

原 著

30Gy 放射線照射と白血球除去フィルターの併用処置が 血小板および血小板輸血に与える影響

下島ひろみ 伊藤 武善* 沢田 海彦 堀江 孝至

日本大学医学部第一内科

日本大学板橋病院輸血室*

(平成13年1月10日受付)

(平成13年5月28日受理)

EFFECT OF 30-GY IRRADIATION IN CONJUNCTION WITH LEUKOCYTE REDUCTION FILTER ON PLATELET AND TRANSFUSION EFFICIENCY

Hiromi Shimojima, Takeyoshi Itoh*, Umihiko Sawada and Takashi Horie

First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine

Nihon University School of Medicine, Itabashi Hospital, Blood Transfusion Service*

To evaluate the effect of 30-Gy irradiation in conjunction with leukocyte reduction filter on platelet and transfusion efficiency, we studied platelet recovery, leukocyte reduction rate, content of platelet factor 4 and β -thromboglobulin in platelet products, platelet functions, and positive rates of platelet surface membranes CD42 and CD62, prior to and after treatment. We also evaluated the efficiency of platelet transfusion by estimating post-transfusion (1 and 24 hour) corrected count increment (CCI) and transfusion side effects. Recovery of platelets was $91.8 \pm 6.5\%$ and depletion rate of leukocytes was 1.7 ± 1.1 log. There was no significant difference in platelet activation markers or function tests prior to and after the procedure. The mean post-transfusion CCI at 1 and 24 hours were 16,550 (n=114) and 13,310 (n=93) respectively, with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter. Those treated solely with leukocyte reduction filter were 14,970 (n=114) and 10,880 (n=118) respectively. There was no increase in transfusion side effects after the treatment of platelet concentrate with 30-Gy irradiation combined with leukocyte reduction filter compared with treatment by leukocyte reduction filter alone.

These results indicate that treatment with 30Gy irradiation in conjunction with leukocyte reduction filter is safe and effective in platelet transfusion.

Key words : platelet transfusion, irradiation, leukocyte reduction filter, corrected count increment (CCI) transfusion side effect

要 旨

血小板製剤への30Gy放射線照射と白血球除去フィルターの併用処置が血小板および血小板輸血に与える影響を検討した。併用処置後の血小板回収率は $91.8 \pm 6.5\%$ 、白血球除去率は 1.7 ± 1.1 log

であった。併用処置前後で β -thromboglobulinや血小板第4因子の製剤含有量、ADP、エピネフリンやコラーゲンによる血小板凝集率、また、血小板膜上のCD62、CD42陽性率などに有意な変動を認めず、併用処置は血小板自体に大きな影響を

与えないと考えられた。輸血1時間および24時間後の補正血小板増加数 (corrected count increment: CCI ($\mu\text{L}/\text{m}^2$))の平均はフィルターと放射線照射の併用処置群で16,550 ($n=114$) および13,310 ($n=93$)、フィルター単独群では14,970 ($n=114$) および10,880 ($n=118$)の値を示し、両群間に有意差はなく、併用処置に伴うCCIの低下はなかった。輸血後の副作用発生頻度はフィルター単独群と併用処置群で発熱(11.2 vs 10.1%)、蕁麻疹(2 vs 0.9%)、血圧低下(0.7 vs 0.7%)であった。併用処置による副作用発生率の増加は見られなかった。これらの結果から血小板製剤への30Gy放射線照射と白血球除去フィルターの併用は、より安全な輸血のために臨床で応用できると考えられた。

緒 言

放射線照射は輸血後移植片対宿主病 (post transfusion graft versus host disease: PT-GVHD)の予防に、白血球除去フィルターは同種免疫感作や輸血を介するウイルス感染の予防を目的に広く臨床で応用されている^{1)~3)}。これらの個々の処置が血液製剤に及ぼす影響に関しては多くの報告^{4)~6)}が見られるが、併用処置に関する報告は少ない。赤血球製剤では上清のヘモグロビン濃度、カリウム、ATPを検討し問題が無いこと⁷⁾、血小板では血小板凝集率の低下が学会で報告されている⁸⁾。しかし臨床での有効性や問題点を含めて詳細な検討はなされていない。

