

透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に 対するアフレスシス治療

佐藤元美*¹ 天野 泉*²

*1 社会保険中京病院 腎・透析科 *2 天理よろづ相談所病院 腎透析科・血液浄化センター

key words : 閉塞性動脈硬化症, LDL アフレスシス, 微小循環障害, 血管内皮機能

要 旨

低比重リポタンパク (low-density lipoprotein; LDL) アフレスシス (LDLA) は閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans; ASO) に対する治療法の一つであり, 末梢循環改善, 跛行距離延長などの臨床効果が明らかとなっている。近年, 高齢化や長期透析患者の増加などにより血清総コレステロールや LDL コレステロールが正常値を示す ASO 例が増加してきた。高脂血症を有さない ASO 合併透析例に対する LDLA の治療成績や有用性もいくつか報告され, LDL コレステロール大量除去以外の作用機序が推察されている。われわれは, バイパス手術などの手術適応に乏しい ASO を有する維持透析患者 96 例に LDLA を施行した。初回 1 クール終了時の臨床評価において, 人工炭酸泉療法などとの併用により 78 例 (81%) に ASO 症状・所見の改善を認めた。足背部経皮酸素分圧 (TcPO₂) 測定を実施し得た 38 例 (間欠性跛行・HD 時疼痛 18 例, 安静時疼痛 5 例, 潰瘍・壊死 15 例) では, TcPO₂ の全平均値が LDLA 施行後に有意に上昇し (34.0±16.9 versus 46.3±18.3 mmHg, p<0.001), 微小循環障害の明らかな改善が認められた。高脂血症を認めない ASO 合併透析患者における LDLA の臨床効果は, 血管内皮機能 (血管拡張反応) の改善により発揮される可能性がある。

ASO を有する透析患者においては, 高脂血症の有

無に関わらず, 間欠性跛行以上の症状を有し多発的・多領域に渡って動脈狭窄・閉塞所見を呈する例などに LDLA の適応があると思われる。

はじめに

閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans; ASO) は, 近年急増してきた重大な透析合併症の一つである¹⁾。しかし, ASO 合併透析患者を対象とした日本での大規模研究はなく有用な治療指針も存在しない。そのため, 透析患者における動脈硬化症の発症・進展機序の解明と, その特異性をふまえた ASO 診断・治療体系の確立が急務となっている。

今回, 透析患者の持つ特殊な病態と ASO との関連を考察し, ASO の一つの治療法である低比重リポタンパク (low-density lipoprotein; LDL) アフレスシス (LDLA) の有用性を検討した。さらに, いくつかの知見, 成績をふまえて ASO 合併透析患者に対する LDLA の適応基準を考察した。

1 透析患者での微小循環障害の存在

酸化的ストレスが増加する病態などにより血管内皮が傷害されると, 血管トーンの変化, 血管構造の破綻から動脈硬化へと進展する。透析患者では, 活性酸素の絶対的産生亢進および抗酸化能の相対的低下により酸化的ストレス亢進状態に陥りやすい²⁾。腎不全・透析療法に伴う活性酸素産生と酸化物質の蓄積, 有用

な抗酸化物質の慢性的欠乏などが誘因となる。活性酸素は、血管内皮細胞で産生された一酸化窒素（NO）を超短時間で不活化し血管拡張を直接的に阻害することが知られている。近年、血液透析（HD）導入以前よりすでに内皮依存性血管拡張反応および非依存性血管拡張反応の双方が低下していることが示され、慢性腎不全状態での血管内皮由来 NO の生体的有効性の低下、NO に対する血管反応性の低下などが指摘された³⁾。

透析患者では、原疾病や腎不全、透析療法などに由来する慢性炎症、酸化的ストレス、血管内皮傷害（“慢性ストレス”）が相互に関連・作用しながら微小循環障害を惹起すると推測される⁴⁾。われわれは、足背部経皮酸素分圧（TcPO₂）測定によって維持 HD 患者での微小循環障害の程度を客観的に評価した⁵⁾。明らかな ASO を有さない患者においても、約 70% に皮膚微小循環障害を認めた。さらに、抗酸化ビタミンであるビタミン C・ビタミン E を併用投与すると、TcPO₂ 値は比較的短期間に有意に増加し、脂質過酸化レベルと負の相関関係を示した。以上の結果より、HD 患者の微小循環障害には酸化的ストレスが関与しており、しかも、ASO 症状のない早期の段階では可逆的であることが示唆された。

