

総 説

LDL アフェレシス技術の最近の動向

岩本ひとみ^{*1}・中園 和子^{*1}・佐藤 隆^{*2}・古賀 伸彦^{*3}^{*1}天神会古賀病院臨床工学部, ^{*2}同古賀病院腎センター, ^{*3}同新古賀病院循環器内科

Recent Trend of LDL-Apheresis Techniques

Hitomi Iwamoto, Kazuko Nakazono, Takashi Sato and Nobuhiko Koga

Koga Hospital

Summary Low-density lipoprotein (LDL) apheresis has been developed as a useful therapy for the prevention of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia (FH). Among them, dextran-sulfate cellulose column, which adsorb LDL-cholesterol from the separated plasma, has been used widely in Japan during the past decade. And recently, new LDL-apheresis, which adsorbs LDL-cholesterol directly from the blood, is under clinical investigation in Japan. Meanwhile, hydroxymethyl-glutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors, which effectively lower serum LDL-cholesterol, have also become very popular and are indispensable for combining with LDL-apheresis. Recently, new HMG-CoA reductase inhibitors, which reduce serum LDL-cholesterol intensively, have been developed. Under these circumstances, the therapeutic position and indication of LDL-apheresis on FH should be reevaluated and reconsidered.

Key words: LDL-apheresis, HMG-CoA reductase inhibitor, dextran-sulfate cellulose column, direct hemoperfusion, DALI-system

1. 緒 言

最近日本動脈硬化学会は国内外の研究結果を基に「高脂血症診療ガイドライン」を作成した¹⁾。このガイドラインの中で、CHD (coronary heart disease) を有する患者の場合、食事療法開始基準 LDL-C 100 mg/dL 以上 (TC 180 mg/dL 以上)、薬物療法開始基準 120 mg/dL 以上 (TC 200 mg/dL 以上) とし、また CHD 再発防止のためには治療目標値 LDL-C 100 mg/dL 未満 (TC 180 mg/dL 未満) に管理するよう指導している。また本年米国の NCEP ガイドラインが改訂され、CHD を有しなくとも DM (diabetes mellitus) があれば CHD と同じリスクとみなし、LDL-C を 100 mg/dL 未満に管理する方針が加わった²⁾。

LDL アフェレシス (リポソーパー: 鍾淵化学) 治療は CHD を有し薬物療法のみではコレステロールコントロールが不十分な FH 患者に対して数多く施行されてきた。その作用機序と臨床効果のエビデンスに関しての報告も多く、良好な成績を得ている。この治療と並行してこの 10 年間で HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の第一世代 (発酵及び半合成) のプ

ラバスタチン, シンバスタチン, ロバスタチン, 第二世代 (合成セラミ体) のフルバスタチン, 第三世代 (合成-不活性物質除去製剤) アトルバスタチンが開発・販売されてきた。健康保険で認められている最大投与量で、LDL-C の低下率は第一世代のプラバスタチンは約 24% であるが、第三世代のアトルバスタチンは実に約 50% 以上低下する。我が国の LDL アフェレシス治療患者は、2 年前までは増加傾向にあったが、最近では従来のスタチンでは効果の得られなかったホモ FH 患者や、難治性のヘテロ FH 患者でも十分に LDL-C を低下させる効力を有するこのアトルバスタチンが登場したことにより、減少傾向に転じている。日本では FH の LDL アフェレシス保険適用基準は、ホモ FH では「空腹時定常状態の血清総コレステロール値が 500 mg/dL を超える」場合で、CHD の一次および二次予防を目的としている。ヘテロ FH では「冠疾患既往を有しかつ薬物療法を行っても血清総コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらない」場合で二次予防が目的である。アトルバスタチン市販後の LDL アフェレシス治療患者数の減少は、患者の血清コレステロール値が適用基準以下になった症例が増加したことによると考えられる。

この稿では10年前に作成された「LDL アフェレシスの適用基準の総コレステロール値 250 mg/dL」と、前述した「日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン CHD あり患者の薬物療法開始基準 200 mg/dL」には大きな差があり、先の適用基準は適正であるのか検討する。

また LDL アフェレシス治療の方法では、リポソームより LDL-C の除去量は劣るものの操作が簡便な直接血液灌流 (DALI システム: フレゼニウス) が国内でもようやく臨床試験として登場し、今後の FH 患者治療の選択肢のひとつになる可能性がある。さらに血漿分画器 EVAFLUX-5 A を新 DF 法 (DF サーマモ法モード) 搭載の血液浄化用装置に装着した二重膜濾過法の LDL アフェレシスを紹介する。

2. HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) と LDL アフェレシス併用の効果

2.1 頸動脈および冠動脈硬化病変の変化

筆者らは6年以上 LDL アフェレシス治療を施行したヘテロ FH 患者9例を薬物療法群10例と比較した。LDL アフェレシス施行群の LDL-C は Base line の 447 mg/dL から TAC (time average concentration) 167 mg/dL まで低下し、薬物療法群では 186 mg/dL から 143 mg/dL まで低下した。頸動脈エコーで早期の動脈硬化の指標である内膜中膜肥厚 (IMT) を調べた結果では、長期に IMT の肥厚が抑制され、早期の動脈硬化に対してはこのレベルのコレステロール・コントロールでも十分な予防効果が発揮された (図1)。一方、進行した動脈硬化病変の変化について頸動脈のプラークの変化を検討した場合、9例中1例が退縮したにもかかわらず、7例には進行が

認められた (表1)。この結果 LDL-C 160 mg/dL というコレステロール・レベルは動脈硬化進展例に対しては不十分であることを示唆したものであった。冠動脈病変の治療効果の検討では、6年以上経過観察すると、ヘテロ FH 9例中3例は退縮が認められたが、4例に進行がみられ、心事故はヘテロ FH 9例中5例に発生した。またバイパスグラフトにも5例中3例に病変が生じた (表2)。またホモ FH では2例とも冠動脈病変が進行した。このことは従来の治療レベルでは冠疾患の進行を遅延できても完全に抑制はできなかったことを意味する。

