

症例報告

閉塞性動脈硬化症 (ASO) に対する加温式リサキュレーション法 (DF サーモ) の効果

金野 好恵*¹・江口 圭*¹・天野 雄介*¹・横井 良*¹・金子 岩和*¹
川嶋 朗*²・峰島三千男*¹・秋葉 隆*²

*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血液浄化療法科

The Effect of Double-Filtration Plasmapheresis with Thermo-Mode, "DF Thermo" for Patients of Arteriosclerosis Obliterans (ASO)

Yoshie Konno*¹, Kei Eguchi*¹, Yusuke Amano*¹, Ryo Yokoi*¹, Iwakazu Kaneko*¹, Akira Kawashima*², Michio Mineshima*¹ and Takashi Akiba*²

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

Summary Recently, low-density-lipoprotein (LDL) apheresis has been applied to patients with arteriosclerosis obliterans (ASO). In this study, the effectiveness of the DF Thermo was examined during a clinical study for an ASO patient. As a result, the levels of LDL-C, IgM and fibrinogen and the patient's blood and plasma viscosity were significantly decreased, and the lower leg temperature of the patient improved fairly after the DF Thermo treatment. The warmer temperature of the legs was maintained during four months after the start of the treatment. Rebound phenomena in several proteins, on the other hand, were observed. The level of LDL-C returned to the original level at one week after the treatment, but not the level of IgM. Adequate operating conditions and treatment schedule should be determined for each patient from this viewpoint.

Key words: DF Thermo, double-filtration plasmapheresis, arteriosclerosis obliterans, fibrinogen, LDL-C

要 旨 近年、食生活など生活習慣の変化や高齢化に伴い閉塞性動脈硬化症 (ASO) の患者が増加している。このような現状の中、ASO 患者を対象に LDL アフェレシス療法が施行されており、その有効性が多数報告されている。そこで今回我々は、LDL アフェレシスの一療法である DF サーモ法を高コレステロール血症を伴わない ASO 患者へ施行し、その有効性を短期的および長期的効果の側面から調査した。DF サーモ法の施行により、LDL、フィブリノーゲンなどは高率に除去され、血液・血漿粘度は低下した。また、一連の治療により下肢温度の上昇が確認され、その効果は治療後 4 カ月経過時でも維持されていた。LDL などの脂質系溶質は治療に伴い著明に低下するが、治療後にリバウンドし、1 週間程度で前値に復帰した。週 1 回の治療の継続により、免疫系蛋白 (IgM) が低下する危険性が示され、患者個々に適切な治療間隔を設定すべきと思われた。

1. 緒 言

現在、閉塞性動脈硬化症 (ASO: arteriosclerosis obliterans) に対する治療としては、食事療法、薬物療法といった内科的治療に加え、その重症度に応じて血管バイパス術などの外科的治療が行われている。

しかし、薬物療法が奏効せず、さらに外科的治療が

困難な場合も多く、潰瘍の形成から壊死に陥り、下肢切断に至る症例も少なくない。このような症例に対して、血中の LDL やフィブリノーゲンの強制的除去および症状の改善を目的に LDL アフェレシス療法が施行されており、その有効性が報告されている^{1,2)}。

今回我々は、DFPP の一変法である加温式リサキュレーション法 (DF サーモ法) を ASO 患者に施行し、その効果について調べた。

また、治療後の各溶質のリバウンドおよび治療効果

2004 年 7 月 12 日受付, 2004 年 8 月 25 日受理。

の持続期間についても調査した。

2. 対 象

対象は、2000年1月ASOと診断された腎不全患者1名(65歳、男性、透析歴16年、原疾患：慢性糸球体腎炎、non-DM)であり、IV型高脂血症の合併によりシンバスタチン服薬中である。同年9月に左総腸骨動脈狭窄部のバイパス手術を受けるも閉塞し、間歇性跛行と左踵部に褥創を呈した。LDLアフェレシス開始時の血液データは、LDL-C：63 mg/dl、HDL-C：33 mg/dl、TG：201 mg/dl、フィブリノーゲン：429 mg/dlであり、高LDL血症を呈さず、低HDL、高TG、高フィブリノーゲン血症を呈した透析患者特有のデータ所見であった。

3. 方 法

DFサーモ法(図1)はDFPPの一変法に属し、その特徴は血漿分画器内の温度を42°C前後に制御して、分画分離特性の向上を図った点である。さらに置換液に使用するアルブミン製剤の補充を全く必要とせず、多量の血漿処理を行える利点を有する³⁾。

装置はKPS 8800 ce(クラレメディカル社製)を使用し、血漿分離器にOP-05 W(旭メディカル社製)、血漿分画器にEvaflux-5 A(クラレメディカル社製)を用いた。

