

## 循環器疾患領域

## バージャー病

アフェレシスの方法	LDL-A			
アフェレシスの目的	末梢循環の改善			
推奨レベル	IC			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	7	1

## 疾患概念

若年男性の喫煙者に好発する四肢の慢性閉塞性動脈疾患である。動脈硬化症と異なり、四肢末梢の中型動脈で分節的に血栓閉塞性の血管全層炎を生じ、虚血症状として間欠性跛行・安静時疼痛や足趾・手指の潰瘍・壊疽を引き起こす。しばしば表在静脈にも血栓性静脈炎（遊走性静脈炎）を生じる。自己免疫応答異常や歯周病菌の関与が指摘されているが、原因は未だ不明である。喫煙との関連が強く、血管攣縮が発症誘因と考えられている。

## 最新の治療状況

受動喫煙の回避を含めた禁煙の厳守、患肢の保温・保護、歩行訓練・運動療法を行う。薬物療法として、血小板薬・抗凝固薬の投与、プロスタグランジン E1 製剤静注などが行われる。重症患者に対して血行再建術が考慮され、交感神経節切除術などを行うこともある。骨髄及び末梢血幹細胞分離・移植による血管新生療法は有効で、閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO) に準じて LDL-A も実施される（両者とも保険未収載）。

## アフェレシスの根拠

当疾患を含む慢性閉塞性動脈疾患に対する LDL-A の有効性は認められているが、当疾患のみを比較・検討した報告はない。作用機序として、血液粘度や血管内皮機能の改善、血管拡張作用、白血球接着因子発現やサイトカイン産生抑制などの抗炎症作用、hepatocyte growth factor (HGF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) などの血管成長因子の産生、側副血行路の増加、酸化ストレス抑制などが確認されている。

## 施行上のポイント

ASO に対する LDL-A に準じる。リボソーパー LA15 を用いた LDL-A を行う際、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬の服用により血圧低下・ショックを来す可能性がある。LDL-A によりフィブリノゲンもある程度除去されるため出血傾向にも注意する。また、DFPP で行うこともある。

## 施行回数・終了のめやす

ASO に対する LDL-A に準じる。週 1~2 回のペースで 10 回を目処に実施する。著明な血圧低下がみられる場合や出血傾向が出現する場合には中止する。

保険適用\* 無

## 文献

- 1) Kim DI, Kim MJ, Joh JH, et al: Angiogenesis facilitated by autologous whole bone marrow stem cell

- transplantation for Buerger's disease. *Stem Cells* 2006 ; **24** : 1194-200
- 2) Boda Z, Udvardy M, Rázsó K, et al : Stem cell therapy : a promising and prospective approach in the treatment of patients with severe Buerger's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 ; **15** : 552-60
  - 3) Heo SH, Park YS, Kang ES, et al : Early results of clinical application of autologous whole bone marrow stem cell transplantation for critical limb ischemia with Buerger's disease. *Sci Rep* 2016 ; **6** : 19690
  - 4) Moriya J, Minamino T, Tateno K, et al : Long-term outcome of therapeutic neovascularization using peripheral blood mononuclear cells for limb ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* 2009 ; **2** : 245-54
  - 5) 山田卓史, 高木正剛, 藤井卓, 他 : 虚血性心疾患および慢性動脈閉塞症の術後 LDL-apheresis 療法の有用性. *人工臓器* 1993 ; **22** : 248-52

## 循環器疾患領域

## カルシフィラキシス

アフェレシスの方法	LDL-A, PE, CF			
アフェレシスの目的	カルシフィラキシスに伴う皮膚潰瘍・疼痛の改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	4

## 疾患概念

慢性透析患者を中心として生じる有痛性多発性皮膚潰瘍を呈するもので、皮膚小動脈の石灰化が主たる病因と考えられるもの。潰瘍周辺に有痛性紫斑を伴うことが多く、難治性である。

## 最新の治療状況

壊死組織の外科的切除や、カルシウム・リン管理、2次性副甲状腺機能亢進症の治療、チオ硫酸ナトリウム投与や高気圧酸素療法などが行われるが、現在まで確立した有効な治療法はない。

