

透析患者の末梢動脈疾患に対する LDL アフェレシス治療

佐藤元美

社会保険中京病院腎・透析科

key words : 末梢動脈疾患, 重症下肢虚血, デキストラン硫酸 LDL 吸着法

要 旨

我々は、末期腎不全・透析患者に合併した PAD に対し、LDL アフェレシス治療 (LDLA) を実施してきた。人工炭酸泉療法などを適宜併用し、約 80% の症例で創傷治癒などの臨床効果を認めた。重症下肢虚血例での 5 年生存率は 20% であり、間欠性跛行例での 30% に比し有意に低かった。一方、経過観察中に LDLA を 3 クール以上実施した例での 5 年生存率は 42% で、2 クール以下の 17% に比し有意に良好であった。予後改善を目指すには、いかに初期治療を成功させタイミングよく LDLA を繰り返すか、が鍵となる。さらに、栄養介入や運動療法、微小循環障害を起こさない透析療法の工夫など「包括的な治療」が求められている。

1 はじめに

末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease; PAD) とは、冠動脈以外の大動脈およびその分岐血管において、動脈硬化が原因で血流障害を引き起こす疾患の総称で、日本で使われる閉塞性動脈硬化症とほぼ同義である。近年、PAD は、全身の動脈硬化症の一分症として発症する脳動脈疾患・冠動脈疾患と合わせて「アテローム血栓症」という疾患概念として捉えられており、それらは互いに合併し poly-vascular disease として予後を悪化させることも明らかとなっている¹⁾。そのため、これらの疾患をいかに早期に診断し治療介入していく

かが非常に重要な課題であり、「total vascular control」という治療概念も提唱されている。

本稿では、透析患者における PAD の特徴を概説する。さらに、PAD 治療の一つである低比重リポ蛋白アフェレシス治療 (low density lipoprotein apheresis; LDLA) について当院での臨床成績をまじえて紹介する。

2 透析患者における PAD の特徴

透析患者に存在する基本的病態として「protein-energy wasting」が注目されている²⁾。エネルギー源としての筋肉量・脂肪量や体タンパク質の減少・喪失が特徴的で、炎症性サイトカインなどにより代謝回転が亢進しているため栄養補給だけでは改善しない状態である。適切な管理を行わなければ徐々に進行し、やがて、動脈硬化性心血管系合併症の増加や体重減少、QOL 低下などをきたし予後不良となる。

我々は、透析患者における PAD の発症・進行機序として「慢性ストレス仮説」を提唱してきた³⁾ (図 1)。尿毒素の蓄積や糖尿病・内分泌異常、透析に関連した生体非適合性状態などが、慢性炎症・酸化的ストレス・血管内皮機能障害 (いわゆる慢性ストレス) を形成し、これらは相互に影響し合いながら微小循環障害を惹起する。さらに、粥状動脈硬化への進展を促し、血管石灰化も伴いながら PAD を発症すると推察される。

