

総 説

## 保存による血液製剤中のサイトカインレベルの変化

藤原 満博<sup>1)</sup> 若本志乃舞<sup>1)</sup> 池淵 研二<sup>1,2)</sup>  
東 寛<sup>1)</sup> 池田 久實<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>北海道赤十字血液センター

<sup>2)</sup>東京医科大学・生化学

### CHANGES IN CYTOKINE LEVELS IN BLOOD COMPONENTS DURING STORAGE

Mitsuhiro Fujihara<sup>1)</sup>, Shinobu Wakamoto<sup>1)</sup>, Kenji Ikebuchi<sup>1,2)</sup>,  
Hiroshi Azuma<sup>1)</sup> and Hisami Ikeda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Hokkaido Red Cross Blood Center, <sup>2)</sup>Tokyo Medical University

**Key words** : nonhemolytic transfusion reactions, proinflammatory cytokines, RANTES, soluble Fas ligand, soluble CD40 ligand

#### 1. はじめに

非溶血性輸血副作用には、発熱、蕁麻疹、アレルギー様反応、血圧低下などが知られ、その原因として抗白血球抗体、抗血小板抗体、抗血漿タンパク抗体などの関与が報告されている。一方、これらの抗体の関与では説明できない副作用の成因として、保存によって蓄積する混入白血球由来および血小板由来のサイトカインやケモカインの関与が認識されるようになってきた。製剤中の混入白血球に由来するものとして interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインやケモカイン<sup>1)-6)</sup>、血小板由来のものとしては、RANTES,  $\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ -TG), platelet factor-4 (PF4) などのケモカイン, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などのサイトカインをあげることができる<sup>7,8)</sup>。我々は、これまでわが国のアフエーシス由来血小板濃厚液(PC)ならびに赤血球製剤(RC-MAP)において、これらのサイトカインの保存によるレベルの変化について検討してきた<sup>9)-11)</sup>。本稿では、その結果を中心として非溶血性輸血副作用との関連について考察するとともに、近年注目されている可溶性 Fas ligand や、可溶性 CD40 ligand についてふれたい。

#### 2. 白血球由来サイトカインレベルの変化

血小板製剤の保存期間と輸血副作用の解析の結果、保存期間と輸血副作用の発生頻度および重篤度には関連があり、保存3日目以降の製剤において副作用の頻度が高いことが報告された。そのため血液製剤の保存中にレベルが増加する生理活性物質によって輸血副作用が惹起される可能性が考えられた。1993年、Muylléら<sup>1)</sup>は炎症性サイトカインである IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  に着目し、全血由来の血小板製剤において、これらのサイトカインが保存日数と混入白血球数に依存して増加すること、そのレベルは臨床症状を惹起しうるレベルであることを報告した。IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  はいずれも炎症反応の鍵となるメディエーターであり、また互いの相乗作用も知られている。IL-1 と TNF- $\alpha$  は、中枢でのプロスタグランジン合成を促し、そのプロスタグランジンは温度セットポイントを上昇させることで発熱を誘起する。また Stackら<sup>2)</sup>は直接的な発熱作用はないものの、好中球走化作用を持つ IL-8 が高値になることを報告した。

これらのサイトカインが、発熱などの非溶血性輸血副作用に関与することは、Muylléら<sup>1,3)</sup>及び Heddleら<sup>4)</sup>の臨床研究によって強く示唆されている。Muylléら<sup>1)</sup>はベッドサイドで混入白血球数を

減らした PC を輸血された 45 人の患者を解析した結果、6 人の患者に発熱反応を伴った輸血副作用がみられ、それらの患者に輸血された PC 中の TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 の濃度は、輸血副作用のみられなかった患者に輸血された PC よりもいずれも有意に高値であったと報告している。また、Heddle ら<sup>4)</sup>は PC を血漿成分と細胞成分にわけ、それぞれを患者に 2 時間置きに輸血し副作用の発生との関連を検討した。その結果血漿成分と副作用の発生との間に相関をみだし、重症例においては、他の症例に比べ血漿成分中の IL-1 $\beta$  および IL-6 レベルが有意に高いことを示した。さらに Muylle ら<sup>3)</sup>は混入白血球数の多い Platelet-rich Plasma PC (PRP-PC) (平均  $1.43 \times 10^9$  個) と混入白血球数の少ない Buffy coat 法で調整した PC (BC-PC) (平均  $0.15 \times 10^9$  個) の輸血による非溶血性副作用の頻度を解析した結果を報告している。PRP-PC では 9.3%、BC-PC では 2.7% の頻度で副作用がみられた。IL-6 レベルは PRP-PC が  $79 \pm 240 \text{ pg/ml}$  に対し、BC-PC では  $1 \pm 7 \text{ pg/ml}$  であった。即ち輸血副作用の頻度と混入白血球数そして IL-6 レベルとの間の相関が高いことが示された。こうした一連の研究報告から、血小板製剤の非溶血性輸血副作用の成因の一つとして混入白血球由来の炎症性サイトカインの蓄積が認識されるに至っている。

