シンポジウム Plasmapheresis その問題点と展望

8. 家族性高コレステロール血症のplasmapheresis療法の展望

国立循環器病センター研究所病因部 山本 章
住友病院内科 吉川敏朗

緒 言

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia= FH) は、低密度リポ蛋白 (LDL) に対するレセプターの欠損のために血漿中に LDL, したがってコレステロールが停滞する遺伝性疾患であつて、ホモ接合体の血漿コレステロール値は 500mg/dl 以上、1000mg/dl にも達するヘテロ接合体では平均的なコレステロール値は 340mg/dl、分布域はおよそ 280~450mg/dl であるが、時として 500mg/dl に達する場合もある。動脈硬化症、ことに冠状動脈狭窄による虚血性心疾患に強く関連し、ホモ接合体では思春期に至るまでに狭心症や心筋梗塞を頻発し、ヘテロ接合体でもことに男性では 40 才でその半数、50 才では 80% までが虚血性心疾患を発症する。アキレス腱をはじめとする腱の黄色腫性の肥厚を多発し、血漿コレステロール値が 400mg/dl をこえると皮膚にも黄色腫を発するので、美容上の問題で受診する人も多い。

FH ホモ接合体の頻度は人口 100 万人に 1 人と極めて珍しいケースであるが、ヘテロ接合体は人口 500 人に 1 人で、重篤な合併症を伴う先天性代謝異常症として最も頻度の高い、重要な疾患の一つである。最近の新しい抗脂血剤を幾つか併用することによつて、おおかたのヘテロ接合体 FH の場合は血漿コレステロールを正常値近くまで下げることが可能となつたが、基礎値が 450mg/dl をこえ

るホモ接合体や重症ヘテロ接合体では薬だけによつて血漿コレステロール値を、動脈硬化の進展防止や退縮に必要なレベルまで下げることはまず不可能である。そのために経静脈あるいは経十二指腸連続栄養法、部分的回腸バイパス手術、門脈・下大静脈吻合手術などの特殊療法が試みられたが、明確な効果を挙げるに至らず、また最近始めて報告された肝臓移植も適切な donor を見つける点で、特にわが国では困難であり、目下の所 Thompson によつて始められた plasmapheresis¹⁾ が最も有望な治療法として広まりつつあり、特異的吸着剤の開発も進められている²⁾³⁾

対象ならびに方法

国立循環器病センターおよび住友病院において治療中の FH ホモ接合体男・女各 5 名 (年令 4 才~48 才)、ヘテロ接合体 31 才男子 1 名、33 才と 51 才の女子 2 名を対象とした (表 1)。その他、古賀病院の症例 3 例、北野病院 1 例、松山日赤 1 例を参照資料とした。

殆どの例に動静脈シャントを作製、アサヒおよびクラレの閉鎖回路式体外循環装置を用いて行なつたが、一部の例には一次膜 (血漿分離器) の替りに遠心分離機 (Fenwal または Haemonetics モデル V₅₀) を一時期使用した。幼い対象者にはアルブミン電解質液を補充液とする単純血漿交換を、12 才以上 (および 10~12 才の一部) の例には血漿分離器 (または遠心機) と二次膜の組合せによる二

Symposium on plasmapheresis. 8. Plasmapheresis treatment of familial hypercholesterolemia. Methods and evaluation.

Akira YAMAMOTO, Department of Etiology, National Cardiovascular Center, Suita
Toshiro KIKAWA, Department of Medicine, Sumitomo Hospital, Osaka

表1. Subjects of this study.

Subject	Sex	Age	Serum cholesterol (mg/100ml)	Atherosclerosis# /Anginal attack	Xanthomas cutaneous/tendon	Arcus corneae	Duration of treatment
Heterozygotes							
TH	M	31	533	+	+/+	-	22 mo
KA	F	33	512	+	+/-	+	15 mo
MT	F	51	452	+	-/+	+	24 mo
mean		38±9	499±34				
Homozygotes							
KK	F	4	694	-	+/-	-	17 mo
YS	F	9	903	+	+/-	+	4 y
KM	M	13	680	+	+/-	+	25 mo
SS	F	24	1003	+	+/+	+	2.5 y
SH	M	29	472	+	+/+	+	26 mo
KT	M	35	694	+	+/+	+	20 mo
HI	M	36	638	+	+/+	+	2.5 mo
KH	M	41	621	+	+/+	+	4 y
MM	F	45	748	+	+/+	+	4.5 y
KK	F	48	670	+	+/+	+	5 y
mean		28±15	712±140				

