落差式血液成分分離装置の開発

高橋 恒夫 山本 定光 長谷川秀弥 関口 定美
竹中 良則* 末光 淳輔* 福味 廣員*

北海道赤十字血液センター

* 旭メディカル株式会社

(昭和63年12月10日受付)

A NEW TYPE OF BLOOD COMPONENT COLLECTOR: Plasma Separation by Gravity without any Electrical Devices

Tsuneo A. Takahashi, Sadamitsu Yamamoto, Hideya Hasegawa, Sadayoshi Sekiguchi,
Yoshinori Takenaka, Junsuke Suemitsu and Hirokazu Fukumi

A new type of blood component collector was developed to collect plasma from 450 ml of whole blood without any electrical devices. This blood component collector system is composed of a plasma separator which is a bundle of hydrophilized polyethylene hollow fibers (0.2 μ m pore size), one whole blood collection bag and two product collection bags. Without rinsing the plasma separator with saline, the whole blood (458.1 $\pm$ 13.5 ml, n=22) was run through the separator from the top to the bottom by using only gravity (an 80 cm fall from the whole blood bag to the red cell concentrate bag and 115 cm from the whole blood bag to the plasma product bag). The separation was completed within 11 min. The average volume of plasma product from the whole blood was 175.9 $\pm$ 14.0 ml. In this completely cell-free plasma product, the recoveries of total protein, albumin, globulin, IgG and IgA were almost 100% and IgM recovery was 94.1%. Recoveries of fibrinogen, vWF:Ag and fibronectin were 95.0%, 95.8% and 98.2% respectively. Coagulation factor activities did not change by the separation. PT and APTT were in a normal range. Free-hemoglobin was not detected. In the red cell concentrates, the recoveries of red cells, white cells and platelets were 94.7%, 98.4% and 82.7% respectively. Red cells' osmotic fragility, platelets' morphology and cell functions were normal.

緒 言

現在我国の血漿はその殆ど(97%以上)が全血を遠心分離して集められており、近年積極的に推められてきている血漿アフェレーシスによる血漿採取はいまだ全血漿量の3%以下にすぎず¹⁾、我国での血漿は当分の間、全血採血に大きく依存していかなければならない状況である。しかしこの遠心分離による全血からの血漿分離は血液センター内に数多くの大型冷却遠心機を必要とし、遠心後の血漿分離は熟練した多数のスタッフによって用手的に行われている。この遠心法では細胞成分、特に白血球の血漿への混入は避け難く、また特別な操作であることから、血液成分製剤調製の

自動化をすすめていく上で、この成分分離工程の自動化は極めて難しいものの一つとされている。かねてから我々は全血からの血漿分離の自動化を考えてきたが、今回ポリエチレン多孔性中空糸からなる膜モジュールを用いることにより、ポンプ等の動力を一切用いることなく落差のみで全血を血漿成分と細胞成分(濃厚赤血球, RCC: red cell concentrate)に分離しうる血液成分採取器(BCC: Blood Component Collector)を開発した。このBCCシステムでは通常のアフェレーシスによる血漿分離で必要とされる多量の生理食塩水によるプライミングの必要がなく、短時間で分離でき又操作が極めて簡単なことも特徴である。

この落差式血液成分分離システムによって得られた新鮮凍結血漿の原血漿となる血漿成分の量、血漿中の蛋白脂質成分の含量及び凝固系への影響について調べ、また濃厚赤血球となる細胞成分の量、及びその中に含まれる細胞の性状について調べた。さらに膜による血漿分離で問題となる補体の活性化についても調べ、従来の遠心法による二分割成分分離と BCC システムによる分離法を比較検討した。

