

総 説

エビデンスに基づく血漿交換療法の評価

与芝 真 井上 和明

昭和大学藤が丘病院消化器内科

EVALUATION OF PLASMA EXCHANGE BASED ON CLINICAL EVIDENCE

Makoto Yoshiba and Kazuaki Inoue

Showa University Fujigaoka Hospital Division of Gastroenterology

Key words : Plasma exchange, Plasmapheresis, Double filtration Plasmapheresis, Immunoabsorption

はじめに

血漿交換療法(plasma exchange, PE)は歴史上1967年それ迄の全血交換に代わって米国のLe-poreによって31歳のアルコール性肝不全患者の昏睡治療に行われた事を嚆矢とする¹⁾。当時既に新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma, FFP)が利用できたので、PEは交換輸血に必然的に伴う新鮮血の採取を必要としないメリットがあった。しかし、患者血漿の分離は採取した患者血液を遠心器で分離するという複雑な手技を必要としたため余り普及しなかった。

一方、1970年代に入って持続遠心器や膜型の血漿分離器が発達して以来PEが普及し始めた。我が国でも昭和56年からプラズマフェレーシス研究会(現日本アフエレーシス学会)が開始され、その成果として20種の疾患が血漿交換療法の適応として健康保険が適用されている。我国では日赤による完備された血漿補給体制やHIV感染の危険が少ない事などが相俟って世界で最もこの治療が普及していると言えよう。

今回著者は平成13年度第49回日本輸血学会総会において各種疾患に対する血漿交換療法の効果をエビデンスに基づいてレビューする機会を与えられた。この際改めて我が国の血漿交換療法の健康保険上の適応など検討してみて、適応疾患や治療内容などについて再整理の必要を認めた。筆者は劇症肝炎を専門とする一肝臓病医に過ぎず、全ての分野を網羅する事はできないが敢えて本稿を

まとめる事にした。

我が国の健康保険における血漿交換の問題点

1. plasma exchange と plasmapheresis の差

血漿交換(plasma exchange, PE)とは文字通りに解釈すれば患者から全血を採取し、何らかの方法で血球成分と血漿を分離し、それを正常人血漿ないし他の適切な置換液と交換する治療法のことである。この治療法は①アルブミンに吸着した物質を含め広い分子量域の物質が除去できる。②血漿を置換液に使用すれば血漿成分の補給ができるこの2点で他の血漿浄化療法に変え難い利点を有する。もっとも、①が治療の主目的である場合は置換液として必ずしも血漿を使用する必要はなく、他の代換液でも可能である。これは正常人血漿が有限の資源である事を考えると極めて重要な観点である。一方、類縁の用語としてplasmapheresis(PP)という用語がある。これは血漿から有害成分を何らかの方法で除去し、残りを患者に返血する治療法である。血球成分を除去する場合はcytapheresisと呼び、血液から何らかの物質を除去する治療を総称的にapheresisと呼ぶ。日本アフエレーシス学会という呼称が有る事で判るようにプラズマフェレーシスにもアフエレーシスにも良い日本語訳がない。プラズマフェレーシスの同義語としては血漿浄化が一番近い気がするが、血漿浄化は置換液や透析液を用いて血漿を浄化するニュアンスがあり、吸着、灌流、二重膜濾過(double filtration plasmapheresis (DFPP))などの除去法も含まれ

表 1 特定医療保険材料

	血漿分離器	血漿成分分離器	
		膜型	吸着型
1. 多発性骨髄腫	可	可	
2. マクログロブリン血症	可	可	
3. 劇症肝炎	可		可
4. 薬物中毒	可		
5. 重症筋無力症	可	可	可
6. 悪性関節リウマチ	可	可	可
7. 全身性エリテマトーデス	可	可	可
8. 血栓性血小板減少性紫斑病	可	可	
9. 重度血液型不適合妊娠	可	可	
10. 術後肝不全	可	可	可
11. 急性肝不全	可	可	
12. 多発性硬化症	可	可	可
13. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	可	可	可
14. ギラン・バレー症候群	可	可	可
15. 天疱瘡・類天疱瘡	可	可	
16. 巣状糸球体硬化症	可	可	可
17. 溶血性尿毒症症候群	可	可	
18. 家族性高コレステロール血症	可	可	可
19. 閉塞性動脈硬化症	可	可	可
20. 同種腎移植	可	可	

膜型血漿成分分離器は、膜型血漿分離器と併用する。
 選択的血漿成分吸着器は、膜型または遠心分離型血漿分離器と併用する。
 劇症肝炎については、ビリルビンおよび胆汁酸の除去を目的とする場合にかざられる。
 同種腎移植については、二重濾過法（膜型血漿分離器）のみ適応である。
 天疱瘡の患者で3カ月後も重症度が中等度以上の場合は、さらに3月可。

るプラズマフェレシスとは必ずしも同義語とは言い難い。

ところで、我国の健康保険上血漿交換の定義を読むと『血漿交換療法とは遠心分離法等により血漿と血漿以外を分離し、二重濾過法、血漿吸着法等により有害物質を除去する療法(血漿浄化法)を行った場合に算定できるものであり、必ずしも血漿補充を要しない(平成12年3月17日保険発28)』と記載されている。そして、各疾患について特定医療材料として表1のように使用するべき器材が、そして、表2のようにその回数が細かく規定されている。

ところで、表1はPEを本来の意義通りに解釈すると極めて不可解な表である。血漿交換は本来

表 2 健康保険適用血漿交換療法

適応となる疾患	限度回数
1 多発性骨髄腫	一連につき週1回, 3月
2 マクログロブリン血症	
3 劇症肝炎	一連につき概ね10回
4 薬物中毒	一連につき概ね8回
5 重症筋無力症	一連につき月7回, 3月
6 悪性関節リウマチ	週1回
7 全身性エリテマトーデス	一連につき月4回
8 血栓性血小板減少性紫斑病	一連につき週3回, 3月
9 重度血液型不適合妊娠	
10 術後肝不全	一連につき概ね7回
11 急性肝不全	一連につき概ね7回
12 多発性硬化症	
13 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	一連につき月7回, 3月
14 ギラン・バレー症候群	
15 天疱瘡・類天疱瘡	一連につき週2回, 3月
16 巣状糸球体硬化症	一連につき12回, 3月
17 溶血性尿毒症症候群	
18 家族性高コレステロール血症	週1回
19 閉塞性動脈硬化症	一連につき10回, 3月
20 同種腎移植	一連につき術前4回, 術後2回

表 3 健康保険上の血漿交換の適応

【 I 】血液疾患 多発性骨髄腫 マクログロブリン血症 血栓性血小板減少性紫斑病 溶血性尿毒症症候群	【 IV 】肝疾患 劇症肝炎 術後肝不全 急性肝不全
【 II 】神経疾患 重症筋無力症 多発性硬化症 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	【 V 】代謝性疾患 家族性高コレステロール血症 閉塞性動脈硬化症・巣状糸球体硬化症
【 III 】免疫性疾患 悪性関節リウマチ 全身性エリテマトーデス 重症血液型不適合妊娠 同種腎移植	【 VI 】皮膚疾患 天疱瘡, 類天疱瘡 【 VII 】その他

先述のような治療法であるので、血漿分離器があれば施行できる。この表には更に血漿成分分離器として膜型と吸着器の使用が認められているが、これはそれ等を用いたPP(二重濾過法か、活性炭やその他の吸着剤を用いた血漿灌流)が混同されているためと推定される。

PE と PP とは、前述の如く前者は不特定の広い

表4 除去する対象

・自己抗体を除去するもの	重症筋無力症, 悪性リウマチ, SLE, 重度血液型不適合妊娠, 慢性炎症性多発性神経根炎, ギランバレー症候群, 天疱瘡, 類天疱瘡, 同種腎移植
・腫瘍産生蛋白	多発性骨髄腫, マクログロブリン血症
・昏睡惹起物質	劇症肝炎, 急性肝不全, 術後肝不全
・LDL コレステロール	巣状系球体硬化症, 家族性高コレステロール血症, 閉塞性動脈硬化症
・不明	多発性硬化症, 溶血性尿毒症性症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病

分子量域の毒性物質を除去し、置換液が血漿であれば全ての血漿成分を補給できるという特徴のある治療だが、PPは可能であれば毒性物質を同定して選択的除去するか、それが不可能であれば推定される分子量域を中心にある程度選択的に除去する事を目的とする治療である。PPの場合目的とする物質が同定されていればその物質のみ除去して残りの血漿は患者に戻す事ができ、不要に血漿や置換液を使用しなくてすむ利点がある。このようにPEとPPとは治療目的が異なっており、これを混同している我が国の健康保険の規定は早急に見直されるべきものと考えらる。

2. 対象疾患と除去すべき物質

2) 1 対象疾患

健康保険で「血漿交換(実はプラズマフェレーシス)」の対象とされる20疾患を疾患のジャンル別に分類すると表3の如く、血液疾患, 神経疾患, 免疫性疾患, 肝疾患, 代謝性疾患, 皮膚疾患, その他と多岐に渡っている。

