総説

血液浄化法の現況と問題点

大阪市立大学医学部泌尿器科
岸 本 武 利

Techniques and Problems of Blood Purification

Department of Urology, Osaka City University Medical School
Takatoshi Kishimoto

はじめに

血液浄化法とは、循環血液中から病因ならびに病因関連物質を除去する方法を総称する。瀉血を含めた病的血液を処理して病気を治療するという考え方は昔からあったが、近世に入ってからAbelら¹⁾(1914年)の文献に溯ることができる。しかし当時はex vivoにおける試みだけであり、数多くの問題があり、臨床応用には至らなかった。その後体外循環を行うのに欠かせないヘパリン、抗生物質の発見と開発などの画期的な出来事があり、血液浄化法が臨床的に初めて成功したのは1944年、Kolff²⁾がソーセージケーシング用のセロファンチューブを用いて急性腎不全の治療を行い救命し得たことに始まる。血液浄化療法という領域は従来の医学領域の分類にはなく、いわゆる学際領域であ

り、医学、薬学以外の生物学、工学、化学工学領域との共同研究開発を大いに促進した。そして我が国の経済発展が世界にこの分野における我が国の大きな寄与を可能にした。我々泌尿器科医もこの分野にかかわることが多く、貢献してきた。そして今後も本技術を用いることが多いと思われ、今回は血液浄化法の現況を概説し、その問題点を考察する。

血液浄化法の種類

血液浄化法とは循環血液中に正常健康者とは質的、量的あるいは両者に異なる病因(関連)物質と考えられる物質を医学的、人工的に除去する操作と定義される。表1に現在臨床的に応用されている各種血液浄化法を示す。血液浄化法の種類としては、①透析、②血漿分離(交換)、③吸着と大別され、この物質分離法は

表1 各種血液浄化法

図1 体外血液処理の機能

技術的に、①膜分離、②遠沈分離、③吸着と分類される。機能的には図1に示すように、体外に排泄されるかあるいは代謝されるべき物質が異常に多く体内に溜まった状態を是正する目的、すなわち血液浄化と、体外で血液を処理して生体の免疫能を調節する体外免疫調節まで含まれる。しかし lymphokine-activated killer cell (LAK), gamma-interferon による monocyte 活性化などの体外免疫調節まで血液浄化法に含めるのは疑問がある。しかし病因(関連)物質の除去という観点から見れば、lymphoplasmapheresis (LPP)³⁾は血液浄化法に含められると考えられる。

血液浄化法に应用される物質分離技術

気体・液体中の物質を膜を用いて分離する技術の近年の発達が目覚ましい。膜分離の原理は、膜にある細孔 (pore) あるいは膜素材線維の間隙より小さい気体中のあるいは溶媒中の物質が通過あるいは透過する、すなわち篩別効果による分離と考えられている。従って分離する物質の大きさに合わせて膜の細孔あるいは間隙の大きさを調節する。分画分子量が小さいものから逆浸透膜(reverse osmosis, RO), 透析膜(dialysis), 濾過膜(ultrafiltration, UF), 血漿分離膜(plasmapheresis)となる。腎補助 (renal assist) に用いられる膜は血中のアルブミンを通過させない UF 膜までが用い

られる。血漿分離膜は血液細胞成分より小さい pore size が要求される。膜分離の欠点は図2に示すように分子量を対数値として透過係数あるいは篩別係数との相関をみると sigmoid curve となることである。物質を拡散により移動させる透析では、物質の拡散(透過)係数は級数的に低下するが、血液濾過では分画分子量までは比較的平坦な曲線となり、血液濾過の方が比較的大きな物質の除去に適す。しかし蛋白溶液などのコロイド溶液から分離する場合、膜の篩別機能は限外濾過を上げることにより膜表面に蛋白のゲル層ができるため経時的に劣化することがある。この現象は血液濾過によく見られる。従って使用条件により目的とする機能が発揮されないことは容易に理解される。

一方遠沈法による血液成分分離は、血液成分輸血の発達に伴って技術開発が行われた。本法の欠点は血液を連続的に処理するのが難しいことであったが、連続処理可能な機種(CF3000, Baxter 社)が開発され、目的とする分画を連続的に抽出することができ、lymphoplasmapheresis (LPP) を同時施行することが可能になった。

膜分離や遠沈分離は分子量の大きさによる非特異的物質分離である。従って除去すべきでない必須物質も除去される欠点を持つ。とりわけ血漿交換は、病因と

図2 血液透析と血液濾過における溶質透過ならびに篩別能

上: in vitro 透析におけるキュプロファン膜の各分子量別溶質の拡散係数

下: 血液濾過法における各分子量別溶質の篩係数 (sieving coefficient, SC)

-----蛋白を含まない in vitro の実験, —イヌを用いた ex vivo 実験, 使用フィルター膜: cellulose diacetate 膜

関連しない免疫グロブリンやアルブミン、微量元素などの正常必須物質の低下を招くためそれらの補充が必要となり、そのためアルブミンや新鮮凍結血漿の血液製剤の補充が必要となる上、血液製剤の未知ウイルスなどの汚染問題がつかまとう。さらに肝不全時には血漿中には正常血漿中には殆どない多量の hepatocyte growth factors が存在する。血漿ではそれを廃てることになる。そこで抗体や抗原-抗体免疫複合体の大分子量物質のみを比較的選択的に分離する目的で二重濾過法 (double filtration plasmapheresis, DFPP) や凍結血漿分離 (cryoprecipitation plasmapheresis, CPP) が開発⁴⁾されたが、これらでもアルブミンの損失や血液膠質成分が急激に低下するため補充が必要である。従ってより特異性の高い病因関連物質

の除去が可能である吸着剤の研究開発が必要となってきた。

吸着については活性炭を用いた小～中分子量物質、すなわち毒物・薬剤中毒の治療ならびに肝不全の場合のアムモニア、ビリルビン色素の除去法として発達してきた^{5)~7)}。そして血液中の大分子成分をより特異的に除去する目的で抗原あるいは抗体を吸着剤のリガンドとして対応する抗体、抗原を特異的に結合除去する方法が研究開発されてきた⁸⁾。本法の物質除去の特異性は極めて優れたものであるが、生物学的ということで生産性が低く、また消毒滅菌が困難、リガンドの遊離などの問題を伴った。従って近年、特異性は比較的低下するが臨床的には十分適応できる半合成・合成材料のリガンド剤が広く用いられるようになってきた⁹⁾。

各種血液浄化法の適応

表2に各種血液浄化と主たる適応を示す。物質除去能あるいは分画分子パターンから期待できる機能は、腎補助、肝補助、免疫調節に大別できる。現在の血液浄化は物質除去機能のみであるため、それが主機能の一つである腎の補助はかなり行える。事実、長年にわたる実績と高い有効性を有している。一方、代謝、解毒が主機能である肝補助は大変難しく現在の技術レベルでは不可能で、臨床的にもあまり期待できない。血漿交換が劇症肝炎による急性肝不全に適応され効果が得られるというのは、急性肝不全に対する肝補助の効果よりも抗ウイルス抗体除去などによる免疫調節による肝障害の軽減効果と枯渇した必須蛋白ならびに酵素の補充効果が大きいと考える方が妥当である。しかし先天性代謝疾患の一つである家族性高脂血症 (ホモ型) などは薬剤の併用により血中濃度を比較的良好にコントロールでき、それによる動脈疾患を予防することが可能である^{10)~13)}。免疫調節に関しては1970年代から普及してきたもので、15年以上たった現在、ある程度の評価ができる時に達してきた。

