

白井 琢也                  竹岡 優                  今村佳代子                  宮本 将人  
辻野 輝実                  近藤 直輝                  長田 浩彰

徳島赤十字病院 医療技術部 臨床工学技術課

## 要 旨

これまでLDL吸着療法の適応は、難治性高コレステロール血症に限定されていた。

2021年3月より血行再建術が不適応な閉塞性動脈硬化症における潰瘍の改善を目的とした直接血液灌流法（Direct Hemo Perfusion：以下DHP法）を用いた吸着型血液浄化器が保険適用となったことに伴い、同年6月より当院でも導入の運びとなった。

DHPによるLDL吸着は、血中のLDLとフィブリノーゲンの吸着除去により血漿粘度を低下させることで末梢循環の改善に寄与する。一方、血液が吸着膜に触れることでブラジキニンの発生に伴う降圧作用によるショックが懸念されている。

当院では、閉塞性動脈硬化症患者の細血管へのブラジキニンの降圧作用及び血管拡張作用に着目した治療設定や患者管理を行った結果、血流の改善に伴う下肢潰瘍の治癒並びに腎機能の改善を経験した。

LDL吸着療法の適応拡大を受け、その恩恵を受ける透析患者への早期の治療介入と各医療機関での継続加療を可能とするべく、治療に対する理解や手技の確立と普及、循環器科をはじめ各診療科及び地域連携を含めた課題解決が急がれる。

キーワード：LDL吸着療法，閉塞性動脈硬化症，ブラジキニン，地域連携

## 諸 言

LDLコレステロールは動脈硬化の主要な危険因子であり、吸着療法施行により血中のLDL濃度を低下させることで動脈硬化進行の抑制、改善効果が期待される<sup>1)</sup>。

現在、本邦で認められているLDL吸着療法は、血液より分離した血漿から標的物質の吸着除去を行う血漿吸着療法（Plasma Apheresis：以下PA法）と、血液より直接標的物質を除去する直接血液灌流法（Direct Hemo Perfusion：以下DHP法）の2種類に大別される。

PA法の適応は難治性高コレステロール血症であり、厚生労働省の認可施設でのみ施行される。

一方、2021年3月よりDHP法を用いた吸着型血液浄化器が保険適用となり、閉塞性動脈硬化症による下肢潰瘍改善目的での使用が可能となった。これに伴い、体外循環量の軽減や操作性の向上、治療時間

の短縮並びに厚生労働省の施設基準を満たす必要がないなど、メリットが多く、今後導入施設が増加していくことが期待されている。

また、閉塞性動脈硬化症の透析患者は血管性状の石灰化が著しいため、血行再建術だけの治癒は難しく、DHPによるLDL吸着療法が必要とされている。

当院ではPA・DHP法共に施行可能となっている。表1に、各治療法の比較を示す。

## 方 法

DHPによるLDL吸着療法の導入に際して、循環器内科、形成外科、腎臓内科医師の指示のもと適応が決定される。

治療条件は、フィブリノーゲンの低下、出血のリスクを考慮し、2回/週を基本条件とし、導入3か月間に限って24回の施行が推奨されており、潰瘍の治

癒（浸出液がなく、皮膚の欠損がない状態）などが確認されれば、治療終了となる。

ブラッドアクセスとしては自己血管内シャント及びダブルルーメンカテーテルを使用した。血液流量はバイタルに応じて30mL/minより開始し、上限を150mL/minとした。

また、本治療はブラジキニン起因の血圧低下を生じるため、血圧測定間隔は5分ないし10分とした。抗凝固薬は、ヘパリン・低分子ヘパリン・ナファモスタットを患者状態に応じて選択し、回路内残血確認及び活性化凝固時間を測定し適宜調整を行うものとする。

## 結 果

2021年6月から2022年11月までに全11例を経験した。

原疾患は糖尿病性腎症（透析導入患者）が8例、強皮症・コレステロール塞栓症・脂質異常症の各1

症例であった。また、治療中10%の症例において血圧低下イベントを経験した（14/140件）。合併症として治療終了後のシャント止血困難及びダブルルーメン挿入部からの出血を経験した（表2）。

また、尿量増加を伴う症例を経験した。症例は81歳男性、原疾患はコレステロール塞栓症、心房細動に対する抗凝固療法（ワーファリン内服）に伴うワーファリン腎症による腎機能低下が疑われた。溢水に伴う酸素化不良のため、ダブルルーメンカテーテルを挿入し透析治療を開始した。開始後8日目に下肢潰瘍が発見され、血行再建に関してはコレステロール塞栓症のため不適であり、DHP法によるLDL吸着療法開始となった。

当初、尿量は300～500mL/日程度であったが、治療に伴い尿量の増加が見られた（最大2,000mL/日程度）（図1）。尿量増加に伴い透析回数を3回/週から2回/週へ減じ、透析離脱も期待されていたが、BUN、Crなどの奏功が見られなかったため離脱には至らなかった。