これらの疾患のうち肝疾患については定義上内容が重複したり、内容が曖昧なものがあるので、これについては各論の項で触れることにする。

2) 2 除去の対象物質

各疾患における除去すべき有害物質は全ての疾患で明かにされている訳ではないが、各疾患について一応候補とされる物質を表4にまとめた。主たる物は自己抗体, 腫瘍性蛋白, 昏睡起因物質, LDLコレステロールなどだが、このうちの昏睡起因物質は未だ同定されていない。少なくともアンモニアは確実な昏睡起因物質として受け入れられているが、劇症肝炎ではアンモニア値と相関せずに昏睡が出現する事が知られているので、それ以外にも本質的昏睡起因物質の存在が想定されてい

る。これまでの治療経験からは分子量1,500~5,000 daltonの領域に何らかの中分子昏睡起因物質が存在すると考えられている。健康保険では劇症肝炎での「血漿交換」の目的をビリルビンと胆汁酸の除去を目的にしているが、この両物質とも昏睡起因性は認められておらず、この規定は誤りである。これはPEとPPを誤解したための結果とも考えられる。また、この際の昏睡起因物質の体内プールは極めて大きく血漿交換のみでは除去困難であり、我々は血液濾過透析(HDF)を併用して除去を促進している。健康保険では肝不全にはHDFの模倣である持続緩徐式濾過術(CHF)が適応となっているが、CHFは非能率で最近ではCHDFとなり、かつ、CHDF HF(HDをハイフローで行う)と変化している。もっともここで述べられているハイフローは透析液の量が毎分500mlの意味だが、この量は我々では通常量であることも併せて述べておく。いずれの変法も高能率HDFには劣る方法である事が認められてきており、この規定は変更の必要がある。また、多発性硬化症, 溶血性尿毒症性症候群(HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)では毒性物質は未だ明確には同定されていない。

以上のように原因となる毒性物質が同定されていない疾患では、原因物質のみを選択的に除去するという効率的PPは不可能であり、血漿交換の適応となる。もっともこの場合も正常人血漿が有限の資源である事やHIV, HBV, パルボウイルスなど輸血に伴うウイルス感染, 輸血に対する急性拒絶反応を防止する意味からも血漿補給を目的としない限りはアルブミン置換液が推奨される。肝の合成能が正常であれば、急速に凝固因子は合成されるので、これで十分目的は達せられる。

3. 血漿の補給を必要とする疾患

一方、血漿交換が適応となる疾患の中には有害物質の除去のみならず、血漿成分の補給が必要な疾患が存在する。それらの疾患と補給すべき物質を表5にまとめた。対象は肝不全の全てと肝不全を惹起する薬物中毒の一部（特にパラセタモール中毒）およびHUS, TTPなどである。肝臓は血漿蛋白の多くを作っているが、臨床的に重要なものは血漿滲透圧の維持や薬物の運搬に重要な役割を果たすアルブミンと止血に役割を果たす凝固因子である。肝は凝固因子のうちVIIIとXIII因子を除く全てを作っており、肝不全では出血が起こり、それが死因となる事もある。このため、肝不全では昏睡起因物質の除去と同時に血漿の補給がもう一つの重要な目的となり、置換液は必ず血漿である必要がある。

むしろ、血漿交換は血漿補給の方法として優れた方法と言える。血漿は等張液であるので、大量に血漿を投与すると容量負荷となり、肺水腫を起こす危険がある。この場合投与したと同じ量を排除してしまえばその危険はない。この理由から凍結血漿（FFP）として15パック（1,200ml）以上を投与する場合は血漿交換とする方が安全である。血漿交換を利用すれば大量の血漿の補給が可能であるが、60パック補給すれば肝機能の完全に廃絶した患者でも補給面から考えれば十分である。しかし、この量では毒性物質排除の点では限界があるが、有限の資源であるFFPを浪費しないためには除去には他の高能率の除去法と併用すべきである。

HUSとTTPでは血小板活性化抑制因子を補給する目的で血漿の補給が推奨されている。

4. 施行回数について

血漿交換は体外循環により体外に血液を誘導する血漿ないし置換液を補充して体内に戻す治療である。PPの場合もDFPPや吸着剤への灌流など共に患者に負担も与えるし、費用もかかる治療である。よって、いずれの疾患でもまず薬剤治療を十分に行ってその限界を見極めた上で初めて行うべきで、決して安易に濫用してはならない事は当然である。

表5 血漿の補給が必要な疾患(血漿を置換液とする血漿交換の適応)

		補給すべき物質
劇症肝炎	}	凝固因子 アルブミン
急性肝不全		
術後肝不全		
薬物中毒の一部		
血栓性血小板紫斑病	}	血小板活性化 抑制因子
溶血性尿毒症性症候群		

しかし、他の治療手段に限界があり、血漿交換しか治療手段が残されていない場合は適切な量の血漿ないし置換液を用いて適切な回数施行する必要がある。

健康保険ではそれぞれの疾患について施行限度回数が定められている。その回数がどのような根拠で定められたのか開示されていない。症例によって重症度が異なるはずであり、このような一律の回数制限で全ての症例に対応し得るのか否かまず疑問が起こる。その回数で十分治療が可能なのか本来 各分野の専門家が各学会で十分議論する必要がある。

1つの例を挙げると、劇症肝炎の施行限度は月6回 一連7回 一連10回と変わっている。月6回の場合は治療が運よく二月にまたがれば最大12回まで治療回数が延びたが、一連7回という改訂により7回が限度になってしまった。月6回という限度もどのようにして設定されたのか寡聞にして私は知らないが、少なくとも学会などの公開の討論で決まっていな事は事実である。また、最近のように肝補助治療が強化されてくると一般でも救命確率が向上し(1999年度の厚生省難治性肝疾患の全国集計で急性型劇症肝炎の救命率63.2%)、それと共にこれまで短期間に死亡していたか、死亡と予測されて治療が中断されていた症例も救命されるようになる。当然治療回数の限度は延長されるべきである。特に重症疾患で他に代替治療がない場合は回数の制限は患者の生命予後に直結するだけに重大な問題である。

肝臓学会社会保険委員会では学会員の要望を受けて劇症肝炎治療に熱心な施設にアンケート調査

をした結果 15 回迄は救命に必要であるとの結果をまとめ厚生省に要望した結果 10 回に限界を延長されたいきさつがある。

健康保険の規定は一度決められてしまうと変更が難しいし、医療費削減、血漿や血漿製剤の使用量の制限が強調されている時勢であるので、特に回数延長は特に困難と思われるが、至適回数についてこれも各学会で議論し、改定すべきものは改定すべきと考える。

エビデンスに基づく各疾患に対する血漿交換 ないし plasmapheresis の効果の評価

1. 血漿交換を必要とする病態と効果判定と文献上のエビデンスに基づく血漿交換の効果

現在文献上のエビデンスは STUDY の方法によりランク付けされる。やはり、エビデンスのレベルとして最も強力とされるのはランダム化比較試験である。より強固と考えられるものは多数のランダム化試験を集めたメタアナリシス (meta-analysis) である。これは英国で 1992 年に Cochrane Colaboration (コクラン計画) が組織され、research evidence の systematic review と randomized controlled trial の meta-analysis が行われるようになったことに端を発している。

先年臨床的にクリティカルな症例に対するアルブミン投与の効果がコクランにより否定され物議を醸し出したが、我国の専門家の委員会での結論が疑問視された。メタアナリシスの結論が絶対で無い事もまた十分承知すべきである。

本稿では American Academy of Neurology による評価 (表 6) に準じてエビデンスのレベルを 5 段階に分離した。もちろん全ての疾患について全ての論文を網羅する事は不可能なので、そのエビデンスレベルの論文が 1 つでもあればそのレベルと判定した。表では効果とエビデンスレベルが分けて表示してあるが、有効性のレベルとエビデンスのレベルが異なるのは当然である。例えば劇症肝炎では大量の血漿を交換するのだから、原理的に血液凝固機能の改善と昏睡の改善についてのエビデンスは得られるはずだが、疾患が致死的なので対照群を置いた治験は行われていない。よってエビデンスのレベルは低くならざるを得ない。

表 6 エビデンスのレベル

AAA; ランダム化比較試験のメタアナリシスによるエビデンス
AA; 少なくとも一つのランダム化比較試験によるエビデンス
A; 少なくとも一つの非ランダム化比較試験によるエビデンス
B; よくデザインされた非実験的記述的研究
C; 専門家委員会や権威者の意見

一般に重篤な疾患では倫理上対照群は作り難く、ましてやランダム化試験は不可能である。実は劇症肝炎に対する肝移植の効果判定するランダム化試験もこれまで行われていない理由は同じで、肝移植を行わない対照群が設定できないからである。それでいて欧米では肝移植が劇症肝炎治療の標準的治療として受け入れられている。一方我が国の治療はランダム化されていないと批判する。これは矛盾である。つまり、ランダム化試験は、対照群がその治療を受けなくても実質的な不利益を受けない事が前提となる。つまり、軽い疾患しか倫理的にできない事になる。これがランダム化試験の限界である。以上の事を念頭において表を見て頂きたい。各疾患について若干の説明を付け加える。

a) 血液疾患 (表 7)