2.2 冠動脈粥腫の安定化

筆者らはヘテロ FH, 42歳, 男性で6年7ヶ月間 LDL アフェレシスを施行後、不整脈で死亡した患者を経験した³⁾。入院時総コレステロール値が 638 mg/dL で DFPP (1回/3週間) を施行することで総コレステロール 400 mg/dL まで低下し、その後 DSC (デキストラン硫酸セルロース) での LDL アフェレシスに変更後、プラバスタチン 20 mg/day の併用により総コレステロールの TAC は 257 mg/dL (LDL-C の TAC 200 mg/dL) へ低下した。この患者の剖検所見では冠動脈の退縮と安定が認められた。しかしながらこのコレステロールレベルで冠動脈アテローム硬化を完全にコントロール出来たわけではない (図2)。このような剖検所見は LDL アフェレシスと第一世代スタチンによるコレステロールの低下が動脈硬化の発症進展予防に極めて有力な治療法であることを示した一方で、まだ不十分であることを示す所見であった。

さらにホモ FH, 35歳, 男性で20年近く LDL アフェレシスを施行している患者で、経過中に大動脈弁狭窄が進行し、大動脈弁置換術を行い、その後僧帽弁

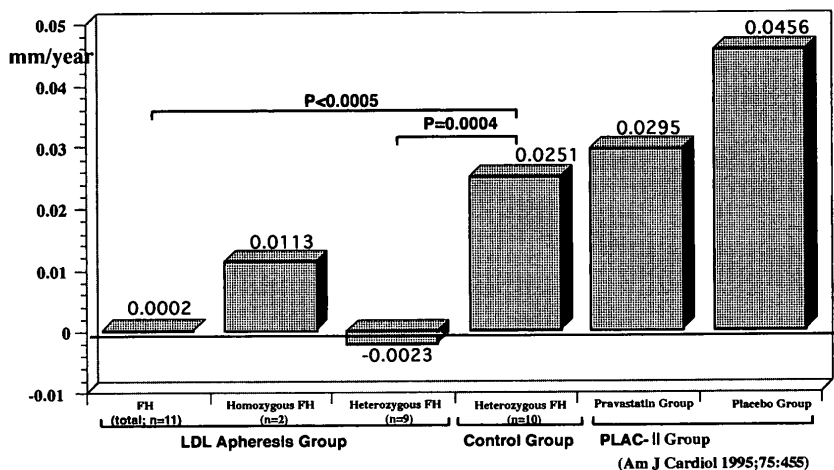


図1 総頸動脈における平均最大 IMT の進行度

表1 ヘテロ FH における総頸動脈と分岐部の結合部位の超音波上ブランク

LDL apheresis		Plaque Size		No. of Plaques		Control		Plaque Size		No. of Plaques	
Patient	Site	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	Patient	Site	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up
3	R	+	+	—	—	1	R	++	++	—	+++
	L	++	+++	+++	+++		L	++	++	—	+++
4	R	+	++	—	++	2	R	—	+	—	—
	L	+	++	—	+		L	—	+	—	—
5	R	+	++	—	+	3	R	—	+++	—	+++
	L	++	++	+	+++		L	+++	+++	+++	+++
6	R	+	++	—	++	4	R	+	++	—	+
	L	+	++	—	+		L	++	++	+	+
7	R	++	+	+	—	5	R	—	+	—	—
	L	+++	++	+	+		L	—	—	—	—
8	R	++	++	++	++	6	R	++	+++	+	+
	L	++	++	+	+		L	+++	+	+	—
9	R	—	++	—	+	7	R	+	++	—	+
	L	++	++	+	+		L	+	+++	—	++
10	R	+	++	—	+	8	R	+++	+++	+++	+++
	L	—	++	—	+		L	+++	+	+++	—
11	R	+	+	—	—	9	R	—	—	—	—
	L	+	++	—	+		L	—	+	—	—
□ Progression □ Regression □ No Change						10	R	++	++	++	+++
							L	++	++	++	+++

*: Endarterectomy, R: Right carotid artery, L: Left carotid artery.

表2 冠動脈造影上の変化と心事故の発生

Case	Native coronary lesions	Bypass graft lesions	Cardiac event
ホモ接合体			
1	Progression	Unchanged	—
2	Progression	—	AMI-PTCA
ヘテロ接合体			
3	Regression	New lesion	PTCA for graft/Death
4	Regression	—	—
5	Regression	Occlu/New	—
6	Unchanged	Occlusion	AP-PTCA for graft
7	Progression	—	AP-medication
8	Progression	Unchanged	AP-PTCA
9	Progression	—	—
10	Unchanged	Unchanged	—
11	Progression	—	AP-PTCA

AMI: Acute Myocardial Infarction, AP: Angina Pectris.

