

総説

原発性胆汁性肝硬変におけるアフェリシス治療

澤田 康史*・大西 国夫*・江頭 明盛*・横田 芳郎*・小坂 正*・近野 真嗣*
山下 正人*・中正 恵二**・和田 正明*・鹿野 真勝*・下山 孝*

*兵庫医科大学第四内科, **第二病理

Apheresis Therapy for Primary Biliary Cirrhosis

Koji Sawada*, Kunio Ohnishi*, Akimitsu Egashira*, Yoshiro Yokota*, Tadashi Kosaka*, Shinji Chikano*, Masato Yamashita*, Keiji Nakasho**, Masaaki Wada*, Masakatsu Kano* and Takashi Shimoyama*

*Department of Internal Medicine IV, and **Department of Pathology II, Hyogo College of Medicine

Summary Recently several drug therapies considered effective to treat patients with primary biliary cirrhosis (PBC) have often been ineffective. The patients report gradually more severe general fatigue and itching. Currently the most effective therapy for PBC is liver transplantation; however, since it is difficult to receive this procedure in Japan, we have performed and are performing extracorporeal circulation therapy as a bridging therapy until a liver transplantation can be done. The six-month death rate for the logistic analysis and total bilirubin concentration of patient #1 was already 82% and 10.5 mg/dl, respectively. However, the patient's condition had been stable for about 6 years after the initiation of double-filtration plasmapheresis. The death rate of patient #2 remained 15% for 8 years with it. Her high concentration of anti-mitochondrial antibody (AMA) and AM₂A became negative about 5 years after the initiation of double-filtration plasmapheresis. The removal rate for bilirubin is not good by double-filtration plasmapheresis though this therapy once a month has been effective to keep patients in good condition. This suggests that the therapy may have an immune modulation function for PBC patients. In the future, study of the immune modulating effect of membrane material will be important.

Key words: plasmapheresis, bridging therapy, PBC, immune modulation

1. 緒言

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis: PBC)^{1,2)} は, 原因不明の胆汁うっ滞所見を示す難治性自己免疫性肝疾患である。中年以後の女子に好発し, 皮膚搔痒感で初発することが多く, 血液生化学検査上の胆道系酵素とビリルビンの上昇より本症が疑われることが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増し, 門脈圧亢進症状をきたし, 数年で肝不全或は消化管出血で死亡する。なお健康診断等の普及により, 血液生化学検査のみ異常で, 皮膚搔痒感, 黄疸などの肝障害に基づく自覚症状を欠く PBC もあり, 無症候性 PBC と呼ばれる。自己抗体では, 抗ミトコンドリア抗体 (抗糸球体抗体) または抗 pyruvate dehydrogenase 抗体 (抗 PHD 抗体) が高頻度高力価で見出される。高 IgM 血症や高脂血症を伴うことが多く,

約 1/3 の症例に Sjögren 症候群, 慢性関節リウマチや慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併する。組織学的には, 慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) 像³⁻⁵⁾ を示すことが特徴とされ, 肝生検が診断に役立つ。

現在の PBC の最良の治療は, これから述べる体外循環治療ではなく, 適応時期を逃さない肝移植と考える。しかし, 日本での諸事情は改善しているものの, まだまだ容易に肝移植を行えない。そこで我々は, PBC 患者が肝移植を受けるまでの症状軽減あるいは延命のための一手段として, 体外循環治療を考慮し施行してきた。また, 今後日本で肝移植が容易にできるようになったとしても, donor 等の問題により, すぐに肝移植を行える訳ではなく, 肝移植までの順番待ちができると思われる。その時の内科より外科への bridging therapy に不可欠なのが体外循環治療であ

ると考える。

PBC の症状には、I. 自覚症状として皮膚搔痒感、黄疸、全身倦怠感、消化管出血、肝性脳症等があり、II. 他覚症状として肝腫大、脾腫大、高脂血症、黄色板、黄色腫、食道静脈瘤等がある。体外循環治療は、消化管出血を除き、薬剤治療では改善しないこれらほとんどの自覚症状と高脂血症に基づく他覚症状を改善させることができる。

PBC に対する体外循環治療には、現在、遠心分離法と膜法によるシンプルな血漿交換⁶⁻⁸⁾と二重膜濾過血漿交換⁹⁾、白血球除去療法¹⁰⁾等がある。

以下に Scheuer 分類IV型とII型の PBC 患者の2症例を挙げ、体外循環治療、特に二重膜濾過血漿交換療法の有効性、そしてその治療が併せて持ち合わせていると考える免疫調節機能の可能性を簡単に説明する。

