

疾患別治療法の目安

長 野 武 俊

医療法人天神会古賀病院血漿交換室

1. は じ め に

アフェレシスが、血液浄化療法の重要な治療法の一端として、種々の難治性疾患に応用されるようになり20年が経過した。この間、医療工学の発展にともない技術的には、血漿中の病因（関連）物質の除去法として考案された単純血漿交換法（plasma exchange: PE）が、二重膜濾過法¹⁾（double filtration plasmapheresis: DFPP）への発展に寄与し、血漿製剤使用量の削減に成功した。さらに病因（関連）物質の究明が進むにつれ、より親和性の高い生物学的吸着材や、アフィニティ素材を用いた非生物学的吸着材（物理化学的吸着材）が開発され、病因（関連）物質の選択的吸着が可能になった。一方、末梢血リンパ球除去法^{2,3)}や胸管ドレナージ⁴⁻⁶⁾などのように、免疫担当細胞の除去に対するアプローチも果敢に行われ、難治性自己免疫性疾患の治療法として確立しつつある。

しかしながら今日でも血漿交換療法の対象となる病因物質の同定や、その動態（血管内外での分布および血管内への移行速度）と、病態との関連が明らかにされている疾患は少なく、血漿交換療法は原疾患や合併症に対する十分な治療（薬物療法など）が行われた上での補助的手段にとどまっている感がある。これらの現状中では、患者の病態に応じた血漿交換量、治療頻度や回数といった技術的な側面に対する統一した見解を得るには困難である。

キーワード: 劇症肝炎 (fulminant hepatitis), 術後肝不全 (post operative hepatic failure), 自己免疫性疾患 (autoimmune diseases), 神経筋疾患 (neuro-muscular diseases), 血液疾患 (hematologic diseases), 末梢血行障害 (peripheral circulatory failure), 自己免疫性皮膚疾患 (autoimmune skin diseases), 巣状糸球体硬化症 (focal glomerular sclerosis; FGS), 家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia; FH).

本稿では、血漿交換療法の適応とその方法の選択、血漿（血液）処理量などの技術的側面について自験例を交え概説する。

2. 肝 疾 患

2.1 劇症肝炎

2.1.1 疾患の概念および適応

劇症肝炎は、ウイルス感染（A型、B型、C型など）や薬物によるアレルギーにより、急激な肝細胞の壊死と炎症反応によって発症する。肝の生理機能で重要な合成や解毒作用が障害されることにより、凝固因子の欠乏や精神神経症状が惹起され⁷⁾、プロトロンビン時間40%以下、昏睡度Ⅱ度以上を呈するとアフェレシスの対象となる。

2.1.2 方 法

肝性昏睡物質やビリルビンの除去および凝固因子の補充機能の高い、PEが最も効果的な血液浄化法として汎用される。血漿処理量は3~5 l、血液流量70~80 ml/min、血漿流量20~30 ml/minの条件下で、置換液には新鮮凍結ヒト血漿（FFP）を用いる（表1-A）。出血傾向を合併している場合は、抗凝固薬にNafamostat Mesilate（Futhan[®]）を使用する。ブラッドアクセスは、高カロリー輸液や血漿交換療法を頻回に行うため、頸静脈や大腿静脈に留置したダブルルーメンカテーテルを用いる。しかし、緊急の場合には大腿静脈穿刺法⁸⁾でも対応が可能である。また電解質、酸塩基平衡の是正や肝性昏睡起因物質を大量に除去する目的で、持続的血液濾過法（CHF）や血液透析濾過法（HDF）をPEと同時にあるいはPEに引き続き行うことが多い。

2.2 術後肝不全

2.2.1 疾患の概念および適応

術後肝不全は手術を契機として輸血や薬剤、感染症、

表1 疾患別血液浄化法の概要 (自験例)

疾患分類	疾患名	血漿交換療法	平均血漿 処理量 (ml)	平均置換液量 (ml)			
				FFP	PPF	アルブミン製剤	低分子 HES
A. 肝疾患	劇症肝炎	PE	4,000	4,000	0	0	0
	術後肝不全	PE	4,300	4,280	28	0	0
	高ビリルビン血症	ビリルビン吸着	5,400	65	0	0	0
B. 自己免疫疾患	悪性関節リウマチ	DFPP	2,700	0	4	4	47
		免疫吸着	2,500	0	0	0	0
	全身性エリテマトーデス	DFPP	2,700	0	0	0	0
		免疫吸着	2,500	0	0	0	150
C. 神経筋疾患	重症筋無力症	PE	2,000	0	1,640	0	360
		免疫吸着	2,500	0	27	0	0
	ギランバレー症候群	免疫吸着	2,500	0	160	30	0
D. 血液疾患	多発性骨髄腫	PE	2,000	0	1,500	0	500
	血栓性血小板減少性紫斑病	PE	4,000	4,000	0	0	0
E. 末梢血行障害	閉塞性動脈硬化症	DFPP	3,600	0	0	0	500
		LDL 吸着	3,700	0	0	0	0
F. 皮膚疾患	水疱性類天疱瘡	DFPP	4,000	0	50	0	370
G. 腎疾患	巣状糸球体硬化症	LDL 吸着	4,700	0	0	5	0
H. 高脂血症	家族性 高コレステロール血症	DFPP	4,000	0	0	0	0
		LDL 吸着	5,500	0	0	0	0
I. その他	薬物中毒	PE	3,300	3,100	125	0	0

低分子 HES : 6.0% hydroxyethyl starch, FFR : fresh frozen plasma (新鮮凍結血漿), PPF : plasma protein fraction (血漿蛋白分画製剤).

多臓器不全, 手術侵襲などにより肝機能が増悪し肝不全に陥った病態であり, 血漿交換療法の対象となるものは, 総ビリルビン 5 mg/dl 以上, ヘパプラスチンテスト 40%以下, 肝性昏睡度 II 以上の内 2 項目以上を有するもの (外科的閉塞性機序によるものを除外する) とされる.

2.2.2 方 法

劇症肝炎同様 PE が主流で補足的に CHF や HDF を併用する. PE は 1 回当たり 4~5 l の血漿を処理し, FFP やアルブミン製剤を置換液として用い, 治療回数は 7 回を目安とする. ビリルビン吸着法 (BR-350 : 旭メディカル, BL 300 : クラレ) は 4~6 l の血漿を処理し, 置換液としての蛋白製剤は不用である. 抗凝固薬は Futhan[®] が理想的だが, 出血傾向を合併していない場合, 血漿分離器前に heparin を毎時 500~700 単位, さらに吸着材直前から毎時 10~20 mg の Futhan[®] を持続注入すると, フィブリン形成による微

粒子除去フィルタの目づまりを予防できる.