表3に適応されている疾患を列記する。免疫、特に自己免疫疾患のような自己では処理され難い、主として補体、抗体、抗原-抗体複合体の除去を行い、それらの血中レベルを下げると共に、それらの生体内処理組織である網内細胞の負荷を軽減しその機能を改善させることを期待して行うが、これらの病因関連物質の血中レベルと病態は必ずしも一致しない。すなわち血液中の病因関連物質が病態のどの期に関与しているのか、またそれらの物質が惹起する二次反応、例えば免

表 2 各種血液浄化法とその適応

表 3 血漿交換療法の適応と考えられる疾患

1) 一般的に apheresis の適応と考えられている疾患 過粘稠症候群 重症筋無力症 急速進行性糸球体腎炎(一次性) Goodpasture 症候群(無尿でなく、あるいは肺出血を伴うもの) 血管炎に続発する急速進行性糸球体腎炎 Refsum 病 血栓性血小板減少性紫斑病 甲状腺中毒症または甲状腺ホルモン剤過剰投与 激症型急性多発性神経根炎(Guillain-Barre' 症候群) 白血病* 血小板増多症(症候性あるいは手術前)** Sickle cell 症候群***	リウマチ様関節炎**** 多発性硬化症
2) 効果が期待される疾患 全身性エリテマトーデス(SLE) 腎疾患の存在しない血管炎 クリオグロブリン血症 家族性高コレステロール血症(type II A. homozygous form) 腎移植時の拒絶反応 輸血後の紫斑 骨髓腫による腎不全 第Ⅷc 因子阻止物質を有する血友病 血液型不適合妊娠 胆汁うっ滞性黄疸による掻痒 Hairy-cell 白血病*	3) 現時点では適応外と考えられる疾患 進行性全身性硬化症 レイノー現象 多発性筋炎/皮膚筋炎 乾癬性関節炎 若年性関節リウマチ 慢性多発性神経根炎 Goodpasture 症候群(無尿のもの、あるいは肺出血を伴わないもの) 特発性血小板減少性紫斑病 天疱瘡 慢性肝不全 Fabry 病 自己免疫性溶血性貧血 再生不良性貧血 癌 後天性免疫不全症候群 熱傷によるショック 原因不明の高脂血症 無症候性血小板増多症
	4) 対照試験により有効性が示されなかった疾患 乾癬 筋萎縮性側索硬化症 リウマチ様関節炎

*Leukocytapheresis, **Thrombocytapheresis, ***Erythrocytapheresis, ****Lymphocytapheresis + plasmapheresis
文献：酒井聡一，東條古能，宮原正：脂質吸着の基礎と臨床，人工臓器，17，1504-1512，1988.

疫担当細胞がこれらの物質によりどのような刺激を受け、その結果種々の免疫関連 monokine のネットワークがどのように変化し病状に影響を与えているのか不明であることに問題があると思われる。従って臨床効果の評価は報告によりまちまちで、大規模の臨床試験、それも薬剤治療を対照とした二重盲検が必要となる。表3に示されるように、このような試験が行われた疾患は比較的少ない。その上これらの抗体を中心とする大分子量物質の病因関連物質除去療法は、除去による feed back のための rebound 現象の防止や産生抑制のための薬剤療法の併用が必要であるので完全な二重盲検は行い難いのと、行う場合には病態の評価にどのような parameter を設定するのかなどの問題がある。従って一般には従来の薬物治療に抵抗を示し、しかも急性期に適応する。事実病気の急性期、急性増悪期に用いた方が臨床症状の改善度は高いようである。

次に泌尿器科医に関心の高い腎不全ならびに腎移植における体外免疫調節について最近の話題を概説する。

急性腎不全 (ARF) ならびに多臓器不全 (MOF)

これだけ医療の進歩した今日でも、急性腎不全を中心とした多臓器不全の発症率は低下しておらず、むしろ増加の傾向にある。患者の老齢化が大きな危険因子であるが、リスクの高い患者に対する大手術、悪性腫瘍に対する集学的治療など医原性誘因もある。泌尿器科領域においても例外ではない。急性腎不全の多くは程度の差こそあれ多臓器不全 (multiorgan failure, MOF) を伴っており、腎以外の臓器不全を明らかに伴っている場合は MOF と呼んでいる。これらの治療の基本は、原因に対する直接治療法がないので、不全になった臓器補助 (血液浄化法) を行い一般状態を改善して不全となった臓器の自然回復を待つ、いわば対症療法である。従って体液の質、量のホメオステアesisが主機能の腎の補助は行い易く、他臓器不全の軽微な急性腎不全の救命率ならびに回復率は極めて高い。特に CAVH, CHDF などは体外循環を行うにもかかわらず患者の心循環系に対する負担は通常の IHD や IHF に比し少なく、優れた効果を発揮する^{14)~18)}。しかしこのように優れた腎補助が開発され MOF の患者の管理は一見容易になったとはいえ、救命率は有意に改善されたとは言えず短期間の延命効果しか得られていないのが現状である。血液浄化法は物質分離という受動的なことしかできず、代謝という能動的な仕事ができないところに限界があると言える。例えば肝は代謝

臓器である。肺はアンジオテンシン、プロスタグランジンなどの autacoids をはじめ種々の endocrine 様病因物質の不活性化を行っているので、単に呼吸不全だけの問題にはならない。そのためこれらの機能の補助は至難と言える。MOF の致死率は臓器不全数と共に上昇し、免疫能低下による感染すなわち敗血症は最も大きな危険因子である¹⁹⁾²⁰⁾。各臓器は直接・間接的に互いに連携しているので MOF になると病態が悪循環を起こす。従って MOF の治療は補助できることは全て行い悪循環を断ち切り、MOF のそれ以上の進展を防止することにあると言えるが実際には難しい。

現時点における確立した MOF の治療展望は暗いが、その発症進展を抑制することは可能と思われる。すなわち MOF が確立する前、臓器不全が軽微で代償機能は残っているが薬物療法などの保存的治療では進展の可能性が高い時に予防的に血液浄化法²¹⁾、場合によっては2種、例えば CAVHF と activated charcoal adsorbent の組合せを適応し、体液異常の是正、全身循環の安定化と (tumor necrosis factor) TNF を含めた病因関連物質の除去、細網内皮系への負荷の軽減などの免疫能の補助をも行うことにより MOF の進展が防止される。事実、心血管系手術時の血行の bypass や心補助の術中、術後に CHF を応用することにより全身循環を安定させるのはもちろんのこと、循環不全による肺、肝、腎障害の発症・発展を防止すると言われている。早期の ARF に対しては保存的治療よりも血液浄化法の早期適応が腎補助のみならず、原因除去と他臓器不全への連鎖反応を断ち切るのに意義がある。

維持透析療法の問題点

1990年末、我が国の慢性 (維持) 透析患者数は10万人を越え²²⁾、なお毎年5,000人以上の増加を示している。そして維持透析療法を10年以上受けている患者の割合は20%以上である。この驚異的な患者数と延命効果は、血液透析 (HD) をはじめ腹膜透析 (PD) の腎補助の研究開発ならびに技術の進歩の賜物であることに異論はない。近年研究開発された活性型 VD₃^{23)~26)} ならびに遺伝子組換えエリスロポエチン (rHuEPO)^{27)~30)} の医学的成果も大きなインパクトを与え、少なくとも患者の quality of life を改善したし、おそらく延命にも影響を与えるものと考えられる。しかし対象患者が難病である上、透析療法は欠陥の多い治療法であるので、延命につれ腎性骨異常栄養症の増悪、破壊性脊椎骨関節症³¹⁾³²⁾、透析関連アミロイドーシス³³⁾³⁴⁾、脳神経症など新たな合併症が起こり、患者の社

図3 Interleukin 仮説

文献: Colton, C.K.: Analysis of membrane processes for blood purification. Blood Purif., 5, 202-251, 1987.

