

総 説

ASO に対する LDL アフェレシス療法 (作用機序と臨床効果のエビデンス)

植 木 幸 孝

佐世保中央病院内科

Arteriosclerotic Obliterans by Low-Density-Lipoprotein (LDL) Apheresis: The Evidence of the Mechanism of Responsiveness and Clinical Effectiveness

Yukitaka Ueki

Department of Internal Medicine, Sasebo Chuo Hospital

Summary Since the LDL apheresis treatment has been applied to patients with familial hypercholesterolemia with coronary atherosclerosis, this method has been used to treat arteriosclerotic obliterans (ASO) due to hypercholesterolemia. In this paper we reviewed the many reports of ASO treated with LDL apheresis, and discussed the mechanism of the effect.

Key words: LDL apheresis, ASO, rheology, adhesion molecules, coagulation factor, bradykinin, nitric oxide, prostaglandins

1. は じ め に

近年、食生活の欧米化や一般人口の高齢化に伴い閉塞性動脈硬化症（以下 ASO）の診断を受ける患者が急増している。ASO は動脈硬化により末梢血管の閉塞をきたす疾患（一般に下肢における病態を意味している事が多いが、下肢動脈は好発部位に過ぎない）で、骨格筋虚血を主病態とするものをいい、心筋虚血を起こす冠動脈狭窄や脳虚血を起こす脳動脈狭窄、頸動脈狭窄とは区別されるが、動脈硬化が基本にあることは同一で、高脂血症、特に高コレステロール血症はこれら動脈硬化性疾患共通の primary risk factor と考えられている。LDL アフェレシスは当初は家族性高コレステロール血症患者の虚血性心疾患に対して限局的に保険適用されその効果をあげてきた^{1,2)}。しかし現在 LDL アフェレシスは LDL を除去することにより、LDL が病態に大きく関わっている疾患への治療としてさらに ASO、巣状糸球体硬化症に臨床応用されてきた。特に阿岸らによって LDL アフェレシスが高コレステロール血症を合併した ASO 患者に対して有効であることが報告³⁾されて以降、その治療効果の機序の解析が進んでいる。本稿では LDL アフェレシスの ASO への臨床応用、効果とその機序に関し諸家の知見をまとめると共に、自験例の成績を紹介する。

2. 体外循環のよる LDL アフェレシスの歴史

LDL を除去するためのアフェレシスは、1975 年、Thompson らの連続遠心法による単純血漿交換がホモ FH に対して長期的におこなわれ（約 2 週に 1 回）皮膚黄色腫の退縮が確認された¹⁾。それ以来、1) 単純に血漿を交換する方法¹⁾、2) LDL の分子サイズが大きい事を利用して大分子蛋白のみを比較的選択的に除去する二重濾過法、3) 抗 LDL 抗体を用いた免疫吸着法⁴⁾、4) ヘパリン沈殿法⁵⁾、5) デキストラン硫酸 (DS) を用いた吸着法²⁾ など種々の LDL アフェレシスが世界中で施行されている。それぞれ長所、短所があるが、LDL 除去効率や冠動脈硬化への長期使用による臨床効果については大きな差は認められていない。今のところ、わが国で開発された DS 吸着法は、安全性、簡便性において最も優れていると思われる。最近、1998 年、Drager ら⁶⁾は、吸着器にポリアクリルアミドを用い、血球と血漿成分を分離することなく、LDL と Lp (a) を選択的に除去する LDL 直接吸着法 (DALI apheresis) を開発した。LDL, Lp (a) 共に約 60~75%低下し、HDL, 血球数等は著しい変化は認めず、副作用も特になく、今後、わが国でも臨床応用されるものと思われる。

表1 LDLアフェレシスのASOへの適用拡大の道のり

1) 阿岸ら（東京女子医大） 潰瘍形成 ASO 患者 5 名に使用，日本人工臓器学会発表（1989（平成元）年 9 月 29 日）
2) 阿岸ら（東京女子医大） ASO 患者 9 名に使用，日本外科学会発表（1990（平成 2）年 5 月 18 日）
3) 阿岸ら（東京女子医大） 血中 LDL（low density lipoprotein）の吸着除去による下肢血行障害の治療 透析会誌 23 ：1295-1300，1990（1990 年 9 月 4 日受理）
4) 阿岸ら（東京女子医大） 下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法—多施設共同研究— 日本脈管学会誌 32 (4)：333-340，1992（1992 年 1 月 27 日受理）
5) 阿岸ら（東京女子医大） 下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者における高脂血症とその積極的は正の臨床的有用性 動脈硬化 20 (8, 9)：691-695，1992（1992 年 4 月 22 日受理）

健保適用：1992（平成 4）年 3 月 7 日～。

表2 LDLアフェレシス適用基準—閉塞性動脈硬化症（ASO）
—(1992(平成4)年3月7日～)

- 1) Fontaine 分類Ⅱ度以上の症状を呈し，
- 2) 薬物療法で，血中総コレステロール値 220 mg/dl あるいは，LDL コレステロール値 140 mg/dl 以下に下がらない高コレステロール血症であって，
- 3) 膝窩動脈以下の閉塞，または広範な閉塞部位を有するなど，外科的治療が困難で，かつ，従来の薬物療法では十分な効果を得られない場合に，3 か月に限って 10 回を限度として算定する。

3. LDLアフェレシスのASOへの適用拡大の道のり

LDLアフェレシスは，当初は家族性高コレステロール血症患者の虚血性心疾患に対して限局的に保険適用されてきた。阿岸らは，ASO患者に虚血性心疾患の併発が多い事や約半数に高コレステロール血症を随伴していることに着目し，高コレステロール血症を伴ったASO患者に臨床応用した^{3,7-12)}。表1に保険適用への道のりを示す。その結果，この時の臨床治験時の対象選択基準が，ほぼそのまま保険適用として認められた（表2）。また併せて米国FDA認可のLIPOSR-BER LA-15 SYSTEMの適用基準を示す（表3）。

