

6) 難治性高コレステロール血症における LDL 吸着療法

新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部 西 慎一
 山東医院 惠 京仔・小田 瑞恵
 新潟大学医学部第二内科 荒川 正昭

Shinichi NISHI, Kyouko EI, Mizue ODA
 and Masaaki ARAKAWA

*Blood Purification Center,
 Niigata University Hospital
 Santou-lin*

*Department of Medicine II,
 Niigata University School of Medicine*

The treatment of hypercholesterolemia was progressed rapidly with the appearance of new anti-hyperlipidemia agents, simvastatin and pravastatin. These agents certainly decreased serum cholesterol level and ischemic events derived from atherosclerosis of coronary artery. This result has been proved by several clinical mass studies. However, familial hypercholesterolemia (FH) is resistant to statin agents and its prognosis is poor because of ischemic heart disease. Low density lipoprotein (LDL) apheresis is recognized as an effective treatment for lowering serum cholesterol level of FH patients. We studied our own FH treated with LDL apheresis and discussed the clinical effectiveness of LDL apheresis.

Key words: LDL, Familial hypercholesterolemia, Apheresis, Atherosclerosis,
 Coronary artery disease
 LDL, 家族性高コレステロール血症, 吸着療法, 動脈硬化, 冠動脈疾患

はじめに

高脂血症の治療は、スタチン系抗高脂血症薬の登場により飛躍的にコントロールの向上を得た。スタチン系薬剤は、確実に血中総コレステロール (TC) を低下させ、虚血性冠動脈疾患を始めとする動脈硬化病変の発症率を有意に減少させることは、多くの大規模臨床試験で確認されてきた。しかし、難治性高脂血症を示す家族性高

コレステロール血症 (FH) では、スタチン系薬剤も加えた多剤併用療法が行われているが、満足できる TC の低下が得られないことが多い。そのため、LDL 吸着療法が特殊な治療法として適応が認められている。今回、この治療法の有効性について、自験例の結果と最新の報告について紹介する。

LDL 吸着の原理と実際

Reprint requests to: Shinichi NISHI, MD.
 Blood Purification Center,
 Niigata University Hospital 754,
 Asahimachi-dori 1,
 Niigata City, 951-8520, Japan.

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市旭町通1番町754
 新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部

西 慎一

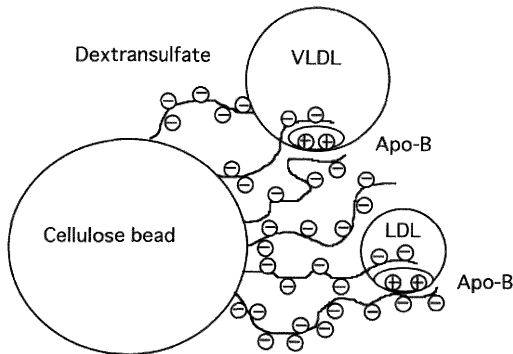


図 1 LDL 吸着の原理

LDL 吸着療法は、血液吸着療法の一つである。一般に、血液吸着療法は、血漿中に存在する病因物質を、吸着剤が充填されているカラム内に血漿を通過させる過程で吸着除去する治療法である。実際には、体外循環法を用いて行われる。すなわち、患者から毎分 100 ml 程度の血流を確保し、血漿分離膜で血液を血球成分と血漿成分に分離する。続いて、分離された血漿成分が吸着剤充填カラムを通過し、病因物質である LDL が吸着される。最後に、LDL 吸着処理後の血漿は血球成分とともに患者に返血されるシステムになっている。

血液吸着療法を、原理から分類すると、化学的結合原理、生物学的原理そして物理学的原理の 3 種類に分けられる。それぞれの原理を利用した代表的な治療法と対象疾患には次のようなものがある。化学的結合原理では、ポリミキシン B を吸着剤としたエンドトキシン吸着が敗血症で、生物学的原理では、DNA を吸着剤として抗 DNA 抗体を除去する抗体吸着療法が SLE で、そして物理学的原理では、活性炭カラムによる薬物吸着が薬物中毒治療で利用されている。

