

総 説

下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェリシス

小 林 修 三

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター

LDL-Apheresis in Peripheral Arterial Disease (PAD)

Shuzo Kobayashi

Kidney Disease and Transplant Center, Shonan Kamakura General Hospital

Summary When LDL-apheresis is applied for arteriosclerosis obliterans (ASO), the underlying mechanisms are not due to a reduction of LDL-cholesterol. There are three major mechanisms operating; 1) improvement of hemorheology through reductions of plasma fibrinogen or other anticoagulants, 2) increases in nitric oxide or vascular endothelial growth factor, leading to an increase in blood flow, 3) anti-inflammation as shown by a decrease in P-selectin. The ways of exerting its favorable effect include plasma adsorption/separation method with double filtration, or the direct whole blood adsorption method, which is definitely easy to handle. In Japan, unfortunately, the direct whole blood adsorption method is not available.

Key words: Nitric oxide (NO), Vascular endothelial growth factor (VEGF), P-selectin, hemorheology

1. 透析患者 PAD (peripheral arterial disease)

各種検査法により PAD と診断された場合、PAD の段階に応じて表 1 に示したような治療が単独あるいは複数併用で行われる。禁煙や薬物療法は最も基本的な治療で全例に行われるものである。安静時疼痛や潰瘍壊死を合併し Critical Limb Ischemia (CLI: 重症虚血肢) に至った透析患者では、放置すれば感染、下肢切断、そして最終的には死亡に至る重篤な病態であるため、救肢 (limb salvage) や生命予後を考慮し、創傷ケア以外に、バイパス手術や血管内治療、LDL 吸着療法¹⁻⁴⁾などが行われている。

LDL 吸着療法や幹細胞移植が側副血行路の発達や血管新生作用により徐々に血流増加を図るのに対し、血管内治療やバイパス手術は狭窄あるいは閉塞血管を直接拡張または迂回することで末梢側に強い血流を供給することを短期的に行うことを目的に行われる。このため、急速に進行悪化する CLI 病変に対しては、血管内治療やバイパス術が選択される。

しかし、最も重要なことは継続するマッサージや温浴を含めたフットケアであり、生活習慣として禁煙の是正は必須である。

いずれの治療もそれ 1 つで完結できるものではなく集学的治療が重要である。治療体系を考えるうえでは

重症虚血肢と間歇性跛行を分けて考える必要がある。救肢と生命予後及び生活の質の 3 点を総合的に勘案して行いたい。

透析患者は Fontaine I 度からいきなり Fontaine IV 度に至って発見されることをしばしば経験するため、早期に発見することが必要である。治療効果の判定には、TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) によるガイドラインが用いられるが、トレッドミルによる勾配 12% で時速 3.5 km/h (我が国 2.4 km/h) の基準による判定は、透析患者では透析アミロイド症などによる骨関節障害など合併症も多くこの基準は実際的ではないと思われる。

足の状態 (フィジカルアセスメント) の観察・評価が常に継続され、虚血と感染の有無を評価することが重要である。創傷にたいする病態の理解と適切なデブリドマン、ドレッシング技術が重要である。救肢は重要であるが切断の時期を逃して生命予後をかえって悪化させてはならない。しかしながら、透析患者では特に足の大切切断後の生命予後が悪いので、切断部位の軽減など慎重な検討を必要とし、リスフランあるいはショパール関節での切断を目指すべきである。

特に透析患者では、膝下末梢動脈 3 分岐 (前脛骨動脈、後脛骨動脈、腓骨動脈) の高度な多発病変を伴った CLI が多く見られる。この場合、腸骨動脈や浅大

表1 透析患者 PAD の足治療

- ①運動療法
- ②薬物療法
- ③フットケア（足浴、マッサージ、爪の管理）
- ④壊死病巣にたいする debridement（形成外科的あるいは maggot therapy）
- ⑤創傷被覆剤などを用いた局所創傷治療法
- ⑥高気圧酸素療法（hyperbaric oxygen therapy: HBOT）
- ⑦ LDL 吸着療法
- ⑧血管内治療
- ⑨外科的バイパス術
- ⑩幹細胞移植