血液疾患は腫瘍蛋白の除去を目的とした多発性骨髄腫とマクログロブリン血症に加えて血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy; TMA) という共通の病態をもつ血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群の合計 4 つの疾患が対象である。

a) 1 多発性骨髄腫とマクログロブリン血症

この 2 疾患の腫瘍細胞の産生する腫瘍蛋白は免疫グロブリンである³⁾⁻⁵⁾。血漿浄化によりこの過剰に産生された腫瘍蛋白を除去して、腫瘍蛋白に関連した様々な症状を改善しうるかどうかが多くの検討が行われてきた⁶⁾⁻¹¹⁾。この疾患に対する血液浄化は病的蛋白の除去を目的とするので理論的には補充液に血漿を必要とはしない。治療効果は臨床症状の改善、血中の腫瘍蛋白の低下で判定される。免疫グロブリンはサブクラスによって、臨床

表7 血液疾患に対するアフェレシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンス のレベル
1. 多発性骨髄腫	PE	确实	AA
2. マクログロブリン血症	DFPP		AA
3. 血栓性血小板減少性紫斑病	PE		AA
4. 溶血性尿毒症症候群	PE		B

略号は本文参照

症状の出現しやすさと血漿浄化による除去されやすさが大いに異なる。IgM(分子量90万)は免疫グロブリンの中で最も分子量が大きく過粘度症候群を起こしやすいが、一方その大半が血管内に分布していることより、血漿浄化による除去が容易である。この点でIgGやIgAは分子量が小さいので過粘度症候群を起こしにくい、血管外に分布する部分が多いため血漿浄化で除去してもすぐに血中の値が再上昇する。このような治療効果におけるバックグラウンドの差がstudy designに影響を及ぼすと考えられる。多発性骨髄腫については腹膜灌流を対照に血漿交換の効果を検討するランダム化比較試験が行われており、血漿交換は腎不全からの回復BJP(Bence-Jones protein)の減少、生存率の改善の点で有効であるとの報告がなされている¹²⁾。

マクログロブリン血症に対するランダム化比較試験は、IgMは血漿交換で除去しやすいので血漿交換そのものの有効性についての検討は行われていないが、血漿交換とcascade filtrationについてのランダム化比較試験が行われている¹³⁾。この試験はいわばPEとPPの比較である。理論的にはIgMとアルブミンの分子量の差を利用して適当なポアサイズの膜を用いることによりIgMは選択的に除去することが可能はずである。しかし実際には分離膜の目詰まりが起り効率が低下する為、IgMの除去には血漿交換の方が有効であるという結果がでていいる。今後新しい分離膜が開発されて、同様の目的で臨床試験が行われる可能性があるが、plasmapheresisの有効性は病因物質除去に使用する膜に影響をうける。

a) 2 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒

症候群

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura TTP) thrombotic microangiopathy (TMA)と溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome, HUS)はともに微小血管を中心に多発性の血栓性の変化を生じた病態であり、TMAと称されている¹⁴⁾。血管内皮の障害と血小板の活性化が全身に起こるのがTTPの病態と考えられる。血小板減少、微小血管障害生溶血性貧血、腎障害、神経障害などの症状を呈する。血小板粘着凝集の異常亢進をきたす因子としてフォンビルブランド因子(vWF)の多量体形成の関与が示唆されている¹⁵⁾⁻¹⁶⁾。TTP/HUSの患者血漿中には多量体を形成したvWFが存在することが報告され、これがTMAの病態と関連すると考えられている。先天的なTTPではこのunusually large multimer of vWFを分解するvWF-cleaving proteaseの欠損が報告されている¹⁷⁾。また特発性のTTPでは自己抗体によりこの分解酵素の活性が低下しているものもあると考えられている¹⁸⁾。

TTPは積極的治療の行われなかった1970年代までは、ほぼ100%死亡していた。ランダム化比較試験で血漿輸注とPEを比べたところPEを施行した群で有意に生存率が高く¹⁹⁾⁻²⁰⁾、PEを行うことによりこの疾患の救命率は改善してきている。血漿成分の何が治療上有効であるかは明らかでないが、血管内皮細胞障害因子の除去と血小板活性化因子の補充、また最近その存在が明らかにされたvWF-cleaving protease¹⁷⁾の補充を意味しているのかもしれない。また全血漿を用いた血漿交換に反応しない患者に血漿の一部である寒冷上清成分(cryosupernatant)を用いたPEが有効であるとの報告があり¹⁵⁾、血漿成分には治療上有効な成分と有害な成分が含まれている可能性がある。治療効果は臨床症状と血小板数の増加、溶血の改善などの臨床検査値から判定される。またTTPに対する薬物療法はRCTで有効性を証明されたものはないが、open trialでチクロピジンによる抗凝固療法は有効という報告もある²¹⁾、TTPの誘因となるという報告もある¹⁵⁾。TTPの予後と関連する因子として、高齢者や腎不全併発した

例で予後が悪いとされている²²⁾。また TTP から回復した症例を 10 年以上経過観察すると約 1/3 の患者は再燃する²³⁾⁻²⁴⁾。

HUS は糸球体内皮障害に TMA が生じた状態であり、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を 3 主徴とする。HUS は治療上一般に 3 歳以下に見られて下痢の先行する予後の良いタイプ HUS・D(+) と、年長児や大人に多く見られ予後の悪い HUS・D(-) の二つに分けられる²⁵⁾。HUS + D に対してはランダム化比較試験により PE の有効性を明らかにしたものは無く、retrospective な検討でも有効性は証明されなかった²⁶⁾。小児科領域では plasma infusion の有効性を検討した二つのランダム化比較試験があるが、血漿輸注の有効性については見解の一致を見ていない²⁷⁾⁻²⁸⁾。HUS・D(+) の治療には水バランスの管理と時期を逸することのない血液透析の施行が有効と考えられる。

一方成人における HUS・D(-) は時に神経症状が見られることもあり、TTP との異同が問題になる。TTP と同様に PE を含めた積極的な治療が必要となることが多く、PE の有効性を検討する目的で FFP を用いた PE と cryosupernatant を用いた PE のランダム化比較試験が行われており、今後その結果が待たれる¹⁴⁾。TTP と HUS は TMA という病態から見ると一見同じであるが、それぞれ原因が異なっており、そのために PE を含めた治療上の対応に差が生じると考えられる。よって HUS・D(-) は血漿交換で補充するものも除去するものも TTP と同じであると考えられる。またその治療効果は臨床症状と、血小板数、溶血の改善などの臨床検査値から判定される。

b) 神経疾患 (表 8)

ギラン・バレー症候群 (GBS) と Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) に対する PP は RCT による有効性の評価が行われており、エビデンスのレベルは高い。

b) 1 ギラン・バレー症候群 (GBS)

GBS は感冒や下痢などの前駆症状のあと数日から数週以内に四肢の脱力、深部反射の低下、髄液のタンパク細胞乖離を来す末梢性多発性ニュー

表 8 神経疾患に対するアフェレシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンスのレベル
1. ギランバレー症候群	PE DFPP	确实	AA
2. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎	DFPP		AA
3. 重症筋無力症	DFPP	多分有効	AA
4. 多発性硬化症	DFPP	有用の可能性	AAA

PE ; plasma exchange, DF ; double filtration

ロパチーであり、臨床的には急性炎症性脱髄性多発性ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) と急性軸策型運動多発ニューロパチー (acute motor axonal polyneuropathy, AMAP) に大別されている。AMAP の一部はキャンピロバクター腸炎後に発症し、ガングリオシドに対する抗体が血中に検出される場合がある。キャンピロバクターは神経組織の構成成分との間に分子相同性が認められている。臨床症状の中心である脱力はほとんどの症例が 1 カ月以内にピークに達し、80% の患者は単相性の経過で回復するが、5~10% の患者は死亡し 10% の患者では機能障害が残る²⁹⁾。血漿浄化により除去すべき病因物質は明らかでないがガングリオシドなどに対する抗体が想定され³⁰⁾、血漿を用いて補充すべき物質は無いと考えられる。よって抗体除去を目的とした PP で十分な治療効果が期待できるはずである。治療効果は臨床症状の改善とその促進で判定される。PP は GBS の患者が介助により歩けるまでの期間、介助なしで歩けるまでの期間、レスピレータからの離脱までの期間を短縮し予後を改善させる治療であることが RCT により明らかにされた³¹⁾。また別の RCT によって PP とガンマグロブリン大量療法が同等の効果を有すると評価されている³²⁾⁻³³⁾。しかし両者の併用による治療効果の増強は認められていない²⁹⁾。PE の効果が置換液により影響を受けるかどうか RCT で検討されている。その結果置換液にアルブミンを用いても FFP を用いても効果に差は認められなかった³⁴⁾が当然の結果と考えられる。また RCT