HD 中の血液-膜間相互作用により、補体・凝固系の活性化と同時に白血球や血小板の活性化も起こり、血小板-好中球凝集形成、活性化好中球からの活性酸素産生の増加などが認められる⁶⁾。単回の HD 開始早期に起こるこれらの現象は、血管内皮傷害を惹起し、さらに、NO との相互作用などを介して血管機能を障害する可能性がある。すなわち、透析膜生体適合性は、HD 患者の慢性的な血管内皮傷害や微小循環障害に影響する大きな要因の一つと思われる⁷⁾。

2 透析患者における ASO の特徴

透析患者の動脈硬化症の特徴は、粥状動脈硬化とメッケルグ型中膜石灰化硬化の共存および高度・広範囲な病変部の進展にある。実際、57 例の ASO 合併透析患者に対して施行した血管造影において、約 75% の例で患肢総腸骨動脈領域から膝下動脈領域に及ぶ多発的な狭窄・閉塞病変を認めた。また、間欠性跛行例の約 20% において、患肢動脈の複数の領域に多発病変を認め、さらに、冷感・しびれのみのも症例でも動脈

硬化は顕著であった⁸⁾。

臨床症状の程度や糖尿病の有無に関わらず多発的かつ広範囲な動脈硬化性病変が認められることは、透析患者における ASO の一つの特徴である。また、狭窄・閉塞病変が多領域に認められるほど左室駆出率は明らかに低下し、全身への動脈硬化の進展を反映しているものと思われた⁸⁾。長期・高齢・糖尿病透析患者の増加などを背景にして、潜在的な ASO を有する例や、長期透析合併症などにより活動性が低下し間欠性跛行などの明らかな症状を呈さずに極度に所見が進行している例も多くなっている。これらの事実は、ASO 合併透析患者の予後に大きく関与しているものと思われる。

3 ASO に対する LDL アフェレシスの治療効果と作用機序

血中の過剰な LDL を一挙に大量に除去することにより、組織からの蓄積したコレステロールの引き抜きを促進し動脈硬化病変の進行を抑制する目的で LDLA が開発された。当初は血漿交換が LDLA として施行されたが、その後、二重膜濾過法（double filtration plasmapheresis; DFPP）、デキストラン硫酸 LDL 吸着法（dextran sulfate adsorption LDL apheresis; DSAL）、ヘパリン体外 LDL 沈澱法などが登場し成果をあげてきた⁴⁾。それぞれ長所・短所があるが、LDL の除去効率などに大きな相違は見られない。

DSAL は日本国内で広く普及している LDLA であるが、最近、分離血漿を加温・再循環させることにより除去効率を高めた DFPP（DF サーモ法）なども開発されている。当初、家族性高コレステロール血症の虚血性心疾患例、ステロイド治療抵抗性のネフローゼ症候群を呈する巣状糸球体硬化症例が LDLA の適応であった。その後、薬剤治療抵抗性の高コレステロール血症を有しフォンテイン II 度（間欠性跛行）以上で手術適応のない ASO 症例に対して LDLA が臨床応用され、その有用性が報告された^{9, 10)}。

土田ら¹¹⁾は、近赤外分光法を用いてトレッドミル負荷時の下肢筋肉血流の変化を観察し、70% の ASO 症例で LDLA を 1 クール施行後に血流改善を確認した。しかし、血管造影上で判断可能な狭窄の改善は認めなかったと報告している。一方、重松ら¹²⁾は、トレッドミル運動負荷検査で 3 例中 2 例に最大歩行距離が延長し、また、1 例で側副血行路の著明な発達を観察して

