Japanese Society for Apheresis

日本アフェレシス学会雑誌 24(1):84-90, 2005

原著論文

LDLアフェレシスにおけるフィブリノーゲン除去に関する基礎的研究
—DFPP（DF）サーモ法とデキストラン硫酸（DS）吸着法の比較—

江口　圭[*1]・峰松　佑輔[*1]・金子　岩和[*1]・森山　能仁[*2]・川嶋　朗[*3]
峰島三千男[*1]・秋葉　隆[*3]

[*1]東京女子医科大学臨床工学部，[*2]同腎臓病総合医療センター第4内科，[*3]同腎臓病総合医療センター血液浄化療法科

Basic Study of Fibrinogen Elimination by Low-Density Lipoprotein (LDL) Apheresis: Comparison of the Double-Filtration Plasmapheresis (DF) Thermo and Dextran Sulfate (DS) Adsorption Methods

Kei Eguchi[*1], Yusuke Minematsu[*1], Iwakazu Kaneko[*1], Takahito Moriyama[*2], Akira Kawashima[*3], Michio Mineshima[*1] and Takashi Akiba[*3]

[*1] *Department of Clinical Engineering and* [*2] *Department of Medicine IV,* [*3] *Division of Blood Purification, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University*

Summary Since fibrinogen is a factor that is thought to cause or be related to arteriosclerosis obliterans (ASO), we compared two LDL apheresis methods (DF Thermo and DS adsorption) in terms of their fibrinogen elimination profile. A crossover study on the same plasma volume revealed that the mean elimination rate by DF Thermo and DS adsorption was 49% and 39%, respectively, suggesting the superiority of the DF Thermo method. The fibrinogen elimination profiles for plasma samples collected from each point of the extracorporeal circuit were also determined. Fibrinogen was efficiently separated by the plasma fractionator membrane of the DF Thermo method. The reduction rate for plasma fibrinogen in the DS adsorption column was more prominent during the initial stage of perfusion but gradually diminished with time as adsorption capacity of the column was saturated. High concentrations of coagulation and fibrinolysis activation products and some degradation products were detected in the waste fluid after adsorption. These results contradict previous reports and suggest the possibility of adsorbing fibrinogen with the DS adsorbent.

Key words: LDL apheresis, arteriosclerosis obliterans, fibrinogen, DF Thermo, DS adsorption

要　旨　閉塞性動脈硬化症（ASO）の病因（関連）物質の一つに挙げられているフィブリノーゲンに着目し，2つのLDLアフェレシス療法（DFサーモ，DS吸着法）における除去特性を比べた．同血漿処理量のcrossover試験の結果，平均除去率でDFサーモ法49%に対し，DS吸着39%であり，DFサーモ法が優れている結果が得られた．また，血液回路の各ポイントにて採血し，フィブリノーゲンの除去動態を調べたところ，DFサーモ法は血漿成分分画器膜面上において，フィブリノーゲンを効率よく阻止する結果を示した．DS吸着法は吸着器への血漿灌流初期ほど，出口側フィブリノーゲン値は低値を示し，吸着除去が観察されたが，血漿灌流量の増加とともに徐々に飽和に達した．また，治療終了後の総廃液中には，凝固・線溶系の活性化により産生された反応生成物および分解産物の一部が高濃度に検出された．これにより，以前のフィブリノーゲン非吸着説は否定され，フィブリノーゲンもDS吸着剤に吸着する可能性が示された．

1. 緒　　言

現在，家族性高コレステロール血症（FH）や閉塞

2004年6月25日受付，2004年9月21日受理．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

性動脈硬化症（ASO）を対象にLDLアフェレシス療法が行われている．近年，血液透析患者において，ASOを合併する症例が数多くみられ，下肢の壊疽が進行し切断に至るケースも少なくない．ASO症例では，必ずしも高コレステロール血症（総コレステロール220 mg/dl以上またはLDLコレステロール140 mg/dl以上）を伴わない場合も多く，保険の適応基準を満足しない場合も少なくない．これに対し，現在ASOへの保険適応基準の見直しを目的とした多施設共同研究が実施されている．

このような背景の下，我々はASOの病因（関連）物質[1]の一つに挙げられているフィブリノーゲンに着目し，DFPP（DF）サーモ法[2]とデキストラン硫酸（DS）吸着法の除去特性の差違を検討した．