治療スケジュールは、週1回の治療間隔にて計10回のDFサーモ法を施行し、操作条件については図1に示す通りとした。1回の治療における血漿処理量は4,000 mlを目標とし、治療途中で図1に示す血漿分画器入口圧が450 mmHgに達した場合は、その時点で

治療終了とした。なお、治療期間および経過観察期間中は各種薬剤の投与量を変更しなかった。

調査項目は以下の10項目とした。採血は、治療1, 5, 10回目において、治療前後で行い前採血は穿刺時に針より、後採血は治療終了時に血液回路の動脈側サンプリングポート部より行った。

治療前後の調査項目

- ① 溶質除去率(HDL-C, LDL-C, TG, 総コレステロール, TP, Alb, IgG, IgM, フィブリノーゲン)
- ② 血液・血漿粘度の変化
- ③ 下肢温度の変化
- ④ 足関節部血圧および容積脈波
- ⑤ 循環血液量減少率

治療後の調査項目

- ⑥ 各溶質のリバウンド
- ⑦ 血液・血漿粘度のリバウンド
- ⑧ 下肢温度の経過観察
- ⑨ 足関節部血圧および容積脈波の経過観察
- ⑩ 褥創の経過観察

4. 結 果

4.1 溶質除去率

各溶質の除去率を図2に示す。除去率算出にあたり、膠質浸透圧の変動に起因した水分移動による血液濃縮・希釈の影響を考慮し、ヘマトクリット(Hct)値で補正を加えた。

高い除去率が得られた項目は、LDL-C：72.3%、TG：64.3%、総コレステロール(T-cho)：58.0%、IgM：63.0%、フィブリノーゲン(Fib)：56.9%で

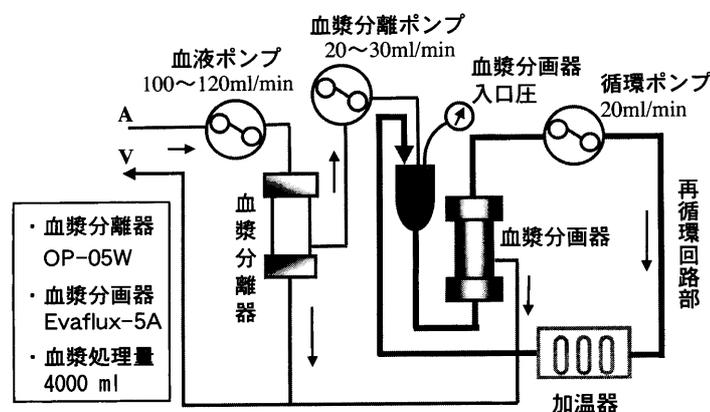


図1 回路構成図 (DFサーモ法)

DFサーモ法はDFPPの一変法に属し、血漿分画器内の温度を制御して分画分離特性の向上を図っている。

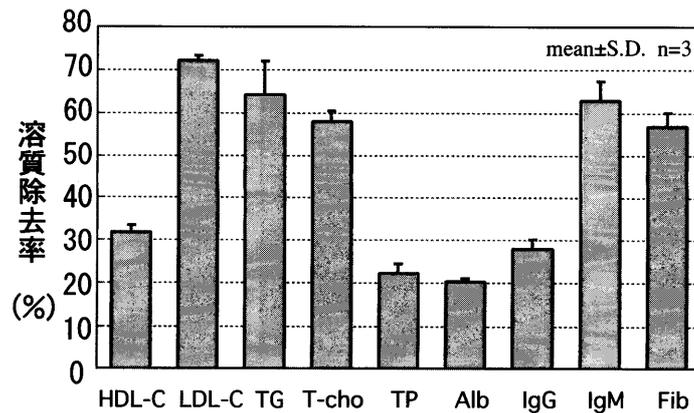


図2 溶質除去率 (Hct 補正)