2. 方 法

二重膜濾過血漿交換療法⁹⁾は、一次膜にクラレ血漿分離膜を用い、二次膜にクラレ Eval 4 A または 3 A を用いた。抗凝固剤はヘパリンを初期ワンショットで 1,500~2,000 単位使用し、後時間約 1,500 単位を持続投与した。血液ポンプを約 60 ml/分、血漿ポンプを約 20 ml/分のスピードとして、毎回 1 患者血漿量を治療した（治療時間：約 3 時間）。治療導入時は初期強化療法として、1 週間に 1 回の頻度で計 10 回治療し、徐々に治療頻度を下げ、約 1 カ月に 1 回を維持療法とした。

白血球除去療法⁹⁾は、強化療法として週に 1 回を 5 回、徐々に間隔を開け、2~4 週に 1 回を維持療法とした。

表 1 検査成績(F. N.)

血液検査(正常値)	1987-1-20	1990-1-30	1993-8-3
白血球(5,000~8,000 mm ³)	12,200	3,700	2,000
赤血球(380~480×10 ⁴ /mm ³)	336	422	426
Hgb(12.0~16.5 g/dl)	7.6	8.2	10.5
血小板(12.0~20.0×10 ⁴ /mm ³)	8.4	9.2	7.7
赤沈値(1 hr/2 hr mm)	58/101	16/40	15/39
PT(70~130%)	76	80	69
CRP : C-reactive protein(<0.3 mg/dl)	3.6	1.6	0.5
Total protein(6.5~8.0 g/dl)	6.56	6.79	6.10
BIL-T(0.2~1.2 mg/dl)	10.5	3.5	6.6
BIL-D(0.1~0.4 mg/dl)	6.3	2.5	4.9
GOT(8~40 kU)	178	117	139
GPT(5~35 kU)	430	76	70
LDH(200~450 U)	275	329	429
ALP(0.8~2.9 BLU)	61.3	17.3	26.2
LAP(100~200 GRU)	2,373	688	536
γ-GTP(0~40 IU/L)	1,491	286	424
総 cholesterol(120~250 mg/dl)	829	199	220
TG : 中性脂肪(67~172 mg/dl)	180	107	84
空腹時血糖(65~105 mg/dl)	223	142	109
CRE : creatinine(0.7~1.5 mg/dl)	0.60	0.62	0.67
BUN : blood urea N(8~18 mg/dl)	12.0	13.5	13.9
IgG(800~1,800 mg/dl)	994	2,170	1,810
IgM(90~450 mg/dl)	256	451	331
IgA(60~280 mg/dl)	524	535	327
肝炎ウイルス検査	HBsAg(-), HBsAb(-), HCVAb(-)		
自己抗体	抗ミトコンドリア抗体(陰性)	1,280(+)	
	抗 ENA 抗体(陰性)	<40(-)	
	抗 DNA 抗体(陰性)	640(+)	
	抗核抗体(陰性)	160(+)	
	抗平滑筋抗体(陰性)	80(+)	
	リウマチ因子	48.6 U(+)	

3. 症 例 1

F. N. 46歳女性, 主婦

主訴: 黄疸, 腹水, 掻痒感, 全身倦怠感

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし, 渡航歴: なし, 輸血歴: なし

現病歴: 昭和60年6月, 第3子出産約2カ月前より全身倦怠感, 掻痒感が出現。出産後子供に異常はなかったが, 10月頃より掻痒感, 全身倦怠感が強くなり, 家人にも黄疸を指摘された。近医受診し, 非A非B型肝炎と高脂血症の診断にて, 某総合病院紹介され入院となった。しかし, 全身倦怠感や黄疸症状の改善なく, 昭和62年1月20日当院第四内科を紹介され, 精査加療目的にて入院となる。

入院時の身体所見: 体は痩せ栄養状態が悪く, 皮膚

はカサカサで乾燥し, 顔を含め体全体の黄染を認めた。眼瞼結膜に貧血, 眼球結膜に黄疸を認め, 舌には薄い白苔があった。脈は整であるが, 心音で収縮期雑音を聴取した。腹部は平坦で柔らかいが, 肝を右肋弓下正中で3横指, 脾を左肋弓下正中で3横指触知した。触診上腹水の存在は明らかではなかった。体温は36.9°C, 脈拍数90/分, 四肢に軽度の浮腫を認めた。

経過: 入院時血液生化学検査では, 血清総ビリルビンと胆道系酵素の上昇を認め, 抗ミトコンドリア抗体, 抗ミトコンドリアM2抗体, 抗DNA抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, リウマチ因子が陽性であった(表1)。入院後の上部消化管内視鏡検査では, 食道静脈瘤があり(図1-a), 腹部超音波検査上, 肝内部は粗で不均一なエコーレベルを呈し, 少量の腹水を認めた(図2-a)。腹部CT検査では門脈の拡張と脾腫があり

表2 検査成績(K. Y.)

