

総説

原発性マクログロブリン血症，多発性骨髄腫をはじめとする paraprotein 血症に対する治療的ヘムアフェリシス

上 田 恭 典

倉敷中央病院 内科 血液治療センター

Therapeutic Haemapheresis for the Treatment of Primary Macroglobulinemia, Multiple Myeloma and Other Paraproteinemias

Yasunori Ueda

Department of Internal Medicine and Transfusion and Haemapheresis Center, Kurashiki Central Hospital

Summary Therapeutic haemapheresis, especially therapeutic plasmapheresis has been widely applied for the treatment of primary macroglobulinemia, multiple myeloma and other paraproteinemias because pathogenesis and pathogenic substances are well understood, and these substances are removable by haemapheresis. In the case of treatment for abnormalities associated with primary macroglobulinemia, multiple myeloma and light chain disease, simple plasma exchange is recommended because the quantity of paraproteins is too large to perform effective plasmapheresis by selective removal. As far as hepatic function is not severely impaired, it is not necessary to use fresh frozen plasma as a replacement fluid. If the concentration of the pathogenic paraprotein is low, selective plasmapheresis is recommended. Some plasma cell dyscrasias, for example Crow-Fukase syndrome, show characteristic symptoms and a high plasma concentration of cytokines in these diseases is candidate for causative agents of clinical manifestations. Some authors reported effective haemapheresis against these diseases. It is important to investigate the efficacy of therapeutic haemapheresis for the treatment of plasma cell dyscrasias with accelerated cytokine concentration.

Key words: plasmapheresis, primary macroglobulinemia, multiple myeloma, paraproteinemia, plasma cell dyscrasia

1. はじめに

治療的ヘムアフェリシス (Therapeutic haemapheresis 以下 TxHA) 特に治療的プラズマフェリシス (Therapeutic plasmapheresis 以下 TxPA) の最も早期の治療対象になったのは，単クローン性高免疫グロブリン血症であった¹⁾。本稿では，その代表的な疾患である，原発性マクログロブリン血症と多発性骨髄腫について TxHA との関連から検討を加え，ついで，いわゆる細網内皮系の細胞が産生するこれら以外の paraprotein 血症に対する TxHA についても述べる。

2. 疾患概念

2.1 原発性マクログロブリン血症

原発性マクログロブリン血症 (Primary macro-

globulinemia 以下 PM) は，IgM の単クローン性増加を特徴とする疾患である²⁾。B 細胞性慢性リンパ性白血病や B 細胞性悪性リンパ腫では，しばしば血漿中に少量の IgM 性の単クローン性蛋白 (以下 M 蛋白) を認めるが，PM も多くは，低悪性度 B リンパ腫の範疇に含まれる疾患と考えられ，組織像では，B リンパ球～形質細胞までの様々な分化度の腫瘍細胞が認められることが多い³⁾。悪性リンパ腫は現在，放射線化学療法によって最も治療可能な腫瘍の一つであるが，骨髄にまで進展した低悪性度リンパ腫は，進行は緩慢な場合も多い反面，同種造血幹細胞移植以外では完治は極めて困難と考えられている。高齢者が多いこと，IgM は高粘稠症候群を生じやすいこともあり，IgM 性 M 蛋白の増加に関連した合併症のコントロールが，患者の QOL を保つために非常に重要である。病態によっては，原疾患の薬物治療は積極的に行なわ

ず、TxHA のみにて経過観察を行なう場合も多い。

2.2 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma 以下 MM) は、B リンパ球系の最終段階の細胞である形質細胞の腫瘍である⁴⁾。多くは、単クローン性に IgG, IgA, Bence Jones 蛋白等を産生する。一方 M 蛋白血症を示す症例のうち、最終的に MM と診断されるものはその一部であり、当初は、良性 (Benign monoclonal gammopathy) 若しくは、病的意義不明 (Monoclonal gammopathy undetermined significance) として経過観察される症例も多い。当然、TxHA の目的は、M 蛋白の除去が中心となるが、M 蛋白の除去を考慮すべき状態の MM 症例の大部分は、抗腫瘍療法を考慮すべき状態にあるため、MM に対する TxHA は、一時的な補助療法の範疇をでない。また、アミロイドーシス等により全身的な臓器障害を合併した患者が多いのも、特徴である。