## アフェレシスの根拠

カルシフィラキシスに対するアフェレシス治療に関する報告は、現在までに少数の症例報告があるのみである。LDL-A 有効例と無効例がそれぞれ1例、PE 有効例1例、CF 有効例が1例である。

## 施行上の注意点など

リポソームを用いた LDL-A を行う場合には、ブラジキニンの代謝分解を抑制しアフェレシス治療中に血圧低下・ショックを呈する可能性があるため、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬は禁忌である。また、CF は、7日間連続、合計で1か月で18回施行され有効であったとする報告がある。

## 施行回数・終了時期など

現状では保険適用はない。LDL-A は、リポソーム LA15 を用いて週1~2回で1クール合計10~12回、1回あたりの血漿処理量50~60 mL/kg 体重で行う。

保険適用\* 無

## 文 献

- 1) Iwagami M, Mochida Y, Ishioka K, et al : LDL-apheresis dramatically improves generalized calciphylaxis in a patient undergoing hemodialysis. Clin Nephrol 2014 ; 8( 3 ) : 198-202
- 2) Shinozaki Y, Furuichi K, Sagara A, et al : Calciphylaxis induced by warfarin therapy in a patient with anti-phospholipid antibody syndrome associated with systemic lupus erythematosus. CEN Case Rep 2015 ; 4( 2 ) : 169-73
- 3) Cai MM, Smith ER, Brumby C, et al : Fetuin-A-containing calciprotein particle levels can be reduced by dialysis, sodium thiosulphate and plasma exchange. Potential therapeutic implications for calciphylaxis? Nephrology 2013 ; 18(11) : 724-7
- 4) Siami GA, Siami FS : Intensive tandem cryofiltration apheresis and hemodialysis to treat a patient with severe calciphylaxis, cryoglobulinemia, and end-stage renal disease. ASAIO J 1999 ; 45( 3 ) : 229-33

## 循環器疾患領域

## 拡張型心筋症

アフェレシスの方法	① : IAPP, ② : DFPP, ③ : PE			
アフェレシスの目的	心抑制性抗心筋自己抗体の完全除去			
推奨レベル	① : 1B, ② : 1C, ③ : 2B			
カテゴリー	① : II, ② : II, ③ : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	① : 4, ② : 0, ③ : 0	① : 11, ② : 0, ③ : 0	① : 17, ② : 2, ③ : 2	① : 0, ② : 2, ③ : 2

## 疾患概念

重症心不全を来す難病の心筋疾患である。遺伝因子を背景とし、ウイルス感染を契機として生じる自己免疫異常が病因と想定される。9割以上の症例で何らかの自己抗原（ミオシン、 $\beta 1$  受容体、M2 受容体、Na-K-ATPase、トロポニン I など）に対する自己抗体（IgG）が検出される。

## 最新の治療状況

利尿剤（トルバプタン含）、アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme : ACE）阻害薬（もしくはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker : ARB））、 $\beta$  遮断薬、抗アルドステロン薬のほか、ジキタリス、抗凝固療法（直接経口抗凝固剤、ワーファリン）、抗不整脈薬（アミオダロン等）が使用される。非薬物治療として、左室同期不全例や心室頻拍に対する CRT-D 植込術や、補助循環として ventricular assist device（VAD）があるが、心臓移植が最終治療となる。

## アフェレシスの根拠

欧米多施設の無作為化二重盲検試験が進行中である。自己抗体 IgG が、心筋細胞膜上の自己抗原と Fc $\gamma$  受容体 IIa とに同時に接着することにより、陰性変力作用が発揮される。この「心抑制性抗心筋自己抗体」の完全除去が治療機序と想定される。奏効例（同自己抗体の陽性者）は欧米・本邦ともに約 6 割である。自覚症状（NYHA 分類、最大酸素摂取量、運動耐容能）の改善、治療前後の血行動態が改善、1 クール後には血漿 BNP 値も低下する。施行 3 か月後には左室駆出率が改善し、長期予後改善効果も報告されている。治療例は IAPP が最多で、本邦から DFPP や PE（小児例）の報告もある。

