

総 説

アフェレシスにおける医療材料
—血液との相互作用と生体適合性—

村 林 俊

北海道大学大学院情報科学研究科生命人間情報科学専攻生体システム工学講座

Biomaterials in Apheresis—Fundamental Aspects of Blood-Material Interactions and Their Effects on Biocompatibility—

Shun Murabayashi

Graduate School of Information Science and Technology, Hokkaido University

Summary The apheresis procedure utilizes various devices such as membrane plasma separators and adsorbents which are made of different materials. When blood comes in contact with the material, various reactions take place due to the blood-material interactions. The reactions are different depending on the material. In this article, the fundamental aspects of blood-material interactions are described and the biological consequences of such interactions, in other words the biocompatibility of material, are discussed.

Key words: blood-material interactions, plasma protein adsorptions, coagulation system, complement system, leukocytes, biocompatibility

1. は じ め に

わが国では多くの難治性疾患に対し、各種の血漿交換療法、白血球系細胞除去療法が広く実施されており、世界的に見てもアフェレシス療法の最も進んだ国の一つと考えられる。この療法の発展には、膜型血漿分離器の開発が大きく寄与しており、各メーカーが培ってきた人工臓臓用膜の製膜技術を基盤とし、血漿分離器および血漿成分分画器が開発された。また、全血や血漿を灌流する吸着材も開発され、血漿成分のみならず、細胞成分の効果的除去療法としても確立された。血漿分離・分画膜は、工学的には精密濾過に分類される多孔性分離膜である。その製造法には湿式紡糸法と熔融紡糸法があり、各種素材からつくられている。これらの分離膜は、家庭用浄水器にも応用され、また、多孔質セラミクスは生ビールの酵母除去にも使用されている。人工臓器材料が一般転用された希有な事例である。

血漿分離・分画膜および吸着材には、種々の材料が用いられている。それらの材料と血液・血漿とが接触することにより、血液凝固反応や補体活性化反応等の液性反応が生じ、また血球成分にも色々な影響を与えることが知られている。その反応は材料の表面性状と血液性状及び抗凝固薬等の使用薬剤に依存し、材料に

よって異なった影響が生じる。その影響は生体適合性の見地より評価され、今日まで主にマイナス面が強調されてきたが、場合によってはプラスの効果をもたらすことも指摘され、治療効果との関わりが議論されている。

本稿では、血漿交換療法や白血球系細胞除去療法に用いられる材料と血液との相互作用とその生体適合性について解説する。

2. 材料-血液相互作用の要点

材料と血液が接触すると、速やかに血漿タンパク質の吸着が生じる。血漿タンパク質は材料表面への吸着により、構造変化を生じ、材料によっては凝固系因子あるいは補体系因子の活性化が生じる。白血球および血小板は、材料と直接相互作用することではなく、材料表面に吸着した血漿タンパク質及び活性化により生じた分解成分を介した相互作用となる。また、分解遊離物質によっても色々な影響を受ける。すなわち、材料-血液相互作用の要点は、その作用が2段階的に生じることである。第1段階過程として材料-血漿タンパク質相互作用が生じ、血球成分との相互作用は、その結果に依存する第2段階目の過程となる。以下に、それぞれの諸反応について解説する。

3. 材料への血漿タンパク質吸着と活性化

A, B という 2 つの異なる相が接するとき, 2 相間の界面は, 相の内部と異なった状態にある。これは, 相の内部ではそれぞれの成分に対する周囲からの相互作用が釣り合った等方的な状態であるのに対し, 界面では相互作用成分が異なった物質となり, 釣り合いがくずれて界面方向への異方性が生じたためと理解できる。このため, 界面は相内部と比較して過剰な自由エネルギーを持ち, これを界面エネルギーと呼んでいる。血液と材料間にも当然ながら界面が存在することとなる。エネルギーが存在する場合, そのエネルギーが減少する過程は自然発生的に生じる。血液に含まれる血漿タンパク質は, 疎水性, 親水性, イオン性等の側鎖を有するアミノ酸より構成されているため, 材料表面への吸着により界面エネルギーが減少することとなり, 材料と血液が接触すると, 速やかに血漿タンパク質の吸着が生じる。その吸着挙動は, 材料表面の性状と流体力学的要素(血流速度)と時間的要素(接触時間)に依存し, 材料が異なればその吸着タンパク質は異なることとなる。血漿タンパク質の材料表面への吸着現象は, 材料-血液相互作用の基礎として広範な研究がなされたが, 上記以外の最も重要な知見は以下の 4 点としてまとめることができる。

- 1) 血漿タンパク質の脱着・交換が生じる。
- 2) IgG 吸着では, Fab または Fc 部位を選択的に吸着する吸着配向性がある。
- 3) 長時間接触においては, 吸着タンパク質の多層化が生じる。
- 4) 吸着により血漿タンパク質の構造変化が生じ, 凝固系因子あるいは補体系因子の活性化を生じることもある。

