

原著論文

非高脂血症下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療の多施設臨床評価

阿岸 鉄三^{*1}・岩井 武尚^{*2}・石丸 新^{*3}・天野 泉^{*4}・東 仲宣^{*5}

非高脂血症閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療研究会

^{*1} 板橋中央総合病院, ^{*2} 東京医科歯科大学, ^{*3} 東京医科大学, ^{*4} 天理よろず相談所病院,

^{*5} 東葛クリニック病院

Cooperative Multiinstitutional Evaluation Study of Apheresis Treatments for Arteriosclerosis Obliterans in the Lower Limbs without Hyperlipidemia

Tetsuzo Agishi^{*1}, Takehisa Iwai^{*2}, Shin Ishimaru^{*3}, Izumi Amano^{*4}, Nakanobu Azuma^{*5} and A Study Group for Cooperative Multiinstitutional Evaluation of Apheresis Treatments for Arteriosclerosis Obliterans in the Lower Limbs without Hyperlipidemia

^{*1} Itabashi Chuo Medical Center, ^{*2} Tokyo Medical & Dental University, ^{*3} Tokyo Medical University, ^{*4} Tenri Hospital, ^{*5} Tokatsu Clinic Hospital

Summary Apheresis treatments for arteriosclerotic obstruction in the lower limbs, which can be reimbursed by the social medical insurances in patients with hyperlipidemia, were clinically evaluated in patients without hyperlipidemia. According to our own evaluation criteria, referring to improvements in claudication appearance distance, maximal walking distance, subjective symptoms, ulcer surface area and so on, a total of 49 cases with IIrd, IIIrd and IVth grade of Fontaine's Severity Classification were investigated. Effectiveness was achieved in 32 cases (65.3%) and Moderate Effectiveness was achieved in 10 cases (20.4%). In the restricted 28 cases with the more severe class of IIIrd and IVth grade, Effectiveness was achieved in 20 cases (71.4%) and Moderate Effectiveness was achieved in 3 cases (10.7%). No serious untoward effects were observed. In conclusion, apheresis is judged to be clinically useful as a treatment modality for ASO in non-hypercholesterolemic patients.

Key words: apheresis treatment, arteriosclerosis obliterans, non-hyperlipidemic

要 旨 高脂血症を伴う下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療は健康保険適用となっており、現在ではかなり普及している。近年、高脂血症を伴わない症例にも臨床的效果を示すとする報告が散見されるようになった。そこで、多施設臨床評価研究グループを構成し、評価を行った。プロトコルに従い治療を完了した Fontaine 分類 II 度 21 例・III 度 8 例・IV 度例 20 例（総症例 49 例）で検討した。跛行出現距離・最大歩行距離・自覚症・潰瘍面積などの改善を指標とした判定基準によると、Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度総症例 49 例のうち有効 32 例（65.3%）、やや有効 10 例（20.4%）であった。重症度の高い Fontaine 分類 III 度・IV 度症例の 28 例に限っても、有効 20 例（71.4%）、やや有効 3 例（10.7%）であった。特別な医療処置を必要とした副作用は起こらなかった。高脂血症を伴わない下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療は有用である。

1. 結 言

わが国においては、1980 年代初めころから下肢閉塞動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans, 以後 ASO と省略）患者の増加が注目されるようになった。

その原因として、一般人口の高齢化、生活習慣の急変、すなわち米国流肉食への移行と歩行・運動不足傾向などが指摘されたが、大規模な統計的調査がないため実態は不明のままである。

治療として薬剤療法とバイパス手術が中心の従来型戦略から、次いで、カテーテル操作を伴う侵襲的血管内治療が導入され一定の成果をあげるにいたっている。

2005 年 7 月 22 日受付, 2005 年 9 月 6 日受理.

一方、まったく別の医療分野である血液浄化の領域において、1970年代末に膜型血漿分離器が開発されて以降、最近ではアフェレシス治療と呼ばれる血漿交換関連技術が比較的容易に行われるようになった。その中で、家族性高脂血症に対する血漿交換、あるいはLDL (low-density lipoprotein) 吸着の繰り返しによって、血管造影上ひとたびは狭窄をきたした冠動脈なども開大に向かう症例のあることが確認された^{1,2)}ことから、高脂血症を伴う下肢ASOへの応用が始まった。その有用性が確認され^{3,4)}、1992年には健康保険に導入されるにいたった。わが国で開発されたこの治療法は、近年では外国でも臨床応用が徐々に拡がりつつある。ところが、1990年代末から、高脂血症を伴わない下肢ASOにおいても、血漿交換・二重濾過血漿分離交換 (double filtration plasmapheresis, 以後DFPP)・LDL吸着などのアフェレシス治療が臨床的有効性を示すとする報告が散見されるようになってきた⁵⁻⁷⁾。

このような状況を背景に、可及的多くの非高脂血症ASO症例におけるアフェレシス治療の臨床的効果を評価する目的で「非高脂血症閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療研究会」が組織された。本論文は、その研究成果の報告である。

2. 方 法

2.1 治療対象

2.1.1 対象基準

薬物療法・血管内治療・血行再建術・幹細胞注入などで症状の固定した非高脂血症ASO患者を対象とした (表1)。

2.1.2 患者の同意と倫理問題

患者には、本療法の期待される効果と起こりうる副作用について十分に説明し、文書による同意を得、また、各医療施設における倫理委員会・IRBなどの審議・承認をうけるものとした。

2.1.3 除外基準

表2に示す除外基準を設定した。

2.1.4 治療症例

上記の基準に適合し、アフェレシス治療を開始した総症例は、67例であった。重症度別には、Fontaine分類II度は25例、Fontaine分類III度は11例、Fontaine分類IV度は31例であった。これらの患者背景は、表3のようであった。