3. PM, MM における TxHA の対象

3.1 過粘稠症候群

血液粘度は、血管内で血流を生じさせまいとする力と考えられるが⁵⁾、通常の状態では、主に赤血球と血漿蛋白の影響を受ける⁶⁾。M 蛋白の上昇に伴う過粘稠症候群 (Hyperviscosity syndrome 以下 HVS) の主な症状は、組織の虚血、循環血液量の上昇と、出血傾向を中心とする止血系の異常によるものである。止血系の異常については、他の要素も関連するので、別に記載する。HVS による症状については、表 1 に記載した。当然これらの症状に対しては、即効性のある治療として PA が有効である。

PM 時に増加する単クローン性 IgM は、分子量約 90 万 dalton と大きく、5 量体として特徴ある形態をしているため、HVS を生じやすい。MM では IgA は 2 量体をとることが多く、凝集して polymer 化しやすいため、HVS を生じやすい。IgG 3 も血漿中で複合体を作りやすいため HVS を生じる可能性がある。血液粘度は赤血球も大きい影響を与える。腫瘍細胞の骨髄への浸潤による造血障害と、浸透圧上昇にともなう循環血漿量増加の影響で生じる貧血は血液粘度を下げるが、高 M 蛋白血症による連鎖形成は粘度を上昇させる。

3.2 止血系の異常

3.2.1 出血傾向

PM や MM に合併する止血系の異常には、血漿中

表 1 過粘稠症候群による臨床症状

主訴：全身倦怠，食欲不振
眼底：網膜静脈のソーセージ様怒張
出血，浸出性変化
視力障害
神経系：頭痛，ふらつき，眩暈，意識障害，昏睡
痙攣，出血
聴力障害，末梢神経障害
脊髄不全
筋障害
循環系：循環血漿量増加
心不全
レイノー現象
皮膚：網状皮斑，皮膚潰瘍

表 2 TxPA によって治療可能な，M 蛋白血症による止血系異常

出血傾向
後天性フォンウィルブラント病
—Ⅷ因子フォンウィルブラント因子複合体の消失促進
血小板機能異常—血小板凝集能低下
フィブリン形成異常
—フィブリノーゲンよりフィブリン形成異常
Ⅷ因子活性低下—Ⅷ因子アンチコアグラントの形成
血栓傾向
Lupus Anticoagulant
Hyperviscosity syndromes

の M 蛋白に関連するものとそうでないものがある⁶⁾。後者の代表的なものとしてはアミロイドーシスに関連したものがある。アミロイドーシスに関連した組織学的変化や、ネフローゼによる凝固因子の喪失、第 IX 因子や第 X 因子が吸着されることによる出血傾向が認められることがあり、消化管の生検後の止血困難等をしばしばもたらす⁶⁾。

前者としては、血小板機能異常、後天性フォンウィルブラント病、第Ⅷ因子低下症、フィブリン形成異常症等がある⁶⁾。これらはそれぞれ M 蛋白が、特異的、非特異的に作用して異常を呈するものであり、原疾患の治療とともに、PA が有効な治療手段となる (表 2)。

3.2.2 血栓傾向

先に述べたように、過粘稠症候群は基本的には、血栓を生じる方向に働く。PM や MM 特に前者はしばしば免疫異常を伴うが、ループスアンチコアグラント等による血栓傾向を生じることもある⁶⁾。これらには、PA が有効である (表 2)。この他、しばしば合併する高カルシウム血症も血栓傾向を生じさせる可能性がある。

3.3 その他の適応

PM や MM は、他の血液腫瘍に比して高齢者での

表3 多発性骨髄腫と原発性マクログロブリン血症における TxHA の比較

	MM	PM
対象	主にIgG (MW 16 万) IgA (MW 16~39 万)	IgM (MW 90 万)
血管内分布	約 80 %	約 40 %
血液粘度上昇	強くない(IgA IgG ₃ は強い)	強い
方法	Plasma exchange が主体	
置換液	主に低分子デキストラン+ アルブミン製剤	低分子デキストラン単独も可
抗凝固剤	FUT (0.003~0.006 mg/ml) ACD-A (高カルシウム血症時には避ける) Heparin (出血傾向出現時は避ける)	
処理量	血漿 1~1.15 Plasma Volume	
効果	一過性	比較的持続する
治療の位置	薬物治療と併用 救急療法	単独使用も行なわれる 維持療法としても可