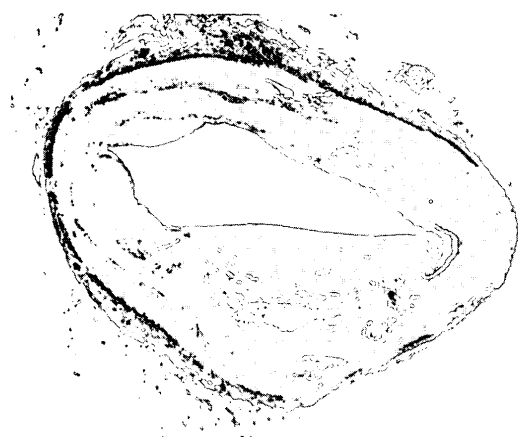


図2 左回旋枝部位の組織像

にも強い硬化が出現した(図3)。ホモ FH においてはアトルバスタチンなどの併用による、さらに強力なコレステロール低下が必要であると考えられる。

2.3 冠動脈病変改善

近年コレステロール低下薬を用いた多くの臨床研究が発表されている。冠動脈造影を用いた退縮所見の data を Brown ら⁹⁾ の薬物治療試験の meta analysis と本邦で行われた LDL アフェレシスの多施設共同試験 LARS⁶⁾ と L-CAPS⁷⁾ を比較した。CHD を有する非-FH を対象としたメタアナリシスのプラセボ群で進行 53%, 退縮 8% であり, 薬物治療群の進行 26%,

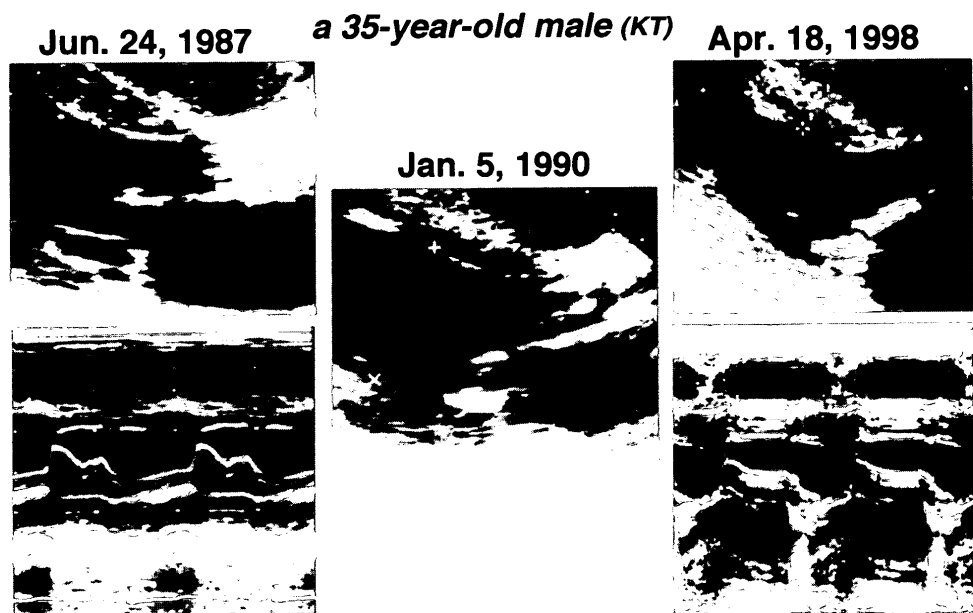


図3 ホモ FH 症例の UCG 所見

表3 CAG 法によるコレステロール低下治療の冠動脈硬化病変改善研究のまとめ

薬剤：冠動脈硬化退縮研究 (メタアナリシス：Circulation 1993：87：1781-1791) ⁵⁾				LDL アフェレシス：冠動脈硬化退縮研究			
CHD を有する非 FH，高コレステロール血症患者				CHD を有するヘテロ FH 患者			
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">P：進行 R：退縮</div>							
プラセボ		mg/dl		治療前		mg/dl	
	TC	LDL-C			TC	LDL-C	
CLAS II ⁸⁾	229	157		LARS ⁶⁾	388	311	
FATS ⁹⁾	253	162					
STARS ¹⁰⁾	268	180					
SCRIP ¹¹⁾	224	150					
薬剤治療				薬剤治療			
	TC	LDL-C			TC	LDL-C	
CLAS II	184	101		L-CAPS ⁷⁾	238	170	
FATS (N+C)	209	129					
FATS (L+C)	182	107					
STARS	215	130					
SCRIP ¹¹⁾	194	120					
				LDL アフェレシス+薬剤治療			
	TC (注)	LDL-C (注)			TC (注)	LDL-C (注)	
				L-CAPS	198	140	
				LARS	209	156	

(注) Kroon ら⁴⁾ の計算式により時間積分値 (Time-averaged concentration: TAC) で表示した。

退縮 26% であった。一方 CHD を有するヘテロ FH を対象にした場合、コレステロール低下薬下でも LDL-C は 170 mg/dL であり mega-trial のプラセボ群と同等にしか低下せず進行は 64% であり、冠動脈疾患群に関してはハイリスクであることを示していた。これらのハイリスク患者には LDL アフェレシスを追加し、さらに積極的なコレステロール低下治療を行うことにより冠動脈硬化の進行を 17% 以下に抑制でき

る結果が示された (表 3)³⁾。

2.4 心事故発症率の低下

コレステロール低下治療の臨床有用性を評価するに当り、primary endpoint である心事故 (心臓死及び心筋梗塞, CABG, PTCA 等の非致死的心イベント) 予防効果が注目された。