表1 選択基準

- a) Fontaine分類II度以上の症状を呈する患者
- b) 血中総コレステロール値 220 mg/dl 未満、および LDL コレステロール値 140 mg/dl 未満の患者 (*)
- c) 外科的治療 (血管内治療・血行再建術) や幹細胞注入などで改善が認められないか施行困難であり、かつ、薬物療法では十分な効果が得られない患者 (**)

*) スタチン等抗高脂血症治療薬服用症例を含む

**) 「外科的治療 (血管内治療・血行再建術) や幹細胞注入などで改善が認められない患者」、「薬物療法では十分な効果が得られない患者」とは、すでにこれらの治療が行われている患者については、外科的治療 (血管内治療・血行再建術)・幹細胞注入については治療後6カ月経過後に、薬物療法については開始後4週間経過後に効果の確認を行い、臨床症状が不変または悪化した患者とする。
薬物療法と本療法を併用する場合には原則的に薬物療法などの変更はしないものとする。

表2 除外基準

- ・幼児、小児
- ・低体重の患者
- ・妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者
- ・血小板数の少ない患者
- ・アンギオテンシン変換酵素阻害剤服用中の患者 (吸着の場合のみ)
- ・きわめて全身状態の重篤な患者
- ・重篤な心疾患を有する患者
- ・重篤な出血傾向を有する患者
- ・壊疽を有する患者
- ・潰瘍の大きさが長径 30 mm 以上、または潰瘍により腱や骨が露出している患者
- ・重度の感染症潰瘍を有する患者
- ・大切断が予測される重症な患者
- ・治療後早期の死亡が予測される重篤な患者
- ・慢性動脈閉塞症の治療を目的とした血管内治療・血行再建術・幹細胞注入を施してから6カ月間以上経過していない患者
- ・その他、試験責任医師または試験分担医師が本試験の対象として医学的根拠に基づき不適当と判断した患者

2.2 治療方法

アフェレシス治療; 参加各施設の事情に応じてDFPP, あるいはLDL吸着のいずれかの治療法を選択することとし、アフェレシス治療は1週間に1~2回、総計10回を10週以内に行うこととした。アフェレシス技術は、すでに多くの臨床経験から、ほぼ確立されたものなので詳細は成書にゆずることとし⁸⁾、要点のみを記述する。

1回の血漿処理量は、患者の全血漿を浄化することを目安に血漿処理量を設定した。

表3 患者背景

		F-II n=25	F-III n=11	F-IV n=31
年齢	years	66±8	69±9	69±9
性別	M/F	21/4	8/3	24/7
総コレステロール	mg/dl	153.2±31.6	143.5±23.0	146.9±31.8
LDL コレステロール	mg/dl	83.6±27.5	78.7±20.9	79.3±28.9
高脂血症	n (%)	1 (4)	1 (9)	2 (6)
高血圧症	n (%)	11 (44)	5 (45)	17 (54)
糖尿病	n (%)	12 (48)	7 (64)	24 (77)
喫煙	n (%)	6 (24)	1 (9)	2 (6)
心血管系手術歴*	n (%)	4 (16)	4 (36)	16 (52)

* 血管形成術, バイパス術等。

表4 アフェレシス治療に使用した医療用具

膜型血漿分離器	
プラズマフロー OP-02 W, 05 W, 08 W (発売元: 旭化成メディカル(株))	
プラズマキュア PE-02, 05, 08 (発売元: クラレメディカル(株))	
サルフラックス FP-02, 05, 08 (発売元: (株)カネカ)	
膜型血漿成分分離器	
カスケードフロー EC-50 W (発売元: 旭化成メディカル(株))	
エバフラックス 5 A (発売元: クラレメディカル(株))	
選択的血漿成分吸着器	
リポソーバー LA-15 (発売元: (株)カネカ)	

患者血漿処理量

$$= (\text{体重}) \times 1/13 \times (1 - \text{Ht}/100)$$

使用したすべての医療用具は、これまでに多数症例における臨床使用から有効性と安全性が確認されているものであった (表4)。

従来の薬物療法などは、変更せずに引き続き行い、併用する四肢末梢血管治療薬及び抗高脂血症薬の種類と投与量は特に定めず、継続することとした。

2.3 治療効果の評価

2.3.1 評価対象症例

アフェレシス治療を開始したのは、総計 67 例であったがいろいろの状況から評価対象から除き、最終的に有効性判定の対象としたのは、Fontaine 分類 II 度 21 例, Fontaine 分類 III 度 8 例, Fontaine 分類 IV 度 20 例の合計 49 例であった。

評価対象から除外した理由は、表5 のようであった。

2.3.2 有効性判定基準

Fontaine の重症度分類別に、有効性判定基準を設定し (表6), アフェレシス治療 1 回目・5 回目・10 回目患者の状態を確認し、さらに最後のアフェレシス治療後、1 カ月間の観察期間をおき最終評価判定を行った。

表5 評価対象から除外した理由

Fontaine 分類 II 度: 不採用症例 4 例	
1) 評価項目未実施: トレッドミル試験未実施	2 例
2) トレッドミル試験の評価不適例	1 例
3) 血漿交換療法 5 回未満での中止	1 例
Fontaine 分類 III 度: 不採用症例 3 例	
1) エントリー基準違反: 虚血性の疼痛ではない	1 例
2) 血漿交換療法 5 回未満での中止	2 例
Fontaine 分類 IV 度: 不採用症例 11 例	
1) エントリー基準違反	
① 壊疽を有する	1 例
② 潰瘍の大きさが長径 30 mm 以上である	2 例
③ 潰瘍とは認められない	2 例
④ LDL 値 140 mg/dl 以上である	0 例
2) 血漿交換療法 5 回未満での中止	3 例
3) 中止基準にあてはまる (試験中の切断術への移行)	1 例
1)-①+1)-②+2)	1 例
1)-①+1)-④	1 例