2. 対　　象

当センターにおいてDS吸着法を継続的に施行中のFH患者4例およびASOを合併した維持透析患者1例を対象とした（表1）．

3. 方　　法

治療条件を表1に示す．

3.1 両法の除去特性（除去率）

FH患者4例において，DS吸着法とDFサーモ法を2カ月間ずつクロスオーバーにて施行し，治療前後におけるフィブリノーゲンの除去率を比較した．除去率算出にあたっては，膠質浸透圧変動に伴う血液希釈や血液濃縮の影響を考慮し，ヘマトクリット（Hct）値で補正した．統計学的処理は，繰り返しのある二元配置による分散分析法を用い，危険率5%未満をもって有意差ありとした．

3.2 DFサーモ法の濾過特性

ASO患者1例（対象E）において，血漿成分分画器によるフィブリノーゲンの阻止効果を調べた．サンプリングポイントは，血漿分離器による濾過血漿（P），血漿成分分画器に供給される循環血漿（S），血漿成分分画器による濾過血漿（F）の3ポイントとした（図1）．

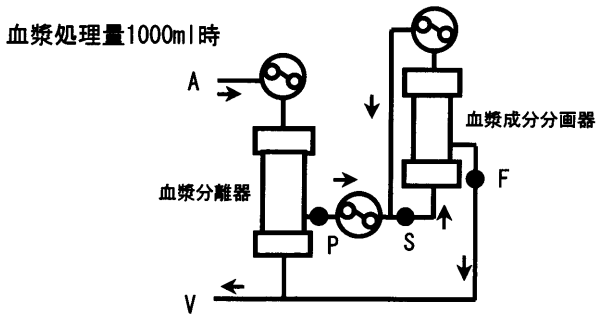
3.3 DS吸着法の吸着特性

FH患者1例（対象A）において，DS吸着法施行時における吸着器血漿灌流量別の吸着特性を調べた．サンプリングポイントは，血漿成分吸着器の入口側（IN），出口側（OUT）の2ポイントとした（図2）．

また，同治療時に賦活洗浄工程により洗い出された総廃液中の溶質を調べた．

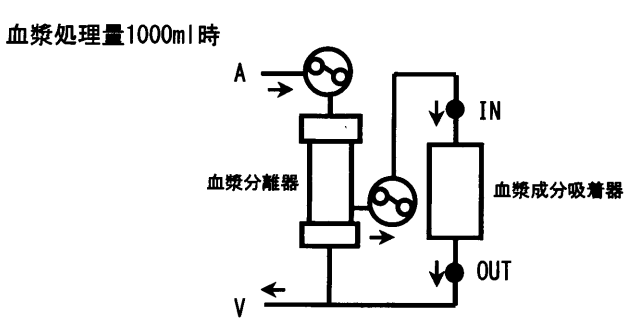
表1　対象および方法

患者	疾患	年齢（歳）	性別	体重（kg）	治療法	血漿処理量（ml）	治療間隔	吸着カラム	血漿成分分画器	抗凝固薬
A	FH	79	F	59.5	DS吸着法・DFサーモ法	4,000	1回/week	LA-15×2	Evaflux-5A	ヘパリン
B	FH	53	F	47.0	DS吸着法・DFサーモ法	5,000	1回/week	LA-15×2	Evaflux-5A	ヘパリン
C	FH	75	F	56.0	DS吸着法・DFサーモ法	4,000	1回/week	LA-15×2	Evaflux-5A	ヘパリン
D	FH	55	M	74.5	DS吸着法・DFサーモ法	4,000	1回/2 weeks	LA-15×2	Evaflux-5A	ヘパリン
E	ASO	65	M	58.0	DFサーモ法	4,000	1回/week	—	Evaflux-5A	低分子ヘパリン



採血ポイント	P	S	F	単位
フィブリノーゲン	188	347	69	mg/dl
可溶性フィブリンモノマー複合体	6以下	6以下	6以下	μg/ml
プロトロンビンフラグメントF1+2	1.46	1.41	1.38	nMOL/l

図1　DFサーモ法施行時の各採血ポイントにおける溶質濃度



採血ポイント	IN	OUT	単位
フィブリノーゲン	214	214	mg/dl
可溶性フィブリンモノマー複合体	6以下	6以下	μg/ml
プロトロンビンフラグメントF1+2	0.64	1.67	nMOL/l

