

動脈硬化性疾患に対する 二重膜濾過血漿交換(DFPP) による予防的効果の検討 (第二報)

東京ミッドタウン先端医療研究所¹⁾

順天堂大学 膠原病内科²⁾

順天堂大学 東京江東高齢者医療センター高齢者総合診療科³⁾

同志社大学 大学院生命医科学研究科

アンチエイジングリサーチセンター⁴⁾

三井記念病院総合健診センター⁵⁾

渡邊美和子¹⁾ 田口淳一¹⁾ 境野智之¹⁾ 安田光徳²⁾

梁広石³⁾ 八木雅之⁴⁾ 山門實⁵⁾ 米井嘉一⁴⁾

目的

- 家族性高脂血症、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患へのDFPPの臨床効果はよく知られており、前回我々はDFPP施行前後での酸化LDL、高感度CRP及びペントシジンの改善結果を報告した。
- 今回は血管内皮障害のマーカーであり、脳梗塞・心筋梗塞発症リスクを評価する最新の指標とされるLOX (lectin-like oxidized LDL receptor-1)-indexを、DFPPの前後で算出し、その改善効果を検討した。
- 併せて糖化ストレスマーカーであるCML (Nε - (carboxymethyl)lysine)を DFPPの前後で測定し、DFPPによる抗動脈硬化作用の更なる検討を加えた。

対 象

- 当クリニックにて平成23年8月以降にDFPPを実施した計18例（男性12例、女性6例：平均年齢 54.1±13.2歳）の高LDL血症、または境界型高LDL血症であり、9例の内服治療例と以下の合併症例を含む。
 - ◆ 糖尿病 4例、高血圧症 5例、喫煙歴 8例
 - ◆ 心脳血管のイベントの既往 1例（心筋梗塞）
 - ◆ 悪性腫瘍、自己免疫疾患 なし
- CMLの測定は、18例の糖尿病または耐糖能異常、及び2例の脂質異常症の計20例で実施
 - ◆ 男性 16例 女性 4例（平均年齢 55.2± 9.7歳）

方法 1

- 被検者には、事前に院内倫理員会で承認された同意書に基づき十分な説明を行い、文書にて同意を得た。
- バスキュラーアクセスは17～20Gのクランプ針により両側肘部静脈への直接穿刺とし、左右それぞれ脱血側と返血側とした。
- 脂質を含む血液検査は、体外循環を開始する直前に一方のバスキュラーアクセスより採取し(直前値)、目標処理量終了後には脱血側のバスキュラーアクセスから採取した(直後値)。

方法 2

- DFPPは肘静脈より体外に誘導した血液を、膜型血漿分離器Plasmaflo OP-5W(旭化成メディカル)により血球成分と血漿成分に分離した後、血漿成分分離器Cascadeflo EC-50W(旭化成メディカル)を用いて血漿から病因物質を分離除去した。
- 抗凝固剤はヘパリン(初期投与量:2000単位 維持投与量:1000単位/時間)を用い、血液流量30~60ml/分、血漿流量30~33%、血漿処理量は目標1500~2000mlとした。
- LOX-indexは、[sLOX-1] と [LAB] を乗じた指数。

[sLOX-1]

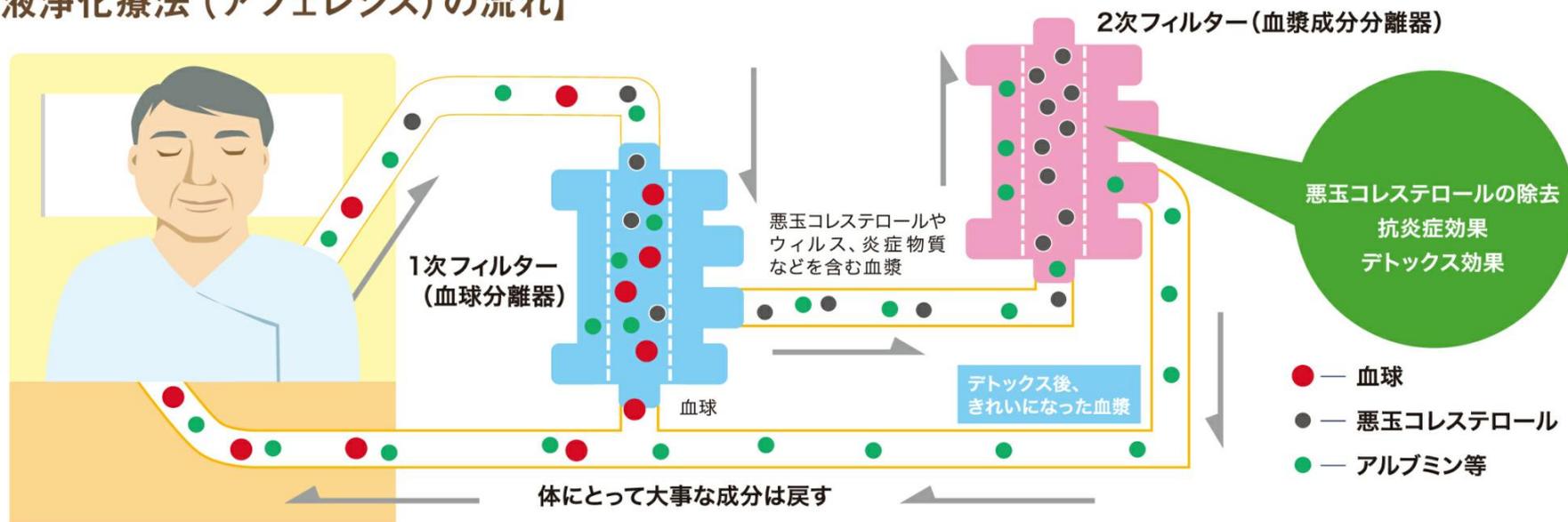
soluble LOX-1の略称であり、血管内皮から切り離された可溶性LOX-1。血管内皮に障害が起こるとLOX-1産生が促進され、その一部が、血管内皮から切り離され、血液中に放出される。