実際、明らかな PAD を有していない維持血液透析 (HD) 患者において、微小循環障害の一指標である足

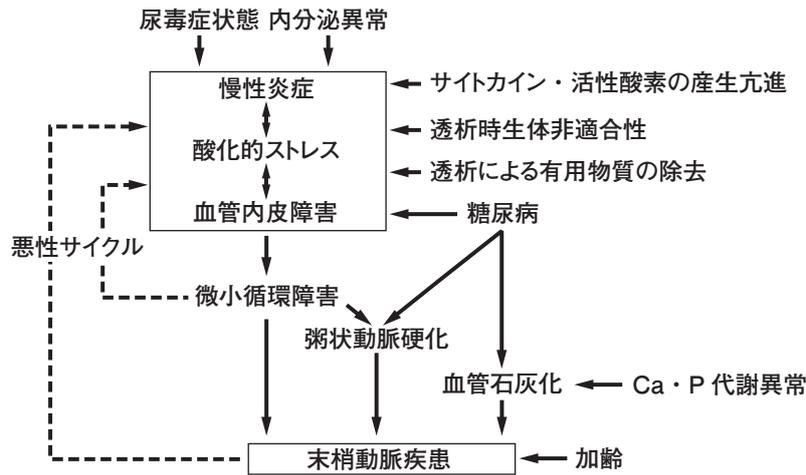


図1 慢性ストレス仮説

背部での経皮酸素分圧値は健常人に比し有意に低下していた。しかし、抗酸化ビタミンであるビタミンCとビタミンEの併用投与により、健常人に近いレベルまで回復したことから、酸化ストレスがHD患者の微小循環障害に関与しており可逆的な現象であることが示唆された⁴⁾。また、ダイアライザの種類により、HD施行中の皮膚微小循環障害の程度が異なることを確認し、現在最も使用されているポリスルホン膜ダイアライザにおいてその程度が強いことを示した⁵⁾。HD中の微小循環障害は、生体非適合性に由来する酸化ストレスや血管機能障害などにより引き起こされることが推察された。

以上のような病態から、透析患者におけるPADは、

- ① 粥状動脈硬化とメンケベルグ型中膜石灰化硬化の共存
- ② 高度・多発的・広範な血管病変の進展
- ③ 毛細血管機能異常や血液レオロジーの変化などによる著明な微小循環障害の存在

などの特徴を有する。すなわち、器質的・機能的な血行障害を重積するために重症度が高いのである。

一方、PADを有する透析患者の特徴としては、

- ① 日常行動制限や活動性低下のため早期症状に乏しく無症状例も多い
- ② 糖尿病の存在や高齢化・長期HDの影響などにより、重症下肢虚血(critical limb ischemia; CLI)例が多く手術適応に乏しい
- ③ ショントの存在により、上肢にも虚血症状が出現する(スティール症候群)
- ④ 虚血性心疾患や脳血管障害の合併例が多く予後

がきわめて不良である

などがあげられる。

近年、維持HD患者のPAD合併率は非常に高く、約半数は無症候性であったと報告された⁶⁾。また、透析患者における下肢切断後の生存率は、1年51.9%、5年14.4%ときわめて不良であることも示されている⁷⁾。糖尿病性腎不全患者においては、導入前にすでに動脈硬化がかなり進行した状態であり、PADを含む心血管系合併症は比較的早期に出現する。

3 LDLA治療について

PAD診療において「早期発見・早期治療」が理想であるが、現時点ではその診断・治療体系は完全には確立していない。特に、透析患者では、潰瘍・壊死など重症化して初めて気づかれることも多く、緊急的課題である。

PADの治療法には、

- ① 禁煙・血圧管理・薬物療法などの基本的治療
- ② 外科的あるいは内科的血行再建
- ③ 創傷治療
- ④ LDLA治療や高気圧酸素療法・血管新生療法などの特殊治療

等がある。

LDLAは血液浄化法の一つで、体外循環を利用し、血中の過剰なLDLを一挙に大量に除去することにより、動脈硬化病変の進行抑制やその改善を目的として開発された。PAD治療においては、薬物療法と侵襲的治療との中間的な治療として捉えられている。

現在、日本において最も汎用されているのは、デキ

表 1 LDL アフェレシスの効果と機序

1. 速効的・早期効果——微小循環改善作用
 - ①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
 - ②凝固系因子の低下：フィブリノーゲン・リボプロテイン (a) などの除去
 - ③血管拡張物質産生の増加：ブラジキニン・一酸化窒素・PGE1・PGI2 などの産生
 - ④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 除去
サイトカイン産生・活性化の抑制
 - ⑤ LDL 易酸化性の改善：small-dense LDL の除去
 - ⑥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
2. 長期・反復治療による持続的効果——抗動脈硬化作用
 - ①動脈硬化病変の発症・進展抑制，狭窄病変の退縮：CRP 低下・P-selectin 低下
 - ②側副血行路の発達：血管内皮細胞増殖因子の産生増加，CD 34 陽性細胞の増加

ストラン硫酸 LDL 吸着法 (dextran sulfate adsorption LDL apheresis; DSAL) であり，二重膜濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis; DFPP) もしばしば実施される。最近では，分離血漿を加温・再循環させることにより，LDL の除去効率を高めた DFPP 変法 (DF サーモ法) が普及しつつある。それぞれ長所・短所はあるものの，臨床効果などに大きな差はみられない。