3. 結 果

3.1 Fontaine 分類 II 度症例における自覚症状の変化

3.1.1 冷感の変化

検査不完全などの理由から除外した残りの 12 例について統計的分析を行った結果を図示する (図1)。冷感感, Visual Analogue Scale (以下 VAS) で初回治療時の 2.8 ± 2.4 (平均値±標準偏差: 以後同じ)

表 6 有効性判定基準

Fontaine 分類	有効性判定項目	判定基準	
II 度	跛行出現距離・ 最大歩行距離 相対値	最終評価時に、血漿交換療法 1 回目施行時より 50%以上の増加	有効
		10%以上、50%未満の増加	やや有効
		10%未満の増加、あるいは 10%未満の減少	無効
		10%以上の減少	悪化
	自覚症状相対値	補助的項目として、総合的に判断する。	
	ABI 相対値	補助的項目として、総合的に判断する。	
III 度	安静時疼痛 相対値	最終評価時に、血漿交換療法 1 回目施行時より 20%以上の減少	有効
		10%以上、20%未満の減少	やや有効
		10%未満の減少、あるいは 10%未満の増加	無効
		10%以上の増加	悪化
IV 度	潰瘍面積 相対値	最終評価時に、血漿交換療法 1 回目施行時より 25%以上の減少	有効
		10%以上、25%未満の減少	やや有効
		10%未満の増加、あるいは 10%未満の減少	無効
		10%以上の増加	悪化
		潰瘍が 2 個以上の場合はそれぞれの潰瘍を上記基準で評価し、総合的に判断する。	

n=12

	1回目	5回目	10回目	終了時
VAS値 平均値±標準偏差	2.8±2.4	2.4±2.2	1.7±2.7	1.5±1.5
1回目を対象としたp値			p=0.37	p=0.18

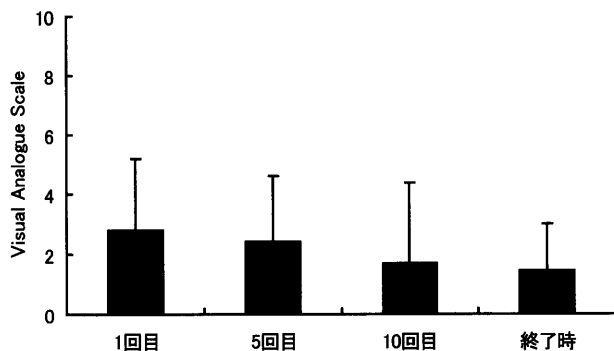


図 1 Fontaine 分類 II 度症例における冷感の変化

n=13

	1回目	5回目	10回目	終了時
VAS値 平均値±標準偏差	3.1±2.9	2.2±2.6	1.8±2.8	2.0±2.6
1回目を対象としたp値			p=0.18	p=0.16

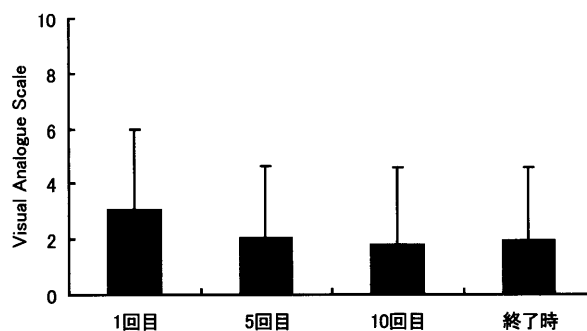


図 2 Fontaine 分類 II 度症例におけるしびれの変化

から最終観察時には平均 1.5 ± 1.5 に改善した (1 回目値を 100.0%として 53.6%に降下) ($p=0.18$)。

3.1.2 しびれの変化

検査不完全などの理由から除外した残りの 12 例について統計的分析を行った結果を図示する (図 2)。しびれは、VAS で初回治療時の 3.1 ± 2.9 から最終観察時には 2.0 ± 2.6 に改善した (64.5%) ($p=0.16$)。

3.1.3 跛行出現距離の変化

検査不完全などの理由から除外した残りの 12 例について統計的分析を行った結果を図示する (図 3)。跛行出現距離は、初回治療時の平均 134 ± 176 メートルから最終観察時には平均 210 ± 208 メートルに延長した (157%) ($p=0.01$)。

n=12

	1回目	5回目	10回目	終了時
平均値±標準偏差	134±176	155±184	174±184	210±208
1回目を対象としたp値			p=0.09	p<0.01

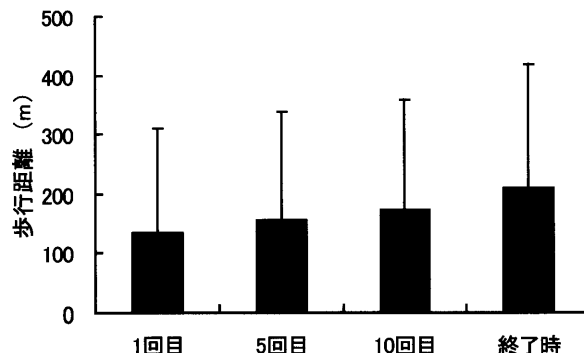


図 3 Fontaine 分類 II 度症例における跛行出現距離の変化

3.1.4 最大歩行距離の変化

検査不完全などの理由から除外した残りの12例について行った統計的分析結果を図示する(図4)。最大歩行距離は、初回治療時の平均 179 ± 191 メートルから最終観察時には平均 291 ± 309 メートルに延長した(163%)($p=0.06$)。