[LAB]

LOX-1 ligand containing ApoBの略称。
LOX-1と結合する変性LDLの総称。

被検者用説明資料

【血液浄化療法（アフェリシス）の流れ】



バスキュラーアクセスから血液を脱血し、血漿分離器（一次膜）で全血を血球成分と血漿成分に分離する。血球成分は体内に戻され、分離された血漿成分は血漿成分分離器（二次膜）を通し、分子サイズの差を利用して病因物質を含む血漿と含まない血漿に分離される。病因関連物質を含まない血漿は体内に戻される。

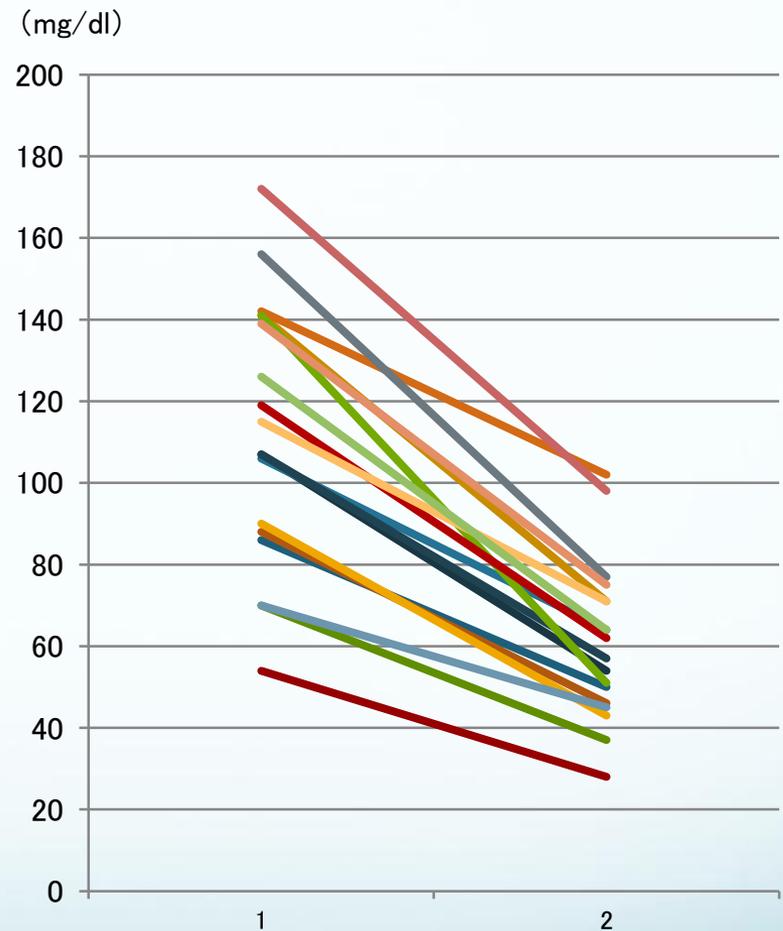
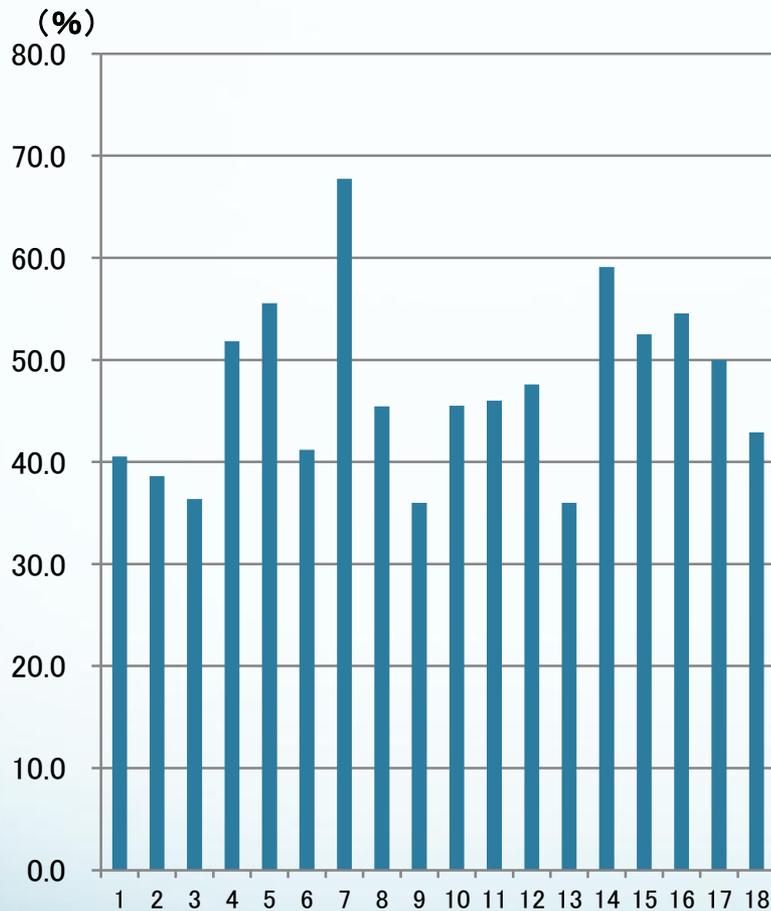