により PE と immunoabsorption(IA)の効果も比較され同等の効果が認められている³⁵⁾。また PE の至適回数は重症で 4 回，中等症で 2 回とされている³⁶⁾⁻³⁷⁾。GBS は自然回復する症例が多く，RCT を組みやすいため様々な検討が行われている。

b) 2 Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(CIDP)は免疫異常によって生じる慢性進行性の多発性ニューロパチーである。その診断は Ad Hoc Subcommittee³⁸⁾や Simmons³⁹⁾の診断基準により行われており，末梢神経の脱髄性疾患であるが GBS とは別の clinical entity と考えられている。臨床病型は慢性進行性の経過をとる progressive type と寛解と再発を繰り返す relapsing type に分けられる。CIDP の治療において血漿浄化で除去すべき病因物質は明らかではないが，少なくとも補充すべき物質は無いと考えられ補充液には血漿を用いる必要はないとされている⁴⁰⁾⁻⁴²⁾。効果判定は臨床症状の改善で行う。今までに行われた RCT の結果より⁴⁰⁾⁻⁴²⁾抗体除去を目的とする PP の場合 1) PP は運動障害を改善するが感覚障害には効果が乏しい。2) PP は progressive type と relapsing type の両方に有効である。3) PP は週に 2~3 回運動障害が改善するまで続けその後はゆっくり tapering off すべきである。4) progressive type では症状の再燃がおこるので免疫抑制剤の併用が必要である。つまり原疾患の活動性が持続する場合には，対症療法の血漿浄化療法だけでは治療上の対応が不十分であるという極めて当たり前のことが RCT によりようやく明らかにされたということの意味する。免疫グロブリン大量療法も PE 同様に有効であるという RCT の結果は数多くあるが⁴³⁾⁻⁴⁷⁾，いずれにせよ免疫抑制剤やステロイドなどの併用を行い患者の重症度，年齢，副作用を考慮しつつ血漿浄化の施行を考えなくてはならない。

b) 3 myasthenia gravis (MG)

MG は自己免疫現象により神経筋接合部の postsynaptic membrane に存在する ACH receptor に対する自己抗体により筋の脱力を主症状と

する疾患である⁴⁸⁾。血漿浄化で除去すべき病因物質は自己抗体であり，補充すべき物質はない。MG の治療法は一般的には胸腺の摘出と免疫抑制剤の投与でありこれで多くの症例は寛解する⁴⁸⁾。抗体除去を目的とする PP は一般にこれらの治療に反応しない症例に行われ open trial の成績では約 70 % の症例に有効である⁴⁹⁾。治療効果判定は，筋力の改善と自己抗体の低下で判定する。今日までの RCT では PP と免疫グロブリン大量療法は，ほぼ同じ有効性を示している⁵⁰⁾⁻⁵²⁾。また PP のやり方は simple PE，double filtration，IA のいずれを用いてもほぼ同等の効果が得られている⁵³⁾。RCT で今まで血漿浄化が他の治療法に明らかに優っていると報告は無く，PP のみで免疫抑制療法を行わないと，抗体がリバウンド現象で再上昇するためか病気の増悪が認められる⁵⁴⁾。

b) 4 multiple sclerosis

多発性硬化症は中枢神経の慢性炎症性脱髄性疾患であり時間的，空間的多発を特徴とする。主として若年成人に好発する疾患であり，成因は不明であるが中枢神経組織を標的とした細胞性免疫を主体とした自己免疫疾患と考えられている⁵⁷⁾。臨床経過は多彩であるが relapsing-remitting type と chronic progressive type の二つの病型に分けられる⁵⁶⁾。血漿浄化療法によって除去されるべき病因物質は不明であるが，たとえ細胞性免疫が病気の主体であったとしても，血漿浄化によりサイトカインを除去することが，治療上有効性があると考えられている⁵⁷⁾。この場合も PE で補充液に血漿を利用する必要はない。治療の効果判定 Expanded disability scale，MRI，CSF-MBP (cerebrospinal fluid myelin basic protein) などで行うが，経過が多彩で効果判定は難しい。relapsing-remitting type では ACTH と cyclophosphamide などの薬物治療に PE を併用することにより薬物療法だけの場合よりも寛解を促進することが RCT により明らかにされている⁵⁸⁾。一方 chronic progressive type に対しては PP は複数の RCT で有効性を証明できなかったし⁵⁹⁾⁻⁶³⁾ meta analysis によっても PP は無効と考えられている⁶⁴⁾⁻⁶⁵⁾。

c) 皮膚科領域 (表9)

c) 1 尋常性天疱瘡

尋常性天疱瘡は中年以降の男女に好発する前進に大小様々な弛緩性水疱とびらんを呈する疾患で、一見健康に見える部位もニコルスキー現象陽性である。病理学的には表皮細胞基底膜に抗表皮細胞間抗体の沈着が認められる⁶⁶⁾。血漿浄化により除去すべき病因物質はこの抗体であり、血漿浄化では補充液に血漿を必要とせず、理論的にはIAで十分なはずである。効果判定は天疱瘡重症度判定基準(厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成8年度報告書)に基づいて行われる。Plasma exchange + corticosteroid と corticosteroid (CS) 単独療法を比較するとPEにはCSを減量させ得る効果が認められた⁶⁷⁾。この成績のみではPEそのものの有効性の証明としては不十分と思われる。がステロイドの減量による副作用の減少が長期的な予後の改善につながる点については今後の検討が必要である。またステロイドに加えて血漿浄化を行うことは敗血症のリスクを増やすだけであるという報告もある⁶⁸⁾。このことは免疫抑制療法下に血漿浄化を行う場合は感染対策を十分に行う必要があることを意味しているのである。

c) 2 尋常性類天疱瘡

尋常性類天疱瘡は高齢者に好発する大型の水疱を呈する疾患であり、病理学的には表皮下水疱であり、抗表皮基底膜部抗体の出現を認める。この疾患も天疱瘡と同様に自己抗体が病因物質と考えられており、PEやIAでこれを除去することは、治療上有意義であると考えられる。効果判定は天疱瘡重症度判定基準(厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成8年度報告書)に準じて行われる。RCTではステロイドにPEを併用しても治療効果に改善は見られなかったが⁶⁹⁾、open trialではPEがステロイドの減量に役立ったとの報告もある⁷⁰⁾。皮膚水疱性疾患はどちらも自己免疫疾患であり、対症療法の血漿浄化だけでは治療上不十分である。

d) 代謝性疾患(表10) familial hypercholesterolemia; FH)

表9 皮膚疾患に対するアフェレシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンスのレベル
1. 天疱瘡	PE	有用の可能性	A
2. 類天疱瘡	PE		AA

表10 代謝性疾患に対するアフェレシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンスのレベル
1. 家族性高コレステロール血症	LDL吸着	确实	A
2. 閉塞性動脈硬化症	LDL吸着	确实	A
3. 巣状系球体硬化症	LDL吸着	有効の可能性	A

d) 1 家族性高コレステロール血症

常染色体優性遺伝の疾患で、LDLレセプターの異常で発症する。ホモFHはLDLレセプターの活性が10%以下であり、コレステロール値が700mg/dl以上になる。ホモは100万人に1人と稀だが、ヘテロは500人に1人と高頻度である。レセプターの減少によりLDLの代謝が遅延し、LDL高コレステロール血症を来し、腱黄色腫や早発性冠動脈硬化症を生じて若年で心筋梗塞死する事がある。FHは冠動脈疾患の明らかなリスクファクターである。健康保険が適応されるのは空腹時の血清コレステロール値が500mg/dl以上のホモFHである⁷¹⁾。効果判定はLDLコレステロールの低下、黄色腫の退縮、心血管合併症の低下で判定する。血漿浄化療法で除去すべき病因物質はLDLコレステロールであり、血漿の補充を必要としない。はじめopen trialでアルブミン置換による単純なPEが行われ冠動脈硬化予防効果が認められたが、医療コストが高く、HDLコレステロールも同時に除去されるのが問題であった⁷²⁾ので、LDLだけを特異的に吸着させるカラムが開発された⁷³⁾。RCTでもLDLを特異的に吸着させるリポソバ(デキストラン硫酸セルロースカラム)は食事療法、薬物療法に反応しないFHにLDLを低下させる点で有効であることが示されている⁷⁴⁾。

d) 2 閉塞性動脈硬化症 (Arterio sclerosis ob-

literance ASO)

慢性の末梢血行障害を引き起こす疾患の代表であり,ASO は近年生活習慣の西欧化や人口の高齢化に伴い動脈硬化性病変の進展に伴って増加してきている.除去すべき病因物質はLDL コレステロールであり,血漿の補充は必要でない.血漿浄化の方法としては最近ではLDL 吸着カラムを用いたLDL 吸着法が行われることが多く,効果は血中LDL の値の低下と臨床症状の改善(下肢の温感,潰瘍の治癒,疼痛の消失,歩行距離の改善など)により判定される.高脂血症を合併したASO にはopen trial でLDL 吸着の有効性が報告されており⁷⁵⁾⁻⁷⁷⁾LDL 吸着はASO に保険が適応されている.ASO の治療の基本は薬物療法(高脂血症治療,血管拡張療法,抗血小板療法)と外科治療である.LDL 吸着の適応は明確な基準はないが,Fontaine II 度以上(間歇性跛行)の症状を呈し各種の薬物療法に反応せず,外科治療の適応にもならない症例と考えられる.

