

総説

高ビリルビン血症とアフェレシス

松原修二

仙台徳洲会病院

Apheresis Therapy for Patients with Hyperbilirubinemia

Shuji Matsubara

Sendai Tokushukai Hospital

Summary In Japan, apheresis has been widely applied to treat patients with hyperbilirubinemia, despite reports so far that the outcome is somewhat equivocal. In this article, the pathogenesis and pathophysiology of jaundice, and the clinical efficacy and limitation of apheresis were reviewed not only from the use of literature but also the author's personal experience. The introduction of apheresis can be a reasonable approach, if it is aimed to adjust what has produced jaundice because bilirubin per se has not been found to be definitely toxic as long as its blood level remains in the clinical range. The amelioration of jaundice should be the secondary result either by the resolution of fundamental etiology or by the restoration of morbidity. The author's experience unfortunately does not yet support such rationale of this modality. Furthermore, even if it is focused on the efficiency of bilirubin removal, apheresis therapy (plasma exchange as well as plasma sorption) does not seem to fulfill such aim in the second place. This is because bilirubin has a large pool in the extra-vascular space, resulting in a rapid rebound in the blood level soon after treatment.

Key words: bilirubin, plasmapheresis, plasma exchange, plasma sorption

1. はじめに

黄疸（高ビリルビン血症）は古くより肝機能障害と平行して推移することが知られている。したがって血清ビリルビン値は急性肝炎、肝硬変の重症度や morbidity の指標のひとつとして臨床的にも重要な評価項目となっている。しかしはたしてビリルビンそのものが毒性を持った肝不全物質であるかどうかについては、いまだに明確な解答がなされていない。肝不全治療の到達目標として黄疸の軽減を期することは重要であるが、ともすれば治療目的がビリルビンの除去のみに終始してしまうことがある。本稿では高ビリルビン血症に対するアフェレシスを用いた臨床的アプローチの効果と限界について、著者の個人的な経験を総括するかたちで詳述したい。

2. ビリルビンの代謝と血液内動態

高ビリルビン血症の発症機序に対する理解を整理するため、ビリルビンの産生から代謝そして血管内プールでの動態についてまとめてみたい。

2.1 ビリルビンの産生

ビリルビンの由来は主として老化した赤血球に由来

するプロトヘムであるが、脾や肝クッパー細胞などの網内系細胞に喰食されそこでビリベルジンを經由してビリルビン（非抱合型ビリルビン：UCB，間接型ビリルビン）として生成される。1g のヘモグロビンからは 34 mg のビリルビン（UCB）が産生される。健康な成人では1日でおよそ 6~8g のヘモグロビンが処理されるため、1日あたりの UCB 産生量は約 200~300 mg となる。

2.2 体内でのビリルビンの動態

網内系でつくられた UCB は血中に放出され、その大部分はアルブミンと結合し極微量が蛋白と結合せず遊離した状態で存在し肝へ運ばれる。ビリルビンはヒト血清アルブミンとの第 1 結合部位の結合定数が 10^8 オーダーで最も大きく¹⁾、次いで α -フェトプロテインと ganglioside, sphingomyeline, そして phosphatidylcholine などのリポ蛋白のそれが 10^6 オーダーで、人血清アルブミンの第 2 結合部位が 10^5 オーダーである²⁾。さらに赤血球などの生体膜に結合し、血液中のいくつかの結合蛋白との間で動的平衡を保っている³⁾。

肝臓で UCB は荷電のあるなしにより三種類の系で肝細胞膜を通過し⁴⁾、carrier protein の Y 蛋白

表1 高ビリルビン血症の原因となる因子

赤血球の破壊の亢進 (溶血性黄疸)
網内系でのビリルビン生成の亢進
肝細胞膜障害による UCB 取り込みの低下
細胞内 carrier protein の量的機能的低下
UCB 抱合能の低下
抱合型ビリルビンの細胆管への排泄障害 (胆汁鬱滞)
胆管内胆汁の通過障害 (閉塞性黄疸)
腸管内細菌叢の異常による腸管内 UCB の増加, 再吸収の亢進

(ligandin)⁵⁾ や Z 蛋白と結合して存在する。肝細胞に取り込まれた脂溶性の UCB は滑面小胞体上にあるいくつかの酵素群により抱合を受け、水溶性のグルクロン酸抱合型ビリルビン (CB, 直接型ビリルビン) となりすみやかに胆汁中に排出される。抱合を受けたビリルビン (CB) が何らかの carrier により輸送され、毛細胆管へ排泄されるには ATP などのエネルギーを必要とした能動輸送が想定されている。そのためには膜蛋白の介在が必要とされるが、その詳細はまだ不明である⁶⁾。

胆汁内へ排泄された CB は腸内細菌叢によりウロビリニン体に変換され体外に出てゆくが、一部は細菌由来の β -グルクロニダーゼにより脱抱合され UCB となり腸管より吸収され経門脈的に大循環へ再流入する。

以上のことより血清中のビリルビン値が上昇をきたす原因として、ビリルビンの産生より体外への排泄までの一連の過程で何らかの障害が生じるとき黄疸が現れることが推論される (表1)。したがって高ビリルビン血症の本質的な治療は、それぞれよってきた原因を取り除くか、あるいはその代謝障害の軽減をはかることといえる。

2.3 その毒性からみた血液中のビリルビンの動態

ビリルビンが毒性を有しているとするれば、それは特に UCB によるものとされる。またその作用発現はアルブミンに保持されない遊離ビリルビン (unbound UCB) によると想定される⁷⁾。後述するが新生児の核黄疸に対して、アルブミンの静注療法が経験的に有効で試みられるのも、この推測を支持する証左の一つといえる。アルブミン1分子はビリルビンに対して1個の強力な第1結合部位と2個の第2結合部位の計3個の binding site を有している⁸⁾。特に第1結合部位はアシドーシス、イオン強度、あるいは遊離脂肪酸を除く他の競合物質 (displacer) の影響をほとんど受けない⁹⁾。

従ってビリルビンとアルブミンの血中内モル比が1

以下の場合には、ビリルビンは優先的にアルブミンの第1結合部位と結合し遊離したビリルビンはほとんど存在しない。すなわちアルブミン1gに対してほぼ8mgのビリルビンが対応することになるので、血中アルブミン濃度が4g/dlの血液は約32mg/dlまでのビリルビン濃度では問題なくビリルビンを保持でき、毒性をもたらす可能性はほとんどないと考えられる⁹⁾。一般に血管内アルブミン量は体内総量の40%とされ、残りの60%は血管外に分布している。血管内より血管外プール内のアルブミンへのビリルビンの平衡的移动を考えると、高ビリルビン血症の安全限界はさらに高いと考えられる。

