

総 説

免疫性神経疾患に対するアフェレシス

高 昌 星

信州大学医学部第三内科

Therapeutic Apheresis in Neuroimmunological Disorders

Shosei Koh (Chang-Sung Koh)

Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

Summary Therapeutic apheresis has been applied in neuroimmunological disorders, such as multiple sclerosis (MS), Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and myasthenia gravis (MG). However, the mechanism of therapeutic apheresis has not been clarified yet, although the effectiveness of therapeutic apheresis has been well established in the neuroimmunological disorders. There are increasing evidences that plasmapheresis is involved not only in humoral immunity but also in cellular immune responses. Plasmapheresis clearly removes pathogenetic factors, such as autoantibody, inflammatory cytokines and/or chemical mediators, and complements. Furthermore, plasmapheresis may induce favorable suppressor immune responses, changing pattern of producing cytokines. Recently we and other investigators reported that plasmapheresis suppresses Th 1 immune responses and enhances Th 2 immune responses. These facts suggest that therapeutic plasmapheresis may affect not only humoral immune responses but also cellular immune responses, modulate immune responses, and thus induce favorable suppressor immune responses.

Key words : therapeutic apheresis, plasmapheresis, neuroimmunological disorders, Th 1/Th 2

1. はじめに

病因となる血液中の有害な物質を除去するアフェレシス（血液浄化療法：therapeutic apheresis）は、最近体外免疫調節法として認識されるようになり、多くの免疫性疾患に適応が拡大されつつある。アフェレシスの一つである血漿吸着療法（plasmapheresis：PP）はすでに定着、確立された治療法として現在多くの疾患に適応施行されており、その半分以上は神経疾患であり、特に脱髄性神経疾患をはじめとした免疫性神経疾患に多く用いられている¹⁻⁹⁾。神経疾患患者にアフェレシスが有効であるとはじめて報告されたのは1978年のBrettleら⁷⁾によるGuillain-Barré症候群（GBS）であり、以来GBSはもとより、Miller-Fisher症候群、慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーなどの末梢神経性脱髄疾患の他、中枢神経性脱髄疾患である多発性硬化症、さらには重症筋無力症、多発筋炎/皮膚筋炎など多くの神経疾患にその適応が拡大されてきている（表1）。これらの疾患は、ともにその病因に自己免疫が関与し、液性あるいは細胞性免疫機序が重要な役割を担っていることが推察されている。

これらの疾患には従来、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤、免疫グロブリン大量静注療法などが用いられてきたが、近年、本邦でも血漿交換療法や血漿吸着療法などのアフェレシスが次第に普及してきており、特に血漿吸着療法では世界をリードしている。

2. アフェレシスの概念と実施方法

アフェレシス（血液浄化療法：therapeutic apheresis）とは、患者血液中の病因に關与する有害物質を除去する治療法であり、そのうち細胞成分を除去するのが血球除去療法（cytapheresis）であり、血漿成分を除去するのが血漿浄化療法（plasmapheresis）である。血漿浄化療法の意義は基本的には患者血中から大分子量の病因物質（免疫複合体、サイトカイン、自己抗体、補体などの炎症性免疫関連物質）を除去することにある。現在よく実施されているPPには血漿交換療法（plasma exchange：PE）、二重膜濾過法（double filtration plasmapheresis：DFPP）および血漿カラム吸着療法（selective adsorption plasmapheresis：SAPP）がある。PEは血球成分と血漿成分を分離後、血漿を廃棄し、新たに血漿成分を置換液

表1 アフェレシスが適応となる免疫性神経疾患

多発性硬化症
Balo 同心円硬化症
急性散在性脳脊髄炎
Guillain-Barré 症候群
Miller-Fisher 症候群
慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー
異常タンパク血症による多発神経炎
多発筋炎/皮膚筋炎
重症筋無力症
Lambert-Eaton 筋無力症候群
Crow-Fukase 症候群
傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome)