血液検査(正常値)	1989-4-4	1991-4-1	1993-8-3
白血球(5,000~8,000 mm ³)	4,400	8,900	3,700
赤血球(380~480×10 ⁴ /mm ³)	334	360	376
Hgb(12.0~16.5 g/dl)	11.7	11.8	10.7
血小板(12.0~20.0×10 ⁴ /mm ³)	25.1	23.6	21.7
赤沈値(1 hr/2 hr mm)	63/101	52/85	85/118
PT(70~130%)	131	100	88
CRP: C-reactive protein(<0.3 mg/dl)	0.6	0.6	<0.3
Total protein(6.5~8.0 g/dl)	8.00	8.21	8.00
BIL-T(0.2~1.2 mg/dl)	2.9	9.2	3.2
BIL-D(0.1~0.4 mg/dl)	2.0	6.7	2.3
GOT(8~40 kU)	143	344	143
GPT(5~35 kU)	152	299	115
LDH(200~450 U)	341	490	405
ALP(0.8~2.9 BLU)	22.6	25.2	17.3
LAP(100~200 GRU)	1,333	1,286	904
γ-GTP(0~40 IU/L)	620	389	341
総 cholesterol(120~250 mg/dl)	458	432	380
TG: 中性脂肪(67~172 mg/dl)	69	82	78
空腹時血糖(65~105 mg/dl)	93	96	83
CRE: creatinine(0.7~1.5 mg/dl)	0.52	0.55	0.75
BUN: blood urea N(8~18 mg/dl)	10.4	9.7	10.5
IgG(800~1,800 mg/dl)	2,020	1,720	2,220
IgM(90~450 mg/dl)	522	498	595
IgA(60~280 mg/dl)	330	238	494
肝炎ウイルス検査	HBsAg(-), HBsAb(-), HCVAb(-)		
自己抗体	抗ミトコンドリア抗体(陰性)	1,280(+)	
	抗ENA抗体(陰性)	25,600(+)	
	抗DNA抗体(陰性)	<20(-)	
	抗核抗体(陰性)	640(+)	
	抗平滑筋抗体(陰性)	<20(-)	
	リウマチ因子	35.1 U(+)	

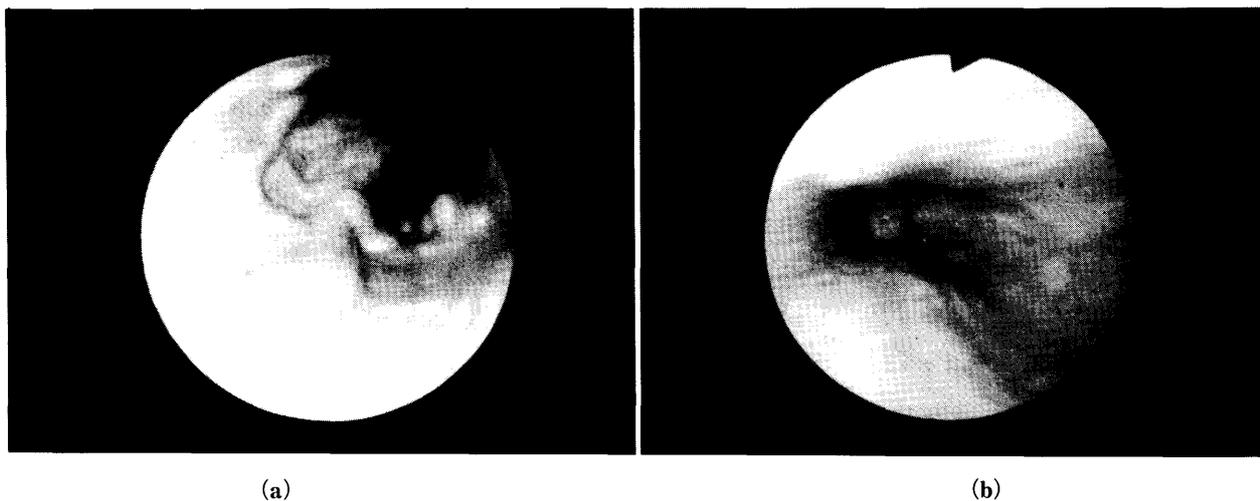


図1 入院後の上部消化管内視鏡検査

1-a (症例1)：食道静脈瘤 (C_B, F₂, Li, RC(-)) が一条認められたが、出血の危険はなかった。1-b (症例2)：食道静脈瘤は認めなかった。

