資料　11 - 2

平成26年10月9日

第11回島根大学医学部附属病院関連病院長会議

（2）地域医療について

3）今年度承認された先進医療の取り組みについて

# コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

（先進医療B）

島根大学医学部附属病院　腎臓内科

伊藤　孝史

# コレステロール塞栓症

何らかの誘因により大動脈壁のアテローマが崩壊、流出して生じたコレステロール結晶による全身の塞栓症。
コレステロール塞栓症は1945年にFloryらが初めて報告した。

**【原因】血管内操作、抗凝固療法、血栓溶解療法など**

【症状】

腎障害 50-80%、血尿 33-40%、蛋白尿 50-60%
皮膚症状 35-50%、好酸球増多 59-80%

**＊5徴**

**下肢痛、網状皮疹、末梢動脈触知可能、**
**進行性腎不全、血管内操作の既往**

【危険因子】

60歳以上、男性、慢性腎不全、高血圧、糖尿病、
感染症、喫煙、痩せ型

# 臨床診断

**(A) 血管内操作・抗凝固後の発症**

- 血管造影
- 血管内カテーテル
- 血管手術
- 抗凝固・線溶療法

自然発症の場合の診断は困難.

**(B) 典型的な臨床症状・所見**

- 進行性腎障害
- 皮膚所見
  (blue toe, livedo reticularis)
- 腹痛・下痢
  無症候性では見逃される

**(C) 検査所見**

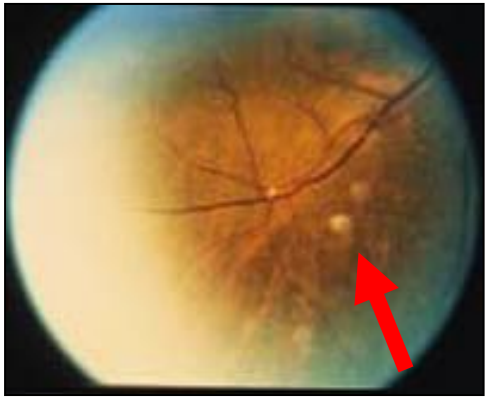
- 白血球、血沈, CRP上昇

一過性の

- 好酸球増多
- 低補体血症

腎合併例では

- CRE↑
- 好酸球尿



**(D) 確定診断は病理所見**

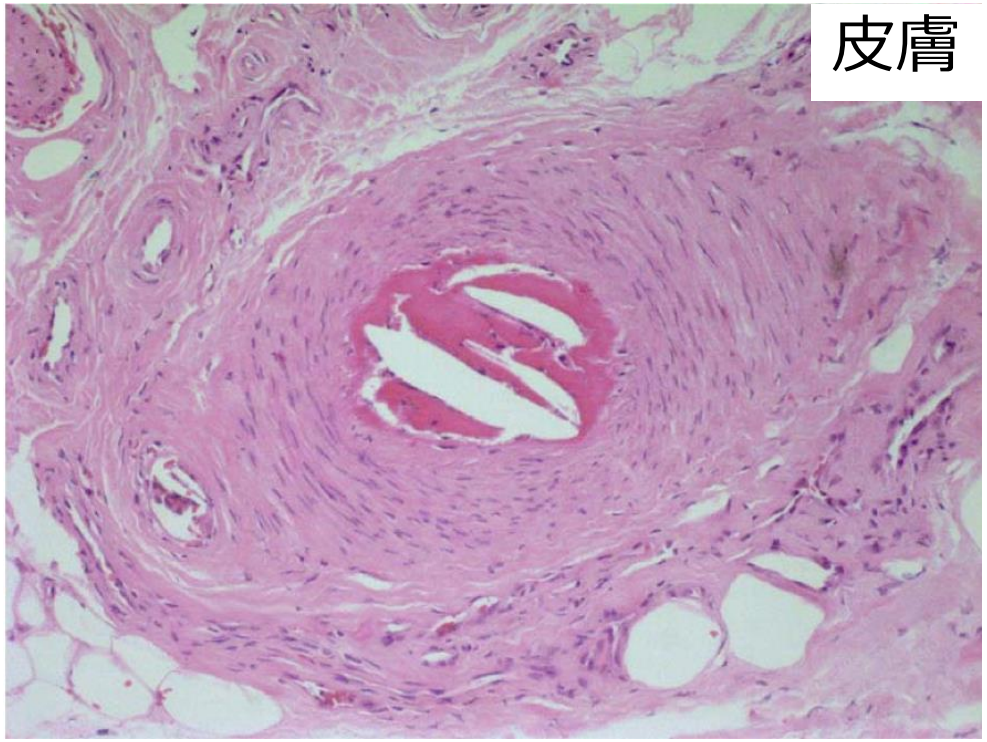
**-コレステロール結晶の証明**

しかし、疑いとして

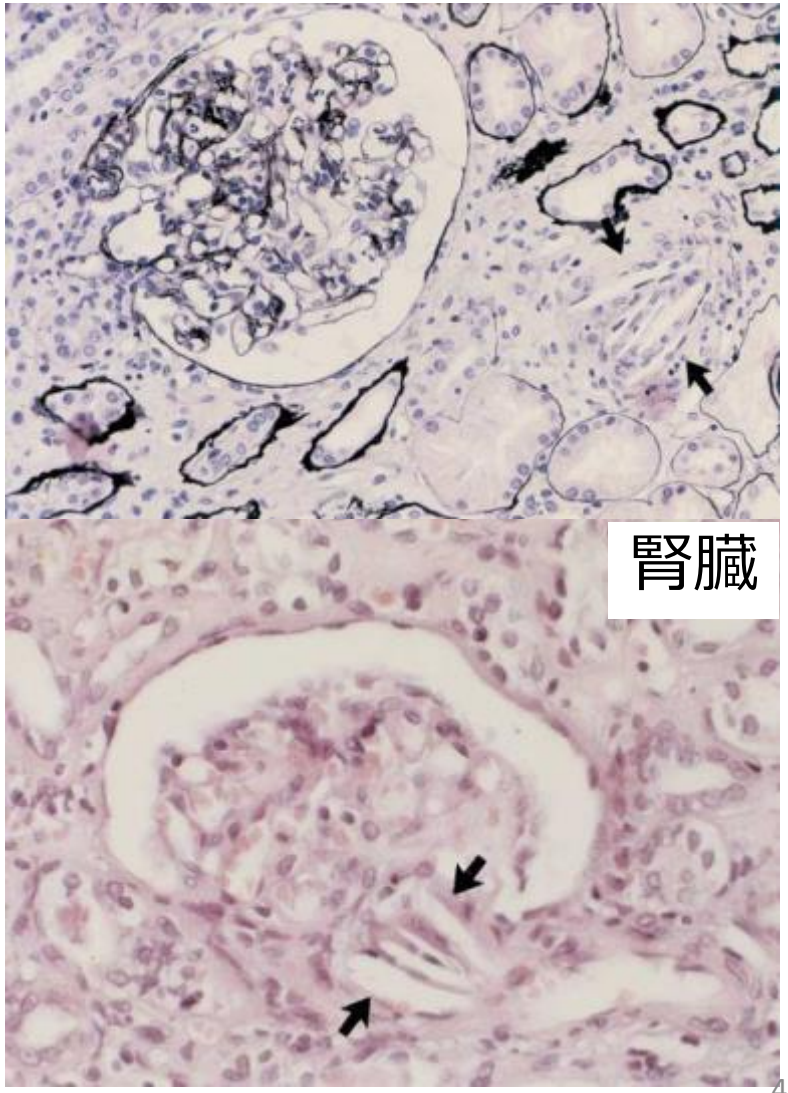
- 網膜所見(Hollenhorst plaque)
- 高度の大動脈プラーク（画像）