4. 血液レオロジー

以前より家族性高コレステロール血症患者に単純血漿交換療法を施行しコレステロール値の変動と関係なく下肢の血流が増加することが指摘され，血液・血漿粘度の低下による事が報告されている^{13,14)}。ASOに対するLDLアフェレシスの治療効果については，通常の薬物療法では達成できないレベルにまで急速かつ強力にLDLを低下させることが，血液・血漿粘度の低下^{10,15,16)}，および赤血球変形能の改善^{10,16)}に基づく

血液レオロジーの改善をもたらし，その結果として末梢循環が改善する可能性が推定されている。

5. 凝固因子

心血管疾患と凝固因子については多くの研究がある。フィブリノーゲン，プラスミノーゲンアクチベーター・インヒビター，von Willebrand 因子，Lp (a) などはいずれも心血管疾患の発症や再発例で対象群に比較して有意に高値を示している。小嶋らは，LDLアフェレシスの方法により凝固因子の変動に差があることを指摘している¹⁷⁾。抗LDL抗体を用いたLDLアフェレシス以外は程度の差はあれ凝固因子が除去されるが，特にDSによるLDLアフェレシスはDSの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もので，陰電荷を帯びた表面に血液が触れると血液凝固の内因子系が活性化される。最も有名なものはブラジキニンの誘導である。小嶋ら¹⁸⁻²⁰⁾はDSによるLDLアフェレシスの開発当初より，ブラジキニンの誘導を指摘し，誘導されたブラジキニンが十分生体内で生理活性を有することも報告している²¹⁾。その後，ACE阻害剤を服用中の患者でDSを用いたLDLアフェレシスを施行した場合，アナフィラキシー様ショックや血圧低下を来することが報告²²⁻²⁵⁾（図1）されたのあまりにも有名である。しかしこの副作用も抗凝固剤としてヘパリンの代わりにメシル酸ナファモスタット（フサン）を用いると，X11aやカリクレイン等の蛋白分解酵素作用を阻害する作用によりブラジキニンの誘導が阻止できる事も報告されている（図2）。また最近では，ACE阻害剤の代わりにアンギオテンシンⅡ阻害剤であるロサルタンを降圧剤として使用すると，LDLアフェレシス

表3 米国FDA認可
LIPOSORBER® LA-15 SYSTEMの適用基準

DEVICE GENERIC NAME: LDL Apheresis System
DEVICE TRADE NAME: LIPOSORBER® LA-15 System
DATE OF NOTICE OF APPROVAL TO THE APPLICANT: FEB 21, 1996
INDICATIONS FOR USE
The LIPOSORBER® LA-15 System is indicated for use in performing low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) apheresis to acutely remove LDL-C from the plasma of the following high risk patient populations for whom diet has been ineffective and maximum drug therapy has either been ineffective or not tolerated:
Group A. Functional Hypercholesterolemic Homozygotes with LDL-C > 500 mg/dl ;
Group B. Functional Hypercholesterolemic Heterozygotes with LDL-C ≥ 300 mg/dl ;
Group C. Functional Hypercholesterolemic Heterozygotes with LDL-C ≥ 200 mg/dl and documented coronary heart disease.
The LDL-C levels for the indicated patient populations are baseline LDL-C levels obtained after the patient has had, at a minimum, a 6 month trial of an American Heart Association (AHA) Step II diet (or equivalent) and maximum tolerated combination drug therapy designed to reduce LDL-C. Maximum tolerated combination drug therapy is an adequate trial of drugs from at least two separate classes of hypolipidemic agents such as, bile acid sequestrants, HMG-CoA reductase inhibitors, fibric acid derivatives, Niacin/Nicotinic Acid, etc. Documented coronary heart disease (CHD) includes documentation of coronary artery disease by coronary angiography or a history of myocardial infarction (MI), coronary artery bypass surgery (CABG), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or alternative revascularization procedure (e.g. atherectomy or stent), or progressive angina documented by exercise or non-exercise stress test. Baseline lipid levels are to be determined after stabilization on diet and drug therapy by making two measurements during a 2 to 4 week period. (Note: the two values should be within 10% of each other, indicating a stable condition.)
Although clinical benefit of LDL-C lowering has been documented in several diet, drug and/or surgical intervention trials, clinical studies using the LIPOSORBER® LA-15 system were not designed to address and did not establish the long-term clinical benefit of acutely lowering LDL-C.

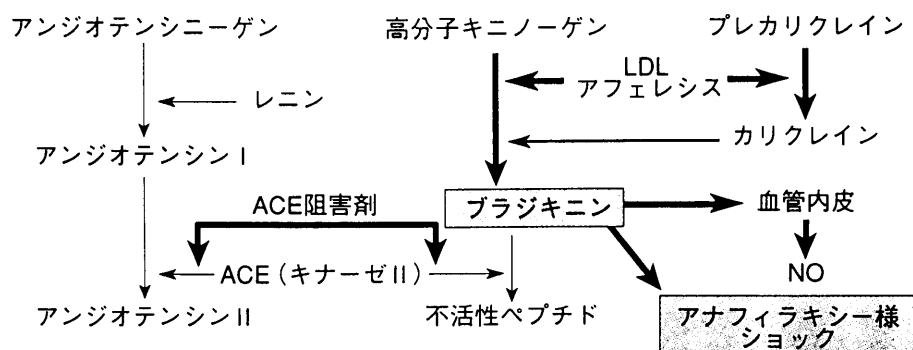


図1 ACE阻害併用時のLDLアフェレシスによるアナフィラキシー様ショック

を施行した時のアナフィラキシー様ショックや血圧低下が認められなくなった事が報告されている^{26,27}。凝固因子に関する小嶋らの知見²¹⁾をまとめると、DSを用いたLDLアフェレシスでは内因子凝固系(XII因子, PK, HMWK), その他(XI, IX, VIII, V, VII, X因子)は吸着し減少する。凝固線溶活性の内因性阻害蛋白(アンチトロンビンIII, プロテインC, $\alpha 2$ マクログロビン, C1エステラーゼ・インヒビター, $\alpha 1$ アンチトリプシン, $\alpha 2$ プラスミン・インヒビターなど)は吸着されない。フィブリノーゲンやLp