表1 ASO に対する LDL アフェレシスの効果と作用機序

1. 速効的～早期効果：微小循環改善作用
 - 血液レオロジーの改善：血液・血漿粘度の低下，赤血球変形能の改善
 - 凝固系因子の低下：フィブリノーゲン，リポプロテイン (a) などの除去
 - 血管拡張物質産生の増加：ブラジキニン，一酸化窒素，PGE₂，PGI₂ の産生
 - 血管内皮機能の改善：酸化 LDL 除去による一酸化窒素産生の増加
 - 免疫調節・抗炎症作用：白血球の接着分子発現・活性化の抑制，CRP の除去，サイトカイン産生・活性化の抑制
 - LDL 易酸化性の改善，small-dense LDL の除去
2. 反復治療による維持的効果：抗動脈硬化作用
 - 動脈硬化病変の発症・進展抑制，狭窄病変の退縮
 - 側副血行路の発達

いる。

ASO 症例に LDLA を行った際，開始時からの速効的な効果として微小循環改善作用が観察される^{10, 12)}。血中 LDL 濃度の急激な低下やフィブリノーゲン除去により，血液・血漿粘度低下，赤血球変形能改善に基づく血液レオロジーの改善をもたらす，速効的に微小循環を改善することが示された。また，DSAL 開始直後より，テキストラン硫酸の陰性荷電による血液凝固内因系の活性化からブラジキニン産生が増加し，血管拡張作用を持つブラジキニンが速効的な効果をもたらすことが明らかとなった。しかし，アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服用している患者では，産生されたブラジキニンが不活性化されず開始早期に高頻度にショックを引き起こすため，2～4 週間以上の休薬かほかの LDLA が必要となる。高脂血症のみられない ASO 患者において，LDLA により血管内皮細胞からプロスタグランジン I₂ 産生が誘導され虚血症状を改善する可能性も示された¹³⁾。

動脈硬化の病態に深く関与する酸化 LDL の除去のほか，リポプロテイン (a) や易酸化性で動脈硬化促進的に働く small, dense LDL などが DSAL により吸着除去されることも報告されている。最近，高コレステロール血症患者において，酸化 LDL を急激に低下させることにより単回の LDLA でも血管内皮機能が改善し，それに伴う NO 産生の増加によって血管拡張反応が改善することが明らかとなった¹⁴⁾。

ASO に対する LDLA の臨床効果は，実際にはいくつかの作用機序が組み合わさったものと推察される

(表 1)⁴⁾。

4 ASO 合併透析患者に対する LDL アフェレシスの効果

吉矢ら¹⁵⁾は，足跛に潰瘍・壊死を有する 9 例の HD 患者に LDLA の一つである DSAL を 1 クール施行し臨床効果を観察した。高脂血症を呈していたのは 1 例のみであったが，3 例で潰瘍の治癒を認め，脂質レベルの改善度においても無効例との間に有意差を認めなかった。

また，平松ら¹⁶⁾は，糖尿病性腎症を原疾患とする ASO 合併 HD 患者 57 例に DSAL を施行し，終了 3 カ月後での歩行距離延長など臨床症状改善の有無で 2 群に分けて血液検査や理学的検査の比較・検討を行った。高脂血症合併例は 39 例であり，有効例ではむしろ総コレステロールが低値（正常値）傾向であった。DSAL により血中の肝細胞増殖因子，ブラジキニン，NO が増加し，特に有効例で NO 増加率が大きかったと報告している。

ASO 合併透析患者での LDLA による除去・低下因子に関しては，脂質や酸化 LDL，リポプロテイン (a) 以外に CRP，インターロイキン-6，イソプラスタン，ホモシステイン，エンドセリンなどが報告され，ASO 病態との関連が考察されている^{16, 17)}。

われわれは，バイパス手術などの手術適応に乏しい ASO を有する維持透析患者 96 例に LDLA (DSAL, DF サーモ法) を施行した (表 2)。64 例 (67%) が安静時疼痛・潰瘍・壊死を有する重症例であり，44 例 (46%) で心血管系合併症を，20 例 (21%) で脳血管系合併症を有していた。副甲状腺ホルモン低値例が 61 例 (70%) と高率に認められ，血管石灰化との関連が示唆された。