腿動脈の治療のみでは救肢は困難で、これら末梢動脈領域の血行再建が必要となる。下腿動脈治療は、下腿3本の血管のうち、少なくとも1本の one-straight-line flow を確保することによって救肢することを目的に行われる。従来これら細径血管の治療は困難であったが、最近では冠動脈形成術（PCI）用デバイスを用いた積極的血管内治療が増加している。この治療は、侵襲度が低い、合併症が少ない、繰り返し行いうるなどの点で今後さらに増加すると考えられるが、再狭窄率の高さ（50%以上）やさらに末梢領域である pedal arch や plantar arch の高度病変への対応には現時点で限界があるなど、まだまだ今後の課題の多い部分である。また、CLIに至っていない有意狭窄病変にたいする血管内治療をどのように考えるか検討の余地がある。

CLIを有する透析患者では、救肢のためバイパスや血管内治療など積極的治療を行った場合においても、現状では2年生存率は約50%と低い。ただし、下肢大切断に至った透析患者の1年生存率が約50%である⁵⁾ことを考えると、これら救肢を目的としたCLIに対する積極的治療介入が、透析患者の生命予後改善に寄与していることがわかる。

2. LDL アフェレシス

さまざまな方法がある。血漿から取り除くのか全血から取り除くかにより異なる。日本では残念ながら全血吸着方式のものは利用できないが、外国ではリガンドにポリアクリル酸を用いて静電作用による直接血液吸着法の DALI（direct adsorption of lipoprotein）がある。血漿から除く方法ではデキストラン硫酸をリガンドに用いた吸着方式の Liposorber[®]（カネカメディクス）や二重膜濾過血漿交換（DFPP）方式によるカスケードフロー（旭化成クラレメディカル）、あるいは

表2 LDL アフェレシスの PAD 改善の機序

1. 血液粘度の改善
2. フィブリノーゲン減少
3. 赤血球変形能の改善
4. NO の増加
5. 単球での接着因子減少
6. 内皮由来血管拡張因子の増加
7. VEGF の増加
8. 抗炎症効果

は海外での HELP（heparin-induced extracorporeal lipoprotein precipitation）（Braun Medical）が存在する。ここでは、我が国で汎用されている LDL 吸着について解説する。PAD（peripheral arterial disease）なかんずく慢性の下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）にたいする LDL アフェレシスは単に血液から LDL コレステロールを除去している効果ではなく、以下に述べるさまざまな機序（表2）によって効果を発揮している。

3. LDL 吸着

残念ながら、下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針 II（TASC II）には未だ PAD 治療法の1つとしての LDL-A は記載がないが、日本国内では LDL-A は下肢閉塞性動脈硬化症に保険適応を認められ、その治療効果が報告されてきた。しかしながら、これまでの LDL-A では血漿分離の過程を必要とし、装置が大がかりで操作が煩雑となるなどの課題も多かったが、最近、全血吸着方式によりこの問題点を改良したカラムが開発されつつある。

LDL アフェレシス（LDL-A）は、1989年に阿岸らにより⁶⁾、高コレステロール血症を合併した末梢動脈疾患（peripheral arterial disease: PAD）患者での臨床症状の改善に有用と報告されて以来、今まで国内の数多くの施設で行われ、PADに対する有用性が広く認められてきた治療法である。

PADに対する LDL-A の適応は、① Fontaine 分類 II 度以上の症状、②薬物治療により総コレステロール値 220 mg/dl あるいは LDL コレステロール値 140 mg/dl 以下に低下しない高コレステロール血症、③膝窩動脈以下の閉塞や外科的治療が困難な広範な閉塞部位を有し、従来治療では十分な効果を得られない、の3つの項目を満たす場合において、3ヵ月に限って10回を限度として LDL-A 治療を算定できる。しかし、実際には高コレステロール血症を伴わない PAD 患者も多い。特に透析患者では、高コレステロール血症を