(a)は吸着される。一方、二重濾過法によるLDLアフェレシスでは内因子凝固系(XII因子, PK, HMWK)はほとんど変化せず、当然ブラジキニンは誘導されない。VIII, V, VII, X因子はDSカラムと同程度に除去され、特に高分子であるVIII因子や $\alpha 2$ マクログロビン、フィブリノーゲンは除去される。また本邦ではほとんど施行されていないが、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, トロンビンが除去される。いずれにしても、これら凝固因子の吸着除去は、凝固系

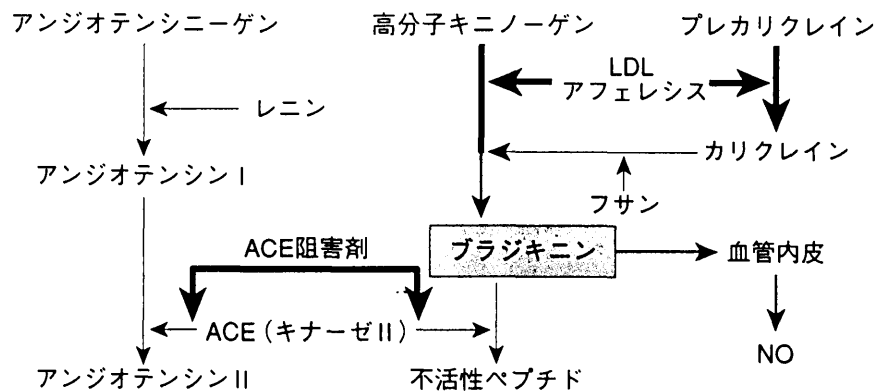


図2 ファサン使用による ACE 阻害剤併用時の LDL アフェレシスによるアナフィラキシー様ショックの予防

が亢進傾向にある ASO 患者に対する微小循環改善へ寄与している可能性が推定できる。

6. 接 着 分 子

我々は^{28,29)} LDL アフェレシス施行中の血清サイトカインおよび白血球接着分子の挙動研究結果として、CD3+細胞 (T リンパ球) 及び単球の very late antigen (VLA)-4 抗原発現が LDL アフェレシス施行後に有意かつ持続的に減少することを認め (図 3,4), LDL アフェレシスによって、白血球の (VLA)-4 抗原の発現を刺激する因子 (フィブロネクチンなど) が直接もしくは間接的に除去され、動脈硬化病変への白血球動員とその進展に影響を与える可能性がある事を報告した。また Sampietro らは³⁰⁾, 単回の LDL アフェレシスにより、動脈硬化の促進因子である可溶性接着分子である s-ICAM-1 及び s-ELAM-1³¹⁾ が低下し、さらに治療 2 日及び 6 日後の総コレステロール値のリバウンドカーブと両分子の血中濃度のリバウンドカーブがよく似たパターンを示したことから、内皮からの可溶性接着分子の発現にコレステロールが直接作用していることを明らかにし、同分子の除去は動脈硬化巣の進展に影響を与え得る可能性を報告した。

Cattin ら³²⁾ は家族性高コレステロール血症患者の LDL アフェレシス治療前と治療後 1 日目に採血した単球の LPS 刺激及び非刺激血管内皮細胞との接着能を検討した。その結果、LDL アフェレシスは単球の血管内皮細胞への接着能を低下させた。また Rovers ら³³⁾ は家族性高コレステロール血症患者に LDL アフェレシスを施行し、その前後で末梢血単球の LPS 刺激による IL-1, TNF- α の産生能と CD 11 a, CD 11 b, CD 11 c および CD 14 の発現について検討したところ、

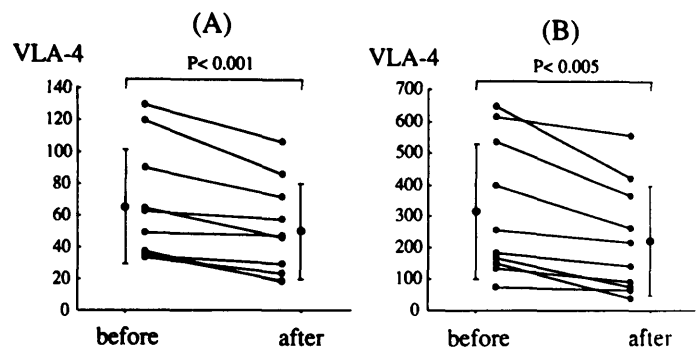


図3 Changes in VLA-4 on CD3⁺ cells (panel A) and monocytes (panel B) in 10 ASO patients before and after initial LDL adsorption

Data are expressed as fluorescence channel number.

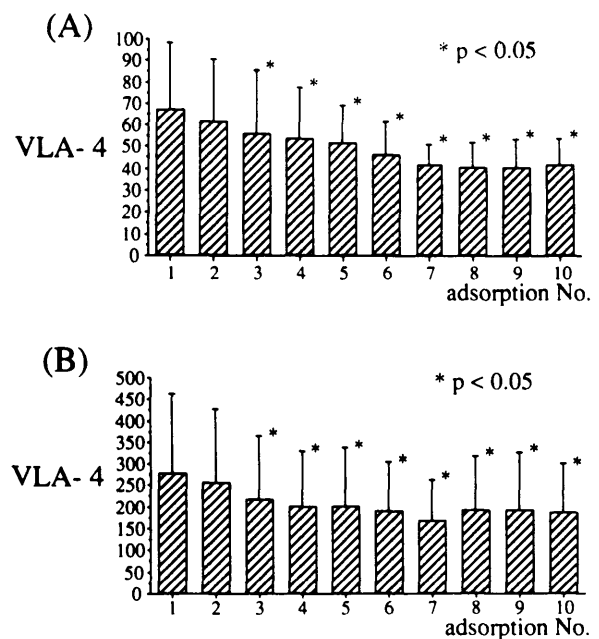


図4 Serial changes in VLA-4 expression on CD3⁺ cells (panel A) and monocytes (panel B) in 5 different ASO patients treated with LDL apheresis over a 3 month period

Data are expressed as mean $\pm$ S. D. fluorescence channel number. * p < 0.05, compared with pre-initial apheresis.

