

## 総 説

## 糖尿病性浮腫性硬化症

古賀伸彦

新古賀病院

## Diabetic Scleredema

Nobuhiko Koga

Shin-Koga Hospital

**Summary** Diabetic scleredema (DS) is reported to occur in 2.5 to 14% of diabetic patients and is a complication of diabetes mellitus. Most patients with DS have risk factors for DS such as poor control of blood-sugar level, obesity, hyperlipidemia, and deterioration of microcirculation. The pathogenesis of DS is unknown. No effective therapy has been established for DS, although the effect of intravenous injection of PGE<sub>1</sub> on DS has been reported. We used LDL apheresis in combination with cholesterol-lowering drugs and strict diabetic treatment for our patients with diabetes mellitus accompanied with familial hypercholesterolemia. As a result, the ranges of motion in the joints of the shoulders and the upper extremities were improved, and a reduction of dermis thickening and pain relief from the nape of the neck to the upper back and a reduction of acid mucopolysaccharide in the cervical skin tissues and of an accumulation of LDL in the collagen fibers were observed. These findings suggest that LDL apheresis played a role in the improvement of skin lesions in severe DS. We propose that LDL apheresis should be attempted as a new medical treatment for severe DS.

**Key words:** diabetic scleredema, familial hypercholesterolemia, LDL apheresis, histopathology

## 1. はじめに

糖尿病患者には全身性合併症とともに多様な皮膚合併症が見られるが、その中で糖尿病性浮腫性硬化症 (diabetic scleredema: DS) は 1973 年 Krakowski ら<sup>1)</sup>により難治性糖尿病患者に合併した、先行性感染症を伴わない浮腫性硬化症として報告された。一般的臨床症状は項部から上背部、上肢を中心に生じる指圧痕を残さない皮膚の浮腫性板状硬化を示す。病因は糖尿病による結合織代謝障害によると推測されているが不明な点が多い。DS は自然寛解しないことなどから成年性浮腫性硬化症と区別されている。治療法に関してはプロスタグランジン E1 静注<sup>2-4)</sup>、ビタミン E 内服<sup>5-7)</sup>、低周波置針治療<sup>8,9)</sup>などの臨床効果が報告されているが、確立した方法はない。

ここでは、これまで報告されてきた DS に関する知見をまとめ、概説するとともに、最近我々の施設で、家族性高コレステロール血症 (FH) を伴う DS 患者に LDL アフェリシス治療を長期間継続する過程で明らかな改善が得られた症例を経験した。高脂血症を伴う DS 患者への新しい治療法としての LDL アフェリ

シス療法を試みたので提示する。

## 2. DS の発症頻度

松浦ら<sup>10)</sup>は 1994 年時点までに我が国で報告された DS 患者 122 例について臨床解析した結果、DS 発症に性差はなく、初診時年齢は 15 才から 76 才に分布し、40 代、50 代の受診が多いこと、また多くの症例は糖尿病が皮膚硬化に先行し、糖尿病発症から皮膚硬化までの平均期間は約 6 年であったと報告している。

糖尿病患者における DS 発症率は 2.5% から 14% の範囲で報告されている<sup>11-14)</sup>。これまでの報告を見ると Cole ら<sup>11)</sup>は糖尿病患者の 2.5%、宇都宮ら<sup>12)</sup>は 6.4%、坂内ら<sup>13)</sup>は 11%、Sattar ら<sup>14)</sup>は 14% に DS の発症を認めている。このように DS は糖尿病患者の中でかなり高い頻度で発症しているが、痛みを伴って日常生活動作 (activities of daily living: ADL) が著しく制限される重症症例は少ないとされている。しかし、これら重症患者数に関する調査結果はまだ報告されていない。

### 3. 臨床及び病理所見

DS と診断される患者は糖尿病既往歴を有する。従って、尿糖、空腹時・食後血糖、ブドウ糖負荷試験、HbA<sub>1c</sub>、眼底検査から糖代謝異常が検出される。

臨床所見からは、主に上背部、項部、肩の皮膚に浮腫性硬化が認められ、上肢、顔面、頭部、腰部にまで及ぶ症例もある。病変部は常色又は淡紅色を呈する。この浮腫性硬化は圧迫による指圧痕を残さない<sup>1)</sup>。重症例では頭痛、項・背部痛、肩こり、上肢の運動制限等のため患者のADLが著しく障害される場合も見られる。また、先行する感染症はなく、長期間経過しても自然治癒はないことを特徴としている。近年、佐藤<sup>15)</sup>はDSの臨床診断が検者の経験に基づく触診に依存している部分が多いことから、DSの定量的診断法の検討を行っている。項部皮膚を陰性吸引式皮膚弾力測定器を用いて吸引による伸展度を分母に、陰性を解除して皮膚が減退する程度の退縮度を分子として、皮膚弾力性をパーセント表示している。病理所見での特徴は坂内ら<sup>13)</sup>によって示されているように一般に、(1)真皮層が肥厚し、肥厚した真皮層は増生・膨化・変性したコラーゲン線維によって占められ、線維束の走行の乱れが著しい。(2)真皮下層で酸性ムコ多糖がコラーゲン線維束の間に網状に沈着している。