LDL 吸着には、生物学的原理と物理学的原理を利用した方法がある。それぞれ、抗 LDL 抗体、デキストラン硫酸を吸着剤材質としたカラムを用いる。後者の方が一般的に臨床応用されている。抗 LDL 抗体カラムは、抗原抗体結合により LDL の除去をはかる。デキストラン硫酸カラムは、多量の陰性荷電を帯びた高分子デキストラン硫酸鎖がセルロースビーズに付着しており、陽性荷電を帯びているアポリポ蛋白 B (ApoB) を静電結合で吸着する。従って、ApoB を含有する低比重リポ蛋白 (LDL) や超低比重リポ蛋白 (VLDL) が吸着除去される (図 1)。これにより、一回の吸着療法で、

表 1 LDLapheresis 前後の各種血中脂質レベル

脂質	前値	後値	低下率 (%)	中間値
TC (mg/dl)	331.6	88.7	26.8	210.5
LDL-C (mg/dl)	280.3	62.0	22.1	171.2
HDL-C (mg/dl)	34.5	24.0	69.4	29.3
TG (mg/dl)	99.8	17.8	17.8	58.8

血液中のコレステロール (TC) や中性脂肪 (TG) レベルは確実に減少する。

現在、LDL 吸着療法が適応とされている疾患は、(1) 家族性高コレステロール血症 (FH)、(2) 巣状糸球体硬化症 (FGS)、(3) 閉塞性動脈硬化症 (ASO) の 3 疾患である。FH の場合、食事療法と薬物療法にも関わらず、ホモ接合体例では空腹時 TC > 500 mg/dl の場合、ヘテロ接合体では空腹時 TC > 250 mg/dl、かつ黄色腫、負荷心電図あるいは冠動脈造影異常が認められる症例に適応が認められている。FGS に対しては、ネフローゼ状態が持続し、内科的治療により TC ≤ 250 mg/dl にコントロール不可能な症例が適応とされている。ASO では、フォンテン分類 II 度以上で、薬物療法により TC ≤ 220 mg/dl あるいは LDL ≤ 140 mg/dl に達しない、膝窩動脈以下の閉塞または広範な閉塞部位を有する外科的治療困難な症例が適応となっている。

自験例の成績

症例は、32歳男性で、家族性高コレステロール血症と診断されている。角膜輪、扁平黄色腫が膝関節、臀部皮膚などに多数認められる。7年間、2週に1回あるいは週1回の間隔で LDL 吸着療法を受けてきた。一回の吸着療法で処理された血漿量は約 5000 ml である。この7年間の吸着前後の各種脂質の平均減少率を表 1 に示す。LDL 吸着前値と比べて、TC は 26.8%、LDL-C は 22.1%、高比重リポ蛋白 (HDL-C) は 69.4%、TG は 17.8% にまで低下していた。中間値は、TC が 210.5 mg/dl、LDL-C が 171.2 mg/dl、HDL-C が 29.3 mg/dl、TG が 58.8 mg/dl であった (表 1)。教科書的なデータでは、LDL、VLDL は一回の吸着療法により前値の 15~25% に低下し、TC、TG は 25~35% にまで低下すると記載されている¹⁾。

上記の症例は、7年間の LDL 吸着療法を受ける過程で、度々胸痛を自覚していた。LDL 吸着療法開始時、冠動脈造影検査で前下行枝に 53% の狭窄を指摘された。

3年後、胸痛発作が増加してきたため再度冠動脈造影検査を受けたところ、同部の狭窄は61%にまで進行していた。この時点で、患者は経皮的動脈血管拡張術(PTCA)を受けた。その後、LDL吸着療法開始後6年半の時点で、狭窄病変は35%となり、胸痛発作もなく良好な経過をたどっている。

LDL吸着療法により、FHの臨床的症候である角膜輪、扁平黄色腫、移動性筋肉痛などは消失することが知られている。しかし、生命予後に直結する動脈硬化病変の進展を阻止できるか否かについては議論がある。私達が経験した症例においても、LDL吸着療法を受けている間に、冠動脈病変は一度は進行している。これに対して、行っていたLDL吸着の処理量が十分であったか、LDL吸着の回数が十分であったかという反省はあがるが、この症例は、現行の医療保険で認められる範囲では、最大限の吸着療法がなされていたことには違いない。