3.1 吸着タンパク質の脱着・交換

この現象を明らかにした代表的研究として, Brash の実験結果を図 1 に示したり。この実験では, ポリエチレンシートに ^{125}I をラベルしたアルブミンを前もって吸着させた試料を用い, 水あるいはアルブミン水溶液に浸漬し, ポリエチレン表面上に残存するアルブミン量を経時的に測定した。試料を水中に浸漬した場合には, アルブミン量に変化はなく, アルブミンの脱着は生じないことを示している。アルブミンが脱着すれば, ポリエチレン表面が再び水と接することとなり, 界面エネルギーの上昇を意味する。そのような反応は外部的エネルギーが加えられない限り自然発生的には

生じない反応であり, 必然的結果といえる。一方, 水溶液にアルブミンが十分に存在する場合には, ポリエチレン上の ^{125}I 量が減少した。この結果は, 水溶液中のアルブミンと表面上の ^{125}I アルブミンが交換したことを意味している。アルブミン同士の交換が生じても界面エネルギーの観点からは相違はなく, 妥当性がある現象といえる。このような吸着タンパク質の脱着・交換現象は, Vroman 効果として知られているフィブリノーゲン脱着現象など多数の *in vitro* 実験の他, Cooper による *ex vivo* においても確認されている^{2,3)}。

3.2 IgG の吸着配向性

IgG は抗原に結合する Fab 部位と顆粒球・マクロファージ等に結合する Fc 部位があるが, Fab は親水性であるのに対し Fc は疎水性であることが知られている。そのため材料の親水・疎水性により, その吸着部位が異なることとなる⁴⁾。図 2 に示したように疎水性材料では, Fc 部位が配向吸着し, 親水性材料には Fab 部位が吸着する。そのため親水性材料では, Fc 部位が血液に面することとなる。血小板, 顆粒球, 単球は Fc に対する受容体を有するため, 親水性材料に IgG が吸着した場合, その結合によって粘着することとなる。IgG は血液中においてはそれらの細胞と結合

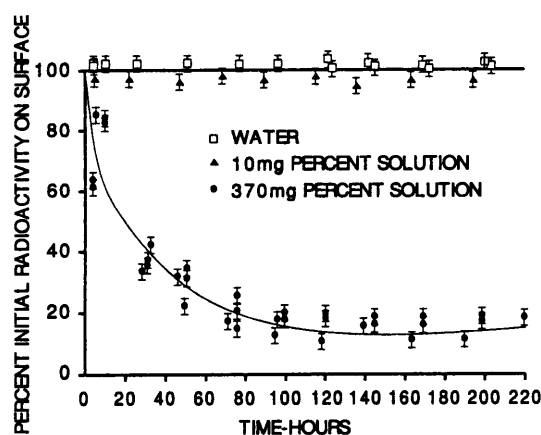


図 1 ポリエチレンフィルムに吸着したアルブミンの脱着・交換

(Brash JL, et al, Trans Soc Artif Intern Organs 20: 69-76 (1974) より引用)

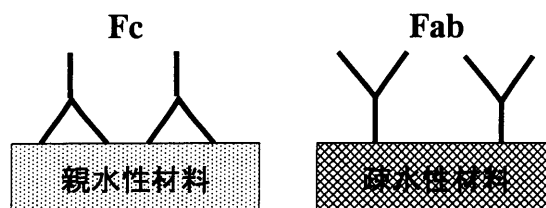


図 2 材料の親水・疎水性による IgG の吸着配向性

しないが、抗原との結合により IgG の構造変化が生じ、Fc 受容体に対するリガンド部位が現れることが知られているが、材料表面への Fab 配向吸着によっても同様な構造変化が生じるものと考えられている。

3.3 吸着タンパク質の多層化

血漿タンパク質の材料への吸着実験の多くは、*in vitro* 実験であり、アルブミン、フィブリノーゲンや γ グロブリン等の主要血漿タンパク質を用い、また低濃度、短時間接触の条件下で行うことが多い。それらの条件下では、血漿タンパク質の吸着は単分子吸着になることが知られている。しかし、人工心臓など長期間におよぶ血液接触では、吸着タンパク質の上にさらに血漿タンパク質が吸着し多層化することが知られている⁵⁾。アフエレシスにおける血液接触時間は、数時間であるが、接触時間の増加とともに吸着タンパク質が多層化することも考えられる。

3.4 吸着タンパク質の構造変化

血漿タンパク質の材料への吸着は、タンパク質の構造変化を伴う。高分子体の立体構造は、その環境において最も安定な構造を形成するわけであるが、完全に水和された状態の構造と、材料に吸着された状態では、当然安定な立体構造が異なり、構造変化をきたすことになる。血小板や白血球の材料表面への粘着は、吸着タンパク質の構造変化によって現れたりガンド部位と受容体の結合によって生じるが、詳細については細胞の材料への粘着の項で解説する。吸着タンパク質は、材料の表面化学性状によっては分解を伴う構造変化を起こす場合がある。それらは凝固系因子と補体系因子との相互作用において生じる。

3.5 材料による凝固系活性化反応

アフエレシスでは、血管内血液との相互作用であるため、その材料表面における凝固系の活性化反応は、内因系経路の活性化である。その活性化は、図3に示したように第Ⅺ因子、プレカリクレインおよび高分子キニノーゲンが材料表面に吸着し、いわゆる接触相反応の活性化が生起することに始まる。その活性化反応