# 【診断】

**生検によりコレステロール結晶が確認されれば確定診断にいたる。**皮膚生検での診断率は92%と高く、簡便で比較的低侵襲で行えるため早期診断に非常に有用である。




Yücel AE, et al. Rheumatol Int 26, 454-460, 2006




Scolari F, et al. Am J Kidney Disease 36, 1089-1109, 2000

【鑑別疾患】

ASO、造影剤腎症、不整脈(心房細動)、血管炎、亜急性感染性心内膜炎、など

【治療】**治療方法は確立されていない。**

【予後】

- 1年死亡率　13-81%→0.5-5%

  皮膚病診療：25(5)；537-540,2003
  medicina：40(6)；1008-1010,2003

- 透析が必要な症例では33.3%

  日医大医会誌：2(2)；115-120,2006

## ➢治療の目的は

**血管拡張などによる血流の改善、抗炎症、免疫抑制、プラークの安定化**である。

➢現在までに治療法として有効とされているものは、

①抗凝固剤の中止

**②ステロイド療法**

**③LDL吸着療法**

④血漿交換

⑤腰部神経節ブロック

⑥ARB

⑦スタチン

⑧PG製剤

などがある。

# LDLアフェレシスの保険適応

## 1）家族性高コレステロール血症

治療開始早期より狭心症症状の改善を認め、長期的には冠動脈硬化の進行抑制や退縮、心事故発生率低下などの効果がある。

## 2）閉塞性動脈硬化症

末梢循環、血液・血漿粘度、赤血球変形能、内皮細胞の機能の改善が見られる。

## 3）巣状分節性糸球体硬化症

速やかに高脂血症を改善し、蛋白尿の消失とネフローゼ状態からの離脱をもたらし、寛解率を向上する。

# コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究

- 目的：血管内操作および血管外科的手術が原因となり腎機能低下を示したコレステロール塞栓症患者に対する**薬物療法に血液浄化療法を併用した治療成績**を、**薬物療法のみのヒストリカルコントロール**と比較し、血液浄化療法併用の臨床的有効性、および安全性を評価することを目的とする。
- 試験方法：単群前向き介入多施設共同研究
- 試験デザイン：全ての対象症例に対して薬物療法に血液浄化療法を併用して施行し、**治療開始から24週**までの経過観察の結果を薬物療法のみを施行したヒストリカルコントロールと比較する。

試験期間　：3年6ヶ月
目標症例数：35例
治療方法

**①薬物治療：**

　CCEの治療方法には、**副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾロン換算で0.4 mg/kg/dayを標準的な投与量として使用する。**投与量は患者の状態に合わせて変更可能とする）、HMG-CoA還元酵素阻害薬などを用いた薬物治療を施行する。さらに必要に応じて、その他の薬物治療を施行する。ただし、**同意取得後から血液浄化療法の終了までは、ACE阻害薬の使用を禁止**とする。

　血液浄化療法施行期間は薬物治療を併用する。血液浄化療法の開始前、及び終了後のフォローアップ期間中は、薬物治療に制限を設けない。

**②血液浄化療法：**

　血液浄化療法は**リポソーバー LA-15**を用い、**治療回数は6回**とする。
治療は登録後2週間以内に開始し、治療開始後4週間以内に6回の治療を施行する。ただし、治療開始後2週間以内に3回の治療を施行する。登録後2週間以内に治療を開始できなかった場合にも、検査とフォローアップは継続する。