DFPP前後の生化学データの変動

	前	後	P値*		前	後	P値*
WBC	5900±1460	9130±3260	<0.001	UA	5.7±1.3	5.2±1.3	<0.001
RBC	446±23	435±24	0.005	TB	0.6±0.2	0.5±0.2	<0.001
Hb	13.9±1.0	13.6±1.1	0.049	AST	26±7	25±8	0.354
Hct	41.3±2.3	40.4±2.8	0.042	ALT	27±18	23±14	<0.001
PLT	24.8±5.8	21.8±4.6	<0.001	γ-GTP	41±41	30±31	<0.001
TP	6.9±0.3	5.8±0.3	<0.001	LDH	182±31	181±61	0.988
ALB	4.2±0.3	3.7±0.2	<0.001	CPK	128±94	103±76	<0.001
BUN	15.2±4.6	14.5±4.6	0.047	AMY	77±25	49±15	<0.001
CRTNN	0.73±0.14	0.71±0.17	0.182	BS	142±48	112±29	0.010

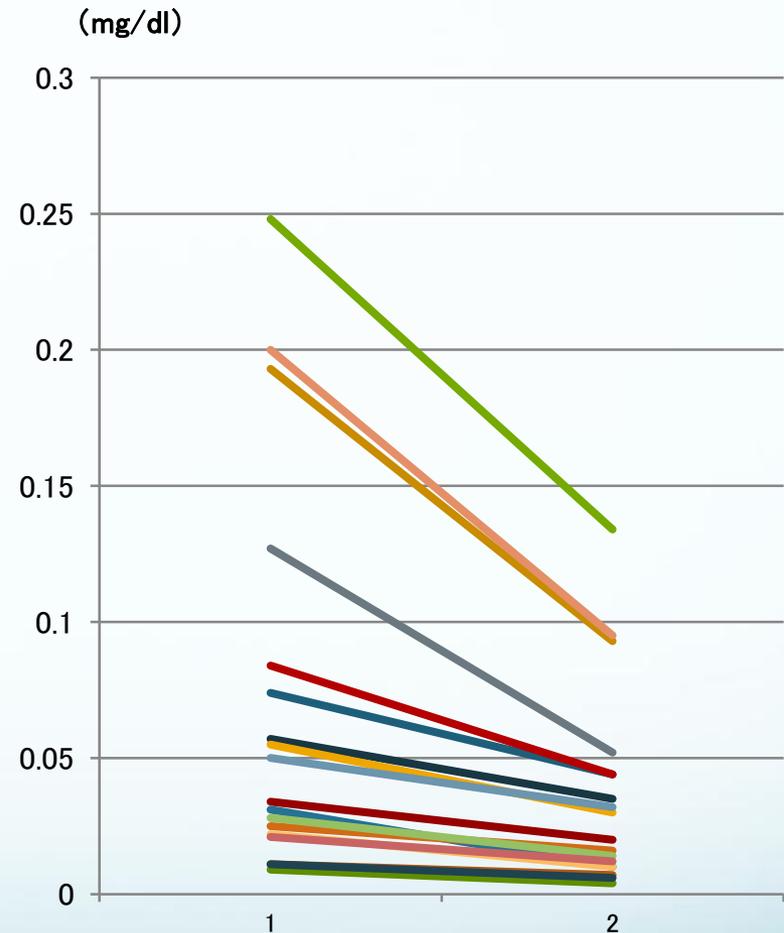
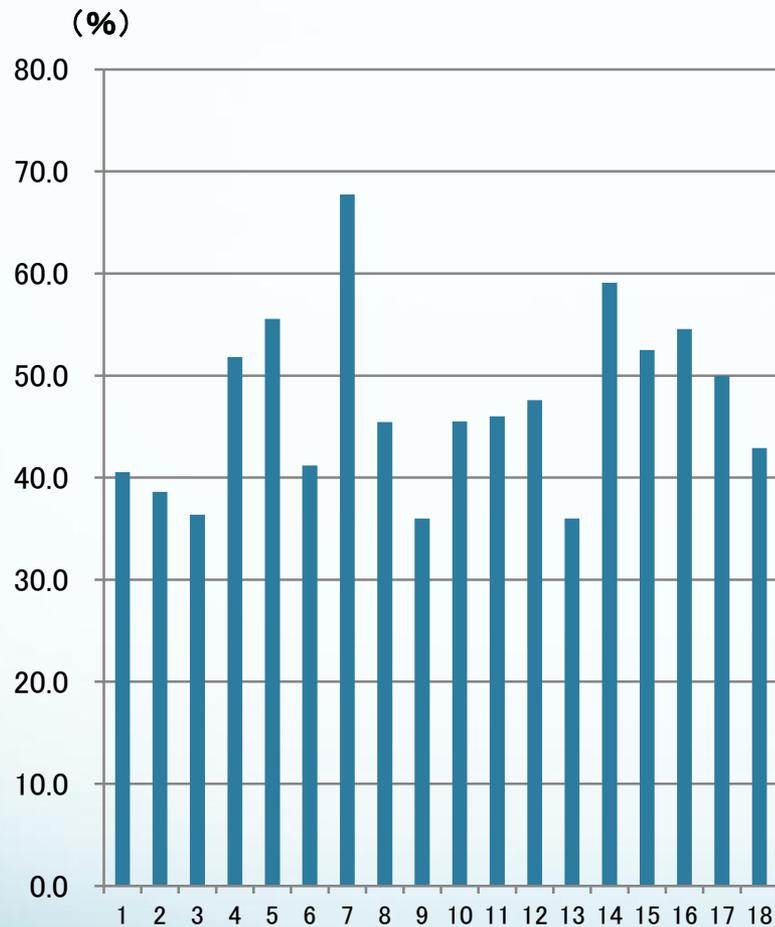
* : paired t-test