2.2.3 治療効果の目安

劇症肝炎や術後肝不全の治療目安としては, 全身状態, 意識レベルの改善および肝機能 (総ビリルビンなど), 凝固系 (ヘパプラスチンテスト) などの改善を指標とする.

術後肝不全患者に BR-350 を使用し, 血漿吸着法を施行した際の, ビリルビンと総胆汁酸のカラム前後での変動を図 1, 2 に示した. ビリルビン, 総胆汁酸ともに 4 l を過ぎた頃から吸着率は低下を示すが, 6 l までそれぞれ 30%, 60% を維持し過飽和状態には達しなかった. 血漿 6 l 処理時のビリルビンの除去率は, 総ビリルビンが 37%, 直接ビリルビンが 39%, 間接ビリルビンが 34% であった (図 3).

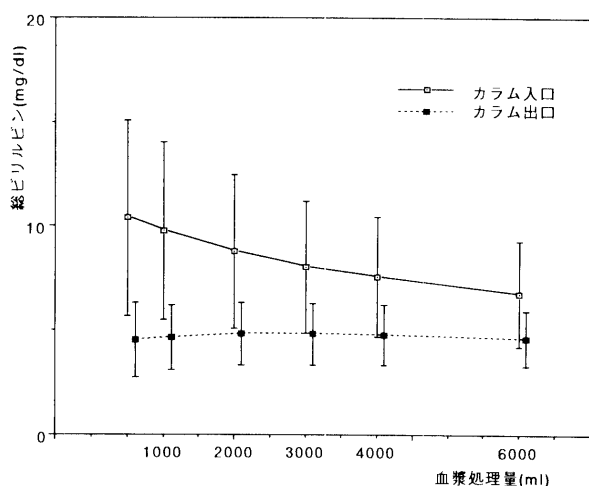


図1 術後肝不全におけるカラム前後での総ビリルビン値の変動

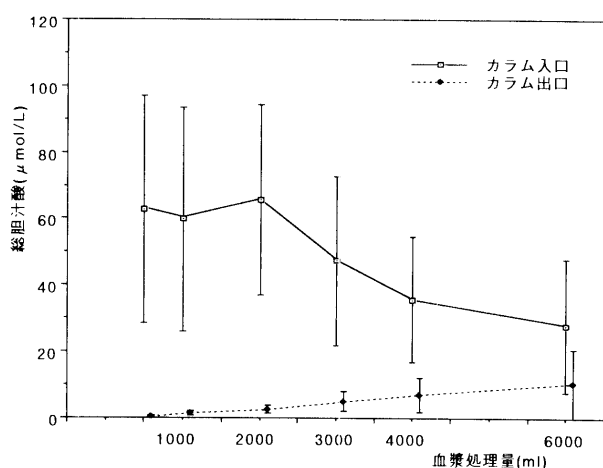


図2 術後肝不全におけるカラム前後での総胆汁酸値の変動

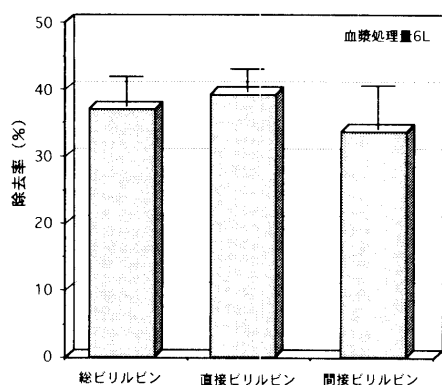


図3 術後肝不全におけるビリルビンの除去率

3. 自己免疫性疾患

3.1 悪性関節リウマチ (MRA)

3.1.1 疾患の概念および適応

MRA は多関節の発赤、腫脹、疼痛、変形、機能障害

などの多発性関節炎や朝のこわばりといった臨床症状に加え、血管炎に伴う多発性神経炎、皮膚潰瘍、皮下結節などの臨床所見および血液中に免疫複合体、自己抗体などを認める予後不良の疾患である (1987 年改訂 RA 新基準: ARA, 悪性関節リウマチ診断基準)。

3.1.2 方 法

病態と病因 (関連) 物質との関係が明確でなく、治療法としても PE, DFPP, cryofiltration, 免疫吸着法および末梢血リンパ球除去法など各種のアフェレシスが行われている。当院では血漿処理量 2~3 l, 置換液は PE で 6% hydroxyethylstarch (低分子 HES 500 ml) と 5~7% アルブミン溶液 1.5~2.5 l を使用し, DFPP では低分子 HES 単独もしくはアルブミン製剤 (25% 50 ml) 2~3 vial を用いている。難治性皮膚潰瘍を伴う MRA に対しては導入初期に DFPP を行い, 維持期には PH-350 (旭メディカル社) を用いた血漿吸着法を行っているが, 血漿吸着法の場合置換液は不要である。一方末梢血リンパ球除去法は, ポリエチレンの不織布を筒状にした CS-180 R (旭メディカル社) やエジプト綿を素材にしたイムガード (テルモ) などの吸着剤が用いられている。血液流量は毎分 30~50 ml で 3 l の血液を処理し, 抗凝固薬は ACD-A 液もしくは Futhan® を使用している。heparin では吸着材の目づまりが生じ, 治療の継続が極めて困難なことが多い。また膠原病では上肢に発達した静脈がなく, ブラッドアクセス確保に困難な症例を経験するが, これらの症例に対しては, 両側大腿静脈穿刺法が有効である。

3.1.3 治療効果の目安

効果判定基準は, 現在も確立されていない。しかし臨床症状改善の指標として, 関節痛, 朝のこわばりなどを指数化した Riche index や Lunsbury index などが臨床症状の客観的な評価法として用いられている。また検査所見としては, 血沈, 免疫複合体, リウマトイド因子などの低下が目安となる。一方, 末梢血リンパ球除去法は白血球 1.60×10^{10} 個, リンパ球 3.16×10^9 個の除去が可能である⁹⁾。週 1 回の治療でも 3 か月間程度で, 関節痛などの臨床症状の改善を認めることがある。しかし, 血小板が $4 \sim 5 \times 10^{11}$ 個補足され長期にわたる頻回の治療が困難な場合がある。

図 4 に, MRA に難治性皮膚潰瘍を合併した症例の治療経過を示した。約 2 か月間に 10 回の DFPP を施行, 難治性皮膚潰瘍, 関節痛, 血沈の改善を認めたため患者の希望もあり一旦離脱した。しかし, 9 か月後に下腿潰瘍, 全身関節痛が再燃し再び DFPP を開始した。