健常人より亢進していた IL-1, TNF- α 等のサイトカイン産生能は抑制され, また CD 11 a, CD 11 b, CD 11 c および CD 14 等の表面抗原の発現についても抑制された。これらの知見は LDL アフェレシス治療が動脈硬化巣への白血球の動員を抑制し, 更なる動脈硬化進展を抑制し, あるいは新たな動脈硬化の発症抑制に寄与する可能性を示唆しているものと思われる。

7. 血 小 板

Sinzinger ら³⁴⁾ は, 家族性高コレステロール血症患者で血小板機能の活性化と血小板寿命の短縮が認められること, LDL アフェレシスを実施することにより, これらが改善できる事を報告した。一方, Broijerssen ら³⁵⁾ は, 家族性高コレステロール血症患者に LDL アフェレシスを施行し, *in vivo* 及び *in vitro* の血小板機能は変化しなかったが, 大血小板が減少し, そのため平均血小板容量が低下し, かわって小血小板の比率が増加し, 血小板機能の変化に注目している。

8. LDL の易酸性化の抑制, 酸化 LDL の吸着

酸化 LDL が動脈硬化病変の発症, 進展に重要な因子であることが報告されている³⁶⁾。抗酸化物質の代表である Vitamin E が LDL 粒子内で消費されると共に酸化が急速に進行することが報告されている。Vitamin E の主要な carrier である LDL を取り除く LDL アフェレシスにおける LDL の抗及び易酸性化の変化は重要である。太崎ら³⁷⁾ の報告では, LDL アフェレシスにより血中 Vitamin E は減少するが, LDL 当たりの Vitamin E は治療後むしろ増加していた。Kroon ら³⁸⁾ は血中 Vitamin E は減少するが, 血清コレステロールに対する比率は, 健常人と有意差はなかったとしている。Leitinger ら³⁹⁾ は, LDL アフェレシス前後での血中 LDL を採取し, Cu イオンの存在下で酸化反応を調べ, 酸化されるまでの lag time を比較し, LDL アフェレシス治療後の血中 LDL は, 治療前の LDL に比べ, 酸化されにくくなっている事実をつきとめた。Ioue らの報告⁴⁰⁾ では, より酸化されやすいといわれている small dense LDL のリポソームへの吸着に注目している。また, Tamai ら⁴¹⁾ は血中酸化 LDL が LDL アフェレシスで吸着される事を報告している。いずれにしても LDL アフェレシスを単回及びその繰り返し行うことは, LDL の易酸性化を増す事にはならないようである。

9. ブラジキニン, 一酸化窒素 (NO) そして PGs

市来ら⁴²⁾ は, Fontaine 分類 I 度の 3 症例を対象として LDL アフェレシス施行中の血中ブラジキニン濃度上昇と経皮酸素分圧および皮膚組織血流量とが経時的に対応した上昇変化を示した事から, アフェレシス治療の速効的な作用機序としてブラジキニンによる血管拡張作用の関与に着目した。一方, 我々⁴³⁾ も LDL アフェレシスに伴いブラジキニンが血中に誘導される事実に注目し, ASO 患者 10 例を対象として 3 ヶ月計 10 回の LDL アフェレシスを施行し, 治療前後での血

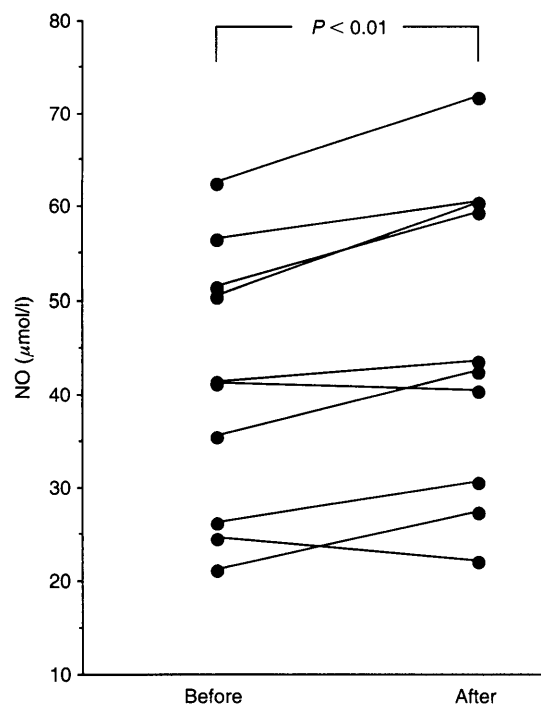


図5 Changes in level of plasma nitric oxide (NO) in ten patients with peripheral atherosclerosis before and after initial low-density lipoprotein apheresis

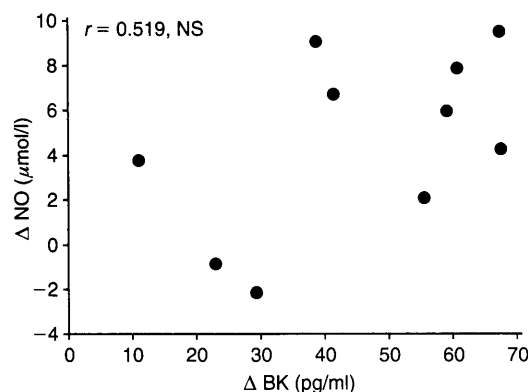


図6 Relationship between the changes in plasma nitric oxide (Δ NO) and changes in bradykinin (Δ BK) following the initial low-density lipoprotein apheresis

清中一酸化窒素 (NO) の変化と治療期間中の経時的変化について臨床効果と対比して検討した。その結果、単回の LDL アフェレシス治療前後で血清中 NO が有意に増加し (図 5)、この変化は毎回 LDL アフェレシス前後で認められた。さらにブラジキニンの増加量と NO の増加量が正の相関関係を示したこと (図 6) から LDL アフェレシスに伴い、ブラジキニンが血中に動員され、その刺激で血管内皮細胞が NO を産生し、その NO に対して短期的に、あるいは長期的に末梢循環が改善される可能性が示唆された。しかしブラジキニンの上昇は DS 吸着法による LDL アフェレシス治療時の抗凝固薬としてヘパリンを使用したときに認められる知見であり、ブラジキニンの発生が抑制されるメシル酸ナファモスタットを抗凝固薬として使用し