表1 LDL吸着療法の比較

	PA法によるLDL吸着療法	DHP法によるLDL吸着療法
リガンド（吸着体素材）	デキストラン硫酸	デキストラン硫酸 トリプトファン
吸着対象物質	LDL	LDL フィブリノーゲン
準備時間	約1hr	約15min
使用機器	専用機器必要	専用機器がなくても透析患者装置で代用可
治療時間	2～3hr	2hr
適応	薬剤の効かない難治性高コレステロール血症	血行再建不適応の閉塞性動脈硬化症と下肢に潰瘍
利点	吸着器の能力が飽和に至り、効率が落ちてでも洗浄工程により吸着能力が回復。よって繰り返し吸着できるためLDL値を大きく下げることが可能。	コレステロール値に関係なく施行が可能。回路、操作が簡便で専用機器を必要としない。
欠点	準備に時間がかかり、回路構成が複雑で専用機器が必要。コレステロール値が高くないと施行不可である。	吸着が飽和に達しても洗浄工程がないため、大きくLDL値を下げるできない。

表2 DHP法施行時（2021年6月～2022年11月）の結果

患者	年齢	性別	原疾患	ブラッドアクセス	透析患者の有無	透析歴	施行回数	気分不良	回路内残血	その他イベントや変化
A	62歳	男性	糖尿病性腎症	ダブルルーメンカテーテル	透析患者	3年	7回	0件	0件	なし
B	69歳	男性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	8年	2回	0件	0件	なし
C	70歳	男性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	2年	24回	4件	0件	なし
D	75歳	女性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	6年	19回	2件	0件	終了後、シャント止血困難：1件
E	76歳	男性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	1年	21回	4件	0件	なし
F	77歳	男性	糖尿病性腎症	人工血管内シャント	透析患者	18年	11回	0件	1件	なし
G	86歳	男性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	10年	8回	0件	0件	なし
H	86歳	女性	糖尿病性腎症	自己血管内シャント	透析患者	半年	2回	0件	0件	なし
I	73歳	女性	強皮症	ダブルルーメンカテーテル	非透析患者	なし	12回	1件	1件	なし
J	81歳	男性	コレステロール塞栓症	ダブルルーメンカテーテル	非透析患者	保存期	10回	0件	4件	尿量増加
K	93歳	女性	脂質異常	ダブルルーメンカテーテル	非透析患者	なし	24回	3件	0件	ダブルルーメン挿入部より出血：1件