図2　DS吸着法施行時の各採血ポイントにおける溶質濃度

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表2　各検査項目の意義・測定方法・保存方法について

検査項目	検査の意義	測定方法	処理・保存方法
フィブリノーゲン	凝固系が活性化されるに伴い最終段階にてフィブリンに転化し，凝固血栓をつくる	トロンビン凝固時間法	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
可溶性フィブリンモノマー複合体	フィブリノーゲンがトロンビンにより活性化を受け，フィブリンモノマーとなる際にフィブリノーゲン，FDP，フィブロネクチンなどと複合体を形成したもの	酵素免疫測定法（EIA）	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
プロトロンビンフラグメントF1+2	プロトロンビンがトロンビンになる際に遊離されるフラグメントであり，トロンビン生成を反映する	酵素免疫測定法（ELISA）	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
トロンビン・アンチトロンビンIII複合体	生成されたトロンビンは阻害因子であるアンチトロンビンIIIと結合し，複合体を形成して不活化される．本測定はトロンビンを検出するのと同義	酵素免疫測定法（EIA）	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
FDP	フィブリノーゲンやフィブリンが線溶系によって分解されて生じる分解産物の総称	ラテックス近赤外免疫比濁法（LPIA）	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
Dダイマー	安定化フィブリンの後期分解産物	酵素免疫測定法（ELISA）	クエン酸入り専用容器にて速やかに遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存
アルブミン	今回は，希釈の影響を確認するための採取	ブロムクレゾールグリーン法（BCG法）	専用容器にて遠心し，血漿成分を分離後，凍結保存

3.4　検査項目

1)　フィブリノーゲン
2)　可溶性フィブリンモノマー複合体
3)　プロトロンビンフラグメントF1+2
4)　トロンビン・アンチトロンビンIII複合体
5)　FDP
6)　Dダイマー
7)　アルブミン

各検査項目の意義・測定方法・保存方法については表2に一覧表で示す．

4.　結　　果

4.1　両法の除去特性（除去率）

クロスオーバーにて施行された各治療法別のフィブリノーゲン除去率を図3に示す．また，実際のデータを表3に示す．平均除去率でDFサーモ法49.4%，DS吸着法39.6%とDFサーモ法がDS吸着法を10%程上回り，両者間には有意差が認められた（$p<0.05$）．

4.2　DFサーモ法の濾過特性

DFサーモ法施行時の血漿処理量1,000 ml経過時における各採血ポイント（P，S，F）での溶質濃度を調べた（図1）．

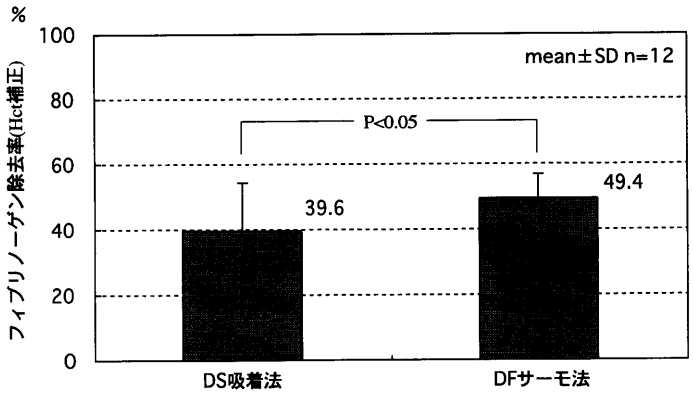


図3　治療法別にみた治療前後におけるフィブリノーゲン除去率

フィブリノーゲンについては，SがPより高値を示し，循環回路内における濃縮現象が観察された．一方，Fは低値を示し，分画器膜面上で効率よく阻止されていた．

可溶性フィブリンモノマー複合体は，P，S，Fのいずれにおいても検出限界以下であり，循環回路内におけるフィブリンの形成はみられなかった．

プロトロンビンフラグメントF1+2は，分子量が3万4千と小さいため，膜面で阻止されることなくP→S→Fと同濃度で通過していた．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表3　治療法別にみた治療前後における各データの変化