た場合は少なくともブラジキニンによる血管拡張作用は期待できない。我々は、ACE 阻害剤使用 ASO 患者にアナフィラキシー様ショックの副作用回避のためメシル酸ナファモスタットを使用してもヘパリン使用時と同様の末梢循環改善作用が得られることは以前より確認していたので以下の点について検討した⁴⁴⁾。ASO 患者 10 例 (抗凝固薬としてヘパリン使用群 5 例、メシル酸ナファモスタット使用群 5 例) の単回の LDL アフェレシス治療中の NO の変化と患側肢の皮膚温の変化について検討した。メシル酸ナファモスタットを抗凝固薬とした単回の LDL アフェレシス治療時にもヘパリンを使用した場合と同様に患側肢の皮膚温度が速効的に上昇し、血清中 NO も経時的に上昇し治療前と終了 60 分後の比較でも有意な上昇を示し

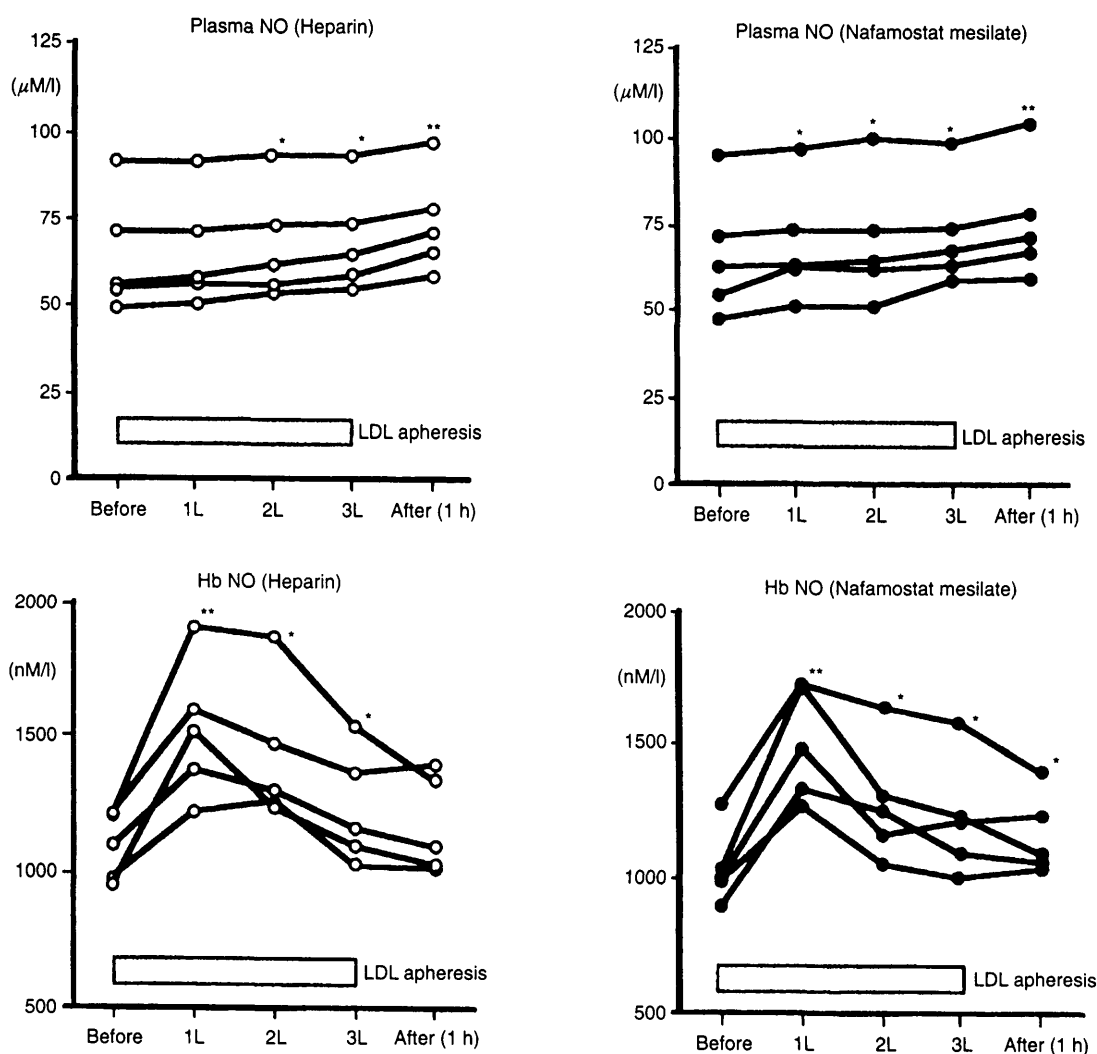


図 7 Changes in plasma levels of nitric oxide (NO) and nitrosylhemoglobin (HbNO) before and immediately after a single low-density lipoprotein (LDL) apheresis using heparin or nafamostat mesilate on plasma bradykinin in patients with peripheral arterial obstructive disease (PAOD)

Horizontal axis depicts the quantity of plasma treatment and 60 min after the end of LDL apheresis.

* $p < 0.01$; ** $p < 0.01$, versus baseline.