Aortic root lesion and/or ischemic heart disease

重濾過法，また成人例の一部には二次膜の替りに吸着剤を使用した。二次膜の使用に際し，体重30 kg～40kgの小児にはpriming volumeの少ない小児用のものを利用した⁴⁾⁵⁾。また吸着剤は非特異的吸着剤としてクラレのガラスビーズを，特異的吸着剤として鏡化のLA 01（デキストラン硫酸セルローズ）⁶⁾の使用を試みた。

1回の処置ではほぼ総循環血漿量に相当する量の血漿を交換あるいは処理し，ほぼ2週に1回の割合で反復施行した。粥状動脈硬化の退縮のためには血漿コレステロール値を150mg/dl程度にまで下げることが必要であり，plasmapheresis施行後の値も100～150mg/dlとすることを目標としたが，現実には2週に1回の施行により血漿コレステロール値は症例によつて，101(直後)～322mg/dl(2週後)，あるいは237～485mg/dlの間を上下することになった(表2)。なお処置に伴つておこる体内でのコレステロール合成の反発的急増を抑える目的で抗脂血剤(ML-236B，プロブェール)を併用し，また一時期コレステラミンの併用も試みた。

各種方法を用いた施行例について血漿脂質リポ

蛋白値の変動ならびに除去効率，および他の蛋白質の喪失率を測定し，二次膜と吸着剤の価値を比較判断すると共に，黄色腫の消長，負荷心電図，トレッドミル試験の結果をもとにした長期展望に立つての効果判定を行なつた。現在の所，施行後の血管撮影を行なつたのは1例，しかも1年という短期間の後で，充分長期施行後の血管撮影で動脈硬化の進展，退縮を判定した例はないが，近い将来，現在施行例のすべてにこの種の検索を行なう予定である。

結果ならびに考察

1) 膜と吸着剤による血漿リポ蛋白除去効率の検討

エチレンビニルアルコール強化ポリマー(EVAL4Aクラレ)や，二酢酸セルローズ(Cascade floアサヒ)の中空糸膜フィルターによる二重濾過plasmapheresisでは，各蛋白質の捕捉率はLDL84%，HDL48%，一般のグロブリン46%，アルブミン24%となる。これらの特異的捕捉率をfとすると，血漿蛋白の濃度Cは二次膜による処理血漿量vの関数として $C = C_0 \exp \left(\frac{-f \cdot V}{V_i + V_e} \right)$ で表

表 2. Efficiency of cholesterol removal by different methods of plasmapheresis.

Patients	Methods	Treated plasma volume	Cholesterol level (mg/dl)		Drug
			Before treatment	After treatment	
KK 4y	PE (31)#	1 liter	487±67	148±35	—
KM 13y	PE (12)	1.5 liter	381±22	154±28	probucol
	DF (14)	2-2.5 liter	442±55	156±28	
	DF (24)	3 liter	421±53	146±18	
SH 29y	DF (20)	3 liter	344±31	124±15	probucol
	GB (17)		345±22	185±25	
	AD (18)		354±36	149±26	
YS 9y	PE (103)	1 liter	418±28	131±12	—
	DF (10)	1.5 liter	489±45	148±20	probucol
HT 31y	DF (31)	3 liter	466±51	163±35	probucol
	AD (17)		485±39	237±26	or ML-236B
MT 51y	DF (21)	3 liter	322±32	101±9	probucol
	GB (16)		312±17	143±10	
KA 33y	DF (34)	3 liter	480±57	169±24	—

Numbers in parenthesis are numbers of treatments

PE : simple plasma exchange GB : glass-beads adsorption column

DF : double filtration AD : specific adsorbent (LA-01)

表 3. 二重膜透過プラスマフェレーシスで、約3lの血漿を処理した際の血漿リポ蛋白およびグロブリン分画の変動：施行前値を1とした値(V_iは患者の循環血漿量の計算値、Dは体外循環量を考慮した希釈率、nは施行回数)

case	V _i	D	n	LDL ^a	HDL ^b	TP-Alb ^c	IgG	IgA	IgM	IgE
1	2.5	0.86	5	0.39±0.04	0.66±0.13	0.61±0.06				
2	2.6	0.87	23	0.33±0.03	0.65±0.04	0.63±0.07	0.66±0.08	0.51±0.03	0.30±0.03	0.50±0.15
3	2.6	0.87	13	0.39±0.02	0.71±0.09	0.67±0.08	0.69±0.05	0.55±0.07	0.36±0.09	0.56±0.09
4	3.0	0.88	13	0.45±0.03	0.66±0.07	0.67±0.07	0.67±0.08	0.58±0.07	0.39±0.05	0.57±0.09

^a(total cholesterol)-(HDL-cholesterol). ^bHDL-cholesterol. ^c(total protein)-albumin.

