

症例報告

二重膜濾過血漿交換法による閉塞性動脈硬化症患者治療
予後の検討

千葉 栄 市

腎友会 岩見沢クリニック

Catamnestic Observation of Patients with Arteriosclerosis Obliterans after Double
Filtration Plasmapheresis

Eiichi Chiba

Jinyūkai Iwamizawa Clinic

Summary We performed both DFPP and HD in eight cases of non-hyperlipidemic patients suffering from severe arteriosclerosis obliterans in which drug treatment had been ineffective and surgical treatment was not feasible. We also conducted catamnestic observation for a period of two years. Amputation of the leg was avoided in six of seven cases, and effects of treatment remained with regard to subjective symptoms such as coldness, numbness, and pain as indicated by the Visual Analogue Scale. The current research presents DFPP as a new option for the treatment of non-hyperlipidemic patients with difficult-to-treat ASO.

Key words: ASO, DFPP, limb salvage, non-hyperlipidemic patients

要 旨 慢性透析患者のうち重症虚血肢を持ち、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な非高脂血症閉塞性動脈硬化症患者 8 例に二重膜濾過血漿交換法と血液透析を併用し、2 年間の予後の評価を行った。その結果、2 年間観察できた 7 例中 6 例で救肢でき、冷感・しびれ・疼痛などの自覚症状は治療効果が持続した。本研究で治療に難渋している非高脂血症閉塞性動脈硬化症患者に対し、二重膜濾過血漿交換法という新たな治療の選択肢を提示できた。

1. 結 言

近年わが国では人口の高齢化や生活様式の欧米化が急速に進み、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO) が顕著に増加しているといわれている。

ASO に対する治療は抗血小板剤や血管拡張剤などの薬物療法に加え、血管内インターベンションや血行再建術などの外科的治療が試みられている。しかし、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な患者は、下肢切断を余儀なくされる場合も少なくない¹⁾。

血漿交換療法は、1992 年に阿岸らにより高脂血症を伴った ASO に対する有効性が明らかにされ²⁾、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な高脂血症 ASO 患者に保険適用された。その結果、救肢できる患者が確実に増加している³⁾。

ところが近年、高脂血症を伴わないにもかかわらず ASO を発症する患者が増加している。これらの患者の中にも薬物療法の効果がなく外科的治療が困難で、他に治療法の選択肢がないため、下肢切断に至る例は少なくなく、救肢をもたらず治療法が期待されている。

このような薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な非高脂血症 ASO 患者でさらに重症虚血肢を持った 8 例に対して二重膜濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) を当施設にて施行し、著効 3 例、有効 5 例という結果が得られた⁴⁾。