d)3 巣状糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis)

FGS は病理学的には糸球体の巣状,分節状の細胞増殖や硬化巣を認める疾患でネフローゼ症候群を呈することが多い.ステロイド抵抗性のものが70% を占め,かなりの部分が内科治療に反応せず透析へ移行する.病因論的にはアポ蛋白B がメサンジウム領域に沈着してマクロファージの浸潤を起こし,マクロファージから分泌されるサイトカインが糸球体の硬化と関係すると考えられている⁷⁸⁾.また最近では流血中に基底膜のアルブミンの透過を亢進させる液性因子の存在が報告されているが⁷⁹⁾,この因子の病因における役割については今後の検討が必要である.血漿浄化によりLDL コレステロールを除去することは疾患の進展を抑制する上で有用な可能性があるため,ステロイド抵抗性のFGS にLDL apheresis を施行することは治療上のひとつのオプションである⁸⁰⁾.効果判定は尿蛋白の減少,ステロイド剤の感受性の改善などで判定される.FGS に関してはopen trial で尿タンパクの減少,血中アルブミンの増加,血中尿中ともにTXB2 が減少するという報告がある

表11 免疫性疾患に対するアフェレシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンスのレベル
1. 重症血液型不適合妊娠	DFPP	確実	B
2. 同種腎移植	DFPP		B
3. 悪性関節リウマチ	PE DF IA PE	多分有効	A
4. SLE			AA

IA ; immunoabsorption

一方で⁸¹⁾⁻⁸²⁾,全く無効であるという報告もある⁸³⁾.

e) 免疫性疾患(表11)

e)1 悪性関節リウマチ

慢性関節リウマチは滑膜の慢性炎症が主病変で,慢性に進行して軟骨・骨の破壊を伴い関節の変形や拘縮を来す疾患である.悪性リウマチは基本的には全身の血管炎を伴ったリウマチで臓器の炎症を伴う疾患である.病気の進展には様々なサイトカインが関与していると考えられ,基本的な治療法は薬物療法により炎症を抑えることである.悪性リウマチに血漿浄化が適応されるのは,一般に薬物療法が施行されているにもかかわらず,その効果の乏しいときである.除去すべき病因物質としてはリウマトイド因子,免疫複合体,クリオグロブリンなどの液性因子が想定されている.血漿浄化の方法としては血漿の補充の必要が無いので,今日では単純な血漿交換に代わって,二重膜濾過法,免疫吸着法などが行われる.本邦における免疫吸着はリウマトイド因子や免疫複合体を標的としてフェニルアラニンをリガンドとしたカラムが用いられている(イムソーバPH 旭メディカル).また今日潰瘍性大腸炎で用いられているcytapheresis 用のアダカラム(日本抗体研究所)もリウマチでの有用性が検討されたが,明らかな有用性は見いだせなかった⁸⁴⁾.治療効果は関節症状,関節外症状,のほかに検査所見として血沈,リウマトイド因子,免疫複合体などの改善やステロイドや他の免疫抑制剤の漸減が可能になったかどうかで判定する.今日までのRCT では重

症のRAに対して、PEとリンパ球照射を比較した報告があるが、治療効果の点で両者の差はなかった⁸⁵⁾。またPEは検査上のパラメータを改善するものの臨床症状は改善しないという報告もある⁸⁸⁾。また欧米ではプロテインAカラム(PR-OSPBA, IMRE corp)を用いた免疫吸着が他の治療に反応しないRAに有効との報告もあるが⁸⁷⁾、いずれにせよ効果は短期一過性であり薬物療法が基本である⁸⁵⁾。

e) 2 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスは原因不明の炎症性疾患であり、全身の臓器障害を起こす疾患である。治療の主体は副腎皮質ステロイドであるが、長期投与では副作用を多く治療の継続が難しくなるケースも少なくない。血漿浄化は臓器障害と関係すると考えられている免疫複合体や抗dsDNA抗体、カルジオリピン抗体などの自己抗体やクリオグロブリンなどの除去を目的としており、血漿の補充を必要としない。血漿浄化の方法としては今日ではDFPP、デキストラン硫酸カラムを用いたIA(セレスープ、鐘淵化学)cryofiltration(寒冷凝固物質; フィブリノーゲン+フィブロンectin+免疫グロブリンの除去)が行われ⁸⁸⁾、PEは基本的には行われなくなっている。治療効果は自己抗体や免疫複合体の減少や臨床症状の改善で判定される。健康保険は活動性のループス腎炎とCNSループスに適応となっている。SLEに対するPEは導入されてから約20年たつが、その効果を判定するRCTは少ない。初期の検討でアルブミン置換による血漿浄化がループス腎炎の治療に検討されたが有効性を証明できなかった⁸⁹⁾。また同時期に行われたPE(2週間に6回)施行群と内科治療群を比較したRCTでは、PEを行うと一過性に血清学的な様々なマーカーは改善するが、4週後にはすべて前値に戻り中でも抗DNA抗体はPE後速やかに下がるものの、しばしば次の血漿交換を施行する時には前値に復しており、このRCTでもPEの有効性は見いだせなかった⁹⁰⁾。その後アメリカで行われた86例の重症のループス腎炎を伴ったSLEに対するPEのRCTでも一時的には抗DNA抗体やクリオグロブリンが有意に低下す

るものの、長期的に見ると明らかな差は見いだせずPEの有効性を証明できなかった⁹¹⁾。ここまでの検討ではすべてPEに補充液に血液製剤を用いており費用、感染症の危険などの点で施行回数に制限があった。しかし今日では優れた免疫吸着カラムがいくつも登場し体外循環機器の進歩と相まって容易に血漿浄化をすることができるようになってきている。最近のRCTでは免疫吸着法を異なるカラムを用いて検討して、どちらも優れた除去特性がありとも有用な治療上のオプションとなるであろうと結論付けられている⁹²⁾。RCTの結果はエンドポイントの設定やスタディデザインに大きく左右され、またこれらは周辺医療技術にも大いに影響されることより、時代的背景を考えて結果を解釈しないと本質を見失うことになる。原則的にはSLEに対する治療は免疫抑制療法が基本で、血漿浄化は一時的に各種の血清データ、臨床症状を改善する上では有効な対症療法に止まる。

e) 3 血液型不適合妊娠

妊婦と胎児の血液型に違いがあり、妊婦が胎児の赤血球の膜上の抗原に対する抗体を持っている場合に、この抗体が胎盤を通じて胎児に移行して胎児・新生児の溶血性疾患を引き起こし、重症の場合は胎児水腫を起こして胎生期か生後まもなく死亡する。血液型不適合妊娠のなかで最もよく知られているのはRhマイナスの女性が妊娠した場合のD因子の不適合妊娠である。D不適合の場合母体が感作されるのは分娩や妊娠中絶手術の時であり、現在では抗Dグロブリンの投与が行われるようになった結果D不適合妊娠は激減している。現在Rhマイナスの女性が妊娠した場合は、定期的に母体血中の抗D IgG抗体の測定、羊水中のビリルビン様物質の測定、胎児採血によるヘモグロビン、ビリルビンの測定により溶血と抗体価の上昇をチェックする。抗体価の上昇が見られた場合にはPEを行う。PEの効果は抗D因子抗体の低下で判定される。PEですべての抗体を除くことは不可能であり、低い抗体価を維持するには頻回のPEが必要である。また置換液にはRh+の人からとったFFPでは血球混入による感作が問題と

なる⁹³⁾。しかし Rh マイナスのドナーを多数獲得するのは至難の業であるので、今日では自己血漿を抗原陽性の赤血球とインキュベートして抗体を除去した後に血漿分離し、さらにフィルタにより抗原陽性の赤血球を除去して (processed autologous fresh plasma ; PA-FP) 血漿交換に用いている⁹⁴⁾。今日なおアフェレーシスに代わる治療法が無く、胎児の生命を危険にさらすことは倫理的にも許されないので RCT は行われていない。

e) 4 同種腎移植

同種腎移植に対して施行される血漿浄化療法は ABO 型不適合腎移植に行う抗 A 抗 B 抗体除去、既存抗リンパ球抗体除去、と移植後に行う血漿浄化療法 (急性拒絶反応に対するもの) に分けられる。