### 4. DS 発症の危険因子

松浦ら<sup>10)</sup>は自験例5例がいずれも糖尿病に肥満を合併していたことから肥満の影響を示唆するとともに、糖尿病のコントロールが不良の場合DS発症を早めることを示唆した。宇都宮ら<sup>12)</sup>はNIDDM患者84例からDS群( $n=12$ )とDSを有さない対照群( $n=72$ )の患者プロフィールを比較している。DS群は対照群に比べ、HbA<sub>1c</sub>、肥満度、網膜症、腎症が有意に高い結果を得ている。これらにより危険因子として糖尿病コントロール不良、肥満、微小循環の悪化が考えられる。

井出ら<sup>16)</sup>が経験したDSの1例では、施設での受診時単純性網膜症と軽度蛋白尿があり、同時に高血圧症、虚血性心疾患、心室性期外収縮及びII b型高脂血症が認められた。入院時血清総コレステロール(TC) 336 mg/dl、トリグリセリド(TG) 214 mg/dl、HDLコレステロール(HDL-C) 31 mg/dl、LDLコレステロール(LDL-C) 262 mg/dlを示した。この高脂血症に対してスタチン系薬剤を使用した。コレス

テロールコントロールは不良状態にあった。清水ら<sup>6)</sup>も、TC 276 mg/dl、TG 856 mg/dlを示す高脂血症合併症例を報告している。DS発症に対する危険因子としての高脂血症合併についてはまだ明確にはなっていない。しかし、肥満がDSの有力な危険因子となっていること、またDSを新しい疾患として提案したKrakowskiら<sup>1)</sup>の報告に示されている2症例がいずれも肥満で高脂血症を合併していたことから、高脂血症をDSの危険因子の一つとして念頭においておくことの重要性が示唆される。後述する自験例の重症DS患者はFHでコレステロール低下薬治療のみではコレステロールコントロールは不可能であった。これまでのDS患者に関する報告を見ると、血清脂質レベルの記載のないケースがあり、高脂血症合併リスクについての関心がまだ乏しいことが伺える。今後、DS発症予防、治療の観点からも糖尿病患者に対して血中脂質レベルの経過を検査し、把握しておく必要がある。

### 5. DS の発症機序

DSの発症機序については不明な点が多く、確立されていない。ここでは現在までの報告から考えられる機序についての概要を示す。糖尿病が微小循環障害を引き起こし、皮膚血行障害、真皮での酸素分圧低下が線維芽細胞の膠原線維、酸性ムコ多糖の産生を促進し、その結果として膠原線維の増生、酸性ムコ多糖の沈着により皮膚肥厚をきたし、DSの発症、増悪を生じさせると推察される<sup>10,13)</sup>。また、DSはインスリン抵抗性のNIDDM患者にしばしば発症する。インスリン刺激により結合織代謝障害あるいは膠原線維合成の増加が報告され<sup>3,17)</sup>、過剰なインスリンの関与も考えられる。糖尿病には微小血管障害による網膜症、神経障害、あるいは腎障害合併症が高率に発症することが知られている<sup>9)</sup>。また、DS治療に血管拡張物質の一つであるプロスタグランジンE<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)が有効であったという報告からも発症の基盤に微小循環障害があることが推察される。

### 6. DS の 治 療

本症の治療法として、PGE<sub>1</sub>静注<sup>2~4)</sup>、ビタミンE内服<sup>5~7)</sup>、低周波置針治療<sup>8,9)</sup>などが報告されているが、治療法はまだ確立されていない。我々は、最近、FHで心筋梗塞既往歴を持つ重症DS患者に糖尿病治療とともにコレステロール低下薬とLDLアフェレシス併用による強力なコレステロール低下治療により自覚症