当院では血液製剤への照射線量として15Gyを用いていたが、15Gyの照射血液製剤でのPT-GVHDの報告⁹⁾やAmerican Association Blood Banks (AABB)の推奨照射線量などを考慮し、安全性をより高めるために照射線量を30Gyに増量した。一方、放射線照射と白血球除去フィルターを併用する症例が化学療法患者や移植患者を中心に増加している。このような輸血方法の変化をふまえて、30Gyの照射線量と白血球除去フィルターの併用が血小板自体ならびに血小板輸血に与える影響を検討した。

対象および方法

1. 対象および処置方法

日本赤十字血液センターから供給されるシングルドナーからの濃厚血小板製剤を対象とした。製剤への放射線照射は三菱リニアック ML-20M ないし IBL366 を使用し、照射線量として最低30Gyの放射線照射を行った。白血球除去は血小板用白血球除去フィルター (旭メディカル社、セパセルPL)を用いた。白血球除去フィルターは室温、自然落下、洗浄なしの条件下で使用した。併用処置の順番は臨床に準じ、放射線照射後、フィルターを使用した。

2. 血小板および白血球数の測定

血小板数は血球測定装置 STKS (ベックマン・コールター社)を血小板製剤の白血球数は automatic volumetric capillary cytometry (BD IMAGN 2000)を用いた。検体500 μL を25 μL の反応液が入ったバイアルに加え、その75 μL をカートリッジに装着した定容量キャピラリーに分注した。カートリッジをBD IMAGN 2000にセットしヘリウムネオンレーザーで走査し白血球から励起された蛍光を検出し白血球を測定した。血小板製剤原液での白血球数検出限界は0.5/ μL であった。

3. β -thromboglobulin(β -TG)ならびに血小板第4因子(PF4)の測定

血小板浮遊液を4の冷却遠心器を用いて2,000gで5分間の遠心後、上清を凍結保存した。ELISAによる測定は抗 β -TGあるいは抗PF4抗体をコーティングしたプレートに検体100 μL を入れ反応後、各酵素標識抗体と基質を添加した。発色反応を比色計で測定し含有量を求めた。

4. CD62 および CD42 陽性血小板の測定

血小板活性化時に血小板膜上に出る α 顆粒膜糖蛋白と反応する抗CD62抗体および血小板の von Willebrand factor (vWF) receptor として機能する GPIb/IX 複合体と反応する抗CD42抗体を用い、陽性血小板数の処置前後での割合を flow cytometer (FACScan, Becton Dickinson)で検討した。血小板浮遊液300 μL にFITCが標識された各抗体(Becton Dickinson社)を200 μL 入れ、

Table 1 Patient characteristics

Filter				Filter + Radiation			
Case no.	Sex	Disease	No of transfusions	Case no.	Sex	Disease	No of transfusions
1	F	AML	2	1	F	AML	3
2	M	AML	4	2	M	NB	3
3	M	ML	2	3	F	AML	54
4	F	MDS	1	4	F	CML	8
5	M	ALL	1	5	M	ALL	33
6	M	MDS	1	6	M	AA	2
7	F	AML	14	7	F	ALL	1
8	M	AA	19	8	F	CML	6
9	F	AML	7	9	F	AML	1
10	F	AML	8	10	F	AML	1
11	F	MDS	28	11	F	AML	1
12	F	ALL	2	12	F	AML	1
13	F	AML	1	13	F	AML	2
14	M	MDS	2	14	M	AML	1
15	F	AML	9	15	F	ALL	3
16	F	AML	20	16	M	MDS	4
17	F	AML	10	17	F	LC	1
18	F	AA	2	18	F	AA	8
19	M	AA	8	19	F	ML	7
20	F	AML	1				

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; ML, malignant lymphoma; CML, chronic myelogenous leukemia; AA, aplastic anemia; NB, neuroblastoma; LC, lung cancer

遮光後,室温で30分間インキュベートした。洗浄後, PBSに再浮遊し測定した。

5. 血小板凝集機能

血小板凝集機能はNBSヘマトレーサ601(二光バイオサイエンス)を用いて測定した。ADPは3~5 μ M, エピネフリンは2 μ g/mL, コラーゲンは20 μ g/mLの最終濃度で凝集を測定し,最大凝集率を処置前後で比較した。