DF サーモ法

	フィブリノーゲン（mg/dl）			LDL（mg/dl）			アルブミン（g/dl）			Hct（%）	
患者	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後
A	185	115	40.1	151	56	64.3	3.4	3.3	7.9	31.0	31.8
A	205	114	47.2	153	54	66.5	3.4	3.1	15.0	30.9	32.0
A	231	125	49.0	165	56	68.0	3.4	3.1	15.0	31.0	32.3
B	111	76	37.2	180	45	77.1	3.3	3.2	11.0	32.2	34.1
B	106	52	55.0	211	45	80.4	3.4	2.7	27.9	32.2	34.0
B	114	62	49.3	194	57	72.6	3.3	3.0	14.1	30.8	32.3
C	153	96	41.4	122	35	73.2	3.2	2.9	15.9	32.0	33.5
C	198	92	55.4	172	42	76.6	3.6	3.1	17.6	32.4	33.3
C	177	95	49.9	140	46	69.3	3.6	3.3	14.7	31.5	33.0
D	238	115	56.3	175	61	68.5	3.5	3.3	14.2	39.2	41.6
D	231	142	48.9	139	44	73.7	3.5	4.0	5.4	44.9	49.5
D	380	157	63.5	217	73	70.3	3.7	3.6	12.6	40.1	43.1
平均	194	103	49.4	168	51	71.7	3.4	3.2	14.3	34.0	35.9
SD	75	31	7.5	29	10	4.8	0.1	0.3	5.5	4.7	5.7

DS 吸着法

	フィブリノーゲン（mg/dl）			LDL（mg/dl）			アルブミン（g/dl）			Hct（%）	
患者	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後	除去率（Hct 補正）	治療前	治療後
A	209	136	37.2	147	52	65.9	3.6	3.4	10.0	32.6	33.4
A	218	163	27.6	146	52	65.5	3.2	3.3	2.3	32.1	32.8
A	273	205	23.9	187	63	65.8	3.2	3.1	−0.7	32.1	31.8
B	113	45	64.1	184	24	88.2	3.3	3.1	16.5	34.9	37.3
B	111	60	50.5	185	26	87.1	2.9	3.2	−3.8	34.5	36.5
B	104	40	64.3	166	25	86.0	3.3	3.1	13.8	31.5	33.1
C	151	84	46.5	137	32	77.5	3.5	3.3	6.9	27.9	28.7
C	344	238	37.4	142	39	75.1	2.5	2.4	10.6	26.7	28.7
C	163	95	45.8	140	39	74.1	3.3	2.9	16.8	31.5	33.1
D	268	198	28.0	162	58	65.1	3.3	3.1	10.4	38.1	38.7
D	254	198	24.9	144	45	69.9	3.8	3.8	4.1	41.7	42.6
D	268	222	24.6	178	54	72.4	3.7	3.8	8.0	42.0	44.3
平均	206	140	39.6	160	42	74.4	3.3	3.2	7.9	33.8	35.1
SD	78	73	14.7	19	14	8.7	0.4	0.4	6.5	4.8	5.0

4.3　DS 吸着法の吸着特性

DS 吸着法施行時の血漿処理量 1,000 ml 経過時における各採血ポイント（IN，OUT）での溶質濃度を調べた（図 2）．

フィブリノーゲンについては，IN，OUT ともに同値を示し，吸着器通過に伴う濃度低下（吸着）は認められなかった．この結果は，小嶋らの報告[3]と一致するものであるが，図 3 の DS 吸着法におけるフィブリノーゲン除去率 39.6%と矛盾する結果となった．

可溶性フィブリンモノマー複合体は，IN，OUT のいずれにおいても検出限界以下であった．

プロトロンビンフラグメント F 1+2 は，IN に比べ OUT において約 3 倍に上昇し，DS 吸着剤の陰性荷電により，凝固系が活性化されていることが明らかとなった．

4.4　吸着特性の経時変化

DS 吸着器における血漿灌流量 200，300，400，500 ml 時の IN，OUT 濃度の経時変化を調べた（表 4）．ここで，希釈による影響を否定するため，アルブミン濃度の経時変化を同様に求めた．

