LDL-apheresis のリポ蛋白除去に対するリポ蛋白脂質構成の影響 —IIa 型およびV型高リポ蛋白血症に対する検討—

伊藤 博夫 石井 寿美 街 稔 武田 佳代子

中村 一路 長瀬 光昌 川村 光信* 内藤 周幸*

帝京大学第1内科 東京通信病院内科*

(昭和63年11月2日受付)

key words : LDL-apheresis, dextran-sulfate cellulose, lipid composition, familial hypercholesterolemia, type V hyperlipoproteinemia

〈要旨〉

Dextran-sulfate cellulose (DSC) のリポ蛋白吸着に対するリポ蛋白脂質構成の影響を in vivo でみるために, cholesterol (Chol)-rich リポ蛋白の増加している IIa 型 FH ホモ接合体, IIa 型 FH ヘテロ接合体患者および triglyceride (TG)-rich リポ蛋白の増加している V 型高リポ蛋白血症患者に対して, DSC を用いた LDL-apheresis を施行して検討した。

IIa 型および V 型高リポ蛋白血症のいずれにおいても, Chol, TG, phospholipid (PL) の除去率は低比重リポ蛋白 (LDL) において最も高く, 粒子サイズの大きなりポ蛋白ほど除去率は低かったが, 高比重リポ蛋白 (HDL) はほとんど除去されなかった。アポリポ蛋白 (apo) では apo B と apo E の除去率が高く, Apo A-I, A-II はほとんど減少しなかった。また, 膜型血漿分離器による血漿分離能は, IIa 型に比べて V 型では著しく不良であり, 主として粒子の大きなりポ蛋白が増加している高リポ蛋白血症では, 膜型血漿分離器よりはむしろ遠心器による血漿分離が好ましいと思われた。

一方, DSC を用いた LDL-apheresis により, FH 患者では黄色腫, アキレス腱厚の退縮や負荷心電図所見の改善がみられ, V 型高リポ蛋白血症患者ではカイロマイクロン血症症候群による腹痛発作の消失が認められた。

以上の成績より, DSC へのリポ蛋白吸着は脂質構成にはほとんど影響されないことが示唆され, DSC を用いた LDL-apheresis は IIa 型のみならず, IV 型や V 型の高リポ蛋白血症にも有効である可能性が示唆された。

Effect of the difference in lipid composition on adsorption of lipoproteins to the dextran-sulfate cellulose column—Comparison between type IIa and type V hyperlipoproteinemia—

Hiroo Ito, M.D., Sumi Ishii, M.D., Minoru Chimata, M.D., Kayoko Takeda, M.D., Kazumichi Nakamura, M.D., Mitsumasa Nagase, M.D., Mitsunobu Kawamura, M.D.*, Chikayuki Naito, M.D.*

First Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Tokyo Teishin Hospital*

We investigated whether the therapeutic effect using a dextran-sulfate cellulose (DSC) column might be influenced by variations in plasma lipid composition. LDL-apheresis using the DSC column was performed in patients with type IIa homozygous familial hypercholesterolemia (FH), type IIa heterozygous FH, and type V hyperlipoproteinemia. In all patients, the removal rate of lipids was the highest for LDL. Among apolipoproteins, apolipoproteins B and E were removed selectively by DSC column in all patients. For plasma separation, hollow fibers were less effective in type V hyperlipoproteinemia than in FH.

After LDL-apheresis using the DSC column, the attacks of abdominal pain noted before LDL-apheresis in a patient with type V hyperlipoproteinemia were improved, and regression of tuberous and tendinous xanthoma was

伊藤 博夫 帝京大学第1内科

〒173 板橋区加賀 2-11-1 (03-964-1211)

induced in patients with FH.

The data suggest that, by the use of the DSC col-

umn, a therapeutic effect can be induced independent of variations in lipid composition. Therefore, LDL-apheresis is equally effective in patients with type IIa and type V hyperlipoproteinemia.