わされるが(C₀はv=0での成分濃度、V_i, V_eはそれぞれ体内・体外循環血漿量)、実測値は計算値によく一致する。患者4人について、この治療法による血漿3l処理での各蛋白質に対する除去効果の特異性を、おのおのの術後の回収率として表3に示す。アルブミンは膠質浸透圧の低下による副作用を防ぐため、殆どすべての場合、術中〔処理血漿量(ml)×0.005〕gを補充しており、場合によっては回路をアルブミン液で充填しているので、回収率値記載されていない。2.5~3lの血漿の処理によつてLDLの約6割が除かれているが、生体によつて必要な高密度リポ蛋白(HDL)の3割が、3~6割の免疫グロブリンと共に失われている。な

お二次膜回路のpriming量は150~200ml、全回路の容量(体外循環量)は450ml程度となるが、小児用膜を用いると350ml程度となり、単純血漿交換の200mlに比べると少し大きいというものの、それでも体重30kg前後の小児に充分適用出来る。

多孔質ガラスビーズ(クラレ)を二次膜の替りに使用したが、吸着能力が低く、一つの筒(カラム)で十分な吸着効果を挙げようとすると体外循環量が大きくなり過ぎ(700ml)、また吸着の特異性も低く、LDLと同率のHDLと二次膜の場合に匹敵する量の免疫グロブリンが失われ、また非特異的吸着によつて相当量のアルブミンも失われた。体外循環量が大きくなると、これをアルブミン液

図1. LA 01によるリポ蛋白(LDL+VLDL)の除去。2人の患者(実線と点線)にプラスフェーシスを施行し、一定量の血漿処理毎に、血漿中(○)および吸着筒から出たばかりの処理血漿中(●)のリポ蛋白、アルブミン、総蛋白濃度を測定した。

で充填しなかつた場合は膠質浸透圧の低下に伴って血液の濃縮がおこり、これが狭心症発作を誘発する原因となるが、たとえばアルブミン電解質液で回路を補充しても副作用(狭心症様違和感と口腔粘膜の異常)を充分抑え切れなかつた。

デキストラン硫酸セルローズ(鐘化)は、リポ蛋白と硫酸多糖の特異的結合を利用してLDLを除去する目的で開発された。単離したヒト血漿リポ蛋白分画(VLDL, LDL, HDL)のin vitroでの結合特性をLangmuirの等温吸着曲線の解析から求めた所、解離定数にはあまり大きな差はないが、最大吸着量(コレステロール)はVLDLで2g/l, LDLで7g/l, これに対してHDLのそれは0.03g/lと前二者に比べ極めて低く、LDLの共存する場合はHDLの吸着は実質的に0であることがわかつた。栄養ならびに遺伝性(WHHL)高脂血症家兔に対して行なつた実験的plasmapheresis療法でもLDLの特異的除去に有効なことが示されたので、臨床応用を開始した。現在男性2例、女性2例(いずれも成人)に試み、前者2例に既に8ヵ月17~18回施行を続けている。

図1にLA 01吸着体カラム(総容積400ml)による血漿処理の経時変化の典型例を示す(実線は表3の症例4、破線は症例3と同じ患者、○印血漿

中濃度、●印カラムを出た所の濃度)。HDL, アルブミン, グロブリン(図ではTP-Alb)の蛋白各成分濃度はいずれも体外循環回路(約600ml)による希釈のため、開始直後に減少しているが、それ以後経時的な減少はなく、LDL+VLDL分画のみに撰択的な経時的減少が見られる。この減少は、カラム後濃度の上昇として見られる吸着体の飽和によつて止まる。1回の施行でLDLコレステロール濃度は前値の45%程度に減少、すなわちLDLはコレステロール量にして最大7.5g除去されたことになる。施行後アルブミン、グロブリン、各種免疫グロブリン、HDLの値は前値を1.00とした場合、それぞれ平均1.02, 0.88, 0.93~0.97および1.02となり、ほぼ影響なしであつた。現在アルブミン補液は行なっていないが、場合によつては装置のアルブミン電解質液による充填も必要であろう。