除去率算出に当たり膠質浸透圧の変動に起因した、水分移動による血液濃縮・希釈の影響を考慮し、Hct 値で補正を加えた。

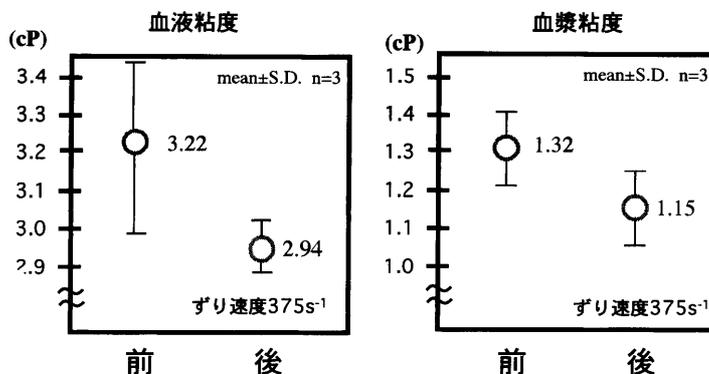


図3 治療に伴う血液・血漿粘度の変化

あった。本法は溶質のサイズ別による篩い分け操作を除去原理としているため、高分子量物質ほど高い除去率を示す結果となった。すなわち、ASO 患者の病因 (関連) 物質にあげられている LDL, Fib などは本法で高率に除去できることが分かった。

4.2 血液・血漿粘度の変化

治療前後における血液・血漿粘度の変化を図3に示す。血液粘度は治療前後で平均3.22 cP から2.94 cP へ低下し、その変化率は-8.7%であった。血漿粘度は平均で1.32 cP から1.15 cP へ低下し、その変化率は-12.9%であった。粘度の低下は末梢循環の改善につながるものと思われる。

4.3 治療前後での下肢温度変化

サーモグラフィにより測定した治療前後での下肢温度の変化を図4に示す。

治療1回目前の患者下肢温度は、右足第1趾にて24.9°C、褥創のある左足第1趾にて24.5°Cと低温であり、患者自身も冷感を訴えていた。治療1回目後には、同部位においてそれぞれ28.7、27.1°Cに上昇し、

3°C前後の温度上昇がみられた。患者自身も治療途中より下肢の温感を自覚した。

また、全10回 (10週間) の治療を行うに伴い、治療前の下肢温度が左足第1趾で24.5→25.6→28.7°Cと徐々に上昇する傾向がみられた。これらの結果から推察すると、本法の施行により両下肢の血流が改善しているものと思われた。

4.4 治療前後での足関節部血圧値および容積脈波の変化

フォルム API (日本コーリン社製) にて観察した両下肢における足関節部の血圧値および容積脈波を図5に示す。踵に褥創のある左足関節部血圧値は、治療1回目前において測定不能であったが、治療1回目後には56 mmHg と低めながら測定可能となった。さらに治療10回目前ともなると78 mmHg の血圧値が測定可能であった。次に、容積脈波は治療1回目前において観察不能であったが、治療10回目では、心電図のR波に同期した脈圧の大きな波形を検出できるようになった。