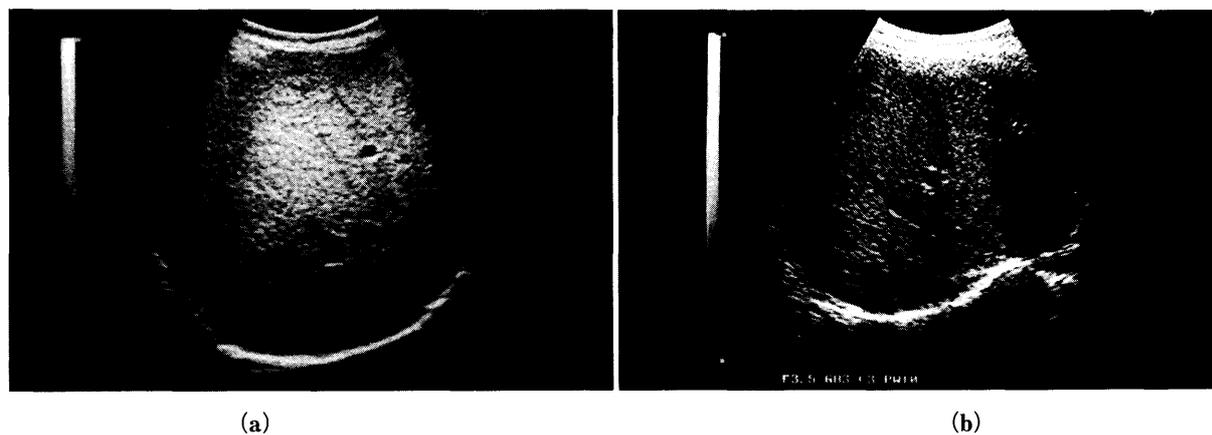


図2 入院後の腹部超音波検査

2-a (症例1)：肝内部は粗で不均一なエコーレベルを呈し、少量の腹水を認めた。肝の萎縮は認められないものの、肝硬変に近い状態と診断。2-b (症例2)：肝内部は粗で不均一なエコーレベルを呈したものの、腹水は認めなかった。

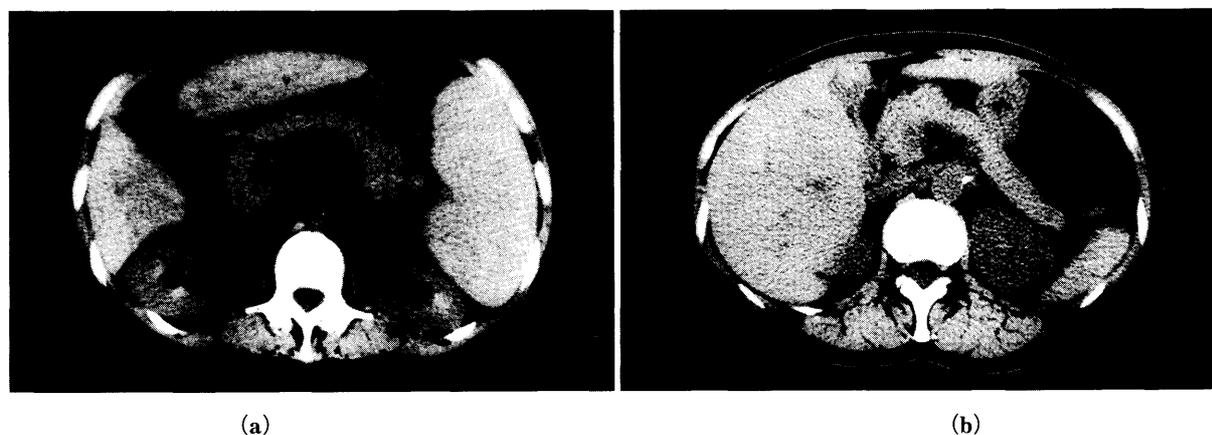


図3 入院後の腹部CT検査

3-a (症例1)：門脈の拡張と脾腫が著明であった。3-b (症例2)：慢性の肝障害像を認めたが、門脈の拡張や脾腫はなかった。

(図3-a), 肝硬変非代償期の状態であった。また, 腰椎の X 線検査で, すでに骨粗鬆症が存在することが分かり (図4-a), 本症がもっと以前より存在し, 潜在性に進行してきたことを物語っていた。入院後の肝生検ではグリソン鞘内の胆管が消失し, 強い線維化を認め, Scheuer の分類でいう第4期の PBC と診断した (図5-左: 肝生検組織の低倍率と高倍率)。後, 約1カ月間のウルソサンとコルヒチン等の薬物治療に十分反応せず, さらなるビリルビンの上昇を認めるため,