発症が多いとともに、長期間の M 蛋白血症の持続により、アミロイドーシスや骨髄腫腎を代表とする臓器障害が併存しやすい。最近盛んに行なわれている、MM に対する自家末梢血造血前駆細胞移植においても、他の造血器腫瘍に比して、合併症が生じやすいことが知られている。PM や MM は、一般的には経過も長い疾患である反面、化学療法が著効を呈することは少ない。しかし MM に関しては、labelling index⁷⁾の高い症例で、最近しばしば行なわれる VAD⁸⁾等の治療に非常に感受性の高い例が存在する。我々は、acute tumor-lysis syndrome⁹⁾ (ATLS) を生じる可能性のある、腫瘍量や M 蛋白量の大きい例の化学療法開始前や ATLS 発症時に、PA 施行が有用であった例を経験している。また、著者は感染症を契機に、急速に腎機能が増悪した症例でも腎不全の進行の阻止に、TxPA による M 蛋白の除去が有効であった例を経験している。このような例では、ある種の free の light chain (Bence Jones 蛋白) が尿細管障害を起こすことが知られており⁴⁾、更に ATLS では、腫瘍崩壊産物や尿酸が障害を強めていると思われる¹⁰⁾。その他、心臓カテーテル検査等、造影剤を大量に使用する場合に、あらかじめ、M 蛋白を PA によって除去し、腎臓への負荷を軽減させているが、最近、造影剤使用と MM 患者の腎不全とは、あまり関係はないとの報告もあり¹¹⁾さらに検討を要する課題である。

paraprotein 血症による臓器障害をもたらす最も重要な合併症であるアミロイドーシスの予防、進行の防止に対する TxPA の効果については、今後の検討課題である。

4. 方 法

PM, MM に対する PA の目的は、いうまでもなく、増加した M 蛋白の除去であり、TxPA の条件の設定は計画を立てやすい。ただし、除去すべき蛋白の量が極めて多いため、実際の施行にあたっては注意すべき点も多い。PM と MM では若干異なるため、留意が必要である。

4.1 血球血漿分離

遠心式血液成分分離装置でも、血球血漿分離膜でも可能である。当然前者の方が、脱血流量は少なくてすむ。ただし、膜を利用する際には、特に抗凝固剤としてヘパリンを使用する際には、目詰まりを生じる可能性があるため十分留意が必要である。遠心装置でも、回路内の凝血塊除去のためのメッシュ等で目詰まりが生じることがある。

4.2 血漿処理

除去すべき有害物質である、単クローン性免疫グロブリンの分子量、性質も判明しており、選択的有害物質除去のモデルと考えられるが、現実には、除去すべき免疫グロブリンの量が大量すぎて選択的除去は一般的に有用ではない。例えば、血漿分画膜を用いた、いわゆる 2 次膜処理では、一般的には特に IgM の場合には、ほぼ選択的除去が可能であるが¹²⁾、PM や MM で TxPA を行なう場合には、早期に 2 次膜の Trans membrane pressure (TMP) の上昇を生じるため、それを防止するためには、大量のドレナージ (partial discard) や新しい 2 次膜との交換が必要となり有効性を発揮できない。血漿吸着でも、カラムの容量との関係で、有効な吸着は困難と思われる。

cryofiltration¹³⁾ や Salt aminoacid coprecipitation¹⁴⁾ でも同様のことが想定される。以上より、単純な血漿交換 (Plasma exchange PEx) が最も簡便かつ有効で安全な手技と思われる¹⁵⁾。

4.3 置 換 液

置換液としては、特に、止血系諸因子の合成能の低下がない限り、新鮮凍結血漿 (Fresh frozen plasma, FFP) を用いる必要はない。特に、PM では、膠質浸透圧の維持が容易であること、PEx の頻度が多くないことより、低分子デキストランであるサヴィオゾール単独で施行可能であるとの報告がある¹⁶⁾。我々も、加熱処理血漿蛋白製剤 (5% Human serum albumin-HSA や、Plasma protein fraction-PPF) とサヴィオゾールの併用にて実施している。この際には、PEx の前半にサヴィオゾール、後半に 5%HSA、PPF を用いて、終了時のアルブミン濃度が、低下しすぎないように配慮している。このように、FFP を用いない場合、頻回に TxPA を繰り返していると次第に過凝固になる例が多いので注意を要する¹⁷⁾。