3.2 Fontaine 分類 III 度症例における自覚症状の変化—安静時疼痛の変化—

検査不完全などの理由から除外した残りの6例についての統計的分析結果を図示する(図5)。安静時疼痛の変化をVASで表すと、初回治療時の 7.1 ± 2.9 から最終観察時には 3.3 ± 3.8 に改善した(46.5%)($p=0.06$)。

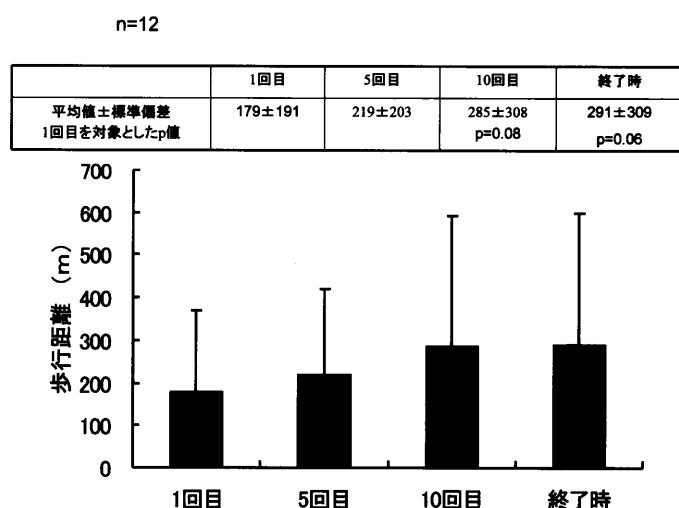


図4 Fontaine 分類 II 度症例における最大歩行距離の変化

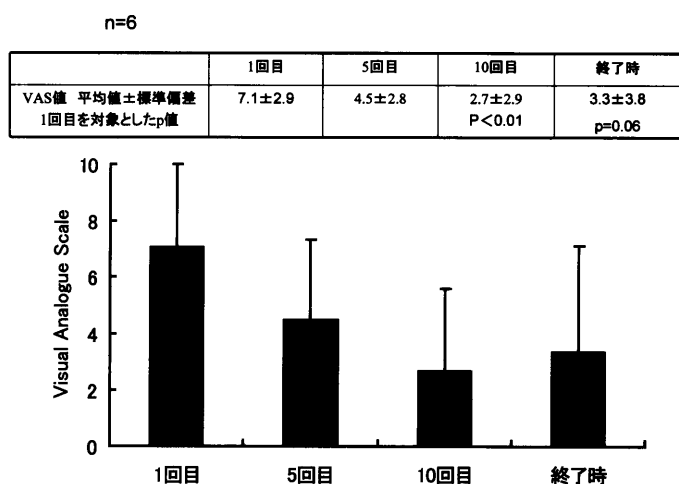


図5 Fontaine 分類 III 度症例における安静時疼痛の変化

3.3 Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度症例全体における自覚症状の変化

3.3.1 冷感の変化

検査不完全などの理由から除外した残りの33例についての統計的分析結果を図示する(図6)。冷感、VASで初回治療時の 3.7 ± 2.6 から最終観察時には 1.9 ± 2.1 に改善した(51.4%)($p=0.03$)。

3.3.2 しびれの変化

検査不完全などの理由から除外した残りの34例についての統計的分析結果を図示する(図7)。しびれは、VASで初回治療時の 3.0 ± 3.1 から最終観察時には 1.9 ± 2.6 に改善した(63.3%)($p=0.03$)。

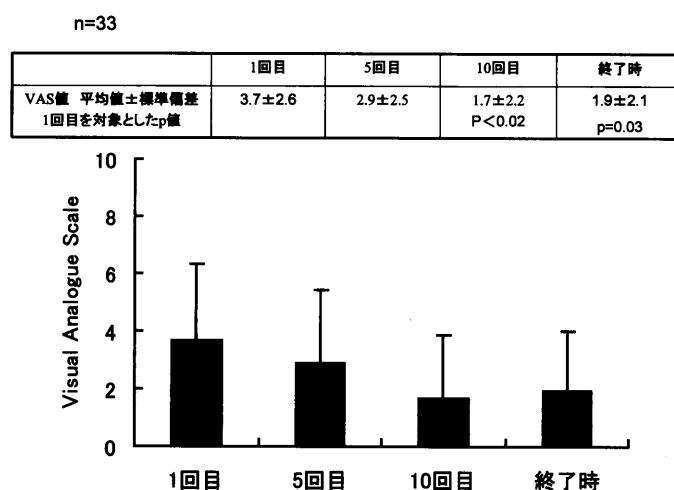


図6 Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度症例全体における冷感の変化

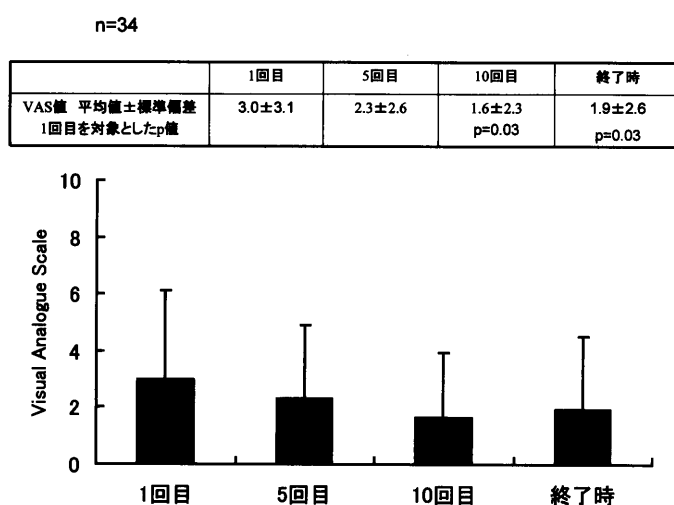


図7 Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度症例全体におけるしびれの変化

3.4 Fontaine 分類 III 度・IV 度症例全体における自覚症状の変化

3.4.1 安静時疼痛の変化

検査不完全などの理由から除外した残りの 21 例について統計的分析結果を図示する (図 8)。安静時疼痛は、VAS で初回治療時の 4.2 ± 3.5 から最終観察時には 2.3 ± 2.6 に改善した (54.8%) ($p=0.03$)。