状の改善，真皮肥厚の低減及び病理組織学的改善を認めた症例を経験した。

ここでは，PGE<sub>1</sub> 静注治療症例と LDL アフェレシス治療を試みた自験症例の治療経過を示す。

### 6.1 PGE<sub>1</sub> 静注治療が有効であった症例<sup>2,3)</sup>

49 才，女性で 9 年前に NIDDM と診断され，7 年前から中間型インスリン 32～40 単位/日の治療を受けていたが，血糖コントロールは不良であった。3 年前より頸部の皮膚肥厚に気付き，次第に肩，背部全体に広がり，疼痛，頸部の可動制限を伴うようになった。皮膚病変が上腕，大腿部にまで広がり，種々の治療にも反応しないため，治療目的で入院となった。

入院時，肥満 (body mass index 27.6 kg/m<sup>2</sup>) で，眼底は増殖性網膜症を呈していた。皮膚は頸部，背部，肩，上下肢近位部に指圧痕を残さない硬い浮腫を認め，頸部可動性は全方向で著明に制限されていた。胸部 CT では背部皮膚の著明な肥厚 (9 mm) を認め，皮膚生検 (上背部，大腿) では真皮で膠原線維の膨化，増生，裂隙形成を認め，真皮は 2～3 倍に肥厚，コロイド鉄染色にて真皮深層の膠原線維間に酸性ムコ多糖の沈着を認めた。

入院後，インスリン強化療法を開始するとともに PGE<sub>1</sub> 80 μg/日の静脈内投与を開始した。2 週間で頸部痛は軽快，皮膚病変は特に下背部と四肢で柔らかく

なった。続いて，PGE<sub>1</sub> 80 μg/日静注と PGE<sub>1</sub> 30 μg/日経口投与を 2 週間ずつ交互に行った。12 週後サーモグラフィーで背部皮膚温が著明に改善していた。しかし CT では皮膚肥厚に変化はなく，フォローアップ皮膚生検でも組織学的に明らかな変化は認められなかった。このときの糖尿病のコントロール状態は HbA<sub>1c</sub> がベースラインの 10.0% から 7.2% に低下し，改善されていた。

### 6.2 LDL アフェレシスを用いた強力なコレステロール低下治療が有効であった症例 (自験例)

糖尿病及びアキレス腱肥厚を有する FH ヘテロ接合体と診断され，糖尿病薬，グリベンクラミド治療を行っていた 42 才の女性患者で項部から上背部にかけて皮膚硬化と腫脹が出現した。グリベンクラミド投与量を 1.25 mg/日から 2.5 mg/日，さらに 3.75 mg/日に増量したが，背部皮膚硬化と腫脹は進行した。46 才からはインスリン治療 (20～40 u/日) に変更した。しかし症状の改善は見られなかった。

50 才時点で，項部から上背部に指圧痕の残らない浮腫性の皮膚硬化を示すこと，また頭痛，項・背部痛，肩こり，上肢の運動制限のため患者の ADL を著しく障害することから重症 DS と診断した<sup>4)</sup>。この患者は FH で既に 39 才のとき急性心筋梗塞を発症していた。50 才時点での TC 250 g/dl，TG 170 mg/dl，HDL-