移植前の血漿浄化 抗 A, B 抗体除去

術前に PE を施行して抗 A, B 抗体除去すると ABO 型不適合移植が可能になることが報告され⁹⁵⁾、ドナー不足の為に多くの症例でこの方法を用いて移植が行われ治療効果は抗 A, B 抗体の低下により判定される。PE は最も容易に抗体を除去する方法であるが、本来血漿を置換液とする必要がない、治療に大量の血漿を使うことは、血漿製剤の適正使用の面から問題があるばかりではなく、血漿使用に伴ったウイルス感染や血漿に混入したリンパ球による GVHD の危険などの問題点がある。血漿を使用しないで DFPP は抗体を除去するうえで特異性は高いが効率が劣る。またシリカビーズに A, B 抗原を付けたカラムを用いた血漿吸着法は特異性の高い方法であるが、現在カラムが入手不能の為に同種腎移植には血漿吸着法は健康保険も適応されていない。

既存抗リンパ球抗体

既存の抗リンパ球抗体を除去するためには DFPP か IA 法を用いて血漿浄化を行う。いずれにせよ術前にこれらの抗体を十分に除去してから移植を行う必要がある^{96,97)}。

移植後の血液浄化

かつて移植後にステロイドで急性拒絶反応のコントロールしがたい症例に PE が積極的に行われている^{98,99)}、その効果は移植した臓器の生着率で

表12 肝疾患に対するアフェレーシス療法の評価

疾患名	方法	効果	エビデンスのレベル
1. 劇症肝炎 2. 急性肝不全	PE PE	確実	B B
1. 術後肝不全	PE	多分有効	B

PE ; plasma exchange

判定される。現在ではサイクロスポリンや FK506 の登場によりその影は薄くなっている。血漿浄化で除去すべき物質は明確ではなくサイトカインなどの液性因子、免疫複合体、自己抗体などが想定される。1980 年代前半に行われたいくつかの RCT では有効な治療と判定されているが¹⁰⁰⁾、当時とは比較にならないほど免疫抑制剤の発達した今日においては PE の意義を再評価する必要がある。

f) 肝疾患について (表 12)

肝疾患では劇症肝炎、急性肝不全、術後肝不全と 3 疾患が適応となっているが、定義上内容が重複したり、適応上の明らかな誤りもあるのでそれについてまず指摘したい。急性肝不全は欧米では fulminant hepatic failure (劇症肝不全と訳すべきか) と呼ばれる事が多いが、これはそれ迄正常であった肝が急性の病因で急速に肝不全に陥った事を意味する症候名である。劇症肝炎はそのうちの一部で、原因を肝炎とするものである。肝炎とは本来は病理学的概念であって、単に肝細胞の変性壊死のみならず、宿主側の反応である単核球の浸潤を見た場合に病理学的に肝炎と診断する。しかし、出血傾向の強い重症肝障害に於いて肝生検を行う事は困難である。このため剖検かより肝障害の軽い急性肝炎や慢性肝炎時に肝生検を行って病理学的に上記の肝炎反応を認める病因が劇症肝炎の原因として推定される場合に肝生検をしなくとも劇症肝炎と診断する。具体的にはウイルス性、自己免疫性、アレルギー性の薬剤性肝炎である。

何故急性肝不全とその一部の劇症肝炎が共に保険適応疾患になっているかと言えば、それは歴史的にまず劇症肝炎が適応疾患として採用されたた

めである。然し、筆者が平成8年大阪高等裁判所で証言したように、血漿交換は本質的に出血や昏睡などの肝不全症状に対する対症療法であるので、元来劇症肝炎という疾患名で適応を決めるのではなく、急性肝不全（ないし劇症肝不全）という症候名、症候群で適応を決めるべき性質のものである。急性肝不全が適応となったのはこの時の判決に沿ったものである（平成12年3月17日保発28）が、論理的に言えば劇症肝炎は急性肝不全の一部なので急性肝不全に一本化すべきである。しかも施行限度が劇症肝炎は10回、急性肝不全は7回と異なっている事も矛盾している。

また、術後肝不全という症候名も内容が曖昧である。これは術後に起こる手術を契機とする肝不全であり、主として外科医からの要請に基づいて健康保険の適用が認められた。血漿交換が施行できる健康保険上の術後肝不全の定義は①総ビリルビン $>5\text{mg/dl}$ で、かつ上昇傾向、②HPT $<40\%$ 又は、昏睡II度以上のうちどちらか1つを満たす事になっている。つまり、昏睡が前提となっていない。これは我国の劇症肝炎の診断基準（PT $<40\%$ 、昏睡II度以上）に比して明かに甘い診断基準である。この理由としては術後肝不全を起こす症例は基礎疾患が肝硬変に至っている例が多く、肝不全に陥った後の回復力に限界があり、余り厳しい診断基準にすると救命し得る症例が余りにも少数になってしまう事が推定される。しかし、総ビリルビン $>5\text{mg/dl}$ 、HPT $<40\%$ は肝不全でなくとも術後胆汁鬱滞とそれに伴うビタミンK吸収障害による凝固障害でも起こり得る。また、末期肝硬変では肝不全とまでは言えない状態でも同様のデータは呈し得る。余り曖昧にするとPEの必要のない症例にPEを行ってしまう事になる。より緻密な診断基準を作る必要がある。これらの三つの疾患で除去すべき物質としては肝性昏睡起因物質（アンモニア、中分子昏睡起因物質、グルタミン（アンモニア源）、エンドトキシン、過剰なサイトカイン、血中に蓄積する再生抑制因子などが上げられる。先述のようにビリルビン、胆汁酸には昏睡起因性がないので、その除去を目的とする現行の規定は誤っている。また血漿交換で補充す

べき物質としては、凝固因子があり、置換液には血漿を用いる必要がある。治療効果判定は昏睡からの覚醒とプロトロンビン時間の改善で行う。血液浄化療法はあくまで対症療法であるので生存率は効果判定の基準にならない。RCTは行われていないが、我々のデータからは劇症肝炎におけるPEとHDFを組み合わせた人工肝補助療法の昏睡覚醒率は90%を越えるので¹⁰¹⁾他の劣った方法との間でRCTを行わなくても臨床効果は歴然としている。

g) 薬物中毒

薬物中毒は生体にとって有害な薬物を摂取するか、それらに暴露されるか、常用量では害のない薬物を大量に摂取することによりおこる、中枢神経やその他の臓器に障害をきたす病態である。薬物は吸収された後に親和性の高い組織へ移行するが、体内からの除去は分布容量（Vd；volume of distribution）の小さい薬物ほど容易である。薬物中毒治療の基本は、まず服用量と服用時間を正確に把握して、薬物の体外への除去と（胃洗浄、輸液による強制利尿）活性炭などの吸着剤の投与や拮抗薬または解毒剤の投与が基本であり、血漿浄化はこれらの補助療法としての役割をもつ。薬物治療で血漿浄化を行う理由は二つある。一つは血中からの薬物除去を期待するものであり、もう一つはパラセタモールによる肝障害のように臓器障害に対して行う治療である。血漿浄化で除去すべき物質は一般に薬物とその代謝産物であり多くの場合は吸着カラムが用いられる。置換液に血漿を用いる必要はパラセタモールやアマニチンなどによる重症肝障害以外はないと考えられる、しかもこの両者は本邦では希である。本邦では血液浄化の対象とされる重症の薬物中毒にパラコートなどの農薬中毒がある。これらはVdが大きく摂取から治療開始までの時間と血中濃度で予後が決定されてしまい、血漿交換の治療上の有用性は明かではない¹⁰²⁾。Vdの小さい薬物では血漿浄化による薬物の除去効果は認められるが、厳密にRCTを行って比較した研究はない。

Randomized controlled trial の (RCT) 問題点

ランダム化比較試験は異なる治療法の優劣を比

較する場合に母集団を均質化する上で必須の方法と考えられ、EBMの範疇ではこの形式のもとに行われた臨床研究の結果が、最も質の高いエビデンスとされている。しかしこれはあくまで優劣を比較する論理の枠組みの問題であって、RCTで有効といわれた治療がその時点でのベストの治療とはいえない。この手法の問題点は治療法の選択が生命予後に直接関わるような重篤な患者に使えないことである。劇症肝炎の治療法に欧米では肝移植がスタンダードであるが、先述のように既に肝移植の有効性が感覚的に実感されるので、倫理的に非移植の対照群がおけず、これもRCTでの証明は最早不可能である。

次に問題となるのは、どのような治療をこの形式で比較するかである。本来は検討を行う時点では優劣付けがたい最高の治療同士を比べなくては意味がない。だが、一番多く行われ安易なものは、新しい併用薬剤を既存の治療に加えてそれと既存の治療と比較するものである。肝疾患の世界でいえばインターフェロン+リバビリンとインターフェロン単独治療の比較である。この手の研究はopen trialで答えが半ば見えており、RCTをやる前に既に結果の予想がついている。単にある治療の優位性を証明するためにRCTの枠組みだけを利用するのは倫理的に問題がある。全ての患者はその時点でのベストの治療を受ける権利があるという前提に立てば、大きな有意差を出す事を目的に明らかに劣った治療を対照群とするcontrol trialにはヘルシンキ宣言上重大な問題があり、別の方法も考える必要がある。少なくとも対照群には何らかの救済策が講じられるべきである。