図1 Blood Component Collector システム図

図2 BCC 中空糸の模式図と膜ポアの走査電子顕微鏡写真

材料と方法

1. BCC システム

BCC システムは血漿分離膜モジュールと血液バッグ（全血バッグ、血漿バッグ、RCC バッグ）、接続回路、採血針、クランプ等から構成される（図1）。膜モジュールはポリエチレンを材質とする中空糸多孔膜を用いた。中空糸の外径は $388\mu\text{m}$ 、内径 $328\mu\text{m}$ 、壁厚 $30\mu\text{m}$ とし、長さを20cmとした（図2）。中空糸の細孔平均径（膜ポアサイズ）は $0.2\mu\text{m}$ であり、中空糸800本を束ね長さ20cm、直径2.5cmのポリカーボネート製のケースに封入した。濾過有効膜面積は約 0.18m^2 であった。中空糸はエチレンビニルアルコール共重合体でコーティングして親水化させた。全血バッグには46mlの抗凝固保存液CPD（citrate phosphate dextrose）をあらかじめ入れ、又微細孔への赤血球の流入（毛細管現象による）による溶血を防ぐ為、中空糸を少量（5～10ml）のCPDで湿らせた。また実験により全血バッグに56mlのCPDを入れ、その場合は中空糸を生理食塩水（大塚製薬）で湿らせた。血漿の分離率は各バッグと膜モジュールの落差によって生じる中空糸内外の圧力差に依存するが、最大の血漿分離率は、全血バッグから血漿分離器の中心まで60cm、分離器の中心からRCC バッグまで20cm、又血漿バッグまで55cmの配置で得られた。全血バッグに採血した後、バッグをイリガトル台上部から下げ、破壊クランプを開けると、血液は膜モジュールを通過し、微細

上図はポリマーコーティングした中空糸の微細孔を中空糸内側から観察。倍率 $\times 5,000$

孔を通じて血漿は中空糸外に抜け、ケース底部から血漿バッグに、又血球成分は中空糸の中心を通過する間に脱血漿状態となり、RCC バッグに回収された。図2右はポリマーコーティングした中空糸を内側から外側に向けて走査型電子顕微鏡（日立 S-530型）で観察したものである。

2. 血漿及び RCC 中の成分の測定

健康者から約400mlの全血をCPDを含む全血バッグに採血し、採血後3時間以内にBCCシステムで室温で二分割した。分離前の血漿サンプルは少量の全血を3,500×gで10分間、22℃で遠心して、また多血小板血漿（PRP: platelet rich plasma）は400×gで10分間、22℃で遠心して得た。BCC分離血漿はそのままの状態、又RCC中の血漿は3,500×gで10分間、PRPは400×gで10分間、いずれも22℃で遠心して得た上清をブールして検体とした。細胞数、細胞分布、ヘマトクリット値（Ht）及び平均細胞容積はCoulter Counter（Model S-plus IV）で、又総蛋白、アルブミン、グロブリン及び総コレステロール量は自動生化学分析装置Olympus ACA-8000で測定した。トリグリセリド、遊離脂肪酸及び総リン脂質量は酵素法（協和メディックス試薬）、免疫グロブリン量は免疫比濁法（Behringer Mannheim 試薬）によりいずれも自動測定装置Covas Faraで測定した。遊離ヘモグロビン量はオルトトリジン法、クエン酸濃度は酵素法（Behringer Mannheim 試薬）で求めた。プロトロンビン時間（PT: prothrombin time）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT: activated partial thromboplastin time）はAmerung KC 10自動測定機器（Behring 試薬）を用いて測定した。フィブリノーゲン量はトロンビン時間法、凝固因子（第II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII）活性は凝固一段法、第XIII因子はクロット溶解法（いずれも Behringwerke 試薬）、またアンチトロンビンIII（AT-III）活性は合成基質法（Behringer Mannheim 試薬）で測定した。von Willebrand 因子関連抗原（vWF: Ag）はエンザイムイムノアッセイにより、フィブロンекテンは免疫比濁法（いずれも Behringer Mannheim 試薬）で測定した。 β -トロンボグロブリン

（ β -TG: β -thromboglobulin）と血小板第4因子（PF-4: platelet factor 4）はラジオイムノアッセイ（前者は Amersham, 後者はダイナボット RIA キット）で測定した。補体活性化については補体フラグメントであるC3a, C4a, C5aをラジオイムノアッセイ（Amersham 社 RIA キット）で測定して求めた。