(a) (b)

図4 腰椎の X 線検査

4-a (症例1): 骨量の目覚ましい低下を認め骨粗鬆症と診断した。4-b (症例2): 骨量はほぼ正常で骨粗鬆症は認めなかった。

昭和62年2月20日より体外循環血漿治療である二重膜濾過血漿交換療法を併用したところ症状は改善し退院した。退院後, 外来で約1カ月に1回同治療を継続した。本症例の総ビリルビン値は入院当初10.5 mg/dlであったが, ビリルビン直接除去作用のない二重膜濾過血漿交換療法を初め自己抗体除去目的で導入することにより, 約6年間の症状安定時期中, 総ビリルビン値を約3.5 mg/dl に安定させることができた⁷⁾。しかし, 平成5年8月, 再び総ビリルビン値の上昇(6.6 mg/dl)を認め, 二重膜濾過血漿交換療法の頻度を週に1回に増加させるも改善なく(血漿交換用の膜素材の変更¹⁰⁾によるのかもしれない), 白血球除去療法⁹⁾を施行したところ再び症状は改善した。まず, 色艶のない患者の髪の毛に光沢が出現し, さらさらになった。皮膚はガサガサしていたが, そのガサガサ感も取れみずみずしくなり, 全身倦怠感が改善した。しかし, 本症状の改善は, 強化療法時(1週間に1回治療)のみで, 維持療法(2~3週間に1回治療)に入り治療頻度が伸びるに従い徐々に治療効果は少なくなった¹¹⁾。落胆した患者の希望で, 二重膜濾過血漿交換療法に戻し, 週1回の頻度で再開した。しかし, 約2カ月の間に徐々に総ビリルビン値が上昇し, 患者の意識状態が悪くなり, 困惑した患者の強い希望(患者家

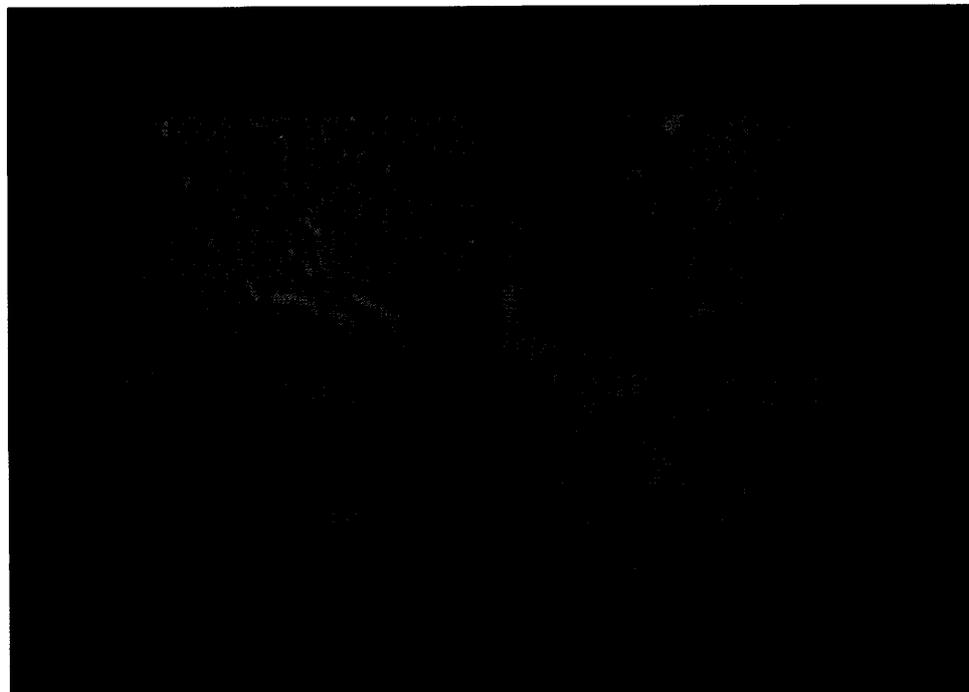


図5 肝生検組織像

5-左(症例1): 低倍像で標本切片を横断する線維化を認め, 高倍像ではグリソン鞘内の胆管が消失しており, Scheuer の分類でいう第4期の PBC と診断した。5-右(症例2): 低倍像で中等大小葉間胆管に CNSDC 像を認め, 高倍像では胆管の萎縮, 変性, 消失像と偽胆管の増生を認め, Scheuer の分類でいう第2期の PBC と診断した。