## 施行上のポイント

心筋自己抗体（特に「心抑制性抗心筋自己抗体」）が陽性の症例に治療効果が期待される。ACE 阻害薬が心不全治療にとって必須であるが、イムソーバ TR カラムを使用した免疫吸着療法を行う場合には禁忌、治療前に ACE 阻害薬から ARB への切り替えが必要である。本邦では治験、先進医療 B が実施済であるが、保険未承認治療である。

## 施行回数・終了のめやす

通常のアフェレシス手技に準じる。イムソーバ TR による IAPP の場合、1 回の血漿処理量 1.5 L とし、1 クールあたり 3~5 回を実施する。最短 3 月後ごとに、心筋自己抗体が消失するまで同クールを繰り返して実施する。病状再燃時に治療を再開することも可能である。

保険適用\*

無

## 文 献

- 1) Moriguchi T, Koizumi K, Matsuda K, et al : Plasma exchange for the patients with dilated cardiomyopathy in children is safe and effective in improving both cardiac function and daily activities. J Artif Organs 2017 ; **20** : 236-43
- 2) Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al : Immunoadsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety. J Clin Apher 2016 ; **31** : 141-50

## 循環器疾患領域

## 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体

アフェレシスの方法	LDL-A, DFPP, PE			
アフェレシスの目的	LDL コレステロールの除去			
推奨レベル	IC			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	4	16	13

## 疾患概念

主に低比重リポタンパク (low-density lipoprotein : LDL) 受容体及び proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) など, その関連遺伝子変異により生じる疾患であり, 頻度は2~300人に1人とされ遺伝性代謝疾患では最も頻度が多い. 身体所見上はアキレス腱肥厚, 皮膚黄色腫, 若年性角膜輪を特徴とし, 若年で冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患を発症し, 男性で50歳以上の30%, 女性で60歳以上の20%に心筋梗塞を合併すると報告されている.

## 最新の治療状況

スタチンを中心とした薬物療法が行われているが, 目標 LDL に達しない場合はエゼチミブや PCSK9 抗体薬が追加される. それでも不十分である, あるいはこれらの薬剤への認容性がない場合レジジンやプロブコールの追加, LDL-A 導入がなされる. 特に PCSK9 抗体導入によりアフェレシス離脱可能例が増えているが, 離脱症例の長期予後は不明である.

## アフェレシスの根拠

動脈硬化の原因である LDL コレステロールを強力に低下させ, さらにリポタンパク (a) (lipoprotein (a) : Lp (a)), PCSK9 やフィブリノゲンの除去など多方面から動脈硬化進展抑制作用をもつ. 実際アフェレシス導入により冠動脈病変の退縮, 進行の抑制, 導入後の冠動脈疾患発症頻度の低下などが認められている.

## 施行上のポイント

重症の冠動脈疾患を有する症例は薬物治療のみで LDL コレステロール値が管理できない場合は導入する. また薬物療法で LDL 管理が可能なることから, アフェレシス中断された場合において冠動脈疾患増悪の可能性が報告されており, 重症の冠動脈疾患を有し, すでにアフェレシスが導入されている場合, 薬物治療のみで LDL コレステロール値が管理可能となった場合でも LDL-A の併用を継続する. リポソームシステムを用いる場合アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬を服用している場合はブラディキニンによる血圧低下などが起こりうるため, 必ず中止してから開始する.

## 施行回数・終了のめやす

平均 LDL コレステロールが 70 未満となるように, 2~4 週に 1 度の割合で施行する.

## 保険適用\* 有

当該療法の対象となる家族性高コレステロール血症については, 次のいずれかに該当する者のうち, 黄色腫を伴い, 負荷心電図及び血管撮影により冠動脈硬化が明らかな場合であり, 維持療法としての当該療法の実施回

数は週1回を限度として算定する。

- ア 空腹時定常状態の血清 LDL コレステロール値が 370 mg/dL を超えるホモ接合体の者
- イ 薬物療法を行っても血清 LDL コレステロール値が 170 mg/dL 以下に下がらないヘテロ接合体の者