緒言

薬剤抵抗性の難治性高脂血症に対するプラスマフェレーシスは、II型高リポ蛋白血症（HLP）とくに家族性高コレステロール血症（FH）に対して行われることが多く、その方法として血漿交換療法¹⁻⁶⁾、二重濾過血漿交換療法⁷⁾や heparin-agarose affinity column⁸⁻¹⁰⁾、anti-LDL sepharose column^{11,12)}、dextran sulfate cellulose (DSC) column^{13,14)}などの低比重リポ蛋白（LDL）に対する特異的吸着体を用いたプラスマフェレーシスなどが試みられている。とくに DSC は高い LDL 結合特異性を有することから、FH で増加している LDL の除去を目的として広く用いられるようになってきている。

従来より我々は、難治性高トリグリセライド血症に対して DSC を用いた LDL-apheresis を行い、その有用性について検討してきたが¹⁵⁾、DSC のリポ蛋白吸着に対するリポ蛋白脂質構成の影響を in vivo で検討した報告はない。そこで、cholesterol (Chol)-rich リポ蛋白の増加している IIa 型 HLP と triglyceride (TG)-rich リポ蛋白の増加している V 型 HLP に LDL-apheresis を行い、DSC によるリポ蛋白除去に脂質構成が影響するかどうかについて検討した。

対象および方法

症例の臨床および検査データを表 1 に示す。

症例 は糖尿病性腎症による慢性腎不全のため、血液透析施行中である。1 回 5 時間の血液透析を週 2～3 回の頻度で行い、さらに厳重な食事療法とインスリン療法を受けていたが、血清脂質が徐々に増加し種々の薬物療法にほとんど反応せず、また反復する腹痛発作がみられたため LDL-apheresis を開始した。リポ蛋白電気泳動像で原点、pre β -リポ蛋白の増加を認め、V 型 HLP であることが示された。また、超低比重リポ蛋白（VLDL）の等電点電気泳動はアポリポ蛋白（apo）E3/3 phenotype であることを示した。

症例 および症例 はともに IIa 型 FH 患者であり、各々ホモ接合体、ヘテロ接合体であった。FH の診断は血清脂質値、臨床症状、家系調査などに基づいて行い、また我々の計算法¹⁶⁾で LDL レセプター活性を血清アポリポ蛋白濃度から算出すると、症例 は 11.6%、症例 は 50.1%であった。FH 患者はともに薬物療法に対する反応が不十分であり、とくに症例 は冠動脈造影で右冠動脈および左前下行枝に狭窄病変を認めたため LDL-apheresis を開始した。

血漿分離装置として平均膜孔径 0.2 μ m の polysul-

表 1 Clinical and laboratory data in patients with hyperlipoproteinemia.

Patient		F	M	F
Sex		F	M	F
Age	(yr)	63	21	51
Weight	(kg)	47.7	72.0	50.5
Height	(cm)	146.5	182.0	151.0
Blood pressure	(mmHg)	162/70	138/60	114/80
Cholesterol	(mg/dl)	266	557	396
Triglyceride	(mg/dl)	1047	63	87
Phospholipid	(mg/dl)	303	370	292
HDL-cholesterol	(mg/dl)	18	13	63
Apo A-I	(mg/dl)	85.8	42.0	132.0
A-II	(mg/dl)	17.6	16.0	32.0
B	(mg/dl)	140.0	290.0	184.0
C-II	(mg/dl)	9.7	2.3	4.0
C-III	(mg/dl)	23.0	2.2	7.6
E	(mg/dl)	16.8	2.9	3.3
LPLA	(μ moleFFA/ml/h)	0.23	—	—
HTGLA	(μ moleFFA/ml/h)	0.13	—	—

fone hollow fibers（サルフラックス、鐘淵化学工業）、リポ蛋白吸着装置として DSC column（リポソーバー LA-40、鐘淵化学工業）を用い、3 例とも 2～3 週間隔で LDL-apheresis を施行した。一回の LDL-apheresis で使用する DSC-column の本数および血漿処理量は各々症例 で 1 本、3000 ml、症例 で 2 本、3500 ml であった。抗凝固薬としては脂質代謝に影響しないとされている^{15,17)}メシル酸ナファモスタット（フサン FUT-175、鳥居薬品）を用いた。プライミング時には 20 mg の FUT-175 を乳酸リンゲル液 1000 ml に添加し、これをプライミングに供した。また、LDL-apheresis 施行中の FUT-175 の持続注入量は、症例 は 30 mg/時、症例 は 15 mg/時であった。

血液サンプルは各治療前後に動静脈シャントから採取し、さらに膜型血漿分離器通過後・DSC column 入口前の部位で、血漿処理 1 l ごとに血漿サンプルを採取した。