LDL(除去率と変動)



[前] 112.7 ± 32.4 (mg/dl) [後] 60.8 ± 19.5 (mg/dl)
平均除去率: 45.9 ± 7.6 (%) $\langle P < 0.001$ (paired t-test) \rangle

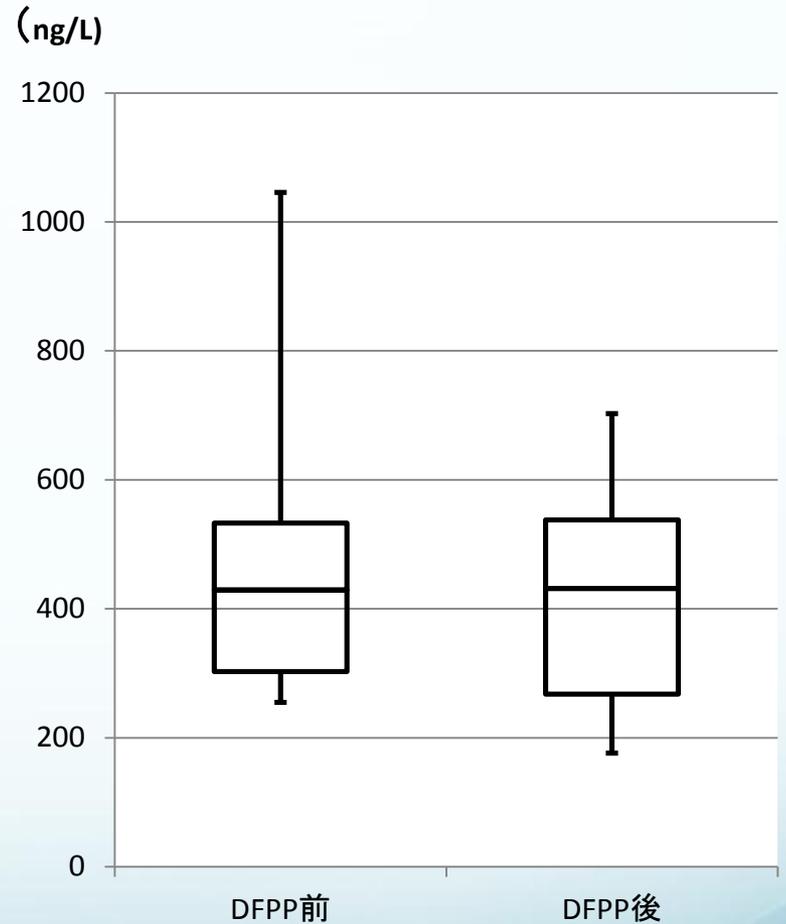
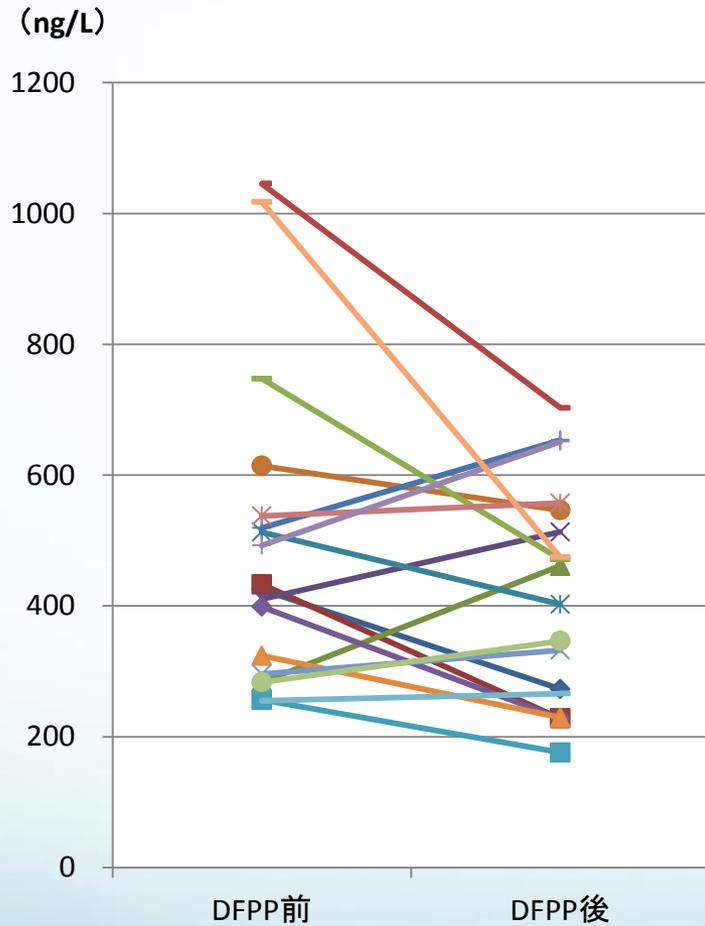
高感度CRP (除去率と変動)



[前] 0.071 ± 0.073 (mg/dl)
平均除去率: 47.1 ± 8.7 (%)