PAD に対する LDLA 治療の作用は，

- ① 早期に発現する微小循環障害の改善効果
- ② 長期・反復操作による側副血行路の発達や動脈硬化の発症・進展抑制

である。

酸化的ストレスの軽減^{3,8)}や血管内皮細胞増殖因子産生の増加⁹⁾など，LDL コレステロール除去に依存しないいくつかの作用機序も示されており，非高脂血症例に合併した PAD に対しても非常に有用性の高いことが報告された¹⁰⁾。実際には，いくつかの作用機序が組み合わさり優れた臨床効果を発揮するものと推察される (表 1)。

4 LDLA 治療の実際と治療成績

LDLA は，膜型血漿分離器で全血から血漿を分離し，得られた血漿を吸着器または膜型血漿分画器に通すことにより LDL を選択・除去している。治療条件として，血液流量 50~100 ml/min，血漿流量 15~30 ml/min，血漿処理量 3,000~5,000 ml/回，1 クール 10 回/3 カ月，が一般的である。未分画ヘパリン (開始時 1,000~2,000 単位，持続 500~1,000 単位/時) が抗凝固薬として汎用されるが，場合により低分子ヘパリンやメシル酸ナファモスタットも使用される。LDLA 治療の合併症として，体外循環に伴う血圧低下や出血な

どがある。また，アンギオテンシン変換酵素阻害薬を服用している症例では，DSAL 施行時に産生されるブラジキニンの不活化がそれにより阻害されるため，開始早期にショックを起こす危険性が高い。

われわれは，250 例 (糖尿病性腎不全 181 例，CLI 209 例) の PAD 合併末期腎不全・透析患者に LDLA 治療を施行してきた (表 2)。人工炭酸泉療法，血管内治療，マゴット治療，等を可能な限り併用した結果，約 80% の症例で臨床所見・症状の改善を認めた (表 3)。

途中死亡や予後不明の 30 例を除く 220 例において，38 例で経過中に下腿・大腿切断が施行され，165 例が死亡した。平均生存期間は 26 ± 29 カ月であり，81 例が 12 カ月以内に死亡した。心血管系合併症や脳血管障害が死因となった例は 104 例 (63%) と過半数を占め，感染症・敗血症例は 27 例 (16%) であった。220 例での累積生存率は 1 年 62%，2 年 47%，5 年 21% であり，特に，間欠性跛行 38 例において 1 年生存率 87%，2 年 71%，5 年 30% と，CLI 182 例の 1 年生存率 56%，2 年 42%，5 年 20% に比し有意に高かった (Logrank test, $p < 0.01$) (図 2 A)。

また，非定期的に LDLA 治療を 3 クール以上 (1 クールは一定期間内に LDLA を 5 回以上実施) 施行した群 (32 例) では，1 年生存率 91%，2 年 88%，5 年 42% であり，2 クール以下の群 (188 例) の 1 年生存率 57%，2 年 41%，5 年 17% に比し有意に良好であった (Logrank test, $p < 0.01$) (図 2 B)。しかしながら，初期治療に成功した例がその後の LDLA 治療も可能となることから，治療開始から 3~6 カ月間においていかに効果的かつ確実に治療するか，また，いかに適切なタイミングで LDLA 治療を繰り返し実施していくか，が重要と思われた。

PAD 合併透析患者に対する LDLA 治療の今後の課

表 2 患者背景

	CGN・他	DMN	合計
HD：CAPD：保存期	65：3：1	169：4：8	234：7：9
男性：女性	49：20	116：65	165：85
平均年齢（歳）	67±10	64±10	65±10
平均透析期間（月）	147±110	73±61	93±82
臨床症状			
間欠性跛行，透析時疼痛	25	16	41
安静時疼痛，潰瘍・壊死	43（感染 13）	166（感染 82）	209（感染 95）
合併症			
透析アミロイドーシス	22（32%）	20（11%）	42（17%）
二次性副甲状腺機能亢進症	16/48（33%）	27/92（30%）	43/140（31%）
副甲状腺機能低下症	26/48（54%）	57/92（62%）	83/140（59%）
心血管系疾患	35（51%）	105（58%）	140（56%）
脳血管系疾患	9（13%）	42（23%）	51（20%）