## Clinical Course – 59 year-old female Heterozygous FH: NIDDM (YS) –

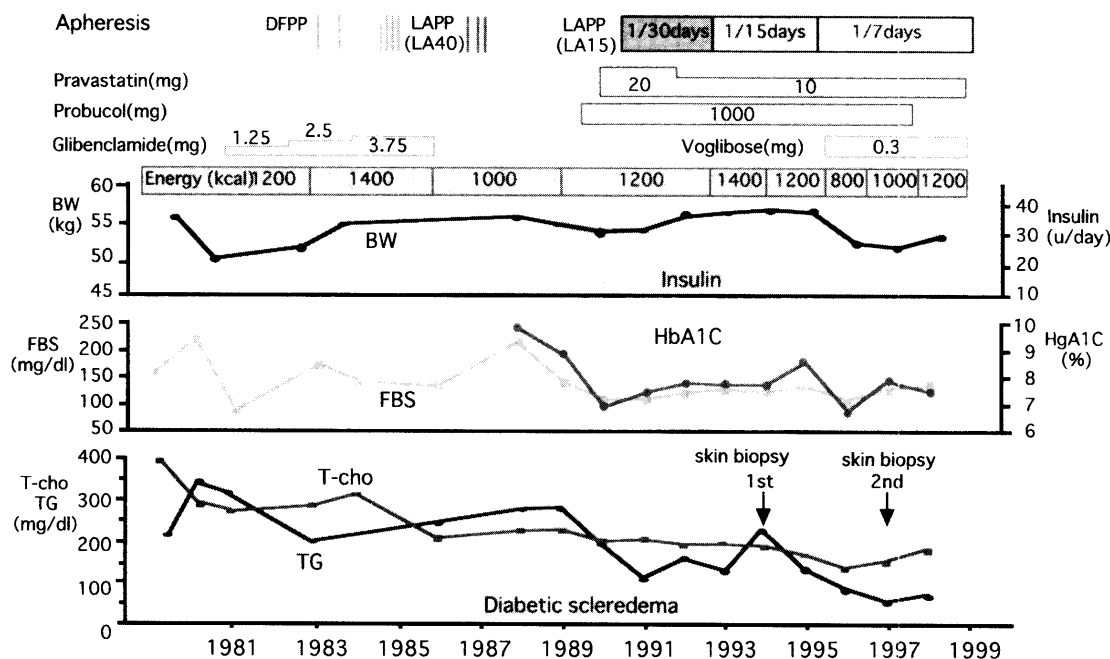


図1 LDL アフェレシス治療の著効した糖尿病性浮腫性硬化症 (DS) 患者の臨床経過

C 34 mg/dl, LDL-C 182 mg/dl で、空腹時血糖値 120 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6.5%, 尿中 CPR 54  $\mu$ g/日であった。インスリン治療を継続するとともに、この時点より積極的なコレステロール低下治療を開始した。プラバスタチン 20 mg/日, プロブコール 1,000 mg/日の併用投与に LDL アフェレシス治療を月に 1 回の頻度で導入した。LDL アフェレシスは LDL 吸着リガンドとしてのデキストラン硫酸を結合させたセルロースビーズを充填したカラムを用いた体外循環 LDL 吸着・除去システムであるリポソールシステム（鐘淵化学製）<sup>18)</sup>を用いた。しかし、DS 症状は悪化したため、52 才より LDL アフェレシスを 2 週に 1 回にし、さらに 55 才からはインスリン投与にボグリボース 0.3 mg/日を追加するとともに、LDL アフェレシスを週に 1 回に変更して 59 才の現在まで治療を継続している（図 1）。

50 才から 59 才までの 9 年間、特に最近の 5 年間の強力なコレステロール低下治療と糖尿病治療により time-averaged concentration<sup>19)</sup>での脂質レベルは、TC 172 mg/dl, TG 105 mg/dl, HDL-C 48 mg/dl, LDL-C 97 mg/dl と TC, LDL-C, TG はそれぞれ 31%, 47%, 38%の低下を示した。また、糖代謝関係データは空腹時血糖値 132 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6.9%, 尿中 CRP 29  $\mu$ g/日であった。

ベースラインとしての LDL アフェレシスを週 1 回に変更前の 55 才時とアフエレシス治療後の 59 才の現時点での自覚的症狀, MRI 像及び頸部皮膚組織像を

比較した。左右肩・上肢関節可動域は屈曲（正常：180 度）75~85 度から 160~165 度, 伸展（正常：50 度）30~40 度から 50 度, 外転（正常：180 度）では 45~50 度から 145~160 度に著明な可動制限の改善が見られた。また、頭痛, 肩こりも軽減し, 皮膚硬化の改善も伴って ADL の著しい改善が得られた。

頸部 4 部位（頸椎の 3~4 部位, 4~5 部位, 5 部位及び第 1 胸椎部位）の MRI 像（図 2）における真皮肥厚平均値は 7.3  $\pm$  0.83 mm から 5.6  $\pm$  0.86 mm に有意（ $p=0.0167$ ）に低減した。この間の皮下脂肪組織には明らかな変化は認められなかった。

LDL アフェレシス週 1 回変更前のベースライン時と強力に LDL アフェレシスを施行した 3 年後の頸部皮膚標本の病理組織学的検査を行った。HE 染色ではベースライン標本で真皮の肥厚が見られ, 真皮内は膠原線維束で占められており, 膠原線維束の肥厚, 走行の乱れもみられた。特に中層から下層にかけては膠原線維束の間隙形成が著明であった。アフエレシス治療後標本では膠原線維束の細小化と間隙形成の減少を認めた（図 3）。コロイド鉄染色では, ベースライン標本で真皮中層から下層にかけて膠原線維束と束の間に陽性物質（酸性ムコ多糖）の強い沈着を認めた。これは浮腫性硬化症の所見に一致していた。一方アフエレシス後の標本では酸性ムコ多糖の沈着は著しく減少していた（図 4）。免疫染色によりアポリポ蛋白 B (LDL) (Binding Site, UK) の染色を行ったところ, ベースライン標本ではコラーゲン線維内への LDL の