保存によるサイトカイン産生に関するこうした欧米での報告の多くは、混入白血球数の多い PRP-PC を用いたものである。わが国では血小板製剤の 99% がアフェレーシス PC であるので、アフェレーシス PC の保存における TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 の変化について我々は検討をおこなった<sup>9)</sup>。また単球由来のケモカインである monocyte chemoattractant protein-1 が、好塩基球からヒスタミン放出を惹起することが知られており<sup>12)</sup>、アレルギー性の副作用の観点からそのレベルについても測定した。これらの中で IL-8 の増加が最も顕著であった。Fig. 1 に示すように、保存 3 日目のアフェレーシス PC 中の IL-8 レベルを混入白血球数に対してプロットしてみると、約  $1 \times 10^6$  個/ml、即ちバッグあたり約  $2 \times 10^8$  個以上になると

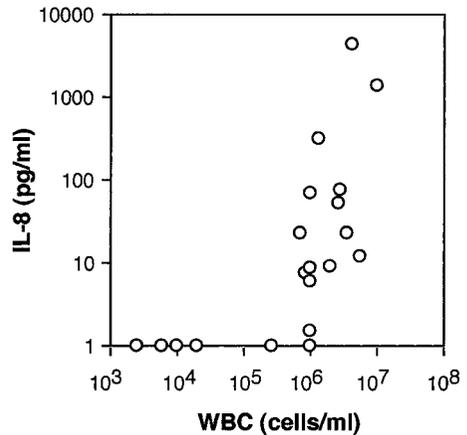


Fig. 1 IL-8 levels versus initial WBC counts. IL-8 level in apheresis PCs stored for 3 days was plotted as a function of the initial count of WBCs in the apheresis PCs. Values plotted are the means of duplicate IL-8 measurements.

IL-8 の産生がみられるようになる。他のサイトカインにおいても、同様の傾向がみられた。しかしながら、アフェレーシス機器の改良によってわが国のアフェレーシス PC 中の混入白血球数は著しく減少している。実際、1999 年に日本赤十字社中央血液センター医薬情報部に副作用報告された PC 中の混入白血球数は  $4.76 \pm 9.91 (\times 10^7)$  ( $n = 181$ ) と報告されている<sup>13)</sup>。また、わが国では血小板製剤の保存期間が採血後 72 時間と欧米よりも短い。1997 年以降、輸血副作用のみられた患者に輸血された製剤の IL-1 $\beta$ 、IL-6 のレベルを測定したが、いずれの検体においても、それぞれのサイトカインのレベルは発熱やアレルギー反応と関連するものではなかった。以上のことから、わが国においては、混入白血球由来の炎症性サイトカインが PC による非溶血性輸血副作用に関与する可能性は極めて低いと結論できる。但し、混入白血球が少ないといえども、製剤の細菌汚染の場合には炎症性サイトカインが高値になることが推測され、この点は念頭に置いておく必要がある。

### 3. 血小板由来サイトカインレベルの変化

混入白血球由来の輸血副作用を予防するために、白血球除去の努力がなされているが、混入白

Table 1 Levels of RANTES and TGF-β1 in apheresis PCs during storage \*

	Day 0	Day 1	Day 3	Day 5
RANTES	28.8 (23.5) ± 21.2 (6-75.8)	56.8 (32.7) ± 55.6 (15.6-204.6)	108.3 (104.2) ± 80.9 † (20.4-248.7)	152.1 (162.3) ± 80.6 † (50.3-311)
TGF-β1	15.7 (11.5) ± 11.2 (3.9-31.8)	22.6 (18.2) ± 15.8 (11.8-58.7)	40.6 (32.4) ± 28.1 (10.9-98.2)	56.3 (48.6) ± 29.9 † (16.8-108)

\* RANTES and TGF-β1 levels are expressed as ng per mL ; data represent means (median) ± SD with range (n = 10)  
 † p < 0.0167 in comparison to Day 0 values. Reprinted with permission from TRANSFUSION 1999 ; 39 : 498 - 505, published by the American Association of Blood Banks.