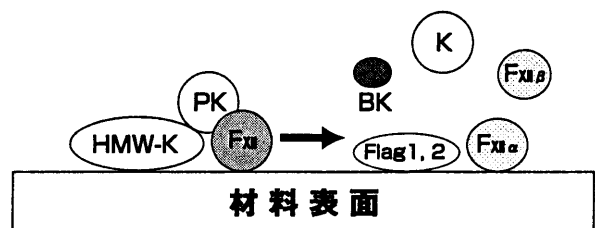


図3 材料表面での血液凝固因子の吸着と活性化過程

は、材料表面上の化学性状に依存することが知られている⁶⁾。硫酸基、カルボキシル基等の陰性荷電を有する材料において顕著に活性化される。一方、陽性荷電含有材料では、全く活性化しない。非イオン性材料においては、ポリビニルアルコール、デキストランやポリアクリルアミドなどの電子受容型のものでは活性化せず、ポリオキシメチレン、ポリメチルビニルエーテル等の電子供与型のものではわずかな活性化が起きている。ポリエチレン、ポリジメチルシロキサン等の疎水性材料は活性化を起こさないが、ポリアミド、ポリエステル、ポリウレタンなどの極性基を有するものでは弱い活性化が報告されている。

LDL アフェレシスでは、硫酸デキストランやポリアクリル酸等の吸着材が用いられるが、凝固活性化反応が顕著に生ずることとなる。抗凝固薬としてヘパリンを使用した場合、ヘパリンは接触相反応をブロックできないため、ブラジキニンが生じる。ブラジキニンは angiotensin converting enzyme (ACE) の作用により生体内で速やかに失活するが、ACE 阻害薬服用患者では、その失活が起こらず、ブラジキニンの作用により血圧低下が生じることとなる。タンパク質分解酵素阻害薬であるメシル酸ナファモスタット（フサン等）の使用では、ブラジキニンの生成を抑えることが可能である。

3.6 材料による補体系活性化反応

補体系は約 20 種類の血漿タンパク質からなる酵素反応系であり、液性免疫機構のメディエーターあるいはエフェクターとして重要な役割を持っている。古典的経路と副経路（第2経路）のいずれかを経て活性化される。古典経路は抗原-抗体複合体に補体第一成分 C1q が結合することにより始まり、副経路は、C3b のチオエステル基が水酸基等の活性水素と置換反応により結合することにより開始する。活性化の過程で C4a, C3a, C5a 等が遊離し、様々な作用機能を発揮する。一方、C3b 等が活性化表面に結合され、白血球との相互作用リガンドとなる。材料による補体活性化は、図4に示したように、古典経路と副経路、それぞれによって生じることが知られている。ポリビニルアルコール (PVA) 等の親水性材料では、既に述べたように IgG が抗原結合と同様な配向吸着し、構造変化する。それによって C1q が結合可能となり、古典経路の活性化が生じる。なお、その活性化には IgG が近接して 2 分子必要である。また材料には、PVA やセルロースアセテートのように水酸基を有す

るもの、あるいはポリアミド（ナイロン）のアミノ基など、活性水素を有するものが多い。それらの官能基とC3bが結合し、副経路が活性化されることは、Craddockにより血液透析用セロファン膜を用いた研究で初めて明らかとされ、それ以降広く研究されている⁷⁾。

