Japanese Society for Apheresis

日本アフェレシス学会雑誌 29(2):171-176, 2010

総　説

維持血液透析患者におけるASOに対するLDLアフェレシス

池谷裕子・東　公一・増田真一朗・田村功一

横浜市立大学医学部腎臓高血圧内科

Pleiotropic Therapeutic Effects of Low Density Lipoprotein Apheresis for Hemodialysis Patients Complicated by Peripheral Artery Disease

Yuko Ikeya, Koichi Azuma, Shin-Ichiro Masuda and Kouichi Tamura

Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Summary Cardiovascular disease (CVD) is the primary cause of death in patients with end-stage renal disease (ESRD). Patients on dialysis are reported to have a 10- to 20-fold greater risk of CVD-associated mortality than that of the general population after stratification for age, gender, race, and the presence or absence of diabetes. The patients undergoing dialysis have many risk factors for atherosclerosis, such as hypertension, dyslipidemia, and disturbed calcium-phosphate metabolism, and suffer from severe atherosclerosis, including peripheral arterial diseases (PAD). Chronic kidney disease itself is also an independent risk factor for the development of atherosclerosis. Low-density lipoprotein (LDL) apheresis is a possible treatment applied to conventional therapy-resistant hypercholesterolemic patients with coronary artery disease and PAD. Although previous and recent studies suggest that LDL apheresis exerts beneficial effects on the peripheral circulation in ESRD patients suffering from PAD through a reduction of not only serum lipids but also inflammatory or coagulatory activity and oxidative stress, the precise molecular mechanism of the long-term effects of LDL apheresis on the improvement of the peripheral circulation remains unclear and warrants further investigation.

Key words: LDL apheresis, ESRD, PAD

1. はじめに

透析患者の生命予後を大きく左右するのは循環器合併症であり，その発症機序には動脈硬化が密接に関与している．腎機能低下に伴う高血圧，脂質代謝異常，インスリン抵抗性や過酸化脂質の増加，血管内皮障害，カルシウム・リン代謝異常，腎性貧血などはいずれも動脈硬化を促進する危険因子であり，さらに血液透析療法に由来する慢性炎症，酸化ストレス，血圧および体液変動のため，血液透析患者は動脈硬化のハイリスク群であると考えられる．全身性動脈硬化症の一部分症として，透析患者における閉塞性動脈硬化症の合併頻度は高い．透析患者の閉塞性動脈硬化症は下腿型が圧倒的に多く，また瀰漫性多発分節性閉塞を示し，末梢に至る高度な石灰化を伴い側副血行路が欠如していることが特徴的であり，より重篤な病変が多発する傾向がある．透析患者の閉塞性動脈硬化症に対する経皮的血行再建術は再狭窄率が高いことが報告されている[1]．また透析患者は全身状態も不良であるため外科的下肢血行再建術や下肢切断術後の生命予後も悪く[2]，閉塞性動脈硬化症は治療困難であることが多い．近年，薬物治療抵抗性で外科的治療も困難である透析患者の閉塞性動脈硬化症に対してLDLアフェレシスを行い，症状や所見の改善が認められている[3~5]．以下，透析患者に合併した閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療について，諸家の知見とともに当院での治療経験についても述べる．

2. LDLアフェレシスの適応

閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスは，健康保険上，1. Fontaine分類II度以上の症状，2. 薬剤抵抗性の高コレステロール血症（薬物療法で総コレステロール220 mg/dl以下またはLDLコレステロール140 mg/dl以下に下がらない），3. 外科的治療

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

が困難（膝窩動脈以下の閉塞，広範な閉塞など），4．従来の薬物療法では十分な効果を得られない場合，以上1〜4のすべてを満たした場合，一連につき3ヶ月に限って10回を限度として認められる．慢性透析患者において閉塞性動脈硬化症の合併は多く認めるが，慢性透析患者において多く認める脂質代謝異常は中性脂肪の高値とHDLの低値であり，総コレステロールやLDLコレステロールは正常値ないし低値であることが多く，高コレステロール血症を呈することは少ない．LDLアフェレシスは，非高脂血症[6]や透析症例[3〜5]の閉塞性動脈硬化症に対しても臨床効果があり，さらにLDLアフェレシスの血流改善効果についてはLDLコレステロールの吸着除去作用以外のさまざまな作用機序[7〜14]が報告されてきているため，LDLアフェレシスの適応拡大が望まれる．