4.4 処 理 量

IgM は約 80% が血管内に存在する¹⁸⁾ ので、1 回の PEx の効果は大きい。IgG や IgA は、約 40% が血管内に存在するので、血管外からの移動を考慮する必要がある。血液粘度は、M 蛋白濃度が高まるにしたがって、急峻に増加する¹⁹⁾。したがって、TxPA 初期には、処理量に比して、血液粘度の低下は大きい¹⁹⁾。M 蛋白血症に関連した様々の異常の改善を目的とする場合には、他の TxPA と同じ様に、循環血漿量の 1~1.5 倍=1~1.5 Plasma volume (PV) の置換が望ましいと思われる^{20,21)}。

4.5 抗 凝 固 剤

遠心分離を用いる際には、一般的に ACD-A 液を用いる。我々は、血流に対して 13 対 1 で添加している。しかし高 Ca 血症を呈する場合には、抗凝固が十分行なわれているか注意が必要である。先に述べたように PM、MM において TxHA を行なう必要がある場合は、出血傾向が問題となる場合が多いので、そのような際には、nafamostat mesilate (Futhan[®]) を使用する場合が多い。遠心分離でも、膜分離でも脱血流量に対して 0.003~0.006 mg/ml の濃度で添加し使用する²²⁾。ヘパリンや低分子ヘパリンは出血傾向が顕著でない例では抗凝固剤として使用可能である。

5. 治 療 計 画

5.1 PM

PM の場合、先にも述べたように、1 回の TxPA での IgM の除去効果は高い。原疾患の治療よりむしろ M 蛋白の除去が、治療の主体となることも多いと考えられるが、TxPA と TxPA の間隔が 2~4 週間より短くなる場合は、長期的に TxPA 主体の治療は困難と思われる。副腎皮質ステロイド剤や、化学療法による腫瘍量の減少を積極的に試みる必要がある。

5.2 MM

MM の場合には、あくまでも治療開始初期の応急的な処置と考えるべきであり、目的が達成されるまで PEx を繰り返し行なうとともに、化学療法による積極的な治療を試みて、原疾患の病状の改善を計るべきである。血管外分布の多さを考えると、1 回処理量は抑えて、頻回に行なう方が、除去効率は高まる。

6. 効 果

先に述べたように、HVS については比較的少量の処理が行なわれた時点で著明に改善する¹⁹⁾。その他の出血傾向等についても、明らかな改善が認められることが多い。ATLS、感染症による腎機能悪化時等についても有効と思われる。造影剤使用時については症例の集積が必要である。

PM、MM に対する TxHA について、表 3 に示した。

7. その他の paraprotein 血症に 対する TxHA

7.1 κ -light chain 病

分泌された単クローン性の κ -light chain が、凝集を起こし IgM 以上の大きさになり、HVS を起こすことがある²³⁾。TxPA の適応となる。

7.2 クリオグロブリン血症²⁴⁾

体温以下に血漿の温度が低下した場合に、可逆性の沈澱を生じるクリオグロブリン血症は、血管炎、腎障害、循環不全等の症状が出現することがある。MM や PM 等にもなう M 蛋白によるものや、多クローン性 IgG を抗原として認識する、単クローン若しくは、多クローンの IgM を主体とした、免疫グロブリン-抗免疫グロブリン免疫複合体によるものがあり、薬物療法が十分有効でない場合に、症状の改善に、TxPA が有効な場合がある²⁴⁾。クリオグロブリンの

発生する温度は症例によって違うので、*in vitro* で確認するとともに、必要に応じて回路の warmer 等による保温を考える²¹⁾。二重濾過²⁵⁾ (Double filtration plasmapheresis) や遠心濾過²⁶⁾ (Post Centrifugal Plasmapheresis) といった血漿分画膜による選択的除去や、cryofiltration²⁷⁾ も有効である。いったん体外に取りだした血漿を冷却して、クリオグロブリンを除去し残りを置換液として用いる方法²⁸⁾ も可能である。

