

LDLアフェレシスにより間歇性跛行が著明に改善した 両下肢閉塞性動脈硬化症の1例

鈴木 寿英* 上松瀬勝男* 佐藤 裕一* 吉澤 亜人* 谷 樹昌*
久代登志男* 池田 博典** 高橋元一郎** 小嶋 俊一***

要 旨：症例は73歳男性。血管造影(DSA)によって左総腸骨動脈完全閉塞，左総腸骨動脈末梢への側副血行路を認め，右総腸骨動脈末梢にも広範囲に狭窄を認めたFontaine分類II度の両下肢閉塞性動脈硬化症例(ASO)にLDLアフェレシス(LDL-A)を計10回施行した。治療前から治療後の歩行可能距離は100mから600mへ改善した。ASOの治療の一つとして食事療法と薬物療法を併用したLDL-Aは安全かつ有用と考えられた。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 643-648)

Key words: LDL apheresis, Arteriosclerosis obliterans, Intermittent claudication

はじめに

近年，LDL(Low Density Lipoprotein)アフェレシス(LDL-A)が冠動脈閉塞性疾患および末梢血行障害例に応用されるようになり，その有用性が報告されている¹⁻⁴⁾。今回われわれは，両下肢閉塞性動脈硬化症に対してLDL-Aを行い間歇性跛行が著明に改善した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：73歳，男性。

愁訴：両下肢間歇性跛行。

既往歴：48歳より高血圧症，60歳より狭心症を指摘され近医に通院。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：62歳より両下肢間歇性跛行(200m)が出現し，65歳より左下肢間歇性跛行が増強した。近医で閉塞性動脈硬化症(高脂血症を伴う)の診断を受け，薬物治療が開始された。高脂血症に対する食事療法は未施行であった。なお，高脂血症薬(プラバスタチン)は投与されていたが，内服は不規則であり，高脂血症に対する治療は不十分であった。症状は変化なく持続した。間歇性跛行に対して薬物治療(Lipo-PGE1製剤の静注，シロスタゾール，エイコサペンタエン酸エチルの

経口投与)が継続されていたが症状は増悪し，1999年4月頃より約100mの歩行で左下肢の疼痛が出現するようになり，精査加療目的で同年10月に入院となった。

入院時現症：身長165cm，体重59kg。

血圧170/94mmHg，脈拍70/分整。胸，腹部所見異常なし。左大腿動脈の拍動は触知不能。左膝下動脈以下の動脈拍動は微弱で，左足関節以下は蒼白で冷感あり，左足背動脈，左後脛骨動脈の動脈拍動は微弱であった。

入院時検査所見(**Table 1**)：総コレステロール値232mg/dl，中性脂肪222mg/dl，LDLコレステロール161mg/dlで高値，HDLコレステロール26mg/dlで低値であった。Lp(a)は21mg/dlで正常範囲内であった。

凝血学的検査では，凝固系マーカーのTAT(トロンビン・アンチトロンビンIII複合体)が44.3ng/mlで高値，線溶系マーカーのD-ダイマーが1.4μg/mlで高値，血小板系マーカーのβ-TGが134ng/mlで高値であった。

指尖容積脈波(LDL-A治療前)では，左足第2趾，右足第2趾とも波高の平坦化を認めた(**Fig. 1a**)。

下肢動脈造影(DSA)(LDL-A治療前)(**Fig. 2a-①**，**②**，**③**)では，左総腸骨動脈完全閉塞，左総腸骨動脈末梢への側副血行路を認めた。また，右総腸骨動脈末梢にも広範囲に狭窄を認めた。なお，**Fig. 2a-①**，**②**，**③**の血管撮影像は造影剤を注入して2秒後，4秒後，6秒後の造影を提示した。造影剤使用量は毎秒20mlで注入し，総量40ml使用した。

* 駿河台日本大学病院循環器科

** 駿河台日本大学病院放射線科

*** 国立東静岡病院循環器科臨床研究部

2003年3月18日受付 2003年7月25日受理

Table 1 Findings on admission (before LDL-A therapy)