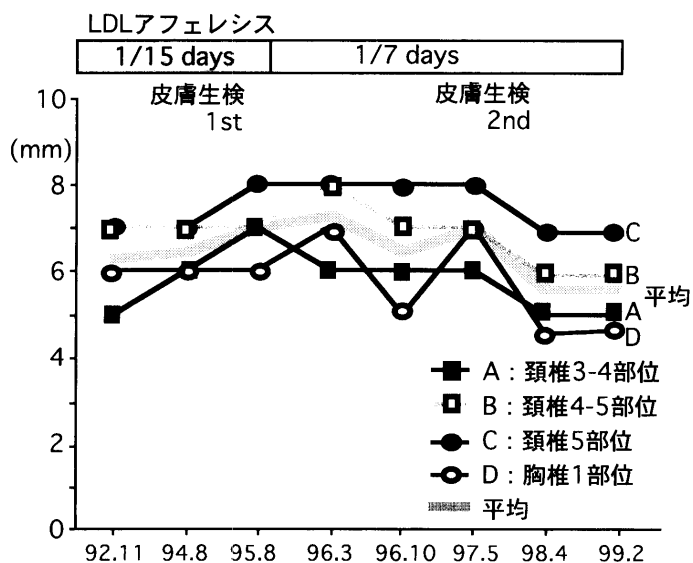
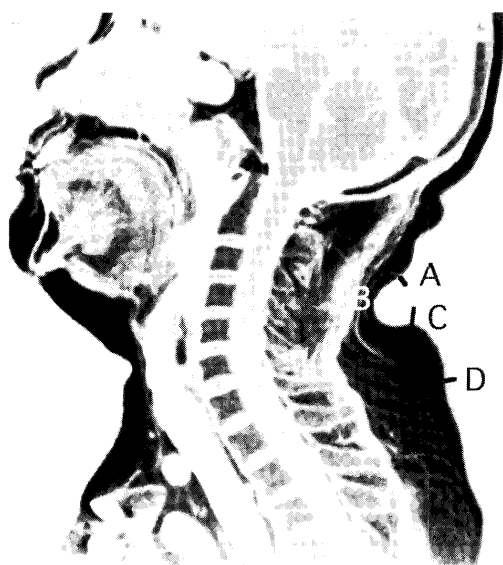


図 2 DS 患者の頸部 MRI 像と真皮肥厚の変化

頸部真皮肥厚測定部位 A: 頸椎 3~4 部位, B: 頸椎 4~5 部位, C: 頸椎 5 位, D: 胸椎 I 部位。

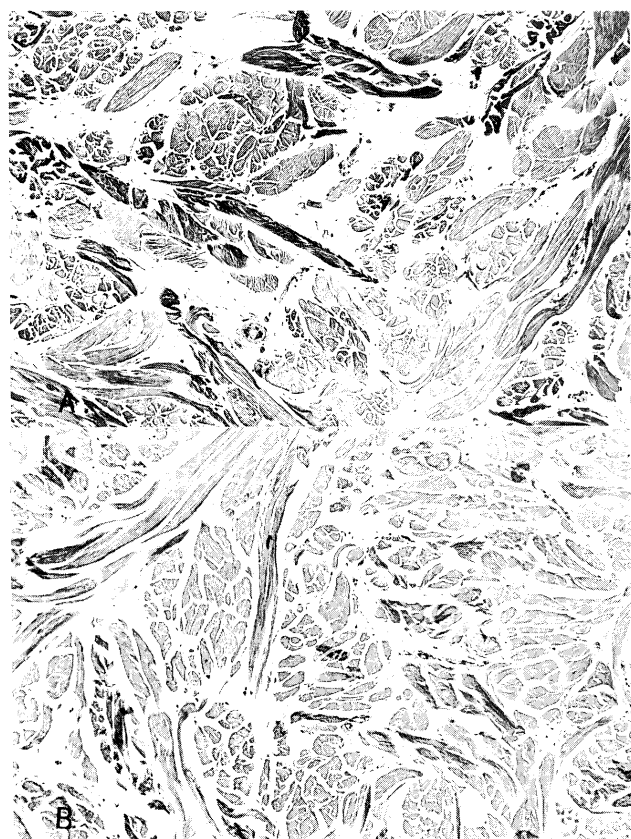


図3 DS患者頸部皮膚標本の病理組織像；HE染色（25倍）  
A：LDLアフェレシス週一回治療開始前。B：LDLアフェレシス強力治療後。A：治療前には膠原線維束の肥厚と間隙形成が著明であった。B：治療後には膠原線維束の細小化と間隙の減少を認めた。