血球の少ない製剤においても依然と輸血副作用がみられることから、白血球以外の要因が検討されてきた。RANTES, β-TG, PF4 などのケモカインや、TGF-β1, VEGF (vascular endothelial growth factor), 可溶性 CD40 ligand (CD40L) などのサイトカインが血小板から放出され保存とともに増加することが報告されている<sup>7) 8) 4) 5)</sup>。

**RANTES**

RANTES は好酸球や好塩基球に対し強力な走化作用を有するとともに、好塩基球の脱顆粒を引き起こしアレルギー反応に関するヒスタミンの遊離を惹起することが知られており、非溶血性輸血副作用の一つの要因となる可能性が考えられた。Klüter ら<sup>16)</sup>は輸血副作用の原因 PC 中のサイトカイン・ケモカインを測定し、副作用症状別に比較した。非溶血性輸血副作用のうちアレルギー反応をおこした PC 上清中の RANTES レベルは、対照群 (血液センターで 3 日間保存した PC 上清) に比べ有意に高値であった。一方、発熱反応ならびに循環系の輸血副作用のみられた PC 上清中の RANTES レベルは、対照と有意差はみられなかった。この結果から輸血に伴うアレルギー様反応の発現への RANTES の関与を示唆している。

アフレーシス PC での RANTES の変動をみた我々の結果を Table 1 に示す<sup>10) 11)</sup>。採血後 28.8 ± 21.2 ng/ml から、3 日目では 108.3 ± 80.9 ng/ml、5 日目では 152.1 ± 80.6 ng/ml と保存とともに増加を示した。RANTES レベルは、混入白血球数には相関せず、血小板数に相関することから、血小板そのものからの放出による蓄積であることが裏付けられた。混入白血球由来のサイトカイン産生

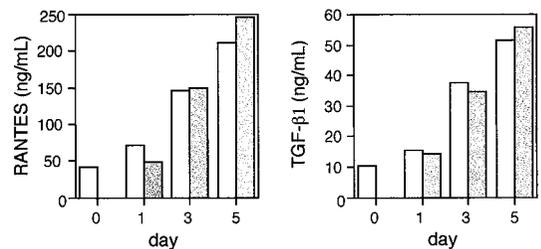


Fig. 2 Effect of prestorage filtration on RANTES and TGF-β1 levels in apheresis PCs during storage. Values are the median for six donors. Open column, unfiltered apheresis PCs ; Closed column, filtered apheresis PCs. Reprinted with permission from TRANSFUSION 1999 ; 39 : 498 - 505, published by the American Association of Blood Banks.

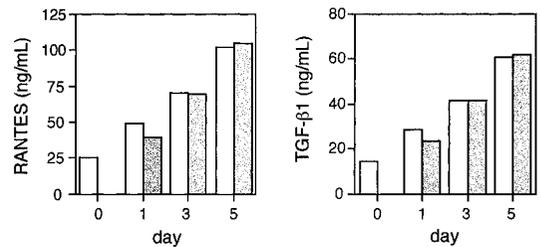


Fig. 3 Effect of prestorage gamma radiation on RANTES and TGF-β1 levels in apheresis PCs during storage. Values are the median for six donors. Open column, unirradiated apheresis PCs ; Closed column, irradiated apheresis PCs. Reprinted with permission from TRANSFUSION 1999 ; 39 : 498 - 505, published by the American Association of Blood Banks.

の予防に、保存前白血球除去フィルター処理が有効であることは、我々を始め多くの報告がある<sup>3) 4) 9)</sup>。しかし血小板からの RANTES の放出に

は Fig. 2 に示すように影響はみられない<sup>10)11)</sup> . 少なくとも保存前フィルトレーションにより血小板の活性化を亢進させるというような悪影響はないといえるが、これらサイトカインレベルの減少には無効であることは、留意しておく必要がある . また輸血後 GVHD の予防に用いられているガンマ線照射についても、保存による増加に関しては全く影響はみられなかった ( Fig. 3 ) .