3. RCC 中の細胞の性状と機能の測定

BCC法で分離したRCC中の赤血球と血小板の性状と機能を調べた。赤血球浸透圧抵抗性はCPC system model ST（三鬼エンジニアリング）で溶血開始点（HSP）、最大溶血点（HMP）、溶血終了点（HEP）を測定した。血小板の機能はPRPを自己血漿で血小板数を30万/mm³に調製して（調製PRP）調べた。形態スコアはMoroff²⁾の方法により求めた。凝集能は最終濃度5, 10 μ Mのadenosine diphosphate（ADP: Sigma 社）と2.5 μ g/mlのコラーゲン（Horm 社）をそれぞれ単独に凝集惹起物質として加えた場合の最大凝集率で求めた。変形能は500 μ lの調製PRPに最終濃度5 mMのEDTA（ethylene diaminetetra acetic acid）を加え、更にADPを10 μ M加えた時の透過度の変化率であらわした³⁾。凝集能、変形能の測定はBio/Data Platelet Aggregation Profilerで測定した。低浸透圧ショック回復率（%HSR）は調製PRPに1/3容量の蒸留水を加えた時の610nmでの透過度の変化を分光光度計（Hitachi 200-20）で測定し、添加直後の最大値と5分後の回復値の比を求め%であらわした⁴⁾。

結 果

1. 血漿採取量と細胞成分回収率

全血約400mlと56mlのCPDの入った全血バッグに採血し、生理食塩水を5～10ml含む膜モジュールを通した時に分離できた血漿量と、RCC中の細胞成分の回収率、ヘマトクリット値を表1にまとめた。全血458.1 $\pm$ 13.5ml（CPD56mlを含む）から175.9 $\pm$ 14.0mlの血漿が分離できた。血漿分離率〔採取血漿量/全血液量 $\times$ （1-Ht）〕は約63%であった。分離に要した時間は10'46" $\pm$ 2'50"であり平均11分以内に分離は終了した。RCC量は274.2 $\pm$ 20.1mlであったが、Ht値は62.1 $\pm$ 4.5%

表1 BCC法による全血の血漿と濃厚赤血球への分離

	全血量 (ml)	血 漿 (ml)	濃厚赤血球 (ml)	Ht (%)	赤血球 回収率(%)	白血球 回収率(%)	血小板 回収率(%)
【分離前】	458.1±13.5			38.9±2.7			
【分離後】		175.9±14.0	274.2±20.1	62.1±4.5	94.7±3.6	98.4±3.0	82.7±8.2

平均±1SD, n=22

表2 BCC法によって得られた血漿の蛋白・脂質成分

項 目	分離前	分離後	回収率*(%)
総蛋白 (g/dl)	6.3±0.26	6.0±0.28	99.2±1.6
アルブミン (g/dl)	3.5±0.14	3.2±0.12	99.8±1.1
グロブリン (g/dl)	2.8±0.31	2.7±0.30	99.4±4.6
総コレステロール (mg/dl)	147±20.4	139±20.4	99.2±1.3
トリグリセリド (mg/dl)	94±44.1	80.1±42.1	89.0±5.1
遊離脂肪酸 (μEq/l)	214±61.4	218±59.6	107.8±9.7
総リン脂質 (mg/dl)	166.1±15.25	155.2±15.20	97.6±1.5
IgG (mg/dl)	1189±206.9	1156±183.4	101.9±3.1
IgA (mg/dl)	249±92.2	238±87.2	100.0±3.5
IgM (mg/dl)	121±66.4	108±61.9	94.1±7.6
遊離ヘモグロビン (mg/dl)	0.3±0.46	0.0±0.0	
クエン酸濃度 (mmol/l)	17.5±0.57	21.3±1.01	
pH	7.42±0.072	7.29±0.046	

*補正後の回収率

平均±1SD, n=10

と全血時の $38.9 \pm 2.7\%$ から約1.6倍上昇した。赤血球の回収率は $94.7 \pm 3.6\%$ 、白血球は $98.4 \pm 3.0\%$ であったが、血小板の回収率は $82.7 \pm 8.2\%$ であった。白血球の細胞分布(顆粒球, リンパ球, 単球)は分離前後で変化はなかった。血小板の平均容積は分離前 $7.83 \pm 0.44 \mu\text{m}^3$ であったがRCCでは $8.12 \pm 0.52 \mu\text{m}^3$ と有意に($p < 0.05$)大きくなっていた。分離された血漿中には、細胞成分はCoulter Counterによっても、又血球計算板を用いた視算法によっても観察されなかった。

2. 分離血漿中の蛋白・脂質成分

分離前後の血漿中の蛋白・脂質成分を調べ回収率を求めた(表2)。この実験では膜モジュール内の生理食塩水による血漿成分の希釈を避ける目的で、膜モジュールには5~10mlのCPDを含ませ、全血は46mlのCPDの入った全血バッグに採血した。なお分離前後の血漿中のクエン酸の濃度を測定することにより、分離血漿に付加されたCPDの量を求めて各成分の濃度の補正を行った。総蛋白、アルブミン、グロブリン、総コレステロールの回収率はいずれも99%以上であった。なお蛋白