6. 血小板輸血効果および副作用の検討

臨床の検討は抗HLA抗体の出現やランダムドナーからの血小板製剤の輸血効果が低下したためにHLA適合血小板輸血を必要とした患者で行った。全ての血液製剤に放射線照射が行われる以前にフィルターのみで輸血した20名(142回)とフィルターと放射線照射を併用した19名(140回)をretrospectiveに解析した(Table 1)。血小板輸血前および輸血1あるいは24時間後の血小板数が検査された症例で補正血小板増加数(cor-

rected count increment: CCI)を求めた。CCI(μ L/ m^2)は血小板増加数(μ L) \times 体表面積(m^2)/輸血血小板数($\times 10^{11}$)の式より算出し,1時間後のCCIが7,000~10,000以上の場合,輸血効果は良好と判定した¹⁰⁾。血小板輸血の副作用は輸血時の副作用報告ならびに患者カルテから集計した。輸血前後で1以上の体温上昇が見られた時,収縮期血圧が90mmHg以下の血圧変動が見られた時に副作用と判定した。

7. 統計解析

有意差検定はstudent's t検定を用い, P<0.05を有意とした。

結 果

1. 血小板回収率ならびに白血球除去率

30Gy放射線照射およびフィルター併用処置群での血小板回収率は91.8 \pm 6.5%と10%前後の血小板減少が観察された(Fig. 1)。フィルター使用後に残存白血球数が検出限界を越える場合は検出限

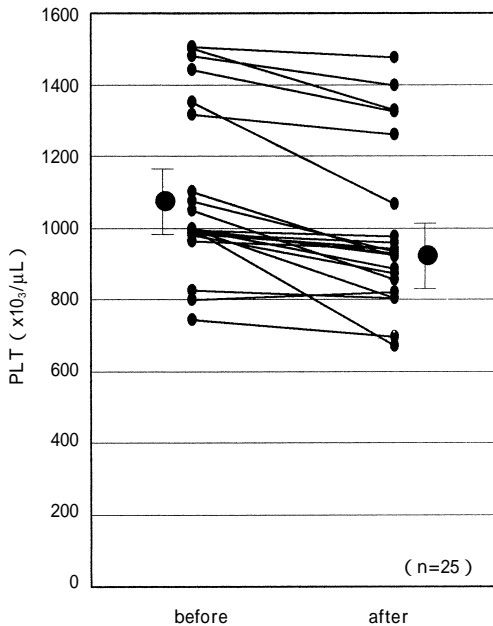


Fig. 1 Number of platelets measured in platelet concentrates before and after treatment with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter.

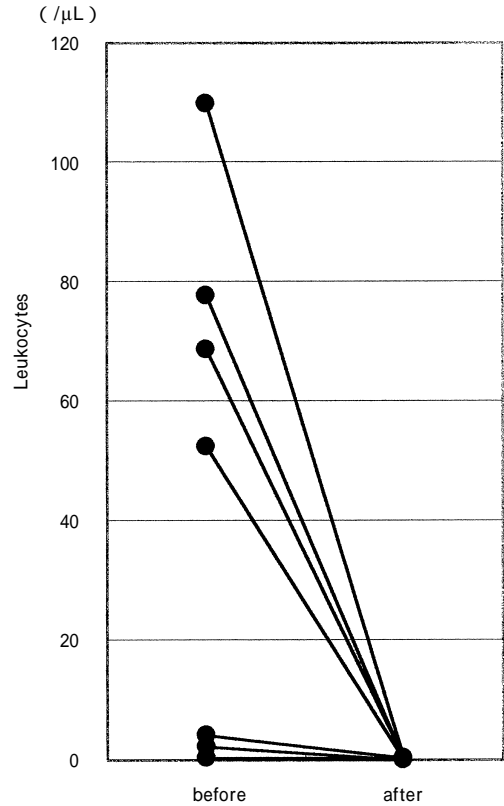


Fig. 2 Number of leukocytes per microliters measured in platelet concentrates before and after treatment with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter.