ビリルビンとアルブミンのモル比が1以上となると第1結合部位は飽和され、ビリルビンは第2結合部位へ移行しはじめるとともに、遊離ビリルビンは急激に増加する¹⁰⁾。アルブミンの第二結合部位でビリルビンと競合し結合を弱める displacer としてはオレイン酸をはじめとする遊離脂肪酸の他に多くの有機陰イオンがあげられている^{11,12)}。これらの物質の血中濃度により第2結合部位でのビリルビン保持能は変動する。また最も強力な displacer である遊離脂肪酸は、胆汁酸、低血糖、低体温そしてヘパリンにより血中濃度が増加することも忘れてはならない。

3. ビリルビンの毒性についての検討

3.1 実験的検討

ビリルビンの細胞毒性については1950年代より開始され以後40年にわたって精力的に続けられてきた。表2にこれまで確認されてきた *in vitro* の研究結果を示すが、ビリルビンはエネルギー代謝を中心とした阻害物質としての位置を確立したかにみえる¹³⁾。しかしながらこれら *in vitro* の実験系で用いられたビリルビン濃度は臨床例とかけはなれた高いものであり、また *in vivo* の実験による追試ではこれらの阻害効果は確認されないことがしばしばである¹⁴⁾。したがって *in vitro* の成績をただちに臨床の場に適用することはできないと考えられる。

3.2 臨床での検討

基礎疾患が他になく高ビリルビン血症のみを呈する疾患として体質性黄疸があるが、その大部分は予後良好で、他の臓器障害が出現することはない。慢性の高ビリルビン血症は、単独ではほとんど生体に害をおよぼさないようである。

一方急性例では新生児期に見られる高UCB血症が

表2 ビリルビンの *in vitro* で判明している毒性

加水分解酵素（トリプシン，キモトリプシン，アミラーゼ，アルカリホスファターゼ）の阻害
電子伝達系の酵素（succinate oxidase, NADH-oxidase, cytochrom C reductase 等）の阻害
脱水素酵素（glutamate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase 等々の dehydrogenase）の阻害
脳などより分離されたミトコンドリアに対し酸化リン酸化の脱共役，呼吸の減少，形態的膨化等を惹起する
赤血球，血小板に対して形態的变化，リンケージ，膜機能の低下，さらには溶血を引き起こす
白血球や他の組織細胞の呼吸，蛋白合成を組織培養下では障害する

あげられるが，時に大脳の基底核にUCBが沈着し核黄疸となり重篤な病態をきたすことが知られている。本疾患は何らかの原因で新生児に黄疸が出現し，ビリルビンのなかでも特に遊離型UCB（unbound UCB diacid）が血液脳関門を通過してしまうことが原因とされる¹⁵⁾。その機序として，1) アルブミン結合部位からのビリルビンの遊離，2) 脳組織へのビリルビンの移行，3) 細胞内におけるビリルビンの解毒機能の破綻が考えられる¹⁶⁾。これらの要因として未熟児などでの個体側の血液脳関門の脆弱性，binding proteinであるアルブミンの不足，溶血の原因となる敗血症の存在があげられる。さらに薬剤や低血糖，低体温などのストレスにより増加した遊離脂肪酸による displacer 作用などが考えられている。

しかし最近では臨床上の神経障害がはたしてビリルビンの毒性によるものかどうかを判別するのは困難であり¹⁷⁾，病態の出現には全身状態の悪化など他の因子も大きな影響をおよぼすものと考えられている。

なお近年出生時の急激な高酸化環境に対して，生理的黄疸によるビリルビンの free radical scavenger としての合目的意義が注目されている^{18,19)}。

以上ビリルビンの代謝，血管内動態そしてビリルビンの毒性について述べてきた。これらの理解をもとにアフェレシスを用いた高ビリルビン血症の治療について検討したい。

4. 高ビリルビン血症に対する アフェレシス療法の適用基準

現在までのところ，健康保険上適応疾患となる高ビリルビン血症をきたす疾患は，劇症肝炎と術後肝不全の2疾患のみである。したがって，原因疾患がそれ以外の場合でのアフェレシス療法はその治療の開始について慎重でなければならない。以下に病因論的に適応性があると思われる疾患をあげ，その治療目的を列記する。

4.1 溶血性黄疸

先天性と後天性のものがあるが，アフェレシス療法の適応となるのは後天性の場合，特に自己免疫性溶血性貧血 autoimmune hemolytic anemia や溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS) などである。これらの治療目的は不特定赤血球自己抗体や血管内皮細胞傷害の起因物質の除去にあるが，その詳細は他著に譲る。

4.2 肝細胞性黄疸

急性肝不全すなわち劇症肝炎，術後肝不全が治療の適応となる。その目的は血液浄化による肝解毒能の補助，凍結血漿を置換液とすることでの欠乏因子の補充による肝合成能の代行である。さらに急性肝不全時に高頻度に合併する多臓器不全でのエンドトキシンやDICで増加するFDPや活性トロンビンに代表される高分子量物質²⁰⁾，さらには過剰の炎症性サイトカイン²¹⁾などの病態憎悪因子 (comorbid factor) の除去，浄化の意義も忘れてはならない。

4.3 肝内胆汁鬱滞

薬剤やウイルスによる急性型と，原発性胆汁性肝硬変 (PBC) や原発性硬化性胆管炎 (PSC) などの慢性型とがある。慢性型ではコレステロールや胆汁酸などが胆汁鬱滞により体内に蓄積し，多彩な皮膚症状を呈する。アフェレシスはこれらの異常に増加した物質を除去，浄化することで一般状態の改善をはかることができる²²⁾。ビリルビン値の推移はよく病態と関連する。

本邦では閉塞性黄疸に対して減黄をはかる意味で経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) が術前行われてきた。それに加えて十分にビリルビン値を下げる目的で血漿交換によりアフェレシスを試みる報告が散見されてきた。その効果，臨床的意義についてはまだ評価が定まっていない。

