

ホモ接合体性家族性高コレステロール血症の血漿交換療法に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: familial hypercholesterolemia, plasma exchange, coronary atherosclerosis, plasma lipoprotein, plasma apolipoprotein 作成者: 道下, 一朗 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7953

ホモ接合体性家族性高コレステロール血症の 血漿交換療法に関する研究

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

道 下 一 朗

(昭和62年4月13日受付)

ホモ接合体性家族性高コレステロール血症の1例に対し、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法およびデキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法の4種類の血漿交換療法を行い、それらの効果を比較検討した。遠心式血漿交換療法では、血漿分離を間欠式遠心分離にて行い、血漿を除去後2~4lの新鮮凍結血漿またはアルブミン液を補充液として使用した。3週間に1回処理血漿量2~4lにて治療を行うと、血清総コレステロールは治療前値554 mg/dlより後値300 mg/dlへと46%低下、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) コレステロールは47%低下、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) コレステロールは42%低下した。多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法では、中空糸を使用した血漿分離膜で血漿を分離し、多孔質ガラスを充填した吸着カラムでコレステロール成分を吸着後、血球成分とともに返血した。2週間に1回処理血漿量3lにて治療を行うと、血清総コレステロールは前値441 mg/dlより後値266 mg/dlへと40%低下、LDL コレステロールは38%低下、HDL コレステロールは44%低下した。2重濾過血漿交換療法では、最大膜孔径0.2 μ と0.03 μ の中空糸膜を使用したフィルターを2本用い、1次膜にて血漿を分離し、2次膜にて超低比重リポ蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL)、中間比重リポ蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL) LDL 粒子を除去、アルブミンを含む他の成分を血漿成分とともに返血した。1週間に1回処理血漿量3lにて治療を行うと、血清総コレステロールは前値330 mg/dlより後値136 mg/dlへと59%低下、LDL コレステロールは55%低下、HDL コレステロールは38%低下した。デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法は中空糸膜型血漿分離器にて血漿を分離後デキストラン硫酸セルロースカラムを吸着体としてアポリポ蛋白 B を含みリポ蛋白を吸着させ、その後血球成分とともに返血した。1週間に2回処理血漿量4lにて治療を行うと血清総コレステロールは前値218 mg/dlより後値106 mg/dlへと51%低下、LDL コレステロールは60%低下、HDL コレステロールは低下しなかった。アポリポ蛋白 B、C-II、C-III、Eは、それぞれ65、43、43、42%低下したが、一方アポリポ蛋白 A-Iは4%低下したにすぎず、A-IIは変化しなかった。デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法では、他の3者と異なり、血清総蛋白、免疫グロブリンの低下が少ないため補充液を必要とせず、抗動脈硬化作用のあるHDL、アポリポ蛋白 A-I、A-IIの低下も少ないため、頻回かつ大量に血漿を処理でき、動脈硬化促進作用のあるVLDL、IDL、LDLアポリポ蛋白 Bを選択的に除去することが可能であった。さらにヘテロ接合体性FHに対しても同様に血清コレステロールを低下させることが可能であった。デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法は、家族性高コレステロール血症の治療として、冠動脈硬化の予防に優れた治療法と考えられた。

Key words familial hypercholesterolemia, plasma exchange, coronary atherosclerosis, plasma lipoprotein, plasma apolipoprotein

Abbreviations: apoA-I, apo A-II, apo B, apo C-II, apo C-III and apo E, apolipoprotein A-I, A-II, B, C-II, C-III and E, respectively; FH, familial hypercholesterolemia; HDL, high-density lipoprotein; IDL, intermediate-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low-density lipoprotein.