初回 1 クール終了時の臨床評価において，経皮的血管形成術 (PTA)，人工炭酸泉療法などとの併用により 78 例 (81%) に ASO 症状・所見の改善を認めた (表 3)。

DSAL 施行例においては，開始 15 分頃より下肢の温暖化，TcPO₂ の急激な上昇を認め，微小循環障害の改善は速効的であった。患肢足背部 TcPO₂ 測定を実施した 38 例 (間欠性跛行・HD 時疼痛 18 例，安静時疼痛 5 例，潰瘍・壊死 15 例) では，TcPO₂ の全平均値が LDLA 施行後に有意に上昇した (34.0±16.9

表2 LDL アフェレシスを施行した ASO 合併透析症例（原疾患別）

	慢性糸球体腎炎・他	糖尿病性腎症	合計
男性：女性	26：8	39：23	65：31
平均年齢（歳）	66±10	61±8	63±9
平均透析期間（月）	135±97	57±47	84±78
臨床症状			
間欠性跛行，透析時疼痛	20	12	32
安静時疼痛，潰瘍・壊死	14（感染 5）	50（感染 21）	64（感染 26）
合併症			
透析アミロイドーシス	14（41%）	14（23%）	28（29%）
二次性副甲状腺機能亢進症	6/32（19%）	6/55（11%）	12/87（14%）
副甲状腺機能低下症	21/32（66%）	40/55（73%）	61/87（70%）
心血管系疾患	16（47%）	28（45%）	44（46%）
脳血管系疾患	2（6%）	18（29%）	20（21%）

表3 LDL アフェレシスの臨床効果（総合効果）

効果	例（%）	併用療法				LDLA 施行前	
		PTA	CBT	OHP	移植	バイパス	Amp
著効	21（21.9）	11	13		1		1
有効	57（59.4）	9	20		2	4	6
不変	5（5.2）	3	3	1	1		2
増悪	8（8.3）	3	2	1		1	1
不明	5（5.2）		2	1			1
合計	96	26	40	3	4	5	11