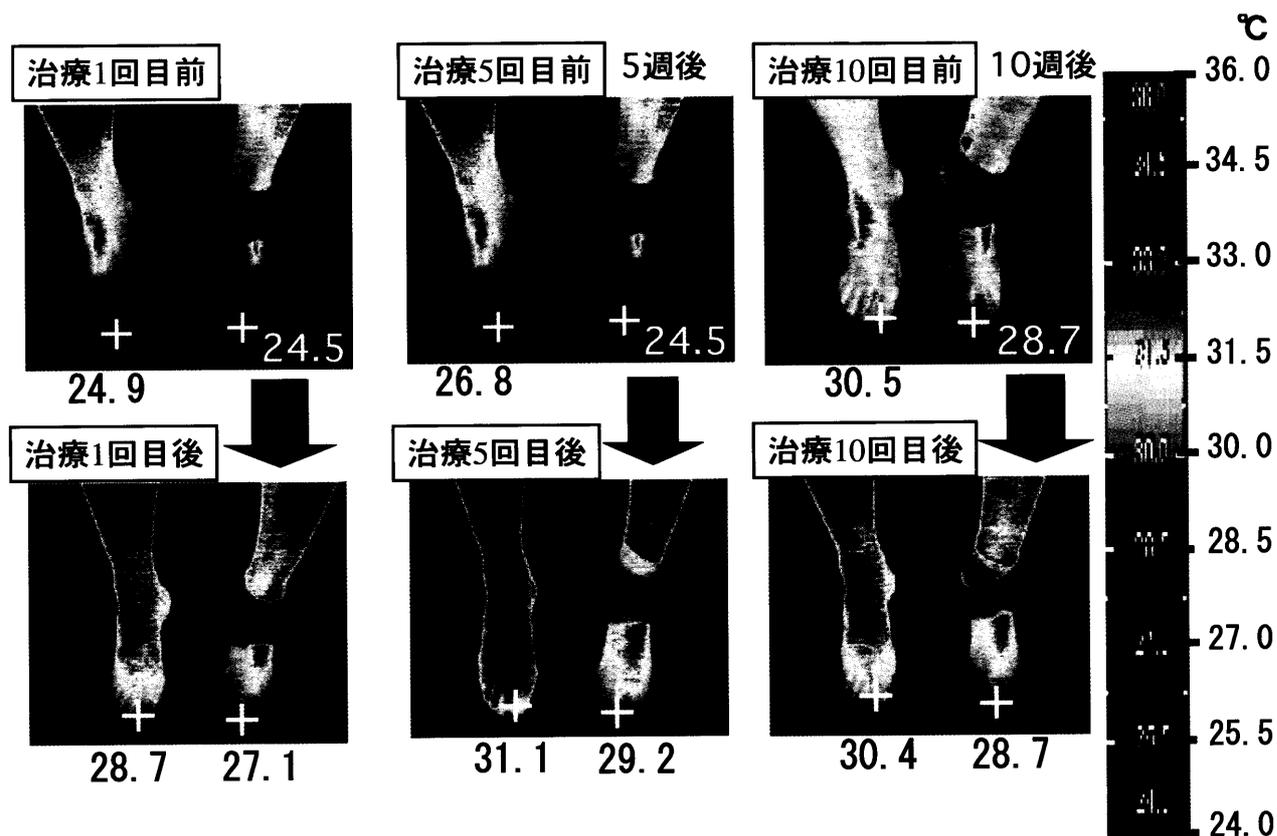


図4 治療に伴う下肢の温度変化
サーモグラフィにより測定。

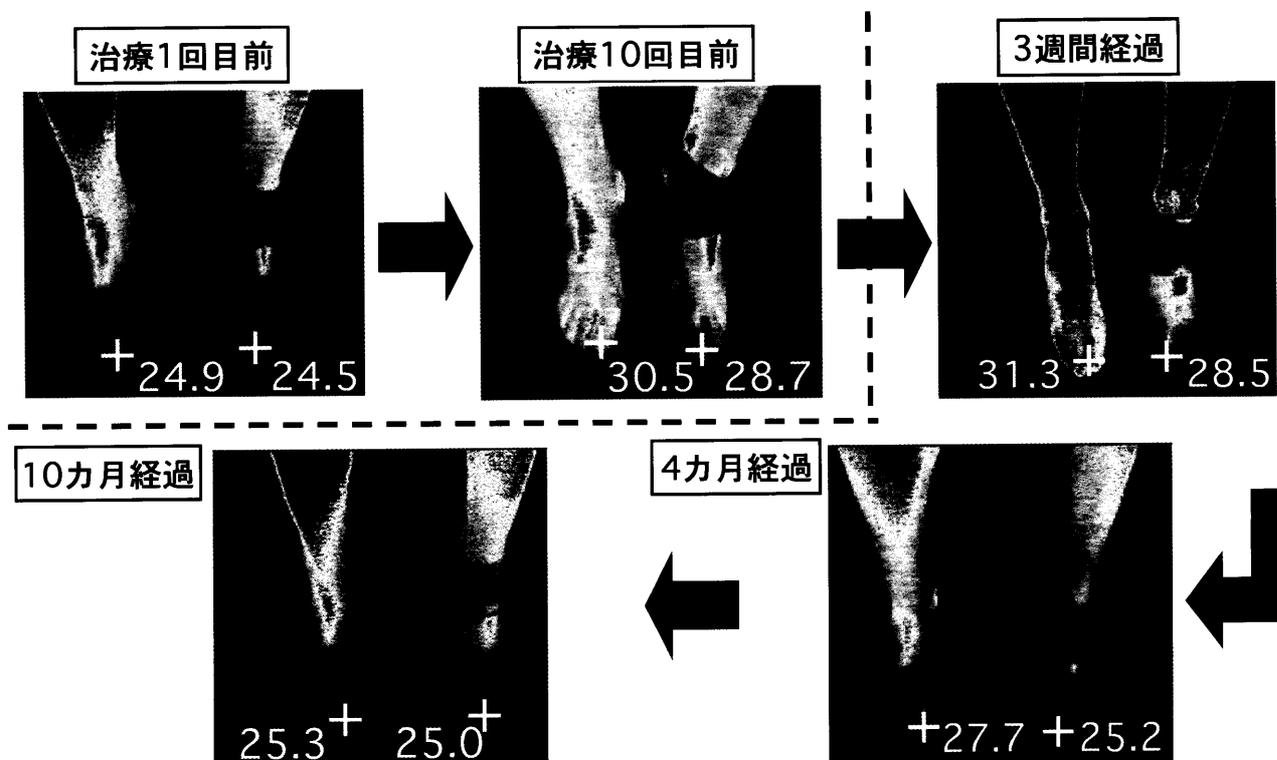