*13. 12 末現在，1 ケールで LDLA 5 回以上実施した患者を対象。

CGN・他：糖尿病性腎症以外を原疾患とする群，DMN：糖尿病性腎症を原疾患とする群。

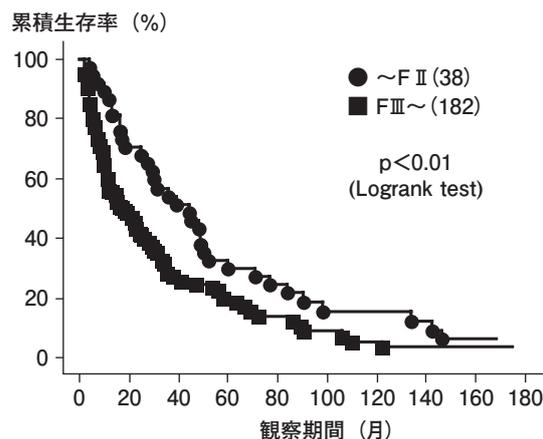
表 3 LDL アフェレシス治療を中心とした治療の効果

効果	例（%）	併用療法					
		EVT	bypass	移植	MDT	CBT	肢切断
著効	51（20.4）	25	1	1	1	36	
有効	144（57.6）	48	5	3	7	75	
不変	29（11.6）	11			4	10	
増悪	24（9.6）	13		1	2	9	4
不明	2（0.8）					1	
合計	250	97	6	5	14	131	4

*13. 12 末現在，1 ケール目（LDLA 5 回以上施行）終了時に評価した。症状・所見が Fontaine 分類で 1 段階改善した例を著効，同じ段階で軽減した例を有効，とした。

EVT：血管内治療，bypass：外科的血行再建，移植：末梢血幹細胞移植，MDT：マゴット治療，CBT：人工炭酸泉療法。

A. 症状例



B. 施行クール数別

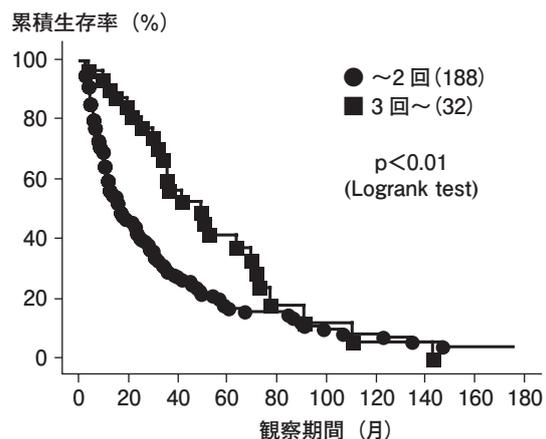


図 2 LDL アフェレシス治療を実施した末梢動脈疾患合併慢性腎臓病患者の予後
A：症状の違いによる累積生存率の比較，FII：間欠性跛行，FIII：安静時疼痛，潰瘍・壊死，B：LDL アフェレシス治療を施行した回数（クール）の違いによる累積生存率の比較。

題としては、

- ① 有効・無効例の比較・分析と効果予測因子の解明

- ② 多施設での反復治療と長期予後に関する検討

- ③ 装置や技法の簡便・簡略化などがあげられる。

5 重症下肢虚血に対する DSAL 併用療法

透析患者の PAD では治療に難渋する CLI 例が非常に多い。CLI は 2 週間以上持続する安静時疼痛や潰瘍・壊死などの虚血性皮膚病変を有する状態と定義され、なんらかの血行再建を実施しない限り下肢切断に至るリスクが非常に高い。下肢動脈の狭窄・閉塞病変による血流低下として捉えられる末梢循環障害と組織灌流圧の低下で示される微小循環障害が相互に影響しあった病態であり、それら障害の程度を適切に把握し治療していくことが重要となる。すなわち、末梢循環障害に対しては血行再建術が選択されるが、透析患者では完全血行再建の可能な症例はそれほど多くはない。一方、微小循環障害に対して、ブラジキニン産生などの作用を有する DSAL は有用な治療ツールであり、可能な施設では血管新生療法¹¹⁾や体外衝撃波治療¹²⁾も選択される。