1クール目（LDLA 5回以上施行）終了時に評価

PTA：経皮的血管形成術，CBT：人工炭素泉療法，OHP：高気圧酸素療法

移植：末梢血幹細胞移植，Amp：下肢・足趾切断

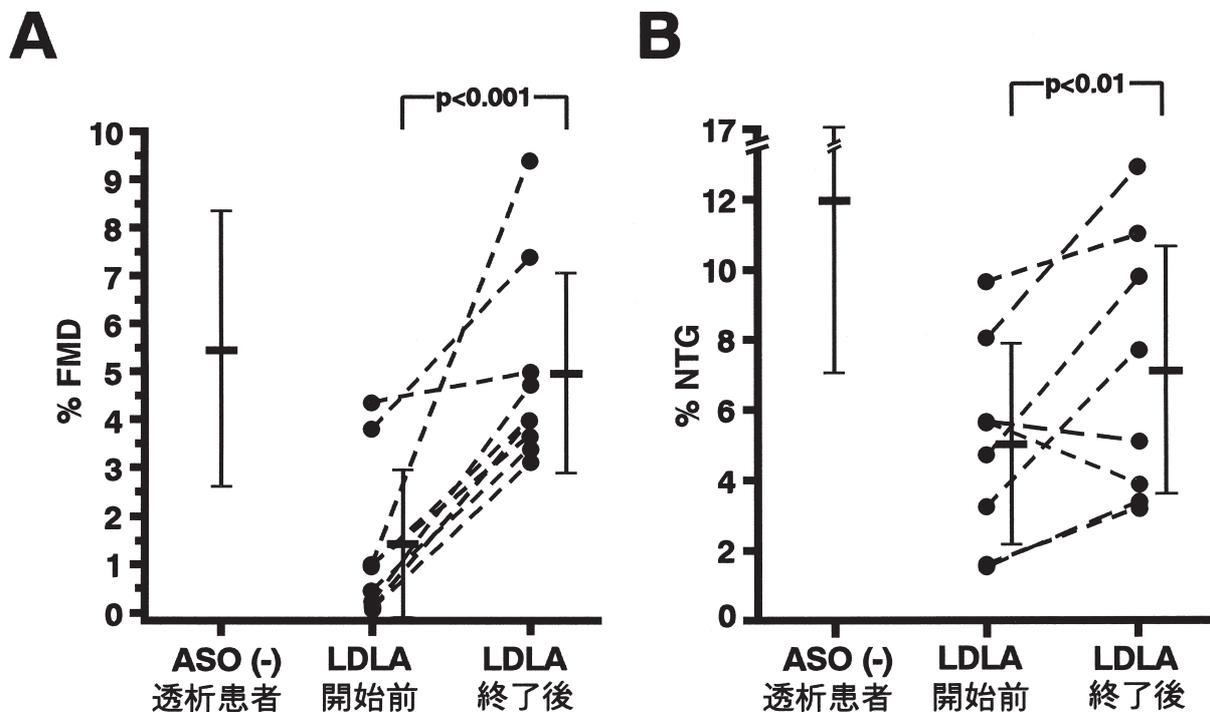


図1 血管反応性の変化

上腕動脈の内径変化率を超音波検査により解析し，LDL アフェレシス施行前後で比較した。A：虚血後の内皮依存性血管拡張反応（% FMD）。B：ニトログリセリン投与後の非依存性血管拡張反応（% NTG）。（文献8より許諾を得て引用）

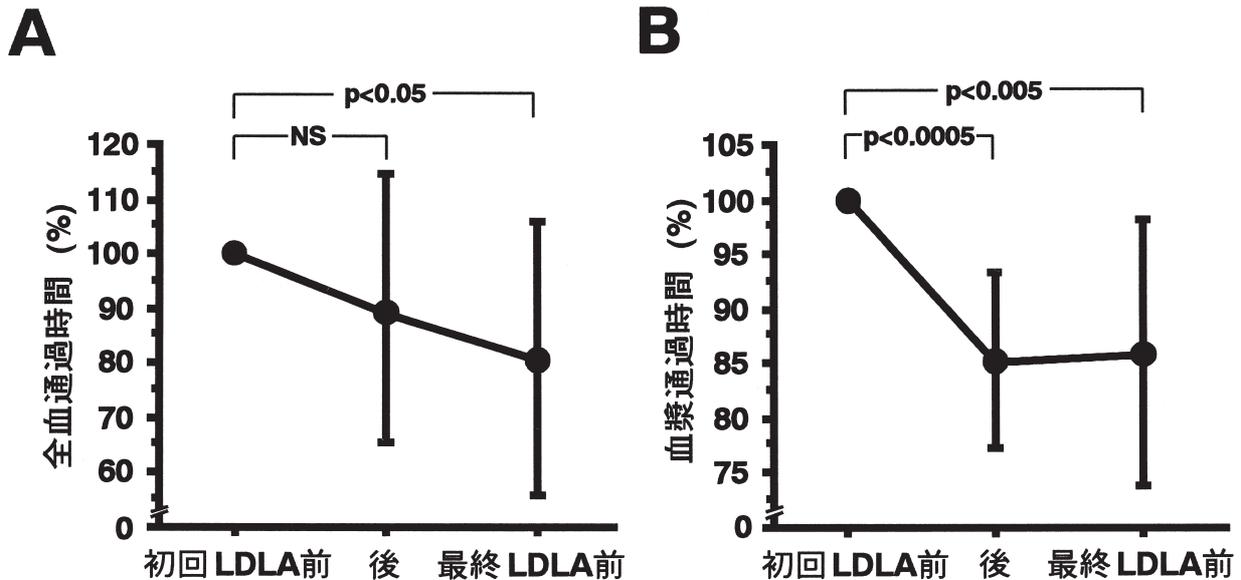


図2 血液レオロジーへの効果

初回 LDLA 開始時の通過時間を 100% として比較した. A: 全血通過時間の変化. B: 血漿通過時間の変化. NS: not significant. (文献 8 より許諾を得て引用)

versus 46.3 ± 18.3 mmHg, $p < 0.001$). また, 超音波測定により血管内皮機能を確認しえた 9 例において, 著明に低下していた上腕動脈の内皮依存性および非依存性血管拡張反応が LDLA により有意に改善し, NO に対する血管反応性の回復が示唆された (図 1)⁸⁾.