図8 1クール（治療10回）終了後の経過観察
サーモグラフィにより測定。

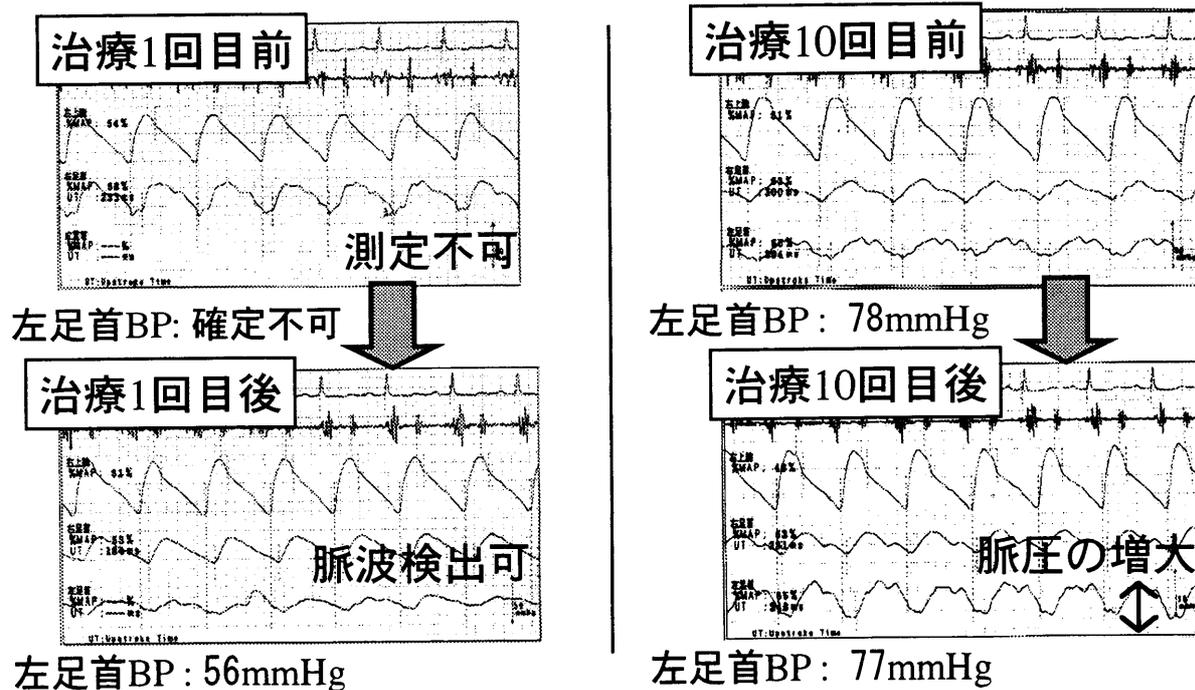
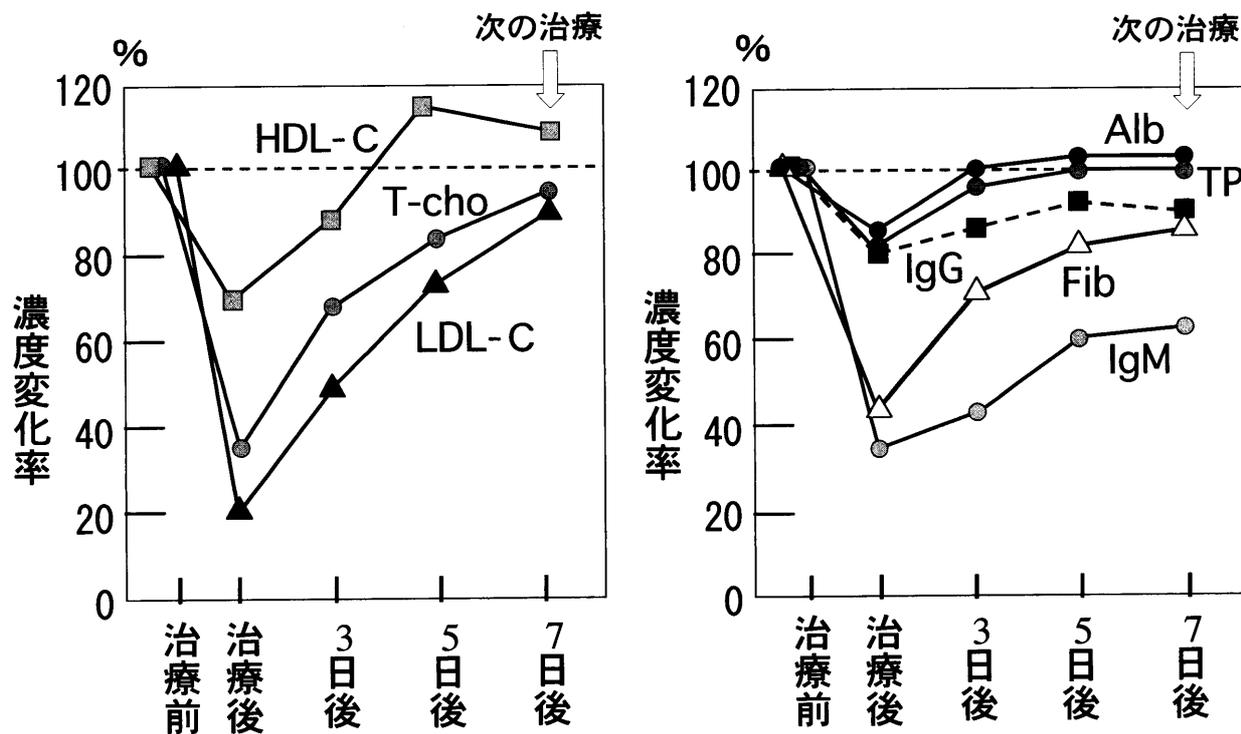