以上高ビリルビン血症に対してビリルビンを除去することの意義についていささか否定的な見解を述べてきた。しかし肝不全あるいは多臓器不全時には，ビリ

ルビン濃度と平行し、しかも同様に陰イオンに荷電してアルブミンと結合する物質が血中に増加蓄積し、毒性をもたらす可能性はなお否定できない。それらは一例としてリトコール酸などの胆汁酸²²⁾であり、あるいはその他の protein-bound toxin²³⁾であると推測される。もしこのような高分子量毒素が comorbid factor として生体に直接あるいは間接的に作用するならばアフェレシスによる除去浄化は有意義である。またそれらは分子量が大きいので透析や血液濾過では浄化が通常困難であり、血漿交換や血漿吸着が有効であると考えられる。治療効果の判定としてビリルビンの除去率や血中濃度の変動をみることは、間接的ではあるが臨床上簡便で実際的である。

5. アフェレシスによる臨床効果の検討

ここで自験例を含めて、高ビリルビン血症に対するアフェレシス療法の実際を提示しその効果と限界について総括したい。

5.1 血漿交換療法

5.1.1 血漿交換療法によるビリルビン除去率の検討

血漿交換による実際の減少率 (R) は、初期濃度を C_0 、治療後濃度を C とした時、 $R = C/C_0$ となる。該当する血中溶質が治療中には合成も代謝もされずその血管内分布が全く血管外と隔絶していると仮定すると (single compartment theory), 血漿交換による理論的減少率 R' は以下の式により算出できる。すなわち

$$R' = \exp(-V/V_0)$$

ただし V : 交換血漿量, V_0 : 循環血漿量 となる。図1は硬化性胆管炎の患者に対する4回の血漿交換でのビリルビン濃度の推移を減少率 R の変化 (% remaining) として交換量ごとに見たものである。図の実線で概想されるように、同一患者では交換量あたりほぼ一定の傾きを持って対数関数的減少を示すことがわかるが、これは破線で示した先ほどの理論値 R' による値に比べると、常に一定の割合で効率が低下していることがわかる。この原因としては、血管外プールとのアルブミンの平衡化 (equilibration) によることと、血漿交換によりビリルビン結合のほとんど無いアルブミンが血管内に増加するため赤血球や血管内皮など他の細胞膜に結合していたビリルビンがこれと結合し血漿中に流入するためと考えられる。実際の血中内溶質の動態は図2のごとくに想定され、いく

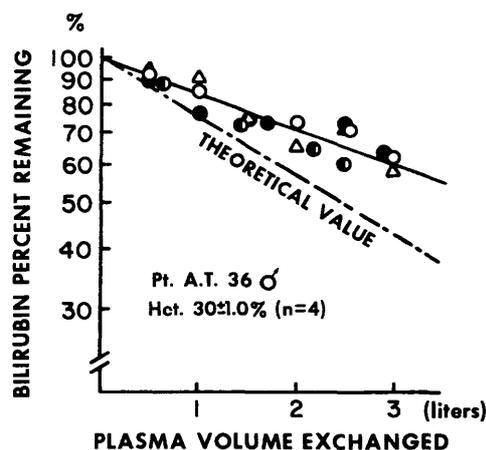


図1 1例の黄疸患者に対する血漿交換による置換液量ごとに見たビリルビン値の減少の推移と理論的減少曲線

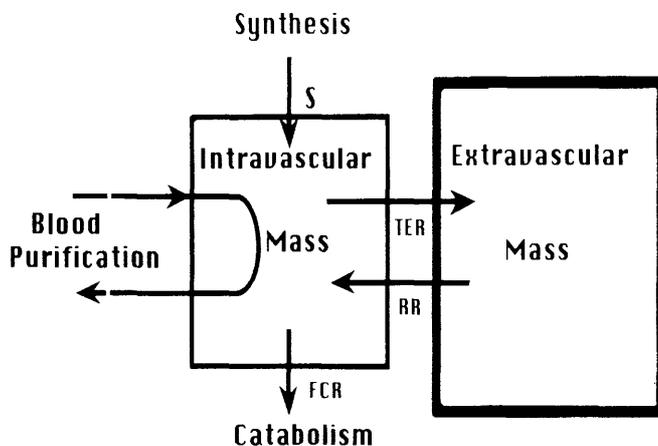


図2 血液浄化療法における血管内・外での該当溶質の移動の想定図

S: synthesis rate, FCR: fractional catabolism rate, TER: transcapillary escape rate, RR: returning rate.

つかの因子がその血管内濃度に影響をおよぼしていると考えられる。

以上のように血漿交換による血中ビリルビン値の減少率は single compartment theory は適用できないが、対数関数的に置換量と比例して低下することが推測される。そこで、置換量あたりの血中濃度の対数値の差で効果を評価することができる。すなわち血漿交換によるビリルビン値の減少効果 (reduction efficiency, RE) は図3のような式で算出される。これを実際に1人の黄疸患者で採血し計算すると、図4のようになる。同一患者では置換量にかかわらず、ビリルビンの減少効果は常に一定であることが実証された。このことより実際の減少率 R は以下の式で表されることになる。すなわち

$$R = \alpha \cdot \exp(-V/V_0)$$

REDUCTION EFFICIENCY OF PLASMA TREATMENT

$$RE = \frac{\log C_i - \log C_f}{V}$$

C_i: conc. of solute before treatment

C_f: conc. of solute after treatment

V: plasma volume treated

図3 治療前後の血中濃度より概算したアフェレシスによる血中内該当溶質の減少効果 reduction efficiency (RE) の算定式

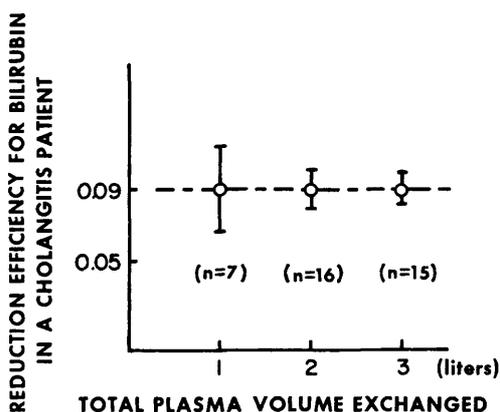
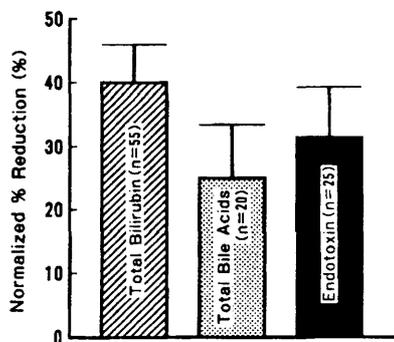