[後] 0.037 ± 0.036 (mg/dl)
<P<0.001 (paired t-test)>

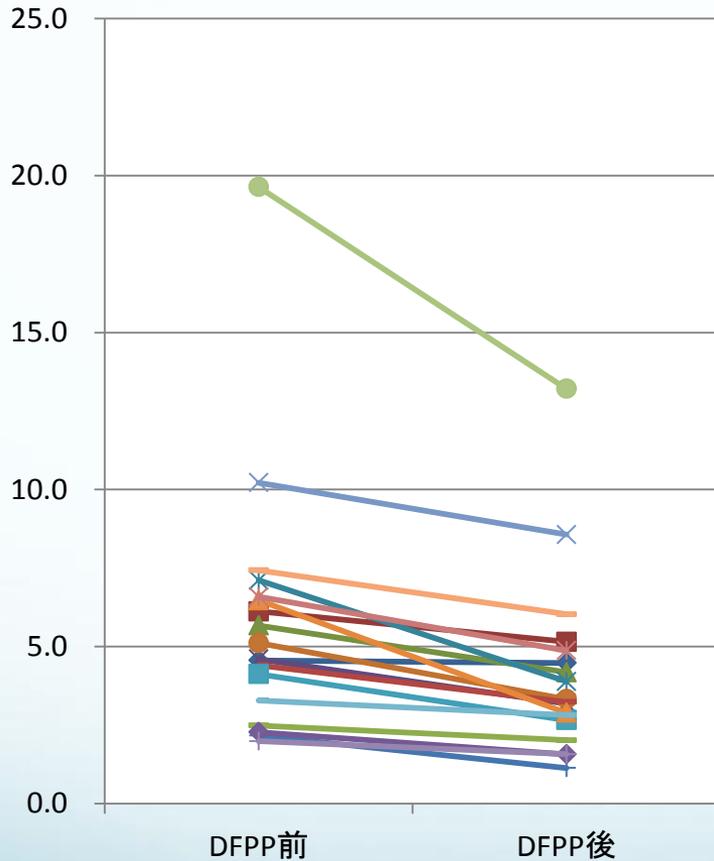
sLOX-1



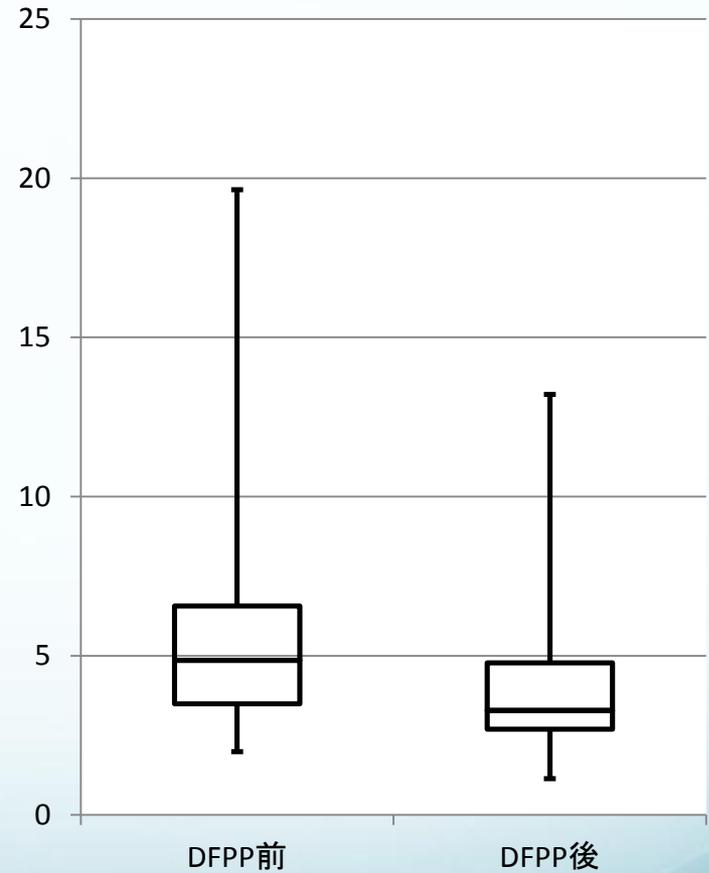
[前] 492 ± 237 (ng/l) [後] 417 ± 166 (ng/l)
<P = 0.113 (paired t-test)>

LAB

(mg cs/L)