Routine hamatology tests		Lipid profile (mg/dl)	
WBC	7600	T. Chol.	232
RBC	352×10 ⁴	T. G.	222
Hb	12.0g/dl	HDL-Chol.	26
Ht	36.2%	LDL-Chol.	161
Plt	26.4×10 ⁴	Lp (a)	21
Biochemistry tests		Coaguation tests	
GOT	16 (IU/l)	TAT.	44.3ng/ml
GPT	13	Fibrinolysis tests	
Al-P	228	D-dimer	1.4μg/ml
LDH	168	Platelet function tests	
BUN	11.4 (mg/dl)	β-TG	134ng/ml
Cr	0.8		
FBS	102		

治療経過

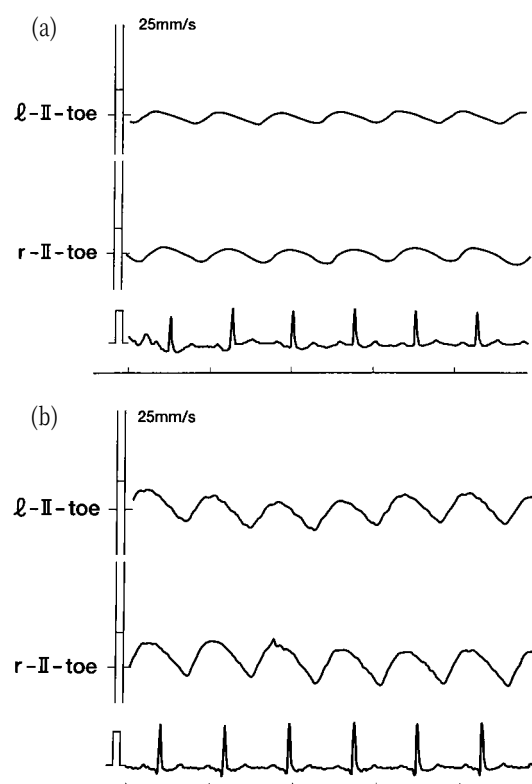
1. 吸着療法(LDL-A)

体外循環血を膜型血漿分離器(サルフラックス, FS-08, 鐘淵化学工業)に通し分離した血漿を吸着器(リポソーバー, LA-15鐘淵化学工業)に導きLDLの吸着を行った。その後, 血漿は分離した血球成分と再度合流させて生体内に返血した。血漿浄化装置はMA-01(横河電機)を使用した。総処理血漿量は1回につき4,000mlとし, 1回の治療時間は2時間前後で週2回(5週間), 合計10回行った。なお, LDL-A施行中およびLDL-A終了後も併用療法として, 高脂血症の食事療法, 高脂血症薬(プラバスタチン)による高脂血症に対する治療とLipo-PGE1製剤の静注, シロスタゾール, エイコサペンタエン酸エチルの経口投与は継続的に行われた。

脂質の目標値は, 総コレステロールがLDL-A前値150mg/dl以下, 後値で100mg/dl以下に維持するようにした¹⁾。

2. 血清脂質の経過(Fig. 3)

LDL-A治療前, 10回施行直前, 終了1カ月後の各脂質値変動は, 総コレステロール(TC)が, 232mg/dl, 84mg/dl, 126mg/dl。中性脂肪(TG)が222mg/dl, 120mg/dl, 166mg/dl。LDLコレステロール(LDL-C)が, 161mg/dl, 36mg/dl, 66mg/dl。HDLコレステロール

**Figure 1**

a: Toe-tip plethysmograms (before LDL-A therapy).

Plethysmography of the left and right second toes showed flat waveforms.

b: Toe-tip plethysmograms (one month after LDL-A therapy).

The waves recorded from the left and right second toes increased in height when compared with those recorded before the treatment.