血漿分離膜による補体活性化は、高岡や秋澤らにより報告された^{8,9)}。高岡は、同一患者に対し4種類の膜素材からなる血漿分離器を用い、血漿交換療法を施

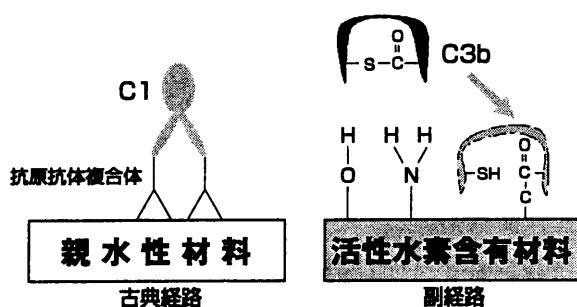


図4 材料表面での補体活性化反応の初期過程

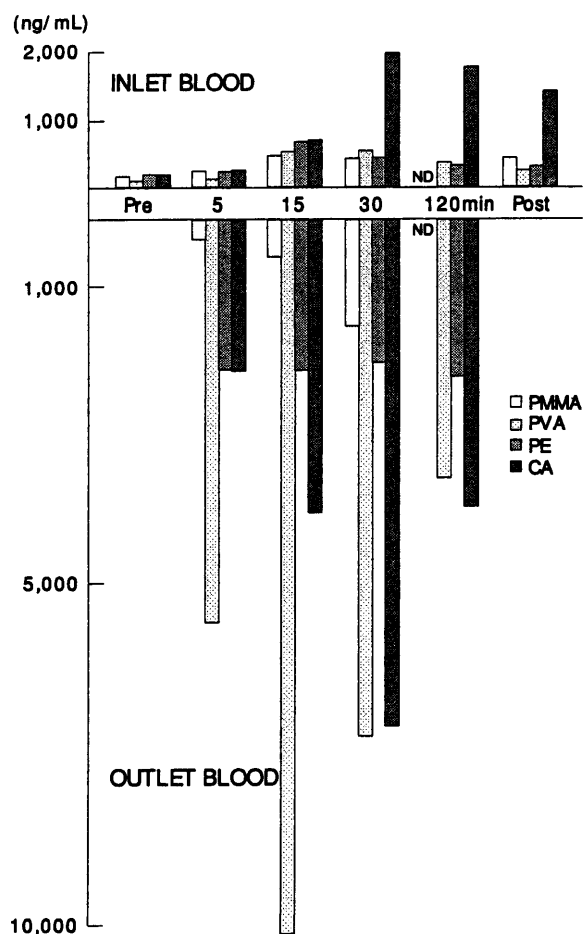


図5 血漿交換療法施行時における血漿分離器前後の血中C3a量の変化

(Takaoka T, et al, Trans Am Artif Intern Organs 30: 347-352 (1984) より引用)

行し、ラジオイムノアッセイ法によりC3a, C5a産生量を経時的に測定した。用いた膜材料は、セルロースアセテート (CA:旭メディカル), ポリビニルアルコール (PVA:クラレ), ポリメチルメタアクリレート (PMMA:東レ), およびポリエチレン (PE:三菱レーヨン) であった。図5には、血漿分離器前後の血中C3a量を示した。膜材料と接触直後の血液中 (outlet blood) において、材料による補体活性化能が評価できるが、水酸基を有するPVAとCAにおいて、予想通り高い補体活性化が生じることを明らかにした。補体の活性化反応はカスケード反応であり、C3の活性化によりC5の分解酵素 (C5 convertase) が活性化し、C5aが生成する。しかし、C5aは顆粒球と結合するため、血液中におけるC5a量からは、その生成量を評価できない。そのため血液透析における研究では、C5a生成に関する検討は行われていなかった。しかし、高岡の研究対象は血漿交換患者であったため、血漿中のC5a量を測定し、材料によるC5a生成を評価することが可能であった。高岡が研究を行った当時、同研究所にいた筆者は、血漿中のC5a量に着目し、興味ある事実を見出した¹⁰⁾。その結果を図6に示したが、C3aとC5a生成量が比例せず、膜素材によって異なった生成比となるという事実である。補体活性能が大きいPVAとCAを比較した場合、CAはC5a/C3a比が高く、C5 convertase活性をより強く生じることを意味している。その作用はリンパ球の機能調節および材料の生体適合性という観点より非常に興味深く、白血球機能への影響

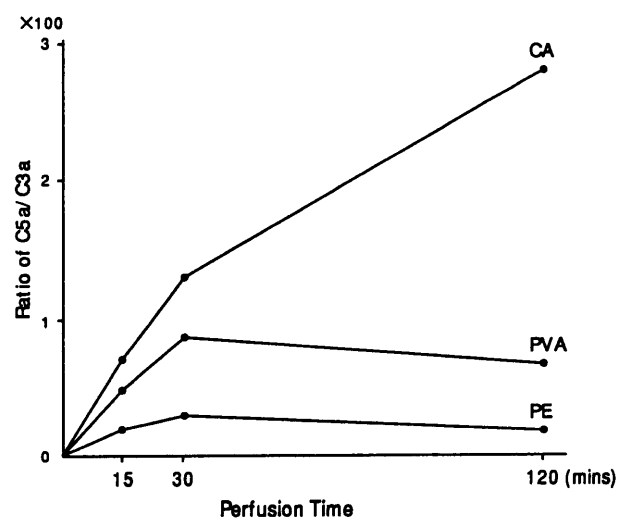


図6 血漿交換療法施行時における分離血漿中のC5a/C3a比の経時変化

(Murabayashi S, et al, Ther Plasmapheresis 6: 27-43 (1987) より引用)

の項で詳細に述べる。

4. 材料と血小板・白血球相互作用

既に述べたように、白血球および血小板は、材料と直接相互作用することではなく、図7に示したように、材料表面に吸着した血漿タンパク質及び活性化により生じた分解成分を介した相互作用となる。

4.1 血小板・白血球の材料への粘着

血小板はタンパク質の RGD 配列（アルギニン-グリシン-アスパラギン酸）に対する受容体（GpIIb/IIIa）を有している。フィブリノーゲン等の RGD 含有血漿タンパク質が材料表面に吸着し、構造変化により RGD が血小板受容体と結合可能な構造となると、その結合を介した血小板粘着が生じることとなる⁹⁾。アルブミンは RGD 配列を有しないため、前もってアルブミンのみ材料表面に吸着させておけば、血小板粘着を減少させることができそうであるが、吸着アルブミンは脱着し、他のタンパク質と置き換わるため、やはり血小板粘着が生じてしまう。既に述べたように IgG の Fab 配向吸着においても、その構造変化によって、細胞受容体との結合部位が発現するものと考えられている。また、補体の活性化により生じた C3b は材料表面上に固定化され、C3b 受容体を有する顆粒球や単球を粘着することとなる。顆粒球・単球の吸着材として臨床に広く用いられているアダカラムは、セルロースジアセテートのビーズ状材料であり、その吸着機構として、Fc 及び C3b 受容体を介した結合と考えられる^{11,12)}。リンパ球は非付着性細胞であり、一部の細胞を除きそれらの受容体を持たないため、アダカラムのリンパ球吸着は少ない。アダカラムと同様に白血球吸着材として用いられているセルソーバ EX は、繊維径 1~3 μm のポリエステル製超極細繊維