会復帰を妨げている。透析患者の合併症をひと言でまとめると、一般健康人に比し老化が激しい。すなわち動脈硬化、骨関節疾患、アミロイドーシス、免疫不能などの慢性あるいは消耗性炎症疾患が主な合併症である。これは長年にわたる炎症惹起・刺激の繰り返しの結果かも知れないと考えられる。すなわち HD や PD に使用される医用材料の主として生体適合性の不完全さ、ならびに透析液の精製度の不純さとも関連することを示唆する報告が多くなされている^{35)~40)}。

1. interleukin (IL) あるいは monokine 仮説

透析特に HD を施行すると血圧低下と共に頭痛、関節痛、悪寒、悪心などの症状が起こる。これには種々の原因が推測されているが、中でもダイアライザー膜など、用いられる医用高分子材料と血液の接触による反応、さらには用いられる透析液の endotoxin 汚染による白血球系の刺激により白血球から種々の生物活性を有する lymphokine が分泌されることが症候性低血圧症を含む透析中の臨床症状の主因ではないだろうかという仮説が1983年 Henderson らにより提唱された³⁵⁾。その後 HD あるいは PD という繰り返す炎症性刺激が動脈硬化や透析関連性アミロイドーシス³⁷⁾を含む骨関節症の合併症の病因になり得ると本仮説が拡大解釈されるようになった。

図3に monokine 仮説を示す。医用高分子材料と血液の接触により、血液の細胞、特に血小板、白血球系細胞も透析膜に接触付着する。その結果刺激を受ける。さらに素材の生体不適合により補体系の主として alternate pathway が活性化され、生物活性を有する C_{3a} ならびに C_{5a} が産生されることはよく知られている⁴¹⁾。産生された C_{3a}, C_{5a} は白血球系細胞を刺激する。

刺激された白血球系細胞は活性化酸素や白血球内の蛋白分解酵素を放出する。さらに種々の lymphokine の産生を高める。特に IL-1 産生細胞, TNF 産生細胞はそれらの産生を高める。そして分泌された IL-1, TNF は cytokine network を通じて他の cytokine の産生にも影響を与え、例えば血中 IL-6 濃度も高いことが指摘されている⁴²⁾⁴³⁾。

表4に炎症に関与する cytokine の生物活性を示す。

表4 IL-1, TNF, IL-6の生物活性

生 物 活 性	IL-1	TNF	IL-6
発熱	+	+	+
徐波睡眠	+	+	-
食欲不振	+	+	-
血管内皮細胞活性化	+	+	-
血管内皮細胞の HLA 発現	+	+	-
循環ショック	+	+	-
CRP の誘導	+	+	+
アルブミン合成阻害	+	+	+
リボプロテインリパーゼ活性阻害	+	+	-
チトクローム P-450 低下	+	+	-
血漿 Fe および Zn の低下	+	+	-
シクロオキシゲナーゼ遺伝因子発現	+	+	-
骨吸収促進	+	+	-
線維芽細胞増殖	+	+	+
サイトカイン遺伝因子発現	+	+	-
サイトカイン産生抑制	-	-	+
T細胞活性化	+	+	+
B細胞活性化	+	+	+
幹細胞活性化	+	-	+
感染に対する非特異的耐性	+	+	+
X線防御作用	+	+	-

(文献 Dinarello CA: Cytokines and biocompatibility Blood Purif 8: 208-213, 1990)

透析療法ではこれらの cytokine の産生亢進が起こっている。事実それらの血中濃度も高いと報告されている。これらの cytokine により透析中の発熱ならびに症候性低血圧症はもちろんのこと、長期に繰り返す刺激により慢性炎症性変化を中心とした種々の病態が起こる可能性が示唆される。

2. 透析液の細菌ならびに endotoxin 汚染⁴⁴⁾

透析療法、特に HD においては大量の水を使用する。我が国の水の質は高く世界に誇るべきことであるが、細菌汚染は必ず存在する。それも *Pseudomonas* に代表されるようなグラム陰性桿菌である。グラム陰性桿菌の細胞外膜構成成分である lipopolysaccharides (LPS) は内毒素 (endotoxin, ET) と呼ばれ、人に対し極めて微量 (10^{-12} g) で生物活性を示し、発熱反応をはじめ表 5 に示すような多種多様な反応を起こす。臨床的には透析液を作製する際に用いる水として水道水が直接用いられてきた時代 (1970年まで) は患者はよく悪寒、発熱を訴えてきた⁴⁵⁾。1970年代にはいと水の Al 汚染などの種々の理由から逆浸透による純水を透析液用水として用いるようになり、発熱などの症状は激減したように思われるが、最近でも、特に高透水性・

高性能ダイアライザーを用いた時、発熱、ショックなどの hypersensitivity-like reaction が起こり、透析液を UF フィルターを用いて ET-free にすると反応は起こらなくなったとする報告も見られる^{46)~48)}。この ET 生物活性は多岐にわたるためその機序は詳細には解明されていないが、endotoxin response system (エンドトキシン反応系) としてとらえることができる。現在判明している本システムの各要素を表 6 に示す⁴⁹⁾。このシステムは動物の進化とともに獲得し発達してきたものである。本システムの解明は生命現象の解明につながる。すなわち近年各々の細胞機能を制御する cytokine の研究が進み、各 cytokine 間の network による相互作用ならびに各系におけるカスケード反応が判明してきた結果、ET がこの cytokine の動態に直接影響を与えることが明らかとなり、ET の生物活性の機序をかなり説明できるようになった。ET の最も顕著な生物活性は IL-1 産生細胞、TNF 産生細胞を刺激し、それらの産生を高め発熱などの臨床症状を引き起こす。IL-1、TNF の産生が高まれば cytokine network を通じて他の cytokine の産生にも影響を与えるため、個体の各系が何らかの影響を受ける。

表 5 内毒素の生物活性

分 子 レ ベ ル	細 胞 レ ベ ル	生 体 レ ベ ル
補体系活性化	amoebocyte 脱顆粒, 細胞溶解	発熱作用
血液凝固系: XII 因子活性化	網内系, マクロファージ活性化	致死作用
組織因子産生	interleukin-1 産生	Shwartzman 反応
キニン系活性化	内因性発熱物質	(局所・全身・流産等)
リムルス反応: C 因子活性化	B-cell 刺激	白血球減少
	ポリクローン性活性化	血小板減少
	リンフォカイン産生	血糖低下
	T-cell 刺激	血清鉄減少
	顆粒球貪食作用亢進	エビネフリン反応
	インターフェロン産生	骨髄反応
	腫瘍壊死因子産生 (TNF)	抗腫瘍作用
	腫瘍細胞壊死	アジュバント作用
	血小板凝集	非特異的防御
	血管内皮細胞障害	トレランス
	造血幹細胞・colony stimulating factor	ショック
	プロスタグランジン系刺激	BCG・百日咳感作・鉛塩・アクチノマイシン D・
	ライソソーム, ミトコンドリア障害血管作動物	グルコサミン投与等で内毒素感受性は増強す
	質放出	る。内毒素自身の抗原性による抗体産生, アレ
	(ヒスタミン・セロトニン・カテコールア	ルギーは当然ある。
	ミン・キニン等)	
	gluco: corticoid antagonizing factor 産生	
	インスリン放出	
	P-450活性阻害	
	エンドルフィン	