度白血球数(0.5/μL)を残存白血球とした。検討回数13回の内、フィルター使用前に白血球数が測定範囲内に入ったのは8回で、白血球除去率は $1.7 \pm 1.1 \log$ (製剤内残存平均白血球数; 39.5/μL 0.25/μL)であった。フィルター使用後も正確に残存白血球が測定できた4製剤では $2.7 \pm 0.3 \log$ (製剤内残存平均白血球数; 77.2/μL 0.21/μL)の除去率が見られた (Fig. 2)。

2. β-TG および PF4 の変動 (Fig. 3)

血小板製剤の上清中のβ-TGおよびPF4は併用処置前は $4,011 \pm 1,309$ および $1,773 \pm 877$ ng/mL, 併用処置後は $4,308 \pm 1,308$ および $1,760 \pm 729$ ng/mLで併用処置に伴う血小板から上清へのβ-TGやPF4の有意の放出増加はなかった ($P > 0.05$)。

3. FCMによるCD42およびCD62陽性血小板の変動 (Table 2)

併用処置前後での血小板膜上糖蛋白CD42およびCD62のFCMによる解析結果は、6回の検討でCD42は処置前 $97.6 \pm 1.6\%$ 、処置後 $98.0 \pm 1.1\%$ と

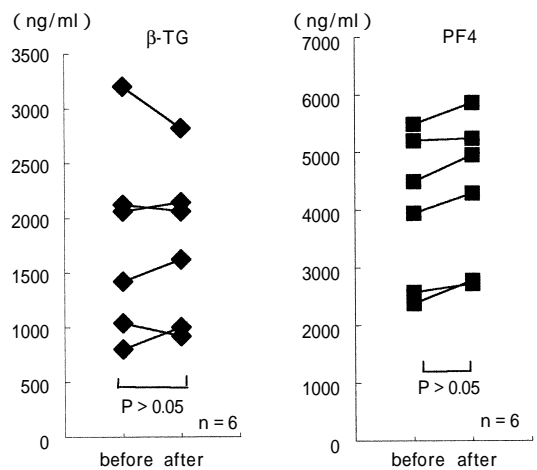


Fig. 3 β-TG and PF4 levels in platelet concentrates before and after treatment with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter ($P > 0.05$)

Table 2 Platelet surface expression of CD42 and CD62 in platelet concentrates before and after treatment with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter.

Exp No	CD42		CD62	
	before	after	before	after
1	97.7	98.4	3.6	8.0
2	97.1	97.2	25.5	22.4
3	95.2	97.3	3.9	2.7
4	96.9	96.7	3.3	2.5
5	99.3	99.0	36.3	37.3
6	99.3	99.3	30.4	31.7

(%)

Table 3 Platelet aggregation by ADP, epinephrine or collagen measured in platelet concentrates before and after treatment with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter.

Exp No	ADP		epinephrine		collagen	
	before	after	before	after	before	after
1	12.7	11.0	19.0	19.0	9.7	9.4
2	31.0	37.0	27.0	35.0	31.0	55.0
3	20.0	22.0	23.0	23.0	36.0	13.0
4	33.0	34.0	ND	ND	1.0	1.0
5	4.0	5.0	ND	ND	15.0	6.0

ND; not done (%)

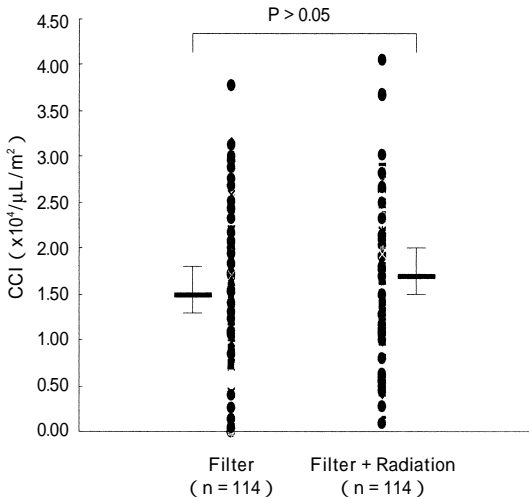


Fig. 4 One-hour CCI (/μL/m²) in platelet transfusions treated with leukocyte reduction filter and in platelet transfusions treated with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter. The symbols represent individual platelet transfusions, and the horizontal lines indicate median values(P>0.05)