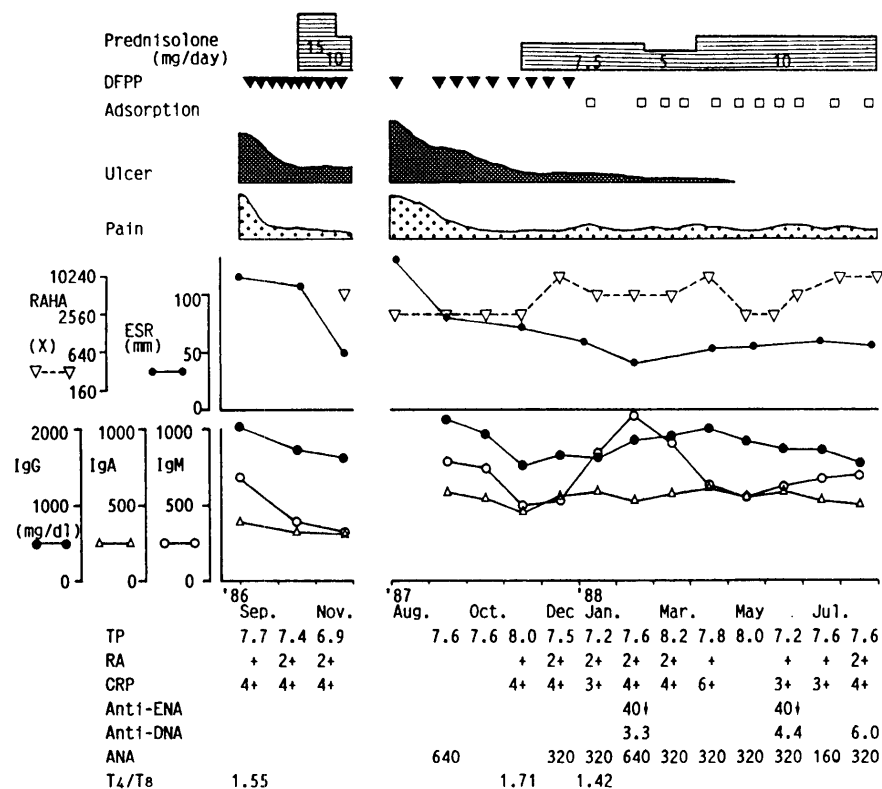


図4 悪性関節リウマチ (MRA) の臨床経過

DFPP 開始後4か月で排膿を伴う湿潤性潰瘍が乾燥化し、関節や潰瘍部の疼痛、血沈の改善を認め、9か月後には創部の癒着治癒を認めた。

3.2 全身性エリトマトーデス (SLE)

3.2.1 疾患の概念および適応

SLE は、遺伝的素因や免疫異常などが複雑に関与し、自己抗体や免疫複合体が組織に沈着することにより皮膚、心臓、肺、腎臓および脳など多臓器に障害を及ぼすと考えられている。健保上血漿交換療法の適応は、低補体 (CH-50 が20単位以下、 C_3 が40 mg/dl 以下) および抗DNA抗体が著しく高値で、急速進行性糸球体腎炎または中枢神経性ループスを伴う重篤な症例である。

3.2.2 方法

MRA 同様複雑な病態と多様な病因関連物質を反映し、PE, DFPP, cryofiltration, 免疫吸着法および末梢血リンパ球除去法など種々のアフェレシスが行われている。血漿処理量は、PE, DFPP, cryofiltration および免疫吸着法で2~3 l、置換液は低分子 HES および5~7%のアルブミン溶液を用いる。また抗カルジオリピン抗体や抗DNA抗体を選択的に吸着するデキストラン硫酸セルロースビーズ (DSC) カラム改良したセレソープ® (鐘淵化学) カラムを使用した血漿吸着法

では、4 l の血漿処理量を、末梢血リンパ球除去法では3 l の血液処理量を目標とする。治療頻度は、活動期に週2~3回、安定期には月2~3回を目安とする。

3.2.3 治療効果の目安

治療効果としては、腎症、神経精神症状、皮疹および皮膚潰瘍などの改善が認められている。蝶形紅斑やレイノー現象は、数回の治療で改善することがある。検査所見としては、白血球や血小板減少、LE細胞、抗DNA抗体、抗Sm抗体および抗核抗体などに改善が期待される。

4. 神経筋疾患 (重症筋無力症: MG)

4.1 疾患の概念および適応

神経筋疾患の代表として重症筋無力症 (MG) をとりあげる。MG は、神経筋接合部のシナプス膜に存在するアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体 (抗AChR抗体) により、神経筋伝達が障害される自己免疫性神経疾患である。またMGでは胸腺腫などを合併することが多く、抗原の産生に関与していることが示唆されている¹⁰⁾。このため胸腺摘出術を行った症例で、ステロイド剤や免疫抑制剤を投与してもクリーゼなどの症状が改善しない症例にアフェレシスが適応される。

4.2 方 法

人工呼吸器による呼吸管理が必要な筋無力性クリーゼを呈する症例に対しては、初期に血漿処理 2 l, 週 2～3 回の PE を施行し、置換液には 5～7% アルブミン液を用いる。治療回数は、健保で規定される発症 5 年以内の患者に月 7 回 (3 か月間) が目安となる。また IgG 分画に抗 AChR 抗体の存在が示唆されていることから、二次膜に比較的ポアサイズが小さい Evaflux-2 A (クラレ) を用い、廃棄血漿量 1 l の DFPP を行う場合もある。最近では、トリプトファン (TR-350: 旭メディカル) や、合成ペプチド (MG-50: クラレ) などをリガンドした免疫吸着材を使用する機会が多い。血漿処理量は 2～2.5 l で、置換液は多くの場合必要としない (表 1-C)。ブラッドアクセスは、高カロリー輸液などの必要がある場合はダブルルーメンカテーテルを用いるが、通常は大腿静脈穿刺法で十分な血液流量を維持できる。抗凝固薬には、heparin を使用する。MG-50 は抗 AChR 抗体分画の blocking 抗体と特異的な親和性を有するため、この抗体が陰性か低値の患者においては、効果を認めない場合がある。