蓄積が認められた。一方アフェレシス後標本ではコラーゲン束内へのLDL蓄積は明らかに減少していた（図5）。なお両標本に酸化LDL及びadvanced glycation endproducts (AGE)は検出されなかった。これらの結果は薬物との併用によるLDLアフェレシス治療が重症DS患者の皮膚病変に有効であったことを示唆している。

LDLアフェレシスと薬物との併用によるLDLアフェレシス療法は高コレステロール血症を有する冠動脈疾患（CHD）再発リスクの高い患者に対する強力なコレステロール低下治療法として、近年日本、ヨーロッパ、アメリカで普及してきており、冠動脈狭窄の改善<sup>20,21</sup>、冠動脈プラークの縮小<sup>22</sup>、冠動脈粥腫の安定化<sup>19</sup>、心筋虚血の改善<sup>23</sup>、心イベントの発症率の低下<sup>24</sup>等の多くの報告がなされている。日本では末梢血管疾患の閉塞性動脈硬化症（ASO）<sup>25,26</sup>、また巣状系球体硬化症（FGS）<sup>27,28</sup>にも使用され、有効性が報告されている。

LDLアフェレシス治療によって得られる有効性の

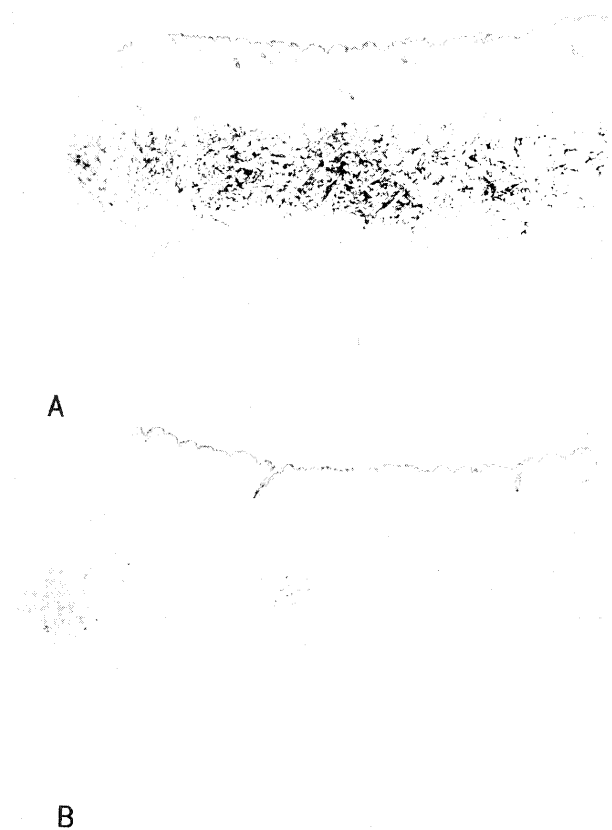


図4 コロイド鉄染色

A：真皮中層から下層にかけて陽性物質（酸性ムコ多糖）の沈着が顕著である。B：治療後には酸性ムコ多糖の沈着が著しく減少した。

機序に関する多くの報告がなされている。その機序は血管に対しては、内皮機能の改善とそれに伴うNO産生亢進による血管拡張・血流改善<sup>29,30</sup>、内皮由来の白血球接着分子の発現抑制<sup>31</sup>がみられ、またブラジキニン産生<sup>32,33</sup>による血管拡張も報告されている。血液に対しては、LDL、リポプロテイン(a) [Lp(a)]<sup>34</sup>、酸化LDL<sup>35</sup>の急激な低下とともに、凝固因子の低下<sup>36</sup>、血液粘度の低下<sup>25,37</sup>、赤血球変形能の改善<sup>25</sup>、末梢血管における血流改善<sup>37,38</sup>が認められている。このようにLDLアフェレシス療法は血中脂質の強力な低下による血管拡張と血液流動性の亢進の両面から明らかな循環改善が得られることが示されている。LDLアフェレシスのこの作用機序から、今回我々が経験した重症DS患者に対するLDLアフェレシスの有効性は皮膚末梢血行改善に基づくと考えられた。