(HDL-C)が, 26mg/dl, 42mg/dl, 43mg/dlで, 週2回のLDL-Aで高脂血症の改善が得られ, TC, LDL-CともLDL-A終了1カ月後も正常範囲を保つことができた。入院以降は食事療法(カロリー1,500KCal/日, 脂質30g/日)とともに高脂血症薬(プラバスタチン)の内服を継続して施行した。

3. 症状改善の経過

LDL-A 6回施行後(3週間後)より歩行可能距離は約100mから約200mに改善した。LDL-A 10回施行後(5週間後)より歩行可能距離はさらに改善し約400mになった。Ankle Pressure Index(API)の推移(Fig. 4)は入院時, 左足 0.38, 右足 0.45, LDL-A 10回施行後, 左

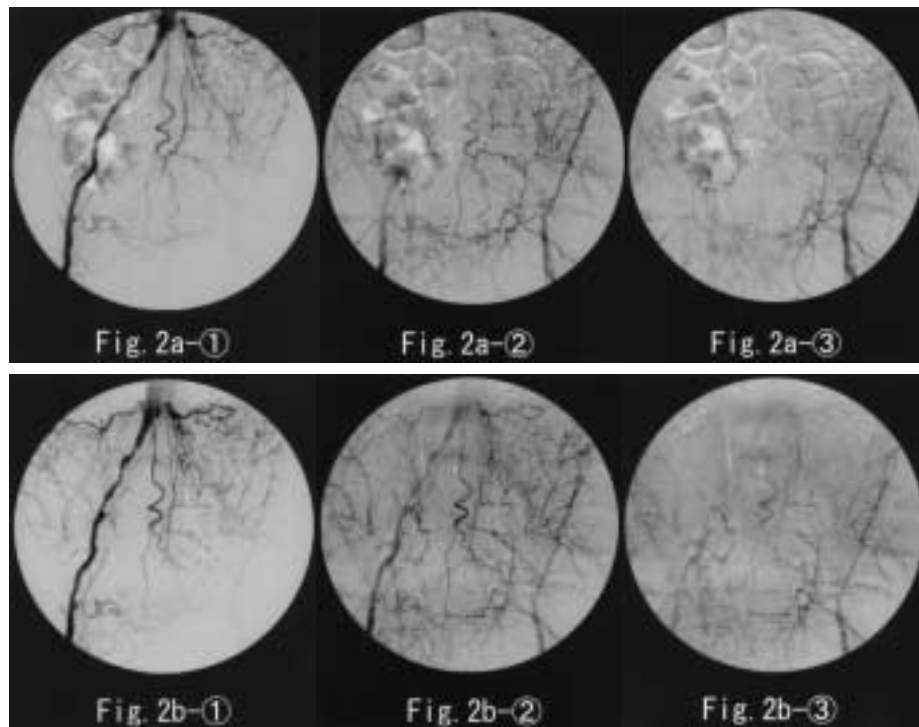


Figure 2

a: Digital subtraction angiograms obtained before LDL-A.

A complete obstruction of the left common iliac artery is noted, with collaterals to distal vessels. There is also diffuse stenosis distal to the right common iliac artery. Images ①, ②, and ③ were obtained respectively 2, 4, and 6 seconds, after injection of contrast medium (40mL of medium was injected at a rate of 20mL/sec).

b: Digital subtraction angiograms obtained one month after LDL-A.

The preexisting collateral vessels distal to the left common iliac artery is still present without any changes. Images ①, ②, and ③ were obtained as described in the legend to Table 1 Findings on admission (before LDL-A therapy).

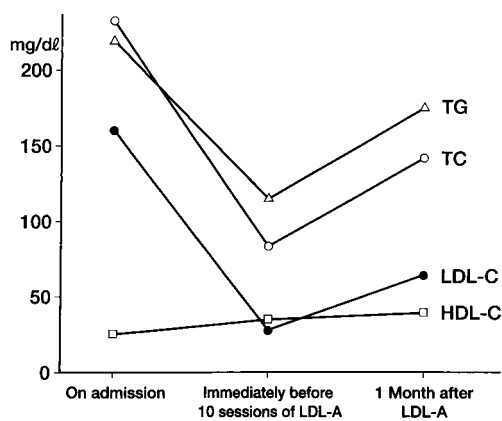


Figure 3 Serum lipid profile over time

The patient underwent LDL-A twice a week, and his hyperlipidemia improved. The total cholesterol (TC) and LDL cholesterol (LDL-C) levels remained within the respective normal ranges even one month after the completion of LDL-A therapy.