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は、血清総コレステロールの増加、腱黄色腫、早発性冠動脈硬化症を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。本症の頻度は、ホモ接合体性 FH で 100 万人に 1 人、ヘテロ接合体性 FH で 500 人に 1 人の頻度で認められる²⁾³⁾。本症の成因は、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) リセプターの障害にあり、その結果血清 LDL コレステロールは増加する¹⁾。FH の治療は、LDL コレステロールを低下させ、冠動脈硬化による心疾患死を低下させることにある⁴⁾。ヘテロ接合体性 FH に対してはいくつかの有効な薬物が知られているが^{5)~7)}、ホモ接合体性 FH では、ほとんど薬物療法は期待できない。したがって、ホモ接合体性 FH に対しては、肝移植術⁸⁾、血漿交換療法^{9)~13)}、partial ileal bypass 術¹⁴⁾¹⁵⁾、portacaval shunt¹⁶⁾ 術などが試みられている。これらの中では実用性の点で、血漿交換療法が最も効果的な治療法と考えられている。血漿交換療法にはいくつかの治療法が知られているが、その優劣は、まだ確定されていない。

本研究では、主としてホモ接合体性 FH に対し、遠心式血漿交換療法 (単純血漿交換療法)、多孔質ガラス充填カラムによる血漿交換療法、2 重濾過血漿交換療法、デキストラン硫酸セルロースカラムによる血漿交換療法 (LDL-アフェレーンズ) の 4 方法を比較検討した。なお、ヘテロ接合体性 FH 9 例に対しても、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法を施行し検討を加えた。

対象および方法

I. 対 象

被検対象は、37 才の男性患者で、7 才にて膝蓋部の黄色腫が出現、その後全身に黄色腫を認め、23 才にて高コレステロール血症を指摘された。28 才頃より前胸部痛が出現し、精査のために本学第 2 内科入院。家族歴では、両親は、ヘテロ接合体性 FH と考えられ心疾患で死亡しており血族内には、11 人のヘテロ接合体性 FH、発端者以外に 2 人のホモ接合体性 FH を認め、7 人は心疾患にて死亡した (図 1)。身体所見としては、全身各部位 (眼瞼、鼻背、手指、肘、膝蓋部) の黄色腫、アキレス腱の肥厚 42 mm (X 線による肥厚の正常値は、6.3±0.2 mm¹⁷⁾、平均値±S.E.M.)、若年性角膜輪が特徴的であった。血清総コレステロール 570 mg/dl、LDL コレステロール 381 mg/dl と著明な高値を示し、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) コレステロールは 31 mg/dl であり、Fredrickson 分類 Type II a の高脂血症であった。家族調査、血清総コレステロール、アキレス腱厚、線維芽細胞を用いたリセプター・アッセイにより、ホモ接合体性 FH、receptor defective type と診断された。心電図では、運動負荷後、著明な ST 低下を示し、選択的冠動脈造影所見では、3 枝狭窄病変、また大動脈造影所見でも、腕頭動脈分岐部の狭窄が認められた。食事療法および種々の薬物療法を行ったが、明らかな効果は得られず、1980 年より血漿交換療法を開始した。

さらにヘテロ接合体性 FH 9 例は、選択的冠動脈造

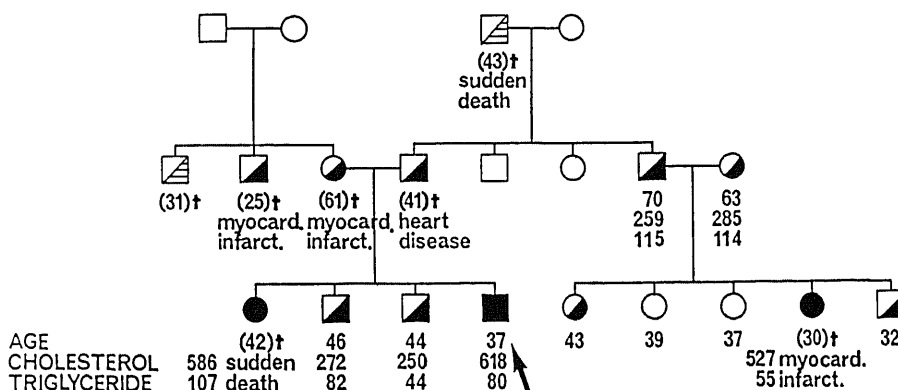


Fig. 1. Pedigree of a family with familial hypercholesterolemia. Three homozygotes and eleven heterozygotes are affected. Seven of them died as a result of coronary heart disease. ○, normal female; ■, homozygous male; ◐, heterozygous female; ◑, heterozygous male suspected; arrow, propositus; (25)†, the patient died at the age of twenty-five.

