

## 総 説

## LDL アフェリシスと凝固因子

小 嶋 俊 一

国立東静岡病院臨床研究部

**Key words**: LDL apheresis, coagulation factors, bradykinin

LDL は粥状動脈硬化の最大の危険因子であるが、凝固線溶に関連する因子も動脈硬化あるいは血管障害発症の危険因子と考えられるようになった。現在繁用されている LDL アフェリシスの方法では、LDL 以外に凝固因子も除去される。LDL アフェリシスに伴うこれら凝固因子の除去が動脈硬化や血管障害の予防に役立つか否かは不明であり、この点に関する議論は少ない。また、LDL アフェリシスに際して、各種の血液浄化器材との接触によって血液凝固系の活性化が起こる。血液浄化器材の機能維持という面からみれば、血液凝固系の活性化は血液浄化の効率低下を意味し、臨床の場合では凝固系を抑制する薬物が使用される。多くの場合、ヘパリンあるいは nafamostat mesilate (NM) の使用により抗凝固の目的は達せられる。しかし、フィブリン形成は抑制されているにも拘らず、凝固系 cascade の初期段階で血液凝固因子が活性化される結果、付随的に血管作動性物質が産生され生体に悪影響を及ぼす場合がある。特に、陰性荷電を強く帯びた血漿浄化器材で問題になる<sup>1)</sup>。また凝固因子自体が血液浄化により除去される程度や機序は LDL アフェリシスの方法や器材によって差がある。本総説では以上に関する最近の知見について触れる。

## 1. 血液凝固線溶系

血液凝固系は図 1 のような凝固因子の cascade 反応からなる。更にこの系は以下の反応に大きく分けられる。

## 1.1 内因子凝固接触系

これには Hageman 因子 (XII 因子)、高分子キニノーゲン (HMWK)、プレカリクレイン (PK) の血漿蛋白が関与する。陰性荷電をもつ異物の表面にまず

HMWK が接着した後、XII 因子は HMWK に結合すると蛋白分解作用をもつ活性型 (XIIa) に変換される。XIIa は PK をカリクレインに、XI 因子を活性型 XIa に変換する。カリクレインは HMWK に働いてブラジキニン (BK) を産生する (図 2)。

## 1.2 外因子凝固系

この系では VII 因子、カルシウム、組織因子 (細胞膜中のリポ蛋白) 間で complex が形成される。VII 因子の活性化により生じた VIIa 因子は磷脂質や  $\text{Ca}^{2+}$  の存在下に IX 因子や X 因子を活性化する作用がある。IX 因子の血中濃度は Km 値よりも高く、X 因子の血中濃度は Km 値よりも低い。従って、血中では IX 因子の活性化は起こりやすいが X 因子の活性化は起こりにくくなっている。 $\text{Ca}^{2+}$ 、磷脂質、VIIIa の存在下で IXa 因子による X 因子活性化能が  $10^9$  倍にも増幅される。以上のごとく、組織因子に微量の VIIa 因子が結合するだけで、IX 因子の活性化を介して大量の Xa が産生される。

## 1.3 内因子系及び外因子系の共通経路

VIII 因子、IX 因子、X 因子の間で complex が形成される。この complex 内では XIa の作用で IX 因子が IXa に変換され、VIII 因子、X 因子が順次活性化される。VIII 因子には  $\text{Ca}^{2+}$ 、磷脂質の存在下での IXa による X 因子の活性化を増幅する補因子作用がある。また、VIII 因子は von Willebrand 因子 (vWF) と循環血漿中では複合体を形成して存在する。

vWF は VIII 因子のキャリアー蛋白として作用すると同時に血小板の血管内皮への粘着凝集を促進する機能を持つ。vWF は血漿中、血管内皮細胞、血管内皮下および血小板に存在している。血小板では  $\alpha$  顆粒に貯蔵される。vWF の血小板粘着凝集作用は血小板膜