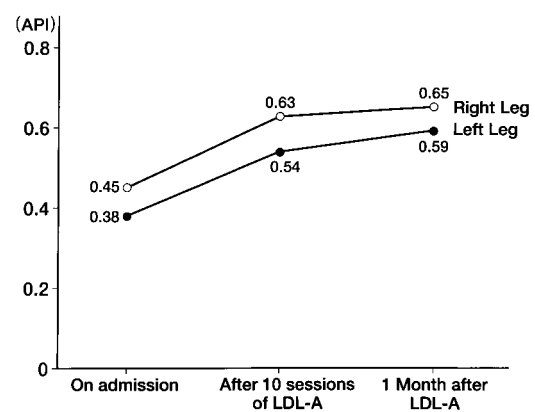


Figure 4 Changes of the ankle pressure index (API)

The API in the left and right legs was 0.38 and 0.45, respectively, before LDL-A therapy and it improved to 0.54 and 0.63 after 10 sessions of LDL-A, and to 0.59 and 0.65 at one month after the finish of LDL-A.

足 0.54, 右足 0.63, LDL-A 終了 1 カ月後, 左足 0.59, 右足 0.65 に改善した。歩行可能距離も 1 カ月後には, 約 600m へ改善した。

1) 指尖容積脈波 (LDL-A 終了 1 カ月後) (Fig. 1b)

治療前の脈波 (Fig. 1a) に比べ, 左足第 2 趾, 右足第 2 趾の波高の増大を認めた。

2) 下肢動脈造影 (DSA) (LDL-A 終了 1 カ月後) (Fig. 2b-①, ②, ③)

治療前から認められていた左総腸骨動脈末梢への側副血行路に著変はなかった。なお, Fig. 2b-①, ②, ③の血管撮影像の撮影時期および造影剤使用量, 注入速度は LDL-A 治療前と同じ条件で施行した。

3) 凝血学的因子の推移 (Table 2)

凝固系の指標として thrombin-anti-thrombin III complex (TAT), 線溶系の指標として D-ダイマー, 血小板系の指標として β -thromboglobulin (β -TG) の各因子を LDL-A 治療前, 10 回施行直前, 終了 1 カ月後の各時期に測定した。線溶系, 血小板系の各因子では大きな変化を認めなかったが, 凝固系の TAT は, 治療前 44.3ng/ml から治療終了 1 カ月後 1.5ng/ml へ著明に低下した。

現在, 治療終了後約 4 年経過しているが, 歩行可能距離は約 600m に改善し, 両足の冷感・しびれ感が軽度, 残っている状態である。

考 察

下肢末梢動脈に頻発する閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans : ASO) のうち Fontaine 分類 II 度以上の重症度の高い患者でも, 外科的治療の進歩により多くの症例で臨床的改善が期待されるようになっている⁵⁻⁷⁾。

現在, 膝関節末梢レベルまで比較的積極的に血行再建術が施行されるようになってきており⁷⁾, 本症例の場合, 血管造影所見, API (<0.5) から考えれば⁷⁾, まず血行再建術を考慮したが, 患者自身が保存的治療を強く希望したため, バイパス術は断念した。本症例の場合, 高脂血症に対する治療は不十分であったが, 各種の薬物療法が 65 歳から開始され, 約 8 年間の薬物治療にもかかわらず症状が増悪してきたため, LDL アフェレシス (LDL-A) を試みた。

本症例は, 左総腸骨動脈, 右総腸骨動脈末梢の広範囲に病変部位がある Fontaine 分類 II 度の ASO で, 高脂血症を伴った (LDL コレステロール値 : 161mg/dl), 本

症例に低密度リポ蛋白 (Low Density Lipoprotein : LDL) を選択的に吸着除去する LDL アフェレシス (LDL-A) を試み有効であった。本療法を行うにあたり, 体外循環時の血圧なども安定し安全に行うことができた。馬淵ら¹⁾は, 動脈硬化の一次予防のみならず動脈硬化の改善のためには, 総コレステロールが LDL-A 前値 150mg/dl 以下, 後値 100mg/dl 以下に維持することが必要であると報告している。本症例でも同値を目標として週 2 回の LDL-A を行い, これを維持することができたが, 入院後の食事療法と高脂血症薬 (プラバスタチン) の継続的な投与も大きく影響していると考えられる。