## 文 献

- 1) 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* 1999; **144**(2): 409-17
- 2) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al: Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; **82**(12): 1489-95
- 3) Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, et al: Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. *Am J Cardiol* 1998; **81**(4): 407-11
- 4) Makino H, Tamnaha T, Harada-Shiba M: LDL adsorption. *Hemoperfusion book*, Chapter 15, p. 2364, 2016
- 5) Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al: Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**(2): 220-7
- 6) Richter WO, Donner MG, Höfling B, Schwandt P: Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis on plasma lipoproteins and coronary heart disease in native vessels and coronary bypass in severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1998; **47**(7): 863-8
- 7) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Tsushima M: Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher* 2001; **4**: 221-5
- 8) 高田睦子, 川尻剛照, 山岸正和, 馬淵宏: LDL アフェレーシス (LDL-A) から離脱した家族性高コレステロール血症 (FH) 患者の予後に関する検討. *The Lipid* 2007; **18**(1): 86-90

## 循環器疾患領域

## 家族性高コレステロール血症ホモ接合体

アフェレシスの方法	LDL-A (幼児期: PE)			
アフェレシスの目的	LDL 除去			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	2	26	15

## 疾患概念

遺伝的に低比重リポタンパク (low-density lipoprotein: LDL) 受容体機能が完全にあるいはほとんど失われているため、生下時より高度の LDL 血症が持続、無治療では早発性心血管疾患により若年死する。古典的には LDL 受容体遺伝子変異を 2 つ有するが、apolipoprotein B (APOB) 遺伝子、proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 遺伝子との組合せでも病原性変異が 2 つある場合はホモ接合体の臨床像を呈しうる。

## 最新の治療状況

一般に高 LDL 血症に使用されるスタチン、PCSK9 阻害薬は LDL 受容体機能に依存する治療法であるため、本疾患では無効もしくは効果不十分であり、エゼチミブ、レジン併用の効果も限定的であるため、本疾患では LDL-A が治療の中心である。近年本疾患に適応となるロミタピドが承認され、前述の薬剤より高い LDL 低下効果が得られるが、単独では不十分であり LDL-A に併用する。

## アフェレシスの根拠

動脈硬化の原因物質である LDL を吸着除去することで、生命予後を改善する。LDL-A は LDL 受容体機能に依存しない治療方法であるため、本疾患でも血漿処理量に応じて LDL を低下させることが可能である。また LDL-A は超低比重リポタンパク (very low-density lipoprotein: VLDL)、リポタンパク (a) (lipoprotein (a): Lp(a)) など LDL 以外の動脈硬化惹起性リポタンパク及び PCSK9 を除去し、接着分子発現を抑制する。本疾患は稀少疾患で予後不良であるため、早期から有効な治療とされてきたアフェレシスのランダム無作為化試験はないが、LDL-A は血管造影検査、超音波検査、CT 検査などで動脈硬化症改善作用が報告され、心血管イベントを抑制する報告がされている。

## 施行上のポイント

既に心血管疾患を有する症例では血行動態に留意する。アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬は禁忌であり、治療に先立ち中止する。吸着カラム使用が難しい幼児期では血漿交換による治療を考慮する。