7.3 寒冷凝集素症²⁹⁾

寒冷状態で増悪する慢性溶血性貧血を特徴とする。寒冷凝集素症には、原発性のものと、PM、MM や他の B 細胞系の血液腫瘍、マイコプラズマ感染に続発する二次性のものがあるが、多くは IgM κ の M 蛋白で、I/i 抗原に対する抗体としての機能を持つ。保温に注意しながら、IgM 成分の選択的除去も可能であるが、長期間の改善を得るためには、免疫抑制剤の併用を必要とする³⁰⁾。低体温を必要とする開心術の前に TxPA によって、寒冷凝集素を除去して手術を無事行なったとの報告もある³¹⁾。

7.4 Crow-Fukase Syndrome 若しくは POEMS^{32,33)}

M 蛋白と多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、色素沈着、浮腫等を合併する病態であり、IL-2、IL-6、TNF α 、VEGF (vascular endothelial growth factor)³⁴⁾ 等の cytokine の高値が報告されているが、TxPA が有効であったとの報告がある³⁵⁾。

7.5 IPL (Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia)³⁶⁾

IPL と全身型の Castleman 病³⁷⁾ は共通点の多い疾患と考えられており、多クローン性の高ガンマグロブリン血症を特徴とし、HVS、神経系を含む臓器障害、アミロイドーシス、免疫異常等を生じることもあり、IL-6 が高値であることや、ある種のウィルス感染との関連³⁸⁾ が指摘されている。HVS や、全身状態の悪化にともなう腎障害の進行期等に、TxPA が有効であった例を経験している。

7.6 アミロイドーシス

アミロイドーシス自体に関する TxHA の効果については不明である。その進展を防止する可能性につき検討が必要と思われる。

8. 結 語

表 4、5 に TxHA の対象と目的を挙げた。本論文

表 4 TxHA の対象となる paraprotein 血症

原発性マクログロブリン血症
多発性骨髄腫
クリオグロブリン血症
寒冷凝集素症
IPL ^{a)} (multicentric Castleman 病)
Crow-Fukase 症候群 (POEMS)

^{a)}Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia.

表 5 Plasma cell dyscrasia に対する TxPA の目的

血液粘度上昇の改善
出血傾向の改善
臓器障害性 paraprotein の除去
腎機能の急性増悪の予防と治療
Acute tumor-lysis syndrome の予防と治療
高 cytokine 血症をとともなう諸症状の改善?

では、PM をはじめとしていわゆる細網内皮系の産生する様々の paraprotein 血症に対する TxHA、中でも TxPA について述べたが、これらの疾患の多くは除去すべき物質とそれによって生じている病態、TxPA によって期待される効果について明確に示すことが可能であり、TxHA を用いた治療の治療戦略を組み立てる上での良いモデルと考えられる。特に単に分子量や形状にとどまらず、血中濃度が非常に高いものからごく微量のものまであり、一方で、低温では凝集したり沈澱するもの等様々の特別な性質を持っているものが存在することを考慮しながら、至適の方法を立案する必要がある。また、Crow-Fukase 症候群に代表されるように、一種の functioning tumor と考えられる病態も時に併存しており、これらに対しての TxHA の有効性に関する検討が今後必要である。

文 献

- 1) Adams WS, Bland WH, Bassett SH: A method of human plasmapheresis. *Proc Soc Exp Biol Med* **80**: 377, 1952
- 2) Forester J: Waldenström Macroglobulinemia. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, 2681-2692
- 3) Jandi JH: Multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. In: *Blood: pathophysiology*, Blackwell, Boston, 1991, 349-370
- 4) Forester J, Paraskevas F: Multiple myeloma. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, 2631-2680
- 5) Forester J: Plasma cell dyscrasias: general considerations. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, 2612-2630
- 6) Glaspy JA: Hemostatic abnormalities in multiple

- myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* **6**: 1301-1314, 1992
- 7) Bergsagel DE: The role of chemotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Bailliere's Clin Hematol* **8**: 783-794, 1995
 - 8) Alexanian R, Barlogie B, Tucker S: VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* **33**: 86-89, 1990
 - 9) Arrambide K, Toto RD: Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* **13**: 273-280, 1993
 - 10) Arrowsmith ER, Greer JP, Macon WR: Complications of hematopoietic neoplasms. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, 2033-2075
 - 11) Cornelius S, MacCarthy MD, Joshua A, Becker MD: Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* **183**: 519-521, 1992
 - 12) 峰島三千男: 血漿分画分離の性能. 阿岸鉄三編, 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 第1版, 1996, 49-54
 - 13) 河村明夫: 冷却濾過. 阿岸鉄三編, 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 第1版, 1996, 33-39
 - 14) 斎藤 明: 塩析分画. 阿岸鉄三編, 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 第1版, 1996, 43-46
 - 15) Hoffkes H-G, Heemann UW, Teshendorf Ch, et al: Hyperviscosity syndrome: efficacy comparison of plasma separation and cascade filtration in patients with immunocytoma of Wardenstrom's type. *Clin Nephrol* **43**: 335-338, 1995
 - 16) Fujii H: Plasma exchange using Dextran 40-electrolyte solution as the sole replacement fluid in malignant paraproteinemia. *Transfusion* **28**: 42-45, 1988
 - 17) Rao AK, Schnider B, Beckett C, et al: The hemostatic system in children undergoing intensive plasma exchange. *J Pediatr* **100**: 69-75, 1982
 - 18) Fahey JL, et al: Serum hyperviscosity syndrome. *JAMA* **192**: 464, 1965
 - 19) Bloch KJ, Maki DG: Hyperviscosity syndromes associated with immunoglobulin abnormalities. *Semin Hematol* **10**: 113, 1973
 - 20) 上田恭典, 伊藤和彦: 多発性骨髄腫. 阿岸鉄三編, 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 第1版, 1996, 211-214
 - 21) 上田恭典, 伊藤和彦: 原発性マクログロブリン血症. 阿岸鉄三編, 血漿浄化療法, 医学書院, 東京, 第1版, 1996, 214-216
 - 22) 上田恭典: 血液疾患における血液浄化療法. *臨床看護* **23**: 1847-1852, 1997
 - 23) Carter PW, Cohen HJ, Crawford J: Hyperviscosity syndrome in association with kappa light chain myeloma. *Am J Med* **86**: 591-595, 1989
 - 24) Forester J: Cryoglobulins and cryoglobulinemia. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 2725-2737, 1999
 - 25) Agishi T, Kaneko I, Hasuo Y, et al: Double filtration plasmapheresis. *Trans Am Artif Intern Organs* **26**: 406-409, 1980
 - 26) Ueda Y, Ueda M, Yagiri Y, et al: A new plasmapheresis system combined with centrifugal cell separator and plasma filter: Post centrifugal plasmapheresis. Nose Y, Kjellstrand C, Ivanovich P (eds), *Progress in Artificial Organs—1985*. ISAO Press, Cleveland, 931-936, 1985
 - 27) 堀内 孝, ほか: 大孔径膜を用いた血漿冷却濾過によるクリオグロブリンの選択的除去. *人工臓器* **18**: 1410, 1989
 - 28) 大戸 齊, 他: クリオグロブリン血漿除去自己血漿を用いて血漿交換を施行したクリオグロブリン血症の2症例について. *日輸血会誌* **28**: 495, 1982
 - 29) Thomas AT: Autoimmune hemolytic anemia. *Wintrobe's Textbook of hematology*, Lee GR, Forester J, Lukens J, et al (eds), 10th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1233-1263, 1999
 - 30) Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA: Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Semin Hematol* **28**: 66-77, 1991
 - 31) Zoppi M, Oppliger R, Althaus U, et al: Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. *Infusiontherapie und Transfusionsmittel* **20**: 19-22, 1993
 - 32) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al: The Crow-Fukase syndrome A study of 102 cases in Japan. *Neurology* **34**: 712-720, 1984
 - 33) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy organomegaly, endocrinopathy, M proteinemia and skin change. *Medicine* **59**: 311-322, 1980
 - 34) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* **347**: 702, 1996
 - 35) Asdo S, Kaneko Y, Higuchi M, et al: Crow-Fukase syndromes—immunoadsorption plasmapheresis effectively lowers elevated interleukin 6 concentration. *Nephrol Dial Transplant* **14**: 419-422, 1999
 - 36) 森 茂郎, 他: 著しい多クローン性高免疫グロブリン血症と全身リンパ節の形質細胞増生を呈する症候群—形質細胞型 Castleman リンパ腫との異同—*日網内誌* **20**(補): 85-94, 1980
 - 37) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H: Multicentric anbiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* **16**: 162-172, 1985
 - 38) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in multicentric Castleman's disease. *Blood* **86**: 1276-1280, 1995