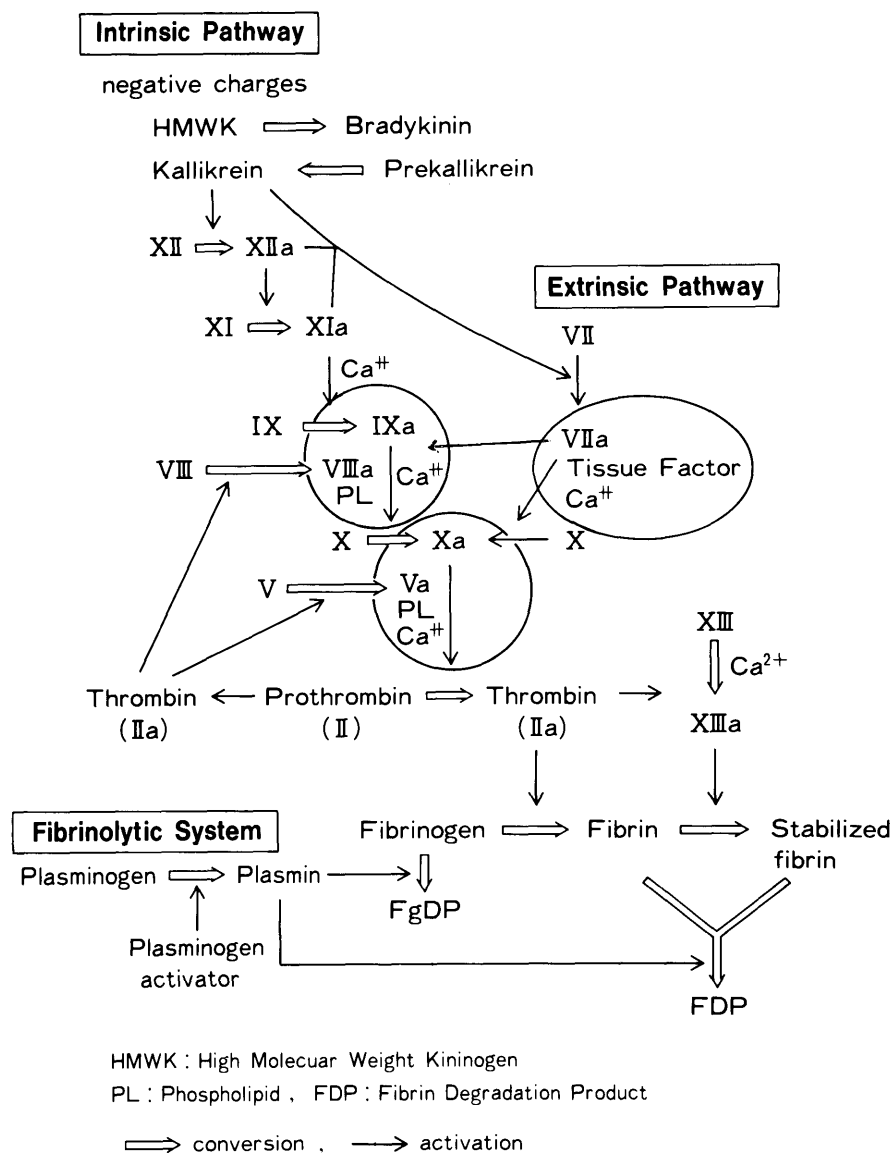


図1 凝固線溶系の模式図



に存在する vWF の受容体 Glycoprotein Ib-IX 複合体や Glycoprotein II-IIIa 複合体を介する。血漿 vWF は血管内皮の障害で露出した内皮下組織に結合する。vWF と VIII 因子の複合体形成は VIII 因子の安定化にも役立つ。

1.4 次に、V 因子、Ca<sup>2+</sup>、燐脂質の存在下で Xa 因子の作用でプロトロンビンがトロンビンに変換される。この変換は活性化された血小板により著明に促進される。

1.5 トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンに変換する以外に V, VII, XIII 因子の活性化、血小板凝集、顆粒分泌などの作用を持つ。トロンビンの作用によりフィブリノーゲンは分解してフィブリンモノマーが生じる。モノマーの重合反応によって 2 本鎖原纖

維が形成された後、2次元、3次元へと重合反応が進展してフィブリンはゲル化する。Ca<sup>2+</sup>の存在下で XIIIa はフィブリンモノマーの  $\gamma$  鎖や  $\alpha$  鎖間で架橋形成を進展させフィブリンを安定化する。

**1.6 組織プラスミノゲン・アクチベーター (t-PA)** はおもに血管内皮細胞で産生され、プラスミノゲンを活性型のプラスミンに変換する。しかし、プラスミンはすべて  $\alpha_2$  プラスミン・インヒビター (PI) により速やかに失活されてしまう。一方、循環血液中で一度フィブリン形成がおこると、フィブリン上で t-PA とプラスミノゲンは複合体を形成し、t-PA によるプラスミノゲンの活性化が強力に行なわれる。フィブリン上に生じたプラスミンは  $\alpha_2$  プラスミン・インヒビターによって失活されないため、効率的にフィブリン分解が促進される。以上のごとく、フィブリノーゲンからフィブリンへの転換を契機として t-PA の酵素活性が数百〜千倍に高まってプラスミノゲンが活性化され2次線溶が開始される。