として補充するものであり、血漿吸着療法は血漿交換における有用な血漿成分の損失をなくし、目的とする病因物質あるいは有害物質のみを特異的、選択的に除去することを目的に開発されたものである。DFPPは置換液を必要最小限に抑える目的で、アルブミンなどの小分子量成分はできるだけ体内に戻すために開発された。最近こうしたPPには病因物質の除去の他に体外循環に際し、免疫動態をダイナミックに修飾し、免疫担当細胞の機能的調整が図れるといった、体外免疫調節としての役割も担えることが明らかとなってきており⁸⁻¹⁰、液性免疫のみならず、細胞性免疫が重要な役割を果たしている自己免疫疾患の新たな治療法として注目されている。

3. アフェレシスのメカニズム

アフェレシス（血液浄化療法）は当初、有害な自己抗体を除去する目的で重症筋無力症を始めとしたいわゆる液性免疫が主要な役割を果たしていると考えられる免疫性疾患に用いられてきた。最近アフェレシスは液性免疫のみならずむしろ細胞性免疫が主要な役割を果たしていると考えられる疾患にも適応が広がっており、その有効性を示す報告が最近蓄積されている。血液浄化療法の具体的な作用機序は分かっているが、次のような機序が考えられている。1) 直接の原因である自己抗体を除去することにより組織障害を防ぐ¹¹、2) 増加した自己抗体や免疫複合体により疲弊したマクロファージを再活性化し、自己抗体や免疫複合体を速やかに処理できるようにする^{12,13}、3) 急激に免疫グロブリンを減少させることによりその反応として抗体産生細胞は分裂増殖するが、この段階で抗体産生細胞は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤に対し感受性を増す¹⁴、4) 体外免疫調節としての機能を有し、体外循環に際し、細胞性免疫も含めた免疫機構を修復し

表2 アフェレシスの有効性のメカニズム

1. 血中病因物質の除去
・炎症性サイトカイン
・炎症性メディエーター
・自己抗体
・補体
2. 免疫調節
・好都合な抑制効果
・サイトカイン産生パターンの変化
・Th 1系の免疫応答を抑制
・Th 2系の免疫応答を増強/促進

症状を改善させていくと考えられている^{8-10,15,16}。これにはサイトカイン等が関与している。近年ヘルパーT細胞はそのサイトカイン産生能によりIFN- γ 、IL-2等を主として産生し細胞性免疫をになうTh 1細胞とIL-4、IL-6、IL-10を主として産生し液性免疫をになうTh 2細胞に分けられるようになり、Th 1細胞とTh 2細胞の機能的なバランスが疾患の形成、進行に重要な役割を果たすと考えられるようになってきている。アフェレシスは体外免疫調節として炎症性へと向かう細胞性免疫機構をそれを抑制する機構へと転換させる機能すなわち免疫系を是正させる機能を有していることが考えられる（表2）。

4. 多発性硬化症

多発性硬化症（MS）はヒトの中枢神経系を冒す代表的な脱髄疾患であり、炎症に伴って中枢神経系の髄鞘のみが崩壊し軸索は比較的よく保たれる。この疾患は初回発作後、数回にわたる増悪と部分ないしは完全緩解を繰り返し、次第に慢性進行性の経過をとる疾患であり、古典的には2回以上の症状増悪発作があり、病変が2カ所以上あるということが診断上重要なポイントとされている。初期病変は中枢神経系白質の浮腫と血管周囲性の炎症であり、リンパ球や形質細胞といった単核細胞浸潤がみられる。髄鞘の崩壊と軸索の保持がMSを含めた脱髄疾患の特徴であり、こうした新旧の脱髄病変が次第に癒合し、いわゆるplaque（脱髄斑）を形成する。plaque内には髄鞘を形成するOligodendrocyteが消失しており、MSの標的は髄鞘そのものよりもOligodendrocyteとされている。

血漿浄化療法（アフェレシス）がMSに有効であるとされたのは、1979年のSchaufら¹⁷による報告が最初であり、その後、多くの施設で施行されるようになり現在においても尚その有効性が議論されてきた。MSは、その病因に自己免疫が関与し、細胞性免疫機

表3 多発性硬化症におけるアフエリシスの適応と方法

- 1) なるべく早期の急性期に施行する
- 2) パルス療法で明らかな改善がみられない場合には plasmapheresis を施行する
- 3) plasmapheresis は第一選択として SAPP(吸着療法)が望ましい
- 4) SAPP が無効な場合には PE (単純血漿交換療法) を施行する
- 5) plasmapheresis は出来れば2回/週が望ましい
- 6) 以上でも効果のみられない場合 plasmapheresis と副腎皮質ステロイド薬 (パルス療法を含む), 免疫抑制剤との併用療法を検討する