血漿灌流量が 200→300→400→500 ml と増加するにつれ，フィブリノーゲンの IN 濃度はほぼ一定値であるにもかかわらず，OUT 濃度が 35→109→215→302 mg/dl と徐々に増加する傾向が得られた（図 4）．さらに 500 ml 時点では，IN，OUT 濃度はほぼ一致した．すなわち，フィブリノーゲンは DS 吸着剤に吸着し，500 ml 時点でほぼ吸着飽和に達した．

可溶性フィブリンモノマー複合体および D ダイマ

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表4　一吸着器の血漿灌流量別にみた各溶質濃度の経時変化

一吸着器血漿灌流量	200 ml		300 ml		400 ml		500 ml		単位
採血ポイント	IN	OUT	IN	OUT	IN	OUT	IN	OUT	
フィブリノーゲン	335	35	329	109	335	215	313	302	mg/dl
可溶性フィブリンモノマー複合体	6以下	6以下	6以下	6以下	6以下	6以下	6.9	6以下	μg/ml
プロトロンビンフラグメントF1+2	0.55	0.70	0.52	1.74	0.52	1.61	0.55	1.46	nmol/L
トロンビン・アンチトロンビンIII複合体	1.5	1.0以下	1.3	1.0以下	1.5	1.3	1.5	1.7	ng/ml
FDP	3	2以下	2以下	2以下	3	2以下	6	3	μg/ml
Dダイマー	0.5以下	0.5以下	0.5以下	0.5以下	0.5以下	0.5以下	0.5以下	0.5以下	μg/ml
アルブミン	3.1	3.1	3.1	3.1	3.2	3.1	3.1	3.0	g/dl

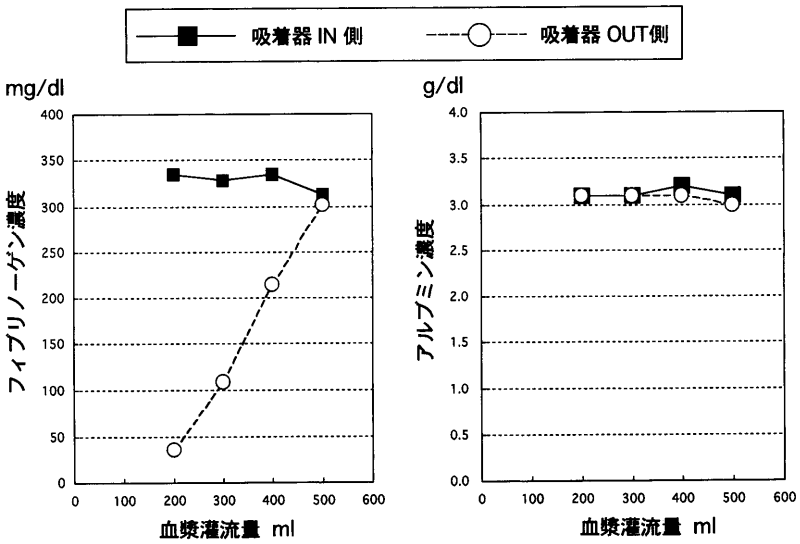


図4　血漿灌流量別にみたフィブリノーゲン，アルブミンの吸着器IN，OUT濃度

表5　賦活洗浄工程により洗い出された総廃液中の各溶質濃度

採血ポイント	総廃液中	基準値	単位
フィブリノーゲン	62	150～400	mg/dl
可溶性フィブリンモノマー複合体	150以上	6以下	μg/ml
プロトロンビンフラグメントF1+2	0.85	0.4～1.4	nmol/L
トロンビン・アンチトロンビンIII複合体	142.0	3.0	ng/ml
FDP	268	4以下	μg/ml
Dダイマー	122.0	0.15以下	μg/ml
アルブミン	0.2	4.0～5.0	g/dl

ーは，IN，OUT濃度が検出限界以下であった．

プロトロンビンフラグメントF1+2は，200 ml灌流時を除いて，INに比べOUTが約3倍に上昇していた．

トロンビン・アンチトロンビンIII複合体およびFDPは，吸着器通過に伴い濃度が若干低下する傾向がみられ，吸着が示唆された．

4.5　賦活洗浄工程により洗い出された総廃液中の溶質濃度

治療終了時まで貯留した総廃液中の各溶質濃度を表5に示す．総廃液中には，可溶性フィブリンモノマー複合体，トロンビン・アンチトロンビンIII複合体，FDP，Dダイマーが，基準値に比べ高濃度に検出され，凝固・線溶系の活性化によって生じる反応生成物・分解産物の一部が，DS吸着剤に吸着し，賦活洗浄工程により脱着・廃棄されていた．