最近、LDL アフェレシス治療による心事故発症率の低下効果が報告された。馬淵ら¹⁴⁾ は冠動脈病変を

表4 LDLアフェレシス及び薬剤治療による心イベント発症率抑制研究のまとめ

平均的コレステロール値+CHD (CARE) ¹³⁾	高コレステロール血症+CHD (4 S) ¹²⁾	ヘテロ FH+CHD (Hokuriku-FH+LDL-Apheresis Study) ¹⁴⁾																								
	<table><tr><td>プラセボ</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>TC : 264 mg/dl</td><td>28%</td></tr><tr><td>LDL-C : 190 mg/dl</td><td></td></tr></table> <div>↓</div> <p>心イベント低下率 : 34% (5.4 年)</p> <div>↓</div> <table><tr><td>シンバスタチン</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>TC : 196 mg/dl</td><td>19%</td></tr><tr><td>LDL-C : 122 mg/dl</td><td></td></tr></table>	プラセボ	心イベント率	TC : 264 mg/dl	28%	LDL-C : 190 mg/dl		シンバスタチン	心イベント率	TC : 196 mg/dl	19%	LDL-C : 122 mg/dl		<table><tr><td>薬剤</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>TC : 229 mg/dl</td><td>36%</td></tr><tr><td>LDL-C : 167 mg/dl</td><td></td></tr></table> <div>↓</div> <p>心イベント低下率 : 72% (6 年)</p> <div>↓</div> <table><tr><td>LDL アフェレシス+薬剤</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>TC : 170 mg/dl</td><td>10%</td></tr><tr><td>LDL-C : 121 mg/dl</td><td></td></tr></table>	薬剤	心イベント率	TC : 229 mg/dl	36%	LDL-C : 167 mg/dl		LDL アフェレシス+薬剤	心イベント率	TC : 170 mg/dl	10%	LDL-C : 121 mg/dl	
プラセボ	心イベント率																									
TC : 264 mg/dl	28%																									
LDL-C : 190 mg/dl																										
シンバスタチン	心イベント率																									
TC : 196 mg/dl	19%																									
LDL-C : 122 mg/dl																										
薬剤	心イベント率																									
TC : 229 mg/dl	36%																									
LDL-C : 167 mg/dl																										
LDL アフェレシス+薬剤	心イベント率																									
TC : 170 mg/dl	10%																									
LDL-C : 121 mg/dl																										
<table><tr><td>プラセボ</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>LDL-C : 135 mg/dl</td><td>13%</td></tr></table> <div>↓</div> <p>心イベント低下率 : 24% (5 年)</p> <div>↓</div> <table><tr><td>プラバスタチン</td><td>心イベント率</td></tr><tr><td>LDL-C : 97 mg/dl</td><td>10%</td></tr></table>	プラセボ	心イベント率	LDL-C : 135 mg/dl	13%	プラバスタチン	心イベント率	LDL-C : 97 mg/dl	10%																		
プラセボ	心イベント率																									
LDL-C : 135 mg/dl	13%																									
プラバスタチン	心イベント率																									
LDL-C : 97 mg/dl	10%																									

有するヘテロ FH 患者 130 例を、薬物療法単独 (87 例) と薬物併用の LDL アフェレシス (43 例) の 2 群に分け、6 年間心事故を比較した。LDL-C は LDL アフェレシス群で 287 ± 67 mg/dL から、治療により 121 ± 31 mg/dL に低下し、薬剤群では 233 ± 51 mg/dL から 167 ± 59 mg/dL に低下した。結果、6 年間の心事故発症率は LDL アフェレシス群 10%、薬物群 36% を示し、LDL アフェレシスにより薬剤治療のみに比べ 72% 心血管事故が低下した。4 S¹²⁾ のプラセボ群 follow up 時の LDL-C は 190 mg/dL で心事故発症率は 28% を示した。この成績は馬淵らのヘテロ FH での薬剤治療のみの対照群 (LDL-C 167 mg/dL, 心事故 34%) に近似していた。また 4 S でのシンバスタチン群の治療中、LDL-C は 122 mg/dL, 心事故発症率 19% に相当した (表 4)。しかし、これらの結果は LDL-C の治療レベルは 120 mg/dL であり、さらなる低下の必要性については今後の検討課題である。

2.5 アトルバスタチンの血清脂質への効果

筆者らが長期に渡って LDL アフェレシスの治療を施行している FH 患者のうち、ホモ FH 患者 1 名、ヘテロ FH 患者 6 名にスタチンを併用し、従来から投与していたプラバスタチン時代の LDL-C と 2000 年 5 月より販売されたアトルバスタチンに変更後の LDL-C の推移を検討した。患者の平均年齢は 53.4 ± 9.8 歳、男性 3 名、女性 4 名、LDL アフェレシス治療期間 11.8 ± 2.3 年であった。LDL アフェレシス治療開始前の薬物療法時の LDL-C (Base line) は 471.8 ± 133.9

mg/dL であった。プラバスタチン治療時期 (平均投与量 18.6 ± 3.5 mg/day) の LDL-C とアトルバスタチン治療開始前 3 年間の LDL アフェレシス前値と LDL アフェレシス治療時の積分平均値を算出した¹⁵⁾。アトルバスタチン治療期 (31.4 ± 9.9 mg/day) は投与開始 2 週間後より現在までの平均 11.1 ヶ月間の LDL アフェレシス前値と積分平均値を算出した。LDL アフェレシス治療頻度はプラバスタチンおよびアトルバスタチン治療時とも不変で、ホモ FH 患者は 1 回治療/10 日、ヘテロ FH 患者のうち 1 名は 1 回/7 日、4 名は 1 回/14 日、1 名は 1 回/30 日であった。その結果、各脂質の変化 (TAC) ではアトルバスタチン変更前後で LDL-C 値は 145.4 ± 25.2 mg/dL → 113.3 ± 18.7 mg/dL ($p < 0.05$)、総コレステロール値は 202.6 ± 35.3 mg/dL → 160.2 ± 30.7 mg/dL ($p < 0.05$)、中性脂肪値は 124.2 ± 105.0 mg/dL → 80.2 ± 54.4 mg/dL, HDL-C 値は 35.8 ± 1.4 mg/dL → 33.6 ± 18.9 mg/dL であり、変化率はそれぞれ $-21.7 \pm 6.6\%$, $-20.5 \pm 10.1\%$, $-27.4 \pm 16.7\%$, $-11.1 \pm 21.8\%$ と LDL-C と総コレステロールで有意に低下を示した (図 4)。

アトルバスタチンの 3 つのメカニズムは以下のことが報告されていて、LDL レセプター活性が存在しない患者でも、コレステロール合成を阻害するメカニズムで LDL-C を低下させることを示唆させた。