序が重要な役割を担っていることが推察されている。Khatri ら¹⁸⁾ は cyclophosphamide・prednisolon の併用に加え、PE と sham PE を二重盲検法で施行し、PE 群で有意に改善が得られたと肯定的に評価した。その後も Khatri¹⁹⁾ は慢性進行型 MS (CPMS) に対しては PE は長期的に上乘せ効果があるとした。その後 Weiner, Dau, Khatri ら²⁰⁾ は多施設間共同研究を行い、116 例の clinical definite MS に対し ACTH・cyclophosphamide 併用下で8週間に11回の PE または sham PE を施行するという prospective controlled double-blind study を行った結果、PE は発病・急性増悪期の病勢沈静化と寛解を促進するが長期的予後には影響がないと結論した。

MS における SAPP に関しては、わが国が先駆的役割をになっており、Shibuya ら²¹⁾ の報告以来、少数例の有効例が多く報告されている。いずれも著明な改善をみたことが報告されている。Schmitt らは PE と SAPP を比較し、SAPP が PE と同等もしくはそれ以上の効果を示し、副作用はみられず、今後 MS の急性期に積極的に用いるべき治療法としている²²⁾。これまでの多数の施設での成績および我々の成績、さらには MS の自己免疫疾患としての病態・病因からして次のように評価するのが最も妥当と考えられる。即ち長期的治療効果はともかくとしても急性期の治療には有効である。従って plasmapheresis の導入は早期に施行するのが望ましい。我々は置換液による副作用を考慮して SAPP を最初に用い、SAPP で効果がなければ PE を用いるようにしている。現在選択的吸着剤としては PH-350 と TR-350 (旭メデイカル, 東京) が本邦で用いられている。表3に適応における我々の基準を示した。本邦では1998年4月1日より保険適用となった。また MS に対する cytapheeresis も本邦で行われており、有用であるとの報告が多い。

5. 同心円硬化症 (Balo) における血漿交換療法・血漿吸着療法

Balo 病は、その病巣内で脱髄層と非脱髄層とが交互に同心円層状に配列する特徴的な病理所見を呈する中枢神経系の急性激症型の炎症性脱髄性疾患で MS の特殊型と考えられている。頭痛、発熱等の前駆症状に続き、無動無言、行動異常、錐体路症状が出現する。髄液所見は蛋白、細胞ともに異常所見は軽度で、病変は皮質やU線維を冒す事はなく、大脳白質特に半卵円中心に好発する。また MS で病変の多い脳梁や内包を冒す事は少ない。本邦での典型例の報告は殆どなく、欧米やフィリピン、中国に多い。本症の臨床像は重篤で、意識障害、四肢麻痺など広範な大脳病変をきたし、急性単相性の経過をとることが多く、予後は不良である。これまでその診断は病理学的検索によっていたが、最近頭部 MRI により同心円層状病変の描出が可能となり、臨床症状、経過および画像診断から非侵襲的な生前診断が可能となった。本症の病因は MS と同じく、免疫学的機序が考えられており、MS の一つの亜型であるとされている。我々は Balo 病と診断し得た2例に対し SAPP を施行した。2例ともに激症かつ難治性であり、副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分であり、副腎皮質ステロイド薬投与中にも再増悪を認めた。SAPP 施行後意識障害をはじめとした臨床神経症状は段階的に明らかな改善を伴い、MRI 画像上の病巣の縮小を認めた。特に症例1では1年間1回/月 SAPP 施行し、再発もなく完全寛解し、現在に至っている²³⁾。症例2では SAPP 施行後、意識は半昏睡から追視ができるまでに改善した。SAPP は難治性の急性炎症性脱髄疾患である Balo 病に有効であり、今後 Balo 病の治療に副腎皮質ステロイド薬とともに積極的に用いるべきであると考えられる。