3.5 Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度別症例における ABI (ankle-brachial index) の変化

検査不完全などの理由から除外した例をはぶき、最終的に Fontaine 分類 II 度では右 9 肢・左 10 肢、Fontaine 分類 III 度では右 6 肢・左 4 肢、Fontaine 分類 IV 度で右 11 肢・左 8 肢について統計的分析を行った結果を表示する (表 7)。

Fontaine IV 度群を除いて、絶対値では初回治療時より終了時に増大が認められた。

%相対値では、Fontaine 分類 IV 左肢群以外では増大が認められた。

3.6 Fontaine 分類 IV 度症例における潰瘍の変化

検査不完全などの理由から除外した例をはぶき、最

最終的に 25 箇所潰瘍について統計的分析を行った。

3.6.1 潰瘍面積の変化

25 箇所の潰瘍面積は、初回治療時の $174.8 \pm 172.5 \text{ mm}^2$ から観察終了時の $153.0 \pm 316.3 \text{ mm}^2$ に縮小した (87.5%) ($p=0.03$)。このうち、4 箇所では、最大 235.4 mm^2 ・最小 12.6 mm^2 の潰瘍が消失した (図 9)。

n=25

	1回目	5回目	10回目	終了時
平均値±標準偏差	174.8±172.5	167.3±292.1	165.0±307.0	153.0±316.3
1回目を対象としたp値			p=0.01	p=0.03

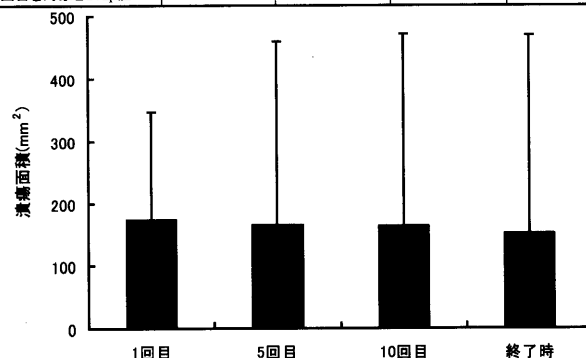


図 9 Fontaine 分類 IV 度症例における潰瘍面積の変化

n=21

	1回目	5回目	10回目	終了時
VAS値 平均値±標準偏差	4.2±3.5	2.7±2.9	1.6±2.2	2.3±2.6
1回目を対象としたp値			P<0.01	p=0.03

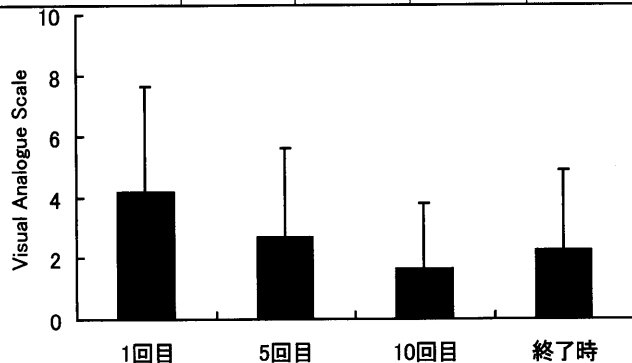


図 8 Fontaine 分類 III 度・IV 度症例全体における安静時疼痛の変化

	1回目	5回目	10回目	終了時
平均値±標準偏差	100.0±0	88.7±103	81.2±68.6	69.5±81.1
1回目を対象としたp値			p=0.19	p=0.08

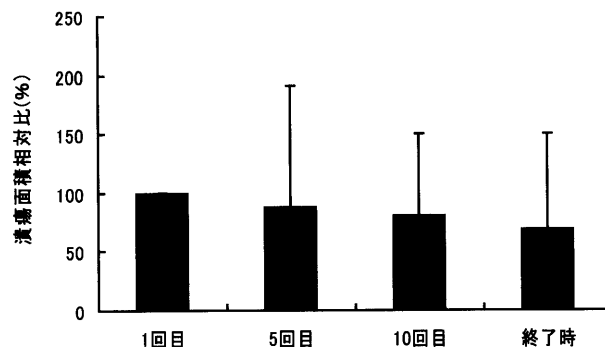


図 10 Fontaine 分類 IV 度症例における潰瘍面積相対比の変化

表 7 Fontaine 分類 II 度・III 度・IV 度別症例における ABI の変化

Fontaine 分類		1 回目	5 回目	10 回目	終了時	相対値 (%) (1 回目/終了時)	p value (1 回目 vs 終了時)
II 度	右 (n=9)	0.82±0.24	0.81±0.23	0.80±0.23	0.83±0.21	105.2±29.5	0.92
	左 (n=10)	0.75±0.26	0.76±0.27	0.77±0.27	0.82±0.25	117.5±50.3	0.30
III 度	右 (n=6)	0.74±0.38	0.83±0.23	0.82±0.25	0.78±0.35	152.1±164.2	0.81
	左 (n=4)	0.64±0.54	0.67±0.37	0.71±0.34	0.64±0.45	130.6±77.7	0.95
IV 度	右 (n=11)	0.73±0.23	0.72±0.27	0.79±0.22	0.72±0.20	101.1±19.1	0.78
	左 (n=8)	0.90±0.29	0.80±0.24	0.76±0.37	0.76±0.32	94.4±49.5	0.45