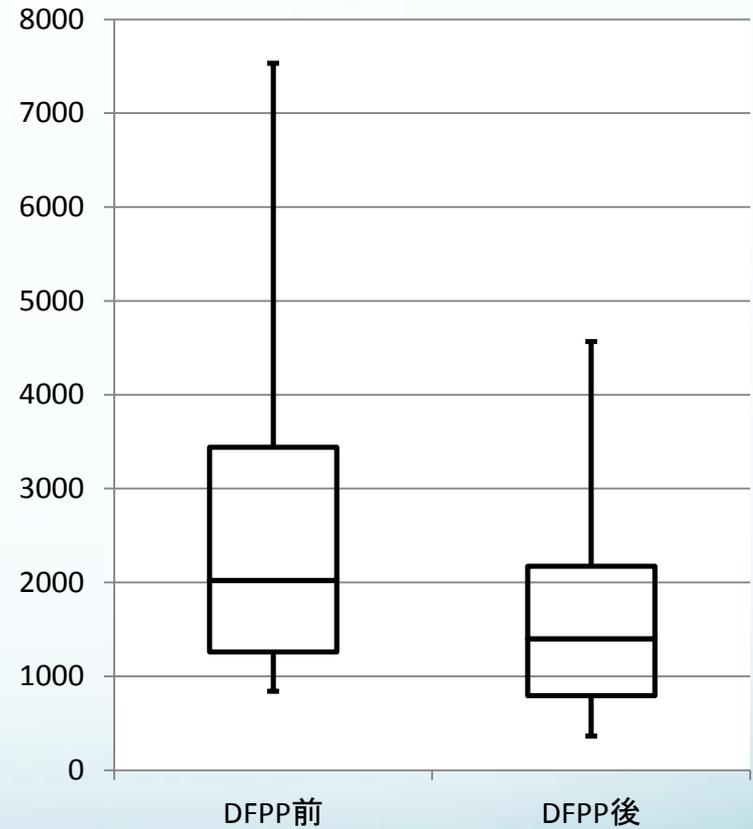
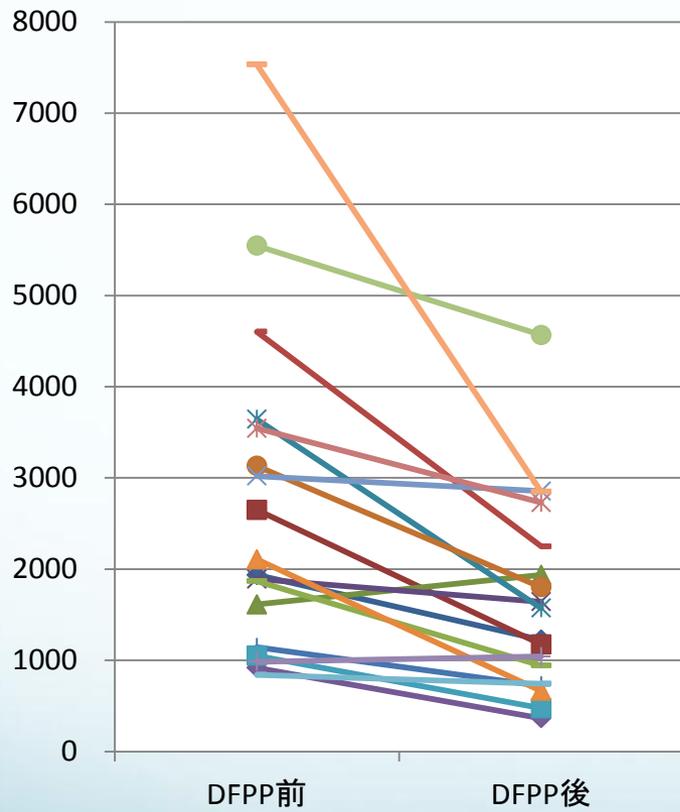


(mg cs/L)



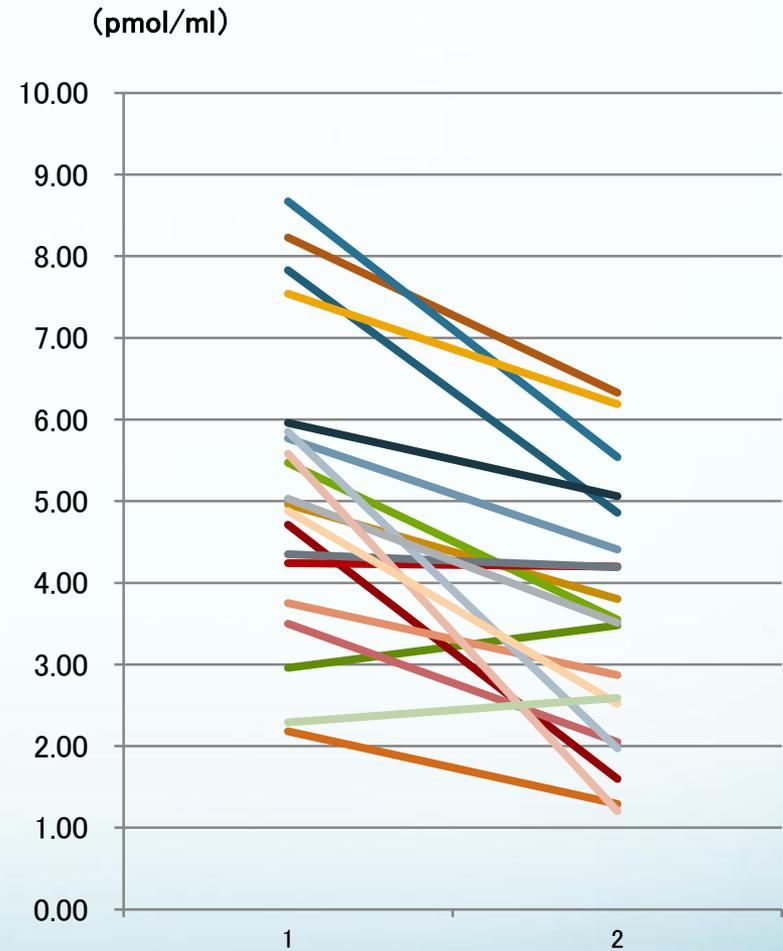
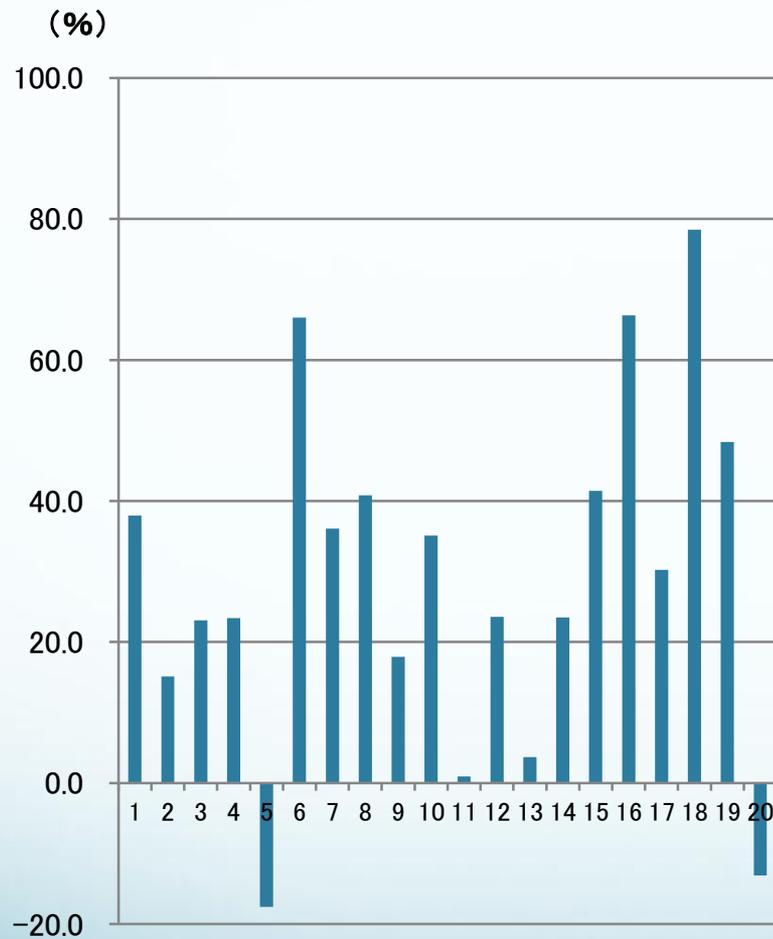
[前] 5.8 ± 4.1 (mg cs/l) [後] 4.2 ± 2.9 (mg cs/l)
<P < 0.001 (paired t-test)>