を不織布状で用いることにより、顆粒球・単球のみならずリンパ球の吸着性を向上させている。その開発は、リンパ球の各種繊維への吸着効率は繊維径の減少に伴い増加することを見出した研究成果に基づいている。同一素材で繊維径により吸着特性が異なることは、細胞と材料の相互作用の観点より、非常に興味ある現象とも思われるが、繊維径が小さいほどリンパ球との接触回数が増加すること及び繊維径が小さいほど繊維長が長くなり、空間細分化が進むためと、一般には考えられている。

4.2 白血球の数変化

キュプロファンなどのセルロース膜を用いた血液透析を行うと、透析の初期に一過性の白血球数減少が生じることは良く知られている。アフェレシスにおいても同様な現象が生じ、減少する白血球は主に好中球である。その機構は、補体の活性化により生じた C5a が好中球のレセプターに結合し、好中球の粘着性が増加し、肺の毛細血管系に一時的に捕捉されることに起因する⁷⁾。そのため好中球の減少率は材料の補体活性化能に依存し、PVA あるいは CA 等において顕著となる。肺に捕捉された好中球は、1~2 時間後再び流血中に戻るが、また骨髓からの好中球動員を伴うことを我々は見出した¹⁰⁾。図8は、既述した補体活性化研究において被験者とした同一患者の血液データを基にまとめた結果である。血漿交換を2時間施行した後の細胞増加数を治療前の細胞数で除したものであり、100%とは、細胞数が2倍になったことを意味している。症例数は、CA（11例）、PVA（10例）、PMMA（21例）、PE（10例）であり、mean $\pm$ S.D. で表している。膜素材によって顕著な差があることがわかった。CA を用いた場合、白血球数はほぼ倍増するが、PE ではあまり変化はない。桿状核好中球の増加が顕著であり、CA 等は骨髓からの好中球動員効果を生起していることが明らかとなった。その効果は、補体分解成分 C3d-K, C3e, あるいは C5a が同様の好中球増加作用 (leukocytosis) を示すことが報告されているため、おそらく補体活性化に因るものと考えられる^{13,14)}。セルロースジアセテート製ビーズのアダカラム使用時にも好中球数の増加が知られている^{15,16)}。また、図9は、循環に伴い成熟顆粒球のマーカーである CD10 が陰性の、未成熟顆粒球が動員されてくることを示したものである¹⁷⁾。一方、CA はリンパ球数に影響を与えず、PE において増加傾向が見られたことなど興味ある結果となったが、その機序は明らかではな