微小循環モデル測定装置 (MCFAN KH-6) を用いて初回 LDLA 前・後および最終 LDLA 前採取血液の全血通過時間, 血漿通過時間を解析し, LDLA による血液レオロジー改善効果を確認した (図 2)⁸⁾. 初回 LDLA 後の血漿粘度は著明に低下し, 1 クール終了時には血液・血漿粘度とも施行前に比し有意に低値を示した. 特に DF サーモ法施行例に顕著であった. また, 明らかな高コレステロール血症を呈した症例は少なかったが, LDLA による血液レオロジー改善効果は明らかであった.

ASO 合併透析患者における酸化的ストレスや血管内皮傷害などの変化を検討するため, LDLA 施行中の血清チオバルビツール酸反応物質濃度, 抗酸化活性, トロンボモジュリン濃度を解析した^{4, 18)}. 単回の LDLA で, 血清チオバルビツール酸反応物質濃度は有意に低下し, 1 クール終了時にも低値が持続していた. 脂溶性抗酸化物質であるビタミン E などが減少したことを反映して初回 LDLA 後に血清抗酸化活性の有意な減少が認められたが, 1 クール終了時にはむしろ有意に増加していた. これは, 酸化的ストレスが抑制され

たため抗酸化物質の消費が減少した結果と推察された. 血管内皮傷害の指標となる血清トロンボモジュリン濃度は, 開始前に比し 1 クール終了時で有意に低下していた.

以上より, 透析患者においては, LDLA による酸化的ストレスや血管内皮傷害の抑制作用が微小循環障害の改善に大きく寄与しているものと思われた.

5 LDL アフェレシスの長期効果

阿岸ら¹⁹⁾は, LDLA を終了してから平均 1.2 ± 0.8 年経過した症例において, 安静時疼痛などの ASO 症状の改善が 69~100% の率で持続されていたと報告している. 末梢循環の改善により障害部位への併用薬物, 酸素・栄養の十分な供給が可能となったことや, 薬物そのものに対する血管反応性の改善などが効果の持続する理由として考えられた.

ASO 合併透析患者において, LDLA を 1 クール終了後に抗血小板薬を中心とする薬物療法を実施し経過観察しえた例では, 血清脂質濃度の変化に関係なく, 平均 12 ± 3 カ月で治療前の $TcPO_2$ 値 (患肢足背部) に復した²⁰⁾. 維持薬物療法を併用しながらも $TcPO_2$ 値がおよそ 1 年程度で治療前値に復する例が多かったことより, 少なくとも 1 年に 1 クール程度の LDLA は必要と思われた.