影所見にて有意な狭窄を有し、食事療法、薬物療法にて明らかな効果が得られなかった症例で重症ヘテロ接合体性 FH と考えデキストラン硫酸セルロースカラムによる血漿交換療法を1985年より開始した。後に、ホモ接合体性 FH 3例、ヘテロ接合体性 FH 11例を追加した。

II. 方 法

1. 血清リポ蛋白分析

血清リポ蛋白の超遠心分析は、Havelら¹⁸⁾の方法にしたがい、Beckman社製超遠心機L5およびL8、同社製ローター50.3 Tiおよび40.3 Tiを用いて行った。血清を超低比重リポ蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) (比重 $d < 1.006$ g/ml, 10°C, 40,000 rpm, 24時間遠心後上層を採取)、中間比重リポ蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL) (1.006 g/ml $< d < 1.019$ g/ml, 10°C, 40,000 rpm, 48時間遠心後上層を採取)、LDL (1.019 g/ml $< d < 1.063$ g/ml, 10°C, 40,000 rpm, 30時間遠心後上層を採取) および HDL ($d > 1.063$, 10°C, 40,000 rpm, 30時間遠心後下層を採取) に分離した。血清および各リポ蛋白分画の総コレステロールは酵素法によるデタミナーTC (協和メディカル, 東京)、中性脂肪は酵素法によるリピドス・エース (東洋紡, 大阪) またはアセチルアセトン法によるトリグリセリド S 栄研 (栄研化学, 東京) を用いて測定した¹⁹⁾。

2. アポリポ蛋白濃度の測定

血清アポリポ蛋白は、一次元免疫拡散法²⁰⁾によるキット (第1化学, 東京) を用いて測定した。

3. 血漿交換

1) 遠心式血漿交換療法 (単純血漿交換療法)

血漿分離は、ヘモネティクス (H.M.#30, Haemone-tics, Braintree, U.S.A.) 血漿成分分離装置を使用して行った。本法は、まず患者の左前腕にA-Vシャントを作製し、シャント部位より採血し、これを分離器の回転ボウルに導き遠心にて、血漿成分と血球成分を分離、血球成分は中心軸内の回路を経て収集する。回転ボウル内が、血球成分で充満した時点で回転を中断し血球成分を体内に返血するという原理にもとづき行う。血漿成分は廃棄するので補充液として新鮮凍結血漿または5%アルブミン加電解質液を使用した。この過程を1サイクルとし予定血漿交換量2~4 lに達するまで数サイクル繰り返した。頻度は3週間に1回、定期的に30回施行した。抗凝固剤は、ACD (acid-citrate-dextrose) 液またはヘパリンを使用した。

2) 多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法

吸着剤は、表面に特殊化学処理を施した粒径平均100メッシュの多孔質ガラスを充填したカラム (クラ

レ社, 岡山) で容量600 mlであった。血漿分離にはポリビニールアルコールを使用した中空糸膜 (最大膜孔径0.2 μ , クラレ社, 岡山) を使用した。患者左前腕シャント部位より採血後、血漿分離膜にて血漿を分離、血漿を多孔質ガラス充填カラムに通過させ吸着後の血漿は、血球成分とともに返血した。濾過圧は50 mmHgを超えないようにし溶血を監視した。抗凝固剤はヘパリンを使用し、処理血漿量は3 l、補充液には一時アルブミン製剤を使用した。頻度は2週間に1回、定期的に41回施行した。

3) 2重濾過血漿交換療法 (double-filtration plasma exchange)