図4 1例の黄疸患者に対する血漿交換による交換量ごとにみた reduction efficiency 値の推移



Reduction efficiencies of total bilirubin, total bile acids, and endotoxin by plasma exchange

$$\text{Normalized \% Reduction} = \frac{1-R}{V/V_0} \times 100$$

R : C/Co. (C: post value, Co: pre value)
 V₀ : estimated circulating plasma volume
 V : exchanged plasma volume

図5 総ビリルビン、総胆汁酸、endotoxin の1循環血漿量置換あたりの減少率

ただし a : 各個体固有の 1 以下の定数となる。

先にも述べたが定数 a は個体差があるので、血漿交換による普遍化された減少率を概算するためには、経験的に複数の症例よりサンプリングしなければなら

ない。1 循環血漿量あたりの補正減少率 (normalized % reduction) は図 5 下段の式のごとくとなる。そして得られた結果であるが、平均除去率は図のごとくビリルビンで 39%、総胆汁酸 25% そしてエンドトキシンでは 32% であった²⁴⁾。以上より血漿交換で 1 plasma volume の置換を行うと、ビリルビンは平均して初期濃度の 4 割ほど下げることができることが示された。

血漿交換は血漿中の該当溶質を含め全ての物質を無差別に、しかも置換液中にそれが存在しない場合には 100% 除去するので、高分子量物質に限れば他のいかなる血液浄化療法でもこれ以上の効果はあげることができない。また R 値は負の指数関数として変動するので、最終的には置換血漿量が多いほどその効率は逆に低下することも忘れてはならない。

5.1.2 高ビリルビン血症に対する血漿交換の臨床的検討

ここで自験例をもとに、高ビリルビン血症に対する血漿交換療法の臨床的意義と限界についてまとめてみたい。

症例 (図 6) は外傷性肝破裂の 59 歳の男性で、2 度の開腹手術を受けている。術後 1 週より腎不全、肝不全となり血漿交換、血液透析、そして持続血液濾過を施行したが、意識は回復せず多臓器不全により死亡した。血漿交換の前後で血清ビリルビン値は鋸歯状の変化を示しており、治療翌日にはすぐ前値あるいはそれ以上の値に戻ってしまう。このように短時間で rebound が強く見られる症例ではアフェレシス療法は無効で、一般に予後不良のことが多い。

図 7 の症例は 28 歳の男性で先天性胆道閉鎖症で、幼児より葛西法による肝門空腸吻合術および数回のドレナージ手術を受けている。胆汁性肝硬変で end stage liver disease として肝移植の適応となった症例である。10 カ月間にわたり計 69 回の血漿交換を行ったが、最終的にドナーを得られず肝不全により死亡している。しかし経時的にみるとビリルビン値の推移は少なくとも 5 月と 8 月の 2 回谷の時期があり、特に 8 月には治療前値が 10 mg/dl 以下まで低下しており、一時期は病態の寛解のきざしが見られた症例であった。慢性肝不全時の高ビリルビン血症症例では、このように一時的ではあるが、ある程度の病態の軽快が期待できるものと考えられ延命効果が期待できると思われる。

次の症例は 63 歳の女性で、総胆管結石の手術例である。腹腔内出血に対する再開腹術後に意識混濁がお

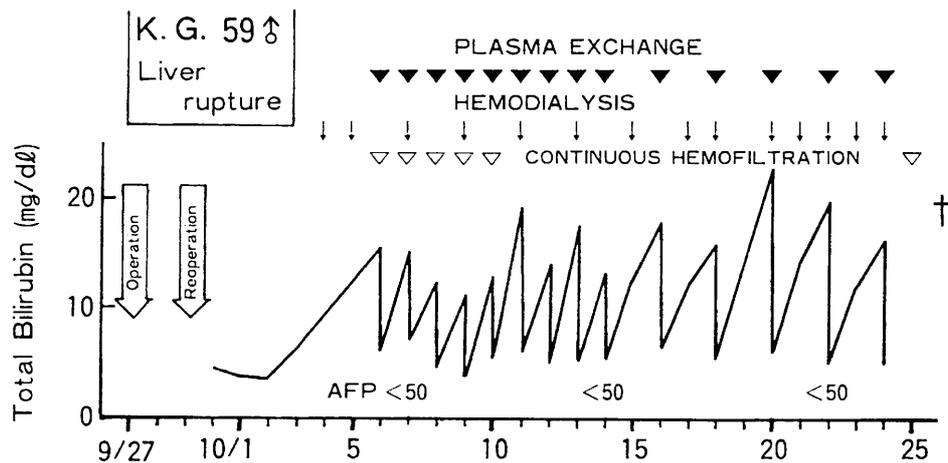


図6 外傷性肝破裂手術症例の臨床経過

Change of serum T-Bilirubin and s-GOT

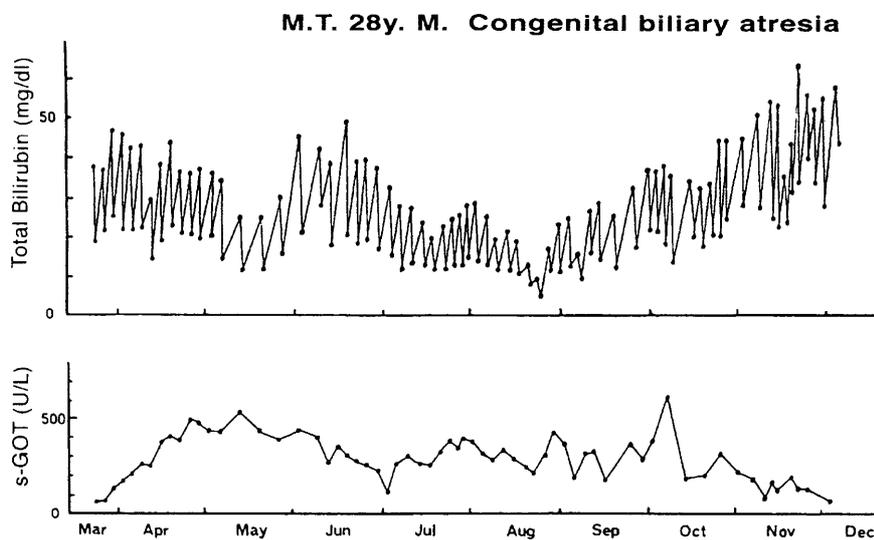


図7 先天性胆道閉鎖症例の末期肝硬変状態に対する血漿交換療法による総ビリルビン、s-GOTの経時的変化

こり術後肝不全となった。総計10回の血漿交換により意識は回復し、遅れて黄疸も消失し救命できた(図8)。このような急性肝不全救命例では、血漿交換により低下した血清ビリルビン値は比較的reboundが少ないことが特徴である。