4.3 治療効果の目安

アフレスシスの治療効果の判定には、嚥下障害、眼瞼下垂、四肢の筋力低下などの臨床症状の改善が重要な目安となる。また抗 AChR 抗体価は必ずしも病態の重症度と一致しないが、重要なマーカーとして測定すべきである。図 5 にアフレスシス導入後、約 8 年間に渡る症例の治療経過を示した。1981 年 6 月、胸腺摘出後も全身の筋力低下が持続し、特に人工呼吸器からの離脱が困難となり、抗 AChR 抗体 36.6 n mol/l と高値を示したため DFPP を導入した。導入初期は、血漿分離器や血漿成分分画器を十分確保できなかったため、1 回の治療で大量の血漿を処理 (廃棄血漿量 1.5～2 l, 置換液に低分子 HES 500 ml, 5% アルブミン 1～1.5 l を使用) した。治療 5 回目には機械呼吸が不要となり、15 回目には病棟内を自由に歩行できるまで回復した。1983 年 7 月までに 6 回のクリーゼを発症したが、PE や DFPP を併用することで入院期間の短縮が可能であった。その後、肝機能の悪化を認め抗コリン剤や免疫抑制剤を減量したが、約 3 年間クリーゼの再発を認めなかった。本症例は、免疫吸着材 (TR-350) よりも標準的 PE (血漿処理量 2 l) でより臨床症状の改善を認め、入院を必要とするようなクリーゼが発症した際は、PE を血漿交換療法の第一選択としている。

5. 血 液 疾 患

5.1 血栓性血小板減少性紫斑病: TTP

5.1.1 疾患の概念および適応

TTP の発症機序は、妊娠、ウイルス感染、またマイトマイシン C などの薬物使用を契機として、活性化した抗内皮細胞抗体や免疫複合体などにより引き起こされる、微小血管内皮細胞障害とされる。障害を受けた内皮細胞は大分子の von Willebrand 因子を生成し、血小板凝集能を亢進させ、微小血管硝子体様血栓の形成を促進する。このため微小血管が多く存在している臓器とくに脳、心臓、肺、腎臓に虚血性機能障害ないし梗塞性障害をもたらすと考えられ、類縁疾患である溶血性尿毒症症候群 (HUS) とともに血漿交換療法が適応される。

5.1.2 方 法

血液浄化法としては、von Willebrand 因子、抗内皮細胞抗体や免疫複合体の除去と内皮細胞障害是正因子の補充を目的として、PE が通常行われている。血漿交換量や治療回数は症例により異なるが、一回あたり 4 l の血漿を廃棄し、同量の FFP と置換する (表 1-D)。治療回数は週 3 回、3 か月間を基本にしている。ブラッドアクセスはダブルルーメンカテーテルや大腿静脈を用い、血液流量 70～90 ml/min, 血漿流量 20～25 ml/min で施行している。著明な血小板減少を伴う場合には、出血傾向を助長させることがあり病状に合わせた抗凝固薬 (Futhan[®] など) の選択が必要となる。

5.1.3 治療の目安

TTP の治療効果の目安は、臨床症状では精神症状や出血傾向の改善、また検査所見としては、血清 LDH、血小板数などの改善度合いを参考にする。しかし、腎不全が増悪する場合は血液透析の併用を考慮する。Taft¹¹⁾ は血清 LDH と血小板数が血漿交換療法の重要な治療指標になることを報告しており、臨床症状やこれらの検査値をもとに血漿交換量や治療頻度を決定する。また濃厚血小板血漿の単独投与は、微小血栓形成を亢進し臨床症状の増悪を助長させる可能性があり十分な注意を要する。

5.2 多発性骨髄腫・マクログロブリン血症

5.2.1 疾患の概念および適応

これらの疾患は蛋白分画中に M 蛋白を認め、多発性骨髄腫では主として IgG や IgA が、マクログロブリン血症では IgM が腫瘍性に増殖した形質細胞から過剰に産生され、急激な末梢循環障害および精神神経症状

などの過粘稠症候群を発症するするため、血漿交換療法が適応されている。また Bence-Jones 蛋白陽性型では、高頻度に腎不全を合併することがある。

5.2.2 方 法

多発性骨髄腫は、IgG や IgA がアルブミンと比較的分子量が近いいため、導入初期に血漿交換量 2~3 l の PE を週 2 回を 1 クールとして行い、異常な免疫グロブリンを廃棄し、アルブミンや FFP を置換液として用い血液の粘度を低下させる。維持期には、Evaflux-2 A, 3 A (クラレ), AC-1730, 1750 (旭メディカル) などを血漿成分分画器として使用した DFPP を、週 1 度から 2 週に 1 度の頻度で実施する。しかし、Bence-Jones 蛋白は、分子量が 22,000~45,000 と小さく DFPP の適応にはならない。一方、マクログロブリン血症では、除去する対象が IgM と大きいため、治療開始時より血漿成分分画器に Evaflux-4 A もしくは 5 A (クラレ) を用いた DFPP を行っている。

いずれも血漿処理量 3 l を目標にし、置換液は主として低分子 HES やアルブミン製剤を用いる。またこれらの高粘稠度疾患では、血漿成分分画器の目づまりが著しいため、二次膜の外側より生理食塩液を用いた

逆洗浄を行い、治療中に膜を賦活化する reversing method¹²⁾ を施行している。ブッラドアクセス、血液流量、血漿処理量は、肝不全治療時に準じる。

5.2.3 治療の目安

検査所見としては、血液および血漿粘稠度 BUN, Cr, Ca, 免疫グロブリン、総蛋白、血算などを、また臨床症状では出血傾向、精神症状、循環障害、腎障害の改善を目安とする。多発性骨髄腫における DFPP の各免疫グロブリンの除去効果は、IgG 型で IgG が 45~56%, IgD 型で IgD が 47~57% の除去率を認め、また血液粘稠度は治療前値に対し 70~77%, 血漿粘稠度は 55~70% に低下した (図 6)。

6. 末梢血行障害 (閉塞性動脈硬化症: ASO, 閉塞性血栓性動脈炎: TAO)

6.1 疾患の概念および適応

ASO の発症機序については不明な点が多く、高血圧、糖尿病、高脂血症などに合併することが知られている。TAO も病因は不明であり、自己免疫異常、ヘビースモーカー、スポーツ選手などに比較的多く発症し、末梢