**1.7 血管内皮が障害されると血小板が粘着するが、**この時もフィブリノーゲンの存在が必須である。ADP, エピネフリン, トロンビン, コラーゲン, アラキドン酸などによって血小板が活性化されると、血小板表面にフィブリノーゲンの受容体が現れる。この受容体は Glycoprotein II-IIIa 複合体とされる。

**1.8 これらの凝固線溶系は各種の内因性阻害蛋白** (アンチトロンビン III,  $\alpha_2$  マクログロブリン,  $\alpha_1$  トリプシン・インヒビター, プロテイン C, プロテイン S, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), PAI-1 など) により調節を受けている。アンチトロンビン III はヘパリン存在下で IXa, Xa, トロンビンと複合体を形成しこれらの活性を阻害する。TFPI は Xa および組織因子-VIIa 因子複合体のインヒビターである。プロテイン C は V 因子および VIII 因子の不活性化に関与し、プロテイン S は活性型プロテイン C の補因子となる。VIII 因子は IXa, Xa, トロンビンによっても不活化されるが、vWF との複合体形成はプロテイン C や Xa による不活化を阻止する。Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) -1 は血管内皮細胞や肝臓で産生され t-PA を阻害する。

## 2. 心血管疾患と凝固因子

Framingham 研究で健常者を 12 年間フォローした結果では、冠動脈疾患や脳卒中の発症頻度がフィブリノーゲンの濃度と有意に相関し、この相関は加齢、高

血圧、コレステロール、喫煙等、他の危険因子と独立したものであるとの結果が得られている<sup>2)</sup>。フィブリノーゲンの増加による血液粘度上昇も心血管疾患の発症と関連していると思われる。

45 歳未満の心筋梗塞患者 (109 例) を対象に心筋梗塞の再発との関連を検討した前向き研究によると、心筋梗塞再発例ではプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター (PAI) の血中濃度が有意に高いとの結果が得られた<sup>3)</sup>。即ち、心筋梗塞再発例 (16 例) では PAI 濃度が  $33.0 \pm 13.5$  AU/ml に対し、非再発例では  $20.5 \pm 16$  であったと報告されている。

Meade らの疫学調査によると、虚血性心疾患で 5 年以内に死亡した症例の血中 VII 因子濃度は正常の 124%, 心筋梗塞発症例では正常の 114% と高値を示した<sup>4)</sup>。また、それらの症例の血中フィブリノーゲン値 ( $3.25 \sim 3.29$  g/L) は健常者 ( $2.9$  g/L) に比較し有意の高値を示したと報告している。

血管造影を施行した狭心症例についての prospective な研究によると、フィブリノーゲン、t-PA とならんで vWF が冠動脈病変のマーカーになるとの報告がみられる<sup>5)</sup>。心筋梗塞および突然死例のフィブリノーゲン値、vWF, t-PA 濃度はそれぞれ  $3.28 \pm 0.74$  g/L,  $138 \pm 49\%$ ,  $11.9 \pm 4.7$  ng/ml であり心筋梗塞非発症例の  $3.00 \pm 0.71$  g/dl,  $125 \pm 49\%$ ,  $10.0 \pm 4.2$  ng/ml に比較し、いずれも有意に高値を示した。フィブリノーゲンや他の凝固因子上昇と心血管障害発症との関連は当然のことと理解できるが、t-PA は線溶系を亢進する酵素であることを考えると、逆の結果を期待されるはずである。しかし、t-PA は血中では PAI-1 との複合体として存在しており、両者の間には正相関が得られる。それゆえ、t-PA の増加は線溶系の亢進よりも線溶系の抑制を現していると考えられる。実際、健常者を対象に前向きの検討を行った場合もほぼ同様の結果が得られている。即ち、心筋梗塞を発症した 231 例と年齢と喫煙習慣をマッチさせた健常群について t-PA 濃度を比較した成績でも、心筋梗塞発症群  $10.4$  ng/ml に比較し、健常群では  $9.2$  ng/ml と t-PA 濃度は心筋梗塞発症群で有意に高値を示した<sup>6)</sup>。

Lp (a) それ自体は凝固因子ではないが、構造上プラスミノゲンに類似している。この為、*in vitro* の系でみると、Lp (a) はプラスミノゲンが内皮細胞や単球の受容体に結合するのを competitive に阻害し線溶系に影響することが知られている<sup>7)</sup>。また、Lp (a) が PAI-1 の産生を増加し、プラスミノゲンの活性化を