- 1) アトルバスタチンはコレステロール合成を強く阻害する。また副作用もあまり強くないので、

ホモ FH に対して高用量投与が可能である。

- 2) 肝からの VLDL 分泌を抑制する作用がある。
- 3) LDL レセプターをアップレギュレーションさせる作用がある。

プラバスタチン時代に到達し得なかった LDL-C 100 mg/dL 未満のレベルに達した症例もあり、ホモ FH 患者を含む FH 患者全例が LDL-C の低下を可能にし、100 mg/dL 未満に接近しつつある。このことは CHD ハイリスク患者の心イベント発症率を大幅に低下させ得る可能性を示唆している。また従来の治療レベルでは動脈硬化の進行抑制に対してはやや不十分であったことなどの結果を踏まえると、我々は今後の LDL アフェレシス適用を「CHD 発症経験を持ち、食事療法、薬物療法においても LDL-C 160 mg/dL 以上を示す高コレステロール血症患者」と考えている。

3. 直接血液灌流 (DALI システム：フレゼニウス)

3.1 吸着原理

吸着剤の担体であるポリアクリルアミド (Polyacrylamide) ビーズの表面は、リガンドであるポリアクリル酸 (Polyacrylic acid) でコートされている。

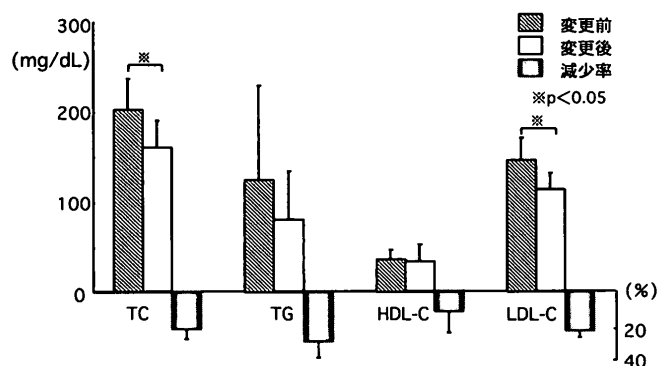


図4 アトルバスタチン投与変更前後での脂質の変化

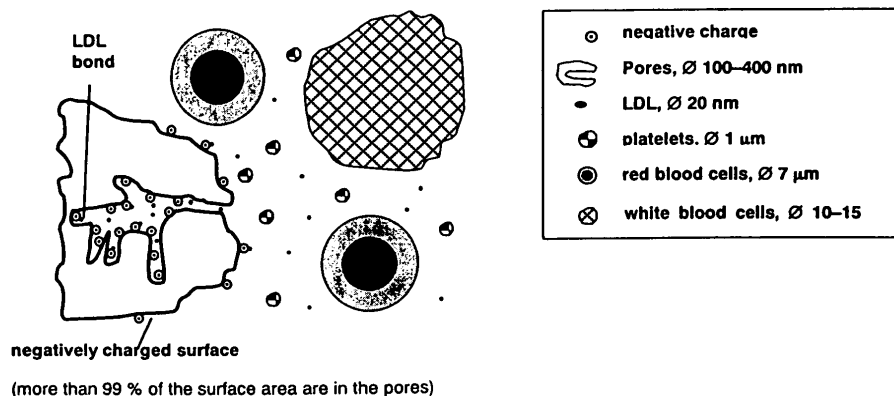


図5 ポリアクリル酸の吸着原理

リポソームのリガンドであるデキストラン硫酸の硫酸基と同様にポリアクリル酸は陰性に帯電したカルボキシル基を有するので、これに陽性荷電したアポ蛋白であるアポ B 100 を有する LDL, VLDL, Lp(a) が結合する (図5)。血液細胞と血漿はゲル濾過の原理によって分離される。赤血球 (約 7 μ m)、白血球 (約 10~15 μ m)、血小板 (約 1 μ m) などの血球成分は吸着剤ビーズの細孔 (100~400 nm) に比べて大きいので細孔内には入り込めない。LDL は約 20 nm と小さいために細孔に入り込み、吸着される。

3.2 形状および構造

全血 LDL 吸着器はディスポーザブル回路に接続し、血液浄化用装置 4008 ADS (フレゼニウス) に装着して用いる (図6)。血液浄化装置には血液ポンプとクエン酸ナトリウム注入ポンプおよび採血圧、吸着器入口圧、返血圧の圧力モニターがある。採血圧、吸着器

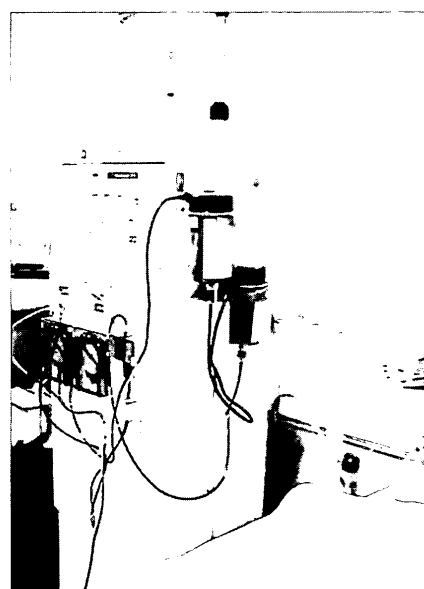


図6 DALI システムの治療風景

入口圧、返血圧、目標血液量、処理血液量、残治療時間が表示される。

セット内の吸着器は高圧蒸気滅菌、回路はエチレンオキサイド滅菌、生理食塩液、プライミング液およびACD-A液などの溶液はオートクレーブ滅菌である。体外循環用の抗凝固剤はヘパリンとクエン酸ナトリウム4%液を用いる。