3.6.2 潰瘍面積相対比の変化

25箇所 の潰瘍面積相対比(%)は、初回治療時の100.0から観察終了時の69.5±81.1に縮小した($p=0.08$)。このうち、4箇所は、潰瘍が消失したので0%と算定された(図10)。

3.7 有効性

前項までに記載した成績を先の有効性評価基準(表5)に従って評価すると(表8)のようになる。Fontaine分類II度・III度・IV度総症例49例のうち有効32例(65.3%)、やや有効10例(20.4%)であった。やや有効と有効を合わせると85.7%となる。無効は5例(10.2%)あり、悪化2例(4.1%)も存在した。

このうち、重症度の高いFontaine分類III度・IV度症例の28例に限って評価すると、有効20例

表8 有効性一覧

Fontaine 分類	症例数	有効 (%)	やや有効 (%)	無効 (%)	悪化 (%)	除外
II 度	全症例 25 評価症例 21	12/21 (57.1)	7/21 (33.3)	2/21 (9.5)	0/21 (0.0)	4
III 度	全症例 11 評価症例 8	6/8 (75.0)	2/8 (25.0)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	3
IV 度	全症例 31 評価症例 20	14/20 (70.0)	1/20 (5.0)	3/20 (15.0)	2/20 (10.0)	11
	全症例 67 評価症例 49	32/49 (65.3)	10/49 (20.4)	5/49 (10.2)	2/49 (4.1)	18

(71.4%)、やや有効3例(10.7%)となり、やや有効と有効を合わせると82.1%となった。無効は3例(10.7%)、悪化は2例(7.1%)であった。

3.8 副作用

アフレスシス治療中に発生した副作用を患者のFontaine重症度分類別にみると、Fontaine分類II度では5件・III度では5件・IV度では12件であった。しかし、特別な医療処置を必要とし、あるいは生命の危険に関わるような副作用は起こらなかった。詳細を表9に示す。

3.9 安全性

3.9.1 血液学的・生化学的検討

アフレスシス治療は、患者の血液学的・生化学的所見にときに重大な変化を引き起こす可能性がある。こ

表9 副作用一覧

Fontaine 分類	副作用
II 度	各1件 5件 血圧低下、頭痛、頭部鈍重感、胃部不快、吐き気
III 度	血圧低下3件 5件 以下各1件 消化管出血、胸苦
IV 度	血圧低下4件、AV 止血困難2件 12件 以下各1件 血圧上昇、右下肢疼痛、右踵のしびれ、新規潰瘍、めまい、食欲不振

表10 血液学的・生化学的变化

	単位	1 回目	5 回目	10 回目	終了時
赤血球数	10 ⁴ /μl	350±55 (49)	339±48 (48)	334±42 (43)**	324±47 (37)**
白血球数	/μl	5,715±2,553 (49)	6,204±3,338 (48)	5,710±2,200 (43)	5,434±1,895 (37)
血小板数	10 ⁴ /μl	18.6±6.8 (49)	18.9±6.8 (48)	20.3±8.4 (43)	18.7±5.2 (37)
ヘモグロビン濃度	g/dl	10.6±1.3 (49)	10.3±1.3 (48)	10.2±1.3 (43)*	9.7±1.5 (37)**
ヘマトクリット値	%	33.1±4.2 (49)	32.2±3.9 (48)	31.9±3.8 (43)*	30.7±4.7 (37)**
総タンパク	g/dl	6.8±0.6 (49)	6.3±0.6 (48)	6.3±0.6 (43)**	6.7±0.6 (37)**
アルブミン	g/dl	3.7±0.4 (49)	3.6±0.3 (48)	3.6±0.4 (43)**	3.7±0.4 (37)
トリグリセリド	mg/dl	120±71 (49)	113±63 (46)	117±62 (42)	118±61 (37)
総コレステロール	mg/dl	153±32 (49)	133±25 (47)	134±26 (43)**	151±31 (37)
HDL コレステロール	mg/dl	41±11 (49)	41±12 (48)	40±12 (43)	42±11 (35)
LDL コレステロール	mg/dl	86±29 (49)	70±22 (48)	71±22 (43)**	83±27 (35)
MDA-LDL	mg/dl	100.2±43.4 (48)	100.1±102.3 (46)	84.5±28.5 (41)*	102.0±36.5 (34)
IgG	mg/dl	1,467±456 (49)	1,243±418 (47)	1,220±457 (43)**	1,420±486 (35)**
IgM	mg/dl	80±45 (49)	44±24 (47)	48±30 (43)**	72±35 (35)**
フィブリノーゲン	mg/dl	349±98 (49)	331±81 (48)	333±105 (43)	339±79 (35)
Lp (a)	mg/dl	23±17 (30)	16±11 (29)	16±12 (26)*	20±16 (21)

平均値±標準偏差 (n 数)。

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ (1 回目のデータに対する対応のある t -検定)。

表 11 安全性

Fontaine 分類	エントリー数	アフェレシス治療		有害事象	副作用	
		中止例 症例数ベース (%)	治療回数ベース (%)		発生率 症例数ベース (%)	発生率 治療回数ベース (%)
II 度	25	2/25 (8.0)	9/241 (3.7)		5/25 (20.0)	5/241 (2.1)
III 度	11	3/11 (27.3)	11/89 (12.4)		5/11 (45.5)	5/89 (5.6)
IV 度	31	7/31 (22.6)	30/268 (11.2)		12/31 (38.7)	12/268 (4.5)
全症例	67	12/67 (17.9)	50/598 (8.4)		22/67 (32.8)	22/598 (3.7)