## 7. おわりに

DSは糖尿病患者で血糖コントロール不良、肥満、高脂血症、微小循環悪化等のDS危険因子を有する患者に発症しやすく、臨床所見として上背部、項部、肩

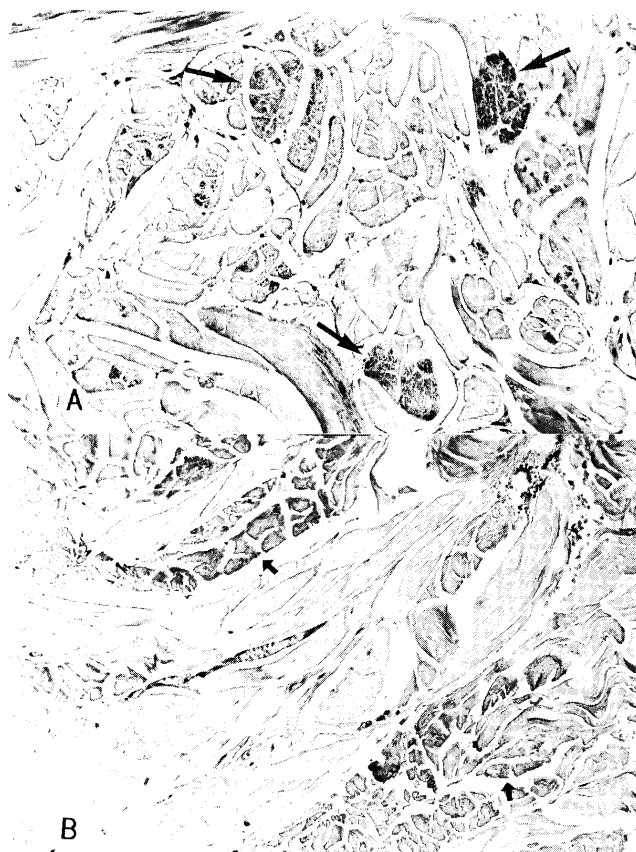


図5 アポリポ蛋白 B (LDL) 染色

A: コラーゲン線維内のアポリポ蛋白 B (LDL) の蓄積がみられる (矢印は強陽性部位)。B: 治療後にはコラーゲン線維内のアポリポ蛋白 B (LDL) の蓄積が明らかに減少した。

の皮膚に浮腫性硬化が認められる。また、DSは糖尿病患者の2.5%から14%に発症すると報告されているが、痛みを伴い、ADLが著しく制限される重症例は少ないとされる。発症メカニズムは不明な点が多く、治療法もPGE<sub>1</sub>、静注等も知られているが、確立はされていない。

我々は最近重症DS患者に対し、体外循環によるLDL除去システムであるLDLアフェレシス長期治療により著明な改善症例を経験した。本症例はFH合併の糖尿病患者であったため厳密な糖尿病治療とともにコレステロール低下薬との併用によるLDLアフェレシス療法を導入した。その結果、肩・上肢の関節可動域の改善とともに項部から上背部真皮肥厚の減少、痛みの軽減が得られ、病理組織学的にも真皮層内の含水性の高い酸性ムコ多糖の減少とコラーゲン繊維内に蓄積したLDLの減少が認められた。LDLアフェレシス治療は、これらのことから重症DSの皮膚病変改善に関与したと考えられた。LDLアフェレシス療法が重症DSに対する新しい治療法として試みられるべ