障害するとの報告もある。血中の Lp (a) 濃度は冠動脈疾患<sup>8)</sup>, 脳血管疾患<sup>9)</sup>, 末梢動脈疾患<sup>10)</sup>で上昇していることが報告されている。

### 3. LDL アフェレシスによる 凝固線溶系因子の変動

LDL アフェレシスの方法としては(1)単純に血漿を交換する方法,(2)LDL の分子サイズが大きいことを利用して大分子蛋白のみを比較的選択的に除去する方法,(3)LDL を特異的に吸着除去する方法がある。さらに, 吸着療法としてはデキストラン硫酸 (DS) カラムを吸着体とする方法, 抗 LDL 抗体を用いた免疫吸着療法, ヘパリン沈殿療法がある。LDL アフェレシスによる凝固因子の変動はアフェレシスの方法によって異なる。単純血漿交換療法では血漿中の全ての蛋白が除去されるので, 補充液にアルブミン溶液を用いるか, 保存血漿を用いるかによって凝固因子の変動は異なる。アルブミン溶液を補充液とした場合には凝固阻害因子も含め全ての凝固因子が減少することとなる。逆に, 抗 LDL 抗体を用いた LDL 吸着療法では LDL のみが選択的に除去されるので, 凝固因子への影響はない。一方, 二重濾過法やデキストラン硫酸を用いた吸着療法, ヘパリン沈殿療法では凝固因子の種類によって減少度が異なるので以下この点について触れる。

#### 3.1 DS カラムでの成績

DS カラムは家族性高コレステロール血症における LDL の選択的吸着体として本邦で最も高頻度で使用される。DS による LDL の吸着機序は硫酸基の規則的陰電荷配列と LDL のアポ蛋白 B の陽電荷との静電氣的結合による。一般に陰電荷を帯びた表面は血液凝固の内因子系を活性化し, 分子量が 500,000 程度の DS はカオリンの 30% 程度の活性化作用をもつ。DS カラムに利用される DS はこの作用を緩和する目的で分子量を 1,000 程度に抑えているが, それでも内因子凝固系の接触相が活性化される<sup>1)</sup>。

図 3 は DS カラムを用いた LDL 吸着療法時において, 内因子系の初期接触相に関わる因子の変動を示す。XII 因子, PK, HMWK は DS カラムの通過により著明に減少する。また, 患者血中濃度を前後で比較すると, LDL と同程度にこれらの凝固因子が減少する。以上の結果, DS カラムの通過により BK の著明な産生が起こる。図 4 は接触相が活性化された場合に出現する BK の動態を検討した結果である。1,000 ml の血漿処理の時点で血中 BK 濃度は 127 pg/ml, DS カラム

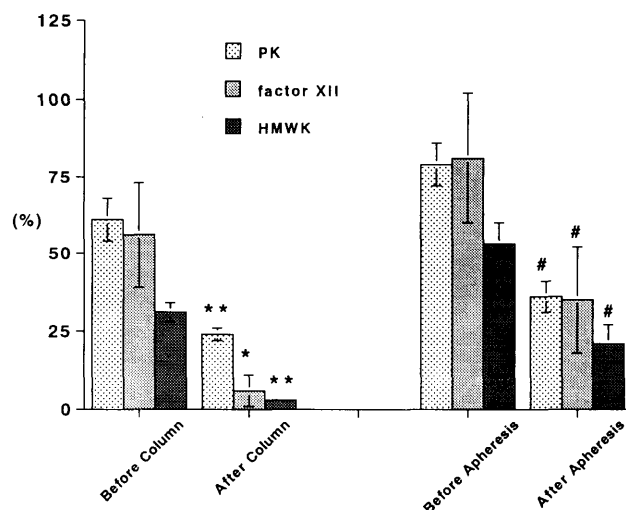


図 3 LDL アフェレシス時のカラム前後およびアフェレシス前後の変動

PK=血漿プレカリクレイン, HMWK=高分子キニノーゲン, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs. before column), # $p < 0.01$  (vs. before apheresis).