合併した PAD 症例は極めて少なく、かつ strong statin (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) が次々と登場したことにより、薬物治療抵抗性の高コレステロール血症はほぼ認められなくなった。高コレステロール血症を有さない PAD 症例でも LDL-A が有効なこと、LDL-A の作用機序が LDL 除去とは別にあることなどから、LDL-A の保険適応については現在見直しをすべき時期に来ているといえる。

4. LDL アフェレシスの現状

現在行われている LDL-A には複数のデバイスがあるが、Liposorber[®] システム (カネカメディクス)、二重膜濾過血漿交換 (DFPP) システム (旭化成クラレメディカル) とともに、1 次膜で血球と血漿を分離したうえで、分離した血漿を LDL 吸着カラムあるいは 2 次膜で処理し、LDL コレステロールを吸着あるいは分子篩い効果で除去するシステムを用いている。Liposorber[®] システムと DFPP の両者で LDL の除去率に差はないとされている。

Liposorber[®] システムを使用した LDL-A で問題となる副作用は血圧低下である。これは、Liposorber[®] のポリアニオン存在下で産生が亢進したブラジキニン (BK) によるが、BK は一般的にはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) と同一の酵素であるキナーゼ II で速やかに代謝分解される。しかし ACE 阻害薬を服用している患者では、キナーゼ II 活性が阻害されるために血中 BK 濃度が上昇し高度の血圧低下を認める。このため Liposorber[®] システムでの LDL-A では ACE 阻害薬服用は禁忌である。血圧低下の原因となる BK の産生亢進は、抗凝固薬をヘパリンからメシル酸ナファモスタットに変更することで防止できる。

5. LDL アフェレシスの作用機序

LDL 吸着 (Liposorber[®]; カネカメディクス) は強い陰性荷電を帯びたデキストラン硫酸を吸着リガンドとし、動脈硬化惹起因子の LDL や Lp(a), VLDL などのリポ蛋白を、アポリポ蛋白 B100 の陽性荷電を介して選択的に吸着・除去する。PAD にたいする LDL 吸着の効果発現の機序は、これら LDL コレステロール低下作用ではない。脂質、凝固因子などの吸着・除去による血液/血漿粘度の改善、赤血球変形能の改善による酸素・栄養運搬の能力の向上、治療中に産生されるブラジキニンの血管拡張作用によるものと報告されている。最近では血管内皮細胞の機能改善による

NO 産生が亢進することが報告され、血管拡張の機序も解明されつつある。われわれは、側副血行路の発達と VEGF (Vascular endothelial growth factor; 血管内皮由来成長因子) が関与することを報告した¹⁾。血清 VEGF 値は健常人で 610 ± 256 pg/ml にたいして、PAD のない HD 患者は 676 ± 302 pg/ml と有意な差はなかったが、PAD を有する HD 患者では 262 ± 171 pg/ml と有意に低値を示した。すなわち、PAD のある患者ではもともと VEGF が低い状態にある可能性が考えられる。われわれは、22 名の Fontaine II 度以上の PAD 患者を対象に週 2 回 LDL-A を 5 週間行い検討した。血漿処理量は 3,000 ml で、LDL-A は血清 VEGF を治療前 262 ± 171 pg/ml から 10 回終了後に 306 ± 164 pg/ml と有意に増加させ、終了 3 ヶ月後もさらに、 441 ± 175 pg/ml と有意な増加をもたらした。さらに、Insulin-like growth factor-I (IGF-I) も治療開始時の治療前値 144 ± 67 ng/ml、10 回終了時の治療前値 91 ± 55 ng/ml が、終了 3 ヶ月後 190 ± 138 ng/ml と増加傾向を示している。IGF-I は NO 産生を介して血流増加を来す蛋白同化作用の強い成長因子である。すなわち、血管側副血行増加、血流増加をもたらす両成長因子が吸着後に何らかの要因で増加したことが虚血肢を改善したと考えられる。血漿フィブリンノーゲンも治療後有意に減少し、終了 3 ヶ月後は前値に復する傾向を示したが、なおも有意に減少していたことも、レオロジーの改善から血行改善に寄与した可能性がある。VEGF の増加が得られない場合もあり、同じ吸着治療による差があることは何らかの、遺伝的素因の差がある可能性があり、興味深い。この点、最近われわれは透析患者の男性においてのみ VEGF の 3'UTR における 936CC-1451CC genotype の差を確認している⁷⁾。