図5 治療に伴う足関節血圧値と容積脈波の変化
専用装置（フォームAPI, 日本コーリン社製）使用.



(治療前を100とする)

図6 治療後の血液データのリバウンド

4.5 循環血液量の変化

連続的 Hct モニター (CRIT-LINE™) で観察された治療中の循環血液量の最大減少率を調べた。治療 10 回の平均値 (±S.D) は 9.2 (±2.1)% と比較的軽度であった。また、治療中における患者の気分不快、血圧低下の発症は一度もみられなかった。本法は血液製剤を全く補充しない治療法であるが、本症例においては循環血液量の変動幅は少なく安全に治療の施行が可能であった。

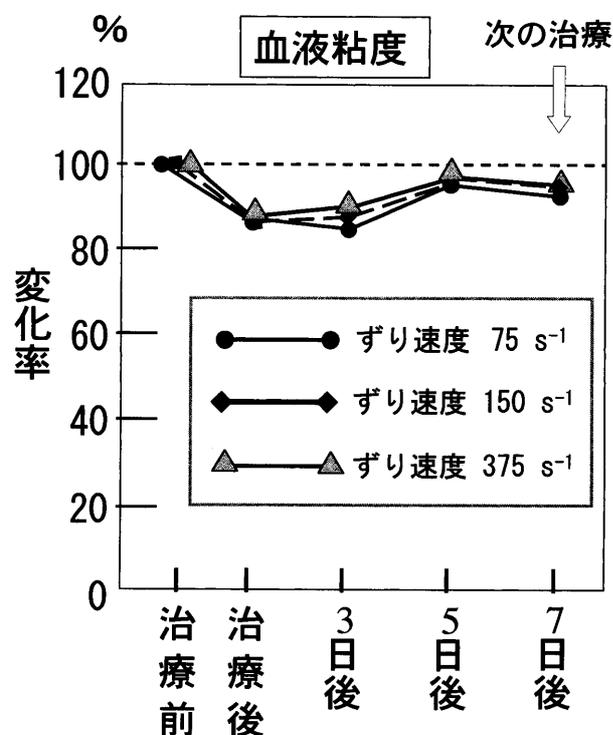
4.6 治療後の血液データのリバウンド

一治療後の血液データのリバウンドを図 6 に示す。LDL-C, T-cho は治療によって高率に除去されるが、治療後リバウンドがみられ 1 週間でほぼ前値に復帰した。TP, Alb は 3 日後にほぼ前値に復帰した。

一方、Fib, IgM, IgG は 1 週間経過後も前値に復帰せず、次の治療をむかえていた。これらのことから、適切な治療間隔を設定しないと免疫系蛋白 (特に IgM) が低下する危険性があると思われた。

4.7 治療後の血液・血漿粘度のリバウンド

一治療後の血液・血漿粘度のリバウンドを図 7 に示す。粘度は治療により低下するがほぼ 5 日で前値に復帰した。



(治療前を100とする)