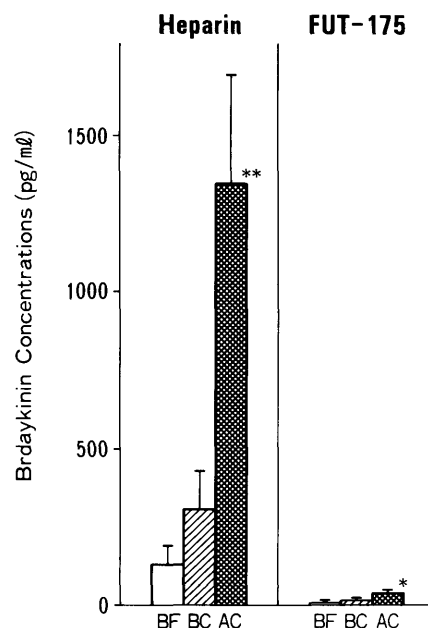


図 4 LDL アフェレシス時のブラジキニン産生

BF=血漿分離前の血中濃度, BC=血漿分離後カラム通過前血漿中濃度, AF=カラム通過後血漿濃度, FUT 175=nafamostat mesilate, \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs. BC).

前 310 pg/ml, DS カラム後 1,350 pg/ml と著明な上昇が見られている。これらの上昇は heparin の代わりに XIIa やカリクレインなどの蛋白分解酵素作用を阻害する nafamostat mesilate (NM, フサン®) を抗凝固薬に用いて LDL アフェレシスを施行すると NM のカリクレイン阻害作用により BK の産生は著明に抑制される<sup>1)</sup>。LDL アフェレシス中における BK 濃度

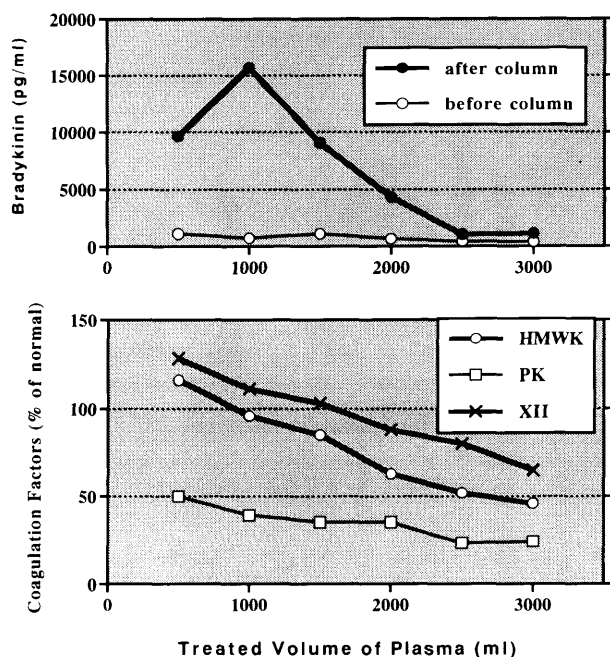
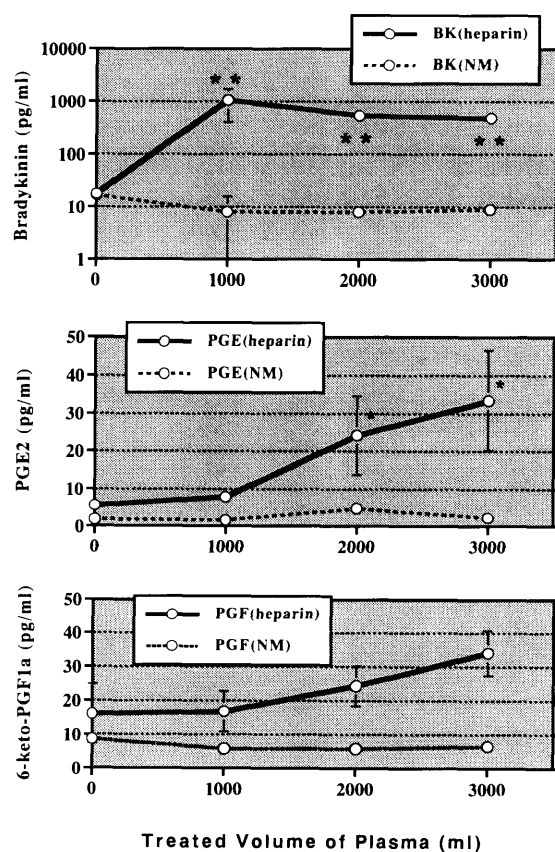


図5 LDLアフェレシス中のブラジキニンと凝固因子の変動  
カラム通過後のブラジキニン濃度は経時的に減少する。  
ブラジキニンの産生に関連する凝固因子も平行して減少する。

を経時的に測定すると、血漿処理量が1,000 ml 前後の時 maximum になり、以後漸減する(図5)。血中のBK濃度が漸減するのは、図5に示すように、BKの産生酵素であるPKや基質となるHMWKがLDLアフェレシス中に消費され血中レベルが低下する結果である<sup>11)</sup>。