LDL アフェレシスはさらに、最近報告した高感度 CRP や P-selectin 低下作用などで明らかなように、抗炎症効果^{2,4)}が動脈硬化全般の進行を遅らせることも重要な作用と考えられる。動脈硬化の発症・進展は障害内皮細胞での白血球・血小板複合体が関与し、活性化した内皮細胞や血小板表面に P-selectin が出現することが知られているが、LDL-A はこの P-selectin を有意に減少させた。また、これら動脈硬化の重要なバイオマーカーである、CRP が有意に下がったこともこれまでのような血流改善のみならず、末梢動脈での動脈硬化進展を抑えている可能性が示唆される。事実、LDL-A はコレステロール塞栓症による急性腎不

全を改善することが知られているが、腎内に出現したマクロファージの浸潤を抑えて抗炎症効果を発揮している可能性もある。また、酸化LDLやNO（一酸化窒素）がPADの効果に関与することも報告されている⁸⁾。

LDL-Aによる治療効果に関して、間欠性跛行は53%に改善を認めたが、潰瘍の改善は14%にしか認められず、II度ないしIII度など早期からの治療が望ましい。また、歩行距離の改善は終了直後より3ヵ月後の方がより明らかになっている。このことは、VEGFやフィブリノーゲンの変化と一致するので興味深い。これらについては総説を参照されたい³⁾。

6. LDL-Aの問題点と今後

まず装置の簡便化が必要であろう。また、HD中の治療が同時に行えれば都合がよい。全血吸着によって行えば二重膜による血漿分離は不要となりより簡便となる。臨床試験の結果が待たれる。また、効く例と効かない例の違いをさぐる必要がある。LDL-Aによって著効を示す場合がある一方、まったく改善が得られない例が存在する。さらに、治療プロトコルが未だはっきりしない。週1回か2回かなどについての差が明確ではない。また、繰り返した場合の効果の増強はあるかなどについて症例を重ねて検討する必要がある。

文 献

- 1) Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al: LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-1 in patients with ischemic limb. *J Clin Apheresis* **18**: 115-119, 2003
- 2) Kobayashi S, Moriya S, Maesato K, et al: LDL-apheresis improves peripheral artery occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apheresis* **20**: 239-243, 2005
- 3) Kobayashi S: Application of LDL-A in nephrology. *Clin Exp Nephrol* **12**: 9-15, 2008
- 4) Kobayashi S, Oka M, Moriya H, et al: LDL-apheresis reduces P-selectin, CRP and fibrinogen-possible important implications for improving atherosclerosis. *Ther Apher Dial* **10**: 219-223, 2006
- 5) Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, et al: Major lower extremity amputation. *Arch Surg* **139**: 395-399, 2004
- 6) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, et al: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *ASAIO Trans* **35**: 349-351, 1989
- 7) Doi K, Noiri E, Kobayashi S, et al: Functional polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene are associated with development of end-stage renal disease in males. *J Am Soc Nephrol* **17**: 823-830, 2006
- 8) 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* **30**: 1058-1065, 2010

利益相反：あり