吸着器には500吸着器と750吸着器と充填量の違う2種類があり、この吸着器はそれぞれを連結管を使用して2本直列に接続することも可能で、セットAは500吸着器1本、セットBは750吸着器1本、セットCは500吸着器2本として使用した。体外循環血液量はそれぞれ、A: 330 ml, B: 430 ml, C: 580 mlで、理論的LDL吸着可能量はA: 5 g, B: 7.5 g, C: 10 gである。

溶液バッグと回路との接続はすべてルアで、バッグ内のコーンを折って使用する。針がないため誤針の可能性はなく、針を廃棄する繁雑さもない。廃液はすべて装置に装着するバッグに廃棄する。

3.3 操 作

プライミングは2Lのプライミング液3バッグを使用し、最初の1バッグにはヘパリン20,000単位を添加して用いる。吸着ビーズを充填した吸着器はドライタイプであるため回路と直接接続したのちプライミング液の充填を行う。緩やかに吸着器へプライミング液を充填した後は吸着器の転倒混和を手動で行う。吸着ビーズが十分にプライミング液と混和できればよい。この後は吸着器は静止しておかなければならない。

ヘパリンナトリウム注射液の初回投与は20単位/体重kgで、抗凝固剤の持続注入はクエン酸ナトリウム4%液を血液比で1:40で使用する。マイクロパーティクルの体内流入を考慮して、脱血を開始してもプライミング液のほとんどは廃棄バッグに廃棄された後、返血側を返血針に接続する。

血液流量は40 ml/minより徐々に加速し、最大で80 ml/minとする。血液処理量及び使用するセットは患者の身長と体重で決定し、体内血液量の1.6倍を血液処理する。血液浄化用装置はプライミング、オペレーション、リインフュージョンの工程を簡単に操作できる。

3.4 対象と方法

筆者らは長期間LDLアフェレシスを施行してきたFH（ヘテロ接合体）患者3名にDALIシステムを2週間間隔でそれぞれ8回ずつ計24回施行し、その操

作性、安全性、有用性について検討した。患者は男性3名で、平均年齢 55.0 ± 7.8 歳、平均体重 71.3 ± 18.6 kg、リポソーパー治療歴はいずれも10年以上、平均血漿処理量 $5,900 \pm 600$ mLであった。

治療初回にはセットAを使用しLDL-Cの除去率にて効果判定を行い、不十分な場合はセットB、あるいはセットCに変更した。

3.5 脂質の吸着率と除去率

1症例でセットA, B, Cそれぞれで血液処理量と吸着器入出口部のLDL-C値を測定した（図7）。血液処理量2Lの時点ではセットA, B, Cで吸着率は68.8%, 88.1%, 97.1%で、8Lの時点では19.9%, 33.3%, 19.7%であり、いずれも治療終了時には飽和

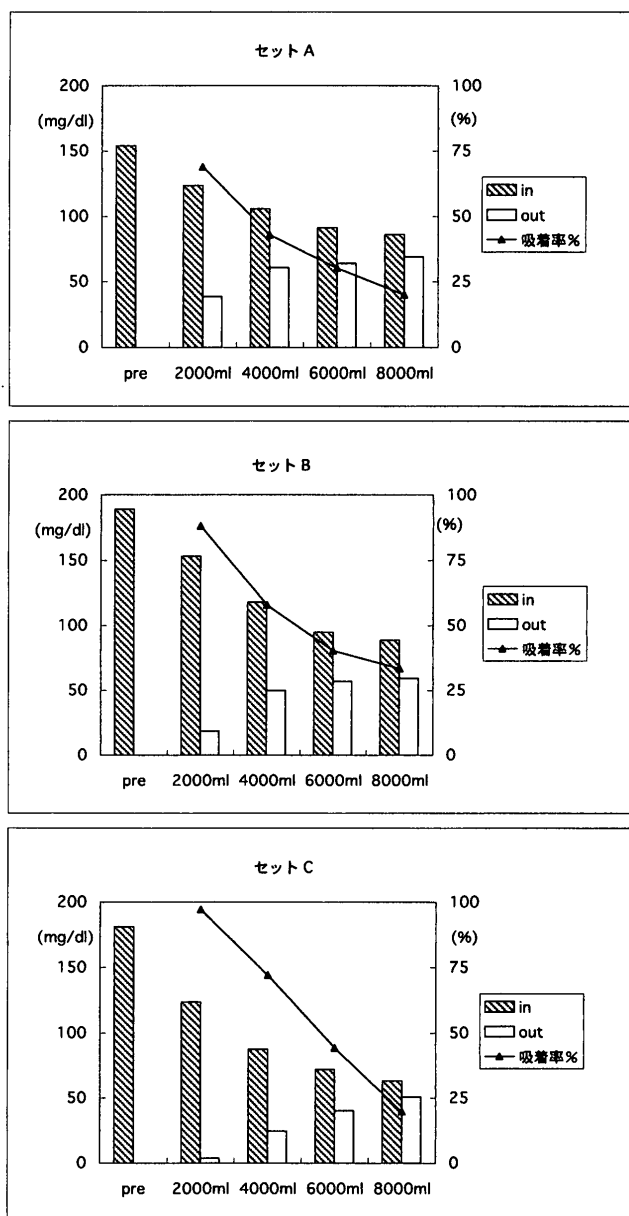


図7 DALIシステムでのカラム入出口部のLDLコレステロール値

状態に近いことが示唆された。治療前後値と2週間間隔でのTACをリポソーバー治療時と比較した結果、リポソーバースystem (DSA) は2本の吸着器を交互に賦活しながら血漿処理を施行しているため吸着による飽和が回避できる。一方、DALI systemは吸着器の賦活がないため上記のごとく飽和状態に達し、血液処理に限界がある。DSAでのLDL-CのTACが 112.7 ± 8.0 mg/dLであったのに対し、DALI systemはそれぞれ 131.5 ± 12.2 , 144.6 ± 22.6 , 141.1 ± 4.1 mg/dLの高値を示した。またLDL-Cの除去率はDSAで $84.6 \pm 1.4\%$ であったのに対し、DALI systemはそれぞれ 42.5 ± 2.8 , 54.9 ± 2.8 , $60.9 \pm 0.5\%$ と体重55.0 kg, 身長167.8 cm, LDL-C治療前値156.3 mg/dLの症例でもLDL-C除去率は45.0%にとどまった(図8)。DALI systemのLDL-C除去率目標値を60%以上とするならば、吸着器の選択をより大容量のものへ変更すべきであると考えられた。