血中のBKは血中に存在するカルボキシペプチダーゼ、血中や血管内皮細胞に存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)によって即座に分解されると考えられていたので、このようなBK上昇の生理的意義については疑問視されていた。そこで、BKによって産生が刺激されるプロスタグランジン(PG)の変動を検討した。PGE<sub>2</sub>およびPGI<sub>2</sub>の代謝物である6-keto-PGF<sub>1α</sub>はLDLアフェレシス中に増加する傾向を示した(図6)。特にPGE<sub>2</sub>の増加は有意であった。さらに、これらPG系の変動もNMで抑制され、カリクレイン-キニン系を介してPGが産生されることを支持する結果が得られた<sup>12)</sup>。以上のごとく、LDLアフェレシス中に産生されるBKには生理作用があると判断される。

ACE阻害薬を服用中の患者でLDL吸着療法を施行した場合、アナフィラキシー・ショックや血圧低下を来すことがある<sup>13)</sup>。ACE阻害薬存在下ではBKの分解が阻害されるため血中BK濃度の上昇が著明になり、アナフィラキシー・ショックを起こすと考えられ



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (vs. 0 ml)

図6 LDLアフェレシス中のブラジキニン、PGE<sub>2</sub>、6-keto-PGF<sub>1α</sub>の変動

抗凝固薬としてヘパリンを使用した場合と nafamostat mesilate を使用した場合の比較。各群とも  $n=4$ 。

る。NMによりBK産生が抑制されるので、ACE阻害薬服用患者でLDL吸着療法を施行する必要がある場合は抗凝固薬としてNMを用いることが勧められる。

DSカラムは内因子凝固系接触因子以外にも種々の凝固因子を吸着する<sup>14)</sup>。これにはXI因子、IX因子、VIII因子、V因子、VII因子、X因子が含まれる(表1)。XI因子とIX因子の吸着は内因子凝固系の cascade が進行した結果に因るものと考えられる。また、凝固過程の一部は磷脂質層の存在に依存することが知られている。DSカラムに吸着されたLDLやVLDLの磷脂質部分からなる磷脂質層の表面にVIII、V、VII、X因子が吸着されて除去される機序が考えられる。vWFは血中でVIII因子と複合体を形成している。vWFは粘着性物質であるためVIII因子の吸着はvWFを介した可能性もある。

凝固線溶活性を阻害するように働くアンチトロンビンIII、プロテインC、 $\alpha_2$ マクログロブリン、C1エステラーゼ・インヒビター、 $\alpha_1$ アンチトリプシン、 $\alpha_2$ ブ

表1 デキストラン硫酸カラムの通過による凝固線溶因子の変動( $n=5$ )

|                    | before<br>column | after<br>column | <i>p</i> value |
|--------------------|------------------|-----------------|----------------|
| HMWK (%)           | 31.2±2.7         | 3.0±0.0         | <0.001         |
| prekallikrein (%)  | 61.0±6.5         | 24.0±3.7        | 0.002          |
| factor XII (%)     | 55.8±16.8        | 6.4±5.4         | 0.015          |
| factor XI (%)      | 43.0±6.5         | 1.0±0.0         | 0.003          |
| factor IX (%)      | 52.0±3.9         | 1.0±0.0         | <0.001         |
| factor VII (%)     | 74.2±3.0         | 46.0±2.7        | 0.003          |
| factor VIII (%)    | 58.5±9.2         | 1.5±0.9         | 0.004          |
| factor X (%)       | 47.5±3.3         | 4.2±1.6         | <0.001         |
| factor V (%)       | 65.2±2.8         | 1.0±0.0         | <0.001         |
| factor II (%)      | 82.6±2.4         | 61.4±2.9        | <0.001         |
| fibrinogen (mg/dl) | 230±26           | 278±38          | 0.056          |
| factor XIII (%)    | 100.6±12.9       | 113±16.6        | 0.131          |
| plasminogen (%)    | 81.1±4.6         | 73.9±4.7        | <0.001         |

ラスミン・インヒビターなど凝固線溶系の内因性阻害蛋白はいずれも DS-カラムにより吸着を受けない。

Lp (a) の本来の機能は不明であるが, apo (a) がプラスミノゲンと共通の構造をもつことから線溶系を阻害する方向に作用していると考えられている。一方, Lp (a) は LDL に apo (a) が結合した構造になっているので DS カラムで当然除去される。

### 3.2 ヘパリン沈殿療法

本方法は手技が複雑なこともあって本邦ではほとんど施行されていない。ヘパリン沈殿法では DS カラムに吸着される凝固因子に加えアンチトロンビン III, トロンビン, フィブリノーゲンなどの凝固因子も除去される。