我々は、CLI 合併 HD 患者 57 例 62 肢（男性 41 例、糖尿病性腎不全 46 例、平均年齢 68 歳、平均透析歴 103 カ月）に対し、血管内治療（EVT）を可能な限り実施し、同時に DSAL や人工炭酸泉療法・マゴット治療などを併用した集学的治療を行った。患肢の内訳は、安静時疼痛 4 肢、小範囲潰瘍・壊死 44 肢、広範囲潰瘍・壊死 14 肢であり、23 肢で創部感染を合併し

ていた。また、責任病変部位として全肢で膝下動脈病変を有しており、34 肢で膝上病変も認められた。

EVT を計 70 回施行したが、血管の高度石灰化や多発的狭窄・閉塞のために成功例（完全拡張）は 42 回（60%）に留まった。しかしながら、不完全拡張例や拡張不能例においても、DSAL などを併用することにより疼痛の軽減や潰瘍・壊死の縮小、創傷治癒など治療効果を認めた（表 4）。また、微小循環障害の指標として、皮膚灌流圧（SPP）測定が施行できた症例では、たとえ血管拡張が不十分でも DSAL の併用により有意に SPP が改善した（表 5）。経過中、19 肢で創傷治癒が得られ、一方、14 肢で下腿・大腿切断となり 37 例が心血管系合併症や感染症などで死亡した。1 年救済率 78%、2 年 72% であったが、累積生存率は 1 年 59%、2 年 42% と依然低値に留まった。

入院時からの低栄養・慢性炎症状態などが予後に大きく影響すると思われたため、最近では、栄養介入や運動療法を入院時より積極的に実施している。さらに、EVT 後や DSAL 施行中・施行後の維持透析療法においては、「血圧が下がらない」「微小循環障害を起こしにくい」ことが必須であり、PAN 膜ダイアライザの使用やアセテートフリーバイオフィルトレーションの実施¹³⁾が選択される。今後、PAD 患者、特に CLI 合併透析患者に対して、それらを含む「包括的治療戦

表 4 重症下肢虚血に対する血管内治療と LDL 吸着法との併用効果 (1)

初期成功	著効・有効	不変	増悪	計
0	3 (1)	2 (1)	1 (0)	6 (2)
1a	14 (7)	0 (0)	3 (2)	17 (9)
1b	4 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)
2	42 (17)	0 (0)	1 (0)	43 (17)
	63 (25)	2 (1)	5 (2)	70 (28)

¹³12 末、57 例 70 回、一連の DSAL 終了時に判定。創部が治癒・改善した例を著効・有効、創部が拡大・感染など悪化した例を増悪、とした。() 内は入院時感染例。0: 膝上および膝下動脈の狭窄・閉塞残存 (拡張不能), 1a: 膝上動脈のみ拡張可能, 膝下動脈の狭窄・閉塞残存, 1b: 膝下動脈の狭窄・閉塞残存 (不完全拡張), 2: one-straightline flow の確保 (完全拡張)。

表 5 重症下肢虚血に対する血管内治療と LDL 吸着法との併用効果 (2)

拡張	回	治療前 (mmHg)	DSAL 後 (mmHg)	p value
total	32	22 ± 16	46 ± 26	<0.0001
S	21	25 ± 17	52 ± 26	<0.0001
F	11	15 ± 14	36 ± 22	<0.01
S vs F		NS	NS	