族の同意もあり)で、体外循環治療を中止した。患者は、体外循環治療中止約1カ月後の平成6年3月、慢性肝不全のために永眠された。本患者に、生体部分肝移植のdonorはなく、最後まで死体肝移植を行うチャンスは見つからなかった。

4. 症 例 2

K. Y. 55歳女性, 会社重役・翻訳家

主訴: 黄疸, 掻痒感, 全身倦怠感

既往歴: 平成1年1月: 子宮筋腫摘出術

家族歴: 父親に脳梗塞

渡航歴: なし, 輸血歴: なし

現病歴: 平成1年1月, 子宮筋腫摘出術後より全身倦怠感, 掻痒感が出現。近医にて高ビリルビン血症, 胆道系酵素の上昇, 肝機能障害を指摘された。平成1年4月4日当院第四内科紹介され, 4月19日精査治療目的にて入院となる。

入院時の身体所見: 眼瞼結膜に軽度の黄染を認めたのみで, 腹部では肝・脾を触知せず。体温は36.5°C, 脈拍数76/分であった。

経過: 入院時血液生化学的検査では, 血清ビリルビン値と胆道系酵素の上昇の他, 抗ミトコンドリア抗体, 抗ミトコンドリアM2抗体, 抗ENA抗体, 抗核抗体, リウマチ因子が陽性であった(表2)。入院後の上部消化管内視鏡検査では, 食道静脈瘤はなく(図1-b), 腹部超音波検査上, 肝内部は粗で不均一なエコーレベルを呈したものの, 腹水は認めなかった(図2-b)。腹部CT検査でも門脈の拡張や脾腫はなく(図3-b), 慢性の肝障害を認めるのみであった。また, 腰椎のX線検査でも骨粗鬆症は認めず(図4-b), 比較的早期に発見できたPBCであると考えた。入院後の肝生検では, 中等大小葉間胆管にCNSDC像を認め, Scheuerの分類でいう第2期のPBCと診断した(図5-右: 肝生検組織の低倍率, 高倍率)。ビリルビンがまだ3mg/dl未満であるので, PBC診断後退院し, ウルソサン, コルヒチン, コレキサミン等の薬物治療を施行した。しかし, 薬物治療に十分反応せず, ビリルビンの上昇(6.5mg/dl), 掻痒感の増悪があるため, 自己抗体, コレステロール等の除去目的にて, 平成2年5月18日より外来通院のまま, 体外循環血漿治療である二重膜濾過血漿交換療法を併用し治療開始した。血清総ビリルビン値は3.0mg/dl未満に低下し, 平成3年4月に一時ビリルビンの上昇をみるも, 二重膜濾過血漿交換の治療頻度を上げたり, 一時的に

白血球除去療法を組み合わせることで乗り切り, 約8年間に渡り症状は安定していた。平成8年12月末頃より, 再び徐々にビリルビンの上昇と全身倦怠感, 掻痒感が増悪し, 二重膜濾過血漿交換の治療頻度を上げたがビリルビン(9mg/dl)の低下は認められなかった。生体肝移植のdonorはいなかった。平成8年12月の肝生検は, 以前と同様Scheuerの第2期であり, 幸いまだ腎障害, 食道静脈瘤, 骨粗鬆症がないので, 日本ではまだ不可能に近い死亡肝移植を受けるため, 平成9年2月海外の病院に転入された。

5. 結 果

当院で初めて診断がついた時点で, 症例1のlogistic modelを用いた6カ月後予想死亡率はすでに82%であり, 総ビリルビン値は10.5mg/dlであった。しかし, 二重膜濾過血漿交換療法を導入することにより, 6年間の安定期には総ビリルビン値が3.5mg/dlに改善・安定した。本体外循環治療によって症状が軽快し, 延命に効果があったと思われる。症例2のlogistic modelを用いた6カ月後予想死亡率は, 平成9年1月でその値は初めて40%に上昇したものの, 約8年間ずっと15%以内に留まっていた。また, 症状が安定していた約8年の間に, 高値を示していた高ミトコンドリア抗体, 抗ミトコンドリアM2抗体は陰性化し, 平成8年12月までビリルビン4mg/dl未満を維持した。