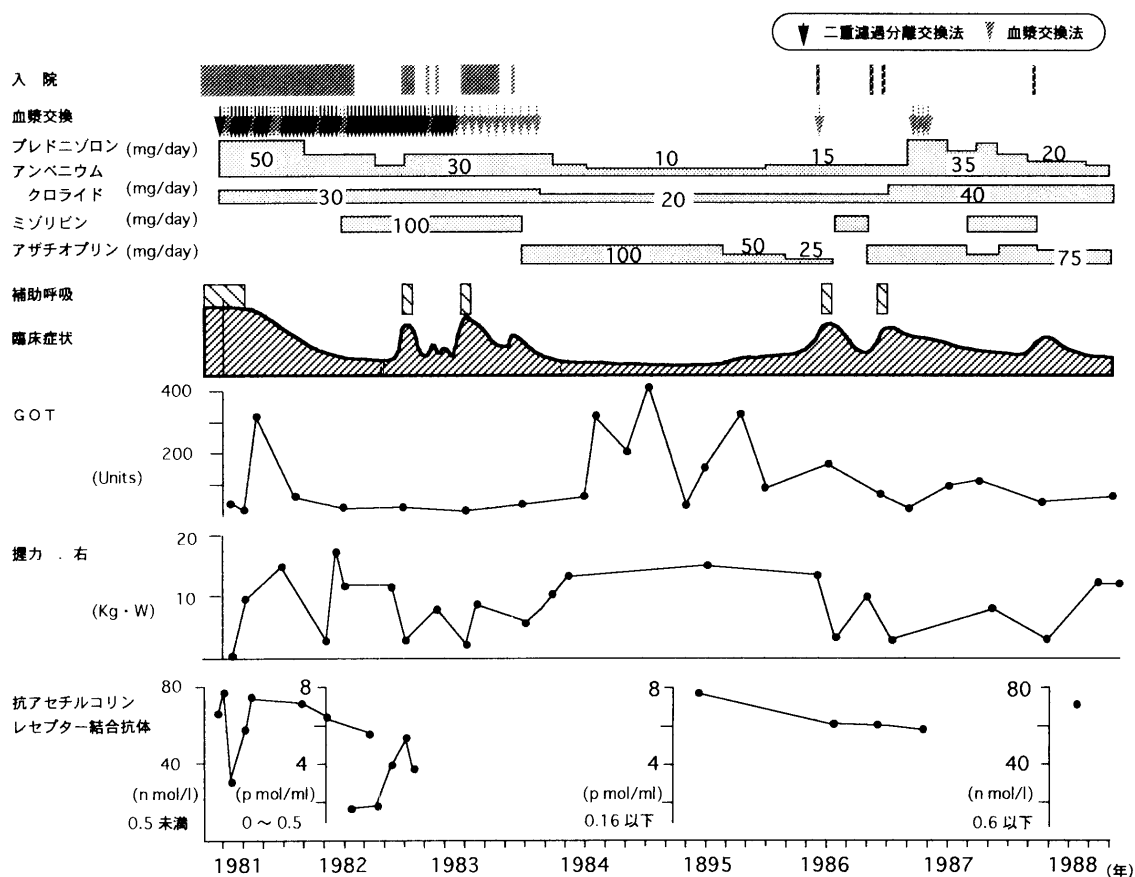


図 5 重症筋無力症 (MG) の臨床経過

小動脈に閉塞性病変を認めることが特徴である。ASOは脂質低下剤投与にもかかわらず総コレステロール値が220 mg/dl (LDL コレステロール 140 mg/dl) 以上、臨床症状として Fontaine 分類II度以上が健保上血漿交換療法の対象となっている。しかし、TAOは現在のところ認められていない。

6.2 方 法

病因物質として同定されたものはなく、血液粘稠度を増加する高分子蛋白成分や脂質成分を除去する方法として、一般にDFPPやLDL吸着材(DSCカラム)を用いたLDLアフェレシスが行われている。血漿処理量は2~4 l、血液流量80~100 ml/min、血漿流量20~30 ml/min、置換液には低分子HESを用い(表1-E)、抗凝固薬はheparinを使用している。

6.3 治療効果の目安(症例)

血管拡張薬や血小板凝集抑制薬などが投与されることが多いが、血液および血漿粘稠度、総コレステロール、LDLコレステロールなどの低下および赤血球変形能¹³⁾の改善が指標となる(図7)。臨床症状では皮膚の潰瘍や壊死、安静時疼痛および間欠的跛行の改善を認める症例が多い。表2にTAOおよびASOに対するDFPPでの治療成績を示した。TAOは14例中8例(57%)に、ASOは4例中3例(75%)に改善を認めている。

7. 皮膚疾患(尋常性天疱瘡:PV、水疱性類天疱瘡:BP)

7.1 疾患の概念および適応

PVは皮膚粘膜に拇指頭大の弛緩性水泡が多発、痛

みを伴う難治性のびらんを形成し、患者の皮膚や血清中に抗表皮細胞膜抗体(PV抗体)を認める。BPは、ほぼ全身に比較的大きな緊満性表皮下水泡が生じPVより破れにくく、血清中に抗基底膜部抗体(BP抗体)が検出される。PV抗体やBP抗体はIgG分画中に存在が証明されている¹⁴⁾。いずれの天疱瘡もステロイドや免疫抑制剤に抵抗性か、使用が困難な症例が血漿交換療法の対象となる。

7.2 方 法

PEやDFPPが行われている。導入期は除去すべきPV抗体やBP抗体が、IgGクラスと比較的小さいためにPEを施行する。血漿処理量2~4 l、週2回3か月間が目標となる(表1-F)。水泡やびらんなどで固定用テープの使用が困難な症例では、ブラッドアクセスとして大腿静脈を用い、留置カニューラの抜去を予防するため患部にガーゼをあて包帯で固定する。

7.3 治療効果の目安

水泡やびらんといった皮膚症状の改善、PV抗体やBP抗体価の低下が目安となる。筆者らは6か月間に15回のDFPPを施行、プレドニン投与を中止しても寛解状態が持続し、再燃を認めない症例を経験した¹⁵⁾。血漿交換療法は、抗体の除去のみならず抗体産生の抑制効果も期待されている¹⁶⁾。

8. 腎疾患(巣状糸球体硬化症:FGS)

8.1 疾患の概念および適応

巣状糸球体硬化症は、組織学的診断名であり、特発性と二次性に分類される。特発性FGSの多くは、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈し、腎機能の予