3.6 その他のパラメータと副作用

クエン酸ナトリウム4%液の1回治療の注入量は 206 ± 26 mLで、イオン化カルシウムは治療前値 2.28 ± 0.12 mEq/L, 治療後値 2.00 ± 0.11 mEq/Lとほぼ全例で正常値(2.25~2.50 mEq/L)未満となったが、血中カルシウムイオン濃度の低下によるクエン酸中毒などの症状の発現は認めず、グルコン酸カルシウム等の投与もなかった。治療中の脱血側のACTは220~250 secを維持し、治療直後のAPTTは延長したが、次の治療時には回復していた。また治療前後でのヘモグロビン値は $13.8 \pm 0.7 \rightarrow 13.4 \pm 0.8$ g/dL, 血小板数は $16.5 \pm 5.4 \rightarrow 16.3 \pm 5.6$ 万/ μ Lと変化なく、吸着器および回路内の凝血および問題になる残血は認めなかった。

副作用としてはブラジキニンの上昇によると考えら

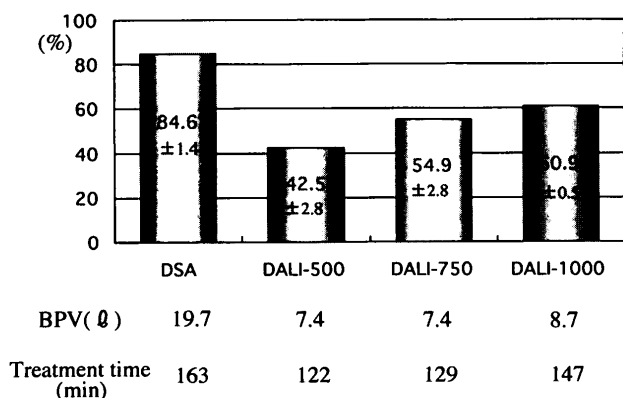


図8 DALI systemでのLDLコレステロール除去率

れる顔面紅潮が初回1症例に認められた。血液流量は40 mL/minより経時的に加速するが、最大流量の80 mL/minに設定した直後に発現し、速度を緩やかにし数分で消失した。DALI system治療時では、血流80 mL/min時の血液処理量1.0 Lの時点で返血側血中ブラジキニンが20,000 pg/mL以上であった報告もあり、この症状発現時期と一致した¹⁶⁾。

4. 新たなDF(二重膜濾過法)；加温式リサーキュレーション法の臨床評価

4.1 考案と方法

1984年にクリーブランドクリニックで、サーモフィルトレーション法という回路全体を温めることによって効率を上げようという試みがなされた。この場合血漿分画器にEVAFLUX-4 A(クラレ)の膜を使用し、血漿処理量が増加し、アルブミンも保持されて、HDLも高いまま残るとということが報告された。さらに阻止曲線がEVAFLUX-4 Aよりも孔径が大きくシャープに立ち上がっているEVAFLUX-5 Aが開発された。筆者らはこの組み合わせのDF法を第14回日本アフェレシス学会学術大会で「血漿成分分離器EVAFLUX-5 Aの濾過法の検討-室内温度および41°C加温下のRecirculation法で使用したEVAFLUX-5 Aの性能評価」でその有用性を紹介した。この度このDFサーモ法モードを搭載した血液浄化用装置KPS-8800 Ce(クラレ)を使用し、より効率的な簡易な新DF法が第21回日本アフェレシス学会学術大会で東京女子医科大学の江口ら、東葛クリニック病院の久保らによって紹介されたのでその発表内容を一部紹介する。

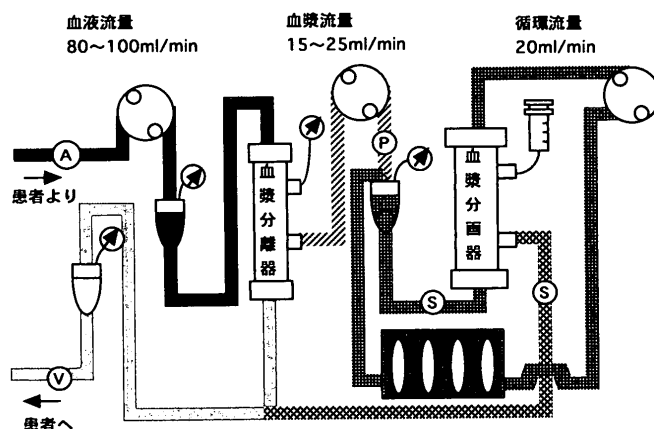


図9 DFサーモ法の回路図(二重膜ろ過(DF)サーモモードによるLDLアフェレシス：第21回日本アフェレシス学会学術大会ランチョンセミナーIより抜粋)