図7 治療後の血液・血漿粘度のリバウンド

4.8 1クール (治療計 10 回) 終了後の下肢温度の経過観察

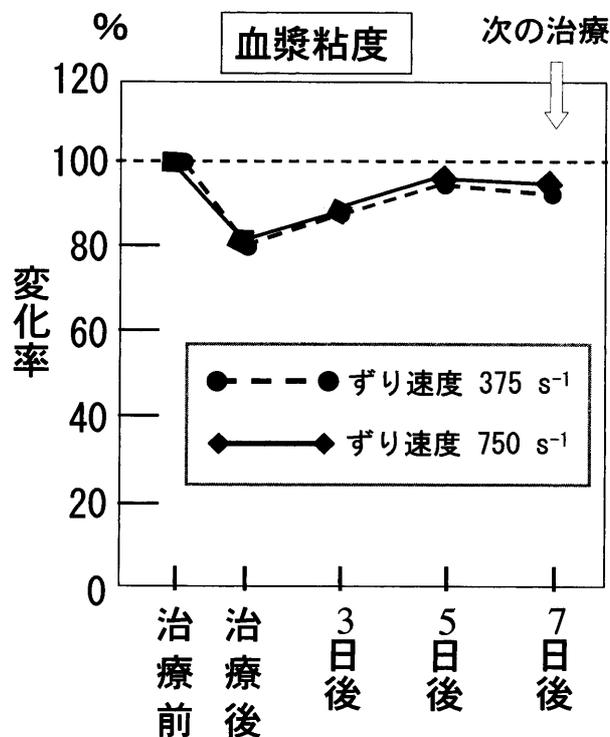
1クール終了後の下肢温度の経過を図 8 に示す。治療終了後 3 週間および 4 カ月経過時においても、治療 1 回目前に比べ高い温度が維持されていた。しかし、10 カ月経過時ではほぼ治療前の状態へ戻っていた。この結果から、下肢温度の上昇は治療後も数カ月にわたり維持された。

4.9 1クール (治療計 10 回) 終了後の足関節部血圧および容積脈波の経過観察

1クール終了後の足関節部血圧値および容積脈波の経過を図 9 に示す。左足関節部での血圧値は、治療 1 回目前では測定不能だったが、治療終了後 10 カ月経過時でも 50 mmHg 以上を維持していた。一方、容積脈波は治療終了後 3 週間経過時においてすでに平坦波であった。

4.10 治療期間中およびそれ以降の褥創の観察

治療 1 回目前では褥創部にポケットがあり、周辺組織に浮腫が認められた。治療終了後 2 カ月経過時では、肉芽組織の増殖が認められた。さらに時間の経過とともに、2 年にわたって難治性だった褥創は退縮傾向に向かった。