6. Guillain-Barré 症候群 (GBS: 急性炎症性脱髄性多発根神経炎)

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は急性に神経根および末梢神経と脳神経を障害する疾患であり、進行性の四肢筋脱力と感覚障害、深部反射消失および髄液蛋白細胞解離を特徴とする疾患である。ほとんどの例で上気道感染、消化器症状、免疫、外科手術等が先行し、5日から3週後に神経症状が出現した後、急速に進行し、四肢筋脱力と感覚障害、深部反射消失、両側顔面神経麻痺、咽頭喉頭麻痺やさらには呼吸筋麻痺をきた

す。これらの症状は数日から3週間にかけて進行し、14日以内に70%、21日以内に80%、28日以内に90%が極期に達し、1~5週間はプラトーのまま経過し、その後、3~12カ月かけて徐々に特別の治療を施さなくても回復するという経過をたどる。多くは单相性の経過をとり予後は良好とされており、そのためGBSの効果に対する治療効果の判定に際し、その経過、予後が順調なかなりの症例では、単なる自然経過なのか、真の効果が得られたのか判断しかねることも少なくなかった。しかし、最近、軸索障害の高度の例が注目されており、このような症例では予後は必ずしも良好ではなく、後遺症を残すことが少なくなく、約15%に後遺症がのこる。また、進行の速い例では呼吸筋障害のため、人工呼吸器を装着せざるを得ない例もあり、心伝導障害等のために約5%は死亡する。こうしたことから積極的な治療法の確立が望まれていた。GBSが疑われた場合には呼吸管理が行える病院での入院治療が原則である。先にも述べたように、GBSは急性進行性であり、呼吸筋麻痺をきたすことが少なくない。したがって、初期には軽い症状でもその後すぐに重症化し、死亡することもあるということを念頭において治療すべきである。重症であればあるほど後遺症を残しやすく、入院期間が長く、社会復帰が遅れることにもなり、そのため、早期診断と早期の治療が重要である。

現在、GBSの治療法でその有用性が確認されているのは血液浄化療法と免疫グロブリン大量静注療法である。また最近では血液浄化療法と免疫グロブリン大量静注療法との併用療法がより有効であるとの報告が増えつつある。1987年に報告されたFrench cooperative groupの対照試験の結果ではPE群の方が対照群より早い回復を示しており、有効であると結論されている²⁴⁾。彼らは置換液の差による効果をも検討し、アルブミン製剤を用いた群と、新鮮凍結血漿を用いた群とでは両者に差はなく、いずれも短期効果および長期効果(1年)についても同様に有効であったと報告している²⁵⁾。本邦では1989年1月から1990年9月までのGBSに対するPEの実態アンケート調査が行われ、109例中70例、64.2%が著効ないし有効と判定され、現在では保険適用も認められ、GBSに対する有効な治療法として確立されている²⁶⁾。一方我々も同様の結果を得ており、初期効果のみならず、長期効果でも初期にPEを施行したほうが良い結果が得られることを報告した²⁷⁾。またPEとSAPPを比較し、両

者に臨床効果では差がなく、SAPPが置換液を必要とせず、そのため、感染の危険がより少なく、免疫防御能をさほど落とさない点でSAPPがPEに勝っている²⁸⁾。以上の報告および我々の経験から、発症7日以内あるいは7日以後であっても回復の遅い例では血液浄化療法、とくにSAPPは積極的に施行したほうがよいと考えられる。施行は1回の血漿処理量を2Lとし、2週間以内に2~5回施行するのが標準的である。TR-350、PH-350いずれも臨床効果には差がなく、頻回に繰り返しSAPPを行う場合にはフィブリノーゲンの吸着が少ないPH-350の方が都合がよい。