3 日あるいは 5 日保存のアフェレーシス PC では 100 ~ 150ng/ml の RANTES が検出されたが、これは臨床上有意味のあるレベルであろうか？ RANTES レベルが 100 ~ 150ng/ml の PC 200ml が 60 ~ 70kg の患者に輸血されたと仮定すると、患者血中濃度は約 1nM と計算できる . そこで、1 nM の RANTES 濃度に調製した保存 PC の上清による好塩基球からのヒスタミン放出ならびに走化能活性化について検討を試みた<sup>17)</sup> . この保存 PC の上清によって、いずれの指標においても活性がみられたが、走化能活性化作用は、抗 RANTES 中和抗体で阻害されたのに対し、ヒスタミン放出は阻害されなかった . 即ち、PC 中に蓄積した RANTES は患者血中にて想定される濃度で生理活性を示すものの、好塩基球からのヒスタミン遊離には別の因子が関与することが推察される .

RANTES による好塩基球からのヒスタミンの放出を *in vitro* の系でみた Kuna ら<sup>18)</sup> の報告では、1 nM で約 15% のヒスタミン放出を惹起するとしている . 一方、Bischoff ら<sup>19)</sup> 及び Hartmann ら<sup>20)</sup> の報告では、RANTES は 1 nM から強い走化能活性化作用を示すのに対し、好塩基球からのヒスタミン放出にはより高濃度 ( 100 nM 以上 ) を要している . また RANTES の属するケモカイン・レセプターの発現及び機能に関する研究からも、RANTES の好塩基球に対する生理活性は、ヒスタミン等の放出反応の惹起よりも走化能活性化作用が主体とされている ( Fig. 4 )<sup>11)</sup> . 我々の検討結果は、これらの報告と一致している . 従って、保存 PC 中の RANTES 単独で好塩基球から脱顆粒を引き起こし、それがアレルギー反応等の非溶血性輸血副作用の直接の成因となる可能性は低いと考えられる . 他のサイトカインや生理活性物質など

## Basophils

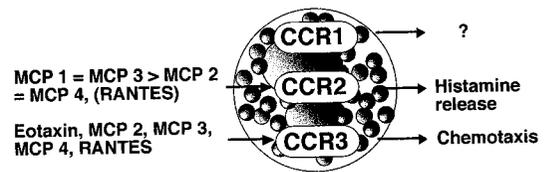


Fig. 4 Main chemokine receptors expressed on human basophils and their ligands. The scheme shows CC-chemokine receptors that have been extensively characterized in terms of function and binding properties.

との相乗効果や、受血者側の要因 ( RANTES に対する感受性の違いなど ) を考慮にいたれた検討が必要と思われる .

## TGF-β1

TGF-β1 の生物活性はきわめて多彩であるが、免疫・造血細胞の作用においては、単球機能の促進、cytotoxic T 細胞の増殖、NK 細胞機能の抑制が知られている . B 細胞に対しては IgM, IgG 産生を抑制し、IgA 産生を促進する . 従って、輸血に伴う一連の生体反応における TGF-β1 の正確な役割は不明である . 少なくとも、Kunz ら<sup>22)</sup> の報告では、PC 輸血によって血液系の腫瘍患者において血漿レベルの有意な増加 ( 輸血前 : 2.2 ± 0.5ng/ml ; 輸血後 : 2.9 ± 0.6ng/ml ) を観察し、血小板製剤の輸血による骨髓抑制の可能性を報告している . アフェレーシス製剤での TGF-β1 レベルの変動をみた我々の結果では、採血後 15.7ng/ml から保存 5 日目で 56.3ng/ml と増加した ( Table 1 )<sup>10)11)</sup> . RANTES と同様、TGF-β1 レベルは混入白血球数には相関せず、血小板数そのものに相関した . また保存前フィルトレーションやガンマ線照射は、保存による TGF-β1 レベルの増加に影響を及ぼさなかった ( Fig. 2 )<sup>3)</sup> . Wadhwa ら<sup>23)</sup> は、Spectra LRS ( Leukocyte Reduction System ) 及び *in line* フィルトレーションを組み込んだ MCS + LDP ( Leukodepleted product ) で採取した PC 間において血小板由来のサイトカイン ( TGF-β1 , RANTES , PF4 , β-TG ) の保存後の変動を比較している . TGF-β1 レベルの増加は MCS + LDP で採取

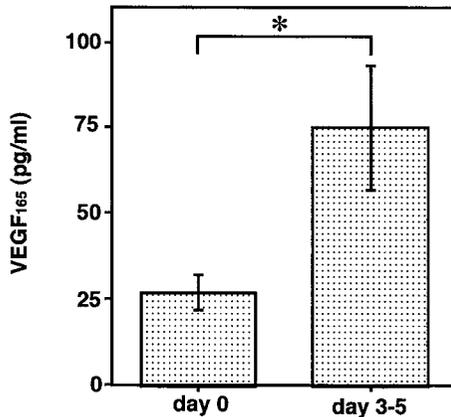


Fig. 5 VEGF<sub>165</sub> levels in apheresis PCs during storage. Day 0, n = 21 ; Day 3-5, n = 25. \* : p < 0.05, by unpaired nonparametric Mann-Whitney test.