分画(アルブミン; α_1 , α_2 , β , ϕ , γ グロブリン)は分離前後で変化はなかった。遊離脂肪酸, リン脂質の回収率は各々107.8%, 97.6%であったが、トリグリセリドの回収率は $89.0 \pm 5.1\%$ と有意に($p < 0.05$)減少していた。免疫グロブリンではIgG, IgAには影響がみられなかったが、IgMは $94.1 \pm 7.6\%$ の回収率であった。

3. 分離血漿中の凝固系

分離血漿中の凝固因子の活性, あるいは量及びPT, APTTを分離前と比較した(表3)。PTは分離前後で変化が認められなかったがAPTTは全血時 $30.1 \pm 2.6\text{sec}$ から分離後 $26.6 \pm 1.0\text{sec}$ と短縮した。一定量の全血をCPDの量をかえて採血し、その血漿のPT, APTTを測定した実験では、CPDの全血に対する容量が大きくなるに従い、APTTは短縮することがわかった(データ示さず)。フィブリノーゲン量は分離前の94.9%, 又各凝固因子の活性は分離前後で殆ど変化が認められなかった。フィブロンectinの回収率は $95.8 \pm 4.2\%$ であった。

4. RCC中の細胞の性状と機能

表3 BCC法により分離された血漿の凝固系

項 目	分離前	分離後
PT (sec)	11.2±0.6	11.5±0.6
APTT (sec)	30.1±2.6	26.6±2.0
フィブリノーゲン (mg/dl)	225±37	200±28
第II因子 (%)	115±11	108±10
第V因子 (%)	100±19	93±14
第VII因子 (%)	110±17	101±17
第VIII因子 (%)	98±12	91±9
第IX因子 (%)	100±17	99±15
第X因子 (%)	119±20	113±20
第XI因子 (%)	100±10	101±11
第XII因子 (%)	82±13	79±13
第XIII因子 (%)	100	100
vWF: Ag (%)	99±15	90±12
AT-III (IU/ml)	19.93±1.87	19.68±2.08
フィブロンекチン (μg/ml)	385.6±51.6	361.4±44.3

平均±1SD, n=10

表4 BCC法で分離されたRCC中の細胞成分の性状と機能

細胞/機能	分離前	分離後
【赤血球】		
HSP	113±5	115±4
浸透圧 HMP	93±3	95±3
抵抗性* HEP (mOsm)	65±2	67±2
【血小板】		
形態スコア*	372.3±10.1	374.7±8.1
凝集能(%)**		
ADP 5μM	43.3±8.3	49.5±7.4
ADP 10μM	55.0±10.6	56.7±9.3
コラーゲン (2.5μg/ml)	65.1±10.9	65.9±9.9
変形能*	1.35±0.26	1.39±0.33
%HSR*	89.2±4.3	91.0±5.3

平均±1SD, *n=10, **n=8

分離RCC中の赤血球と血小板の機能を調べた(表4)。赤血球の浸透圧抵抗性は分離前後で有意な差は認められなかった。血小板の形態、凝集能、変形能、低浸透圧ショック回復率はいずれも分離前後で有意な差はなく、正常な機能を示した。

5. β -TG, PF-4の放出と補体の活性化

血小板特異蛋白である β -TGとPF-4を分離前後の血漿で測定した(表5)。分離血漿中に β -TGは分離前の約2.9倍、PF-4は約3.6倍の上昇が認められた。補体の活性化については、C3a, C4aの補

表5 BCC分離による β -TG, PF-4の放出とアナフィラトキシンの産生

項 目	全 血 (ng/ml)	濃厚赤血球液 (ng/ml)	血 漿 (ng/ml)
β -TG	29.8±9.9	ND	84.0±22.5
PF-4	7.5±3.1	ND	25.2±7.5
C3a	218.0±17.6	448.8±156.2	879.4±388.5
C4a	264.6±41.2	761.6±183.7	1922.0±893.6
C5a	1.3±0.5	2.1±0.9	2.5±1.4