一方，廃液中のフィブリノーゲン濃度は62 mg/dlと低値であった．

5．考　　察

現在，ASO患者に施行されるLDLアフェレシスの効果発現の機序は，単純にLDLの除去のみではなく，接着因子の関与，血管内皮機能の改善，血管新生因子の関与，赤血球変形能の改善，レオロジーの改善，

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

フィブリノーゲン等の凝固因子の関与など種々の要因が指摘されている[4~6].

高フィブリノーゲン血症に関しては，冠動脈疾患や脳卒中の発症頻度がフィブリノーゲン濃度と有意に相関したという研究結果[7]や虚血性心疾患で5年以内に死亡した症例のフィブリノーゲン値は，健常者に比較し有意に高値を示したという報告[8]，心筋梗塞および突然死例のフィブリノーゲン値は，心筋梗塞非発症例に比較し有意に高値を示したという文献[9]などがある.

また，2000年日本脈管学会の下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針[10]では，末梢動脈疾患（PAD: peripheral arterial disease）に関する危険因子が記載されており，症候性PAD発症から下肢局所疾患が進行し，重症下肢虚血に至るすべての段階において，高フィブリノーゲン血症は共通した危険因子であると述べられている.

今回我々は，フィブリノーゲンの除去に着目し，2つの治療法別の除去特性を調べた．さらに，フィブリノーゲン以外の関連する凝固・線溶系因子などについても，その挙動を調査した.

フィブリノーゲン（分子量34万）の除去特性に関して，DFPPの変法であるDFサーモ法では，血漿成分分画器の篩い分け操作により，膜面で確実に阻止できることが報告されている[2].

著者らは，ASO患者1例において，DFサーモ法施行後のフィブリノーゲンのリバウンドを観察した経験がある．治療前，治療後，3日後，5日後，7日後におけるフィブリノーゲン濃度の推移は，375，164，268，307，323 mg/dlであり，治療前値を100とした7日後の回復率は86%であった．他の文献では，アルブミンを置換液とした単純血漿交換療法（PE）施行後，およそ5日程度で前値に復帰するとの報告もある[11].

一方，デキストラン硫酸（DS）吸着法では，治療前後での血中フィブリノーゲン値の低下が報告[4]されているものの，その機序については未だ解明されていない．また，小嶋らの臨床報告[3]においても，吸着器IN・OUTのフィブリノーゲン値は近似しており，吸着を裏付けるデータは示されていない.

今回のデータでは，DS吸着法の治療前後のフィブリノーゲン除去率が39%得られていたにもかかわらず（図3），血漿処理量1,000 ml時点の吸着器IN，OUT濃度が不変であった結果（図2）を考察すると，DS吸着器は約800～1,000 mlの血漿処理までLDL吸着能を保持するように基本設計されているが，フィブリノーゲンの場合，LDLとは異なる吸着挙動を有し，比較的早い段階（血漿灌流初期）から吸着破過・飽和に達するものと思われた.

ここで，廃液中のフィブリノーゲン濃度は62 mg/dlであり，廃液量は3,540 mlであるから，脱着されたフィブリノーゲン量は2,195 mgと算出される．これは体内除去率から推定された吸着量より少量だが，廃液中からFDP，Dダイマーが高濃度に検出されたことより，廃液中にフィブリノーゲンが脱着した後，廃液タンク内で反応が進み，安定化フィブリンになったものの一部が線溶系によって分解されたと考えた.

プロトロンビンフラグメントF1+2は，表2に示すようにトロンビン生成を反映する．DS吸着器は陰性荷電により凝固系を活性化し，OUT濃度をINの約3倍に上昇させたと考えられる．しかし，表4の結果より初期灌流（200 ml）時では，上昇率が1.3倍と緩除であることから，プロトロンビンフラグメントF1+2自体も吸着性を有し，フィブリノーゲンよりもさらに初期段階にて，吸着破過・飽和に達するものと思われた．ゆえに，吸着量としては僅かであるため，乳酸リンゲル液（ラクテック注®）で希釈される廃液中では，低値に検出されたものと思われた.