7. Miller-Fisher 症候群 (MFS)

Miller-Fisher 症候群 (MFS) は急性の外眼筋麻痺、失調症および深部腱反射消失を主徴とし、通常、ウイルス性上気道感染あるいは消化管感染が5日から3週間先行する。本症はGBSの一亜型と考えられており、GBSと同様の免疫学的機序により発症すると考えられている。治療については経過観察のみで予後良好であるが、重症例については副腎皮質ステロイド薬が用いられてきた。1981年Littlewoodらが初めてMFSにPEを施行し、その有効性を報告した²⁹⁾。我々は2例のMFSに対しPEを施行し、同様にその有効性を確認している。渋谷らの全国集計でもMFSではほぼ全例に有効であることが報告されている。さらに、我々は2例のMFSに対し、SAPPを施行し、プラトーの期間なしに症状が改善し、その有効性を認めるとともに、SAPPとPEを比較検討し、両者に臨床効果に差がなく、副作用の面からSAPPが勝っていた³⁰⁾。PEは潜在的に敗血症、出血、心不全、呼吸不全、ウイルス感染などの合併症を伴いやすいが、SAPPは置換液をまったく必要とせず、免疫グロブリンを補う必要もないため、上記合併症を伴う可能性は極めて少ない。今後はSAPPがPEに代わり血液浄化療法の中心になるであろうと考えられる。施行はGBSと同様に1回の血漿処理量を2Lとし、2週間以内に2~5回施行するのが標準的である。TR-350、PH-350いずれも臨床効果には差がなく、頻回に繰り返しIAPPを行う場合にはフィブリノーゲンの吸着が少ないPH-350の方が都合がよい。

8. 慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー

慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy :

CIDP) は運動、感覚系の体性神経障害を主体とした慢性あるいは再発性の経過をとる炎症性脱髄性多発根神経炎で、しばしばGBSとは一つのスペクトルの急性型、慢性型として対比される。本症は1975年 Dyck ら³¹⁾により chronic inflammatory polyradiculoneuropathy としてまとめられ、その後CIDPとして定義されたが、臨床症状が多様であり、いくつかの診断基準が提唱されているが、いまだ確立されていない。CIDPには寛解再発型から緩徐進行型まで経過の上でもいくつかの病型が存在しており、障害の内容からも運動系優位のものから感覚系のみものまで報告されている。本症の主症状は1) 2ヵ月以上にわたる進行性筋力低下、2) 深部反射の低下ないし消失、3) 2ヵ月にわたり2つ以上の神経での正常下限70%以下の神経伝導速度の低下または神経伝導ブロック、4) 髄液蛋白増加であり、これに加えて明らかな原因疾患(異常蛋白血症・悪性腫瘍・中毒・代謝疾患など)を除外することができる場合にCIDPと診断する。病理学的には免疫学的機序による節性脱髄が主体であり、一部軸索も障害されている。

CIDPにおけるPEは1979年のServerらの報告³²⁾に始まり、現在までに本邦例を含み、多くの検討がなされ、その有効性が指摘されている。CIDPに対し、SAPPが有効であるとの報告はHeiningerら³³⁾に始まり、多くの報告があるがいずれも非対照試験であり、今後とも検討を要する。SAPPの施行により自覚症状の改善、握力の改善、歩行障害の改善がみられ、髄液中蛋白濃度の減少もみられ、これらは臨床症状との間に相関が見られたとする報告が多い。我々は8例のCIDPにSAPPを施行し、6例に著明な改善がみられ、今後推奨すべき治療法と考えている。一方2例では明らかな改善は得られず、CIDPには経過や症候の上で多くの病型が存在しており、どの病型の、どの時期に、どの程度の頻度でSAPPを施行すべきかは充分検討すべき問題である。これまでの文献および自験例の検討からは筋萎縮がなく、軸索の障害が軽微にとどまっている場合にはSAPPが有効であることが期待され、筋萎縮が顕著で、軸索変性が高度である場合にはSAPPの効果は期待できない。施行は1回の血漿処理量を2Lとし、1~2回/1~2週間を1クールとし数クール施行するのがよい。TR-350, PH-350いずれも臨床効果には差がなく、頻回に繰り返しSAPPを行う場合にはフィブリンノーゲンの吸着が少ないPH-350の方が都合がよい。本邦では1998年4月1日よ

り保険適用となった。

9. 重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG)