経時的に皮膚灌流圧が測定可能であった 32 回での検討。DSAL: デキストラン硫酸 LDL 吸着法, S: 完全拡張, F: 不完全拡張・拡張不能。

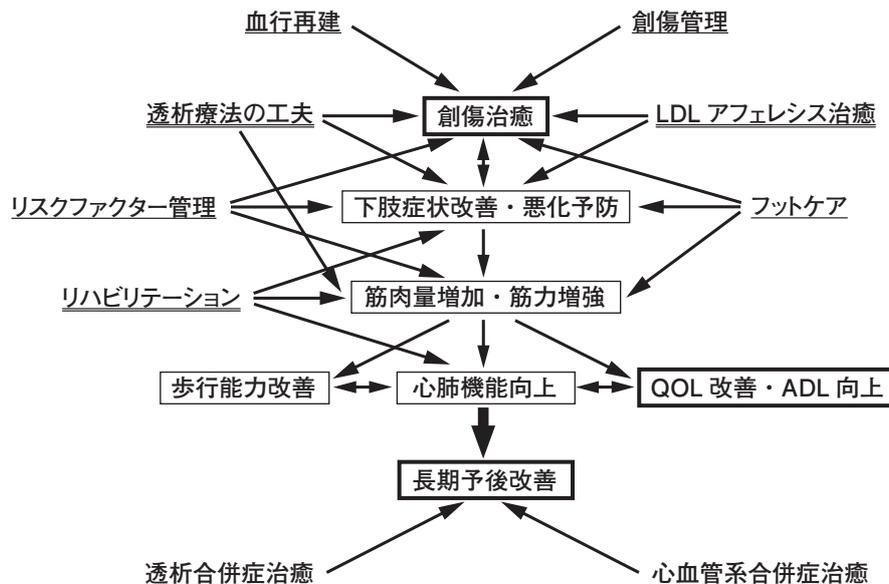


図3 重症下肢虚血に対する包括的治療戦略

リハビリテーションには、運動療法・栄養療法・薬物療法や精神的ケアなどが含まれる。

略」が重要になると思われる (図3)。

6 おわりに

PAD 治療の最終目標は、「足を救い、QOL を高め、予後を改善する」ことである。HD 例のような微小循環障害の強い患者群において、LDLA 治療を併用する意義は大きいと思われた。

さらに、PAD の予防・診断・治療においては、各診療科のみならず看護師、臨床工学技士、理学療法士、栄養士、装具士、等が連携することが必須である¹⁴⁾。いわゆる「チーム医療」として、フットケア、運動療法、栄養管理や透析・LDL アフェレシス治療等を協調して実施していくことで、目標達成が可能となる。

文 献

- 1) Libby P : Current concept of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104; 365-372, 2001.
- 2) Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. : A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*, 73; 391-398, 2008.
- 3) Sato M, Amano I : Changes in oxidative stress and microcirculation by Low-density lipoprotein apheresis. *Ther Apher and Dial*, 7; 419-424, 2003.
- 4) 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; 28-34, 2003.
- 5) Sato M, Morita H, Ema H, et al. : Effect of different dialyzer membranes on cutaneous microcirculation during hemodialysis. *Clin Nephrol*, 66; 426-432, 2006.
- 6) Okamoto K, Oka M, Maesato K, et al. : Peripheral arterial occlusive disease is more prevalent in patients with hemodialysis : comparison with the findings of multidetector-row computed tomography. *Am J Kidney Dis*, 48; 269-276, 2006.
- 7) Bernadette A, Chantel NH, Allen DH, et al. : Major lower extremity amputation : outcome of a modern series. *Arch Surg*, 139; 395-399, 2004.
- 8) 佐藤元美, 天野 泉 : 末梢動脈疾患とアフェレシス. *日アフェレシス会誌*, 22; 93-100, 2003.
- 9) Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, et al. : LDL-apheresis up-regulates VEGF and IGF-I in patients with ischemic limb. *J Clin Apher*, 18; 115-119, 2003.
- 10) 阿岸鉄三, 岩井武尚, 石丸 新, 他 : 非高脂血症下肢閉塞性動脈硬化症に対するアフェレシス治療の多施設臨床評価. *日アフェレシス会誌*, 25; 42-51, 2006.
- 11) Mizuno H, Miyamoto M, Shimamoto M, et al. : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation together with allogeneic cultured dermal substitute for intractable ulcers in critical limb ischemia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 63; 1875-1882, 2010.
- 12) 宮本正章 : 末梢動脈疾患に対する低出力体外衝撃波による非侵襲的血管再生療法. *日医大医会誌*, 7; 31, 2011.
- 13) 佐藤元美, 葛谷明彦, 加納康子, 他 : AN69 膜ダイアライザ使用時における微小循環動態と循環血液量変化率との関連. *ハイパフォーマンスメンブレン'10, 腎と透析*, 69(別冊) 204-206, 2010.
- 14) 佐藤元美, 天野 泉 : 透析患者の末梢動脈疾患に対する総合的取り組み. *透析会誌*, 40; 145-146, 2007.