中止例：アフェレシス治療 10 回施行しなかった症例。

表 12 アフェレシス治療中止例

Fontaine 分類	中止 例数	中止理由 (中止までの回数)
II 度	2	・挫傷により急激に潰瘍・壊死が進行したため (7 回) ・自覚症状悪化のため (4 回)
III 度	3	・消化管出血の出現のため (7 回) ・急性左下肢壊死のため (1 回) ・血圧低下・胸痛により本人が継続拒否したため (1 回)
IV 度	7	・血圧低下のため (1 回) ・潰瘍増悪のため (5 回) ・本人の不注意により重度の感染のため (3 回) ・潰瘍治癒のため (6 回) ・既往にあった脳血管障害の悪化 (5 回) ・既往にあった心不全の悪化 (4 回) ・壊疽の進行のため (4 回)

中止例：アフェレシス治療 10 回施行しなかった症例。

のたびの研究においては、特別な処置を必要とする重篤な病的変化を起こした症例はなかった (表 10)。

3.9.2 一般的事象の検討

アフェレシス治療中に生じたそのほかの異常事態を総括すると (表 11) のようになる。逆にいえば、安全性の表現でもある。総エントリー数 67 例のうち、12 症例 (17.9%) が途中脱落した。治療回数ベースで有害事象は 8.4% に発生した。副作用の発生率は治療回数ベースで 3.7% であった。治療途中中止 12 例の中止理由として、アフェレシス治療に直接関係して重篤な症状によるものはなかった (表 12)。

4. 考 察

4.1 有効性について

われわれが最初に設定した有効性判定基準 (表 6) に従うと、全症例 49 例での有効率は 65.3%、やや有

効率は 20.4% で、両者を合わせると 85.7% であった。この結果は、非高脂血症 ASO に対するアフェレシス治療の有効性を十分に実証するものであると判断された。

判定基準のうち、ABI については明確な判断ができない結果が得られた。これは、全症例 49 例中、47 例が透析患者であったことに関係したと考えられる。すなわち、透析患者については、ABI が診断的に意味のないことがいわれていることを追証したことになったものと考えられた⁹⁾。当初、透析患者はできるだけ対象としない申し合わせをしたが、アフェレシス技術を備えた医療施設の多くは、現実的には透析施設であり、日常的に診療する患者集団も透析患者が多いことから結果的に透析患者が多くなったものと考えられる。

有効性評価のうち、潰瘍面積が統計学的有意差 ($p=0.03$) をもって縮小し、さらに 25 箇所のうち 4 箇所が消失したのは、特筆すべき効果と考えられる。趾肢切断の回避につながる可能性があると考えられるからである。

4.2 安全性について

副作用の発生頻度は、治療回数ベースで 3.7% であった。また、治療行為自体が原因となって特別の医療が必要となった症例はなかった。このアフェレシス治療の安全性の高いことが示されたものと考えられた。

4.3 有用性について

有効性と安全性を勘案すると、非高脂血症 ASO に対するアフェレシス治療は、きわめて有用性の高い治療と判断される。

4.4 血液浄化としての有効性について

現在では、アフェレシス治療は血液浄化医療の一部と考えられている。血液浄化の最も基本的な理念は、

ある種の疾患においては、病因、あるいは病因に関連する物質が血液中に存在し、体外循環を応用した技術によってそれ、あるいはそれらを除くことにより疾患の治癒、あるいは病態の改善が得られるとすることである。非高脂血症 ASO に対するアフエリシス治療においても、病因（関連）物質の存在が想定、可能であれば確定されるべきである。しかし、結論的にい

えば、現在では、病因（関連）物質の確定はできないが、臨床的改善効果だけが存在することになる。実は、高脂血症 ASO に対するアフエリシス治療においても、当初は、LDL コレステロールの除去による血液粘度の低下・赤血球変形能の改善などが改善の原因と考えられていたが、検索が進むにつれてさらに multifactorial であるらしい様相がみえだし、現在では実態不