　標準的な血液浄化療法は、**治療間隔が1～3日、1回の施行時間は2～3時間、血漿処理量は約3000 mL**とするが、患者の体重や状態により調節する。

　**抗凝固薬はメシル酸ナファモスタット**を用いる。

　ブラッドアクセスは、直接穿刺、または留置カテーテルにて行う。

# 吸着型血液浄化器 リポソーバー®

血漿中のLDL-コレステロールをデキストラン硫酸をリガンドとする担体に吸着させ、選択的に除去する血漿灌流式の血液浄化器

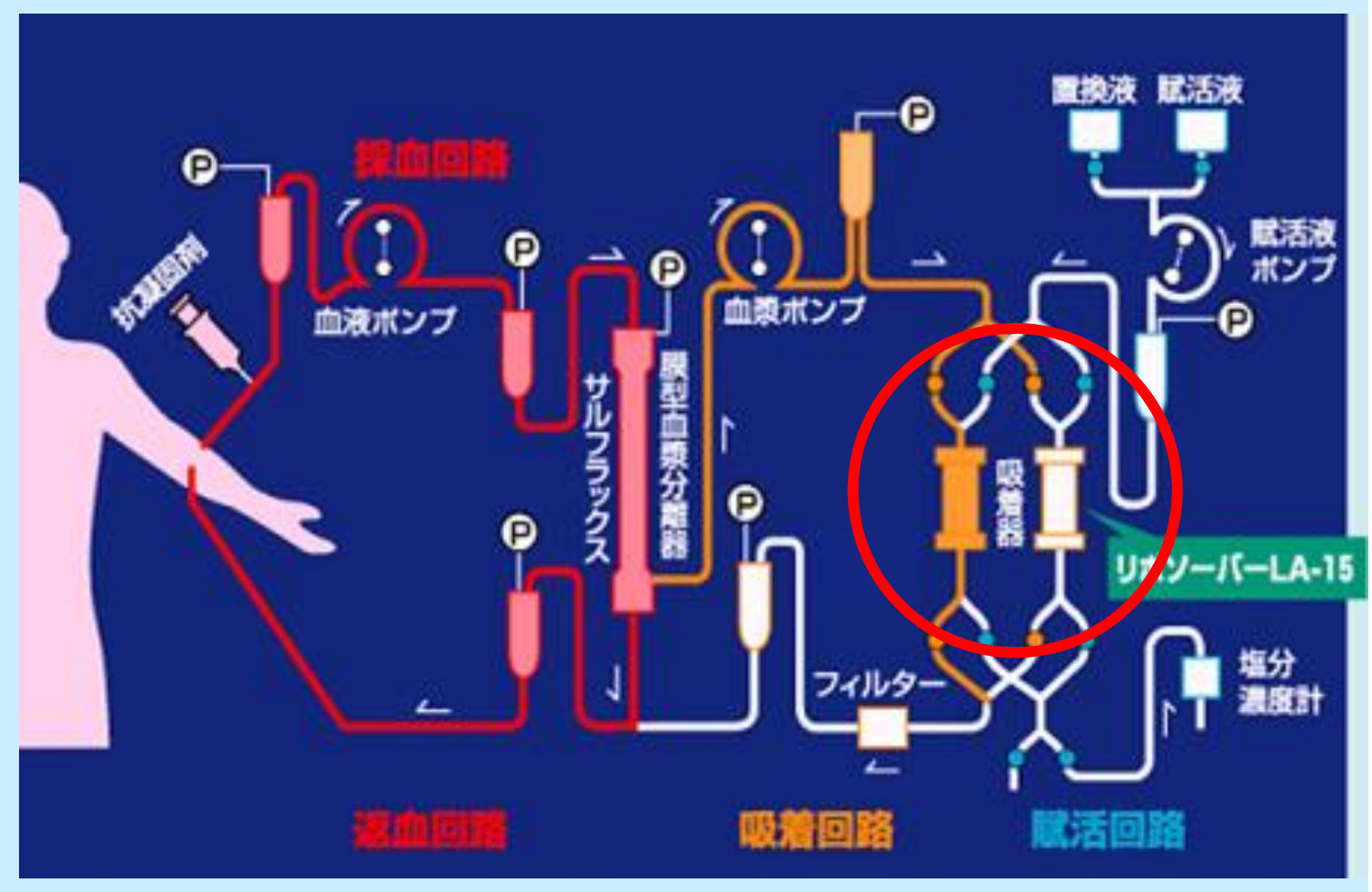
- ◆ **LA-40**：400mL 容量カラム
- ◆ **LA-15**：150mL 容量カラム

**リポソーバー LA-15 システム**
（double column system）

**専用の血漿浄化装置を使用することにより、2本のカラムを交互に吸着、賦活を行うことができ、任意の血漿量の処理が可能となる。**

# リポソーバーLA-15システムの回路図

1）静脈から抜き出された血液は膜型血漿分離器で血球成分と血漿に分離される。
2）血漿は吸着回路に送液され、リポソーバーカラムに血漿中のLDLが吸着される。
3）LDLが除去された血漿は返血回路で血球成分と合流し、体内に戻される。
4）一方のカラムでLDL吸着が行われている時、もう一方では洗浄、賦活が行われる。