表6 エンドトキシン反応システムの各要素

刺激系：LPS
Lipid A
検出系：Hageman 因子
C1(Lipid A に対し)
C3(LPS に対し)
細胞の LPS リセプター
抗 LPS 抗体
陽イオン性抗菌蛋白(LPS と結合)
増幅系：補体系およびその各リセプター
各サイトカインとそのリセプター
他の炎症化学物質(autacoids)
凝固カスケード
マクロファージよりの LPS の分泌?
反応系：凝固
血管透過性亢進
溶菌
菌オプソニン化
菌貪食能亢進
抗 LPS 抗体
低鉄血症, 低亜鉛血症
発熱
食欲不振, カヘキシー
デプレッション?
障害系：PGE ₂
コルチゾール
リボプロテイン
抗 LPS 抗体

(文献 Legrand EK: An evolutionary perspective of endotoxin: A signal for a well-adapted defense system. Medical Hypotheses 33 : 49-56, 1990)

すなわち血液浄化法における医用材料の生体不適合性による補体活性化と共通する反応系を刺激する。

透析療法, 特に HD において問題となるのは, このように生物活性の強い ET が透析液中に必ず存在することである。図4は我々の施設における透析液供給システムの各段階における ET 濃度であり, 最終段階で平均して50pg/ml の ET を検出した。このことは1回

の透析で約100l の透析液がダイアライザーの膜を介して血液側にチャレンジされると仮定すると約5μg の ET がチャレンジされることになる。

ET はグラム陰性菌の外膜(細胞壁)構成成分の LPS が本体で, polysaccharide の部分は外膜の外側にあり, lipid 部分は内側に存在した構造をしている。物性としては親水性の多糖部位と疎水性の lipid A 部位よりなる両親媒性物質であるので, 水溶液中では lipid A 部位に存在する疎水結合により容易に凝集しミセル(会合体)を形成する。従って水溶液中での分子量は $1 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6$ ダルトンに及んでいる。しかしミセルはデオキシユール酸ナトリウムのような界面活性剤やキレート剤により解離し, またリボ多糖部をアセチル化し有機溶媒に溶解することによりサブユニットになる。サブユニットも親水性の多糖部位を外側に, 疎水性の lipid A 部位を内側に配位したサンドウィッチ状の立体配置をとる。すなわち2量体として存在すると考えられるので, 最小サブユニット分子量はS型リボ多糖型で10,000~20,000ダルトン, Re型(多糖をほとんど欠く LPS のコアー本体)で5,000~6,000ダルトンと考えられる。自然界ではこれらの最小単位で存在することはなく, サブユニットのミセルとして種々の大きさの LPS が存在すると考えてよい。さらに LPS 以外の細胞外膜の構成成分である muranyl peptide (分子量 $10^3 \sim 10^4$ ダルトン)や exotoxin A も, リムルステスト陰性であるにもかかわらず LPS と同様の生物活性を持つと言われている⁵⁰⁾。これらの物質の分子量は ET の最小サブユニットより小さい。一方これらの ET ならびに ET 様の作用を持つ物質が透析液から血液側へ移行する barrier は人工膜である。HD, HDF, HF 用の膜は少なくとも血中アルブミン(約50,000ダルトン)は透過ならびに濾過されないことが原則になっている。そのため HF 用膜でも99%拒絶分子量は約30,000ダルトンに設計されている。従って通常では

図4 透析液供給システム各部におけるエンドトキシン濃度

図5 高透過性膜を用いた透析器内で起こる逆濾過現象

高透過性膜を用いた透析器内で起こる逆濾過現象

ET が透析液から血中に移行し難いが、場合によっては、また特殊な条件下では血液を汚染する可能性がある。さらに透水性が高く、また膜孔が大きい透析膜をダイアライザーとして用いた場合には図5に示すようにダイアライザー内で逆濾過が起こり、大きい分子量物質が容易に透析液から血中へ移行することが考えられる⁵¹⁾。このように透析療法中にETの血液汚染が起こる可能性はかなり高いが、これが確実に起こっているか否かの直接証明は今のところなされていない。しかし多くの間接的な事実が透析中に生体を汚染していることを示している。また我々も *in vitro* で透析液側にETをチャレンジし血液側にETが移行するか否かを検討したが、それを証明することはできなかった。しかし長期透析患者の血中抗ET抗体値を測定したところ、図6に示すように透析患者は非透析正常者に比し抗ET抗体陽性率が有意に高く、中でも高透過性膜ダイアライザーでHDを受けている患者の陽性率は低透過性膜ダイアライザーでHDを受けている患者より有意に高いことが判明した⁵²⁾。すなわちHD中にETチャレンジが頻回に起こっていることを示唆した成績である。

1988年、Lonnemannら⁵³⁾は *in vitro* で cuprophane 膜ダイアライザーを用い透析の simulation 実験を行い、血液側にヒトプラズマを用い透析液側に高濃度のETをチャレンジした場合、プラズマ中に monocyte を刺激しIL-1産生を亢進させる因子が出現し、この monocyte 刺激因子はLPS特異的吸着剤であるポリミキシンBを加えることより消失することから、ET

図6 正常健康者と慢性透析患者の血中抗エンドトキシン抗体陽性率

が透析液側から血液側に移行すると考察した。さらに Mahiont ら⁵⁴⁾は同じようなETチャレンジ試験を行い、リンパ球中のIL-1 β のmRNAを測定したところIL-1 β のmRNAが有意に増加したことから、リムルス試験陰性のET fragmentが透析膜を透過した結果であると報告している。すなわちリムルステスト陰性のET fragmentならびにET様作用を持つ比較的分子量の小さい物質が透析液から血液側へ移行することで、これらの物質は近年開発された高感度リムルステストでも測定限界以下か、あるいは陰性を示し、直接証明が難しいものと考えられる。*in vivo*においても彼ら一派⁴²⁾は透析患者の血中IL-1の測定を試みた。末期腎不全非透析患者の血中IL-1は正常者と変わらないが、透析患者では高く、それも透析終了時に高くなることを指摘し、透析そのものがIL-1産生を亢進させていると結論した。従って透析機器の生体不適合と透析液の不純さが血中IL-1上昇の大きな要因と言える。しかし透析患者は内因性発熱物質であるIL-1が上昇するにかかわらず発熱などの臨床症状を示さない。これは侵入するET量が少ないのと、透析患者の血中には正常者より質、量ともに多い抗ET抗体、抗IL-1物質が存在するためであると考えられている⁵⁵⁾。しかし一過性の症状はなくても、局所において微妙な影響を与えている可能性は否定できない。すなわち微量であろうともETならびにそのfragmentが透析中に血液を汚染する可能性は大である。その長年にわたる繰り返す刺激は医用材料の生体不適合による刺激と重複して

生体に与える影響は多大である。また血液透析はもちろんのこと、腹膜透析でも ET 汚染の危険が高いことは容易に理解できる。腹膜透析の最大・最重要合併症である腹膜炎の起炎菌の過半数はグラム陽性菌であるが、グラム陽性菌は細胞外膜に LPS を持たないがその代わりに peptidoglycan があり、LPS と同様の生物活性を持つ。腹膜透析の致命的合併症である硬化性腹膜炎はこれら LPS, peptidoglycan による過剰反応の結果とも考えられている⁵⁶⁾。すなわち透析療法は不完全な治療であるため種々の合併症を起こす上、透析療法自体の不完全さのため表 4 に示したような炎症と関連する cytokine が繰り返し誘導される。そのため動脈硬化や透析関連アミロイドーシス、破壊性脊椎関節症といった慢性退行性変化が各組織に起こる危険がある。