ND: 測定なし 平均±1SD, n=6

体フラグメントの量の増大が認められた。しかしC5aは分離前後で有意な差は認められなかった(paired t-test: $p<0.05$)。

考 察

現在400ml全血から遠心分離によって得られる血漿を新鮮凍結血漿として製品化するには160±20mlの容量があることが必要とされている。我々はこれまで膜ポアサイズが0.4μm, 0.3μmのポリエチレン多孔性中空糸を用いて血漿分離を試みてきたが、その時得られた血漿量はそれぞれ145.9±3.5ml, 133.6±29.1mlと十分ではなく、又血小板の回収率は75%以下と低かった⁵⁾。しかし今回膜ポアサイズを0.2μmと小さくすることにより、400ml全血から平均175.9±14.0mlの血漿分離が可能となり、160ml以上という基準を十分満足させることができ、又血小板の回収率も80%以上となった(表1)。分離血漿中の蛋白、脂質成分の回収率はそのほとんどが95~99%であり(表2)、新鮮凍結血漿としての品質は十分維持していると考えられる。このBCC法の場合は通常の膜によるアフエーシスで必要とされる多量の生理食塩水によるブライミングや洗浄を必要としないことから、血漿成分の稀釈が極めて少ないことも利点の一つである。各成分の中でトリグリセリドとIgMが減少していたが、前者は膜に吸着されている可能性がある。凝固系については、PTは分離前後で変化していなかったが、APTTは分離血漿において有意に短縮していた(表3)。この原因については、少量の全血サンプルにCPDを添加してAPTTを測定した結果、CPDの量が多くなるに従ってAPTTが短縮することから、膜モ

ジュール内の CPD が分離血漿に付加することにあると考えられる。凝固因子の活性、あるいは量は分離前後で大きな変化は認められず、分離血漿の凝固系は正常であるといえよう。遠心法に比べて膜による血漿分離の大きな利点の一つは、血漿への細胞の混入がほとんどないことがあげられる。遠心分離によって得られた血漿中 ($187.7 \pm 0.1 \text{ ml}$, $n=10$), 赤血球は $2.0 \pm 0.8 \times 10^8$ 個, 血小板は $0.6 \pm 0.4 \times 10^{10}$ 個, 白血球は $0.2 \pm 0.1 \times 10^8$ 個含まれている⁶⁾。BCC 法によって分離された血漿中に細胞成分は認められず、又溶血による遊離ヘモグロビンも認められなかった。成人 T 細胞白血病ウイルスは輸血されたリンパ球を介して感染されるが⁷⁾、その点でもリンパ球の混入のない血漿を得ることは輸血感染の防止の上で重要なことと思われる。膜による血漿分離で問題となるのは補体の活性化が一般的にみられることであるが⁸⁾、今回我々が用いたポリエチレン中空糸膜も、C3a に加えて C4a の上昇が明らかなことから (表 5), 第 2 経路 alternative pathway に加えて古典的経路 classical pathway も活性化されていることが考えられる。特に後者は膜のコートニングに用いたポリマーによって起こっていると考えられる。新鮮凍結血漿の輸注においてどの程度の量のアナフィラトキシンの存在が問題となるかについては更に検討を要する。しかし 22°C で一晩水平振とう保存された濃厚血小板血漿の C3a が平均 894 ng/ml , C4a は 2111 ng/ml と正常値よりはるかに高いこと (未発表データ), この様な血小板血漿を輸血されてもアナフィラトキシンショックの報告が見あたらないこと、さらにアナフィラトキシンは血漿中のカルボキシペプチターゼ N により速やかにアナフィラトキシン活性の低い des Arg 型に変えられることを考えると、膜分離による補体の活性化は、この場合はあまり生体にとって重要な問題とはならないのかも知れない。いずれにしても現在我々は補体活性化のさらに低いコートニング物質を検討中である。一方 RCC 中の細胞成分については、赤血球、白血球の回収率はほぼ十分であったが、血小板の回収率は $82.7 \pm 8.2\%$ と約 17% の血小板が失われていた (表 1)。血小板の形