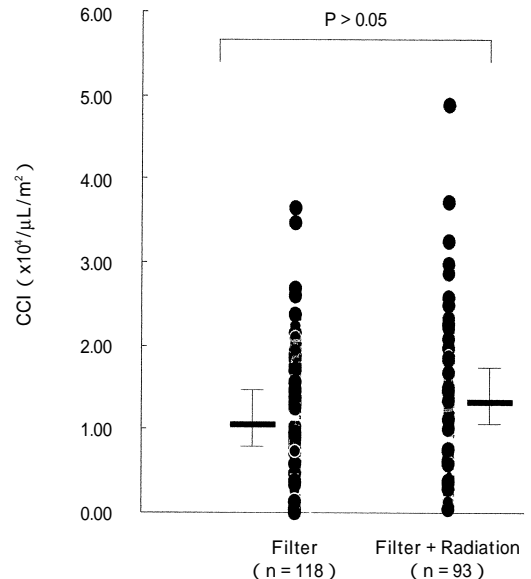


Fig. 5 Twenty-four-hour CCI (/μL/m²) in platelet transfusions treated with leukocyte reduction filter and in platelet transfusions treated with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter. The symbols represent individual platelet transfusions, and the horizontal lines indicate median values(P>0.05)

減少はなかった(P > 0.05). 一方, CD62 は 3% から 36% と陽性率に幅が認められ,これは製剤調整や保存の状況に起因すると考えられたが,処置前 17.2 ± 15.3%,処置後 17.4 ± 15.2% と陽性率の増加はなく,処置前に高い陽性率を示した個々の製剤でも処置後に有意な変化はなかった(P > 0.05).

4. 血小板凝集機能の変化 (Table 3)

各凝集素による最大凝集は全体的に低値の傾向

が見られた. ADP による凝集率は処置前が 20.1 ± 12.2%,処置後が 21.8 ± 14.0% と凝集率に有意差はなかった(P > 0.05).エピネフリンとコラーゲンによる凝集率も各々,処置前 23 ± 4%, 18.5 ± 14.6%,処置後 25.7 ± 8.3%, 16.9 ± 21.8% と同様に差はなかった(P > 0.05).

Table 4 Side effects in platelet transfusions treated with leukocyte reduction filter and in platelet transfusions treated with 30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter.

post-transfusion side effect	leukocyte reduction filter ¹⁾	30-Gy irradiation and leukocyte reduction filter ²⁾
fever	17	11
urticaria	3	1
hypotension	1	1
anaphylactic reaction	0	0

¹⁾:n = 142, ²⁾:n = 140

5. 臨床での血小板輸血効果 (Fig. 4 and 5)

血小板輸血に影響を及ぼす因子として輸血前発熱, 出血, DIC, 感染および脾腫の頻度をフィルター単独処置群と併用処置群と比較した. 各群で観察された回数は各々, 24 vs 27 回, 37 vs 31 回, 4 vs 3 回, 29 vs 32 回および 0 vs 0 回で両群間に差異はなかった.

フィルター単独処置群の輸血 1 時間および 24 時間後の CCI は $14,970 \pm 870$, および $10,880 \pm 760/\mu\text{L}$ であった. 一方, 併用処置群は各々, $16,550 \pm 820$, $13,300 \pm 880/\mu\text{L}$ で, 両群で良好な CCI が認められた. 二群間で CCI に有意差はなく 30Gy の放射線照射は CCI に影響を及ぼさないと考えられた ($P > 0.05$).

6. 輸血後副作用 (Table 4)

輸血後副作用報告およびカルテから判定した副作用に発熱, 蕁麻疹および血圧低下が上げられた. 総輸血数 142 回のフィルター群では発熱 17 回, 蕁麻疹 3 回, 血圧低下 1 回が見られた. 一方, 総輸血数 140 回の併用処置群では発熱 11 回, 蕁麻疹 1 回, 血圧低下 1 回が報告された. 併用処置群で副作用が増加する傾向はなかった. 尚, 重篤な血圧低下やアナフィラキシー反応は両群とも今回の報告にはなかった.

考 察

輸血に内在する危険性が認識され, より安全な輸血を行うために成分輸血の考えを基本に, 不要成分のさらなる除去や不活化が試みられている. 致死的な輸血副作用である PT-GVHD を防止する目的で血液製剤に放射線照射が行われ, また, 輸血後の非溶血性発熱反応の予防, 頻回輸血に伴う同種抗原感作の回避, cytomegalovirus (CMV)

や Epstein-Bar virus (EBV) などの白血球を介し伝搬される輸血後感染の予防に血液製剤から白血球除去が行われている¹⁾⁻³⁾. これらの個々の処置による血液製剤への影響に関しては多くの報告⁴⁾⁻⁶⁾が見られるが, 両者の併用処置が血液成分に与える変化, 臨床輸血での有効性や問題点に関する報告は少なく, この点を明らかにする必要がある. 当院では 15Gy を照射線量として用いて来たが, AAB による GVHD 予防として 25Gy 以上の照射線量の勧告¹¹⁾を参考に 1998 年より 15Gy から 30Gy に照射線量を増加した. 一方, 臨床の場では, より安全な輸血を目差し, 照射血液製剤にフィルターを併用する症例が増加している. これらの輸血状況の変化も踏まえ 30Gy の放射線照射とフィルターの併用処置が血小板輸血におよぼす影響を詳細に検討した.