その後 2 年の経過観察を行ったので、本稿では非高脂血症 ASO 患者に対する DFPP 施行の長期効果ならびに今後の展望について述べたい。

2. 対 象 と 方 法

2.1 対 象

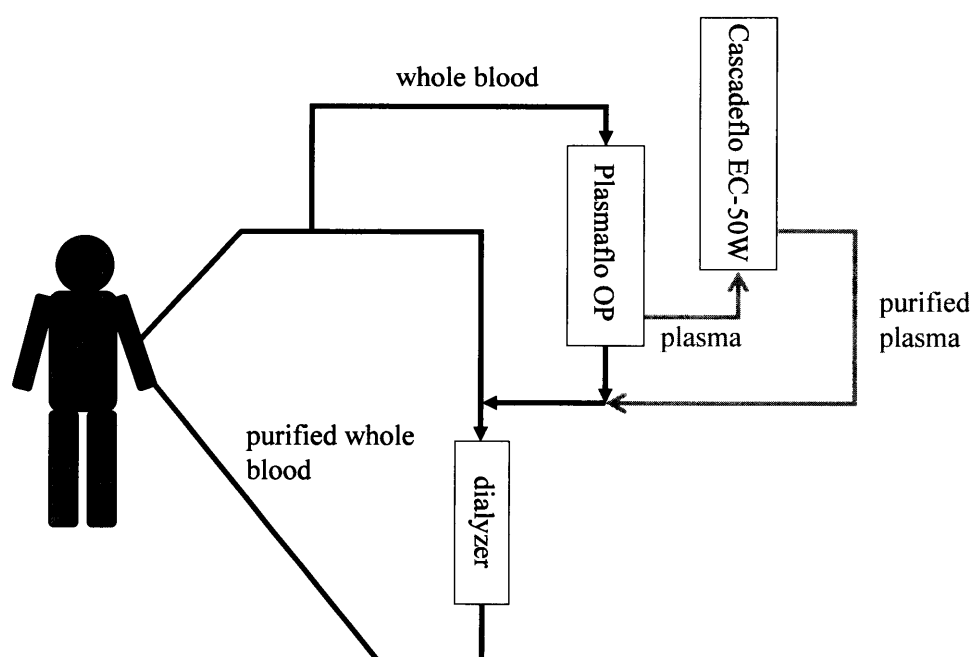
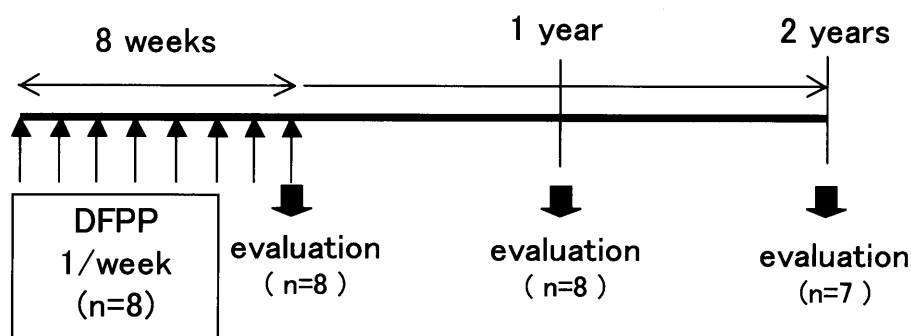
2002 年 12 月～2003 年 4 月に重症虚血肢を持ち、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な ASO を合併

2005 年 7 月 29 日受付, 2005 年 10 月 7 日受理。

Table 1 Clinical characteristics.

Case No.	Sex	Age	Fontaine's class	Primary disease	Total cholesterol (mg/dl)	LDL cholesterol (mg/dl)	Smoking (/day)
1	M	57	III	CGN	167	74	20
2	M	60	III	DM	127	65	20
3	M	77	III	DM	135	62	10
4	F	77	IV	DM	154	66	(-)
5	M	76	IV	DM	135	62	10
6	M	58	IV	DM	106	34	20
7	F	81	IV	DM	128	68	(-)
8	M	62	IV	DM	141	49	20

LDL: low-density lipoprotein, CGN: chronic glomerulonephritis, DM: diabetes mellitus.

**Fig. 1. Schematic drawing of the extracorporeal circuit for DFPP and HD.****Fig. 2. Schedule for DFPP and evaluation.**

している慢性透析患者のうち、血中総コレステロール値 220 mg/dl 未満、かつ low-density lipoprotein (LDL) コレステロール値 140 mg/dl 未満であり、インフォームドコンセントが得られた 8 例を対象とした。8 例の内訳は男性 6 例、女性 2 例で平均年齢は 69 歳

であった。Fontaine 分類は III 度が 3 例、IV 度が 5 例であり、原疾患は糖尿病 7 例、慢性糸球体腎炎 1 例であった (Table 1)。

2.2 DFPP 施行方法

DFPP の回路と血液透析 (hemodialysis: HD) の

回路を接続し、DFPPとHDを同時に施行した (Fig. 1)。DFPPは一次膜に血漿分離器 Plasmaflo OP (旭化成メディカル株式会社) を用い、二次膜に血漿成分分離器 Cascadeflo EC-50W (旭化成メディカル株式会社) を用いた。DFPPの施行頻度は、週1回とし、8回 (8週) 施行した。

2.3 観察項目とスケジュール (Fig. 2)