## 施行回数・終了のめやす

原則として LDL-A を中心とする維持療法の継続が必要である。保険診療ではアフェレシスは週 1 回まで算定可能である。

## 保険適用\* 有

当治療法の対象となる家族性高コレステロール血症については、次のいずれかに該当する者のうち、黄色腫を



伴い、負荷心電図及び血管撮影により冠状動脈硬化が明らかな場合であり、維持療法としての当該療法の実施回数は週1回を限度として算定する。

ア 空腹時定常状態の血清 LDL コレステロール値が 370 mg/dL を超えるホモ接合体の者

イ 薬物療法を行っても血清 LDL コレステロール値が 170 mg/dL 以下に下がらないヘテロ接合体の者

## 文 献

- 1) Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, et al : Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *Eur Heart J* 2018 ; **39**(14) : 1162-8
- 2) Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al : Efficacy of rosuvastatin in children with homozygous familial hypercholesterolemia and association with underlying genetic mutations. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; **70**( 9 ) : 1162-70
- 3) Bláha V, Bláha M, Lánská M, et al : Lipoprotein apheresis in the treatment of dyslipidaemia-the Czech Republic experience. *Physiol Res* 2017 ; **66**(Supp 1) : S91-100
- 4) Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R, et al : Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis* 2017 ; **257** : 130-7
- 5) Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, et al : Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017 ; **24**( 4 ) : 402-11
- 6) Wang A, Richhariya A, Gandra SR, et al : Systematic review of low-density lipoprotein cholesterol apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2016 ; **5**( 7 ) : pii : e003294
- 7) Coker M, Ucar SK, Simsek DG, et al : Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2009 ; **13**( 2 ) : 121-8
- 8) Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, et al : Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008 ; **102**( 9 ) : 1199-204

## 循環器疾患領域

## 高 Lp(a) 血症

アフェレシスの方法	LDL-A, DFPP, PE			
アフェレシスの目的	Lp(a)の除去			
推奨レベル	IC			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	6	6	7

## 疾患概念

リポタンパク質(a) (Lp(a)) は、リポタンパク質の1種であり、タンパク質部分はアポリポタンパク質 B とアポリポタンパク質(a)がSS結合したものである。高 Lp(a) 血症は、血液中に Lp(a) が多く存在する状態であり、遺伝的にその濃度が決められている。構造的にプラスミノーゲンの類似が指摘されており、直接あるいは凝固・線溶系を介して動脈硬化の発症、進展に深く関わっていることが報告されている。また、高 Lp(a) 血症が独立した動脈硬化のリスクであることは、多くの疫学データにより示されている。しかしながら、Lp(a) を効果的に低下させる薬剤は、今のところない。

## 最新の治療状況

Lp(a) は動脈硬化のリスクであり、動脈硬化性心血管疾患を有し、特に高値を示す例に対して治療を行うべきであるが、現在のところ LDL-A 以外に有効な方法はない。最近上市された proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 阻害剤は、Lp(a) を低下させる作用をもつが、LDL-A の効果には遠く及ばない。しかしながら、高 Lp(a) 血症は、現在のところ、日本においては LDL-A の適応にはなっていない。

## アフェレシスの根拠

Lp(a) は、動脈硬化の発症、進展に大きく関わるため、除去することで動脈硬化進行の予防ができると考えられてきた。実際、Lp(a) は内部にアポリポタンパク質 B を有すること、その大きさが VLDL と LDL の中間であることから、LDL-A や DFPP によっても除去される。これまでに高 Lp(a) 血症を対象とした LDL-A 治療の効果を調べた臨床試験が行われ、心血管イベントに効果が期待できるデータが得られている。

## 施行上のポイント

リポソームシステムを用いる場合、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬との併用は禁忌である。ACE 阻害薬を服用している場合は血中ブラディキニン値が高値となり、血圧低下、ショックなどを引き起こすため、注意が必要である。

## 施行回数・終了のめやす

2週間に1回～3週間に1回程度

保険適用\* 無

## 文 献

- 1) Seidel D: The HELP-system in the treatment of severe hypercholesterolaemia: acute and long-term experience. *Adv Exp Me Biol* 1991; **285**: 155-9
- 2) Pokrovsky SN, Sussekov AV, Afanasieva OI, et al: Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp (a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem Phys Lipids* 1994; **67-68**: 323-30
- 3) Yamaguchi H, Lee YJ, Daida H, et al: Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART). *Chem Phys Lipids* 1994; **67-68**: 399-403
- 4) Daida H, Lee YJ, Yokoi H, et al: Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty by reducing lipoprotein (a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994; **73**: 1037-40
- 5) Ullrich H, Lackner K, Schmitz G: Lipoprotein (a)-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. *Transfus Sci* 1996; **17**: 511-7
- 6) Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al, Group of Clinical I: Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein (a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; **6**: 229-39
- 7) Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al, ProLiFe Study G: Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein (a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; **128**: 2567-76
- 8) Rosada A, Kassner U, Vogt A, et al: Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein (a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs* 2014; **38**: 135-41
- 9) Khan TZ, Pottle A, Pennell DJ, Barbir MS: The expanding role of lipoprotein apheresis in the treatment of raised lipoprotein (a) in ischaemic heart disease and refractory angina. *Global Cardiology Science & Practice* 2014; **2014**: 3-12