# リポソーバー® LA-15システムの標準的治療条件

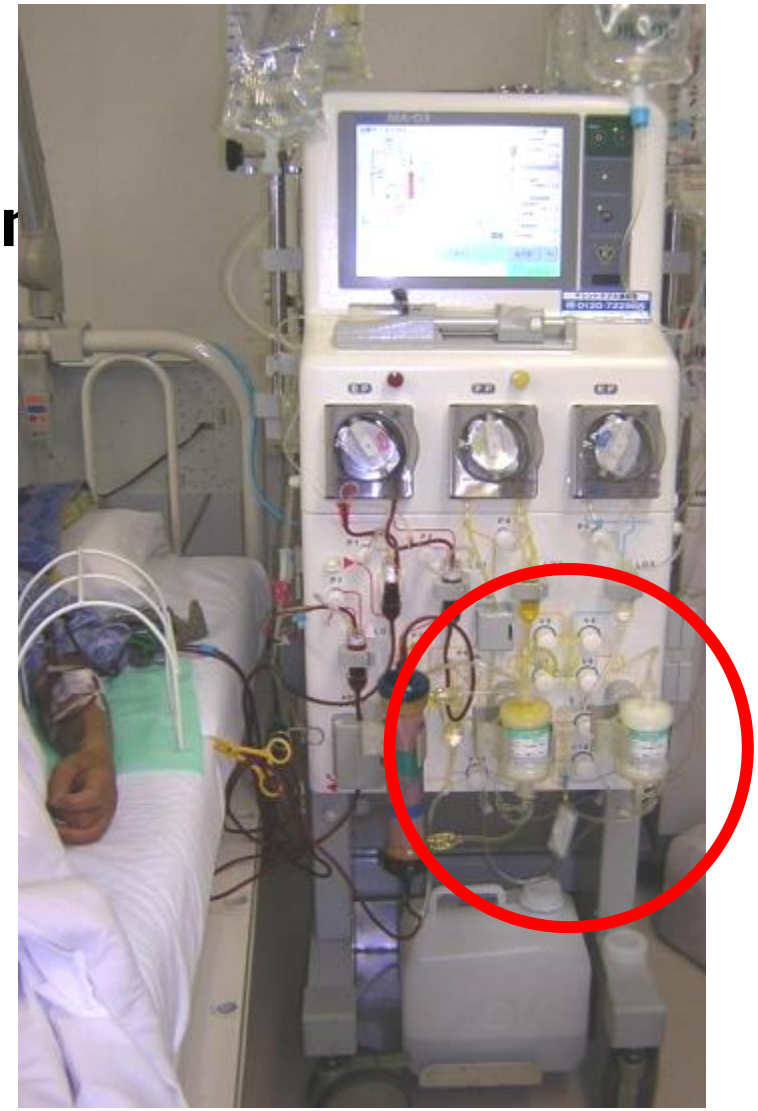
**血液流量：　100 ～ 150 mL/min**

**血漿流量：　30 ～ 45 mL/min**

**血漿処理量：　3 ～ 5 L**

**治療時間：　1.5 ～ 2.5 hrs**

**脱血返血：　V-V / シャント**



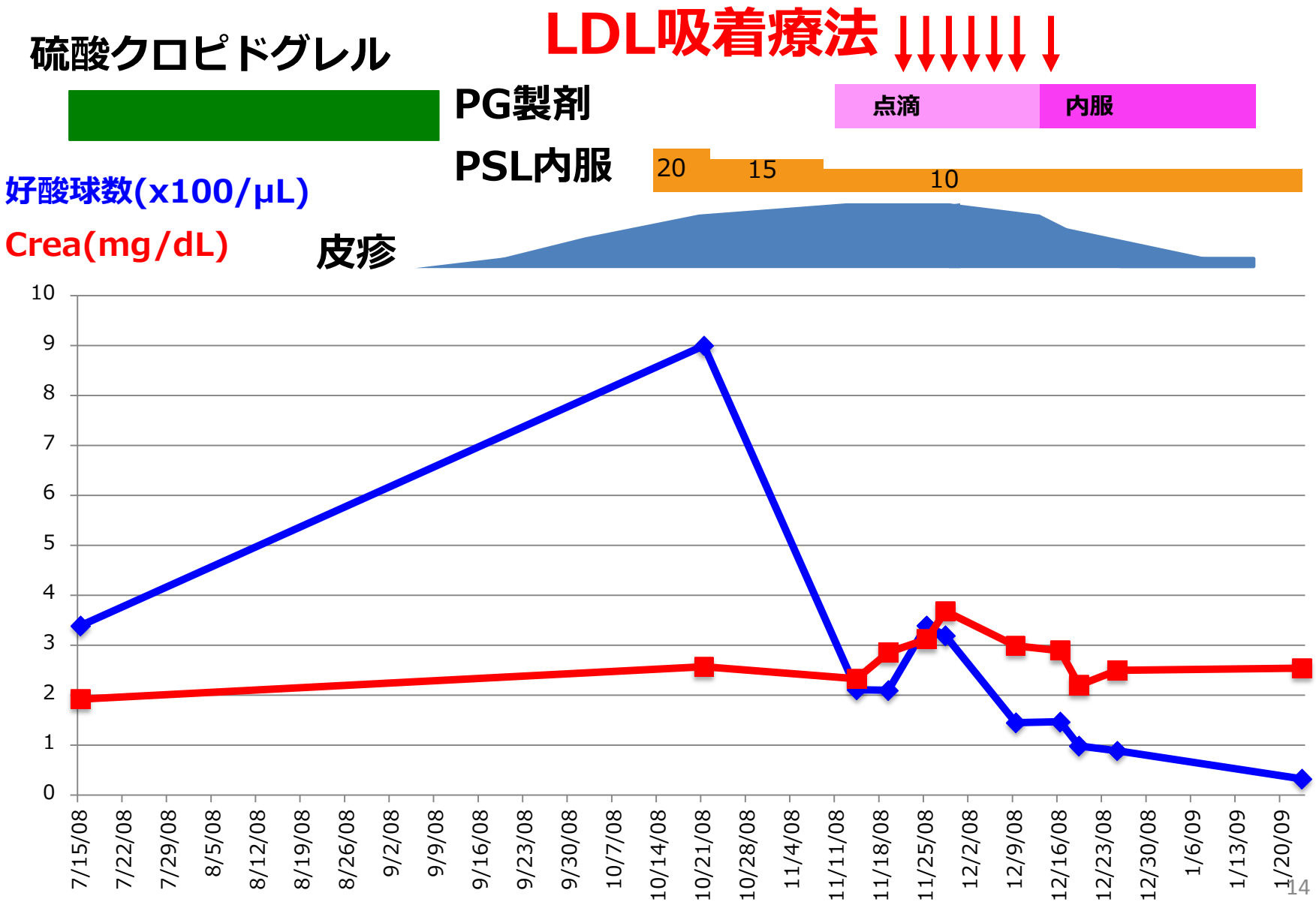
# 症例提示

症例：70歳台、男性
現病歴：200X年12月に胸部不快感あり、心臓カテーテル検査を施行された。その際に脂質異常症、高血圧を指摘され、ARB、スタチンが開始された。
　200X+1年5月にCr 1.43 mg/dL(eGFR 36.12 mL/min/BSA)を指摘され、精査で高度の動脈硬化の指摘され、無症候性脳梗塞も散見されたため、7月15日より硫酸クロピドグレルを開始。9月初旬に躯幹に皮疹が出現し、多形紅斑型薬疹を疑われ、硫酸クロピドグレルとプラバスタチンを中止するも改善なく、10月14日からPSL 20 mgを開始された。腎機能に悪化を認め、腎臓内科紹介受診。

**斑状皮疹**

**足趾に潰瘍形成**
**purple toe**

# 臨床経過


LDL吸着療法
硫酸クロピドグレル
PG製剤
点滴
内服
PSL内服
20
15
10
好酸球数(x100/μL)
Crea(mg/dL)
皮疹
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
7/15/08
7/22/08
7/29/08
8/5/08
8/12/08
8/19/08
8/26/08
9/2/08
9/9/08
9/16/08
9/23/08
9/30/08
10/7/08
10/14/08
10/21/08
10/28/08
11/4/08
11/11/08
11/18/08
11/25/08
12/2/08
12/9/08
12/16/08
12/23/08
12/30/08
1/6/09
1/13/09
1/20/09

# 皮膚病変（治療前）

（治療後）

# コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 実施責任医師： | 腎臓内科 | 伊藤 | 孝史 | 診療教授 |
| 実　施　者　： | 泌尿器科 | 椎名 | 浩昭 | 教　　授 |
| | 内科学第四 | 田邊 | 一明 | 教　　授 |
| | 循環器内科 | 遠藤 | 昭博 | 講　　師 |
| | 内科学第四 | 高橋 | 伸幸 | 助　　教 |
| | 泌尿器科 | 有地 | 直子 | 助　　教 |
| | 腎臓内科 | 花田 | 昌也 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 福永 | 昇平 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 望月 | かおり | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 長谷川 | 志帆 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 岩下 | 裕子 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 佐藤 | 陽隆 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 高瀬 | 健太郎 | 医科医員 |
| | 腎臓内科 | 芦村 | 龍一 | 医科医員 |