Havel ら¹⁸⁾の超遠心法で分画したりポ蛋白中の Chol, TG, phospholipid (PL) の濃度を酵素法で測定した。リポ蛋白電気泳動はアガロース法を用いた¹⁹⁾。Apo A-I, A-II, B, C-II, C-III, E 濃度は一元免疫拡散法（アポプレート「第一」, 第一化学）で測定した²⁰⁾。また、症例 のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性、肝性リパーゼ (HTGL) 活性をすでに報告した方法で測定した²¹⁾。

結果

LDL-apheresis 開始前の各リポ蛋白中の脂質濃度を表 2 に示す。V 型 HLP () では chylomicron (Chyl) および VLDL 中の TG の増加が認められた。IIa 型 FH

表 2 Lipid composition in each lipoprotein before LDL-apheresis

	(n=4)			(n=11)			(n=7)		
	Chol	TG	PL	Chol	TG	PL	Chol	TG	PL
Total	212.7	768.3	269.3	424.0	44.8	283.2	316.9	121.7	244.4
Chyl	51.6	333.7	55.9	*	*	*	*	*	*
VLDL	113.7	359.3	138.4	4.5	4.6	5.7	18.0	84.8	23.3
IDL	8.8	20.3	12.8	1.7	1.5	3.0	2.3	3.8	3.2
LDL	25.6	36.4	28.5	401.7	36.1	259.3	238.3	21.2	137.6
HDL	13.0	18.6	33.7	16.1	2.6	15.2	58.3	11.9	80.3

(mg/dl)

* : not detected

Each value is the mean of the values in the samples obtained before each procedure

図 1 Changes of triglyceride levels in plasma lipoproteins during LDL-apheresis in relation to plasma triglyceride levels before LDL-apheresis (100%) in patient M.I. Levels of triglyceride in plasma (●), chylomicron (○), VLDL (▲), IDL (△), LDL (■) and HDL (□) are shown. Plasma samples were obtained from the arteriolized cephalic vein (—) and from the site between plasma separator and DSC column (---). Each value is the mean of four repetitions of the treatment.

ホモ接合体患者 () では LDL-Chol の増加と高比重リポ蛋白(HDL), VLDL の減少がみられ, IIa 型 FH ヘテロ接合体患者 () では LDL-Chol は増加していたが, 他のリポ蛋白には変化を認めなかった。

LDL-apheresis 直前の血清脂質濃度および血清アポリポ蛋白濃度を 100% として, LDL-apheresis 後の相対

濃度を求めた。V 型 HLP () における TG の変動を各々のリポ蛋白と比較すると, 最も除去率の高かったのは LDL であり, リポ蛋白粒子が大きくなるほど除去率は低くなったが, HDL は除去されなかった (図 1)。この傾向は Chol, PL においても同様であった。血清脂質の除去率は総コレステロール (TC) 29.6%, TG 32.3%, PL 29.5% であった。一方, IIa 型 FH () における各リポ蛋白中の脂質除去率も LDL で最も高く, HDL はほとんど除去されなかった。血清中の TC, TG, PL の除去率は, 各々症例 で 55.9%, 53.5%, 50.8%, 症例 で 57.5%, 41.8%, 43.2% であった。図 2 に症例 における各リポ蛋白中の Chol の変動を示す。また, 動静脈シャントから採取した血液サンプルと, 膜型血漿分離器通過後・DSC column 入口前から採取した血漿サンプルの濃度を比較すると, V 型 HLP () では濃度解離が著しかったのに対し, IIa 型 FH () ではほとんど解離はみられなかった。

アポリポ蛋白で除去率が高かったのは 3 例とも apo B と apo E であり, Apo A-I, A-II にはほとんど影響がなかった。サンプル採取部位の違いによるアポリポ蛋白濃度の解離は, 脂質濃度の解離と同様に IIa 型 FH に比べて V 型 HLP で大きくなっていた。症例 のアポリポ蛋白の変動を図 3 に示す。

考察

従来より高脂血症に対するプラスマフェレーシスは, FH で増加している LDL の除去を目的として行われることが多い。一方, 日常臨床において, II 型 HLP とは脂質構成の異なる高リポ蛋白血症, すなわち著しい高 TG 血症を呈する IV 型 HLP や V 型 HLP を経験することは稀ではなく, その治療に苦慮することがある。そこで我々は, Chol-rich リポ蛋白の増加している IIa 型 HLP と TG-rich リポ蛋白の増加している V 型 HLP に LDL-apheresis を行い, DSC によるリポ蛋白除去に脂質構成が影響するかどうかについて検討した。

V 型 HLP に対する LDL-apheresis では, 除去率が

図2 Changes of cholesterol levels in plasma lipoproteins during LDL-apheresis in relation to plasma cholesterol levels before LDL-apheresis (100%) in patient R.K. Levels of cholesterol in plasma (●), VLDL (▲), LDL (■) and HDL (□) are shown. Plasma samples were obtained from the arteriolized cephalic vein (—) and from the site between plasma separator and DSC column (---). Each value is the mean of eleven repetitions of the treatment.