透析患者において動脈硬化は高度であり, それに起

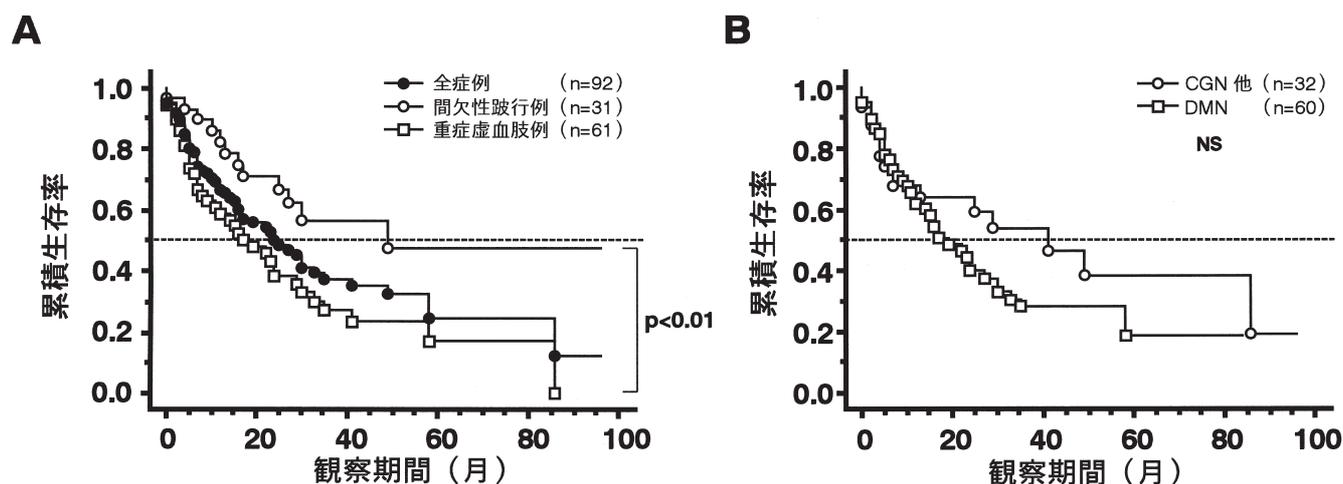


図3 ASO合併透析患者での生存率の比較

予後不明4例を除く92例を対象に、カプラン-マイヤー法により累積生存率を解析した。

A: 重症度別累積生存率. B: 原疾患別累積生存率. NS: not significant.

因する心・血管系合併症は生命予後に大きく影響する。近年、ASOのため下肢血行再建術を施行されたHD患者と腎不全を有さない患者との累積生存率の比較が報告された²¹⁾。治療された患者の50%が生存する期間は、HD患者で1.72年とコントロールの5.17年に比し有意に短縮しており、ASOを有する透析患者の生命予後は明らかに悪い。

われわれの施設でLDLAを繰り返し施行した例は27例(慢性糸球体腎炎8例, 糖尿病性腎症19例)であり、初回1クール開始時の症状が間欠性跛行を呈した例は12例, 安静時疼痛・潰瘍・壊死例は15例であった。予後の確認できたASO合併透析例92例のうち平均観察期間 22 ± 21 カ月(0~96カ月)内に55例(60%)が死亡した。死因としては、心血管系疾患39例, 脳血管障害3例, 敗血症11例などであった。全患者での50%が生存する期間は24カ月であったが、重症虚血肢例では明らかに短期間であった。しかし、慢性糸球体腎炎を原疾患とするASO例と糖尿病性腎症例との間に生存率において有意差はみられなかった(図3)。

6 LDLアフェレシスの新たな展開

近年、いかなる治療にも反応せず回復が期待できない重症ASO症例に対し、骨髄細胞移植をはじめとする血管新生療法が試みられている²²⁾。慢性炎症や酸化ストレスなど透析患者特有の病態は、毛細血管機能を低下させ血管新生療法の効果を減弱させる可能性がある。これに対して、血管内皮機能の改善作用を有す

るLDLAは、透析患者での血管新生併用療法としても有用と思われる。

ASOは全身の動脈硬化症の一部分症であり、末梢血管における動脈硬化が顕在化したものである。そのため、ASO患者での心血管死の相対危険度は一般人よりもはるかに高い。高度な動脈硬化を示すASO合併透析患者においてその危険度はさらに高まり、患者予後を悪化させる大きな要因となっている。家族性高コレステロール血症患者においてLDLAによる冠動脈狭窄部位の退縮や心血管イベントの減少が明らかになっており²³⁾、LDLA治療が動脈硬化進展の抑制や新たな動脈硬化の発症抑制に寄与しているものと推察される。LDLAの反復治療により薬物療法よりも強力に全身の動脈硬化性血管合併症の発症・進行が抑制され、結果として、透析患者の生存率が改善する可能性もある。

以上の知見や成績を考慮すると、ASOを有する透析患者へのLDLAの適応は再考されるべきであろう。すなわち、高脂血症の有無にかかわらず、

- ① 間欠性跛行以上の症状を有し、多発的・多領域に亘って動脈狭窄・閉塞所見を呈する例
- ② 微小循環障害の著明なPTA, バイパス術後, 幹細胞移植症例(後療法・併用療法)
- ③ 進行した心血管系疾患を有するASO例(全身療法)