LOX-index



[前] 2668 ± 1801 [後] 1642 ± 1085
<P < 0.001 (paired t-test)>

CML (除去率と変動)



[前] 5.19 ± 1.85 (pmol/ml)

平均除去率: 29.2 ± 25.0 (%)

[後] 3.56 ± 1.55 (pmol/ml)

<P<0.001 (paired t-test)>

LOX-index に関する主なエビデンス

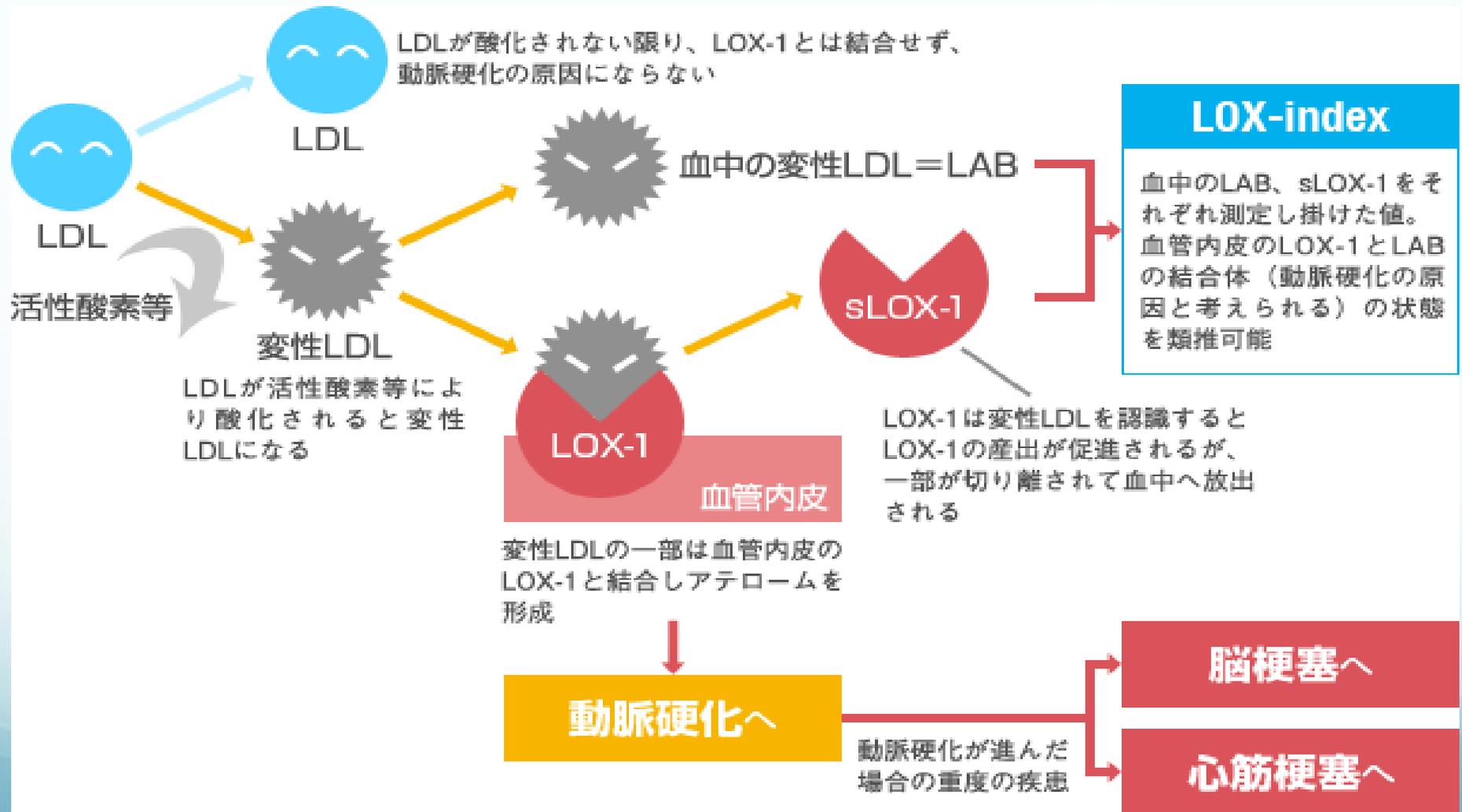
- LOX-index, a Novel Predictive Biochemical Marker for Coronary Heart Disease and Stroke
Inoue et.al Clinical Chemistry 56:4 550-558 (2010)