血液浄化法と腎移植

1990年末現在、我が国では10万人を超える慢性腎不全患者が維持透析療法を受け、毎年5千人以上の増加がある。そして10年以上継続療法を受けている患者は20%を超えてきた。これらの患者の多くは治療法の不完全さから多くの合併症に苦しみ、当然 QOL も低く社会復帰にも難渋している。その上医療経済に与える影響は無視できなくなっている。ここに臓器置換すなわち腎移植の意義がある。その腎移植の成績を高めるためには potential recipient の状態を良くすること、移植前後の support が極めて重要であることは強調しすぎることはない。

1. potential recipient ならびに移植直後の管理

透析療法は不完全な療法であるため、患者の合併症は避けられない。この合併症は移植を困難にするし、生着率にも影響を与える。さらに合併症がひどくなると腎が生着しても合併症から回復しない。ここに potential recipient の管理の重要性が強調される。しかし慢性腎不全の合併症に対する最近の補助療法の進歩も目覚ましく、二次性上皮小体機能亢進症に対する活性型 VD₃ パルス療法^{23)~26)}や上皮小体摘除術の適応が明確になってきた⁵⁷⁾。また腎性貧血に対する rHuE-PO の出現は患者の QOL を改善するのみならず、合併症の軽減にもつながる。とりわけ輸血による種々の問題、特に腎移植においては hypersensitivity の頻度を抑制することに効果がある⁵⁸⁾⁵⁹⁾。透析療法も HD に用いられる全ての医用材料の生体適合性を高めること、透析液を ET-free にすることにより、より合併症の程度を低める可能性があり、recipient の全身状態が良くなり、生着率の向上ならびに適応が広がることが期待

できる。

移植後の透析を必要とする患者管理に関する報告は少ないが、これも腎を生着させる上において重要である。生体腎移植の場合は血管吻合後すぐ利尿を見ることが多く、移植後透析療法を必要としないが、我が国の死体腎移植における献腎は今までの死の概念に則って行われているため、術後 ATN は必発と考えてよく、HD による血液浄化の support を要す。また激しい急性拒絶反応時にも HD が必要ながある。この場合は高窒素血症、アシドーシスの是正といった患者の全身状態の改善に主眼が置かれるが、抗凝固剤の使用に注意を要す。従来のヘパリンは術後出血の危険が高いなどの出血傾向がある場合の使用は難しい。近年血液凝固は抑制するが出血傾向をあまり抑制しない低分子ヘパリンが出現してきたが、移植直後の HD、あるいは急性拒絶反応時の HD には抗凝固剤としてプロテアーゼ、アミノペプチダーゼ阻害剤 (FOY[®], フサン[®], ミラクリッド[®]など) を用いる方がよい。これには二つの意味がある。一つは出血傾向を増悪しないこと、第二には異化亢進、組織障害が起こっている時には血中の種々のプロテアーゼやアミノペプチダーゼ活性が上昇し血管内凝固や組織障害の助長が懸念されるため、これらの酵素活性を阻害することである。

2. 拒絶反応と血液浄化

近年シクロスポリン (CsA) が登場して以来、激しい急性拒絶反応の頻度は確かに減少し移植腎の生着率を向上させたが、急性拒絶反応の治療は極めて重要であることには変わりない。急性拒絶反応の80%はステロイドパルス療法に反応するが、メチルプレドニゾロン 500mg~1g の連続 3 回のパルス療法に反応しないステロイド抵抗性急性拒絶反応もあり、この場合 ALG, ATG や OKT₃、さらには deoxysupergalin (DSG) が用いられて卓効を示すと報告されているが、OKT₃ は副作用ならびに抗イデオ抗体形成の頻度が高いことから、このような異種血清は再使用に問題がある。

拒絶反応には hyperacute rejection, accelerated acute rejection, acute rejection, chronic rejection がある。hyperacute rejection ならびに accelerated acute rejection は前感作抗体による血管内皮障害で血栓形成、血管炎、細動脈のフィブリノイド壊死を伴った vascular rejection である。acute rejection は主として感作 T-リンパ球による血管内皮細胞障害でメチルプレドニゾロンのパルス療法によく反応するが、時に抗体-補体系が関与し vascular rejection の形をと

ることがある。このような液性抗体が主因となる場合には抗原-抗体の免疫複合体も流血中に存在するので、これらの高分子量蛋白の除去に優れる血漿交換が大いに効力を発揮することが期待される。また拒絶反応時の発熱、移植腎の炎症反応は明らかに cytokine によるもので、IL-1, TNF, インターフェロンなどが重要な役割を果たしている。血漿交換によりこれらのレベルを下げることも可能である。

歴史的にはメチルプレドニゾロンのパルス療法抵抗性急性拒絶反応に対する血漿交換療法の臨床適応は1970年代後半から行われ、多くの報告がある。無効とする報告から有効率85%とするものまで報告によって異なる。1978年 Cardella ら⁶⁰⁾はステロイドパルス療法抵抗性で生検により vascular rejection と診断された13例に血漿交換を試み、内7例に有効で、抗リンパ球抗体陽性だった症例では抗体が消失したと報告している。その後彼らは42例の血漿交換療法を用いた急性拒絶反応群と血漿交換を併用しなかった群(43例)の腎の生着率を比較し、4年目までの実存生着率は血漿交換療法を行った方が有意に高いと報告している⁶¹⁾。Adams ら⁶²⁾、Banowsky ら⁶³⁾も血漿交換療法はステロイドパルス療法抵抗性急性拒絶反応に対し有効であるとしている。一方、Allan ら⁶⁴⁾や Kirubakaran ら⁶⁵⁾は急性拒絶反応の治療を randomize して血漿交換療法併用群と非併用群(対照群)の1年生着率を比較した。その結果両群間に有意差を認めず、むしろ対照群の方が良い結果を示し、血漿交換療法は無効であると報告している。1985年 Fassbinder ら⁶⁶⁾はメチルプレドニゾロンパルス療法抵抗性急性拒絶反応に対し、生検の結果により血管反応(vascular rejection)主体であれば血漿交換療法の併用を、間質への細胞浸潤が主の場合はATG併用と2群に分けた治療を試みた。その結果、血管型拒絶反応を示した26例中22例(85%)、間質型拒絶反応37例中35例(95%)が機能を回復しいずれもステロイド単独群よりも良好であったと報告している。このことは拒絶反応のタイプにより成績が異なることを示唆しており、有効か否かを randomized study で決められるものではないと解釈できる。従って拒絶反応対策の一つとして血漿交換ならびに lymphoplasmaferesis³⁾(リンパ球除去血漿交換)は重要である。特に後者のLPPは重要と思われる。LPPはリンパ球除去と血漿交換を同時に行う方法で、遠沈法で行う。我々はCF3000(Baxter社製)を用い、1回につき平均 5×10^9 個のリンパ球除去と2~4lの血