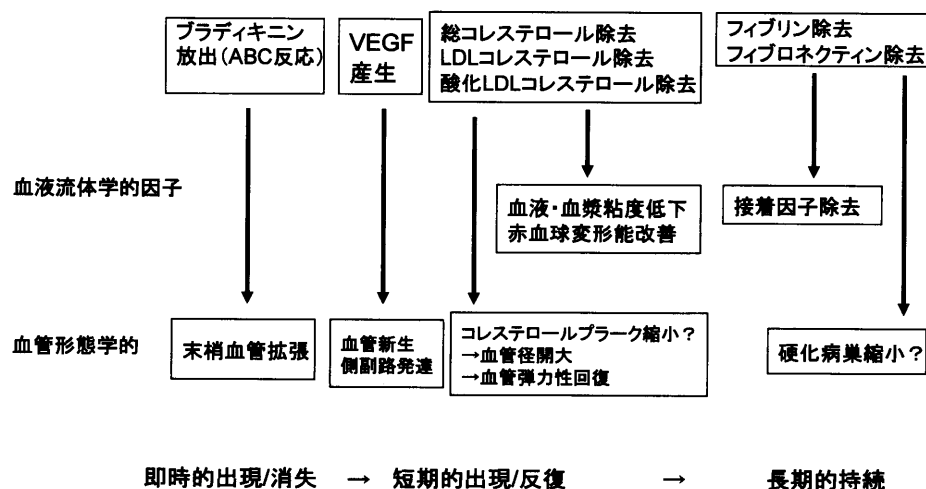


図 11 ASO に対するアフエリシス治療による効果発現について想定される機序

表 13 非高脂血症閉塞性動脈硬化症に対するアフエリシス治療研究会構成

明芳会 板橋中央総合病院	阿岸 鉄三 (代表世話人)	赤松 眞
東京医科歯科大学	岩井 武尚 (世話人)	
東京医科大学	石丸 新 (世話人)	
天理よろず相談所病院	天野 泉 (世話人)	山口 諭
松園会 東葛クリニック	東 伸宣 (世話人)	佐々木 司
偕行会 名古屋共立病院	川原 弘久 (会計幹事)	熊田 佳孝
旭川医科大学	稲葉 雅史	
仁友会 石田病院	小久保 拓	
北楡会 札幌北楡病院	川村 明夫	堀江 卓
腎友会 岩見沢クリニック	千葉 栄市	
東室蘭クリニック	伊丹 儀友	
日鋼記念病院	高田 譲二	
誠潤会 城北病院	土田 博光	
桜ヶ丘病院	太田 昌幸	
日高会 日高病院	安藤 義孝	
順天堂大学	河盛 隆造	津田 裕士
東京女子医科大学	秋葉 隆	新城 孝道
愛和会 南千住病院	蒲谷 堯	
西東京中央総合病院	首藤 裕	
社会保険中央総合病院	篠田 俊雄	
社会保険 中京病院	佐藤 元美	
愛知医科大学	太田 敬	
白楊会 白楊会病院	山本 明和	
豊橋メイッククリニック	柴田 雅也	
慈照会 西城クリニック	伊予田義信	
国立循環器病センター	西上 和宏	斯波真理子
福岡大学	斉藤 喬雄	村田 敏晃
天神会 新古賀病院	古賀 伸彦	
済生会 福岡総合病院	岡留健一郎	福田 篤志
		本岡 靖

明の状況にあるといわざるを得ない。

臨床効果の発現に関与する因子は、1回のアフエレスिस治療による即時的因子から短期的、さらにある期間継続することによって現れる長期的因子に分けられると考えられ、さらにそれらは血液性状に関係する血液流体力学的因子と動脈硬化血管の修復に関係する血管形態学的因子に分けて考えることができる(図11)。最近では、アフエレスिस治療後の血管造影所見にみられる側副血行路の発達と関連して¹⁰⁾、VEGF (vascular endothelial growth factor) がアフエレスिस治療後に高値となり、終了後3カ月も維持されたとする報告もある¹¹⁾。

同じように、病因(関連)物質は不明なまま、血液浄化が有効な例はこの例に限らない。ポリミキシンBを吸着材として敗血症におけるエンドトキシンを選択的に吸着除去する方法は、通常、エンドトキシン吸着と呼ばれ、循環機能改善などの臨床効果のあることが知られており、健康保険にも採用されている¹²⁾。しかし、最近では、必ずしもエンドトキシンの存在しない病態においても臨床的改善を示すことが一般的認識となっている。エンドトキシンが、究極の除去標的ではなかったのである。血液浄化療法の実態は、いまだ、不明の部分をおおいに含みこんだブラックボックスであるといわざるを得ない。

治療効果の持続について：高脂血症を伴うASOに対するアフエレスिस治療の効果の持続については、施行後平均 1.2 ± 0.8 年で、間欠性跛行は81%、潰瘍形成は100%に改善が維持されていたことが報告されている¹³⁾。さらに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。

今回の非高脂血症ASOに対するアフエレスिस治療でも同程度の改善効果の持続が期待できると考えている。

5. 結 語

非高脂血症ASOに対するアフエレスिस治療を行い、49例について臨床効果を評価した。そのうち32例(85.7%)にやや有効・有効の結果を得た。アフエレ

シス治療に直接関係する、特別な医療処置を必要とする副作用は認められなかった。

非高脂血症ASOに対するアフエレスिस治療は、有効で安全な有用性の高い治療であると考えられた(表13)。

文 献

- 1) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, et al: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 5: 613-622, 1985
- 2) 古賀伸彦: LDL アフエレスिस治療による家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体と冠動脈粥状硬化の退縮. *医学のあゆみ* 157: 895, 1991
- 3) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, et al: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 5(3): 349-351, 1989
- 4) 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(4): 333-340, 1992
- 5) 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アフエレスिसの効果に関する検討. *人工臓器* 23(Suppl): S118, 1994
- 6) 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アフエレスिसを施行した症例. *日透析医会誌* 29(Suppl): 850, 1996
- 7) Sato M, Morita H, Amano I: Effectiveness of LDL-apheresis treatments for dialysis patients accompanied by arteriosclerosis obliterans. *Jpn J Apheresis* 15(Suppl): S55, 1996
- 8) 日本アフエレスिस学会編: 新版アフエレスिसマニュアル, 秀潤社, 東京, 2004
- 9) 大田 敬: 閉塞性動脈硬化症の機能診断. *日透医誌* 20(1): 9-16, 2005
- 10) 阿岸鉄三: 血管病変とアフエレスिस. *日アフエレスिस会誌* 22(2): 81-84, 2003
- 11) Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al: LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apheresis* 18: 115-119, 2003
- 12) 小玉正智, 花沢一芳, 谷 徹, 他: ポリミキシン固定化ファイバーによるエンドトキシン血症治療の展望. *医学のあゆみ* 131: 354-355, 1984
- 13) Agishi T, Nakasato S, Ota K: Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL-apheresis. *Vascular Surgery* 28: 513-517, 1994

連絡先: 〒174-0051 東京都板橋区小豆沢2-12-7 板橋中央総合病院血液浄化療法センター 阿岸鉄三