これに比べ，トロンビン・アンチトロンビンIII複合体は廃液中に高濃度に検出され，OUT濃度が常に低値であることから，吸着器内で多量に生成されるが順次吸着され，その吸着性はLDL同様500 ml灌流時まで維持されるものと思われた．これらの違いは，荷電の強弱などによって生じると思われるが，その詳細については不明である.

また，プロトロンビンフラグメントF1+2は分子量が3万4千と小さいので，血漿成分分画器の膜面を通過し，DFサーモ法では除去できない．よって，僅かでも吸着するDS吸着法と異なり，DFサーモ法は体内の濃度上昇を招き易いと考えられるが，今回のデータでは基準値上限域にとどまった.

まとめると，フィブリノーゲンの除去に関して同血漿処理量下においては，DFサーモ法が優れていた．しかし，膜の目詰まりやアルブミンの損失を懸念した報告[2]もあり，本法によるこれ以上の血漿処理量の増加は一概に容易とは言えない．一方，賦活洗浄システムを採用するDS吸着法は，原理的には無制限の血漿処理が行え，静電結合により吸着する物質であれば，血漿処理量の増加とともに除去量を増大させることが

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

できる．

今回のフィブリノーゲンの除去に関する基礎的研究では，DF サーモ法，DS 吸着法ともに一定の除去が望める治療法であることが明らかとなった．ただし，データ数も少なく，体内除去率に見合ったフィブリノーゲン量が総廃液中に確認されておらず，今後さらなる検討が必要と考えている．また *in vitro* 実験を通じ，脱着廃液を採取して，フィブリノーゲン吸着の絶対量を求め，他溶質との吸着競合性や荷電の強弱による吸着挙動などのメカニズムを明らかにしていく必要がある．

6. 結　　論

1)　フィブリノーゲンに関する同血漿処理量での除去率比較では，DF サーモ法 49%，DS 吸着 39%であり DF サーモ法が有意に上回った．

2)　DF サーモ法は，血漿分画器膜面上においてフィブリノーゲンを効率よく阻止する．

3)　DS 吸着法の廃液中には，凝固・線溶系の活性化により産生された反応生成物および分解産物の一部が検出され，フィブリノーゲンも DS 吸着剤に吸着する可能性が示された．

4)　DS 吸着器では，各溶質ごとに異なった吸着特性（破過・飽和）が存在するものと思われる．

本研究にあたり，クラレメディカル株式会社の宮原忠司氏にご助言頂いたことをここに付け加え感謝の意を表す．

文　　献

1) 山路　健, 津田裕士: 血漿交換が適応となる病態. Clinical Engineering **4**: 294-300, 2001
2) 金野好恵, 江口　圭, 天野雄介, 他: 新しい二重膜濾過法（加温式再循環法）の使用経験. 吸着型 LDL アフェレシス療法との比較をふまえて. 日アフェレシス会誌 **22**(1): 44-50, 2003
3) 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**(3): 275-281, 1996
4) 平松武幸, 古田慎司, 山田茂生, 他: 維持血液透析患者に対する LDL アフェレシスの効果. 閉塞性動脈硬化症を合併した糖尿病性腎症に対して. 日アフェレシス会誌 **22**(1): 64-69, 2003
5) 植木幸孝: 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. 日アフェレシス会誌 **20**(1): 38-47, 2001
6) 佐藤元美, 天野　泉: 末梢動脈疾患とアフェレシス. 日アフェレシス会誌 **22**(2): 93-100, 2003
7) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA **258**: 1183-1186, 1987
8) Meade TW, Mellows S, Brozovic M, et al: Hemostatic function and ischaemic heart disease. Principal results of the northwick park heart study. Lancet **ii**: 533-537, 1986
9) 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 **322**: 635-641, 1995
10) 三島好雄, 江里健輔, 重松　宏, 他: 疫学・自然経過およびリスクファクター. 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針, 日本脈管学会編, 日本語版, バイオメディスインターナショナル, 東京, 2000, 5-34
11) 小林　力: Plasmapheresis における抗凝固法. 日アフェレシス会誌 **14**(3): 474-479, 1995

別刷請求先：〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1　東京女子医科大学臨床工学部　江口　圭

NII-Electronic Library Service