漿交換を同時に行う方法を採用している⁶⁷⁾。3例のステロイド抵抗性、ALG抵抗性の症例に用い、いずれも機能を回復し最長3年になるが graft loss はない。PEの場合通常1回2~4lの血漿を除去し、アルブミン溶液で置換する方法が一般的で、我が国ではDFPがよく用いられている。DFPの場合は投与するアルブミン量を減じることが可能である。そして本療法を3~4回連続して行うのを1クールとしている。単なる血漿交換だけでなく同時にリンパ球除去を行うLPPは理論的にも優れており、著者らの経験ではPEに比し少ない施行回数でよいと思われる。急性拒絶反応に対する血漿交換治療の適応は、ステロイド抵抗性で経過中に抗HLA抗体が陽性となったり、生検により vascular rejection と診断され液性因子が関与していることが明らかであることが挙げられる。またALG, OKT₃が使用できないような時に血漿交換併用あるいはLPPの併用が適応であろう。

3. 異型血液型移植と血液浄化

臓器移植においてはABO血液型は重要な適合性バリアーの一つである。特にABH抗原は赤血球膜に多く分布するが腎の血管内皮にも多く分布し、輸血の法則に反する移植の場合、超急性拒絶反応や delayed hypersensitivity reaction が起こりやすい。また移植後の溶血性貧血~溶血性腎障害が起こりやすい。さらに生着率も悪いと報告されている。従って腎移植はABO血液型は適合していることが望ましいが、現在は輸血の法則に従って施行されている。しかし生体腎移植の場合、時によっては親子・同胞間で血液型が異なることがあり、recipientがO型の場合大きな問題がある。また死体腎移植においてもO型recipientは移植を受ける機会がそれだけ少なくなる。そのため異型血液型間の移植は医学的な課題となっている。しかし近年異型血液型間の骨髄移植、肝移植の成績も良く⁶⁸⁾⁶⁹⁾、腎移植においても生着率の向上が見られ普及するようになってきた。異型血液型間の移植の問題は、recipientの血液中赤血球凝集素(IgMおよびIgG抗体)の存在で、移植腎の血管内皮に存在する抗原に対して凝集素が作用することによって血管型拒絶反応すなわち超急性ならびに促進型急性拒絶反応を引き起こす^{70)~73)}。特にA型(4亜種が存在)それもA₁→O型への移植は拒絶反応を起こしやすいがA₂→O型へは比較的良いと言われている⁷⁴⁾⁷⁵⁾。この異型血液型間の腎移植もだんだんと成功例が報告されるようになってきた。方法は多くの場合 Alexandre ら⁷⁶⁾の方法に準じ

て行われ、術前に血漿交換あるいは免疫吸着を4回行い、少なくとも抗体価を32倍以下にする。できれば16倍以下が望ましい。そして移植と同時に recipient の脾摘を行う⁷⁷⁾。さらにこのような異型血液型間の腎移植では腎とともに recipient の赤血球に対する抗体担当細胞を持ち込み、溶血性貧血、溶血性尿毒症を起こす危険が高いため、移植前に腎に X 線照射を加えるプロトコールもある^{78)~80)}。PE は通常移植前に2~4回行う。IA (immunoadsorption) の場合は合成ヒト A または B 血液型抗原を固相化したカラム (Biosynsorb, Chemobiomed. Ltd., Edmonton, Canada) が用いられている。このカラムの使用は direct hemoperfusion 方式でもフィルターを用いて血漿分離を行った後血漿だけを灌流する方法でも行えるが、direct hemoperfusion では血小板減少が見られることから、PE と IA を直列にして施行することが推奨される。direct hemoperfusion ならびに plasma perfusion でも時間当たり4l くらい処理でき、約2時間で飽和してしまうと言われている。そして通常凝集素価が32倍以下になるまで毎日連続して行うのが一般的である⁸¹⁾。

以上のように異型血液型間移植は前処置による赤血球凝集素価を下げることににより可能となったが、術後の経過、特に移植腎機能の変動は凝集素価の消長と関係せず、凝集素価が上昇しないにかかわらず急性拒絶様反応が起こったりする。すなわち液性抗体や circulating immune complexes (CIC) の存在と拒絶反応は決してパラレルでないことに注意すべきである。このような時でも PE あるいは LPP の併用が有効とする報告が多い。逆に凝集素価が上昇 (64倍以上) しているにかかわらず、急性拒絶反応の徴候がない場合の PE あるいは IA 併用の是非については議論のあるところである。しかし予防的 PE あるいは IA が一般に行われている。

文 献

- 1) Abel, J., Rowntree, L.G. and Tunner, B.B.: Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 5, 626—641, 1914.
- 2) Kolff, W.J.: First clinical experience with the artificial kidney. *Ann. Int. Med.*, 62, 608—619, 1965.
- 3) Kleinman, S., Nichols, M., Strauss, F. and Goldfinger, D.: Use of lymphoplasmapheresis or plasmapheresis in the management acute renal allograft rejection. *J. Clin. Aph.*, 1, 14, 1982.
- 4) 阿岸鉄三: プラズマフェレーシスマニュアル'83, p. 51—58, 中外医学社, 東京, 1983.
- 5) Pallotta, A.J. and Koppanyi, T.: The use of ion exchange resins in the treatment of phenobarbital intoxication in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 128, 318—327, 1960.
- 6) Nealon, T.F.J., Sugerman, H., Shea, W. and Fleegler, E.: An extracorporeal device to treat barbiturate poisoning. *J.A.M.A.*, 197, 118—120, 1966.
- 7) Yatzidis, H.: A convenient haemoperfusion microapparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxication: Its use as an effective artificial kidney. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, I, 83, 1964.
- 8) Jones, F.R., Balint, J.P.J. and Snyder, H.W.J.: Selective extracorporeal removal of immunoglobulin-G and circulating immune complexes: A review. *Plasma Ther. Trans. Technol.*, 7, 333—349, 1986.
- 9) 大平 修, 枝国節雄: 新免疫吸着剤の開発. *日本臨床*, 45, 1890—1899, 1987.
- 10) Thompson, G.R., Lowenthal, R. and Myant, N. B.: Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*, I, 1208—1211, 1975.
- 11) Stoffel, W., Greve, V. and Borberg, H.: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, II, 1005, 1981.
- 12) Yokoyama, S., Kikawa, T., Hayashi, R., Satani, M., Kishino, B., Yamamoto, A. and Tani, N.: Plasmapheresis therapy of hypercholesterolemias. in *Plasmapheresis*, Nose, Y., Malchesky, P.S. and Smith, J.W., ed., p. 231—237, ISAO Press, Cleveland, 1983.
- 13) 酒井聡一, 東條克能, 宮原 正: 脂質吸着の基礎と臨床. *人工臓器*, 17, 1504—1512, 1988.
- 14) Kramer, P., Wigger, W. and Rieger, J.: Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin. Wochenschr.*, 55, 1121, 1977.
- 15) Kramer, P., Kaufhold, G. and Gröne, H.J.: Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int. J. Artif. Organs*, 3, 225—230, 1980.
- 16) Van Green, J.A., Vincent, H.H. and Schalekamp, M.A.D.H.: Continuous arteriovenous hemofiltration and hemodiafiltration in acute renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2,