約2,400例の日本人男女を最長11年間追跡調査。
LAB値が高い人ほど脳梗塞を含めた脳卒中と冠動脈疾患を発症する危険度が高かった。LOX-indexが高い人のグループでは、脳梗塞発症の相対危険度の平均が3.0以上であり、これは高血圧に匹敵する高い相対危険度であった。
LDLのレベルと脳梗塞発症の頻度との間には相関性は認められなかった。

- Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Predicts Prognosis After Acute Coronary Syndrome
Kume et.al Circulation Journal Vol.74, July 2010

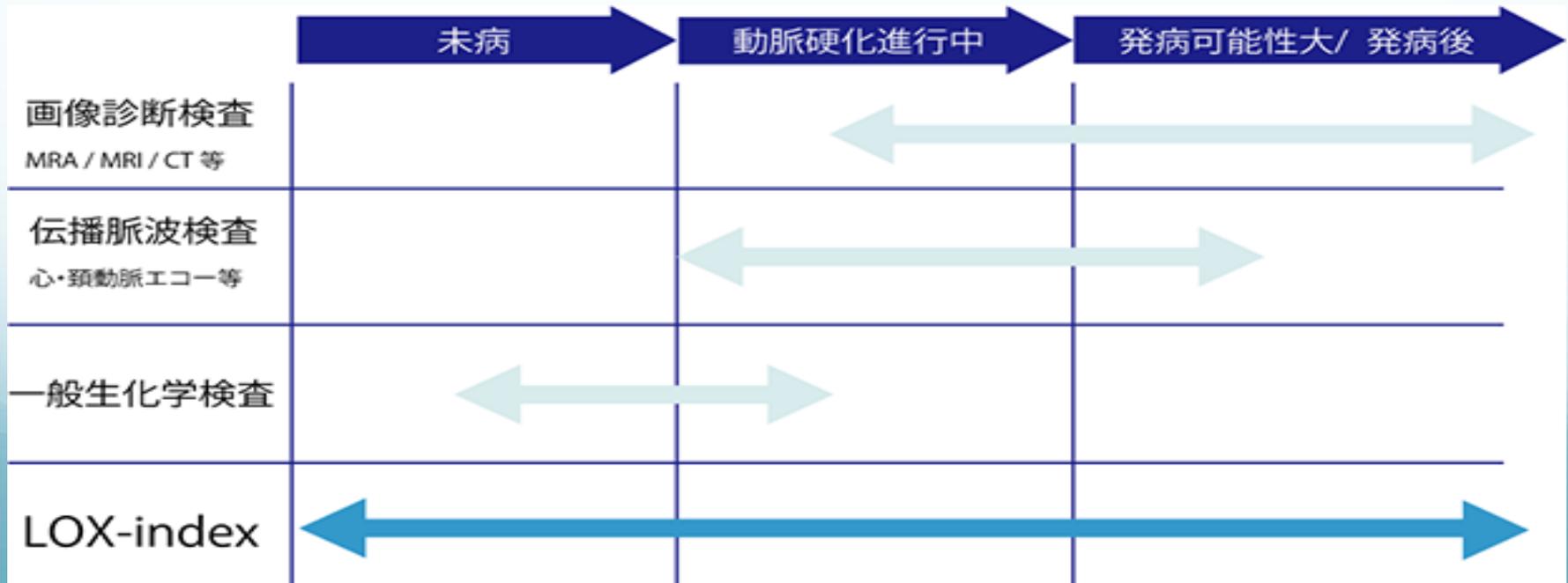
救急経皮的冠動脈介入とsLOX-1の測定を実施したACS患者の予後を追跡。
94患者の内、13人がACSの再発または死亡した(イベント群)
イベント群は無イベント群と比較して、sLOX-1濃度がhs-CRP、トロポニンTよりも有意に高かった。(P<0.005) 一方、イベント群と無イベント群では、年齢、性別、脂質プロフィール、糖尿病罹患率、喫煙、高血圧の差は見られなかった。
LOX-1は、アテローム性動脈硬化のプラーク脆弱性に関係し、急性冠動脈症候群(ACS)に特異的で鋭敏なバイオマーカーである。

LOX-index と 動脈硬化のメカニズム



LOX-index の臨床応用

- ◆健康診断や人間ドックでのオプション検診
- ◆脳ドック、冠動脈CTなどの精密検査受診へのスクリーニング
- ◆予防医療、生活習慣改善への意識づけ



考 察

- LABはすべての症例で有意に低下している事が確認された。
- LOX-indexに関しても全体として有意な低下が認められたが、2例のみ軽度の上昇例があり、これは、sLOX-1の上昇が影響したと推測された。
- sLOX-1においてはデータの推移に一定の方向性は見られなかった。
- 一部のsLOX-1の上昇には、血液浄化の治療における一時的な白血球の増加による白血球由来のsLOX-1の増加(血管内皮細胞以外で発現するLOX-1)が影響している可能性がある。

結 語

- DFPPによってLAB(変性LDL)、LOX-indexの低下が確認され、動脈硬化性疾患のリスク低減に有用である事が示唆された。改善の指標として、LABは利用可能であると考えられた。
- CMLの有意な低下は、前回報告のペントシジンの有意な低下と併せて、糖尿病例における抗炎症作用を介した合併症の進展予防にDFPPが有効となり得る可能性が示唆された。
- 今回の結果においてもDFPPによる酸化及び糖化ストレスの軽減効果が確認され、動脈硬化の進展に対する予防的効果の可能性が更に強く示唆された。