き方法であることを提案する。

## 文 献

- 1) Krakowski A, Covo J, Berlin C: Diabetic scleredema. *Dermatologica* **146**: 193-198, 1973
- 2) 大草康弘, 杉山悦朗, 田中 信: リポ PGE<sub>1</sub> が有効であった糖尿病性浮腫性硬化症の一例. *薬理と治療* **20**: 4199-4203, 1992
- 3) 椎木智子, 木廣 正, 池田幸雄, 他: 広範な進展をきたした糖尿病性浮腫性硬化症の1例. *Diabetes J* **26**: 164-166, 1998
- 4) Ikeda Y, Suehiro T, Abe T, et al: Severe diabetic scleredema with extension to the extremities and effective treatment using prostaglandin E<sub>1</sub>. *Intern Med* **37**: 861-864, 1998
- 5) 前田尚子, 利谷昭人: 糖尿病性浮腫性硬化症. *西日皮膚* **60**: 459-461, 1998
- 6) 清水享子, 小野寺有子, 菅原 信: Diabetic scleredema. *皮膚病診療* **17**: 469-472, 1995
- 7) Toyota T, Umezu M, Oikawa N, et al: Diabetic scleredema. *Tohoku J Exp Med* **141**: 457-461, 1983
- 8) 南川光義, 村田 実, 水谷 仁, 他: 低周波置針療法が奏効した糖尿病性浮腫性硬化症. *皮膚臨床* **35**: 329-332, 1993
- 9) 山内律子, 森田明理, 辻 卓夫: 糖尿病性浮腫性硬化症に低周波置針療法を行い治療効果を得た1例. *臨皮* **50**: 182-184, 1996
- 10) 松浦恭子, 梅林芳弘, 大塚藤男: 糖尿病性浮腫性硬化症—CT所見および統計的検討—. *皮膚* **37**: 737-740, 1995
- 11) Cole GW, Headley J, Skowsky R: Scleredema diabeticorum: a common and distinct cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **6**: 189-192, 1983
- 12) 宇都宮直子, 三家登喜夫, 松本元作, 他: 糖尿病性浮腫性硬化症の症例. *治療学* **30**: 605-608, 1996
- 13) 坂内千恵子, 佐藤栄子, 川上 康, 他: 糖尿病性浮腫性硬化症に関する臨床的・組織学的研究. *糖尿病* **34**: 895-900, 1991
- 14) Sattar MA, Diab S, Sugathan TN, et al: Scleroedema diabeticorum: A minor but often unrecognized complication of diabetes mellitus. *Diabetic Med* **5**: 465-468, 1988
- 15) 佐藤 博: 糖尿病性浮腫性硬化症における皮膚弾力性の定量的診断. *聖マリアンナ医科大学雑誌* **25**: 427-435, 1997
- 16) 井出 肇, 白峰克彦, 秋田久美, 他: 糖尿病性浮腫性硬化症の1例. *北海道医誌* **74**: 77-82, 1999
- 17) Wilson BE, Newmark JJ: Severe scleredema diabeticorum and insulin resistance. *J Am Board Fam Pract* **8**: 55-57, 1995
- 18) Mabuchi H, Michishita I, Takeda M, et al: A new low density lipoprotein apheresis system using two dextran sulfate cellulose columns in an automated column regenerating unit (LDL continuous apheresis). *Atherosclerosis* **68**: 19-25, 1987
- 19) Koga N, Iwata Y: Pathological and angiographic regression of coronary atherosclerosis by LDL-apheresis in a patient with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* **90**: 9-21, 1991
- 20) Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al: Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial

- hypercholesterolemia: a multicenter study: Atherosclerosis **95**: 1-13, 1992
- 21) Nishimura S, Sekiguchi M, Kano T, et al: Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS). Atherosclerosis **144**: 409-417, 1999
  - 22) Matsuzaki M, Hiramori K, Kitabatake A, et al: Intravascular ultrasound analysis of coronary plaque regression by LDL-apheresis in patients with familial hypercholesterolemia: the LDL-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMRT). Circulation **100** (Suppl): 1-82, 1999
  - 23) Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der Werf T, et al: LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS): Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation **93**: 1826-1835, 1996
  - 24) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol **82**: 1489-1495, 1998
  - 25) 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**: 333-339, 1992
  - 26) 土田博光, 石丸 新, 森島 茂, 他: 下肢閉塞性動脈硬化症に対する LDL 吸着療法. 組織培養工学 **24**: 41-44, 1998
  - 27) 酒井聡一, 宗 正敏, 飯野靖彦, 他: 難治性ネフローゼ症候群に対する LDL 吸着療法の臨床効果-多施設共同研究成績-. 腎と透析 **33**: 321-328, 1992
  - 28) Muso E, Mune M, Fuji Y, et al: Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Intern **56** (Suppl 71): s 122-s 125, 1999
  - 29) Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. Circulation **95**: 76-82, 1997
  - 30) 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 Coagulation and Fibrinolysis **10**: 341-349, 1999
  - 31) Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, et al: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. Circulation **96**: 1381-1385, 1997
  - 32) Koga N, Nagano T, Sato T, et al: Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. ASAIO Journal **39**: M 288-M 291, 1993
  - 33) Kojima S, Ogi M, Yoshitomi Y, et al: Changes in bradykinin and prostaglandins plasma levels during dextran-sulfate low-density-lipoprotein apheresis. Intern J Artificial Organs **20**: 178-183, 1997
  - 34) Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, et al: Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis **100**: 65-74, 1993
  - 35) Inoue I, Kikuchi C, Takahashi K, et al: LDL apheresis reduces the susceptibility of LDL to *in vitro* oxidation in a diabetic patient with hemodialysis treatment. Diabetes Care **19**: 1103-1107, 1996
  - 36) Knisel W, Di Nicuolo A, Pfohl M, et al: Different effects of two methods of low-density lipoprotein apheresis on the coagulation and fibrinolytic systems. J Intern Med **234**: 479-487, 1993
  - 37) Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, et al: Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. Circulation **81**: 610-616, 1990
  - 38) Rubba P, Faccenda F, Di Somma S, et al: Cerebral blood flow velocity and systemic vascular resistance after acute reduction of low-density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. Stroke **24**: 1154-1161, 1993