DFPP終了時、DFPP終了1年後および2年後における下肢大切断の有無から救肢の状況を調査した。また、DFPP終了時、DFPP終了1年後および2年後に自覚症状 (冷感、しびれ、安静時疼痛) の評価を Visual Analogue Scale (VAS) で行い、他覚症状 (潰瘍、壊疽の有無) は診察時に観察を行った。

DFPP施行中および観察期間中のASO治療のための薬物療法は、DFPP開始前までに実施していた用法・用量を変更せずに行った。

3. 結 果

3.1 DFPP終了後の救肢の状況 (Fig. 3)

DFPP終了時には大切断に至った例は認められず、8例全例で救肢できていた。DFPP終了1年後ではFontaine分類Ⅲ度については3例中3例で救肢できていた。Fontaine分類Ⅳ度については他足趾に壊疽を発生し下肢切断術を行った1例を除く、5例中4例で救肢できていた。その後、DFPP終了2年後

の評価時までには大切断に至った例は認められなかったため、DFPP終了2年後ではFontaine分類Ⅲ度については3例中3例で救肢できており、Fontaine分類Ⅳ度については他院へ転院し評価を行えなかった1例を除く、4例中3例で救肢できていた。したがって、DFPP終了2年後の評価において今回評価を行えた7例中6例で大切断を回避し救肢できた。

3.2 自覚症状 (Fig. 4)

DFPPを施行した8例中DFPP終了1年後については1例が死亡したため7例で評価を行った。DFPP終了2年後については他院への転院が1例あったため、6例で評価を行った。自覚症状については冷感、しびれ、安静時疼痛のいずれもDFPP終了時には8例全例に明らかな改善が認められ、DFPP終了1年後では7例中7例、2年後では6例中6例で自覚症状消失が継続した。これらの事実より、DFPPを終了した全例で自覚症状改善効果の維持が認められた。

3.3 他覚症状

3.3.1 潰瘍の経過 (Table 2)

DFPP開始前に潰瘍が認められた2例中DFPP終了時に改善が1例認められ、不変は1例であった。改善が認められた1例は潰瘍の乾燥によってその後も新たな潰瘍が発生せず、改善状態が2年間維持された。DFPP終了時に不変であった1例はDFPP終了1年後に潰瘍の治癒が認められたが、その後他院へ転院し