最も高かったリポ蛋白は LDL であり、次いで中間比重リポ蛋白 (IDL), VLDL, Chyl, の順に除去率が高かった。HDL は除去されなかった。アポリポ蛋白では apo B と apo E の除去率が高く、主として HDL に含まれている apo A-I, A-II はほとんど減少しなかった。また、サンプル採取部位の違いによる脂質濃度の解離は著しく、この解離は血漿処理がすすむにつれてさらに広がる傾向を示した。アポリポ蛋白の変動においても、粒子の大きなリポ蛋白に含まれるアポリポ蛋白ほど濃度の解離は大きくなっていった。すなわち、粒子サイズの大きなリポ蛋白の増加している HLP では膜型血漿分離器による血漿分離能は不良であり、従来より我々が報告している blood cell separator を用いた血漿分離法がより効果的と考えられる¹⁵⁾。

一方、V型 HLP とは脂質構成のそれぞれ異なる FH ホモ接合体患者と FH ヘテロ接合体患者における脂質、アポリポ蛋白の相対濃度の変動も、V型 HLP の変動と同様であった。すなわち、IIa型 HLP に対する LDL-apheresis では、LDL, VLDL の選択的除去が可能であり、Yokoyama ら¹⁴⁾の報告と一致していた。また、サン

図3 Changes of apolipoprotein levels in plasma during LDL-apheresis in relation to plasma ones before LDL-apheresis (100%) in patient A.O. Levels of apolipoprotein A-I (●), A-II (○), B (▲), C-II (△), C-III (■) and E (□) are shown. Plasma samples were obtained from the arteriolized cephalic vein (—) and from the site between plasma separator and DSC column (---). Each value is the mean of seven repetitions of the treatment.

ブル採取部位の違いによる脂質およびアポリポ蛋白の濃度解離はほとんどみられず、IIa型 HLP では膜型血漿分離器による血漿分離効率は、V型 HLP に比べて良好であると思われた。

脂質構成のおおの異なる V型 HLP, IIa型 FH ホモ接合体, IIa型 FH ヘテロ接合体にかかわらず、DSC へのリポ蛋白吸着形式はほぼ同様であることが示唆され、いずれの病型の HLP においても LDL の除去率が最も高いことが示された。一方、IV型 HLP や V型 HLP では LDL は増加しておらず、VLDL あるいは Chyl の増加が認められることが知られており、たとえ DSC による除去率が LDL で最も高いとしてもその絶対濃度の減少量は少なく、むしろ VLDL, Chyl 中の脂質の絶対濃度の減少量が多くなると考えられる。症例 MI においても脂質濃度の減少量は比較的良好であり、第4回 LDL-apheresis 終了後の血清脂質濃度は TC 200 mg/dl, TG

図 2 消化管造影像

空腸の拡張および分節状の狭窄像(←)を認める。

図 3 腹膜生検像

線維結合組織の増生による肥厚および好中球を主体とする細胞浸潤を認める。

量はマイナスバランスとなったため62年2月に再度血液透析へ変更した。この時点でも、腹膜透析の溶質除去能は十分に保たれていた。

考察

硬化性腹膜炎は IPD, CAPD のいずれにも発症する合併症^{6,7)}であり、その発症頻度は1.4から6.1%^{4,6~10)}とされている。本症は進行すれば腹膜機能の低下、腹痛、嘔吐等のため腹膜透析の続行が不可能となる。本症における腹膜機能の低下については、溶質除去能には変化なく限外濾過能が低下する^{4,5)}とされてきたが、近年は、尿素およびクレアチニンの腹膜クリアランスも低下している^{9,11)}とする報告もあり、溶質の排泄にも障害が生じているとの考えも現れている。また、本症の初期には限外濾過能の低下に先立ちブドウ糖吸収率が上昇することから、この所見を硬化性腹膜炎の早期診断に役立てようとする試み¹¹⁾もあり、その本態の解明は未だ進行途上にあるといえる。