本症例ではアフェレシス治療 1 クール終了後 1 カ月経過しても正常値を維持しており, これはもともと高脂血症への治療が不十分であった可能性がある。

下肢血行障害の症状改善効果は, LDL-A 6 回施行後 (3 週間後) より出現し, 歩行可能距離は約 100m から約 200m に改善した。10 回施行後 (5 週間後) には歩行可能距離はさらに改善し 400m となった。API は, 治療前から 10 回施行後, 左足, 右足各々, 左足 0.38 から 0.54 へ, 右足 0.45 から 0.63 へ改善した。LDL-A 終了 1 カ月後では, API は左足 0.59, 右足 0.65 に改善し歩行可能距離は 600m へ改善した。LDL-A 終了 1 カ月後に施行した下肢動脈造影 (DSA) では, 左総腸骨動脈末梢への側副血行路に著変はなかったが, 同時期に施行した指尖脈波では左足, 右足とも波高の増大を認めた。

LDL-A による血行改善の病態についてはまだ解明されていない。本症例での LDL-A 施行前の総コレステロール値 232mg/dl, LDL コレステロール値 161mg/dl で, それほど高値ではなかった。食事療法および高脂血症薬による薬物療法と週 2 回の吸着療法で, 脂質を次の吸着まで正常範囲内に維持できたが, 脂質の異常の改善だけでは, LDL-A による効果は説明できない⁸⁻¹⁰⁾。LDL-A の作用機序は, 脂質系への効果以外に, 血液粘度の改善, 凝固系への影響, 血管内皮細胞機能への影響による酸化ストレスの改善, 血管新生因子の関与等, 多数のメカニズムが作用していると報告されている^{2, 4, 8, 10, 11)}。以上の報告を Table 3 にまとめた。

本症例では, 凝固機転とともに血中に特異的に出現する¹²⁾TAT (トロンビン・アンチトロンビン III 複合体) が LDL-A 施行後, 著明に低下した。本症例は, ASO の経過中に一部の血管が血栓閉塞し, ASO のマイルドな急性増悪を起こしたのかもしれない。そのために TAT

Table 2 Changes of coagulation factors over time

One month after the last session of LDL-A, neither the fibrinolysis parameter D-dimer nor the platelet parameter β -thromboglobulin(β -TG) showed any pronounced changes, whereas the coagulation parameter thrombin-antithrombin III complex(TAT) was markedly decreased from 44.3 ng/ml before treatment to 1.5 ng/ml afterwards.

		On admission	Immediatery before 10 sessions of LDL-A	1 Month after LDL-A
Coagulation tests	TAT(ng/ml)	44.3	2.3	1.5
Fibrinolysis tests	D-dimer(μ g/ml)	1.4	0.9	0.6
Platelet function tests	β -TG(ng/ml)	134	68	52

Table 3 The mechanism of the effects

- Reducing blood and plasma viscosity²⁾
- Improvement of red blood cell deformability²⁾
- Possibility of collateral vessel development⁴⁾
- Vasodilatation due to increasing nitric oxide⁸⁾
- Vasodilatation due to bradykinin formation⁸⁾
- Decreasing of the coagulation factors⁸⁾
- Reducing adhesion molecules⁸⁾
- Vasodilatation due to prostaglandin I₂⁸⁾
- Adsorption of oxidized low density lipoprotein¹⁰⁾
- Improvement of endothelial cell function¹⁰⁾
- Increasing angiogenic factor¹¹⁾

がかなり高値となり、D-ダイマー、 β -TGなどが上昇し、そして、それが治療により血栓の融解等が起こり、再疎通されたため、さまざまな凝固線溶系の因子が急激に改善した可能性がある。すなわち、もともと存在していた側副血行路が再疎通または血管が拡張した可能性がある。著者らは以前にも本症例とほぼ同様に凝固線溶系の因子が変動した症例を経験している⁴⁾。LDL-A終了1カ月後のAPIや歩行距離の改善は、高脂血症に対する治療とともに行ったLipo-PGE1製剤の静注、シロスタゾール、エイコサペンタエン酸エチルの経口投与の併用療法も大きく影響したと思われる。

