle, L., Joos, M., Wouters, E., et al.: Peetermans ME: Increased tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 1 and interleukin 6 (IL-6) levels in the plasma of stored platelet concentrates: relationship between TNF alpha and IL-6 levels and febrile transfusion reactions. *Transfusion*, 33: 195-199, 1993.
 - 31) Heddl, N.M., Klama, L., Singer, J., et al.: The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N. Engl. J. Med.* 331: 625-626, 1994.
 - 32) Aye, M.T., Palmer, D.S., Giulivi, A., et al.: Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage. *Transfusion*, 35: 117-124, 1995
 - 33) Stack, G. and Snyder, E.L.: Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion*, 34: 20-25, 1994.
 - 34) Muylle, L., Wouters, E. and Peetermans, M.E.: Febrile reactions to platelet transfusion: the effect of increased interleukin 6 levels in concentrates prepared by the platelet-rich plasma method. *Transfusion*, 36: 886-890, 1996
 - 35) Fujihara, M., Takahashi, T.A., Ogiso, C., et al.: Generation of interleukin 8 in stored apheresis platelet concentrates and the preventive effect of prestorage ultraviolet B radiation. *Transfusion*, 37: 468-475, 1997.
 - 36) Muylle, L. and Peetermans, M.E.: Effect of prestorage leukocyte removal on the cytokine levels in stored platelet concentrates. *Vox Sang*, 66: 14-17, 1994.
 - 37) Currie, L.M., Harper, J.R., Allan, H., et al.: Inhibition of cytokine accumulation and bacterial growth during storage of platelet concentrates at 4 degrees C with retention of in vitro functional activity. *Transfusion*, 37: 18-24, 1997.
 - 38) Federowicz, I., Barrett, B.B., Andersen, J.W., et al.: Characterization of reactions after transfusion of cellular blood components that are white cell reduced before storage. *Transfusion*,

- 36: 21-28, 1996.
- 39) Brubaker, D.B.: Clinical significance of white cell antibodies in febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion*, 30: 733-737, 1990
 - 40) Ramanathan, R.K., Triulzi, D.J. and Logan, T. F.: Transfusion-related acute lung injury following random donor platelet transfusion: a report of two cases. *Vox Sang.*, 73: 43-45, 1997.
 - 41) Williamson, L.M., Wimperis, J.Z., Williamson, P., et al.: Bedside filtration of blood products in the prevention of HLA alloimmunization-a prospective randomized study. Alloimmunization Study Group. *Blood*, 83: 3028-3035, 1994.
 - 42) Andreu, G., Dewailly, J., Leberre, C., et al.: Prevention of HLA immunization with leukocyte-poor packed red cells and platelet concentrates obtained by filtration. *Blood*, 72: 964-969, 1988.
 - 43) Blajchman, M.A., Bardossy, L., Carmen, R.A., et al.: An animal model of allogeneic donor platelet refractoriness: the effect of the time of leukodepletion. *Blood*, 79: 1371-1375, 1992.
 - 44) Killick, S.B., Win, N., Marsh, J.C., et al.: Pilot study of HLA alloimmunization after transfusion with pre-storage leukodepleted blood products in aplastic anaemia. *Br. J. Haematol.*, 97: 677-684, 1997.
 - 45) Heim, M.U., Munker, R., Sauer, H., et al.: Graft versus host disease with fatal outcome after administration of filtered erythrocyte concentrates. *Beitr. Infusionsther.*, 30: 178-181, 1992.
 - 46) Opelz, G., Sengar, D.P., Mickey, et al.: Effects of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant. Proc.*, 5: 253-259, 1973.
 - 47) Bordin, J.O., Heddle, N.M. and Blajchman, M. A.: Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*, 84: 1703-1721, 1994.
 - 48) Coulam, C.B., Clark, D.A., Collins, J., et al.: Worldwide collaborative observational study and meta analysis on allogeneic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 32: 55-72, 1994.
 - 49) Blajchman, M.A.: Allogeneic blood transfusions, immunomodulation, and postoperative bacterial infection: Do we have the answers yet?. *Transfusion*, 37: 121-125, 1997.
 - 50) Blumberg, N and, Heal, J.M.: Effects of transfusion on immune function: cancer recurrence and infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 118: 371-379, 1994.
 - 51) Vamvakas, E.D.: Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explantation. *Transfusion*, 35: 760-768, 1995.
 - 52) Houbiers, J.G., van de Velde, C.J., van de Watering, L.M., et al.: Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study. *Transfusion*, 37: 126-134, 1997.
 - 53) Goldman, M. and Delage, G.: The role of leukodepletion in the control of transfusion-transmitted disease. *Transfus. Med. Rev.*, 91: 9-19, 1995.