た (図 7)。このことから LDL アフェレシスに伴う末梢循環改善に必ずしもブラジキニンの誘導は必要なく、また NO の増加もブラジキニン刺激による血管内皮細胞からの NO 産生増加だけではないことが示された。さらに我々は、毛細血管中で NO を遊離しうる ニトロシルヘモグロビン (HbNO) が血漿処理量 1 L の時点をピークとする濃度上昇を示したあと次第に濃度は低減するが、治療終了 60 分後でも治療前に比べて有意に高い濃度を維持していることを確認した (図 7)。Stamler ら⁴⁵⁾ は、毛細血管中で赤血球中のヘモグロビンがその配位酸素を放出するのと連動して HbNO の S-NO 結合切断が起こり、平滑筋の弛緩や血管拡張作用に関与しうる遊離 NO を放出する事を報告している。このように赤血球中のヘモグロビンは、大量産生された NO を産生局所より速やかにトラップして運び去り毒性を発揮させず、毛細血管のトーンスを保つための NO を供給している可能性がある。LDL アフェレシスにより ASO 患者の血管内皮機能の改善 (後述) に伴って NO 産生が亢進し、全身の内皮細胞から増加した NO を赤血球が病変部位に供給していると思われる。さらに LDL アフェレシス治療時に NO が発生する機序を推察できる例として玉井ら⁴⁴⁾ による報告がある。彼らは、高コレステロール血症患者 7 例において、前腕動脈に内皮依存性血管拡張物質であるアセチルコリンと内皮非依存性血管拡張物質であるニトロプルシッドナトリウムを作用させ、単回の LDL アフェレシス治療前後での血流量および血清中 NO の変化を検討した。その結果、単回の LDL アフェレシス治療でも LDL および酸化 LDL を急激に低下させる事で血管内皮機能が改善し、NO 産生能の増加によって血管拡張反応が改善する事を明らかにした。一方、小嶋らは⁴⁶⁻⁴⁸⁾ その一連の研究の中で、LDL アフェレシス治療によりブラジキニンが誘導され、その生理作用は NO を介する系よりも PG-E₂ を介する系が優位であることを報告している。また増加した NO や PG-E₂ はメシル酸ナファモスタット使用時は誘導されなかったことから末梢循環改善機序にブラジキニンの関与を最重要視している。Mii ら⁴⁹⁾ は手術適応のない 8 例の ASO に週 2 回 5 週間にわたる治療を施行し、治療前後での TXA₂, TXB₂, PGI₂, 6-keto-PGF 1 α を測定した。6-keto-PGF 1 α /TXB₂ が有意に高値を示し、症状改善を示した 5 例では特に有意に上昇し、効果のない 5 症例ではそれらのパラメーターに変化がみられなかったことから、

LDL アフェレシスにより血管内皮細胞からの PGI₂ の産生が誘導され、それが虚血症状の改善に関与していると述べている。コレステロール正常例においてもその改善効果が得られている。このように LDL アフェレシスの ASO に対する末梢循環改善作用には血管拡張因子であるブラジキニンや NO および PGI₂ 等が関与し、併用薬剤や酸素・栄養の十分な供給を可能にしているものと考えられる。今後これら血管作動物質の研究は ASO に対する LDL アフェレシス治療の作用機序の解明に更なる知見を与えてくれるものと期待される。

10. ASO に対する LDL アフェレシスの長期予後に関する知見

阿岸らの LDL アフェレシス (最初週 2 回を 2 週間し、週 1 回を 2 週間、2 週に 1 回で計 10 回施行) を 1 クールすなわち 3 ヶ月治療を施行した成績⁵⁰⁾ によると種々の臨床症状は約 60~80%, APlindex は 70%, さらにサーモグラフィーでは 81.0% に改善が認められている。さらに阿岸らは、ASO 患者への LDL アフェレシス治療後の長期予後に関するアンケート調査をまとめ、LDL アフェレシス施行後平均 1.2 $\pm$ 0.8 年で、間欠性跛行は 81%, 足の潰瘍形成は実に 100% に改善が維持されている事が確認され、LDL アフェレシス治療の中止後もその効果が持続している事が確認された。また中止後 2 年以上経過した症例についても 80~100% の臨床症状の改善が持続されていた。土田ら⁵¹⁾ は近赤外分光法を併用したトレッドミル運動負荷検査によって下肢筋肉血流変化の客観的評価⁵²⁾ を行い、LDL アフェレシス 1 クール治療の前後で 14/20 例 (70%) において筋肉血流の改善を認めている。しかし血管造影で 12 例に認めた 21 の狭窄病変を治療前後で比較したが、すべて血管造影上で判断できる狭窄の改善は認められなかったと報告している。土田らはさらに症状の改善を認めた症例の多くが、1 クール治療終了後、コレステロールレベルの再上昇に伴い自覚症状の再発が避けられないことを明らかにし、血清総コレステロール値の再上昇傾向が確認されれば 3 ヶ月以内にアフェレシス治療を再開すべきであると言及している。これについては 1998 年 3 月 16 日の保険改訂によって LDL アフェレシスの反復治療が認められたことは福音である。Kroon らの長期試験⁵³⁾ では、冠動脈硬化症を有する高コレステロール血症患者に対しシンバスタチンと LDL アフェレシス併用例 (2 週

に1回、2年間)と、シンバスタチン単独例とで冠動脈、頸動脈および四肢動脈の肥厚を対比している。LDLアフェレシス併用例では冠動脈の中膜一内膜の肥厚の減少と共に頸動脈、四肢動脈の有意狭搾の進展が防止されたが、シンバスタチン単独療事例では退縮がみられなかったと報告している。1クール3カ月間のLDLアフェレシス治療では改善を認めなかった責任病巣に関しても、長期にLDLアフェレシスを施行する事で改善しうることが示唆された。今後、LDLアフェレシスの長期および反復使用時の客観的なデータを蓄積し、ASOに対するより有効なLDLアフェレシス治療方法について明らかにされる必要があると思われる。

11. 非高脂血症性ASOに対する LDLアフェレシスに関する知見

ASO患者の高齢化や透析患者でのASO合併症例の増加に伴って、必ずしもTC値あるいはLDL-C値が保険適応値(それぞれ220,140 mg/dL以上)に満たないあるいは満たしていても軽度増加のASO患者が増加してきている。その中で末梢循環に対する薬物療法に抵抗性を示し、コレステロール値の低下を確認している時間的余裕がない、あるいは手術の適応がない症例に対しLDLアフェレシスを試み症状の改善が得られたという学会報告が増加してきている^{54~59)}。原ら⁶⁰⁾は、透析例のASOにLDLアフェレシスを施行し切断を回避できたと報告している。薬物療法で効果が得られないあるいは時間的余裕がない症例に対してはLDLアフェレシスを積極的に試みる事も一方法と思われる。こうした非高脂血症性ASO患者に対するLDLアフェレシスの治療効果発現機序については、LDLアフェレシスによる血中LDLの強力な除去が、凝固系因子の吸着や種々の血管作働物質の変動と合わせて血液レオロジーを改善させ、その結果として、末梢循環改善により症状の改善がもたらされることが推定できる。今後の効果発現機序に関するさらなる研究に期待したい。