図9は腹部大動脈瘤破裂に対する緊急手術後の腎不全、呼吸不全、肝不全そしてDICなど多臓器不全をきたした症例である。血液透析に加えて血漿交換を計15回施行した。経時的に見ると血清ビリルビン値のreboundは徐々に軽減してゆき肝不全より離脱できるかと思われたが、他の臓器不全は軽減せず上部消化管大量出血により死亡した。多臓器不全時には高ビリルビン血症に示されるような肝不全の治療の他に、DICなどに対する多面的な治療が必要であることを

痛感させられた一例であった。

最後に劇症肝炎救命例を図10に示す。症例は54歳男性で病因として薬剤性が示唆された一例である。3回の血漿交換によりすみやかに肝不全症状、DICによる凝固系の異常は改善している。しかしビリルビン値が正常化するまでにはなお3週間を要している。一般に劇症肝炎では急性の経過をとるため、ビリルビン値よりも凝固因子障害や脳症の程度を着目する方が病態の把握に役立つと思われる。今日劇症肝炎にはアフレス療法以外にウイルス学的な観点を含めて治療してゆくことが肝要と考えられる^{24,25)}のでその詳細は他著に譲りたい。

以上臨床例で血漿交換による血清ビリルビン値の変化とその臨床的転機について述べてきた。これらをま

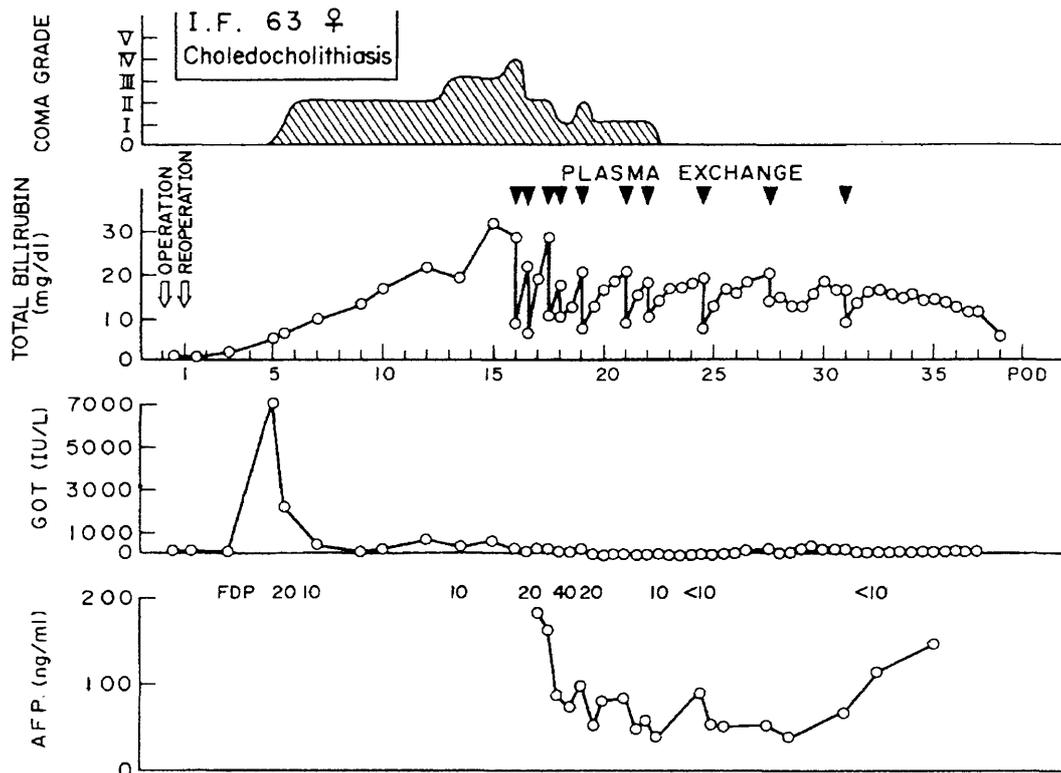


図8 総胆管結石症術後肝不全例に対する血漿交換療法とその臨床経過

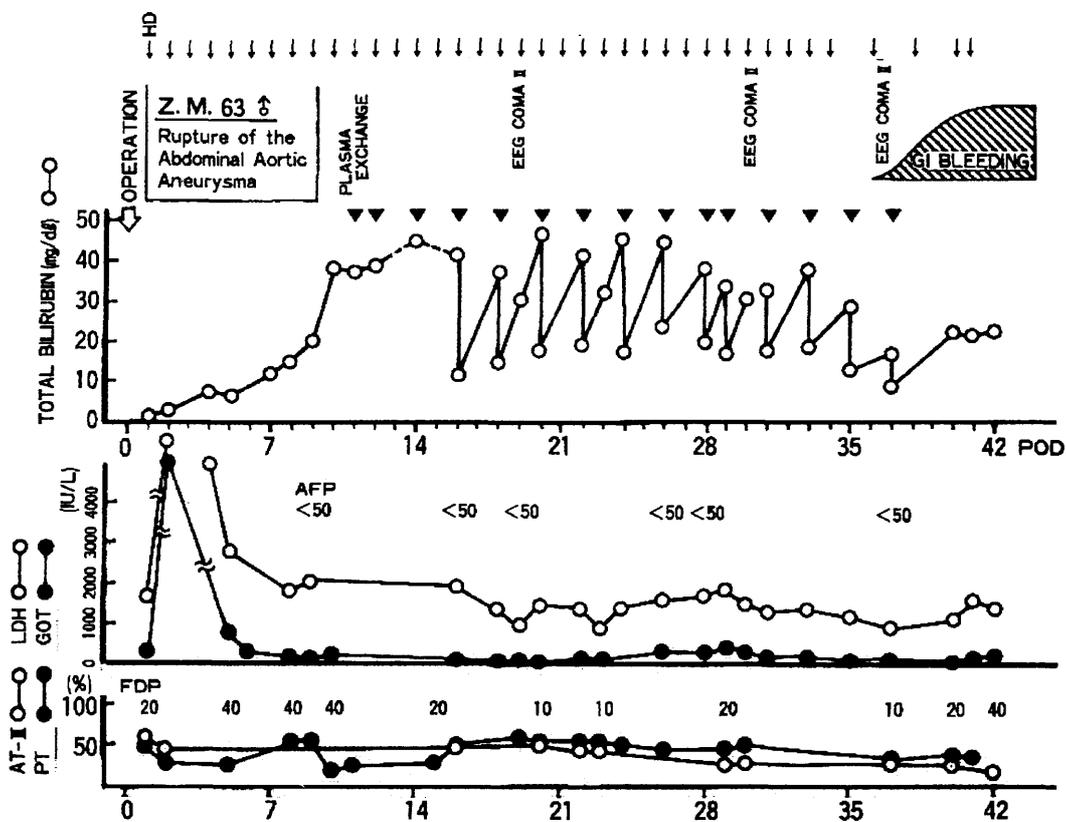


図9 腹部大動脈瘤破裂例術後肝不全の臨床経過

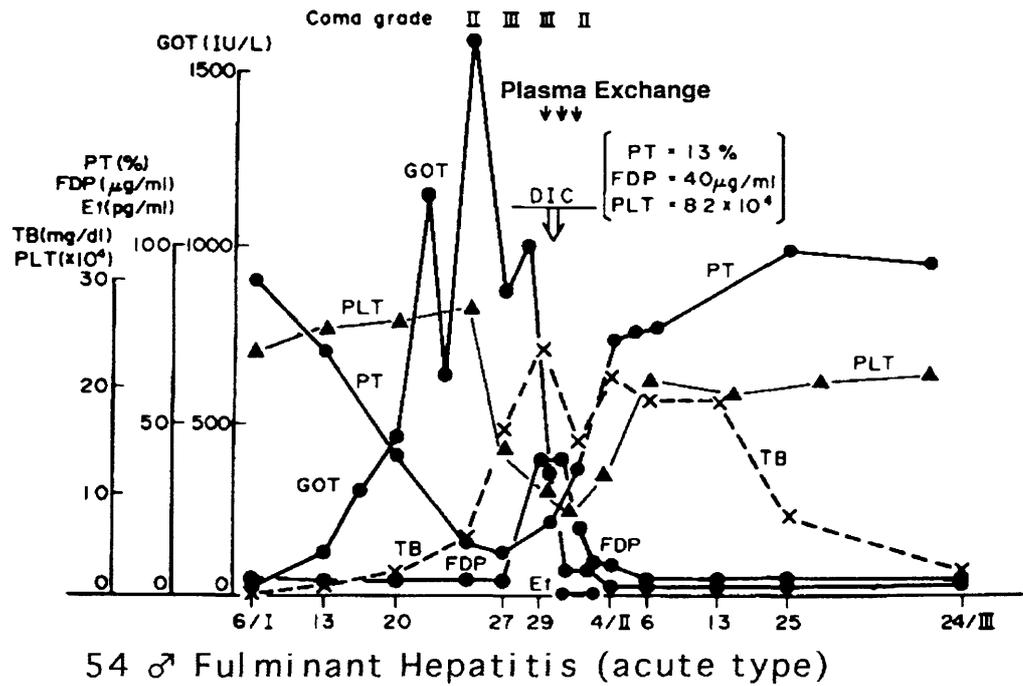