LDL吸着療法に関する文献的考察

そこで、近年報告されている文献上のLDL吸着療法の成績を検討した。Kroonらは、FHの症例において、シンバスタチン群とシンバスタチン+LDL吸着療法群との間で、冠動脈病変に関するコホート研究を行っている²⁾。この研究の結果では、心電図上のST低下は、治療開始前値に比べ、2年後、5年後において、シンバスタチン群には改善がみられなかったが、シンバスタチン+LDL吸着療法群では有意に改善がみられた。しかし、両群間で、狭心症発作、心筋梗塞発作などの臨床的発症頻度には差がなく、また、冠動脈造影所見についても両群の間に有意差は認められなかった。一方、ThompsonらはFHの症例について、コレステロール+シンバスタチン群とLDL吸着療法+シンバスタチン群の2群間において、冠動脈病変を比較している³⁾。その結果、LDL吸着療法+シンバスタチン群の方が、冠動脈狭窄病変の進行を有意に抑制していたと報告している。

LDL吸着療法が冠動脈病変の進展予防に対して有効に働く機序は、単にTCを始めとする血中脂質の低下によるだけなのかと言う点について、新しい考えが幾つか提唱されている。Sampietroは、LDL吸着療法により、血中の可溶性接着因子であるICAM-1、ELAM-1濃度が低下することを証明した⁴⁾。これらの接着因子は、炎症の場に白血球を誘導し、炎症の進展を促進する。動脈硬化病変の進展過程にもこれらの接着因子が出現することから、ICAM-1、ELAM-1の低下

は、動脈硬化病変の進展阻止に働いていると推測している。また、Tamaiの研究では、LDL吸着療法により末梢血管での一酸化窒素(NO)の産生が増加することが指摘されている⁵⁾。また、Fadulによれば、LDL吸着療法により血液粘稠度が低下することが確かめられており、これも動脈硬化病変に由来する臨床症状の発症率低下に関与していると推測している⁶⁾。

ま と め

LDL吸着療法は、家族性高脂血症の治療の一方法として保険適応が認められている特殊な治療法である。その有効性については、いまだに若干の議論があり、今後とも、臨床における有効性や作用機序について詳細に検討する必要がある。

参 考 文 献

- 1) 北野優里：高脂血症に対するLDL吸着の効果。血液浄化最新の話題1990 値太田和夫、杉野信博、阿岸鉄三編、20~27、日本メディカルセンター、東京、1990。
- 2) Kroon, A.A., Aengevaeren, W.R., van der Werf, T., Uijen, G.J., Reiber, J.H., Brusckhe, A.V. and Stalenhoef, A.F.: LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis, *Circulation*, **93**: 1826~1835. 1996.
- 3) Thompson, G.R., Maher, V.M., Matthews, S., Kitano, Y., Neuwirth, C., Shortt, M.B., Davies, G., Rees, A., Mir, A., and Prescott, R.J.: Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of lowdensity-lipoprotein apheresis [see comments], *Lancet*, **345**: 811~816. 1995.
- 4) Sampietro, T., Tuoni, M., Ferdeghini, M., Ciardi, A., Marraccini, P., Prontera, C., Sassi, G., Taddei, M. and Bionda, A.: Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia, *Circulation*, **96**: 1381~1385. 1997.
- 5) Tamai, O., Matsuoka, H., Itabe, H., Wada, Y., Kohno, K. and Imaizumi, T.: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans [see comments], *Circulation*, **95**: 76~82. 1997.

- 6) Fadul, J.E., Sandhagen, B., Linde, T., Vessby, B., Wikstrom, B. and Danielson, B.G.: Effects of LDL apheresis on blood rheology in two patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, *Blood Purification*, 15: 182~187. 1997.