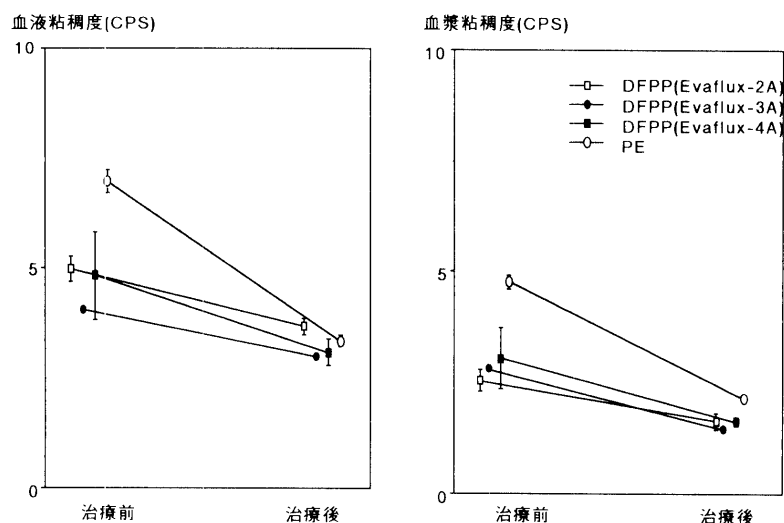


図6 多発性骨髄腫(MM)における治療前後での血液粘稠度の変化

表2 閉塞性血栓性動脈炎 (TAO) と閉塞性動脈硬化症 (ASO) の治療成績

症例	安静時疼痛	間欠的跛行	冷感・麻痺	潰瘍・壊疽	結果
TAO					
1.	++	+	++	なし	改善
2.	++	+	++	なし	改善
3.	++	++	++	なし	改善
4.	+	+	+	なし	脳梗塞にて死亡
5.	++	+	++	++	改善
6.	++	++	++	+	改善
7.	++	+	++	++	改善
8.	++	++	++	なし	改善
9.	++	+	+	+	治療中
10.	+	なし	+	-	治療中
11.	+	+	+	なし	治療中
12.	++	+	++	-	治療中
13.	++	+	+	++	改善
14.	++	+	++	++	治療中
ASO					
15.	++	+	++	+	改善
16.	+	歩行不可	+	+	治療中
17.	+	+	++	++	改善
18.	+	-	+	+	改善

(効果の判定基準 ++: 消失, +: 減少もしくは軽減, -: 不変)

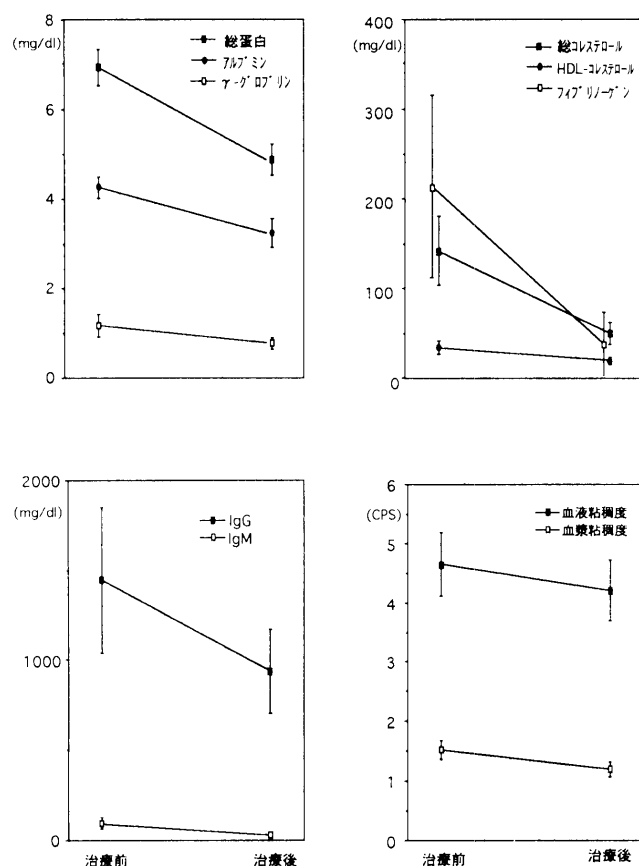


図7 閉塞性血栓性動脈炎 (TAO) における各血漿成分の DFPP 前後での変化

後が不良の疾患である。難治性ネフローゼに高コレステロール血症など腎機能障害の危険因子を合併した場合 (二次性 FGS) などが血漿交換療法の適応となる。

8.2 方 法

最近では PE だけではなく、高コレステロール血症を伴う FGS に対して、DFPP や DSC カラム (リポソーパー®) LDL 吸着材を用いた LDL アフェレシスが行われている。DFPP は血液流量 70~100 ml/min, 血漿流量 20~30 ml/min, 血漿処理量 2~4 l を目標とする。著しい低蛋白血症がある場合は、FFP もしくはアルブミン製剤を補充液として用いている。LDL アフェレシスは血液流量 70~120 ml/min, 血漿流量 20~40 ml/min, 血漿処理量 4~5 l, 治療回数は週 1 回, 3 か月間をめどとする。著しい低蛋白血症がある場合、FFP もしくはアルブミン製剤を置換液として用いている。

8.3 治療効果の目安

アフェレシスの効果の機序として自己抗体、免疫複合体その他の液性因子の除去や網内系および糸球体の機能改善などが考えられているが¹⁷⁾, 統一した見解を得るに至っていない。

図8に LDL アフェレシスとステロイドパルス療法の併用によって、ネフローゼならびに高脂血症が著明に改善した症例を呈示した。著しい低蛋白血症と全身

浮腫，水疱形成に加え，ステロイドおよびそのパルス療法にも抵抗し，尿蛋白量 30 g/day 以上，BUN 70 mg/dl，Cr 5.0 mg/dl，総コレステロール 400 mg/dl 以上の高値が持続したため LDL アフェレシスを施行した。LDL アフェレシスは，血液流量 100～120 ml/min 血漿流量 30～40 ml/min 血漿 4～5 l の処理を行い，週 2 回を 1 クールとし計 3 クール施行した。抗凝固薬には，heparin を治療開始時 2,000 単位使用し，毎時 800 単位の持続注入を行った。高コレステロール血症および持続性蛋白尿 (10 g/day 以上) の改善を認めないため，1 か月半後に 5 クールの LDL アフェレシスを再開したところ，腎機能，高脂血症および低蛋白血症は正常化し，現在まで 2 年以上ネフローゼ症候群の再発を認めていない。

9. 高脂血症 (家族性高コレステロール血症：FH)

9.1 疾患の概念および適応

FH は LDL 受容体の遺伝的障害 (欠損) により，血漿中の LDL が異常に高値を示し，冠動脈や比較的大きな動脈に粥状硬化巣を形成するとともに，アキレス腱などに黄色腫を呈する疾患である。FH は両親から双方の異常染色体を受け継いだホモ接合体と，異常遺伝子の片方のみを受け継いだヘテロ接合体に分類され