図10 劇症肝炎例に対する血漿交換療法とその臨床経過

とめると交換量あたりの減黄率, rebound の程度による予後の予測などがある程度可能であることを示した。ビリルビンは血管外プール内での分布が存外大きく, 現行の短時間の血漿交換のみでは浄化力が不十分なため rebound が生ずると考えられる。十分な減黄を計るためには血液持続濾過のような長時間にわたる血漿交換が必要かとも考えられる。しかしそれには莫大な量の凍結血漿やアルブミン製剤を必要とする。ビリルビン除去のみを臨床目標とするならば, 果たしてそのような治療が本当に妥当であるのか, また常に実行可能であるのかが大きな問題として残ると思われる。

5.2 吸着剤による高ビリルビン血症の治療

ビリルビンや胆汁酸などはアルブミン, リポ蛋白と結合しており陰イオン交換樹脂による血漿吸着 plasma adsorption により除去が可能である。しかし先にも述べたようにその効率は血漿交換を越えることはできない。吸着療法の長所は凍結血漿やアルブミン溶液を置換液として必要としないことである。以下に自験例での検討をまとめてみたい。使用した吸着剤はスチレンジビニルベンゼン共重合体を用いた BR-601 anion exchange resin (120 g dry weight/cartridge) である。本法は物理吸着であるので吸着効率は濃度依存性であり, 図 11 に示すごとく isotherm study では吸着量がビリルビン濃度に対して指数関数的な増加を示している。

BILIRUBIN SORPTION BY BR-601 CHOLANGITIS PATIENT PLASMA (37°C, 24 HR)