した PC で多く、PF4、 $\beta$ -TG の増加は逆に Spectra LRS で多かった。RANTES レベルの増加には両者に違いはみられなかった。採取保存後の血小板由来のサイトカインの量に機種間に違いがあることから、コントロールされた臨床試験によってこれらのサイトカインの非溶血性輸血副作用への関与も明らかになるかもしれない。

#### 可溶性 VEGF

議論のあるところではあるが、輸血による腫瘍塊の増大や転移の促進が報告され、血液製剤中に血管新生因子が増加する可能性も考えられている。こうした背景で Nielsen ら<sup>14</sup>が、内皮細胞の増殖や生存因子として働く VEGF に着目し、可溶性型のアイソタイプである VEGF<sub>165</sub> の血液製剤におけるレベルを測定している。我が国のアフエーシス PC 中の VEGF<sub>165</sub> レベルを測定した我々の結果では、製剤調製後  $27.3 \pm 5.2$  pg/ml から保存後 3~5 日で  $75.4 \pm 18.3$  pg/ml と有意な増加がみられた (Fig. 5)。しかし、健康人のクエン酸採血による血漿中 VEGF<sub>165</sub> レベルは中央値 19 (13~37) pg/ml と報告されている<sup>14</sup>。また in vitro における内皮細胞の増殖は、 $> 100$  pg/ml で惹起されることが報告されており<sup>24</sup>、保存によって PC 中に増加する VEGF<sub>165</sub> レベルは、輸血の際の循環血中での希釈を考慮すると増殖活性を惹起するに

は十分とはいえないだろう。また VEGF は一酸化窒素依存性の血圧低下を引き起こすことがウサギおよびブタによる試験で報告されているが<sup>25</sup>、そのウサギ大動脈血管標本を用いた系では、 $10^{-9}$  M 以上の濃度で弛緩作用がみられた。従って、輸血副作用としての血圧低下の観点においても、PC 中の VEGF の関与は低いと考えられる。

#### 可溶性 CD40 ligand

CD40 ligand (CD40L, CD154) は、もともと CD4<sup>+</sup> T 細胞において同定された TNF- $\alpha$  に類似構造をもつ膜貫通型タンパクである。T 細胞上の CD40L と B 細胞上の CD40 の相互作用は、B 細胞の増殖、イムノグロブリンのクラススイッチ、抗体産生に必要とされ、体液性免疫系において重要な働きを担っている。また CD40-CD40L 系は抗原提示細胞の活性化に必要とされ、さらに近年線維芽細胞・上皮細胞・内皮細胞などの組織構成細胞の活性化においても必須であることが示されている。これらの細胞では CD40L を介した CD40 分子の架橋によって炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, IL-8) の産生、シクロオキシゲナーゼ 2 の誘導、発熱反応の鍵となるプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の産生が誘導される。また CD40L は血小板中に存在し、活性化によって表面に発現・放出され創傷に関与する<sup>26</sup>。こうした報告をもとに最近 Phipps ら<sup>15</sup>は、保存後 5 日目の PC において可溶性 CD40L のレベルは 3ng/ml から 7ng/ml 程度であること、さらに、保存した PC の上清をヒトの肺線維芽細胞と 72 時間インキュベーションすると有意な PGE<sub>2</sub> 産生を引き起こし、この産生は抗 CD40L 中和抗体によって完全に阻害されることを示した。また 1/200 に希釈した PC の上清においても、PGE<sub>2</sub> 産生をみとめた。これらの結果から著者らは、血小板製剤中の可溶性 CD40L によって血小板輸血に伴う発熱反応が引き起こされる可能性を提唱しており、わが国の製剤での検討が望まれる。