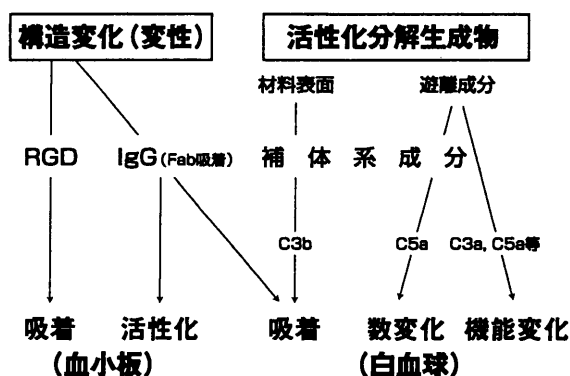


図7 材料-血漿タンパク質相互作用に依存する血小板・白血球への材料作用効果

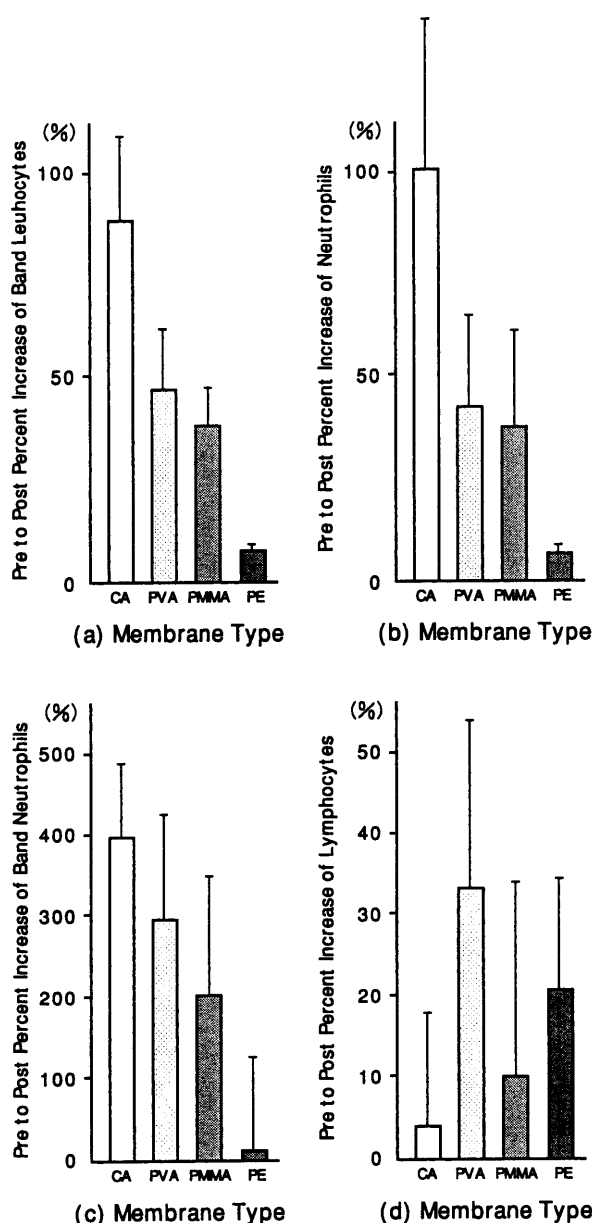


図8 血漿交換療法施行前後における白血球数の増加
a) 全白血球, b) 好中球, c) 桿状核好中球, d) リンパ球.
(Murabayashi S, et al, Ther Plasmapheresis 6: 27-43
(1987) より引用)

い。

4.3 白血球の機能変化

アダカラムによる顆粒球吸着療法に伴い、活性酸素生産能が低下することや¹⁸⁾、好中球の接着分子が変化することが報告され¹⁹⁾、その臨床効果が顆粒球の数的変化のみではなく、質的变化という機能変化との関わりが議論されている。接着分子に関しては、好中球の Mac-1 (CD 11 b/CD 18) が増加し、L-selectin は減少するが、その現象は血液透析において以前より報告されており、補体活性化により生じた C 5 a の作用と考えられている¹⁹⁾。

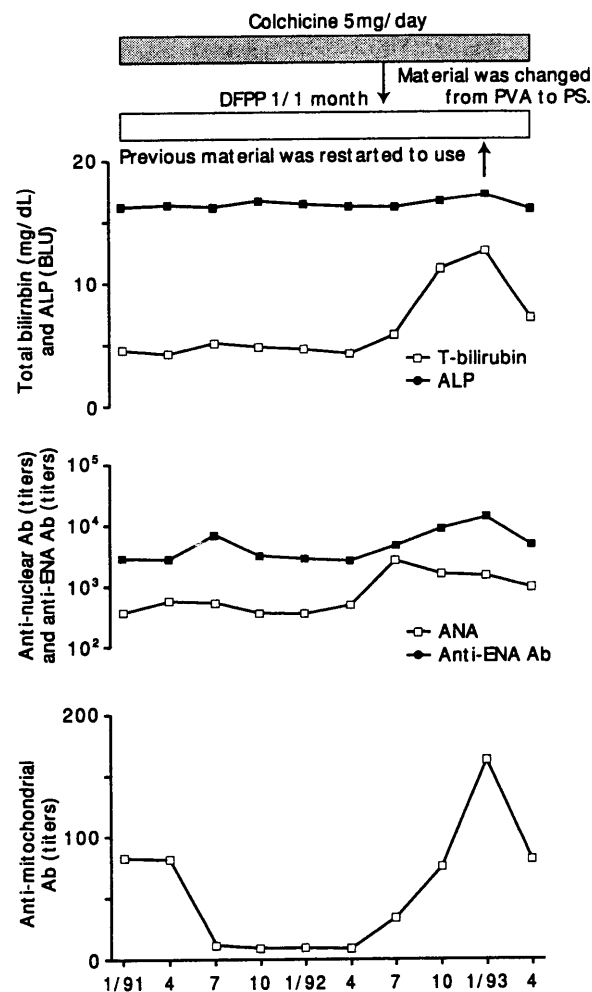


図10 Primary biliary cirrhosis 患者の治療経過に及ぼす二重膜濾過法血漿分離膜素材の影響

(Sawada K, et al, Jpn J Apheresis 13: 168-170 (1994) より引用)

関節リウマチ患者 (RA) に対し、CA を血漿分離膜として用いた冷却濾過法において、リンパ球の機能変化が報告されている²⁰⁾。PHA (フィトヘマグルチニン) および PWM (ポークウィードマイトジェン) 刺激による芽球化反応試験を健常人 AB 血漿添加にて行ったところ、抑制状態にあった患者リンパ球の機能が向上した。一般に、RA においてはリンパ球のマイトジェン反応が低下しており、患者血漿中に抑制物質が存在していることが指摘されていた。事実、培養系に患者血漿を添加した場合には、顕著な応答性低下が見られ、冷却濾過後の血漿添加において、その応答性が是正された。しかし、健常人 AB 血漿添加系においては、患者血漿は添加していないため、そのリンパ球の機能向上は、リンパ球自身の変化と考えられる。その機序はまだ明らかではないが、材料-血液相互作用による機能変化と考えている。