司会 それではご質問ございませんか。スライドで3つの speculation といいますか、おそらくデータが伴っているんだらうと思いますが、可能性を指摘されましたが、それ以外の要因の可能性はございますか。

西 この LDL アフェレーシスは単純に charge で除去していますので、一般に positive に charge しているものは除去されてしまいます。ですから、血小板因子から出る positive な factor もかなりたくさんありますが、データはないのですが、吸着している可能性は十分あります。

司会 それをどこまでやるかですね。1例目は不十分としてもっと激しくやればよろしいのでしょうか。保険の点数以内という制約はあるのでしょうか。その辺はお考えございますか。

西 保険では、今は一週に一度認められています。一週に一度以上やればもっとコレステロールが下がるかと思いますが、保険の範囲ですとこの程度です。ただ目標値として、前値は必ずしも 200 以下に抑えられません。LDL コレステロールも 130 以下に抑えられない状態です。たとえば、回数を多くして週3回やれば、もっと抑えられるかもしれませんが、コストの問題もありますし、難しいと思います。

司会 あと、何歳から始めるかと言うことですが、20代からやるか、狭心症が出てからやるか、いかがでしょうか。

西 あまり数をこなしていないので分かりませんが、依頼があれば私たちは積極的にやろうと思います。

司会 では時間をいただきまして、中村先生にご質問でございますか。先生、リスクファクターのコントロール、そして、動脈硬化がそのまま progression する、しない、そういう言い方されたのですが、動脈硬化が進んでも安定していれば心筋梗塞は起こりませんよね。狭心症は起こるかもしれませんが。動脈硬化巣が破けて心筋梗塞になるというイベントに対して、リスクファクターのコントロールは意味があるのでしょうか、ないのでしょうか。いかがですか。

中村 ご質問の意図はプラークの安定についてかと思いますが、特に、コレステロールのコントロールという

意味で言えば、5ヶ月くらいでイベントの発症率に差が出てくると言われています。その期間で regression するかというのは根拠がないのですが、プラークを安定化させてやれば、イベントが抑制されるということを考えれば、リスクファクターの抑制で目的は達せられていると考えられます。

司会 内藤先生、コメントございますか。

内藤 プラークの破綻のメカニズムは問題であって、それが、臨床上のリスクファクターにどう結びつくのかというのはこれからの問題かと思えます。石灰化を伴うような、プラークは壊れにくいと考えますし、泡沫細胞が多くて柔らかい状態で破れるというのは、間違いのないだらうと思います。それがなぜ壊れるかというのは、炎症の際のリンパ球やマクロファージ等の相互作用が強く出るというもあるだらうし、あるいは、内皮細胞がより脆弱化するというものもあるかもしれません。さきほど、実験系を示しましたが、コラーゲンゲルの中に、酸化 LDL を入れておいて、単球が入ってきた泡沫細胞になりますが、またそれが出ていくようです。そういうことで regression が活発になりますと、内皮が揺さぶられて柔くなるということもあるかもしれません。

司会 出ていく場合と、出ていかない場合で内皮機能も変わっていることもあるのでしょうか。

内藤 そこまでは検討しておりません。

司会 榎沢先生何かございませんか。

榎沢 IIb/IIIa の抗体でかなり抑えられる、PTCA をやるときに、抗血小板薬を与えるとリスクがなくなるというようなことを言っていましたね、先ほどのどちらが効いているのでしょうか。

司会 どちらかなかなかわからないのですが、山添先生何かありますか。

山添 どなたも動脈硬化になるわけですが、動脈硬化病変を破綻させないように予防するのが内科医の役目ではないかと思うのです。しかし、再狭窄の機序も現段階では分かりませんし、イベントの発生と予測は今後の課題であると言わざるを得ません。

司会 ほかにどなたかございませんでしょうか。ではありがとうございました。今回は、成因からリスクファクター、そのコントロール、冠疾患だけではなく末梢血管、そして、aggressive な LDL アフェレーシスまで非常に幅広い話題を提供していただきました。各演者にお礼を申し上げるとともに、先ほど申し上げたように、このシンポジウムを企画していただいた山添先生にも感謝いたしたいと思います。ありがとうございました。