る。ホモ接合体は 10 代で重篤な虚血性心疾患を発症するため，血漿交換療法の絶対的適応とされる。一方，ヘテロ接合体は適正な薬物療法や食餌療法を行っても，総コレステロール値が 250 mg/dl 以上，負荷心電図などで冠動脈硬化が明らかな場合健保適応となる。

9.2 方 法

FH に対しては，従来より PE をはじめとするさまざまな血漿交換療法が行われてきた。しかし，最近では選択的 LDL 吸着材リポソバ®を用いた，LDL アフェレシス法が広く普及している。LDL アフェレシス法は，血漿処理量 4～7 l，血液流量 100～145 ml/min，血漿流量 30～45 ml/min の条件下に，患者のコレステロール値や粥状動脈硬化の程度に応じて，週 1 回～月 1 回の頻度で行い，原則として置換液は使用しない。DFPP では血漿成分分画器に Evaflux-5 A や AC-1770 (旭メディカル) が用いられている。血漿処理量 3～4 l，血液流量 100～120 ml/min，血漿流量 25～30 ml/min で操作し，治療頻度は LDL アフェレシスに準じる。置換液は，Evaflux-5 A を用いた場合はほとんど不要である。抗凝固薬には，通常 heparin が使用される。ブラッドアクセスは大腿静脈や内シャントを用いれば，100 ml/min 以上の安定した血流が確保できる。注意事項として，アンジオテンシン変換酵素阻害薬