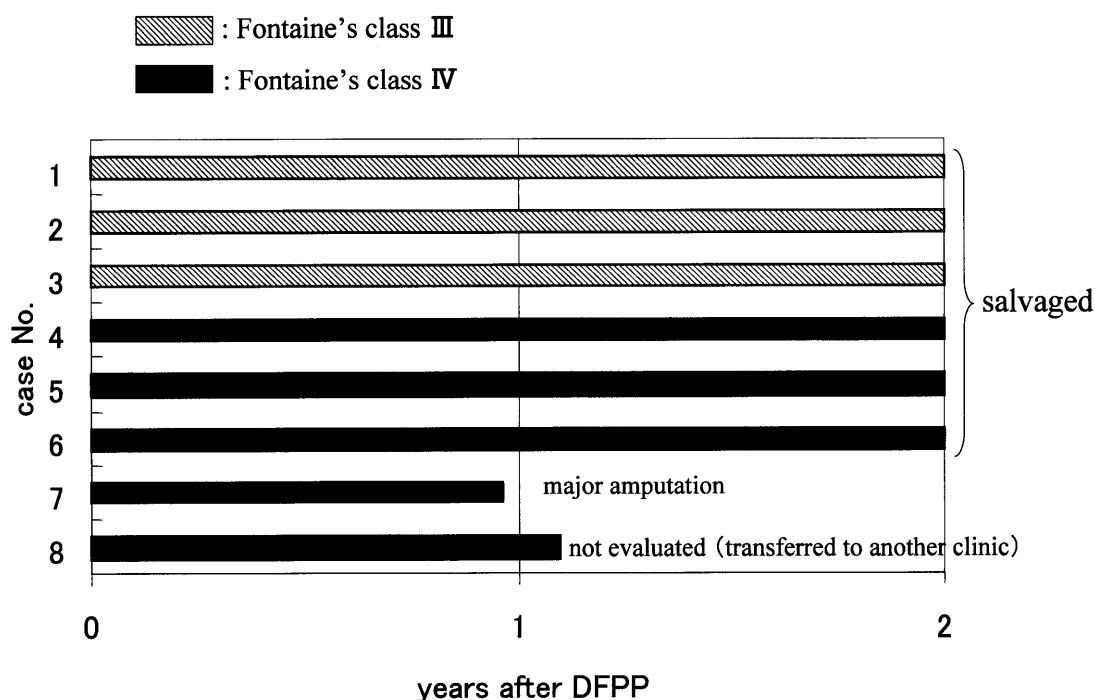


Fig. 3. Limb salvage after DFPP.

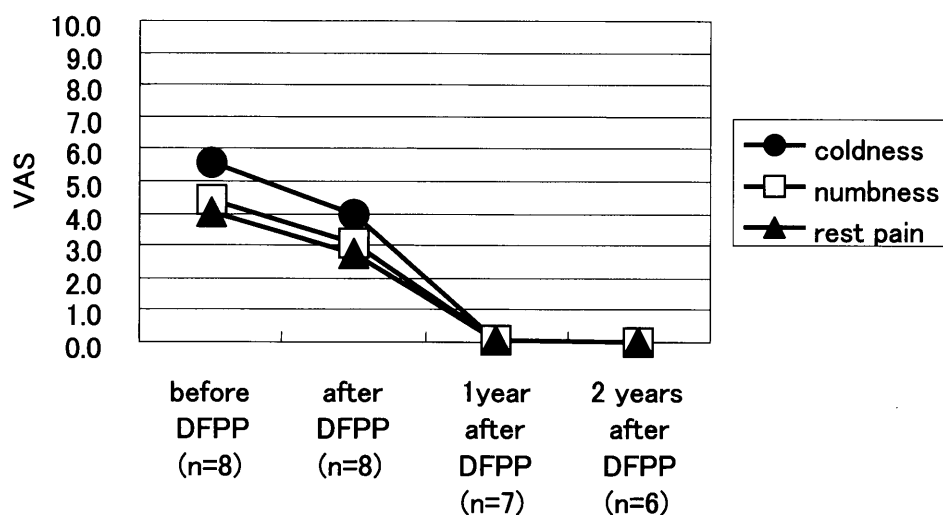


Fig. 4. Changes of subjective symptoms during observation period.

Table 2 Catamnestic assessment of ulcers.

Case No.	Before DFPP	After DFPP	1 year after DFPP	2 years after DFPP
1				
2				
3				
4				
5				
6	+	improved	not changed	not changed
7			N.D.	N.D.
8	+	+	disappeared	N.D.

DFPP: double filtration plasmapheresis, +: found, N.D.: not determined.

Table 3 Catamnestic assessment of gangrenes.

Case No.	Before DFPP	After DFPP		1 year after DFPP		2 years after DFPP	
	gangrene	cut or snap	gangrene	cut or snap	gangrene	cut or snap	gangrene
1							
2							
3							
4	+		+	*			+
5	+		+	*			
6	+		+	*			
7	+		+		N.D.		N.D.
8							

DFPP: double filtration plasmapheresis, +: found, *: cut or snap, N.D.: not determined.

たため DFPP 終了 2 年後の評価ができなかった。DFPP 開始前に潰瘍が認められなかった 6 例は全例で DFPP 終了 2 年後までに新たな潰瘍の発生は認められなかった。

3.3.2 壊疽の経過 (Table 3)

DFPP 開始前に壊疽が認められた 4 例全例は DFPP 終了時に改善も悪化もみられなかった。4 例中 1 例は DFPP 終了 1 年後までの期間に同側趾に新たな壊疽が発生し、下肢大切断術後死亡した。残り 3 例は DFPP 終了 1 年後までに壊疽部の切断または切除

が行われ切断部または切除部が治癒した。この 3 例中 1 例で DFPP 終了 2 年後に同側趾に新たな壊疽の発生が認められた。他 2 例は新たな壊疽の発生は認められず切断部の状態も良好なまま維持された。