## 循環器疾患領域

## 閉塞性動脈硬化症

アフェレシスの方法	LDL-A			
アフェレシスの目的	血流改善(微小循環改善)によるしびれ・冷感・間歇性跛行の改善や潰瘍治癒促進			
推奨レベル	IC			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	8	0

## 疾患概念

大動脈から分岐する主幹動脈の慢性の動脈硬化性狭窄あるいは閉塞に起因する、筋及び皮膚の虚血状態をいう。多くは下肢動脈に起こる。軽症では冷感、間歇性跛行症状、重症では下肢の潰瘍・壊死が起こり下肢切断が必要となる場合もある。危険因子は高齢、喫煙、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、腎不全である。

## 最新の治療状況

食生活改善、禁煙・運動など生活習慣改善、糖尿病・脂質異常症・高血圧症のコントロール、抗血小板薬や末梢血管拡張薬による薬物療法のほか、重症の場合には血管内治療や血管バイパス術が必要となる。保険適用を満たす場合 LDL-A も行われる。

## アフェレシスの根拠

LDL-A は、ケースシリーズ研究で下肢の冷感・だるさなど症状の改善、間歇跛行の改善、潰瘍縮小効果があり、有効性が示されている。作用機序は、血液粘度や血管内皮機能の改善、血管拡張作用、白血球接着因子発現やサイトカイン産生抑制などの抗炎症作用、hepatocyte growth factor (HGF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) など血管成長因子の産生、側副血行路の増加、酸化ストレス抑制など多岐にわたる。

## 施行上のポイント

血漿分離後の LDL 吸着カラムにはデキストラン硫酸をリガンドとして固着したリポソーム LA15 を用いて LDL-A を行う。アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬はブラジキニンの代謝分解を抑制し、LDL-A 施行中に血圧低下・ショックを来す可能性があるため禁忌である。LDL-A によりフィブリノゲンもある程度除去されるため、出血傾向にも注意する。DFPP で行うこともある。

## 施行回数・終了のめやす

閉塞性動脈硬化症での LDL-A の実施回数は、一連につき 3 月間に限って 10 回を限度として保険が適用される。外来治療でも可能である。週 1~2 回のペースで行う。著明な血圧低下がみられる場合や、出血傾向が出現する際には中止する。

## 保険適用\* 有

当該療法の対象となる閉塞性動脈硬化症については、次のいずれにも該当する者に限り、当該療法の実施回数は、一連につき 3 月間に限って 10 回を限度として算定する。

ア フォンテイン分類 II 度以上の症状を呈する者

イ 薬物療法で血中総コレステロール値 220 mg/dL または LDL コレステロール値 140 mg/dL 以下に下がらな

い高コレステロール血症の者

ウ 膝窩動脈以下の閉塞または広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない者

## 文 献

- 1) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, et al: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *ASAIO Trans* 1989; **35**: 349-51
- 2) Mii S, Mori A, Sakata H, et al: LDL apheresis for arteriosclerosis obliterans with occluded bypass graft: change in prostacyclin and effect on ischemic symptoms. *Angiology* 1998; **49**: 175-80
- 3) Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al: LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-1 in patients with ischemic limb. *J Clin Apher* 2003; **18**: 115-9
- 4) Kobayashi S, Moriya H, Maesato K, et al: LDL-apheresis improves peripheral arterial occlusive disease with an implication for anti-inflammatory effects. *J Clin Apher* 2005; **20**: 239-43
- 5) 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* 2006; **10**: 219-23
- 6) 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* 2009; **24**: 3818-25
- 7) Tamura K, Tsurumi-Ikeya Y, Wakui H, et al: Therapeutic potential of low-density lipoprotein apheresis in the management of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2013; **17**: 185-92
- 8) Ohtake T, Mochida Y, Matsumi J, et al: Beneficial effect of endovascular therapy and low-density lipoprotein apheresis combined treatment in hemodialysis patients with critical limb ischemia due to below-knee arterial lesions. *Ther Apher Dial* 2016; **20**: 661-7