AAB は白血球除去赤血球製剤の品質として 85% 以上の赤血球の回収と混入白血球数を 5×10^6 以下にするよう規定している¹¹⁾. さらに同種感作や CMV 感染の予防には 1 製剤当たりの混入白血球数を $1 \sim 5 \times 10^6$ 以下にする必要がある¹²⁾¹³⁾. 併用処置後の血小板回収率は 90% 以上を示し良好であった. 一方, 30Gy 照射後の白血球除去の検討には, 成分献血由来の血小板製剤の残存白血球数が $10^7 \sim 10^5$ と極めて少ない (血液センター資料) ために白血球数の正確な測定が要求される. ナジヨット計算板法は極めて低値の白血球数の測定が可能であるが, 再現性に問題が有る事も指摘されている¹⁴⁾. 今回, 我々が用いた IMAGN 2000 による併用処置後の除去率は約 2 log で, 従来との報告と比較し低い傾向が見られた¹⁵⁾. この原因として製剤内の白血球が少なく,

測定限界を超えた製剤が多かったためと考えられた。製剤内白血球が多くフィルター使用前後で正確に白血球数を測定できた4製剤では3logの除去が見られ、検討できた数は少なかったがフィルター使用の目的は併用処置でも遂行できていると考えられた。

併用処置前後での血小板自体の変化を血小板凝集率、 β -TGやPF4の製剤内含有量、血小板表面のCD62やCD42陽性率で評価を試みた。血小板凝集検査では凝集自体が一般の検査時と比較し全般的に弱い傾向が見られた。凝集が弱い原因として血小板製剤の採取時や採取後の状況が影響したと思われるが、併用処置後に最大凝集率の低下は少なくとも見られず、凝集能は保たれていると考えられた。他のパラメーターも処置前後で有意な変動はなく、これらの結果から判断すると血小板膜上の変化も少ないと推測された。

血小板輸血の目的は出血症状の予防や改善である。臨床の場で、これを評価することは、患者が輸血を受ける多彩な臨床症状を考慮すると困難な面が多い。これに対し、CCIは種々な因子に影響を受けるが、輸血効果を客観的に数値として示し効果の判定に広く利用されている。CCIに影響を及ぼす因子として、抗HLA抗体や抗血小板特異抗体の存在、発熱、脾腫、DIC、アンホテリシンBの使用などが上げられている。特に抗HLA抗体は血小板輸血効果を低下させる大きな要因の一つと言える¹⁶⁾。我々はランダムドナーの血小板輸血に効果がなくなり、HLA適合血小板を必要とした患者で輸血効果を検討した。CCIに影響する他の因子である発熱、出血、DIC、感染、脾腫などの頻度は両群間で差は見られず、CCIに影響する因子に差がない条件下で輸血効果を検討できたと考えられた。30Gy放射線照射とフィルターの併用処置群とフィルター単独群での輸血1時間ないし24時間後の平均CCIは両群とも10,000以上を示し良好であった。また、二群間で有意差はなく、30Gy照射の追加処置はCCIに影響を与えないと考えられた。

併用処置した血小板輸血時の副作用報告として発熱、蕁麻疹および血圧低下が見られた。二群間

で副作用発生頻度に差を認めず、照射を加える事による副作用増加は観察されなかった。各群に1例ずつ血圧低下を認めたが、カルテからの判断では輸血自体よりは原疾患に由来する心機能低下によると考えられた。今回の我々の調査では血小板輸血あるいはフィルター使用に伴う副作用として報告¹⁷⁾されている重篤な血圧低下やアナフィラキシー反応は認めなかった。これらの副作用は製剤保存時に残存している白血球から放出されるサイトカインが重要な因子と言われている^{18,19)}。その防止目的に保存前の白血球除去が今後、一般的になると考えられるが、保存前白血球除去製剤に放射線照射の処置が加えられる時には、輸血時の安全性と有効性の再確認が必要と思われる。