壊疽については DFPP 終了時 4 例全例が改善も悪化もみられなかったが、その後切除が行われた 3 例では DFPP によって壊疽周辺部の炎症が沈静化され壊疽部と非壊疽部の境界線が明確化したことから切除部位を最小限に留めることができ、切除後の治癒が認められた。

4. 考 察

4.1 DFPP の作用機序

先の報告⁴⁾では、DFPP に HD を併用することにより、除水効果で血液粘度が上昇する一方で患者の血漿中の LDL コレステロール、Lp(a)などの脂質レベルを低下させるほか、フィブリノゲンを除去することを述べた。冷感の改善など自覚症状が速やかに改善することから、DFPP の主たる作用機序は血漿中のフィブリノゲンを除去することで末梢循環が改善することが推定された。

4.2 効果持続の作用機序

今回の 8 症例を対象とした予後の検討で、DFPP の治療後 2 年間にわたり治療効果が持続することが明らかになった。LDL 吸着療法を非高脂血症 ASO 患者に適用した研究では、治療効果の持続が認められている⁵⁾。この研究では、LDL 吸着療法において長期的な治療効果発現の作用機序として HGF などの血管成長因子の増生による血管新生を想定している⁶⁾。DFPP でも LDL 吸着療法と同様にフィブリノゲンの低下と血漿脂質レベルの低下作用があるため、同様の機序が働いていることが予想される。LDL アフェレシスを実施した報告では、治療効果が持続する機序として狭窄病変の退縮、側副血行路の発達⁷⁾、薬物反応性の改善効果の維持⁸⁾を推定している。

本研究では、作用機序を推定するような検討を行っていない。今後、DFPP が長期にわたって効果が持続する機序の検討を行っていきたい。

4.3 DFPP 治療のメリット

1988 年～1990 年までに日本全国 140 施設で行われた慢性動脈閉塞症患者についてのアンケートによると、血行再建術を行わなかった ASO 患者では大腿部切断を行う例が約 55%あり、血行再建術を行わなかった ASO 患者に大腿部切断の頻度が高い傾向がみられている⁹⁾との報告がある。これは血行再建術が困難な患者が他に選択する治療法がなく大切断に至るという現状を示唆している。切断術は患者への侵襲性が高く、特に高齢者では肢切断例の約 30%が入院中に死亡する¹⁰⁾との報告もあり術後の早期死亡が多く認められている。また、合併症や感染症などにより、1 年生存率は 42.9%と不良である¹¹⁾との報告もある。QOL、ADL の面からも ASO により切断術を受けた患者は、患肢喪失・体力低下など身体的なものだけではなく、精神的に無力感・目的意識の低下を引き起こす¹²⁾。こ

のため、働く意欲や職場を失ったり寝たきりになることが多く、また疼痛を伴うため拘縮を生じ¹³⁾精神的にも不安定になりうつ病などの発症により転院先に苦慮することがある。

今回の検討では、重症虚血肢を持ち、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な非高脂血症 ASO 患者を対象に、治療後 2 年間の評価を予定した患者 8 例のうち 7 例の評価を実施した。特筆すべきことに、7 例中 6 例で下肢大切断を回避できた。潰瘍については DFPP 終了 2 年後に評価ができた 6 例全例で新たな潰瘍の出現は認められなかった。壊疽については DFPP 終了時には 4 例全例が改善も悪化もみられず、4 例中 1 例は DFPP 終了 1 年後までの期間に同側趾に新たな壊疽が発生し、下肢大切断術後死亡した。残り 3 例は DFPP 終了 1 年後までに壊疽部の切断または切除が行われ切断部または切除部が治癒した。この 3 例中 1 例で DFPP 終了 2 年後に同側趾に新たな壊疽の発生が認められた。他 2 例は新たな壊疽の発生は認められず切断部の状態も良好なまま維持された。DFPP は壊疽自体の治癒には効果が期待できないが、壊疽周辺部の炎症を沈静化することにより壊疽部と非壊疽部の境界を明確化させた。その結果、壊疽部分の切除を行うのみで切除部分が速やかに治癒し、予後も良好であった。また、自覚症状についても冷感、しびれ、安静時疼痛はいずれも DFPP 終了 2 年後において症状の消失が継続していた。