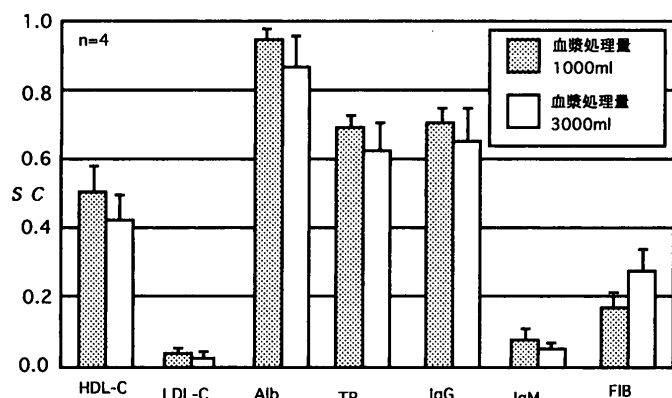


図10 DFサーモ法でのEvaflux 5 Aのふるい係数(二重膜ろ過(DF)サーモモードによるLDLアフェレシス:第21回日本アフェレシス学会学術大会ランチョンセミナーIより抜粋)

現在のLDLアフェレシスにおけるDF法は阿岸らが考案したDF法のパーシャルディスクード法(部分濾過法)が主流であるが、この新DF法は血漿分画器内に補足されたLDLなどの溶質を部分廃棄せずに、全血漿を血漿分画器に再循環させ、この再循環ルート中に加温器を挿入して循環血漿を加温し血漿分画器内の温度をコントロールする方法である(図9)。

4.2 結 果

新DF法を江口らはFH4症例(計28回)で施行し、目標血漿処理量4,000 mLで評価した。到達した血漿処理量は平均3,978 mLで、血漿粘度がずり速度375および750 (1/s)で13~14%の低下を示した。また血漿処理1,000 mLおよび3,000 mLにおけるEVAFLUX-5 Aのふるい係数(SC)は、血漿分画器入口流量40 ml/min, 分画器出口流量20 ml/min, 分画器濾液流量20 ml/minの流量条件で観察した結果、アルブミンのSCはいずれも0.9前後と非常に高い値を維持しており、特に急激な膜の劣化は認められなかった(図10)。一方、LDL-Cはいずれの処理量においてもほぼ0の値を示し、治療全般に渡って高い阻止率を維持し、LDL-Cの除去率(Hct補正)は72%と非常に高い値を得ており、HDL-Cの除去率は30%を下回った。この場合除去対象物質を集める再循環回路内には、当然一定濃度のアルブミンが含まれるため、治療終了後に残存したこの回路内のアルブミンが喪失量となる。再循環回路内の容積に患者のアルブミン平均前値3.3 g/dLをかけ、アルブミンSCは完全に1ではないために濃縮分を補正した結果、計算上の喪失量は6.2 gとなった。

以上のように血漿分画器EVAFLUX-5 Aを使用し、

温度コントロールで分画性が向上したことによりアルブミン製剤補充を必要としない、選択性の優れた、簡易的なDF法が可能であった。

5. 今 後 の 展 望

家族性高コレステロール血症に対して有効なコレステロール低下薬のない時代に血漿交換療法が始められたが、体外循環技術的にはLDLをtargetとした血漿吸着法により、LDLを望むレベルまで除去することが可能となり、プラスマフェレシス技術の延長としては完成したものといえる。しかしより簡便な技術を求める臨床のニーズはLDLの直接血液吸着の開発、臨床応用に向かっている。

直接血液吸着はLDLの除去効率が不十分であり、今後さらに技術的に改良すべき点は多々あるが、治療時間短縮による患者の快適性、スタッフの労働軽減など将来は主流になるべき方法と期待したい。LDLアフェレシス技術の進歩と同じく、いやそれ以上にスタチン開発の進歩はめざましく、LDLアフェレシスの臨床的役割の低下がとりざたされている。しかしながら従来、LDLアフェレシスを用いてもFHの血清コレステロール治療レベルは一般の高コレステロール血症患者より高いレベルにあり、そのレベルの治療で妥協せざるを得なかったが、スタチン製剤とアフェレシスを併用することによりFH患者のTCレベルをようやく一般の高コレステロール患者と同等まで低下させることができるようになった。今後直接血液還流の進歩、スタチンの進歩によりLDLアフェレシスのさらなる臨床貢献が期待される。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会：高脂血症診療ガイドラインⅠ.成人高脂血症の診断基準,治療適用基準,治療目標値.動脈硬化 25:1-34,1997
- 2) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood-Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285: 2486-2497, 2001
- 3) Koga N, Iwata Y: Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 90: 9-21, 1991
- 4) Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al: LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS): Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation 93: 1826-1835, 1996
- 5) Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, Albers JJ: Lipid

- lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* **87**: 1781-1791, 1993
- 6) Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al, for the LARS Investigators: Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: A multicenter study. *Atherosclerosis* **95**: 1-13, 1992
 - 7) Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al: Effective of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Japan Low-density Lipoprotein Atherosclerosis* **144**: 409-417, 1999
 - 8) Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al: Improvement of impaired myocardial vasodilatation due to diffuse coronary atherosclerosis in hypercholesterolemics after lipid-lowering therapy. *Circulation* **100**: 117-122, 1999
 - 9) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* **323**: 1289-1298, 1990
 - 10) Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, et al: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St. Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* **339**: 563-569, 1992
 - 11) Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* **89**: 975-990, 1994
 - 12) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**: 1383-1389, 1994
 - 13) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* **335**: 1001-1009, 1996
 - 14) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al, for the Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* **82**: 1489-1495, 1998
 - 15) 古賀伸彦: 血漿浄化における医工学的効率と臨床的效果の評価, *Clinical Engineering* **10**(4): 359-368, 1999
 - 16) Bosch T, Lennertz A, Schmidt B, et al: DALI apheresis in hyperlipidemic patients: Biocompatibility, efficacy, and selectivity of direct adsorption of lipoproteins from whole blood. *Artif Organs* **24**: 81-90, 2000