6. 考 察

PBCの診断基準は, 1) 組織学的に中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管にCNSDCを認め, 検査所見がPBCとして矛盾しないもの。抗ミトコンドリア抗体または抗PHD抗体が陰性例もまれに存在する。2) 抗ミトコンドリア抗体または抗PHD抗体が陽性で, 組織学的にはCNSDCの所見を認めないが, PBCとして矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。3) 組織学的検索はないが, 抗ミトコンドリア抗体または抗PHD抗体が陽性で, しかも臨床像からPBCと考えられるもの。のいずれか1つである。当症例1は, 本診断基準の2)にあたり, 症例2は1)にあたった。

PBCの特徴的血液生化学検査所見は, 1) 黄疸の有無にかかわらず, 血清胆道系酵素(ALP, γ GTP, LAP)の上昇, 2) 血沈の亢進, 3) 血清総コレステロール値の上昇(末期ではむしろ下がる), 4) 血清ビ

リルビン値の上昇, 5) IgM の上昇が特徴であり, 自己免疫抗体は, 1) 抗ミトコンドリア抗体が高頻度高力価, 2) 抗 PHD 抗体が高頻度高力価, 3) 他の自己抗体: 抗 ENA 抗体, 抗 DNA 抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, リウマチ因子の存在が特徴である。

PBC の合併症には, Sjögren 症候群, 慢性関節リウマチ, Sicca 症候群, 橋本病, Raynaud 現象, 強皮症等の自己免疫疾患の合併が多い。これらの自己免疫性疾患を合併する事より PBC は自己免疫機序の異常が関与していると考えられている。当患者は両者とも Sjögren 症候群を合併していた。また, 脂溶性ビタミン吸収不良に伴う症状も合併症として上げられる。骨軟化症, 骨粗鬆症, 白内障がビタミン D の吸収不良により起こり, 血液凝固因子 VII 因子, IX 因子の生成低下, プロトロンビン時間の延長や出血傾向がビタミン K の吸収不良により出現する。当患者では症例 2 が, 骨粗鬆症を合併し, ビタミン D 製剤の投薬を行っていた。門脈圧亢進症状は, 胃食道静脈瘤, 腹壁の静脈瘤・痔核等があるが, 当患者では症例 1 に上部消化管内視鏡検査で食道静脈瘤を認め, 腹部超音波と CT 検査で, 門脈の拡大と著明な脾腫を認めた。高脂血症による黄色腫, 脂肪便, 冠動脈障害も合併症の一つである。当患者では症例 2 に狭心症が認められ, ニトロールの投薬でコントロールしていた。症例 1 は, 以前高脂血症を示していたが, 肝機能の極端な荒廃(肝硬変)により経過中コレステロール値はほぼ正常となった。

今後, 日本で肝移植が行われるようになると, 当然のごとく, 食道・胃静脈瘤, 腎障害, 冠動脈疾患, 骨粗鬆症の合併の有無等, 合併症の存在が肝移植優先順位や移植後の予後等に深く関わってくると思われ重要である。

PBC の特徴的組織像は, 1) 組織学的に中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に CNSDC を認める。2) 肝細胞の空胞状変性や, 胆管の萎縮, 変性, 消失像を見, 偽胆管の増生を認めることがある(組織学的には CNSDC の所見を認めないが, PBC として矛盾しない (compatible) 組織像), 3) 肝生検の標本切片を横断したり, 肝細胞群を結節状に区分する線維化を認める(肝硬変パターン), 4) 肉芽腫をみることで, Scheuer の分類が頻繁に使用される。1 期) CNSDC 期, 2 期) 細胆管増生期, 3 期) 癍痕期, 4 期) 肝硬変期である。当患者症例 1 の肝生検像は, 低倍率像では, 肝細胞群を結節状に区分する fibrosis が見られ,

高倍率像では, 毛細胆管に胆汁うっ滞を認め, 肝細胞は二核のものが再生性と思われた。グリソン鞘領域および肝細胞間にはリンパ球, 好中球, 好酸球等の炎症性細胞浸潤像があり, ほとんどの胆管は消失していた。よって, Scheuer の分類の第 4 期と病理組織的に診断した(図 5-左)。また, 症例 2 は, 少数ながら典型的な CNSDC を認め, また, 胆管の萎縮, 変性, 消失像を見, 偽胆管の増生を認め Scheuer の分類の第 2 期と病理組織的に診断した(図 5-右)。