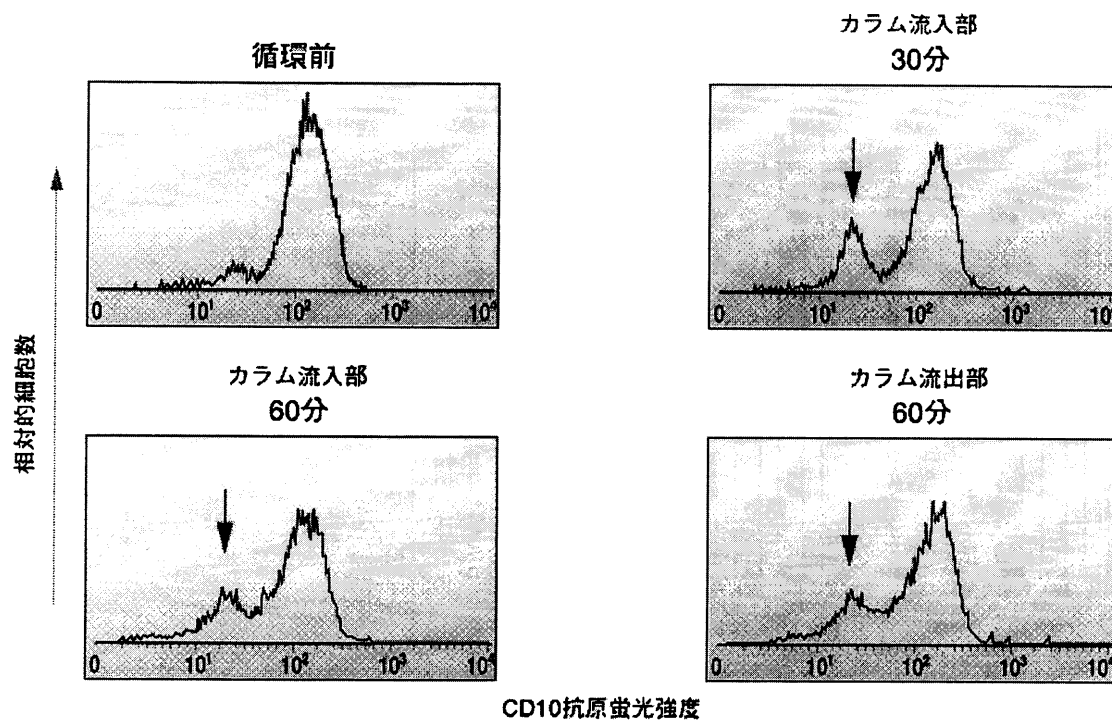


図9 アダカラム循環中の顆粒球 CD10 抗原の変化
(柏木伸仁, 他, 炎症と免疫 7(4): 30-36 (1999) より引用)

材料による補体活性化において, C3a と C5a の生成比が材料により異なることを既に述べたが, その結果はリンパ球機能調節の観点より興味深い。なぜならば, C3a 及び C5a は多様な生理活性機能を有しているが, 抗体産生反応においては全く相反する作用を示すことが明らかとされているからである¹³⁾。これらの研究は, Hugli らにより広範に行われたが, C3a は抗体産生を抑制し, 一方, C5a は増強する。C3a および C5a は carboxypeptidase N により C 末端のアルギニン残基を切断されて desArg 型となるが, C3 desArg はその作用を失うのに対し, C5 desArg は失活しない。これらの研究は, *in vitro* における実験であるが, アフェレシスにおいても何らかの影響が生じることが考えられる。特に, 補体活性化能が高く且つ C3a 生成が C5a に対し顕著である PVA 膜を使用した場合, 抗体産生を抑制する効果が期待できるが, その可能性を示唆する一つの事例を紹介する。

澤田らは, primary biliary cirrhosis の患者に対し, 二重膜濾過法により治療を行った²¹⁾。その臨床経過を図 10 に示した。治療に伴い, 抗ミトコンドリア抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 ENA 抗体は, 減少したが, 第 7 回目の治療より再び上昇した。第 6 回目までの治療には, 血漿分離膜としてクラレの PVA 膜を使用していた。

PVA が補体活性化の観点より生体適合性に劣るとの批判を受け, クラレは PVA 血漿分離膜の製造を中止し, ポリサルフォンに変更した。第 7 回目よりそのポリサルフォン膜血漿分離器を使用した。抗体値の増加を認めた澤田は, 第 9 回目の治療において, 残存していた PVA 血漿分離膜を再度用いたところ, 図に示されているように各抗体の減少が見られたわけである。この結果は, PVA 膜使用による補体活性化によりプラスの臨床効果が得られたことを示しているものかと考えている。

5. 材料-血液相互作用と生体適合性

生体適合性とは, 生体に悪影響を与える生体反応を起こさない性質と見なされることが, 一般には多いが, 材料が生体にとって異物である以上, 材料と生体との接触によって必ず何らかの相互作用が生じることとなる。それらの諸反応が生体にとって許容されるものであり, また, その結果として生じた現象が用いた材料の使用目的に適った場合, その材料は生体適合性となる。つまり, 異物である人工材料は生体にとって全く不活性ということはないのであって, 材料の生体適合性という概念は, その使用目的に基づいて考慮されなければならない。長期使用型左心補助心臓の血液接触

面材料を例にとれば、現在、2種類の材料が用いられている。一つはセグメント化ポリウレタンを平滑化した材料であり、他の一つは、ポリウレタンおよびチタン合金を粗面化した材料である。前者は、血流による「洗い出し効果 (wash out effect)」を利用し、血栓の成長を防止することを基本戦略としている。後者は、その表面上に血栓を生じさせ、安定した偽内膜を形成させることを目的としている。全く相反する材料-血液相互作用であるが、材料の使用目的である血液循環の維持という観点からは、共に生体適合性材料となる。