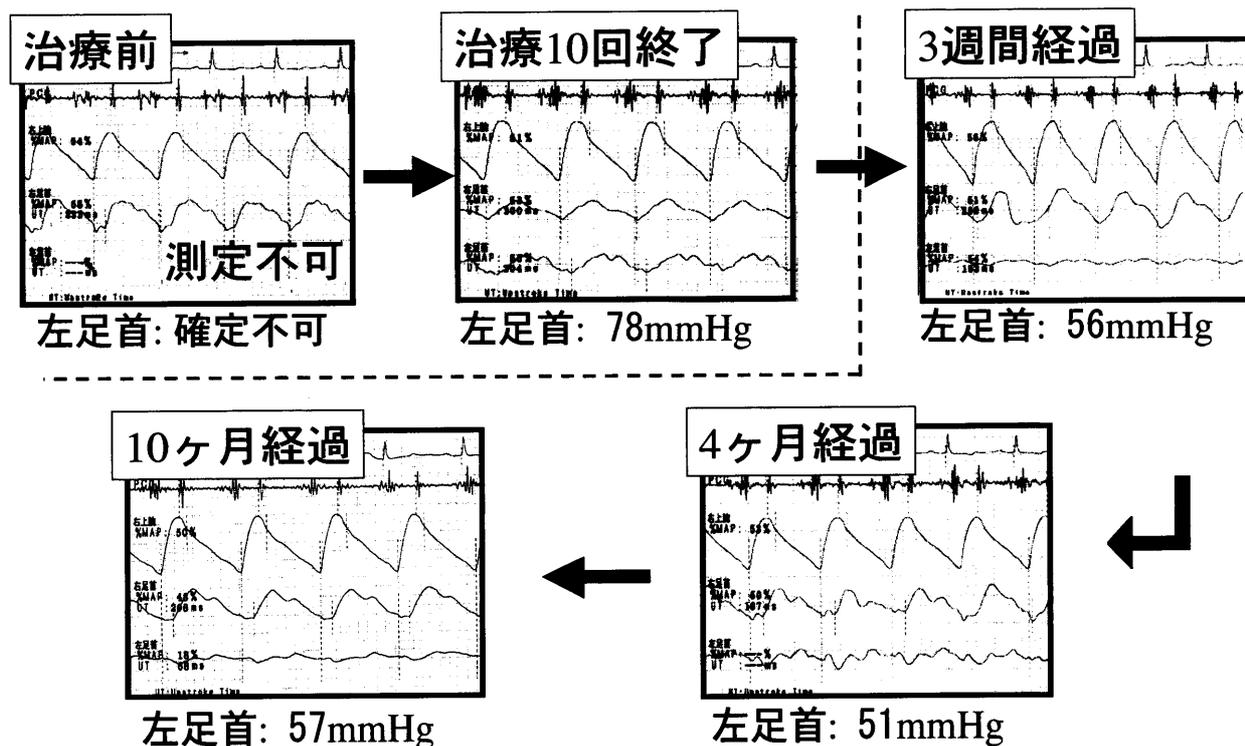


図9 1クール（治療10回）終了後の経過観察
専用装置（フォルム API, 日本コーリン社製）使用。

5. 考 察

家族性高コレステロール血症（FH）やASOなどの患者を対象にLDLアフェレシスが施行されている。LDLアフェレシスには、吸着剤を用いたLDL吸着法と二重膜濾過法（DFサーモ法）があり、最近では直接血液灌流法（DALIシステム）が国内治験中である。

LDL吸着療法を施行した際の末梢動脈疾患に対する効果発現機序は、単純な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、血液レオロジーの改善、ブラジキニンの関与、側副血行路の発達など様々な要因が報告されている⁴⁻⁶⁾。

さらに、阿岸らは平均1.2±0.8年経過した症例に対してLDL吸着法施行後、安静時疼痛の改善や歩行距離の延長などの臨床的効果が持続していたと報告している⁷⁾。

これらの報告は、吸着療法についての知見であり、膜濾過を原理としたDFサーモ法の治療効果を論じたものはない。そこで今回我々は、DFサーモ法における治療効果を短期的および長期的側面から検討した。

DFサーモ法の効果をまとめると、1回の治療前後

においてLDL-C 70%以上の高い除去率を示し、Fibについても50%以上の高い除去率を有していた。下肢温度の変化は、治療前と比べ治療後に3°C程上昇する傾向が得られ、さらに温度の上昇効果は治療後4カ月後経過時まで長期に持続していた。また、足関節血圧値および容積脈波についても治療に伴い改善する傾向がみられた。なお、本症例は薬物療法に抵抗性を示し、約2年に渡って褥創部が拡大・縮小を繰り返す経過をたどっていたが、DFサーモ法が契機となって、褥創部は退縮傾向に向かった。

DFサーモ法による温度上昇に代表される長期的効果の発現機序については、今回調査した各溶質の除去およびリバウンドの結果からは明らかにすることが出来なかった。すなわち本症例の場合、1週間後には血中の脂質系・蛋白系の各溶質は前値に復帰しており、血液粘度にみるレオロジー改善効果も約5日で前値に復帰していた。しかし、このレオロジーの改善に伴う末梢循環改善の持続期間が、治療期間中の最低10週間は継続したことから、十分な栄養と酸素などの供給により組織修復がなされ、側副血行路の形成などの器質的改善に影響しているものと推察された。

一方、本治療法の問題点としては、本症例の場合IgMが治療後のリバウンドで前値の60%程度にしか

回復せず、次の治療日をむかえていたことから、週1回の連続治療では、免疫系蛋白 IgM を徐々に低下させる危険性があると思われた。個々の患者に合わせた適切な治療間隔の設定が必要であると考察された。

今後、症例数を増やし、特に高脂血症を伴わない ASO 症例への LDL アフェレシス療法の適応の意義とその効果について検討を重ねていく必要がある。

6. ま と め

高 LDL コレステロール血症を伴わない ASO 患者へ DF サーモを施行したところ、

- 1) 十分な LDL・フィブリノーゲンの除去が行えた。
- 2) 下肢温度の上昇を示す所見が認められ、この効果は治療後も長期（4カ月）に渡って維持された。
- 3) 長期効果の理論的根拠については、一般的な脂質系・蛋白系検査項目の除去・リバウンド現象からは説明することができなかった。
- 4) 免疫系蛋白の損失を視野にいた適切な治療間

隔の設定が必要である。

文 献

- 1) 市来正隆, 大内 博, 祭 景囊, 他: 閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレシス療法. 日血外会誌 4: 601-606, 1995
- 2) 阿岸鉄三: 末梢動脈性血行障害に対する LDL 吸着. 日アフェレシス会誌 15(3): 282-292, 1996
- 3) 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
- 4) 小島俊一: 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
- 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) 阿岸鉄三, 佐藤雄一, 仲里 聰, 他: LDL 吸着で加療した下肢閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者の予後. 腎と透析 38: 285-288, 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 金野好恵