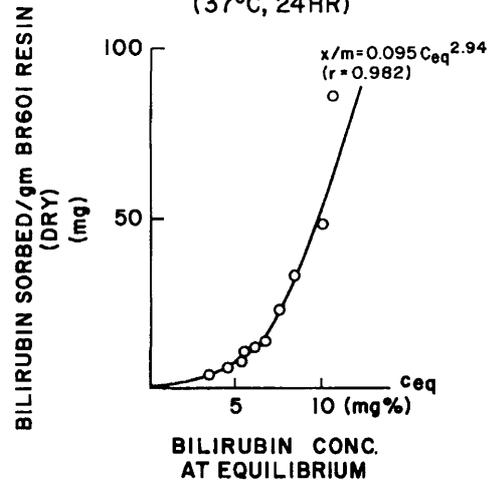


図11 BR-601の患者血漿をもちいた isotherm 曲線

さて吸着剤の効率を客観的に評価する方法として吸着率 removal rate を図 12 のごとく単位時間当たりの吸着量で表現すると以下の式となる。すなわち

$$\text{Removal rate} = Q_f \times (C_{in} - C_{out})$$

ただし, Q_f : 灌流血漿流量, C_{in} : 吸着筒入口の濃度, C_{out} : 吸着筒出口の濃度

となる。

このようにして吸着率を実際に黄疸患者で治療開始後 1 時間でサンプリングすると図 13 のごとくになる。

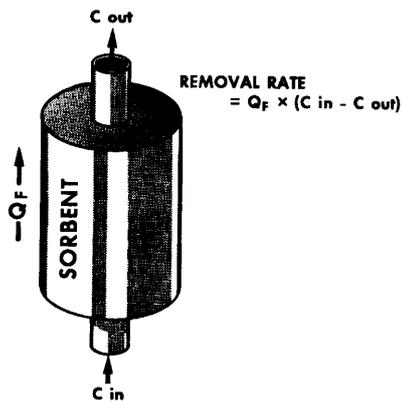


図 12 吸着効率の算出法

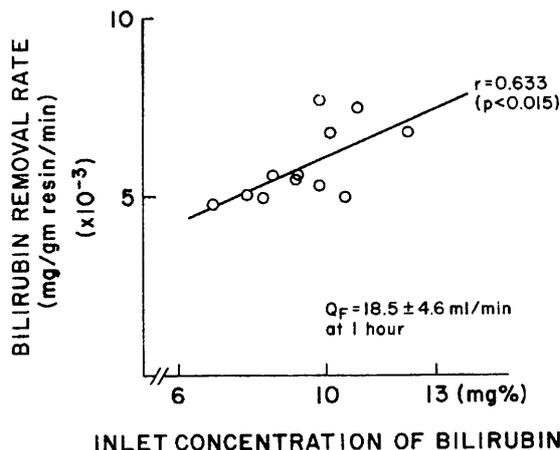


図 13 血漿吸着開始1時間でのカラム入口でのビリルビン濃度と吸着率の比較

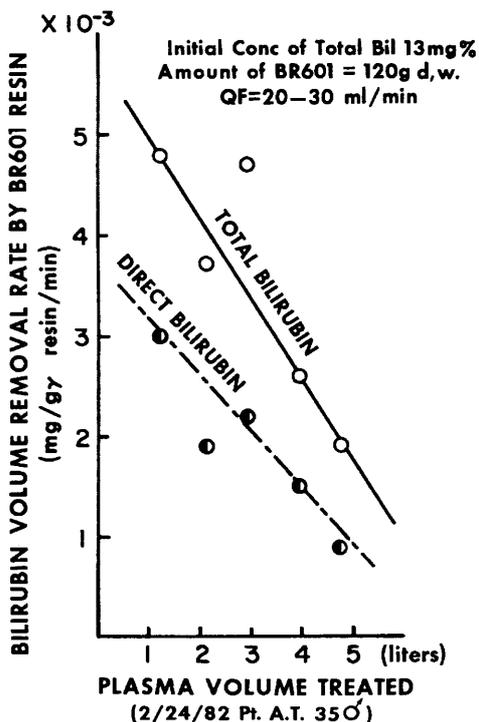


図 14 血漿処理量でみたビリルビン吸着率の変化

すなわち血漿濃度に依存して正の相関でビリルビンの吸着率は増加していることが確認された。また図 14 に示されるように、総血漿処理量に逆比例して吸着率は総ビリルビン、直接ビリルビンとも低下している。カラムの飽和ないし吸着効率の劣化が急速に進行することが示唆され、十分な効果をあげるためには複数ないし、より大容量のカラムが必要であると考えられた。

さらにビリルビンの初期濃度が異なる3人の患者で経時的に吸着効率を測定したものが図 15 である。図に示されるごとく吸着率はきわめて濃度依存性であり、特に初期濃度 2.9 mg/dl の患者では3時間でほとんどカラムの機能が消耗してしまうのに対し、初期濃度 49 mg/dl の患者では3時間でもなお初期濃度 10 mg/

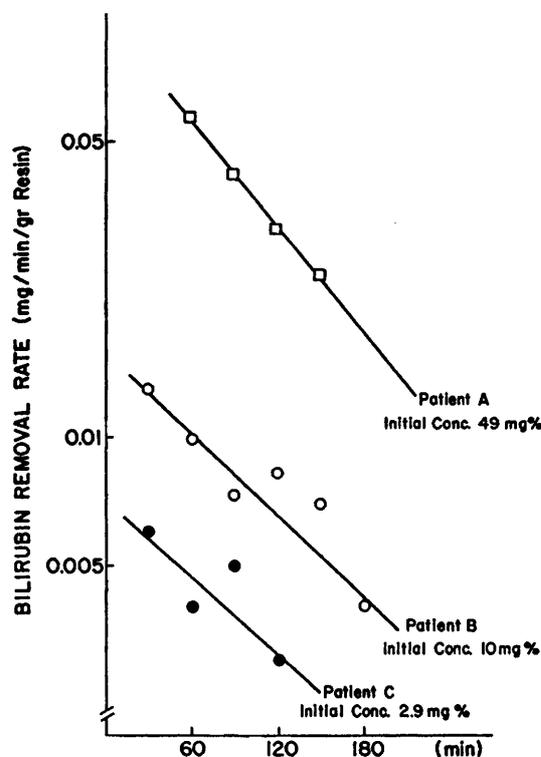
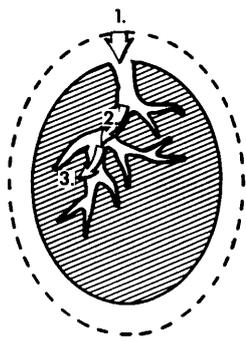


図 15 異なるビリルビン初期濃度の3症例でみた吸着率の経時的变化の比較

dl の患者の治療開始時の吸着率をうまわまっていることが示されている。以上の結果より、回路内でビリルビンのカラム入口濃度を上昇させるような、なんらかの血漿濃縮の方法があれば吸着率を高められることが示唆される。その具体的な手段については今後の研究開発を期待したい。

吸着剤による血中溶質の取り込みの過程を示したのが図 16 である。このうち2の溶質の細孔内拡散 (diffusion in pores of particle) は、その速度は一般

MECHANISMS OF SORBENT PARTICLE MASS TRANSFER



1. Diffusion through liquid film
2. Diffusion in pores of particle
3. Adsorption at interior surface

図 16 吸着剤粒子表面での該当溶質の吸着のメカニズムの想定図

MODE OF PLASMA SORPTION PROCEDURE

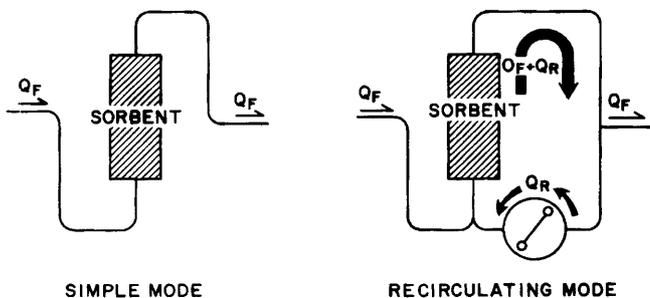


図 17 血漿吸着回路での再循環法の導入の一例

に該当溶質の質量の二乗に反比例するものであり、3の吸着粒子内表面での吸着 (adsorption at interior surface) は吸着剤自体の構造 (表面積の大きさ) に依存している。これらの二因子はあたえられている反応系では可変ではない。しかし1の莖膜抵抗 liquid film を減らして粒子までの拡散を高めてやることは技術的に可能である。カラム内流速を増加させれば liquid film の厚みはそれに反比例して減少し、溶質の粒子への拡散能は向上することが期待できる。