3. LDLアフェレシスの実際

3.1 方　　法

閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療には，デキストラン硫酸カラム吸着法，二重膜濾過血漿交換法（DFPP）などがあり，さらに最近では血漿成分を分離せずに全血を直接カラムに通す，直接血液還流型のLDL吸着器も開発されている．現在，最も汎用されている方法はデキストラン硫酸カラム吸着法である．これは血漿分離器により患者血液を分離し，分離血漿をデキストラン硫酸カラムに還流してLDLやVLDLを吸着除去したのち患者体内に戻す方法である（図1）．本法では，陰性に荷電したデキストラン硫酸カラムに，陽性荷電を有するアポ蛋白Bが特異的に吸着除去される．アポ蛋白Bを含むLDL，VLDL，IDL，Lp(a)などの動脈硬化を促進するリポ蛋白は吸着されるが，アポ蛋白Bを含有しないHDLは吸着されない．

当院では，血液透析患者にLDLアフェレシスを行う場合，デキストラン硫酸カラム吸着法（リポソーバー・システム　鐘淵化学）を用いて，非透析日に週1日もしくは2日の頻度で，3ヶ月以内に1クール10回のスケジュールで施行している．血漿処理量は1回につき3〜4Lとし，血液流量80〜100 ml/minのうち約30%を血漿流量とするため，1回の治療時間は約2時間である．患者の時間的負担を軽減する目的で，LDLアフェレシスの回路と透析のダイアライザーを直列に接続し，LDLアフェレシスと血液透析を同時に施行する施設もある[3]．血液透析患者の場合，シャントがあるためブラッドアクセスは容易であり，また血液浄化療法である血液透析に慣れているためか，LDLアフェレシス治療に対する患者自身の受け入れは良い印象がある．なお，LDLアフェレシス施行中はデキストラン硫酸がカリクレイン・キニン系を活性化するため血中ブラジキニンが上昇するが，ACE阻害剤服用例では著明にブラジキニンが上昇するため急激な血圧低下をきたす．ACE阻害剤服用中の場合，数日前から薬剤中止が必要である．抗凝固剤をヘパリンではなくナファモスタットメシレートを使用することによりブラジキニンの上昇が抑えられ，血圧低下を防止できる．

3.2 臨床効果

阿岸らは，高脂血症を有する閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療施行後平均1.2±0.8年で，間歇性跛行は81%，足趾の潰瘍形成は100%に改善が維

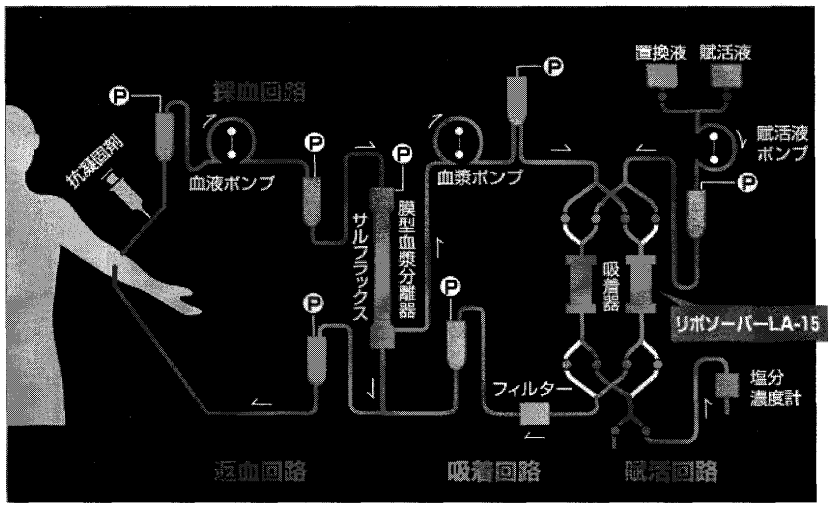


図1　リポソーバーLA-15システムの回路図

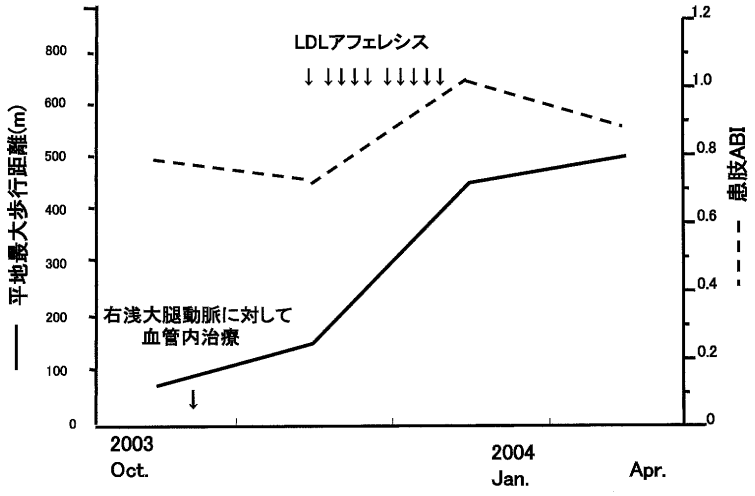
NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