さらにRCTの問題は研究のデザイン・エンドポイントの設定で治療の有効性の判定が異なることである。劇症肝炎患者に血漿浄化療法を行うことの有効性を判定するのに、患者の生死で判定してはその有効性を明確にできない。なぜなら劇症肝炎に対する血漿浄化療法はあくまで対症療法であるので、エンドポイントは症候の改善、つまり昏睡からの覚醒で判定すべきである。EBMにおける治療効果の評価方法は、RCTがすべての疾患に適用できない以上、RCTを行えない疾患には客

観性のある別の治療効果の評価法を確立する必要がある。

文 献

- 1) Lepore, M.J., Martel, A.J. : Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis. *Ann. Intern. Med.*, 72 ; 165-74, 1970
- 2) Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology : Assessment of plasmapheresis. *Neurology*, 47 : 840-43, 1996
- 3) Busnach, G., Dal Col, A., Brando, B., et al. : Efficacy of a combined treatment with plasma exchange and cytostatics in macroglobulinemia. *Int. J. Artif. Organs*, 9 (4) : 267-270, 1986.
- 4) Beck, J.R., Quinn, B.M., Meier, F.A., et al. : Hyperviscosity syndrome in paraproteinemia. Managed by plasma exchange ; monitored by serum tests. *Transfusion*, 22 (1) : 51-53, 1982.
- 5) Buskard, N.A., Galton, D.A., Goldman, J.M., et al. : Plasma exchange in the long-term management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Can. Med. Assoc. J.*, 117 (2) : 135-137, 1977.
- 6) Borsotti, J.P., Tea, S., Vicariot, M., et al. : Electroclinical monitoring of peripheral neuropathies in Waldenstrom disease treated with plasmapheresis. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 15 (4) : 349-353, 1986.
- 7) Silberstein, L.E., Abrahm, J., Shattil, S.J. : The efficacy of intensive plasma exchange in acquired von Willebrand's disease. *Transfusion*, 27 (3) : 234-237, 1987.
- 8) Maleceze, F., Mathis, A., Gonzales, C., et al. : Alleviation of ocular complications of the hyperviscosity syndrome in Waldenstrom's macroglobulinemia using plasma exchange. *J. Fr. Ophtalmol.*, 9 (5) : 367-371, 1986.
- 9) Goldberg, K., Wirth, F.H., Hathaway, W.E., et al. : Neonatal hyperviscosity. II. Effect of partial plasma exchange transfusion. *Pediatrics*, 69 (4) : 419-425, 1982.
- 10) Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L., et al. : Plasma exchange therapy in acute renal failure due to light chain myeloma. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 30 : 36-39, 1984
- 11) Zucchelli, P., Pasquali, S., Cagnoli, L., et al. : Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney. Int.*, 33 : 1175-1180, 1988.
- 12) Pasquali, S., Cagnoli, L., Rovinetti, C., et al. :

- Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. *Int. J. Artif. Organs*, 8 (Suppl 2) : 27 30, 1984.
- 13) Hoffkes, H.G., Heemann, U.W., Teschendorf, C., et al. : Hyperviscosity syndrome : efficacy and comparison of plasma exchange by plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Waldenstrom 's type. *Clin. Nephrol*, 43 (5) : 335 338, 1995.
- 14) Rothele, E., Krumme, B., Rump, L.C. : Design of the prospective randomized study for the treatment of patients with thrombotic microangiopathy. PRODRONI Study Group. *Ther. Apher*, 4 (5) : 327 331, 2000.
- 15) George, J.N. : How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*, 96 (4) : 1223 1229, 2000.
- 16) Baker, K.R., Moake, J.L. : Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *Curr. Opin. Pediatr*, 12 (1) : 23 28, 2000.
- 17) Allford, S.L., Harrison, P., Lawrie, A.S., et al. : Von Willebrand factor cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol*, 111 (4) : 1215 1222, 2000.
- 18) Raife, T.J., Montgomery, R.R. : von Willebrand factor and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr. Opin. Hematol*, 7 (5) : 278 283, 2000.
- 19) Rock, G.A., Shumak, K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 325(6) : 393 397, 1991.
- 20) Henon, P. : Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Results of a multicenter randomized clinical study. *Presse. Med.*, 20 (36) : 1761 1767, 1991.
- 21) Bell, W.R., Braine, H.G., Ness, P.M., et al. : Improved survival in thrombotic thrombocytopenic prpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.*, 325 (6) : 398 403, 1991.
- 22) Bobbio-Pallavicini, E., Gugliotta, L.,Centurioni, R., et al. : Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*, 82(4) : 429 435, 1997.
- 23) Dervenoulas, J., Tsirigotis, P., Bolas, G., et al. : Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome(TTP/HUS) : treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single-center experience of 48 cases. *Ann. Hematol*, 79 (2) : 66 72, 2000.
- 24) Shumak, K.H., Rock, G.A., Nair, R.C. : Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Ann. Intern. Med.*, 122 (8) : 569 572, 1995.
- 25) Renaud, C., Niaudet, P., Gagnadoux, M.F., et al. : Haemolytic uraemic syndrome : prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr. Nephrol*, 9 (1) : 24 29, 1995.
- 26) Gianviti, A., Perna, A., Caringella, A., et al. : Plasma exchange in children with hemolytic-uremic syndrome at risk of poor outcome. *Am. J. Kidney. Dis.*, 22 (2) : 264 266, 1993.
- 27) Loirat, C., Sonsino, E., Hinglais, N., et al. : Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr. Nephrol*, 2 (3) : 279 285, 1988.
- 28) Rizzoni, G., Claris-Appiani, A., Edefonti, A., et al. : Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children : results of a multicenter controlled trial. *J. Pediatr*, 112 (2) : 284 290, 1988.
- 29) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. : Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 349 : 225 230, 1997
- 30) Hartung, H.P., Pollard, J.D., Harvey, G.K., et al. : Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre syndrome. *Muscle and Nerve*, 18 : 137 164, 1995.
- 31) Visser, L. H, van der Meche F.G.A., Meulstee J., et al. : Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barre syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 64 : 242 244, 1998.
- 32) van der Meche, F.G.A., Schmitz, P.I.M., and the Dutch Guillain-Barre Study Group. : A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 1123 1129, 1992.
- 33) Bril, V., Ilse, W.K., Pearce, R., et al. : Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 46 : 100 103, 1996.
- 34) French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barre syndrome : Efficacy of plasma

- exchange in Guillain-Barre syndrome : role of replacement fluids. *Ann. Neurol*, 22 : 753 61 ; 1987
- 35) Haupt, W.F., Birkmann, C., van der Ven, C., et al. : Apheresis and Selective Adsorption Plus Immunoglobulin Treatment in Guillain-Barre Syndrome. *Therapeutic. Apheresis*, 4(3) : 198 200, 2000.
- 36) The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre Syndrome : Appropriate Number of Plasma Exchanges in Guillain-Barre Syndrome. *Ann. Neurol*, 41 : 298 306, 1997.
- 37) Esperou, H., Jars-Guinestre M.-C., Bolgert, F., et al. : Cost analysis of plasma-exchange therapy for the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Intensive. Care. Med.*, 26 : 1094 1100, 2000
- 38) Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force . : Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology*, 41 (5) : 617 618, 1991.
- 39) Simmons, Z., Albers, J.W., Bromberg, M.B., et al. : Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain*, 118(Pt 2) ; 359 368, 1995.
- 40) Hahn, A.F., Bolton, C.F., Pillay, N., et al. : Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*, 119 : 1055 1066, 1996.
- 41) Dyck, P.J., Litchy, W.J., Kratz, K.M., et al. : A Plasma Exchange Versus Immune Globulin Infusion Trial in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Ann. Neurol*, 36 : 838 845, 1994.
- 42) Ashworth, N.L., Zochodne, D.W., Hahn, A.F., et al. : Impact of Plasma Exchange on Indices of Demyelination in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Muscle. Nerve*, 23 : 206 210, 2000.
- 43) Mendell, J.R., Barohn, R.J., Freimer M.L., et al. : Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 56(4) : 445 449, 2001.
- 44) Hahn, A.F., Bolton, C.F., Zochodne D., et al. : Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*, 119 : 1067 1077, 1996.
- 45) Hadden, R.D., Sharrack, B., Bensa, S., et al. : Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 53 (1) : 57 61, 1999.
- 46) Kubori, T., Mezaki, T., Kaji R., et al. : The clinical usefulness of high-dose intravenous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy. *No. To. Shinkei*, 51 (2) : 127 135, 1999.
- 47) Thompson, N., Choudhary, P., Hughes, R.A., et al. : A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J. Neurol*, 243 (3) : 280 285, 1996.
- 48) Vermeuren, M., van Doorn, P.A., Brand, A., et al. : Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy ; a double blind, placebo controlled study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56 (1) : 36 39, 1993.
- 47) van Doorn, P.A., Brand, A., Strengers, P.F., et al. : High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*, 40(2) : 209 212, 1990.
- 48) Drachman, D.B., Medical progress : Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.*, 330 : 1797 1810 ; 1994
- 49) Seybold, M.E., Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 505 ; 584 7 : 1987
- 50) Gajdos, P. : Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. *Clin. Exp. Immunol*, 97 (Suppl 1) : 49 51, 1994.
- 51) Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., et al. : Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann. Neurol.* 41 : 789 796, 1997.
- 52) Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., et al. : Plasma Exchange and Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune Myasthenia Gravis. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 841 : 720 726, 1998
- 53) Chiu, H.C., Chen, W.H., Yeh, J.H. : The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther. Apher*, 4 (4) : 291 295, 2000.
- 54) Gajdos, P., Simon, N., de Rohan-Chabot, P., et al. : Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study. *Presse. Med.*, 12 (15) : 939 942, 1983.