図 17 は血漿灌流回路を左の single pass から右の再循環回路 recirculation circuit に変えた場合の実質的な流速の増加効果を示したものである。血漿流速 20 ml/min でも 180 ml/min の再循環回路をもうければ灌流速度は 10 倍の 200 ml/min が可能である。

その臨床成績であるが、著者の方法では残念ながら single pass を明らかに凌駕するものではなかった²⁶⁾。その原因としては、カラム内に充填した resin 量が十分でなく recirculation の効果が現れる前にカラムが消耗してしまったか、あるいは高流量のためカラム内に channeling が生じてしまったことなどが考えられ

る。与えられたビリルビン濃度および resin volume に対する至適灌流速度の検討、そして高流量に耐えられる module の導入など基礎的検討課題が多いと考えられる。

以上吸着剤による高ビリルビン血症の治療効果についてその効率の面より検討をおこなってきた。著者の経験では、ビリルビンの除去の意義の可否は別として、陰イオン交換樹脂として用いた BR-601 はビリルビン除去能からみて未だ満足すべきものではなかった。結論としてはさらに強力な affinity をもった resin の開発そして至適な module および circuit の設計が望まれる。

6. ま と め

高ビリルビン血症について、その発症機序、ビリルビンの血中動態、毒性、さらには本症に対するアフェレシス療法の臨床的意義とその限界について述べてきた。最後に本症に対するアフェレシス療法は原因疾患の病態改善を目的とすべきであり、減黄はその結果により得られるものであることを改めて強調したい。

文 献

- 1) Jacobson J: Binding of bilirubin to human serum albumin. Determination of the dissociation constants. *FEBS Lett* **5**: 112-114, 1969
- 2) Takahashi M, Sugiyama S, Shumiya S, et al: Penetration of bilirubin into the brain in albumin-deficit and jaundiced rats (AJR) and Nagase analbuminemic rat (NAR). *J Biochem* **96**: 1705-1712, 1984
- 3) 伊藤 進, 大西鐘壽: 乳児期のビリルビン代謝とその異常。肝・胆・膵 **30**: 767-775, 1995
- 4) Tiribelli C, Lunazzi GC, Scottocasa GL: Biochemical and molecular aspects of the hepatic uptake of organic anions. *Biochim Biophys Acta* **1031**: 261-275, 1990
- 5) Wolkoff AW, Goresky CA, Sellin J, et al: Role of ligandin in transfer of bilirubin from plasma into liver. *Am J Physiol* **236**: E638-E648, 1979
- 6) Kitamura T, Jansen PML, Hardenbrook C, et al: Defensive ATP-dependent bile canalicular transport of organic anions in mutant (TR⁻) rats with conjugated hyper-bilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 3557-3561, 1990
- 7) Tiribelli C, Ostrow JD: New concepts in bilirubin and jaundice. Report of the third international bilirubin workshop, April 6-8, 1995, Trieste, Italy. *Hepatology* **24**: 1296-1311, 1996
- 8) Brodersen R: Prevention of kern icterus, based on recent progress in bilirubin chemistry. *Acta Paediatr Scand* **66**: 625-634, 1977
- 9) Jacobson C: Lysine residue 240 of human albumin is involved in high-affinity binding of bilirubin. *Biochem J* **171**: 453-459, 1978

- 10) 大西鐘壽, 山路和彦, 鬼頭秀行, 他: アルブミンとビリルビンの相互作用に及ぼす薬物の影響について. 周産期医学 **5**: 161-172, 1975
- 11) Odell GB, Cukier JO, Ostera EM, et al: The influence of fatty acids on the binding of bilirubin to albumin. *J Lab Clin Med* **89**: 295-307, 1977
- 12) Brodersen R: Free bilirubin in blood plasma of the newborn: Effects of albumin, fatty acids, pH, displacing drugs and phototherapy. In: Intensive care in the newborn, Stern L, Oh W, Früs-Hansen B (eds), Masson, New York, 1978, p. 331-345
- 13) MacDough AF: Bile pigments. Bilatrienes and 5,15-biladienes. In: The porphyrins, Dolphin D (ed), Academic Press, New York, 1978, p. 293-491
- 14) Gollan JL, Shmid R: Bilirubin update: Formation, transport, and metabolism. In: Progress in liver disease, Popper H, Schaffner F (eds), Grune & Stratton, New York, 1982, p. 261-283
- 15) Ostrow JD, Mukerjee P, Tiribelli C: Structure and binding of unconjugated bilirubin: relevance for physiological and pathophysiological function. *J Lipid Res* **35**: 1715-1737, 1994
- 16) Brodersen R, Früs-Hansen B, Stern L: Drug-induced displacement of bilirubin from albumin in the newborn. *Dev Pharmacol Ther* **6**: 217-229, 1983
- 17) Hansen TW: Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr* **6**: 309-316, 1996
- 18) Gopinathan V, Milner AD, Rice-Evans CA: Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* **2**: 197-200, 1994
- 19) Neuzil J, Stocker R: Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* **24**: 16712-16719, 1994
- 20) Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al: Temporary metabolic support by extracorporeal blood therapy for liver failure after surgery. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **34**: 266-269, 1988
- 21) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹吉雄, 他: SIRS 患者の一般管理. 消化器外科 **18**: 227-237, 1995
- 22) Palmer RH: Bile salts and liver. In: Progress in liver disease, Popper H, Schaffner F (eds), Grune & Stratton, New York, 1982, p. 221-242
- 23) Zieve L: Metabolic abnormalities in hepatic coma and potential toxins to be removed. In: Artificial liver support, Williams R, Murray-Lyon IM (eds), Pitman Medical Co., London, 1975, p. 11-26
- 24) Matsubara S, Okabe K, Ouchi K, et al: Continuous removal of middle molecules by hemofiltration in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* **18**: 1331-1338, 1990
- 25) 与芝 真: 劇症肝炎の治療. 医学と薬学 **25**: 1277-1284, 1991
- 26) Matsubara S, Abe Y, Blasutig E, et al: Treatment for cholestatic liver disease (CLD): Plasma sorption and filtration for improved bilirubin removal. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **29**: 693-697, 1983