MGは免疫性神経疾患の代表的なもので、国内では約5,000人程度の患者がいる。臨床的には眼瞼下垂や複視などの眼症状だけを呈する眼筋型と、これに咬筋、頸筋、四肢近位筋の脱力や、呼吸筋障害を伴う全身型の2型がある。眼筋型は40%程度を占め、幼児、学童、思春期の患者が多い。全身型の発症は20~70歳に広く分布する。胸腺過形成や胸腺腫を高率に伴い、患者の85~90%で血中アセチルコリン受容体抗体(抗AChR抗体)が検出される。骨格筋の神経筋接合部AChRに自己抗体が結合すると、1) 受容体の機能的ブロック、2) 受容体の崩壊促進による膜表面からの消失、3) シナプス後膜構造破壊や単純化、などにより神経筋伝達が障害される。臨床電気生理検査では、連続電気刺激による誘発筋電図で減衰反応(waning)がみられる。嚥下障害、呼吸障害など、いわゆる球症状が急速に進行する状態を筋無力症クライゼ(myasthenic crisis)といい、人工呼吸器の装着など迅速な対応を必要とする。この際有用な治療法の一つがSAPPである¹²⁾。当初はPEが用いられていたが、本邦で開発されたtryptphanをリガンドとした選択的吸着カラム(TR-350, 旭化成)が効率的に抗AChR抗体を除去することが示され、本邦では専らこの吸着カラムが用いられている。

10. Lambert-Eaton 筋無力症症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS)

肺癌を伴った筋無力症症候群としてLambertらによって最初に報告された。MGと同様に骨格筋の易疲労性を呈する。四肢の脱力が主であり、眼瞼下垂や複視は少ない。深部反射は減弱・消失し、唾液分泌や発汗障害、膀胱直腸障害、瞳孔調節遅延などの自律神経障害を伴う。誘発表面筋電図で観察すると、単発刺激では低振幅、連続刺激では5 Hz以下の低頻度で減衰反応、20~50 Hzの高頻度で減衰、漸増現象(waxing)が見られる。LEMSの70%は悪性腫瘍に合併し、その中でも肺小細胞癌が80%以上を占める。30%は甲状腺疾患、悪性貧血、尋常性白斑、リウマチ様関節炎、潰瘍性大腸炎、Sjögren症候群などの自己免疫性疾患に合併する。

本症の病因の一部は血中の抗 voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体である。形態的にはMG

とは対照的に、神経終末側の活性帯にある顆粒 (voltage-gated calcium channel: VGCC) の減少と配列の乱れが見られる。すなわち、LEMS では抗 VGCC 抗体の結合により Ca^{2+} 流入が阻害され、ACh 遊離量が減少してこれが脱力の原因となると考えられている。肺癌組織には VGCC が発現していることから、肺癌合併の LEMS では VGCC によって感作されたための自己免疫性疾患と捉えることができる。

血中 VGCC 抗体を除去する方法は本質的には MG と同じで、PE や DFPP と副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤との併用が行われている。Dau らおよび Newsom-Davis らは、LEMS 患者に PE と副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤の併用を行い、この併用療法が最も治療効果が高いとしている。本邦では PE に不可欠なアルブミン製剤などによる副作用を防ぐ目的で PE の代りに選択的血漿吸着療法が用いられ、同等以上の効果が得られている。

11. その他の神経疾患

現在では表 1 に掲げてある多発筋炎、Crow-Fukase 症候群、傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurologic syndrome)、Bickerstaff 型脳幹脳炎等の多くの免疫性神経疾患に現在アフェレシスの有用性が報告されているが本稿では紙面の都合上省略した。