### 3.3 二重濾過法

血漿分離膜は生体適合性の観点から, 元来凝固を誘発しにくい材質が選択される。それ故, 種々の材質からなる血漿分離膜について凝固線溶因子への影響を検討した報告は多くない。PVA (polyvinyl-alcohol) 膜と ethlene-vinyl-alcohol (EVA) 膜を一次膜に用いてビリルビン吸着療法を施行した場合, EVA 膜を用いた方がフィブリノーゲンの吸着が少ないとの報告がある<sup>15)</sup>。しかし, 二重濾過法による凝固因子の除去は分子量に依存するため, 凝固因子の除去という観点からすれば, 凝固因子の分子量の方が血漿浄化器材の材質よりも大きな影響を与える。当然, 分子量の増加に伴ない阻止率は大きくなる。LDL アフェレシスで除去の対象となる LDL の分子量は 200~300 万と他の血漿蛋白に比較し格段に大きくなっている。それ故, 細孔が

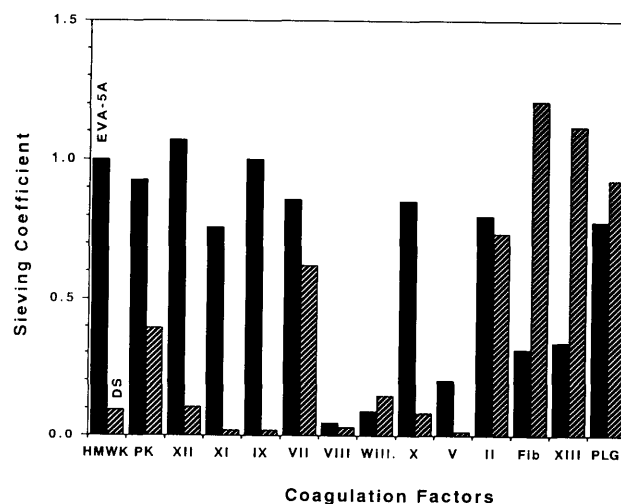


図7 LDL 除去 module として二次フィルターを用いた場合とデキストラン硫酸カラムを用いた場合の各凝固因子の Sieving Coefficient

最大の二次膜を用いた場合も LDL は効率良く除去できる。一般に, LDL の選択的除去を目的とした二重濾過法では, 細孔が最大の二次膜 (例えば, クラレメディカル社製 EVAL 5 A 膜) を用いる。その結果, アルブミンの回収率が増え, アルブミンの補充が不要になる。一次膜に PVA 膜, 二次膜に EVAL 5 A を用いて二重濾過法を施行した場合の凝固因子の阻止率について DS カラムと比較した結果を図 7 に示す<sup>16)</sup>。内因子凝固系の接触因子である XII 因子, HMWK, PK は DS カラムと異なりほとんど変化せず, BK の増加も認められなかった (EVAL 5 A 膜濾過前: 5.1 pg/ml, EVAL 5 A 膜濾過後: 6.7 pg/ml)。脂質二重層に結合するとされる VII 因子, X 因子, V 因子, VIII 因子は DS-カラムと同程度に除去される。高分子である XIII 因子 (分子量 320,000), フィブリノーゲン (分子量 340,000) は EVAL 5 A でのみ除去された。凝固線溶系の阻害蛋白の検討ではより高分子の  $\alpha_2$  マクログロブリン (分子量 726,000) のみが EVAL 5 A により除去された。

吸着法に比較し二重濾過法では血漿と異物の接触時間が短くなるので凝固線溶系の受ける影響は少ないと思われるが, 二重濾過法ではフィブリノーゲン, XIII 因子,  $\alpha_2$  マクログロブリンなどの高分子蛋白の除去量が大きくなる。二重濾過法は吸着療法に比較し, 内因子凝固系の活性化がみられず, ACE 阻害薬服用例でも安全に施行できる可能性がある。また, フィブリノーゲンを効率良く除去できる点, 動脈硬化性閉塞症などで血液粘度を低下させて血流量を増加させたい場合な

どに有用と考えられる。

#### 4. LDL アフェレシスにおける 凝固因子変動の意義

DS を利用した LDL アフェレシスの項で既述したように、陰電荷を帯びた吸着体は内因子凝固系を活性化して BK を産生する。ACE 阻害薬を服用中の患者では BK の分解が抑制され血中に BK が蓄積して、血圧低下やアナフィラキシーショックを生じることがあるので LDL アフェレシスの副作用の面から留意する必要がある。