### 尿量(mL)

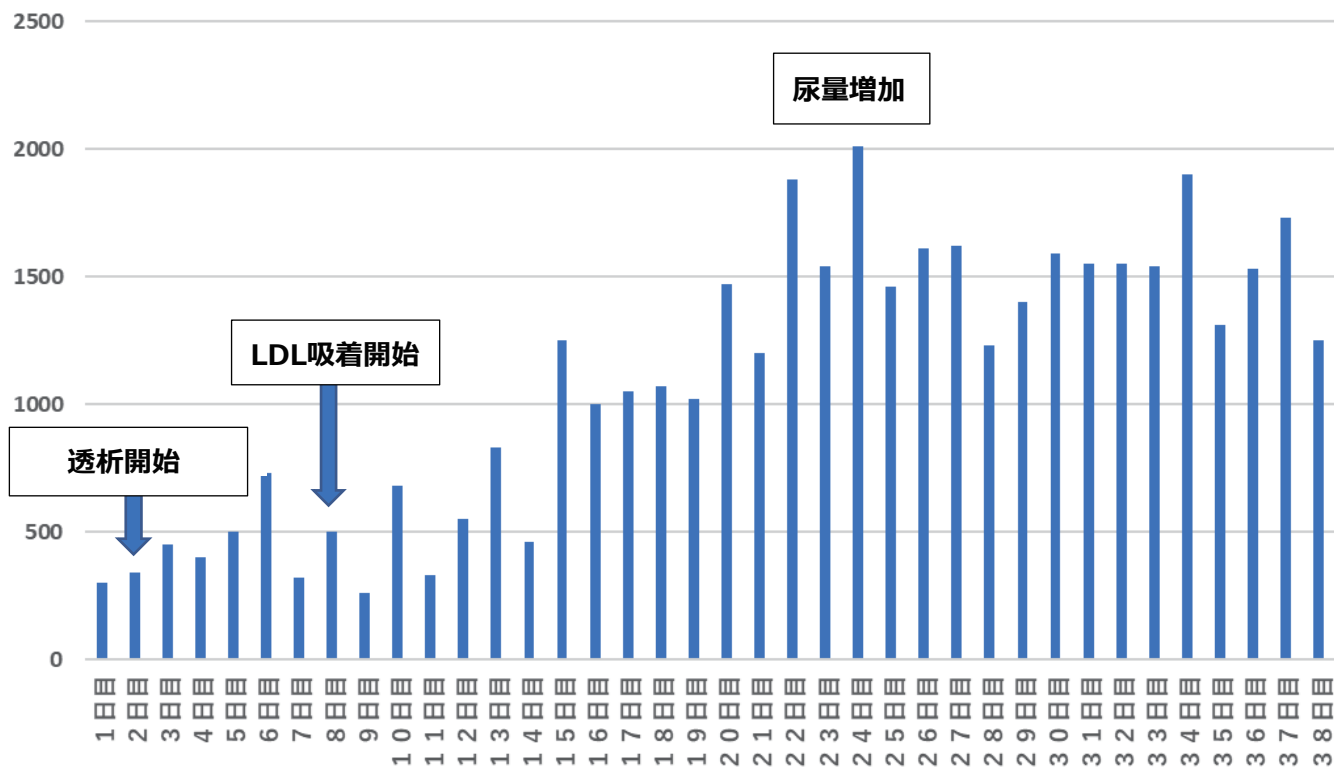


図1 患者Jのコレステロール塞栓症患者の尿量変化

## 考 察

電解質異常に伴う血管の石灰化、動脈狭窄・閉塞が生じやすい糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者への導入が多かった。これは下肢潰瘍に対する血行再建の補助療法としてDHP法によるLDL吸着療法の有効性が期待されたためと考える。

施行中のイベントに関しては、血圧低下による気分不良、回路内残血を生じた症例があった。血圧低下の原因としては、吸着材の陰性荷電と血液の接触によりキニン・カリクレイン系のカスケード反応によるブラジキニンの産生が考えられた<sup>2)</sup>。また、回路内残血に関しては、LDL及びフィブリノーゲンの膜吸着により血栓形成が促されたものであると考える。シャントの止血困難例やダブルルーメン挿入部からの出血は、吸着によるフィブリノーゲンの低下が関与すると推察されるため、治療期間中の定期的な血中フィブリノーゲン値のモニタリングが必要であると考えられる。また、コレステロール塞栓症患者に対する治療期間において尿量増加を経験した。これは、毛細血管により構成される腎臓の糸球体へのブラジキニンの血管拡張作用が有効に作用し、コレステロール塞栓を起こした糸球体血管への血流増加が、尿量増加に寄与したものであると考える。

これら、電解質異常や血管の石灰化など多様なリスクをもつ透析患者に対するLDL吸着療法が今後増加していくものと思われる<sup>3)</sup>。

## 結 語

DHP法によるLDL吸着は、体外循環血液量が少なく準備や回路構成が簡便で、高コレステロール血症を伴わない患者への保険診療が可能なため、PA法によるLDL吸着療法の恩恵を受けられなかった患者にも適用できる画期的な方法である。一方、本治療はブラジキニンの降圧作用に伴う血圧低下があり、治療に対する不安や疑問のため導入に躊躇する施設も多い。今後、治療に関する発表や研究会への参加及び情報発信と共有を行い、多くの施設で導入されるようにシステム構築や地域連携を強化していく必要がある。今後より多くの閉塞性動脈硬化症患者が治療の恩恵を受けることができるよう尽力したい。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) 小林明, 中谷勝, 奥山勉, 他: LDLアフェレシス用直接血液灌流吸着体の開発—血液適合性評価—. 人工臓器 2000; 29: 184-9
- 2) CEジャーナル: レオカーナとは ASO/CLI治療の新たな可能性 [internet]. <https://ce-journal.net/blood-purification/leocana/> [accessed 2022-11-17]
- 3) 日高寿美, 小林修三: 透析患者の下肢閉塞性動脈硬化症に対する新しいアフェレシスデバイス (レオカーナ). 人工臓器 2022; 51: 55-61

---

## Current status of LDL adsorption therapy in our hospital

Takuya SHIRAI, Yu TAKEOKA, Kayoko IMAMURA, Masato MIYAMOTO  
Terumi TSUJINO, Naoki KONDO, Hiroaki NAGATA

Clinical Engineering Section, Medical Technology Department, Tokushima Red Cross Hospital

The indication of low density lipoprotein (LDL) adsorption therapy used to be limited to refractory hypercholesterolemia.

Following the start of health insurance coverage for adsorptive blood purifiers using direct hemoperfusion (DHP) to ameliorate ulcers in patients with arteriosclerosis obliterans not indicated for revascularization in March 2021, the therapy was introduced to our hospital in June 2021.

LDL adsorption by DHP contributes to the improvement of peripheral circulation by reducing the plasma viscosity through the removal of the LDL and fibrinogen in blood by adsorption. In this context, there is concern about shock due to the hypotensive action associated with the generation of bradykinin when blood contacts the adsorption membrane.

We have treated and managed patients with arteriosclerosis obliterans with a focus on the antihypertensive and vasodilating effects of bradykinin on the capillaries of the patients, resulting in the healing of leg ulcers and improvement of renal function, which are associated with improved blood flow.

To enable early therapeutic intervention for dialysis patients benefitting from expanded indications of LDL adsorption therapy and continuous treatment at various medical institutions, there is an urgent need to understand the treatment, establish and disseminate the procedure, and resolve issues such as those pertaining to cooperation among departments, including the cardiology department, and regional cooperation.

Key words : LDL adsorption therapy, arteriosclerosis obliterans, bradykinin, regional cooperation

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 28 : 154-158, 2023

---