本症例での経験からもASOの治療法の一つとして食事療法と薬物療法を併用したLDL-Aは安全かつ有用と思われるが、血行改善の病態についてはまだ解明されていない。今後さらに個々の症例の治療効果を確かめていくことが必要と考える。

結 語

Fontaine分類Ⅱ度の両下肢閉塞性動脈硬化症に対し

て食事療法と薬物療法を併用したLDLアフェレシスが著効し、間歇性跛行が著明に改善した1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第45回日本透析医学会学術集会・総会(福岡, 2000年6月)にて発表した。

文 献

- 1)馬淵 宏: LDLアフェレシスの適応基準と治療目標. 治療, 1988, **70**: 2255-2262.
- 2)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. 脈管学, 1992, **32**: 333-339.
- 3)本間康彦: プラズマフェレーシスによる冠動脈硬化の治療. 脈管学, 1989, **29**: 1247-1250.
- 4)鈴木寿英, 上松瀬勝男, 川俣博文他: 透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)に対してLDL吸着療法(LDL-A)が著効した1例. 日大医誌, 2000, **59**: 249-253.
- 5)萩原秀男: 下肢閉塞性動脈硬化症(ASO)の治療法について. 日大医誌, 1986, **45**: 11-17.
- 6)藤岡顕太郎, 池永 茂, 森景則保他: 遠隔成績から見た間歇性跛行趾に対する血行再建術の効果. 脈管学, 2001, **41**: 309-312.
- 7)東 信良, 浅田秀典, 羽賀将衛他: 間歇性跛行に対する血行再建成績—血行再建によるQOL改善と高い患者満足度—. 脈管学, 2001, **41**: 313-319.
- 8)植木幸孝: ASOに対するLDLアフェレシス療法(作用機序と臨床効果のエビデンス). 日本アフェレシス会誌, 2001, **20**: 38-47.
- 9)原 茂子, 田上哲夫, 横山啓太郎: LDL吸着療法の臨床応用—腎疾患と下肢閉塞性動脈硬化症—. 日本アフェレシス会誌, 2000, **19**: 107-114.
- 10)Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al: Single LDL apheresis improves endothelium dependent vasodilatation in

- hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 1997, **95**: 76-82.
- 11) Shunichi Kojima, Mikio Shida, Kyo-e Tanaka et al: Acute changes in plasma levels of hepatocyte growth factor during low-density lipoprotein apheresis. *Therapeutic Apheresis*, 2001, **5**: 2-6.
- 12) 安藤亮一：血液浄化法における凝固線溶マーカーの意義。臨床透析，1993，**9**：41-47.

Marked Improvement of Intermittent Claudication by LDL Apheresis in a Patient with Bilateral Arteriosclerosis Obliterans of the Lower Extremities. Report of a case

Toshihide Suzuki*, Katsuo Kanmatsuse*, Yuichi Sato*, Tsuguto Yoshizawa*, Shigemasa Tani*,
Toshio Kushiro*, Hironori Ikeda**, Motoichirou Takahashi**, and Shunichi Kojima***

* Department of Cardiology, Surugadai Nihon University Hospital, Tokyo, Japan

** Department of Radiology, Surugadai Nihon University Hospital, Tokyo, Japan

*** Department of Clinical Research and Division of Cardiology, Tohsei National Hospital, Shizuoka, Japan

Key words: LDL apheresis, Arteriosclerosis obliterans, Intermittent claudication

In a 73-year-old man with Fontaine stage II bilateral arteriosclerosis obliterans (ASO) of the lower extremities, digital subtraction angiography (DSA) demonstrated complete obstruction of the left common iliac artery, with collateral circulation supplying the distal vessels, and diffuse stenosis distal to the right common iliac artery. Ten sessions of LDL apheresis (LDL-A) improved the walking distance from 100 meters to 600 meters. LDL-A combined with diet and drug therapy may be a safe and useful therapeutic regimen for ASO. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 643-648)