血小板製剤への30Gyの放射線照射と白血球除去フィルターの併用処置は血小板回収や白血球除去に問題がなく、血小板の活性化や凝集能に与える影響も少ないことが示された。また、血小板輸血に際し輸血効果や副作用に大きな問題はなかった。その適応に関しては症例毎に十分に検討する必要があるが、併用処置はより安全な輸血に寄ると考えられた。

文 献

- 1) Bordin J.O., Heddle N.M., Blajchman M.A. : Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*, 84 : 1703-1721, 1994.
- 2) Thomas A.L., Kenneth C.A., Lawrence T.G., Sanford K., Gary M., Patrica T.P., Merlin S., Leslie E. S. : Leukocyte reduction in blood component therapy. *Annals Int Med*, 117 : 151-162, 1992.
- 3) Williamson L.M., Warwick R.M. : Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention. *Blood Reviews*, 9 : 251-261, 1995.
- 4) Christensen L.D., Dickmeiss E. : In vitro evaluation of a new filter for leucocyte depletion of platelet concentrate during component preparation. *Vox Sang*, 67 : 267-271, 1994.
- 5) Sweeney J.D., Holme S., Moroff G. : Storage of apheresis platelets after gamma radiation. *Transfusion*, 34 : 779-783, 1994.
- 6) 伊藤武善 : 病院輸血部における血小板製剤からの白血球除去。日本輸血学会雑誌, 36 : 134-135, 1990.
- 7) 長橋久方, 森山 哲, 坪倉兪雄, 田所憲治, 中島

- 一格, 十字猛夫: γ 線照射 RC-MAP のフィルター濾過による影響. 日本輸血学会雑誌, 44 (3): 322-327, 1998.
- 8) 津野寛和, 名倉 豊, 曾根伸治, 長田卓也, 佐々木光, 宮本光子, 柴田洋一: 血小板凝集能に及ぼす放射線照射及び白血球除去フィルターの影響についての検討. 日本輸血学会雑誌, 46: 226, 2000.
- 9) Lowenthal R.M., Challis D.R., Griffiths A.E., Chappell R.A., Goulder P.J.R.: Transfusion-associated graft-versus-host disease: report of an occurrence following the administration of irradiated blood. *Transfusion*, 33: 524-529, 1993.
- 10) Vengelen-Tyler V., ed.: Blood transfusion practice. Technical Manual. 13th ed., American Association of Blood Banks. Maryland, U.S.A., 451-479, 1999.
- 11) Vengelen-Tyler V., ed.: Blood component preparation, storage, shipping, and transportation. Technical Manual. 13th ed., American Association of Blood Banks. Maryland, U.S.A., 161-169, 1999.
- 12) Bowden R.A., Slichter S.J., Sayers M., Weisdorf D., Cays M., Schoch G., Banaji M., Haake R., Welk K., Fisher L., McCullough J., Miller W.: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood*, 86: 3598-3603, 1995.
- 13) Saarinen U.M., Kekomaki R., Siimes M.A., Myllyla G.: Effective prophylaxis against platelet refractoriness in multitransfused patients by use of leukocyte-free blood components. *Blood*, 75: 512-517, 1990.
- 14) Dzik W.H.: Leukocyte counting during process control of leukoreduced blood components. *Vox Sang*, 78: 223-226, 2000.
- 15) 高橋恒夫, 関口定美: 高性能白血球除去フィルターとその意義. 医学のあゆみ, 162: 469, 1992.
- 16) Bishop J.F., McGrath, Wolf M.M., Matthews J.P., Luise T.D., Holdsworth R., Yuen K., Veale M., Whiteside M.G., Cooper I.A., Szer J.: Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusion. *Blood*, 71: 383-387, 1988.
- 17) Hume H.A., Popovsky M.A., Benson K., Glassman A.B., Hines D., Oberman H.A., Pisciotto P.T., Anderson K.C.: Hypotensive reactions: a previously uncharacterized complication of platelet transfusion?. *Transfusion*, 36: 904-909, 1996.
- 18) Stack G., Snyder E.L.: Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion* 34, 20-25, 1994
- 19) Sarkodee-Adoo C.B., Kendall J.M., Sridhara R., Lee E.J., Schiffer C.A.: The relationship between the duration of platelet storage and the development of transfusion reactions. *Transfusion*, 38: 229-235, 1998.
-