PBC の病因は, まだ明らかでないが, 抗ミトコンドリア抗体または抗 PHD 抗体が高頻度高力価で見出され, 種々の自己抗体が出現すること。また約 1/3 の症例に自己免疫性疾患を合併することより自己免疫機序の異常が関与していると考えられている。Thomas の immune complex disease 説¹⁰⁾, Sperlock, Epstein の dry gland syndrome 説¹¹⁾があり, 胆管上皮細胞に高濃度に存在する組織適合抗原の抗原性の変化, またこれらの抗原に対して寛容状態を保っている T 細胞の性状の変化が本症の成因に関連していると想定されている。組織適合抗原の抗原性の変化については, 一般にウイルス, また細菌感染により誘発されるので, PBC においても同様な可能性が考えられている。

二重膜濾過血漿交換療法は, 体内の分子量の大きい物質を除去し, 分子量の小さな物質はアルブミン同様効率には除去できない。つまり, IgM, IgA, 免疫複合体, LDL コレステロールのような大きな分子は高率に除去可能であるが, アルブミン同様ビリルビンのような小さな分子の除去効率は悪い。しかし, 本治療を続けていると急激ではないが除去効果のないビリルビンが徐々に低下してくる。また, 症例 2 で抗ミトコンドリア抗体, 抗ミトコンドリア M2 抗体が, 治療開始約 4 年後に陰性化した。

二重膜濾過血漿交換によるビリルビンの除去効率は良くなく, 約 1 カ月に 1 回の維持療法で PBC の病状改善に役立ったことは, 本治療による治療効果が, 間接的な免疫調節機能による相乗効果, または, 免疫調節機能そのものによる症状改善の可能性があることを示唆している。膜素材による生体への反応¹²⁾は, 人工透析等の体外循環治療で研究され, 今までその研究は生体適合する膜素材開発の方向に進んできた。しかし, 以前の PBC 治療で報告¹⁰⁾したように, たとえ生体非適合膜素材であっても, 患者の異常な, あるいは過剰な免疫反応を調節する医療膜素材があれば, 難病を治療する上で, その免疫調節機能を持つ膜素材を利

用した体外循環治療の研究が必要となるだろう。

文 献

- 1) Popper H: Morphological and immunological studies on chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. In: Immunology of the liver, Smith M, Williams R (eds), Williams Heinemann Medical Book, London, 1971, p. 17-25
- 2) 井上恭一, 廣野淳子, 中野俊成, 他: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 全国調査集計結果 (第14報). 厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班平成5年度研究報告, 134-142, 1995
- 3) Scheuer PJ: Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med **60**: 1257-1260, 1967
- 4) Berg PA, Wiedmann KH, Sayers T, Kloppel G: Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. Lancet **2**: 1329-1332, 1980
- 5) Portmann B, Popper H, Neuberger J, Williams R: Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis based on serial histologic study in 209 patients. Gastroenterology **88**: 1777-1790, 1985
- 6) Turnberg LA, Mahoney MP, Gleeson MH et al: Plasmapheresis and plasma exchange in the treatment of hyperlipaemia and xanthomatous neuropathy in patients with primary biliary cirrhosis. Gut **13**: 976-981, 1972
- 7) Eriksson S, Lindgren S: Plasma exchange in primary biliary cirrhosis. N Eng J Med **302**: 809, 1980
- 8) Ambinder EP, Cohen LB, Wolke AM, et al: The clinical effectiveness and safety of chronic plasmapheresis in patients with primary biliary cirrhosis. J Clin Apheresis **2**: 219-223, 1985
- 9) Sawada K, Malchesky PS, Nose Y: Available removal system: State of the art. In: Therapeutic hemapheresis in the 1990s, Curr stud hematol blood transfus, Vol. 57, Nydegger UE (ed), Karger Basel, Switzerland, 1990, p. 51-113
- 10) Sawada K, Yamashita M, Shimoyama T, et al: The effect of different membrane materials on patients with primary biliary cirrhosis who have been treating by double filtration plasmapheresis. Jpn J Apheresis **13**: 168-170, 1994
- 11) Sawada K, Ohnishi K, Nanjyo Y, et al: Efficacy and safety of leukocytapheresis therapy with leukocyte removal filter for patients with primary biliary cirrhosis. Jpn J Apheresis **14**: 97-98, 1995
- 12) Sawada K, Malchesky PS, Guidubaldi JM, et al: *In vitro* evaluation of a relationship between serum- or plasma-material interaction and polymer bulk hydroxyl and surface oxygen content. ASAIO J **39**: 910-917, 1993