持されたと報告し[7]，さらに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の有効性についても述べている[6]．

透析症例に合併した閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスの有効性，治療効果の持続，また長期予後については，以下の報告などがある．古矢ら

(a)



(b)

図2　閉塞性動脈硬化症を有する血液透析患者に対して血管内治療後にLDLアフェレシスを併用した1症例（75歳，男性）

20 m程度の歩行でも右下肢痛が出現するようになり，初診時ABIは右0.75，左0.72であった．

a）治療前画像検査所見：MR angiographyでは大腿動脈の多発性の狭窄，左外腸骨動脈の狭窄，右前脛骨動脈の描出不良，また，サーモグラフィにて右足関節より末梢の皮膚温低下を認めた．

b）臨床経過：Fontaine分類IIbの閉塞性動脈硬化症と診断され，右浅大腿動脈の血管病変に対してPTAおよびステント留置後，残存する多発性血管病変に対してLDLアフェレシスを1クール追加したところ，最大歩行距離，ABIにさらなる改善が認められた．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表1　当院においてLDLアフェレシスを施行した閉塞性動脈硬化症合併血液透析患者の最大歩行距離とABIの推移（19症例）

	治療前	1クール後	治療3ヶ月後	*p1*	*p2*
最大歩行距離（m）	171±33	294±34	270±42	<0.05	<0.05
ABI	0.59±0.04	0.67±0.04	0.64±0.04	<0.05	NS

平均値±標準誤差：*p1*，治療前 vs. 1クール後；*p2*，治療前 vs. 治療3ヶ月．

は，血液透析患者の重症閉塞性動脈硬化症（Fontaine分類IV度）に対するLDL吸着療法後3ヶ月での短期予後は9例中3例が潰瘍の治癒を認め有効であり，1年10ヶ月での長期予後は9例中2例が有効であったと述べている[3]．千葉は，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患者8例に二重膜濾過血漿交換法と血液透析を併用したところ，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と述べている[4]．また佐藤らは，末梢動脈疾患を有する透析患者（72例）に対してデキストラン硫酸LDL吸着法を施行し，治療1クール終了後の患肢足背部経皮酸素分圧（$TcPO_2$）は有意に増加したが，治療終了12±3ヶ月後に前値に復した．67例において1年生存率64%，3年生存率34%，5年生存率16%であり，37例が心・脳血管系合併症で死亡したと述べている[5]．

当院にて閉塞性動脈硬化症を有する血液透析患者に対して血管内治療後にLDLアフェレシスを併用した1症例について，治療前画像検査所見と臨床経過を図2に示す．また，当院にてLDLアフェレシスを施行した閉塞性動脈硬化症（下肢症状がありABIが0.9以下）を有する血液透析患者（19例）のABIと最大歩行距離の推移を表1に示す．LDLアフェレシスを1クール施行後，最大歩行距離とABIはともに改善し，最大歩行距離は治療終了3ヶ月後でも延長していた．上記19例中10例は治療終了3ヶ月後も患肢ABIの改善が維持されたが，この10例のうち5例はその後のABIや臨床症状の悪化のため2クール以上のLDLアフェレシスを必要とした．治療効果継続のためにはLDLアフェレシスの継続治療，あるいは，反復治療が必要と考えられる．

4. LDLアフェレシスの作用機序

血管内皮細胞が障害されると血管トーヌスの破綻，血栓形成，また血管内膜での泡沫細胞の蓄積や平滑筋細胞の遊走と増殖などを生じ，動脈硬化が発症・進展していく．血管内皮細胞の障害を惹起する因子として，さまざまな液性因子，および血行力学性の因子があげられる．とくに慢性炎症，凝固異常は動脈硬化の形成過程において重要であり，また，酸化LDLは炎症性細胞における接着因子の発現を促進し，内皮細胞の増殖や血管拡張能を抑制するなどの内皮細胞の機能障害をもたらす[8]．酸化ストレスや炎症反応によって血管内皮細胞の内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）活性が低下し，内皮機能障害ひいては動脈硬化病変の進展がもたらされることも報告されている[9]．