文 献

- 高 昌星：脱髄性疾患における血漿交換、免疫吸着療法の適応と方法の選択は？ 神経疾患の臨床—今日の論点 (柳澤信夫編), 中外医学社, 1993, 164-173
- 高 昌星：脱髄患者の免疫吸着療法. Annual Review—神経 1994, 中外医学社, 1994, 242-250
- 高 昌星, 井上 敦：神経疾患に対する血漿吸着療法. 組織培養工学 **24** : 59-64, 1998
- 高 昌星, 井上 敦：ギラン・バレー症候群の治療. カレントセラピー **14** : 111-117, 1996
- 高 昌星, 井上 敦：多発筋炎/皮膚筋炎のアフェレシス. 日アフェレシス会誌 **16** : 379-385, 1997
- 高 昌星, 井上 敦：神経疾患の血漿交換療法・免疫吸着療法 多発性硬化症. 神経内科 **42** : 511-518, 1995
- Brettell RP, Gross M, Legg NL, et al: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. *Lancet* **2** : 1100, 1978
- Hetland G, Mollines TE, Garred P: Activation of complement during apheresis. *Clin Exp Immunol* **84** : 535-538, 1991
- Dau PC: Increased proliferation of blood mononuclear cells after plasmapheresis treatment of patients with demyelinating disease. *J Neuroimmunol* **30** : 15-21, 1990
- Inoue A, Tsuyusaki J, Sakai T, et al: Immunoabsorption plasmapheresis in inflammatory demyelinating disease. *Jpn J Apheresis* **16** : 206-207, 1997
- Glassman AB: Immune responses: the rationale for plasmapheresis. *Plasma Ther* **1** : 13, 1979
- Steven MM, Tanner AR, Hodstock GE, et al: The effect of plasma exchange on the in vitro monocyte function of patients with immune complex diseases. *Clin Exp Immunol* **45** : 240, 1981
- Lockwood CM, Worlledge S, Nicholas A, et al: Reversal of impaired splenic function in patients with nephritis or vasculitis (or both) by plasma exchange. *N Engl J Med* **300** : 524, 1979
- Jones JV, Robinson MF, Parcianny RK, et al: Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effect on immune complexes and antibodies to DNA. *Arth Rheum* **24** : 1113, 1981
- Fujishita S, Motomura M, Ohishi K, et al: Plasmapheresis changes lymphocyte subsets in myasthenia gravis. In *Apheresis*, Alan R Liss, New York, 1990, p. 297
- Kanazawa H, Fujishita S, Takashima H: Immunoabsorption therapy and cellular immunity. In *Therapeutic Plasmapheresis* (edited by Ota T), ISAO Press, Cleveland, 1991, Vol. 8, p. 249
- Schauf CL, Stefoski DA, Davis FA, et al: Concerning the application of plasmapheresis to multiple sclerosis. *Plasma Ther* **1** : 33-42, 1979
- Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, et al: Chronic progressive multiple sclerosis: Double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* **35** : 312, 1985
- Khatri BO: Experience with use of plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis: the pros. *Neurology* **38** (Supple. 2) : 50, 1988
- Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, 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, 1989
- Shibuya N, Shirabe S, Nagasato K, et al: Immunoabsorbent plasma perfusion therapy in patients with neuroimmunological disorders. In *Therapeutic Plasmapheresis* (edited by Oda T & Schattauer S), ISAO Press, Cleveland, 1985, Vol. 4, p. 165
- Schmitt E, Behm E, Buddenhagen F, et al: Immunoabsorption (IA) versus plasma exchange (PE) in multiple sclerosis—First results of a double blind controlled trial. In *Apheresis*, Alan R Liss, New York, 1990, p. 289-292
- Sekijima Y, Tokuda T, Hashimoto T, et al: Serial magnetic resonance imaging (MRI) study of a patient with Balo's concentric sclerosis treated with immunoabsorption plasmapheresis. *Multi Scler* **2** : 291-294, 1997
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* **22** : 753-761, 1987
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: One-year follow-up. *Ann Neurol* **32** : 94-97, 1992
- 澁谷統寿, 安藤一也, 後藤幾生: ギランバレー症候群に対するプラズマフェレシスの現況. 全国調査 (1990). *日本医事新報* **3499** : 28-31, 1991
- Shinoda T, Koh C-S, et al: Immunoabsorption plasmapheresis and plasma exchange in Guillain-Barré syn-

- drome. Therapeutic Plasmapheresis (XII) **12**: 531-534, 1993
- 28) Shinoda T, Arakura H, Koh C-S: Plasmapheresis for autoimmune neurologic diseases. *Artif Organs Today* **3**: 283-289, 1994
- 29) Littlewood R, Bajada S: Successful plasmapheresis in the Miller-Fisher syndrome. *Brit Med J* **282**: 778, 1981
- 30) Koh C-S, Shinoda T, et al: Immunoabsorption plasmapheresis and plasma exchange in Miller-Fisher syndrome. *Therapeutic Plasmapheresis (XII)* **12**: 557-560, 1993
- 31) Dyck PJ, Laias PC, Ohta M, et al: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* **50**: 621-637, 1975
- 32) Server AC, Lefkowitz J, Braine H, et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* **6**: 258-261, 1979
- 33) Heininger K, Toyka KV, Borberg H: Selective removal of antibodies: theoretical and practical aspects. *Therapeutic Apheresis* **6**: 136-142, 1987