#### 4. 赤血球製剤の保存における サイトカインレベルの変化

4~6 で保存される赤血球製剤においても、保存による炎症性サイトカインレベルの増加につい

Table 2 Bioactive substances in stored blood components

Bioactive substance	Possible involvement in NHTRs
IL-1	fever, chills, nausea, and discomfort
IL-6	fever, chills, nausea, and discomfort
TNF- $\alpha$	fever
IL-8	transfusion-related acute lung injury
sFas ligand	immunosuppression
sHLA class I, II	immunosuppression
sVEGF( isotype 165 )	tumor growth( hypotension )
Histamine	allergic reactions, tumor growth
RANTES, $\beta$ -TG, PF4	allergic reactions
TGF- $\beta$	myelosuppressive effect
sCD40 ligand	fever
Myeloperoxidase	tissue damage, tumor growth
Plasminogen activator inhibitor-1	tumor growth
Eosinophil cationic proteir( ECP )	immunomodulation, tissue damage
Eosinophil protein X( EPX )	immunomodulation, tissue damage
Bioactive lipid( lyso-PC, lyso-PAF )	transfusion-associated acute lung injury
Neutrophil-derived protein YKL-40	inflammation

て、Stackら<sup>27)</sup>が検討している。IL-8 レベルは、赤血球製剤(混入白血球数： $(4,760 \pm 3,870) \times 10^3 / \text{ml}$ )の20%で、保存28日以降1,000pg/mlをこえたのに対し、IL-1 $\beta$  レベルは13pg/mlをこえるものではなく、またIL-6はどの製剤でも検出限界以下であったと報告している。我々の施設においても、RC-MAP中のIL-8、IL-6及びIL-1 $\beta$  レベルを7週まで検討した<sup>28)</sup>。IL-8、IL-1 $\beta$  レベルは、保存とともに増加がみられたが極めて低値( $< 7 \text{pg/ml}$ )であり、またIL-6レベルの増加はみられなかった。従って、RC-MAPの保存においては、これら白血球由来の炎症性サイトカインが、臨床症状に直接結びつくようなレベルになることはないと考えられる。

Ghioら<sup>29)</sup>は血液製剤による免疫抑制が、保存した製剤中に蓄積する生理活性物質によるものである可能性を検討した。著者らは、赤血球製剤や血小板製剤の保存によって可溶性Fas ligand(FasL)及び可溶性HLAクラスIが増加し、アポトーシス誘導等の機序でin vitroのMLR反応やCTL活性を抑制することを示した。これらの生理活性物質レベルの増加は、混入白血球数ならびに保存期間に相関している。保存前白血球除去製剤では、in vitroでのMLR反応やCTL活性の抑制

作用はみられない。抑制効果がみられるのは、製剤あたり $1 \sim 3 \times 10^9$ の混入白血球数を含有した保存後30日の赤血球製剤であるが、可溶性FasL及び可溶性HLAクラスIレベルは、それぞれ20ng/ml、4 $\mu\text{g/ml}$ に増加していた(保存5日目ではそれぞれ1ng/ml、1.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度)。in vitroの系において、可溶性HLAクラスIは、2 $\mu\text{g/ml}$ 以上でアポトーシス誘導を惹起し、MLR反応やCTL活性の抑制を示す<sup>30)</sup>。また可溶性FasLは10ng/mlでアポトーシス誘導の惹起、MLR反応の抑制を示す。しかし彼らの系では未希釈の保存製剤上清を用いたin vitro試験であるため、実際の輸血時に実効濃度になるかどうかについて今後の検討が必要である。

尚、製剤あたり $1 \sim 3 \times 10^9$ 個の混入白血球数を含有した保存後5日の血小板製剤においても、MLR反応やCTL活性の抑制作用がみられること<sup>29)</sup>、さらに、自己血保存においても同様な現象が報告されているが<sup>30)</sup>、我々のRC-MAPを用いた予備検討では、保存4週間後においても可溶性FasLレベルは健康人の血漿レベル(0.1ng/ml)以下であった。

## 5. おわりに

血小板製剤ならびに赤血球製剤の保存によるサ

イトカインの蓄積について概説してきた。本稿においてはサイトカイン・ケモカインに限局したが、ヒスタミン、セロトニン、白血球逸脱酵素、血小板内酵素、活性脂質などの生理活性物質レベルの増加も非溶血性輸血副作用との関連で検討されてきている<sup>31)~34)</sup>(Table 2)。非溶血性輸血副作用に対するサイトカイン及び生理活性物質の関与の研究においては、増加したレベルが *in vitro* にて輸血副作用に関連する活性を惹起しうるレベルか、さらに *in vivo* 即ち輸血時に生体に影響をあたえるか否かが重要である。血液製剤中の混入白血球が減少した今日においては、保存によって増加するサイトカインならびに生理活性物質が単独で活性を惹起しうる例は少ないようにみうけられる。しかしサイトカインや生理活性物質においては相加・相乗作用がよく知られている。また健常人では影響のないレベルであっても、実際に輸血を受ける患者においては、サイトカインや生理活性物質に対する感受性の個人差に加え、原疾患、感染、免疫抑制治療等の要因によって、副作用を惹起しうる可能性は否定できない。今後こうした観点にたった検討がなされていく必要があると考える。