12. その他ASOに対するLDLアフェレシスに 関する知見

LDLアフェレシスのその他の応用として、コレステロール塞栓症に対してLDLアフェレシスを施行し、blue toeの改善⁶¹⁾や急性腎不全による透析への移行を阻止できた症例の報告がある^{62,63)}。いずれにしてもASOの疼痛からの開放と虚血に対しては早期診断と

早期治療が重要である事に変わりはない。

13. 今後の展望

21世紀を迎え、さらに高齢化が進み、臨床の現場では、動脈硬化との戦いが続くことは云うまでもない。本稿においてLDLアフェレシスのASOに対する多くのエビデンスを紹介したが、その多くは目の前の患者に精いっぱい医師および医療従事者が治療を試みてきた経験の上にできあがってきたものである。今後とも多くの試みがなされてほしいものである。

文 献

- 1) Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB: Plasma exchange in management of homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* **i**: 1208-1211, 1975
- 2) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A: Selective removal of low density lipoprotein by plasma-pheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* **5**: 613-622, 1985
- 3) 阿岸鉄三, 長沼信治, 三浦明, 他: 血中LDL (low density lipoprotein) の吸着除去による下肢血行障害の治療. 透析会誌 **23**: 1295-1300, 1990
- 4) Stoffel W, Borberg H, Greve V: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* **ii**: 1005-1007, 1981
- 5) Schuff-Werner P, Armstrong VW, et al: Treatment of severe hypercholesterolemia by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP). *Contrib Infus Ther* **23**: 118-126, 1988
- 6) Drager LJ, Julius U, Kraenzle K, et al: DALI-the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. *Eur J Clin Invest* **28**: 994-1002, 1998
- 7) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, et al: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **35**: 349-351, 1989
- 8) Naganuma S, Agishi T, Suzuki T, et al: Improvement of peripheral circulation in atherosclerotic patients by LDL adsorption. *人工臓器* **19**: 939-942, 1990
- 9) 長沼信治, 阿岸鉄三, 三浦明, 他: 慢性血液透析患者の高脂血症とLDL吸着療法. *人工臓器* **20**: 217-222, 1991
- 10) 阿岸鉄三, 田辺達三, 西村昭男, 他: 下肢閉塞性動脈硬化症に対するLDL吸着療法—多施設共同研究—. *脈管学* **32**: 333-340, 1992
- 11) 阿岸鉄三, 長沼信治: 下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者における高脂血症とその積極的は正の臨床的有用性. *動脈硬化* **20**: 691-695, 1992
- 12) Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, et al: Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology* **44**: 222-227, 1993
- 13) Kilpatrick D, Fleming J, Clyne C, Thompson GR: Reduction of blood viscosity following plasma exchange. *Atherosclerosis* **32**: 301-306, 1979
- 14) Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, et al:

- Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation* **81**: 610-616, 1990
- 15) 長沼信治, 阿岸鉄三, 三浦 明, 佐藤正徳: LDL Apheresis による末梢循環の改善—Thermography による検討. *臨床体温* **11**: 102-111, 1991
 - 16) 長沼信治, 阿岸鉄三, 三浦 明, 太田和夫: 閉塞性動脈硬化症の血液流体力学的検討による LDL 吸着の有効性の評価. *人工臓器* **21**: 1339-1343, 1992
 - 17) 小嶋俊一: 老化や動脈硬化の塗料と予防を目的とした異常蛋白の選択的除去技術の現状. *BIOMedia* **6**: 390-393, 1991
 - 18) Kojima S, Harada SM, Nomura S, et al: Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *Asaio Trans* **37**: 644-648, 1991
 - 19) Yamamoto A, Kojima S, Siba-Harada M, et al: Assessment of the biocompatibility and long-term effect of LDL-apheresis by dextran sulfate-cellulose column. *Artif Organs* **16**: 177-181, 1992
 - 20) Kojima S, Harada SM, Toyota Y, 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
 - 21) 小嶋俊一: LDL アフェレシスと凝固因子. *日アフェレシス会誌* **15**: 275-281, 1996
 - 22) Olbricht CJ, Schaumann D, Fischer D: Anaphylactoid reactions, LDL apheresis with dextran sulphate, and ACE inhibitors [letter] [see comments]. *Lancet* **340**: 908-909, 1992
 - 23) Kroon AA, Mol MJ, Stalenhoef AF: ACE inhibitors and LDL-apheresis with dextran sulphate adsorption [letter]. *Lancet* **340**: 1476, 1992
 - 24) Keller C, Grutzmacher P, Bahr F, et al: LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors [letter; comment]. *Lancet* **341**: 60-61, 1993
 - 25) Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K: Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. *Asaio J* **39**: M 288-M 291, 1993
 - 26) Elicio N, Bertolini S, Garbarini R, et al: LDL apheresis with dextran sulfate and angiotensin receptor antagonist (Losartan). *Artif Organs* **21**: 334-335, 1997
 - 27) Kojima S, Yoshitomi Y, Saotome M, et al: Effects of losartan on low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis* **3**: 303-306, 1999
 - 28) Uno H, Ueki Y, Murashima J, et al: Removal of LDL from plasma by adsorption reduced adhesion molecules on mononuclear cells in patients with arterioscleritic obliterans. *Atherosclerosis* **116**: 93-102, 1995
 - 29) 植木幸孝, 村島 潤, 富永雄幸, 他: LDL アフェレシスによる下肢閉塞性動脈硬化症の末梢循環改善機序—キニン—カリクレイン系, 血清サイトカイン及び白血球接着分子の関与—. *日アフェレシス会誌* **15**: 262-267, 1996
 - 30) Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, et al: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation* **96**: 1381-1385, 1997
 - 31) Hackman A, Abe Y, Insull W, et al: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* **93**: 1334-1338, 1996
 - 32) Cattin L, Petrucco A, Cazzolato G, et al: Low density lipoprotein-apheresis decreases oxidized low density lipoproteins and monocyte adhesion to endothelial cells. *ASAIO J* **43**: 209-213, 1997
 - 33) Rovers C, Netea MG, de Bont N, et al: LPS-induced cytokine production and expression of β_2 -integrins and CD 14 by peripheral blood mononuclear cells of patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **191**: 99-105, 1998
 - 34) Sinzinger H, Pirich C, Bednar J, O'Grady J: *Ex-vivo* and *in-vivo* platelet function in patients with severe hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis. *Thrombosis Res* **82**: 291-301, 1996
 - 35) Broijersen A, Eriksson M, Larsson PT, et al: Effects of selective LDL-apheresis and pravastatin therapy on platelet function in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* **24**: 488-498, 1994
 - 36) Steinberg D, Parathasarathy S, Carew TE, Khoo JC: Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoproteins that increase their atherogenicity. *N Engl J Med* **320**: 915-924, 1989
 - 37) 太崎博美, 藤西明子, 豊川 毅, 他: LDL アフェレシスと酸化 LDL. *日本透析医学会誌* **15**: 252-255, 1996
 - 38) Kroon A, Demacker PNM, Kleinveld HA, Stalenhoef AFH: The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Effects on chemical composition and LDL-oxidizability. *Atherosclerosis* **147**: 105-113, 1999
 - 39) Leitinger N, Pirich C, Blazek I, et al: Decreased susceptibility of low-density lipoproteins to *in-vitro* oxidation after dextran-sulfate LDL-apheresis treatment. *Atherosclerosis* **126**: 305-312, 1996
 - 40) Inoue I, Takahashi K, Kikuchi C, Katayama S: LDL apheresis reduces the susceptibility of LDL to *in vitro* oxidation in a diabetic patient with hemodialysis treatment. *Diabetes Care* **19**: 1103-1107, 1996
 - 41) Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* **95**: 76-82, 1997
 - 42) 市来正隆, 大内 博, 祭 影穰, 田枝智教: 閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレシス療法—ブラジキニンの関与について—. *日本血管外科学会誌* **4**: 601-606, 1995
 - 43) Murashima J, Ueki Y, Matsunaga Y, et al: Removal of LDL from plasma by adsorption increases bradykinin and plasma nitric oxide levels in patients with peripheral atherosclerosis. *Blood Coag Fibrinolysis* **9**: 725-732, 1998
 - 44) Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, et al: Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? *Blood Coagulation and Fibrinolysis* **10**: 341-349, 1999
 - 45) Stamler JS, Jia L, Eu JP, et al: Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* **276**: 2034-2037, 1997
 - 46) Kojima S, Ogi M, Sugi T, et al: Changes in plasma levels of nitric oxide derivative during low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis* **1**: 356-361, 1997
 - 47) Kojima S, Harada SM, Yamamoto A: Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by

- dextran-sulfate column. *Therapeutic Apheresis* **1**: 309-313, 1997
- 48) Kojima S, Ogi M, Yoshitomi Y, et al: Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis. *Int J Artif Organs* **20**: 178-183, 1997
 - 49) Mii S, Mori A, Sakata H, et al: LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. *Angiology* **49**: 175-180, 1998
 - 50) Agishi T, Nakasato S, Ota K: Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL-apheresis. *Vascular Surgery* **28**: 513-517, 1994
 - 51) 土田博光, 石丸 新, 森島 茂, 中尾俊之: 下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法. *組織培養工学* **24**: 41-45, 1998
 - 52) Komiyama T, Shigematsu H, Yasuhara H: An objective assessment of intermittent claudication by near-infrared spectroscopy. *Eur J Vasc Surg* **8**: 294-296, 1994
 - 53) Kroon AA, van Asten NJC, Stalenhoef FH: Effects of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Int Med* **125**: 945-954, 1996
 - 54) 草場照代, 山口耕一, 低上 宏, 山岡早苗: 透析患者に併発した下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) に LDL 吸着療法を施行した 1 例. *腎と透析* **36**: 161-165, 1994
 - 55) Sato M, Morita H, Amano I: Effectiveness of LDL-apheresis treatment for dialysis patients accompanied by arteriosclerosis obliterans. *Jpn J Apheresis* **15** (suppl): S 55, 1996
 - 56) Takagi M, Yamada T, Yamaguchi H, et al: The role of low-density lipoprotein apheresis as postoperative care of grafting for chronic arterial occlusion. *Cardiovascular Surgery* **4**: 459-465, 1996
 - 57) 山名一有: 手指の急性動脈閉塞に対する LDL 吸着療法: CAPD 症例において. *脈管学* **32**: 1091, 1992
 - 58) 布田有司: 高 LDL 血症を伴わない閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレーシスの効果に関する検討. *人工臓器* **23**(Suppl): S 118, 1994
 - 59) 小野山攻: 高脂血症を伴わない閉塞性動脈硬化症に対して LDL アフェレーシスを施行した症例. *日本透析医学会誌* **29**(Suppl): 850, 1996
 - 60) 原 茂子, 田上哲夫, 横山啓太郎: LDL 吸着療法の臨床応用—腎疾患と下肢閉塞性動脈硬化症—. *日アフェレシス会誌* **19**: 107-114, 2000
 - 61) 千葉 寛, 吉田弘之, 伊藤伊一郎: LDL 吸着療法が著効を示した Blue Toe Syndrome の 1 例. *日本血管外科学会誌* **4**: 565-569, 1995
 - 62) 村上和隆, 好村栄子, 浅野慎介: コレステロール結晶塞栓症に対する血漿交換療法および LDL アフェレーシスの効果. *日本透析療法学会誌* **30**(Suppl): 683, 1997
 - 63) Tsunoda S, Daimon S, Miyazaki R: LDL apheresis as intensive lipid-lowering therapy for cholesterol embolism. *Nephrol Dia Transplant* **14**: 1401-1402, 1999