- 181—186, 1988.
- 17) 岸本武利, 山上征二, 杉村武嗣: 血液濾過とCAVH. 医学のあゆみ, 134, 763—772, 1985.
 - 18) 岸本武利: CACH. 腎と透析, 19, 581—593, 1985.
 - 19) Rasmussen, H.H. and Ibels, L.S.: Acute renal failure: Multivariate analysis of cause and risk factors. *Am. J. Med.*, 73, 211—218, 1982.
 - 20) Lohr, J.W., McFarlane, M.J. and Grantham, J. J.: A clinical index to predict survival in acute renal failure patients requiring dialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, 6, 254—269, 1988.
 - 21) Kleinknecht, D., Jungers, P., Chanard, J., et al.: Factors influencing immediate prognosis in acute renal failure with special reference to prophylactic hemodialysis. *Adv. Nephrol.*, 1, 207—230, 1971.
 - 22) わが国の慢性透析療法の現況 (1990年12月31日現在). 日本透析療法学会, 1990.
 - 23) Slatopolsky, E., Weerts, C., Thielan, J., Horst, R., Harter, H. and Martin, K.J.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J. Clin. Invest.*, 74, 2136—2143, 1984.
 - 24) Dunlay, R., Rodriguez, M., Felsenfeld, A.J. and Llach, F.: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoid curve) in dialysis. *Kidney Int.*, 36, 1093—1098, 1989.
 - 25) Tsukamoto, Y., Nomura, M. and Marumo, F.: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1, 25(OH)₂D₃ pulse therapy. *Nephron*, 51, 130—131, 1989.
 - 26) Tsukamoto, Y., Nomura, M., Takahashi, Y., Takagi, Y., Yoshida, A., Nagaoka, T., Togashi, K., Kikawada, R. and Marumo, F.: The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron*, 57, 23—28, 1991.
 - 27) Winearls, C.G., Oliver, D.O., Pippard, M.J., Reid, C., Downing, M.R. and Cotes, P.M.: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*, II, 1175—1177, 1986.
 - 28) Eschbach, J.W., Egrie, J.C., Downing, M.R., Browne, J.K. and Adamson, J.W.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *New Engl. J. Med.*, 316, 73—78, 1987.
 - 29) 高久史磨, 三村信英, 前田貞亮, 清水直容, 越川昭三, 秋山暢夫, 太田和夫, 溝口秀昭, 大坪 修, 二瓶 宏, 丸茂文昭, 浦部晶夫, 川口良人, 秋沢忠男, 鈴木好夫, 久保和雄, 大坪公子, 赤羽清彬, 関口孝, 小路 良: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin 製剤 KRN5702 の効果—多施設共同臨床試験. 腎と透析, 24, 1009—1025, 1988.
 - 30) 本田西男, 前川正信, 山田一正, 岸本武利, 柴田昌雄, 丸茂文昭, 井上 篤, 河合真千夫, 坂尾 正, 丹羽利充, 脇岡 隆, 古橋三義, 星野正信, 丸山行孝, 三橋 孝, 米山 孝, 中島光好: 透杯患者の腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の臨床評価—プラセボを対照とした 2 重盲検比較試験. 透析会誌, 23, 743—757, 1990.
 - 31) Kuntz, D., Naveau, B., Bardin, T., Drukebe, T., Treves, R. and Dryll, A.: Destructive spondylarthropathy in hemodialysis patients. *Arth. Rheum.*, 27, 369—375, 1984.
 - 32) Kerr, R., Bjorkengen, A., Bielecki, D.K., Resnik, D. and Feinstein, E.: Destructive spondylarthropathy in hemodialysis patients. *Skeletal Radiol.*, 17, 176—180, 1988.
 - 33) Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., Nakagawa, Y., Arakawa, M., Kunitomo, T., Kataoka, H., Suzuki, M., Hirasawa, Y., Shirahama, T., Cohen, A.S. and Schmid, K.: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was indentified as β_2 -microglobulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129, 701—706, 1985.
 - 34) Chanard, J., Bindi, P., Lavaud, S., Toupance, O., Maheut, H. and Lacour, F.: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Brit. Med. J.*, 298, 867—868, 1989.
 - 35) Henderson, L.W., Koch, K.M., Dinarello, C.A. and Shaldon, S.: Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. *Blood Purif.*, 1, 3—8, 1983.
 - 36) Dinarello, C.A.: Interleukin-1—Its multiple biological effects and its association with hemodialysis. *Blood Purif.*, 6, 164—172, 1988.
 - 37) Knudsen, P.J., Ah-Kan, N.G. and Liu, Z.: Beta-2-microglobulin synthesis is increased during activation of human monocytes. *Blood Purif.*, 6, 178—187, 1988.
 - 38) Henderson, L.W. and Chenoweth, D.: Biocompatibility of artificial organs: An overview. *Blood Purif.*, 5, 123—137, 1987.
 - 39) Colton, C.K.: Analysis of membrane processes for blood purification. *Blood Purif.*, 5, 202—251, 1987.

- 40) Kishimoto, T., Yamagami, S. and Maekawa, M.: Effect of hemodialysis on the host immune system. *Jpn. J. Artif. Organs*, 17, 407—412, 1988.
- 41) Kishimoto, T., Kyo, M., Yamagami, S. and Maekawa, M.: Effect of membrane area and blood flow rate on plasma C3a and C5a concentration during haemodialysis with regenerated cellulosic membrane dialyzers. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 4, 46—49, 1989.
- 42) Bingel, M., Lonnemann, G., Shaldon, S., Koch, K.M. and Dinarello, C.: Human interleukin-1 production during hemodialysis. *Nephron*, 43, 161—163, 1986.
- 43) 平山俊英, 土肥和紘, 石川兵衛: 透析膜の生体適合性: 血清インターロイキン6測定の有有用性. 透析会誌, 24, 97—98, 1991.
- 44) 岸本武利, 山上征二, 和田誠次: 内毒素(エンドトキシン, ET). 透析会誌, 24, 1041—1047, 1991.
- 45) Raji, L., Shapiro, F.L. and Michael, A.F.: Endotoxemia in febrile reaction during hemodialysis. *Kidney Int.*, 4, 57—60, 1973.
- 46) Schaefer, K., Von Herrath, D., Hüfler, M. and Pauls, A.: The occurrence of fever during hemodialysis and hemofiltration: A comparative study. *Int. J. Artif. Organs*, 9, 247—250, 1986.
- 47) Man, N.K., Ciancioni, C., Fairre, J.M., Diah, N., London, G., Maret, J. and Wam Dergne, F.P.: Dialysis-associated adverse reaction with high flux membranes and microbial contamination of liquid bicarbonate concentrate. *Contr. Nephrol.*, 62, 24—34, 1988.
- 48) Bigazzi, R., Atti, M. and Baldari, G.: High permeable membranes and hypersensitivity-like reaction: Role of dialysis fluid contamination. *Blood Purif.*, 8, 190—198, 1990.
- 49) Legrand, E.K.: An evolutionary perspective of endotoxin: A signal for a well-adopted defense system. *Medical Hypothesis*, 33, 49—56, 1990.
- 50) Takahashi, I., Kotani, S., Takada, H., Shiba, T. and Kusumoto, S.: Structural requirements endotoxic lipopolysaccharides and bacterial cell walls in induction of interleukin-1. *Blood Purif.*, 6, 188—206, 1988.
- 51) 岸本武利: 透析液と水処理. *Annual Review 腎臓*, 1990, 203—208, 1990.
- 52) Yamagami, S., Adachi, T., Sugimura, T., Wada, S., Kishimoto, T., Maekawa, M., Yoshimura, R., Niwa, M., Terano, Y. and Shaldon, S.: Detection of endotoxin in long-term dialysis patients. *Int. Artif. Organs*, 13, 205—210, 1990.
- 53) Lonnemann, G., Bingel, M., Floege, J., Koch, K. M., Shaldon, S. and Dinarello, C.A.: Detection of endotoxin-like interleukin-1 inducing activity during in vitro dialysis. *Kidney Int.*, 33, 29—35, 1988.
- 54) Mahion, A., Lonnemann, G., Shultz, M., et al.: Mononuclear cells release cytokines after stimulation with LAL negative small (<1kD) bacterial fragments. Abstract 36 at the ASAIO, 1990, Washington D.C.
- 55) Shaldon, S., Koch, K.M., Bingel, M., Granolleras, C., Deschodt, G. and Dinarello, C.A.: Modulation of plasma interleukin-1 (IL-1) and its circulating protein inhibitor (CPI) by hemodialysis (HD) and hemofiltration. *Kidney Int.*, 31, 245, 1987.
- 56) Krane, S.M. and Goldring, M.B.: Potential role for interleukin-1 in fibrosis associated with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Blood Purif.*, 6, 173—177, 1988.
- 57) 杉村武嗣: 慢性腎不全に合併する二次性副甲状腺機能亢進症に関する研究: 治療法の選択について. 日腎誌, 11, 1119—1134, 1991.
- 58) Paganini, E.P., Braun, W.E., Latham, D. and Abdulhadi, M.H.: Renal transplantation: Results in hemodialysis patients previously treated with recombinant human erythropoietin. *A.S.A.I.O. Trans.*, 35, 535—538, 1989.
- 59) Grimm, P.C., Sinai-Trieman, L., Sekiya, N.M., Robertson, L.S., Robinson, B. J., Fine, R.N. and Ettenger, R.B.: Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int.*, 38, 12—18, 1990.
- 60) Cardella, C.J., Sutton, D.M., Uldall, P.R., Cook, G.T. and DeVeber, G.A.: Effect of intensive plasma exchange on renal transplant rejection and serum cytotoxic antibody. *Dial. Transplant. Nephrol.*, 14, 328, 1977.
- 61) Cardella, C.J., Sutton, D.M.C., Uldall, P.R., Cook, G.T. and DeVeber, G.A.: Factors influencing the effect of intensive plasma exchange on acute transplant rejection. *Transplant. Proc.*, 17, 2777—2778, 1985.
- 62) Adams, M.B., Kauffman, H.M.J., Hussey, C.V., Gottschall, J.L., Hackbarth, S.A. and Buchmann, E.V.: Plasmapheresis in the treatment of refractory renal allograft rejection. *Transplant. Proc.*, 13, 491—494, 1981.
- 63) Banowsky, L.H.W., Cortese, J., Lutton, J.J. and Saunders, P.H.: Plasmapheresis—Adjunctive