## 文 献

- Muylle, L., Joos, M., Wouters, E., De Bock, R., Peetermans, M.E. : 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(3) : 195-199, 1993.
- Stack, G., Snyder, E.L. : Cytokine generation in stored platelet concentrates. *Transfusion*, 34(1) : 20-25, 1994.
- Aye, M.T., Palmer, D.S., Giulivi, A., Hashemi, S. : Effect of filtration of platelet concentrates on the accumulation of cytokines and platelet release factors during storage. *Transfusion*, 35(2) : 117-124, 1995.
- Heddle, N.M., Klama, L., Singer, J. : The role of the plasma from platelet concentrates in transfusion reactions. *N. Engl. J. Med.*, 331 : 625-628, 1994.
- 柴 雅之, 田所憲治, 徳永勝士, 十字猛夫 : 血小板濃厚液保存中のサイトカイン産生, ヒスタミン遊離および補体の活性化. *日本輸血学会雑誌*, 40(5) : 716-720, 1994.
- Muylle, L., Wouters, E., 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(10) : 886-890, 1996.
- Bubel, S., Wilhelm, D., Entelmann, M., Kirchner, H., Klüter, H. : Chemokines in stored platelet concentrates. *Transfusion*, 36(5) : 445-449, 1996.
- Wadhwa, M., Seghatchian, M.J., Lubenko, A., Contreras, M., Dilger, P., Bird, C., Thorpe, R. : Cytokine levels in platelet concentrates : quantitation by bioassays and immunoassays. *Br. J. Haematol.*, 93(1) : 225-234, 1996.
- Fujihara, M., Takahashi, T.A., Ogiso, C., Hosoda, M., Ikebuchi, K., Sekiguchi, S. : Generation of interleukin 8 in stored apheresis platelet concentrates and the preventive effect of prestorage ultraviolet B radiation. *Transfusion*, 37(5) : 468-475, 1997.
- 若本志乃舞, 藤原満博, 池淵研二, 関口定美 : アフェレーシス PC 保存における RANTES および TGF- $\beta$  レベル. *血液事業*, 21 : 199-205, 1998.
- Fujihara, M., Ikebuchi, K., Wakamoto, S., Sekiguchi, S. : Effects of filtration and gamma radiation on the accumulation of RANTES and transforming growth factor- $\beta$ 1 in apheresis platelet concentrates during storage. *Transfusion*, 39(5) : 498-505, 1999.
- Kuna, P., Reddigari, S.R., Rucinski, D., Oppenheim, J.J., Kaplan, A.P. : Monocyte chemotactic and activating factor is a potent histamine-releasing factor for human basophils. *J. Exp. Med.*, 175(2) : 489-493, 1992.
- 柴 雅之, 田所憲治 : 血小板輸血の副作用. *日本輸血学会雑誌*, 47(3) : 560-562, 2001.
- Nielsen, H.J., Werther, K., Mynster, T., Brunner, N. : Soluble vascular endothelial growth factor in various blood transfusion components. *Transfusion*, 39(10) : 1078-1083, 1999.
- Phipps, R.P., Kaufman, J., Blumberg, N. : Platelet derived CD154 (CD40 ligand) and febrile responses to transfusion. *Lancet*, 357(9273) : 2023-2024, 2001.
- Klüter, H., Bubel, S., Kirchner, H., Wilhelm, D. : Febrile and allergic transfusion reactions after the transfusion of white cell-poor platelet preparations. *Transfusion*, 39(11-12) : 1179-1184, 1999.
- 若本志乃舞, 藤原満博, 葛間一裕, 佐藤進一郎,