本症の組織変化は fibroconnective tissue の増殖による腹膜の肥厚と、単核球を主とした炎症細胞の浸潤、血管の増生などが特有であり^{7,9)}、電顕的には中皮細胞の剝離や消失、および絨毛の消失⁵⁾がみられている。このような変化は一般的には炎症像であり、本症に特徴的なものではないが、臨床経過と併せ考えると重要な所見であるといえよう。

硬化性腹膜炎の発症機序は不明であるが、現在は表2

表 2 硬化性腹膜炎の原因

1. 反復する腹膜炎
2. Acetate 透析液
3. 高張透析液
4. Endotoxin
5. 抗生物質
6. β -遮断薬
7. Chlorhexidine
8. 留置カテーテル

に示すような要因が考えられている^{3,12~15)}。特に反復性の腹膜炎は重要であるとされている^{3,4,7)}が、腹膜炎の頻度、および重症度と硬化性腹膜炎の発症頻度との間に関係はなく、Sorkin ら¹⁶⁾は14回の腹膜炎を経験した糖尿病性腎症によるCAPD患者の剖検例で、腹膜の機能及び形態学上の異常を認めなかったと報告している。Slingeneyer ら⁶⁾も硬化性腹膜炎6例の検討で、2例には全く腹膜炎の既往がなかったと述べ、先行する頻回の腹膜炎の存在が本症の原因であるとする説に疑問を呈している。これらの報告に見る如く、硬化性腹膜炎に対して先行する腹膜炎の役割は不明であるが、Shaldon ら¹⁷⁾は細菌の pyrogen が腹腔内の蛋白と結合し、これがマクロファージを刺激して IL-1 の産生を促し、線維芽細胞形成を促進させるという説を述べ、かつ、これを支持する実験成績も発表しており、やはり先行する腹膜炎は本症発症の重要な因子の一つであると考えている。これらを総合して考えると、本症の発症機序にかんする検討は今後の重要な課題の一つであろう。

硬化性腹膜炎は本質的には消耗性疾患であり、食思不振、微熱、体重減少、浸出性腹水、低栄養状態などの症状を呈するが、一方、本症は腸管癒着が容易に生ずるた

- homozygous familial hypercholesterolemia. *Lancet* ii : 1147, 1980
- 11) Stoffel W, Boberg H, Greve V : Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* ii : 1105-1107, 1981
 - 12) Parker TS, Gordon BR, Saal SD, Rubin AL, Ahrens EH Jr : Plasma high density lipoprotein is increased in man when low density lipoprotein is lowered by LDL-pheresis. *Proc Natl Acad Sci* 83 : 777-781, 1986
 - 13) Homma Y, Mikami Y, Tamachi H, Nakaya N, Nakamura H, Araki G, Goto Y : Comparison of selectivity of LDL removal by double filtration and dextran-sulfate cellulose column plasmapheresis. *Atherosclerosis* 60 : 23-27, 1986
 - 14) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, Yamamoto A : Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Artherosclerosis* 5 : 613-622, 1985
 - 15) 伊藤博夫, 内藤周幸, 林 洋, 川村光信, 宮崎 滋 : 難治性高トリグリセリド血症に対するプラスマフェレーシス療法の試み. *動脈硬化* 16 : 117-124, 1988
 - 16) 伊藤博夫, 林 洋, 内藤周幸 : アポ蛋白と LDL レセプター活性. *動脈硬化* 15 : 1145-1148, 1987
 - 17) 服部義博, 内野順司, 吉川豊彦, 白井厚治, 斎藤 康, 吉田 尚, 松岡信夫 : FUT-175 使用による血液透析-凝固系および脂質代謝に及ぼす影響一. *腎と透析* 19 : 547-552, 1985
 - 18) Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH : The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 34 : 1345-1354, 1955
 - 19) Noble RP : Electrophoretic separation of plasma lipoproteins in agarose gel. *J Lipid Res* 9 : 693-700, 1968
 - 20) Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2 : 235-254, 1965
 - 21) 川村光信, 内藤周幸, 熊井幹夫, 伊藤博夫, 林 洋, 宮崎 滋 : Clinofibrate のリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性に及ぼす影響について. *動脈硬化* 14 : 789-794, 1986