アフエリシスの使用目的は、いうまでもなく疾患の治療である。材料-血液相互作用による諸反応が、その目的に適っている場合には、生体適合性ということができる。アフエリシスの治療対象は、免疫疾患など生体システムの恒常性異常によるものが多いが、材料-血液相互作用による反応が、それぞれの疾患と患者の状態によって、異なった効果として作用することが考えられる。すでに紹介した澤田の報告は、PVA製血漿分離膜による補体活性化がプラスの効果をもたらした事例と筆者は考えている。また、好中球動員作用も、治療効果に何らかの影響を与えている場合もあるかと考えている。慢性腎不全患者を対象とする血液透析療法においては、補体活性化反応は生体非適合の指標であることは明らかであるが、他の疾患を対象とするアフエリシス療法においては、あくまでも疾患と患者の状態において判断すべきことと考える。

結論として述べると、材料-血液相互作用はその使用材料によって異なることを認識すること、また、アフエリシスの治療効果において、その作用によって生じた諸反応が、何らかの影響を与える可能性を絶えず念頭におくことが必要と考えている。

文 献

- 1) Brash JL, Uniyal S, Smak Q: Exchange of albumin adsorbed on polymer surfaces. *Trans Soc Artif Intern Organs* **20**: 69-76, 1974
- 2) Vroman L, Adams AL: Identification of rapid changes at plasma-solid interfaces. *J Biomed Mater Res* **3**: 43-67, 1969
- 3) Ihlenfeld JV, Cooper S: Transient *in vivo* protein adsorption onto polymeric biomaterials. *J Biomed Mater Res* **13**: 577-591, 1979
- 4) 岡野光男: 材料表面におけるタンパク質吸着現象とその解析. 化学の領域増刊 135 号, バイオマテリアルサイエンス第2集 医用機能性材料の新展開, 鶴田禎二, 桜井靖久編, 南江堂, 43-56, 1982
- 5) Matsuda T, Takano H, Hayashi K, et al: The blood interface with segmented polyurethanes: "Multilayered protein passivation mechanism." *Trans Soc Artif Intern Organs* **30**: 353-358, 1984
- 6) 松田武久: *in vitro* 抗血栓性評価法, 高分子と医療, 竹本喜一, 砂本順三, 明石満編, 三田出版会, 52-79, 1989
- 7) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, et al: Hemodialysis leukopenia: Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* **59**: 879-888, 1977
- 8) Takaoka T, Goldcamp JB, Abe Y, et al: Biocompatibility of membrane plasma separation. *Trans Am Artif Intern Organs* **30**: 347-352, 1984
- 9) Akizawa T, Koshikawa S: Activated complement and leukotriene profiles during membrane plasmapheresis: Indices of blood membrane interaction. *Ther Plasmapheresis* **6**: 44-50, 1987
- 10) Murabayashi S, Omokawa S, Takaoka T, et al: Biocompatibility of membrane plasmapheresis: the necessity of global understanding. *Ther Plasmapheresis* **6**: 27-43, 1987
- 11) D'arrigo C, Candal-Couto JJ, Greer M, et al: Human neutrophil Fc receptor-mediated adhesion under flow: a hollow fiber model of intervacular arrest. *Clin Exp Immunol* **100**: 173-179, 1995
- 12) Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, et al: Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: An *in vitro* model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocytes and monocytes adsorptive apheresis. *Ther Apheresis Dialysis* **7**: 334-340, 2003
- 13) Hugli TE, Morgan EL: Mechanisms of leukocyte regulation by complement-derived factors. *Contemp Top Immunobiol* **14**: 109-153, 1984
- 14) Jagels MA, Hugli TE: Mechanisms of mediators of neutrophilic leukocytosis. *Immunopharmacology* **28**: 1-18, 1994
- 15) 米川元樹, 久木田和丘, 目黒順一, 他: 癌治療を目的とする Extracorporeal Granulocyte/Lymphocytes Regulation System の開発. *人工臓器* **21**: 1163-1167, 1992
- 16) Kashiwagi N, Hirata I, Kasukawa R: A role for granulocyte and monocyte apheresis in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ther Apheresis* **2**: 134-141, 1998
- 17) 柏木伸仁, 橘 武彦, 足立正一: 顆粒球除去療法の開発と臨床応用. *炎症と免疫* **7**(4): 30-36, 1999
- 18) 澤田康史, 大西国夫, 福永 建, 他: 潰瘍性大腸炎治療における顆粒球吸着療法の有効性メカニズムについて (接着分子, Mac-1 と LECAM-1 の変動より). *Jpn J Apheresis* **19**: 14-16, 2000
- 19) Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim R: Modulation of granulocyte LAM-1 and Mac-1 during dialysis—A prospective, randomized control trial. *Kidney Int* **41**: 388-395, 1992
- 20) Omokawa S, Suzuki T, Murabayashi S, et al: Procedurally induced immunomodulation in membrane plasmapheresis. *Ther Plasmapheresis* **7**: 3-21, 1988
- 21) Sawada K, Yamashita M, Yamada K, 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