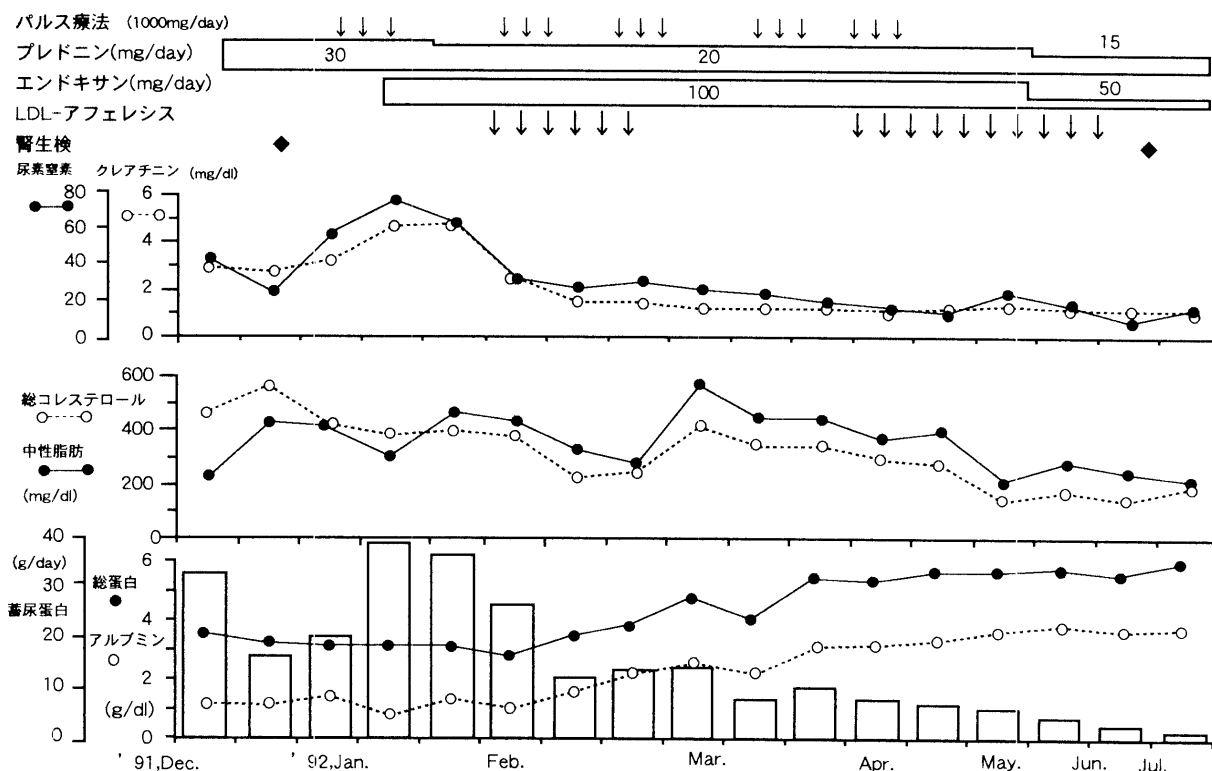


図 8 巣状糸球体硬化症 (FGS) の臨床経過

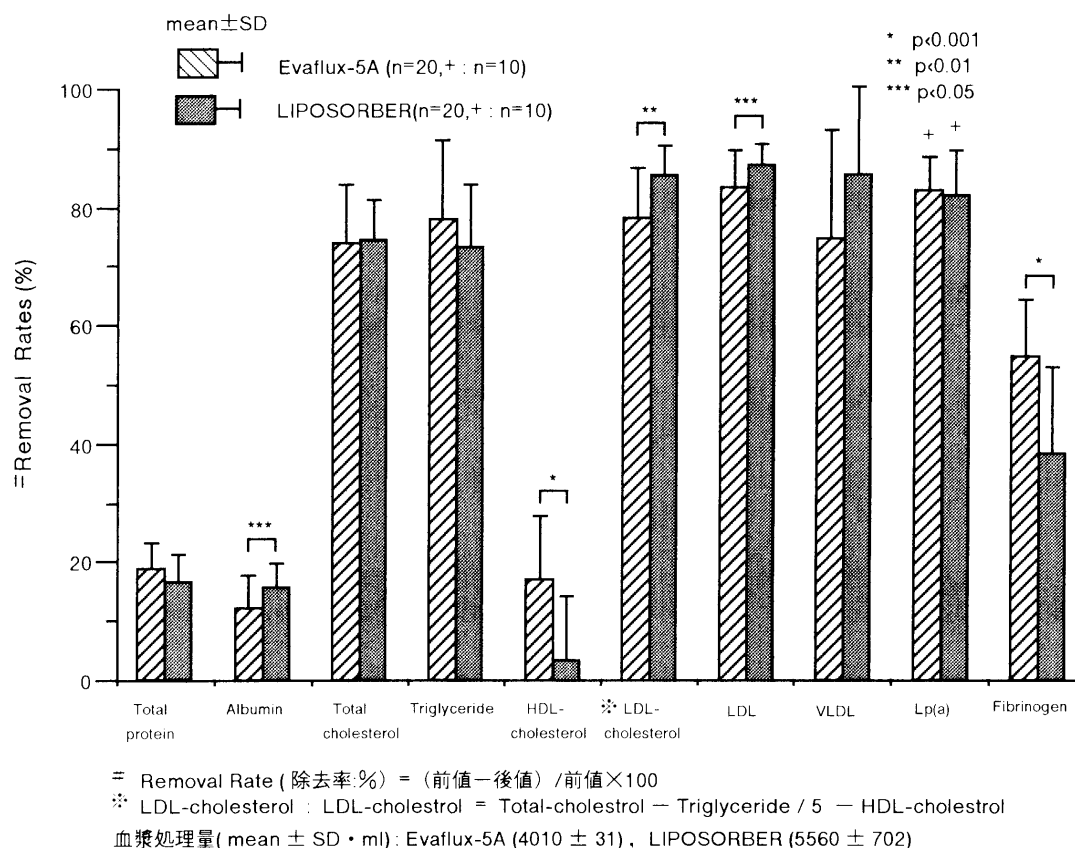


図9 家族性高コレステロール血症 (FH) に対する LDL-アフェレシスと二重膜濾過法 (DFPP) での各血漿成分の除去率

(ACEI) を併用した場合, DSC カラムによるブラディキニン産生亢進と, ACEI による不活性化抑制のため体内にブラディキニンの蓄積が生じる. このブラディキニンの蓄積が, 重篤なアナフィラキシー様反応の原因と考えられ¹⁸⁾, ACEI を服用している患者では, 休薬した上で実施する必要がある¹⁹⁾.

9.3 治療効果の目安

血漿交換療法の治療目的は, 冠動脈硬化の進展予防および退縮²⁰⁾である. 血清総コレステロール, LDL および血液, 血漿粘稠度の低下を指標にする. 冠動脈硬化の客観的な改善度判定には, 経皮的冠動脈造影 (CAG) のコンピュータ画像解析法²¹⁾が用いられている. またアキレス腱やその他の黄色腫の退縮, 狭心症発作頻度の低下や消失が報告されている. 図9は LDL アフェレシスと Evaflux-5 A を用いた DFPP での各血漿成分の平均除去率を示している. LDL アフェレシスでは総コレステロール 73.7%, LDL コレステロール 84.8% およびリポ蛋白-a 81.2% と, HDL コレステロール 3.6% やアルブミン 15.6% の除去率に対して高い選択的吸着能を認めた. 一方, DFPP でも総コレステロール 73.6%, LDL コレステロール 77.8%, リ

ポ蛋白 a 82.4%, HDL コレステロール 17.0% およびアルブミン 12.0% と比較的良好な選択的除去能が得られ, ACEI 併用例などには効果的な治療法と考えられる.

文 献

- 1) Agishi T, Kaneko I, et al: Double filtration plasmapheresis. Trans Am Soc Artif Intern Organs **26**: 406-409, 1980
- 2) 津田裕士, 横山真和, 他: 全身性エリトマトーデスに対する Lymphocytapheresis lymphocytoplasmaapheresis に関する検討. 人工臓器 **15**: 1637-1640, 1986
- 3) Karsh J, John H, et al: Lymphocytapheresis in rheumatoid arthritis: a randomized trial. Arthritis Rheum **24**: 867-873, 1981
- 4) Vaughan JH, Fox RI, et al: Thacic duct drainage in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol **58**: 645-653, 1984
- 5) 船越陽一, 阿岸鉄三, 他: 胸管ドレーン ジリンバ濾過システム. 人工臓器 **16**: 1007-1010, 1987
- 6) Sato T, Koga N, et al: Lymphocyteapheresis using thoracic duct drainage for patients with chronic rheumatoid arthritis. Artif Organs **14**: 157-162, 1990
- 7) 与芝 真: 劇症肝炎 10. 疾患別治療. プラズマフェレシスマニュアル '93, 日本アフェレシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 165-172
- 8) 古賀伸彦, 山方勇次: Blood access としての大脚静脈穿

- 刺法. 腎と透析 **12**: 433-437, 1982
- 9) 津田裕士: 末梢血からの吸着除去法 5. Lymphocytapheresis. プラズマフェレシスマニュアル '93, 日本アフエレシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 100-102
- 10) 渋谷統寿, 折口智樹: 免疫性疾患に対する血液浄化法の基礎. 神経内科治療 **7**: 397-403, 1990
- 11) Edwin G Taft: Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma exchange. Blood **54**: 842-847, 1979
- 12) Sasaki H, Koga N, et al: Reverse rinse of the second filter in double filtration plasmapheresis: when to rinse and influence on removal of cholesterol. Therapeutic Plasmapheresis **VI**: 343-347, 1987
- 13) 阿岸鉄三, 田辺達三, 他: 下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法 - 多施設共同研究. 脈管学別刷 **32**: 333-338, 1992
- 14) 森岡真治: 類天疱瘡における水泡形成の機序 - 実験的類天疱瘡による検討. 日皮会誌 **93**: 1487-1495, 1983
- 15) 林 美保, 古賀伸彦: G-6. 皮膚疾患. 二重濾過血漿分離交換法, 阿岸鉄三編, 医学書院, 東京, 1984, 126-136
- 16) 塩沢恵美子, 吉池久美子, 他: 類天疱瘡の治療と予後に関する一考察 - 血漿交換法を中心に. 臨床皮膚科 **44**: 1137-1142, 1990
- 17) 前田憲志, 新里高弘: J 腎疾患 10. 疾患別治療法. プラズマフェレシスマニュアル '93, 日本アフエレシス学会編, 中外医学社, 東京, 1993, 165-172
- 18) Olbricht CJ, Schaumann D, et al: Anaphylactoid reaction, LDL-apheresis in dextran sulphate, and ACI inhibitors. Lancet **340**: 908-909, 1992
- 19) Nagano T, Iwamoto H, et al: Clinical evaluation of side effects during LDL apheresis - Blood bradykinin level and anaphylactoid reaction. Therapeutic Plasmapheresis **XIII**: 115-116, 1994
- 20) 古賀伸彦: LDL アフェレシス治療による家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体の冠動脈粥状硬化の退縮. 医学のあゆみ **157**: 895-901, 1991
- 21) 古賀伸彦, 高地恭二: LDL アフェレシス と FH の冠狭窄の改善 - Computerized quantitative coronary angiography による評価. 治療 **70**: 2282-2288, 1988