態が正常を保っている一方で、血小板平均容積が有意に大きくなっていることから、血小板の回収率の低下は小さな血小板が膜ポアにささり込んでしまった為と考えられる。しかし $\beta\text{-TG}$, PF-4 の値も上昇していることから (表 5), それら小型の血小板がある程度活性化されていることは否定できないであろう。しかし米国、ヨーロッパ各国で問題なく使用されている Baxter 社の Autopheresis C での、ドナーに返血される血液中の $\beta\text{-TG}$ の値は 1049 ng/ml , PF-4 は 501 ng/ml と BCC 法分離血漿に比べてはるかに高い値を示していることから¹⁰⁾、この値は安全性については問題ないと考えられる。血球成分が上記の血小板の損失はあるにしてもほぼ全血時に近いことから、RCC を直接ドナーに返血する。つまり血漿アフエーシスとしての BCC の方向が考えられる。全血をドナーから落差により血漿分離し、RCC を返血する方法は Gurland らのグループにより¹¹⁾ 提唱されたが、その後普及していない。その理由として、当時の膜モジュールが十分な血漿分離能を持っていなかったこと、膜モジュールのプライミンでの手間がかかること、又処理時間がかかりすぎる為ではなかったかと推察される。現在我々は血漿分離のみのシステムを BCC-I 型、返血するシステムを BCC-II 型として、この II 型の開発をすすめている。以上、今回我々の開発した BCC システムは、①ポンプ等の動力を一切必要とせずに落差のみによって血漿が分離でき、②かつ短時間に、③又操作が極めて簡単であり④小型で場所を選ばないという利点を持ち、従来の遠心法による血漿分離の代わりとなり得、遠心機の設備を持たない遠隔地や、又移動採血車内での血漿分離をも可能にする方法であると考えられる。

ま と め

全血を血漿と濃厚赤血球に落差によって二分割に分離可能な BCC システムを開発した。ポリエチレン多孔性中空糸からなる膜モジュールは 400 ml 全血から 160 ml 以上の血漿を 11 分程度で分離することができた。分離血漿中の蛋白、脂質成分は殆んど損失はなく、凝固系も正常であった。分離血漿中に細胞成分は存在せず、又溶血もみられ

なかった。分離された濃厚赤血球中の細胞成分回収率は赤血球・白血球は90%以上であったが血小板は83%であった。BCC法で得られた血漿及び濃厚赤血球は日本赤十字社の基準を満足していた。この血液成分分離システムは、ポンプ等による流量調節を全く必要とせず落差のみにより血漿を分離できること、小型で操作が極めて簡単なこと、場所を選ばずに血漿分離できること等、従来の遠心法による全血からの血漿及び濃厚赤血球分離に比べて多くの利点を持つ方法と考えられる。

文 献

- 1) 日本赤十字社血液事業部：血液事業の現状—昭和62年度統計表一，1988。
- 2) Moroff, G., George, V.M., Siegl, A.M. and Luban, N.L.C.: The influence of irradiation on stored platelets. *Transfusion*, 26: 453—456, 1986.
- 3) Holme, S., Vaidja, K. and Murphy, S.: Platelet storage at 22°C: effect of type of agitation on morphology, viability and function in vitro. *Blood*, 52: 425—435, 1978.
- 4) Kim, B.K. and Baldi, M.G.: The platelet response to hypotonic shock. Its value as an indicator of platelet viability after storage. *Transfusion*, 14: 130—138, 1974.
- 5) 堺 栄治, 長谷川秀弥, 高橋恒夫, 関口定美: 血液事業における Product Automation に関する研究—分離膜による成分製剤調製の試み—。血液事業 *Blood Programme*, 11: 96—97, 1988.
- 6) 関口定美, 堺 栄治: 全血輸血と成分輸血. 外科, 49: 1306—1314, 1987.
- 7) Okochi, K., Sato, H. and Hinuma, Y.: A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: Serococonversion in recipients. *Vox Sang.*, 46: 245—253, 1984.
- 8) 田村 眞: 膜法による血漿献血と副作用. *Immunohaematology*, 10: 193—202, 1988.
- 9) Goldstein, I.M.: Complement: Biologically active products. In Gallin, J.I., Goldstein, I.M. and Snyderman, R. (Eds.): *Inflammation-Basic Principles and Clinical Correlates*, p. 55—74, Raven Press, New York, 1988.
- 10) Rock, G., Tiffley, P. and McCombie, N.: Plasma collection using an automated membrane device. *Transfusion*, 26: 269—271, 1986.
- 11) Lysaght, M.J., Samtleben, W., Schmidt, B., Stoffner, D. and Gurland, J.: Spontaneous membrane plasmapheresis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 29: 506—510, 1983.