一方、幾つかの凝固因子や線溶に関する因子は血管障害の危険因子とされている。これには、フィブリノーゲン、VII 因子、t-PA、PAI、Lp(a) などが挙げられる。LDL アフェレシスはこれらの凝固因子を除去するので動脈硬化以外に血管障害の発症を予防するという主張がある。Thompson らは高コレステロール血症患者をランダムに 2 群に分け、1 群は抗脂血症薬で他の 1 群は LDL アフェレシスで治療した場合の動脈硬化の進展度を血管撮影を用いて比較している。両群間で狭窄病変の進展度には差を認めなかったことから、LDL アフェレシスにより Lp(a) を同時に除去しても動脈硬化そのものの抑制には影響が無いと結論している<sup>17)</sup>。一方、心筋梗塞の発症は抗脂血症薬群のみでみられたことから LDL アフェレシスによる凝固因子の除去が血管障害発症の予防に関連しているとの考えもある。

既述のように、これらの凝固因子の除去能力は LDL アフェレシスの方法によって、また凝固因子の種類によって異なる。更に、LDL アフェレシス終了後の凝固因子の回復があまりにも早すぎるようであれば、凝固因子の除去効果は血管障害の発症にはあまり影響を与えないことになる。LDL と構造が類似する Lp(a) をみた場合、コレステロールに比較し Lp(a) の回復は急峻である。前値の 80% 程度に回復するのに要する時間はコレステロールでは 1 週間であるのに対し、Lp(a) では 4 日程度である<sup>18)</sup>。凝固因子の回復速度はさらに早い。凝固因子の種類によって異なるがアフェレシスの翌日には前値の 65~85% にまで回復する。以上の結果からは LDL アフェレシスにより凝固因子を除去しても臨床的意義はあまりなさそうに見える。しかし、前向き研究における心筋梗塞発症例と対照例における凝固因子の差異は 20% 程度に過ぎないので、凝固因子の除去が血管病変の発症予防に関与する可能性

は否定できない。今後、LDL アフェレシスによる凝固因子の除去と心血管障害発症との関連を明らかにしていく必要がある。

#### 文 献

- 1) Kojima S, et al: Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *ASAIO Transactions* **37**: 644-648, 1991
- 2) Kannel WB, et al: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* **258**: 1183-1186, 1987
- 3) Hamsten A, et al: Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* **ii**: 3-9, 1987
- 4) Meade TW, et al: Hemostatic function and ischaemic heart disease: Principal results of the northwick park heart study. *Lancet* **ii** 533-537, 1986
- 5) Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, et al: Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *New Engl J Med* **332**: 635-641, 1995
- 6) Ridker PM, et al: Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* **341**: 1165-1168, 1993
- 7) Hajjar RL: Lipoprotein (a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* **339**: 303-305, 1989
- 8) Berg K, et al: Lp(a) lipoprotein and pre-beta-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* **6**: 230-235, 1974
- 9) Jurgens G, Koltringer P: Lipoprotein(a) in ischemic cerebrovascular disease: a new approach to the assessment of risk for stroke. *Neurology* **37**: 513-515, 1987
- 10) Tyrell J, et al: Lipoprotein [Lp(a)] and peripheral vascular disease. *J Intern Med* **232**: 349-352, 1992
- 11) Kojima S, et al: Time course of bradykinin generation during LDL apheresis. *Jpn J Apheresis* **15**: 126-127, 1996
- 12) Kojioma S, et al: Changes in bradykinin and other vasoactive factors during LDL apheresis. *Jpn J Apheresis* **15**: 124-125, 1996
- 13) Olbricht CJ, et al: Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulfate, and ACE inhibitors. *Lancet* **340**: 908-909, 1992
- 14) Kojima S, et al: Changes in coagulation factors by passage through a dextran sulfate cellulose column during low-density lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* **15**: 185-190, 1992
- 15) 吉川 進, 他: 血漿灌流法によるビリルビンの吸着除去. *人工臓器* **19**: 861-864, 1990
- 16) Kojima S, Yokota C, Harada-Shiba M, et al: Changes in coagulation factors during cascade filtration with EVAL-5A filter. *Jpn J Apheresis* **13**: 111-112, 1994
- 17) Thompson GR, et al: Familial hypercholesterolemia regression study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* **345**: 811-816, 1995
- 18) 斯波真理子, 他: LDL アフェレシス後の再上昇カーブを用いたコレステロール、Lp(a) のキネティクスの解析. *循環器病研究の進歩* **XVI**: 207-213, 1995