 - 54) De Witte, T., Schattenberg, A., Van Dijk, B.A., et al.: Prevention of primary cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation by using leukocyte-poor random blood products from cytomegalovirus-unscreened blood-bank donors. *Transplantation*, 50: 964-968, 1990.
 - 55) Rawal, B., Yen, T.S., Vyas, G.N., et al.: Leukocyte filtration removes infectious particulate debris but not free virus derived from experimentally lysed HIV-infected cells. *Vox Sang.*, 60: 214-218, 1991.
 - 56) Högman, C.F., Gong, J., Eriksson, L., et al.: White cells protect donor blood against bacterial contamination. *Transfusion*, 31: 620-626, 1991.
 - 57) Buchholz, D.H., Aubuchon, J.P., Snyder, E., et al.: Leukocyte depletion and bacterial proliferation in blood components. *Transfusion*, 31: 63, 1991.
 - 58) Sherburne, B., McCullough, A., Dzik, W.H., et al.: Bacterial proliferation in platelet concentrates is unaffected by pre-storage leukocyte depletion. *Blood*, 78: 350, 1991.
 - 59) Pietersz, R.N.J., Reesink, H.W., Pauw, W., et al.: Prevention of *Yersinia enterocolitica* growth in red-blood-cell concentration. *Lancet*, 340: 755-756, 1992.
 - 60) Högman, C.F., Gong J., Hambræus, A., et al.: The role of white cells in the transmission of *Yersinia enterocolitica* in blood components. *Transfusion*, 32: 654-657, 1992.
 - 61) Kim, D.M., Brecher, M.E., Bland, L.A., et al.: Prestorage removal of *Yersinia enterocolitica* from red cells with cell-reduction filters. *Transfusion*, 32: 658-662, 1992.

- 62) Wenz, B., Burns, E.R. and Freundlich, L.F.: Prevention of growth of *Yersinia enterocolitica* in blood by polyester fiber filtration. *Transfusion*, 32: 663-666, 1992.
- 63) Buchholz, D.H., AuBuchon, J.P., Snyder, E.L., et al.: Removal of *Yersinia enterocolitica* from AS-1 red cells. *Transfusion*, 32: 667-672, 1992.
- 64) 名谷英人, 松田裕一, 茶谷 真, 他: 赤血球 M・A・P 中の *Yersinia enterocolitica* の白血球除去フィルターによる除去効果—汚染菌量と除去時期の関係—. *日輸血会誌*, 40: 32-38, 1994.
- 65) Rapaille, A., Moore, G., Siquet, J., et al.: Prestorage leukocyte reduction with in-line filtration of whole blood: evaluation of red cells and plasma storage. *Vox Sang.*, 73: 28-35, 1997.
- 66) Shiba, M., Tadokoro, K., Sawanobori, M., et al.: Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell-removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. *Transfusion*, 37: 45-47, 1997.
- 67) Shimizu, T., Uchigiri, C., Mizuno, S., et al.: Adsorption of anaphylatoxins and platelet-specific proteins by filtration of platelet concentrates with a polyester leukocyte reduction filter. *Vox Sang.*, 66: 161-165, 1994.
- 68) Knipe, J., Kruse, A., Moore, G., et al.: Comparison of two blood pack systems with integral whole blood leucocyte depletion filters. Joint Congress International Society of Blood Transfusion (ISBT, European Section). Abstracts, Frankfurt, 1997, E-108
- 69) 松浦康弘, 大内香枝, 金子幸子, 他: COBE Spectra LRS による血小板採取の検討. *日輸血会誌*, 43: 272, 1997.
- 70) 松尾典子, 内田志津代, 伏賀涼子, 他: 血液成分分離装置アミカスによる血小板採取. *日輸血会誌*, 43: 271, 1997.
- 71) 山本定光, 中條聖子, 佐藤典宏, 他: パクスターアミカスによる血小板採取の経験. *日輸血会誌*, 43: 271, 1997.
- 72) Klein, H.G. ed. Standards for Blood banks and transfusion services, 17th ed.: American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, 1996.
- 73) Menitove, J.E. ed. Standards for Blood banks and transfusion services, 18th ed.: American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, 1997.
- 74) Council of Europe: Guide to the use, preparation and quality control of blood components, 3rd ed.: Council of Europe Publishing, Germany, 1997.
- 75) Sprogøe-Jakobsen, U., Sætre, A.M. and Georgsen, J.: Preparation of white cell-reduced red cells by filtration: comparison of a bedside filter and two blood bank filter systems. *Transfusion*, 35: 421-426, 1995.