- 直原 徹, 笠井正晴, 池淵研二, 池田久實 : アフェレーシス PC 中の RANTES の生物学的活性及び非溶血性輸血副作用との関連 . 血液事業 , 23( 2 ) : 445, 2000.
- 18 ) Kuna, P., Reddigari, S.R., Schall, T.J., Rucinski, D., Viksman, M.Y., Kaplan, A.P. : RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J. Immunol.*, 149( 2 ) : 636 642, 1992.
- 19 ) Bischoff, S.C., Krieger, M., Brunner, T., Rot, A., von, Tschanner, V., Baggiolini, M., Dahinden, C. A. : RANTES and related chemokines activate human basophil granulocytes through different G protein-coupled receptors. *Eur. J. Immunol.*, 23( 3 ) : 761 767, 1993.
- 20 ) Hartmann, K., Beiglbock, F., Czarnetzki, B.M., Zuberbier, T. : Effect of CC chemokines on mediator release from human skin mast cells and basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 108( 3 ) : 224 230, 1995.
- 21 ) Uguccioni, M., Mackay, C.R., Ochensberger, B., Loetscher, P., Rhis, S., LaRosa, G.J., Rao, P., Ponath, P.D., Baggiolini, M., Dahinden, C.A. : High expression of the chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines. *J. Clin. Invest.*, 100( 5 ) : 1137 43, 1997.
- 22 ) Kunz, D., Luley, C., Heim, M.U., Bock, M. : Transforming growth factor beta is increased in plasma of patients with hematologic malignancies after transfusion of platelet concentrates. *Transfusion*, 38( 2 ) : 156 159, 1998.
- 23 ) Wadhwa, M., Seghatchian, M.J., Dilger, P., Sands, D., Krailadisiri, P., Contreras, M., Thorpe, R. : Cytokines in WBC-reduced apheresis PCs during storage : a comparison of two WBC-reduction methods. *Transfusion*, 40( 9 ) : 1118 1126, 2000.
- 24 ) Jelkmann, W. : Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem*, 47( 4 ) : 617 623, 2001.
- 25 ) Horowitz, J.R., Rivard, A., van der Zee, R., Hariawala, M., Sheriff, D.D., Esakof, D.D., Chaudhry, G.M., Symes, J.F., Isner, J.M. : Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17( 11 ) : 2793 2800, 1997.
- 26 ) Henn, V., Slupsky, J.R., Grafe, M., Anagnostopoulos, I., Forster, R., Muller-Berghaus, G., Kroczek, R. A. : CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 391( 6667 ) : 591 594, 1998.
- 27 ) Stack, G., Baril, L., Napychank, P., Snyder, E.L. : Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells. *Transfusion*, 35( 3 ) : 199 203, 1995.
- 28 ) 秋野光明, 山本定光, 才川 聡, 佐藤雅子, 瀬川紀美子, 小林健次, 池淵研二, 池田久實 : 全血処理型白血球除去フィルタークローズドバッグシステム( セパセルインテグラ MAP )を用いた血液製剤の調製と長期保存試験 . 日本輸血学会雑誌 , 46( 6 ) : 521 531, 2000.
- 29 ) Ghio, M., Contini, P., Mazzei, C., Brenci, S., Barberis, G., Filaci, G., Indiveri, F., Puppo, F. : Soluble HLA class I, HLA class II, and Fas ligand in blood components : a possible key to explain the immunomodulatory effects of allogeneic blood transfusions. *Blood*, 93( 5 ) : 1770 1777, 1999.
- 30 ) Ghio, M., Contini, P., Mazzei, C., Merlo, A., Filaci, G., Setti, M., Indiveri, F., Puppo, F. : In vitro immunosuppressive activity of soluble HLA class I and Fas ligand molecules : do they play a role in autologous blood transfusion? *Transfusion*, 41( 8 ) : 988 996, 2001.
- 31 ) Nielsen, H.J., Reimert, C.M., Pedersen, A.N., Brunner, N., Edvardsen, L., Dybkjaer, E., Kehlet, H., Skov, P.S. : Time-dependent, spontaneous release of white cell- and platelet-derived bioactive substances from stored human blood. *Transfusion*, 36( 11 12 ) : 960 965, 1996.
- 32 ) Silliman, C.C., Dickey, W.O., Paterson, A.J., Thurman, G.W., Clay, K.L., Johnson, C.A., Ambruso, D. R. : Analysis of the priming activity of lipids generated during routine storage of platelet concentrates. *Transfusion*, 36( 2 ) : 133 139, 1996.
- 33 ) Silliman, C.C., Voelkel, N.F., Allard, J.D., Elzi, D.J., Tuder, R.M., Johnson, J.L., Ambruso, D.R. : Plasma and lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J. Clin. Invest.*, 101( 7 ) : 1458 67, 1998.
- 34 ) Cinton, C., Johansen, J.S., Skov, F., Price, P.A., Nielsen, H.J. : Accumulation of the neutrophil-derived protein YKL-40 during storage of various blood components. *Inflamm. Res.*, 50( 2 ) : 107 111, 2001.