現在の所体外循環量の大きさが管理上最も重要な問題であり、そのためわれわれは、①体重30kg以下の小児には血漿濾過膜による単純血漿交換を、②体重30kg以上の小児には小児用二重濾過装置を、③成人で虚血性心疾患発作のリスクの高いもの、およびそうでなくてもコレステロールの基礎値の高いものには二重濾過法を、そして④コレステロールの安定化した発作のない成人は特異吸着剤を用いている。しかし将来、リポ蛋白と他の蛋白を完全に篩分け出来る極良質の膜や効率の高い吸着剤が開発された場合、あるいは並列に膜や吸着筒においてスイッチしながら使える装置が作られた場合は、充填の補充液なしにでも小児や自覚症のある患者に二重濾過(吸着)方式やplasmapheresisが施行可能となろう。

2) 長期的展望に立つた治療効果

FHのplasmapheresisによつて最も速やかに得られる治療効果は狭心痛の軽減であり、数回の施行を待たずして改善が得られる。これはLDLの減少による血液粘度の低下と、LDLそのものによる細胞障害作用の減少に伴うものと推定される。数ヵ月で得られる著明な効果は皮膚や腱の黄色腫の退縮であり、小児では皮膚黄色腫の消褪は極めて

図2. 家族性高コレステロール血症ホモおよびヘテロ接合体のアキレス腱幅と、2 症例(いずれもホモ接合体小児)における治療効果(矢印で示す)。症例YSは矢印で示す全期間、また症例K.M.は12才から13才の間プラスマフェレーシスを施行。

印象的である。しかし成人で線維性に硬結した黄色腫の退縮にはある程度長い期間を要し、1年以上たつて漸く軟化がはつきりして来ることもある。アキレス腱厚の測定は本疾患の診断および治療効果の判定の上で重要であり、5才半から本療法を続けている少女の場合4年間にアキレス腱の肥厚は全く見られず、むしろやや厚さが減少して正常範囲内に収まっている(図2)。

勿論FHに対する治療の効果は、最終的には大動脈あるいは冠動脈基幹部の粥腫の消褪(動脈硬化の退縮)、そして臨床的には虚血性心疾患の防止によつて判断されねばならない。最も若い1例を除いてわれわれの症例のすべては、血管撮影あるいは超音波診断で粥状硬化をもつことが証明されており、多くの例で心電図変化が認められている。5才半から治療を始めた1例では診療前のtreadmill testでは10%のスロープを2.5km/hの速度で3分走つた時点でSTの著明な低下を認めたが、診療2年半後には同じ10%のスロープを4.5km/hで7分30秒走ることが出来た。その半年後に14%のスロープで再検した所5.5km/hで5分30秒走つた所でSTが低下した。これに対して成人でmaster

負荷positiveの女性例(48才)は、本療法4年にもかかわらず現在も負荷心電図でpositiveであるが、他の長期施行例は元々master負荷negativeで今の所冠動脈撮影以外に正確な判断の資料がない。本療法施行後に血管撮影を行なつたのは1例(36才男子)のみであるが、1年の施行後改善は見られなかった。しかし5年施行をめでに一応全例に血管撮影を行なう予定である。

まとめ

血漿コレステロール値450mg/dlをこえるFH重症例に対しては、plasmapheresis療法は有望な治療手段として期待がもたれている。方法論的には中空糸膜利用によつてアルブミンの補充を成人で1回15gまで切りつめることが出来、さらに特異的吸着剤の使用によつて他の血漿蛋白成分の喪失なしに低密度系リポ蛋白だけを除去することが可能である。本療法によつて患者の狭心痛は速やかに寛解し、黄色腫と数カ月で消褪に向かう。虚血性心疾患の進展を抑えることは推測にかたくないが、出来上かつた粥状硬化巣の退縮がおこるかどうかは未だ今後の問題として残されている。

協同研究者： 国立循環器病センター研究所病因部 横山

信治, 林 陸部, 山村 卓, 同病院内科 佐谷 誠, 小嶋
俊一, 南部征喜, 都島基夫, 永田健二, 住友病院内科 岸
野文一郎, 古賀病院内科 古賀伸彦

文 献

- 1) Thompson GR, et al: Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Brit Med J* 43: 680, 1980.
- 2) Lupien P-J, et al: Removal of cholesterol from blood by affinity binding to heparin agarose: Evaluation on treatment in homozygous familial hypercholesterolemia. *Ped Res* 14: 113, 1980.
- 3) Stoffel W and Demant T: Selective removal of apolipoprotein B-containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 611, 1981.
- 4) 横山信治, 山本 章: 血漿交換療法の実際. 高脂血症. 治療 66: 2345, 1984.
- 5) 林 陸郎, 他: プラズマフェーレンスー家族性高コレステロール血症を中心として. 循環器病研究の進歩 5: 16, 1984.
- 6) Yokoyama S, et al: Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. *Arteriosclerosis* 4: 276, 1984.