近年，LDLアフェレシスは高脂血症を伴わない閉塞性動脈硬化症に対しても臨床効果が認められてきているが，LDLアフェレシスによる末梢循環改善効果は，LDLコレステロールの吸着除去以外にも種々の作用機序によることがわかってきている．閉塞性動脈硬化症の患者にLDLアフェレシスを導入した際，初回治療中より下肢冷感が改善し，数回治療後には下肢のしびれ・疼痛などの自覚症状が改善する場合も多くみられる．単回のLDLアフェレシスにより，血液・血漿粘稠度の低下，赤血球変形能の改善，フィブリノーゲンなどの凝固因子の吸着除去[10]，一酸化窒素（NO）やブラジキニンなどの血管拡張性物質の産生亢進[11]，さらに，前腕動脈・冠動脈において血管内皮機能が改善[12,13]することなどが報告されており，これらの機序により即効的に微小循環障害が改善すると考えられる．またLDLアフェレシスによる酸化LDL[12]などの催動脈硬化性脂質の吸着除去作用や活性酸素（Reactive Oxygen Species；ROS）の抑制作用[14]，また，CRP[15]，IL-6[16]などの炎症性物質の抑制効果も報告されており，LDLアフェレシスの抗酸化作用，抗炎症作用も示唆されている．LDLアフェレシス治療終了後も臨床症状はしばらく維持されるが，その持続的効果の発現機序として，反復治療による動脈硬化病変の発症や進展の抑制が示唆されており，さらに血管造影検査上，側副血行路の発達も観察されている[17]．当院でLDLアフェレシスを施行した閉塞性動脈硬化症を有する血液透析患者（11症例）の検討[18]では，従来の報告[10,12]と同様，LDLアフェレシス単回治療後，血中LDLコレステロール以外に，MDA-LDL，

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

表2　LDLアフェレシス施行前後における血清脂質値の変化

ABI改善群（n=7）	(1)治療前	(2)単回治療後	(3)10回目施行前	(4)治療3ヶ月後	(1)vs.(2)	(1)vs.(3)	(1)vs.(4)
T-cho	156±13	90±6	144±13	180±18	$p<0.001$	NS	NS
TG	88±14	82±12	93±21	102±20	$p=0.07$	NS	NS
LDL-C	86±9	28±4	72±9	99±14	$p<0.001$	$p=0.08$	NS
MDA-LDL	88±13	38±4	76±12	91±12	$p<0.005$	$p=0.06$	NS
ox-LDL	38±3	18±1	29±2	35±3	$p<0.001$	$p<0.01$	NS
ABI非改善群（n=4）	(1)治療前	(2)単回治療後	(3)10回目施行前	(4)治療3ヶ月後	(1)vs.(2)	(1)vs.(3)	(1)vs.(4)
T-cho	152±19	86±14	148±13	176±16	$p<0.05$	NS	NS
TG	103±16	79±2	85±11	174±51	NS	NS	NS
LDL-C	85±16	25±3	78±9	90±13	$p<0.05$	NS	NS
MDA-LDL	83±18	34±4	89±15	105±16	$p<0.05$	NS	NS
ox-LDL	38±6	15±3	33±4	43±7	$p<0.01$	NS	NS

T-cho, total cholesterol; TG, triglyceride; ox-LDL, oxidized LDL.

表3　LDLアフェレシス施行前後における炎症系マーカーの変化

ABI改善群（n=7）	(1)治療前	(2)単回治療後	(3)10回目施行前	(4)治療3ヶ月後	(1)vs.(2)	(1)vs.(3)	(1)vs.(4)
フィブリノーゲン	397±19	295±24*	330±41	354±29	$p<0.001$	$p=0.09$	NS
高感度CRP	0.98±0.57	0.44±0.29	0.44±0.33	0.14±0.04	NS	NS	NS
ABI非改善群（n=4）	(1)治療前	(2)単回治療後	(3)10回目施行前	(4)治療3ヶ月後	(1)vs.(2)	(1)vs.(3)	(1)vs.(4)
フィブリノーゲン	385±32	295±18*	388±67	464±34	$p<0.05$	NS	NS
高感度CRP	0.73±0.57	0.24±0.16	1.85±1.78	0.92±0.59	NS	NS	NS

酸化LDL，フィブリノーゲンの低下がみられた（表2，3）[18]．さらにこのうち治療終了3ヶ月後も患肢ABIの改善を維持していた患者（7症例）では10回治療前値の酸化LDLも低下し，フィブリノーゲンも低下傾向であった．これは，透析患者の末梢循環障害に対するLDLアフェレシスの長期的効果の発現機序に，酸化ストレス改善効果，過凝固状態あるいは炎症反応の抑制作用が関与している可能性が示唆される結果と考える[19]．中村らは，ビタミンE膜とLDLアフェレシスを併用することによりPWV（pulse wave velocity）減少効果，IMT（intima-media thickness）の抑制効果が認められ，透析患者の動脈硬化進展予防のために両者の併用が好ましいことを示唆している[16]．