このように DFPP は 2 年にわたって救肢の効果が持続するため患者本人の救命に貢献するとともに、QOL を改善し家族や介護者の負担を大幅に減らすことを可能とする治療法となりうると考えられる。

医療費の見地から勘案しても大切断を施行した場合、入院期間中の費用として、平均 400 万円を入院費・リハビリ費用などに要する¹⁴⁾ことが報告されている。一方、DFPP では 10 回施行した場合で約 110 万円を要するが、治療後の入院費およびリハビリ費用を大幅に軽減することが可能なため、医療経済の見地からも広く使用されることを望む。

以上のように DFPP は重症虚血肢を持ち、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な非高脂血症 ASO 患者に対して救肢ひいては救命への福音をもたらすものとなりうる。今回の検討ではこのような患者へ DFPP という新たな治療の選択肢を提示できたと考える。今後、非高脂血症 ASO 患者への DFPP の有効性を確立するためには多数例での検討が望まれる。

5. 結 論

重症虚血肢を持ち、薬物療法の効果がなく外科的治療が困難な非高脂血症 ASO 患者 8 例に DFPP および HD を同時施行し 2 年間の予後の検討を行い、2 年間観察できた 7 例中 6 例で救肢できたことを明らかにした。患者や家族の QOL 向上、さらには医療費の抑制も期待できることから DFPP が非高脂血症 ASO の患者に広く使用されることを望む。

文 献

- 1) O'Hare AM, Shidawy AN, Feinglass J, et al: Influence of renal insufficiency on limb loss and mortality after initial lower extremity surgical revascularization. *J Vasc Surg* **39**: 709-716, 2004
- 2) 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
- 3) Agishi T, Nakasato S, Ota K, et al: Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL-apheresis. *Vasc Surg* **28**: 513-517, 1994
- 4) 千葉栄市: 慢性血液透析症例の閉塞性動脈硬化症に対する二重濾過血漿交換療法. *日本臨床* **62**(増刊号 5): 603-606, 2004
- 5) 守矢英和, 大竹剛靖, 小林修三: 閉塞性動脈硬化症に対するアフエレシス. *日アフエレシス会誌* **22**(2): 90-92, 2002
- 6) Kojima S, Shida M, Tanaka S, et al: Acute changes in plasma level of hepatocyte growth factor during low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher* **5**(1): 2-6, 2001
- 7) 佐藤元美, 天野 泉: 末梢動脈疾患とアフエレシス. *日アフエレシス会誌* **22**(2): 93-100, 2002
- 8) 佐藤元美, 松本芳博, 天野 泉, 他: 末梢動脈疾患を有する透析患者における LDL アフエレシス. *日アフエレシス会誌* **22**(1): 51-56, 2003
- 9) 重松 宏, 安田慶秀, 田辺達三: 日本の現状と診断基準: 重症虚血肢 その病態と治療法, 田辺達三監修, 安田慶秀, 重松宏編集, ライフサイエンス出版, 1993, 59-69
- 10) Harris PL, Read F, Eardley A, et al: The fate of elderly amputees. *Br J Surg* **61**: 665-668, 1974
- 11) 吉田博希, 和泉祐一, 眞岸克明, 他: 日心臓血管外会誌 **31** (4): 262-265, 2002
- 12) 成田寛志, 野坂利也, 横串算敏: 高齢下肢切断者の QOL 評価—SF36 と義足使用質問による—. *日義肢装具会誌* **20** (2): 69-72, 2004
- 13) 猪田邦雄: リハビリテーション: 重症虚血肢の集学的治療, 勝村達喜監修, リム・サルベージ研究会編集, 医歯薬出版, 1994, 110-115
- 14) 細川和弘, 渥美義仁: 足病変入院症例の入院期間および医療費についての検討. *診療と新薬* **40**(9): 800-801, 2003

連絡先: 〒 068-0028 岩見沢市 8 条西 10 丁目 8-1 腎友会 岩見沢クリニック 千葉栄市 Tel. 0126-24-8811 Fax. 0126-24-8005