- treatment for steroidresistant rejection in renal transplantation. *J. Urol.*, 131, 14—16, 1984.
- 64) Allan, T.L., Briggs, J.D., Cumming, R.L.C., Hogg, R.B., Junor, B.J.R. and Sawers, A.H.: Plasma exchange in renal transplant rejection. in *Plasma Exchange*, Sieberth, H.G., ed., p. 247—250, Schattner Verlag, Stuttgart, New York, 1980.
 - 65) Kirubakaran, M.G., Disney, A.P.S., Norman, J., Pugsley, D.J. and Mathew, T.H.: A controlled trial of plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejection. *Transplantation*, 32, 164—165, 1981.
 - 66) Fassbinder, W., Scheuermann, E.H., Hanke, P., Bechstein, P.B., Ernst, W., Stutte, H.J. and Schoeppe, W.: Improved graft prognosis by treatment of steroidresistant rejections with rabbit antithymocyte globulin and/or plasmapheresis. *Transplant. Proc.*, 17, 2769—2772, 1985.
 - 67) 杉村武嗣, 清田敦彦, 和田誠次, 山上征二, 岸本武利, 前川正信, 岡村幹夫: 微小変化型ネフローゼ症候群に対するリンパ血漿交換パルス療法. 腎と透析, 29, 1027—1032, 1990.
 - 68) Bensinger, W.I., Baker, D.A., Buckner, C.D., Clift, R.A. and Thomas, E.D.: Immunoadsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N. Engl. J. Med.*, 304, 160—162, 1981.
 - 69) Bensinger, W.I., Buckner, C.D., Thomas, E.D. and Clift, R.A.: ABO-incompatible marrow transplants. *Transplantation*, 33, 427—429, 1982.
 - 70) Hume, D.M., Merrill, J.P., Miller, B.F. and Thorn, G.W.: Experiences with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases. *J. Clin. Invest.*, 34, 327—382, 1955.
 - 71) Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Holmes, J.H., Hermann, G., Brittain, R.S., Stonington, O.H., Talmage, D.W. and Waddell, W.R.: Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*, 55, 195—200, 1964.
 - 72) Wilbrandt, R., Tung, K.S.K., Deodhar, S.D., Nakamoto, S. and Kolff, W.J.: ABO blood group incompatibility in human renal homotransplantation. *Am. J. Clin. Pathol.*, 51, 15—23, 1969.
 - 73) Paul, L.C., Van Es, L.A., Brutel de la Riviere, G., Eernisse, G. and De Graeff, J.: Blood group B antigen on renal endothelium as the target for rejection in an ABO-incompatible recipient. *Transplantation*, 26, 268—271, 1978.
 - 74) Brynner, H., Rydberg, L., Samuelsson, B., Blohmé, I., Lindholm, A. and Sandberg, L.: Renal transplantation across a blood group barrier —‘A₂3 kidneys to ‘O’ recipients. *Proc. E.D.T.A.*, 19, 427—431, 1982.
 - 75) Cecka, J.M., Breidenthal, S.E. and Terasaki, P.: Low anti-A and anti-B titers in some type O patients may permit renal transplantation across the ABO barrier. in *ABO incompatibility and transplantation*, Bannett, A., Brynner, H., McAlack, R.F., Breimer, M. and Samuelsson, B., ed., p. 111—114, Grune & Stratton, Inc., Orland, New York, San Diego, London, San Francisco, Tokyo, Sydney, Toronto, 1987.
 - 76) Alexandre, G.P.J., Squifflet, J.P., De Bruyère, M., Latinne, D., Reding, R., Gianello, P., Carlier, M. and Pirson, Y.: Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant. Proc.*, 19, 4538—4542, 1987.
 - 77) 太田和夫, 高橋公太, 大場 忍, 阿岸鉄三, 田辺一茂, 北野優里, 高橋和雄, 佐藤洋志, 本田 宏, 木原 健, 鬼塚史朗, 寺岡 慧, 東間 紘, 藤井寿一, 清水 勝: ABO 不適合腎移植の1例. 腎と透析, 27, 117—121, 1989.
 - 78) Ramsey, G., Israel, L., Lindsay, G.D., Mayer, T. K. and Nusbacher, J.: Anti-Rh₀(D) in two Rh-positive patients receiving kidney grafts from an Rh-immunized donor. *Transplantation*, 41, 67—69, 1986.
 - 79) Swanson, J., Sastamoinen, R., Sebring, E. and Chopek, M.: Rh and kell alloantibodies of probable donor origin produced after solid organ transplantation. *Transfusion*, 25, 467, 1985.
 - 80) Ahmed, K.Y., Nunn, G., Brazier, D.M., Bird, G. W.G. and Crockett, R.E.: Hemolytic anemia resulting from autoantibodies produced by the donor's lymphocytes after renal transplantation. *Transplantation*, 43, 163—164, 1987.
 - 81) Raja, R., McAlack, R., Mendez, M. and Bannett, A.: Technical aspects of antibody immunoadsorption prior to ABO-incompatible renal transplant. in *ABO incompatibility and transplantation*, Bannett, A., Brynner, H., McAlack, R.F., Breimer, M. and Samuelsson, B., ed., p. 129—131, Grune & Stratton, Inc., Orlando, New York, San Diego, London, San Francisco, Tokyo, Sydney, Toronto, 1987.