などが今後検討されるべき適応症例と思われる。

DSALとDFPPに関して効果的にはほぼ同等であり、現時点でのはっきりした使い分けの基準はない。

DFPP は、高フィブリノーゲン血症など血漿粘度の高い症例では効率的であり、また、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を常用している患者にも即時も施行可能である。一方、冷感・しびれや皮膚微小循環障害の高度な例では、DSAL の速効性が期待される。

おわりに

LDLA は、酸化 LDL の除去など酸化的ストレスを軽減し血管内皮機能を回復することにより微小循環障害を改善する。この機序は、高脂血症を認めない ASO 合併透析患者においてもみられる LDLA の臨床効果に大きく寄与しているものと推察される。高度な動脈硬化の存在、LDLA の持つ様々な特性とその有効性、シャントの存在などから、ASO 合併透析患者においては第一選択になりうる治療法と思われる。

文 献

- 1) Gerard ML, Tilman BD: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 51; 1678, 1997.
- 2) Margaret AS, Nicholas AH, Garry JH, et al.: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 38; 1408, 2001.
- 3) Nakanishi T, Ishigami Y, Otaki Y, et al.: Impairment of vascular responses to reactive hyperemia and nitric oxide in chronic renal failure. *Nephron*, 92; 529, 2002.
- 4) 佐藤元美, 天野 泉: 末梢動脈疾患とアフエレンシス, *日アフエレンシス会誌*, 22; 93, 2003.
- 5) Sato M, Matsumoto Y, Morita H, et al.: Effects of vitamin supplementation on microcirculatory disturbance in hemodialysis patients without peripheral arterial disease. *Clin Nephrol*, 60; 28, 2003.
- 6) Sirolli V, Ballone E, Di Stante S, et al.: Cell activation and cellular-cellular interactions during hemodialysis: effect of dialyzer membrane. *Int J Artif Organs*, 25; 529, 2002.
- 7) 佐藤元美, 依馬弘忠, 森田弘之, 他: 透析膜の微小循環系への影響とその解析. *腎と透析*, 55 (別冊ハイパフォーマンスメンブレ '03); 183, 2003.
- 8) 佐藤元美, 天野 泉: 透析患者の血行障害とその対策. *循環器科*, 56; 65, 2004.
- 9) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, et al.: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 35; 349, 1989.
- 10) 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, 1992.
- 11) 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, 1998.
- 12) 重松 宏, 赤羽紀武, 石丸 新, 他: 閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレンシス療法の治療効果. *Ther Res*, 21; 955, 2000.
- 13) 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*, 49; 175, 1998.
- 14) Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al.: Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 95; 76, 1997.
- 15) 吉矢邦彦, 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. *透析会誌*, 35; 1441, 2002.
- 16) 平松武幸, 古田慎司, 山田茂生, 他: 維持血液透析患者に対する LDL アフェレンシスの効果—閉塞性動脈硬化症を合併した糖尿病腎症に対して—. *日アフエレンシス会誌*, 22; 64, 2003.
- 17) 松村 治, 松田昭彦, 長谷川元, 他: 透析患者における LDL 吸着療法. *透析会誌*, 37; 212, 2004.
- 18) Sato M, Amano I: Changes in oxidative stress and microcirculation by low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 7; 419, 2003.
- 19) Agishi T, Nakasato S, Ota K: Prognosis of patients with arteriosclerosis obliterans treated with LDL-apheresis. *Vasc Surg*, 28; 513, 1994.
- 20) 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 アフェレンシスの長期成績. *日アフエレンシス会誌*, 22; 51, 2003.
- 21) Reddan DN, Marcus RJ, Owen Jr WF, et al.: Long-term outcomes of revascularization for peripheral vascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 38; 57, 2001.
- 22) Tateishi-Yuyama, E, Matsubara H, Murohara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and randomized controlled trial. *Lancet*, 360; 427, 2002.
- 23) Kajinami K, Mabuchi H: Therapeutic effects of LDL apheresis in the prevention of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*, 10; 401, 1999.