- 55) McFarlin, D.E., McFarland, H.F. : Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 307 : 1183 88 ; 1982
- 56) Hohlfeld R Biotechnological agents for immunotherapy of multiple sclerosis : principles, problems and perspectives. *Brain*, 120 : 865 916 ; 1997
- 57) Chabas, D., Baranzini, S.E., Mitchell, D., et al. : The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science*, 294 : 1731 5 ; 2001
- 58) Weiner, H.L., Dau, P.C., Khatri, B.O., et al. : Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 39 : 1143 1149, 1989.
- 59) Noseworthy, J.H., Ebers, G.C., Vandervoort, M. K., et al. : The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology*, 44 : 16 20, 1994.
- 60) Hauser, S. L., Dawson, D. M., Leirich, J. R., et al. : Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 308(4) : 173 180, 1983.
- 61) Sorensen, P. S., Wanscher, B., Szpirt, W., et al. : Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity : A randomized single-masked cross-over pilot study. *Neurology*, 46 : 1620 1625, 1996
- 62) Kahatri, B.O., McQuillen, Harrington, G.J., et al. : Chronic progressive multiple sclerosis Double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs *Neurology*, 35 : 312 319 ; 1985
- 63) Gordon, P.A., Carroll, D.J., Etches, W.S., et al. : A Double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.*, 12 : 39 44 ; 1985
- 64) Weinshenker, B.G., Issa M., Baskerville, J. : Meta-analysis of the placebo-treated groups in clinical trials of progressive MS. *Neurology*, 46 : 1613 1619, 1996.
- 65) Vamvakas, E.C., Pineda, A.A., Weinshenker B. G. : Meta-Analysis of Clinical Studies of the Efficacy of Plasma Exchange in the Treatment of Chronic Progressive Multiple Sclerosis. *J. Clin. Apheresis*, 10 : 163 170, 1995.
- 66) Vaillant, L., Meunier, L. : Dermatoses Bulleuses Autoimmunes. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 124 : 46 56, 1997.
- 67) Turner, M.S., Sutton, D., Sauder, D.N. : The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 43 (6) : 1058 1064, 2000.
- 68) Guillaume, J-C., Roujeau, J-C., Morel, P., et al. : Controlled Study of Plasma Exchange in Pemphigus. *Arch. Dermatol.*, 124 : 1659 1663, 1988.
- 69) Guillaume, J-C., Vaillant, L., Bernard, P., et al. : Controlled Trial of Azathioprine and Plasma Exchange in Addition to Prednisolone in the Treatment of Bullous Pemphigoid. *Arch. Dermatol.*, 129 : 49 53, 1993.
- 70) Egan, C.A., Meadows, K.P., Zone, J.J. : Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid. *Int. J. Dermatol.*, 39 (3) : 230 235, 2000.
- 71) Ginsberg, H.N., Goldberg, I.J. : Disorders of lipoprotein metabolism. Pp2245 2257 In Harrison 's Principles of Internal Medicine 15th edition McGraw Hill 2001.
- 72) Thompson, G.R., et al. : *Lancet* I 1208, 1975.
- 73) Yokoyama, S., et al. : *Atherosclerosis*, 5 : 613 : 1985.
- 74) Gordon, B.R., Kelsey, S.F., Bilheimer, D.W., et al. : Treatment of refractory familial hypercholesterolemia by low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. The Liposorber Study Group. *Am. J. Cardiol.*, 70 (11) : 1010 1016, 1992.
- 75) Suzuki, H., Mutoh, E., Kitagawa, T., et al. : Arteriosclerosis obliterans that was improved by LDL apheresis. *Hokkaido. Igaku. Zasshi*, 68 (1) : 126 131, 1993.
- 76) Naganuma, S., Agishi, T., Ota, K. : LDL apheresis in atherosclerotic disease with hyperlipidemia. *ASAIO. J.*, 38 (3) : M436 M439, 1992.
- 77) Sato, Y., Agishi, T. : Low-density lipoprotein adsorption for arteriosclerotic patients. *Artif. Organs*, 20 (4) : 324 327, 1996.
- 78) Stella, M., Figueroa, P., Savin, V., et al. : Plasmapheresis in treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am. J. Kidney. Dis.*, 32 : 230 237, 1988.
- 79) Savin, V., Sharma, R., Sharma, M., et al. : Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 334 : 878 883, 1996.
- 80) Yamamoto, T., Yamashita, T. : Low-density lipoprotein apheresis using the Liposorber system : features of the system and clinical bene-

- fits. *Ther. Apher*, 2 (1) : 25 - 30, 1998.
- 81) Muso, E., Mune, M., Fujii, Y., et al. : Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome . Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. *Kidney. Int. Suppl*, 71 : S122 - S125, 1999.
- 82) Stenvinkel, P., Alvestrand A., Angelin, B., et al. : LDL-apheresis in patients with nephrotic syndrome : effects on serum albumin and urinary albumin excretion. *Eur. J. Clin. Invest*, 30 (10) : 866 - 870, 2000.
- 83) Brunton, C., Varghese, Z., Moorhead, J.F. : Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney. Int. Suppl*, 71 : S6 - S9, 1999.
- 84) Kashiwagi, et al. : A Role of Granulocyte and Monocyte Apheresis in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic. Apheresis*, 2 : 134 - 41, 1998.
- 85) Scheinberg, M.A., Weltman, E. : Plasmapheresis vs total lymphoid irradiation in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*, 3 (2) : 127 - 130, 1985.
- 86) Dwosh I.L., Giles, A.R., Ford, P.M., et al. : Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind, crossover trial. *N. Engl. J. Med.*, 308 (19) : 1124 - 1129, 1983.
- 87) Felson, D.T., LaValley, M.P., Baldassare, A.R., et al. : The Prosorba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis. Rheum*, 42 (10) : 2153 - 2159, 1999.
- 88) Nose, Y., Horiuchi, T., Malchesky, P.S., et al. : Therapeutic cryogel removal in autoimmune disease : what is cryogel ? In *Therapeutic apheresis (II)* Oda T ed. P15 - 25 Cleaveland : ISAO press, 1983.
- 89) Clark, W.F., Cattran, D.C., Balfe, J.W., et al. : Chronic plasma exchange in systemic lupus erythematosus nephritis. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc*, 20 : 629 - 635, 1983.
- 90) Wei, N., Klippel, J.H., Huston, D.P., et al. : Randomised trial of plasma exchange in mild systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1 (8314 - 5) : 17 - 22, 1983.
- 91) Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Lan S.P., et al. : A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 326 (21) : 1373 - 1379, 1992.
- 92) Gaubitz, M., Seidel, M., Kummer, S., et al. : Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun*, 11(5) : 495 - 501, 1998.
- 93) Wensley, R.T., Lee, D., Fletcher, S. : Adverse effect of plasma exchange on anti-D production. *Br. Med. J.*, 281 : 619 - 20, 1980.
- 94) Yoshida, H., Yoshida, Y., Tatsumi, K., et al. : A new therapeutic antibody removal method using antigen positive red cells. *Vox. Sang*, 43 : 35 - 44, 1982.
- 95) Alexandre, G.P.J., Bruyere, M.D.E., Squifflet, J.P., et al. Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 28 : 231 - 234, 1985.
- 96) Taube, D.H., Wilshi, K.I., Kennedy, L.A., et al. : Successful removal and prevention of re synthesis of anti-HLA antibody. *Transplantation*, 37 : 254, 1980.
- 97) Fauchald, P., Leivestad, T., Bratlie, A., et al. : Plasma exchange and immunosuppressive therapy before renal transplantation in highly sensitized patients. *Transplant. Proc*, 19 : 727, 1987.
- 98) Kirbakaran, M.G., Disney, A.P., Norman, J., Pugsley, D.J., Mathew, T.H. : A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation*, 32 : 164 - 5, 1981.
- 99) Cardella, C.J., Sutton, D., Uldall, P.R. : de Veber GA . Intensive plasma exchange and renal-transplant rejection. *Lancet*, 1 : 264, 1977.
- 100) Cardella, C.J., Sutton, D., Uldall, P.R., et al. : Factors influencing the effect of intensive plasma exchange on acute transplant rejection. *Transplant. Proc*, 17 : 2777, 1985.
- 101) Yoshiba, M., Inoue, K., Sekiyama, K., et al. : Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artificial. Organs*, 20 : 1169 - 1172, 1996.
- 102) Sawada, Y., et al. : Severity index of paraquat poisoning. *Lancet* I : 1333, 1988.