5. おわりに

LDLアフェレシスは，透析患者に合併する閉塞性動脈硬化症の治療，さらには動脈硬化の進行予防や長期予後改善にも有効な手段である．また閉塞性動脈硬化症だけではなく，LDLアフェレシスによる頸動脈病変の抑制効果[16]やシャント・スティール症候群に伴う上肢の循環障害に対する臨床応用も報告されており[20]，LDLアフェレシスは透析患者の全身性動脈硬化性病変に対して有用な治療法であると考えられる．

文　献

1) 横家正樹, 操　潤, 鳥山高伸, 他：透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）に対する経皮的血管形成術（PTA）の成績．日本透析医学会雑誌 **32**(5)：339-343, 1999
2) 古賀祐子, 佐内　透, 水政　透, 他：慢性血液透析患者の閉塞性動脈硬化症（ASO）：外科的治療成績の検討．日本透析医学会雑誌 **3**(11)：1401-1407, 2000
3) 古矢邦彦, 近藤　有, 蓮沼行人, 他：血液透析患者の重症閉塞性動脈硬化症に対するLDL吸着療法の検討．日本透析医学会雑誌 **35**(11)：1441-1446, 2002
4) 千葉栄市：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．日アフェレシス会誌 **25**(1)：57-62, 2006
5) 佐藤元美, 松本芳博, 依馬弘忠, 他：末梢動脈疾患を有する透析患者におけるLDLアフェレシスの長期成績．日アフェレシス会誌 **22**(1)：51-56, 2003
6) 阿岸鉄三, 岩井武尚, 石丸　新, 他：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．日アフェレシス会誌 **25**(1)：42-51, 2006
7) 阿岸鉄三, 佐藤雄一, 仲里　聰, 他：LDL吸着療法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**(2)：285-288, 1995
8) Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al：New markers

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

of inflammation and endothelial cell activation: Part I. Circulation **108**(16): 1917-1923, 2003
9) Chavakis E, Dernbach E, Hermann C, et al: Oxidized LDL inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration by an inhibitory effect on the Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway. Circulation **103**(16): 2102-2107, 2001
10) Kojima S, Harada SM, Toyota Y, et al: Change in coagulation factors by passage through a dextran sulfate cellulose column during low-density lipoprotein apheresis. Int J Artif Organs **15**: 185-190, 1992
11) Kizaki Y, Ueki Y, Yoshida K, et al: Does the production of nitric oxide contribute to the early improvement after a single low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial obstructive disease? Blood Coagul Fibrinolysis **10**(6): 341-349, 1999
12) Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. Circulation **95**(1): 76-82, 1997
13) Morimoto S, Yano Y, Maki K, et al: Efficacy of low-density lipoprotein apheresis in patients with peripheral arterial occlusive disease undergoing hemodialysis treatment. Am J Nephrol **27**(6): 643-648, 2007
14) Hara T, Kiyomoto H, Hitomi H, et al: Low-density lipoprotein apheresis for haemodialysis patients with peripheral arterial disease reduces reactive oxygen species production via suppression of NADPH oxidase gene expression in leucocytes. Nephrol Dial Transplant **24**: 3818-3825, 2009
15) Kojima S, Shida M, Yokoyama H: Changes in C-reactive protein plasma levels during low-density lipoprotein apheresis. Ther Apher Dial **7**: 431-434, 2003
16) Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al: Effects of LDL apheresis and vitamin E-modified membrane on carotid atherosclerosis on hemodialyzed patients with arteriosclerosis obliterans. Kidney Blood Press Res **26**: 185-191, 2003
17) 阿岸鉄三: 血管病変とアフェレシス. 日アフェレシス会誌 **22**(2): 81-84, 2003
18) 鶴見裕子, 田村功一, 酒井政司, 他: 血液透析患者の閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスの長期的治療効果の検討. セラピューティック・リサーチ **27**(9): 1745-1750, 2006
19) Tsurumi-Ikeya Y, Tamura K, Azuma K, et al: Sustained inhibition of oxidized low-density lipoprotein is involved in the long-term therapeutic effects of apheresis in dialysis patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010 Mar 4 [Epub ahead of print]
20) 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

NII-Electronic Library Service