ポリビニールアルコールを使用した中空糸膜 (最大膜孔径0.2 μ , クラレ社, 岡山) を1次膜として使用し、血漿成分を分離、エチレンビニールアルコール共重合体を使用した2次膜 (EVAL 4A, 最大膜孔径0.03 μ , クラレ社, 岡山) にて2重濾過血漿交換療法を施行した。処理血漿量は3 l、抗凝固剤はヘパリンを使用し補充液は5%アルブミン製剤を500~750 mlを使用した。頻度は2週間に1回、定期的に6回、その後頻度を1週間に1回、定期的に66回施行した。

4) デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法 (LDL-アフェレーシス)

ポリスルホンを使用した中空糸膜 (鐘ヶ淵化学, 大阪) を血漿分離膜として使用し、血漿は、デキストラン硫酸セルロースカラム (鐘ヶ淵化学, 大阪) を吸着体として、アポリポ蛋白Bを含むリポ蛋白を吸着、その後血球成分とともに返血した。抗凝固剤は、ヘパリン、補充液は初期のみ、5%アルブミン液を500 ml使用したが、その後は全く使用しなかった。処理血漿量は3 l、頻度は1週間に1回、定期的に34回施行した。吸着カラムの性質上コレステロール7~7.5 gでカラムは飽和するため、処理血漿量1500 mlで同一の2本目のカラムに交換し、two-column methodとした。さらに血清コレステロールを低下させるためにtwo-column methodで1週間に2回の頻度で、33回施行した。

治療中、初期には心電図モニター、血圧モニターを使用した。後では必要を認めず、状態観察のみとした。採血は、各治療前後で行い、定期的に血液検査、心電図検査を実施した。鉄欠乏性贫血に対しては、鉄剤の投与、狭心症には、血管拡張剤、 β 交感神経遮断剤を併用した。

成 績

I. 各血漿交換療法の血清コレステロール、リポ蛋白分画コレステロール、臨床検査成績に対する

効果

1. 遠心性血漿交換療法

総コレステロールは、前値 554±14 (平均値±S.E.M.)mg/dl から後値 300±8 mg/dl へと 46%低下し、LDL コレステロールは 434±16 mg/dl から 231±9 mg/dl へと 47%低下し、HDL コレステロールは 33±1 mg/dl から 19±1 mg/dl へと 42%低下した (表 1, 図 2)。

血液検査では、血小板が前値 35.1 万/mm³ から 11.3 万/mm³ へと減少し、出血傾向が認められる場合

もあった (表 2)。血清蛋白成分では、免疫グロブリンが治療後著明な低値を呈した (表 3)。

2. 多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法

総コレステロールは、前値 441±6 mg/dl から後値 266±5 mg/dl へと 40%低下、LDL コレステロールは 325±8 mg/dl から 200±5 mg/dl へと 38%低下、HDL コレステロールは、27±1 mg/dl から 15±1 mg/dl へと 44%低下した (表 1, 図 2)。

血液検査では、白血球の著明な増多を認めるものの血小板は減少しなかった (表 2)。

Table 1. Serum and lipoprotein cholesterol levels before and after treatments

Treatment	Interval week	Serum		VLDL		IDL		LDL		HDL	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Simple plasma exchange	3	554±14	300±8	21±4	11±1	40±5	19±2	434±16	231±9	33±1	19±1
Porous glass beads	2	441±6	266±5	19±2	9±1	40±3	20±2	325±8	200±5	27±1	15±1
Double-filtration	2	378±16	166±5	19±5	6±1	36±4	13±3	240±14	110±8	31±6	15±1
Double-filtration	1	330±9	136±5	29±1	9±1	27±1	11±1	187±4	84±2	32±1	20±1
LDL-apheresis (one column)	1	444±5	255±2	25±1	9±1	29±1	17±1	315±4	180±2	39±1	33±1
LDL-apheresis (two columns)	1	413±5	140±2	32±1	8±1	29±1	11±1	278±4	77±2	47±1	33±1
LDL-apheresis (two columns)	1/2	218±9	106±5	19±2	4±1	18±3	5±1	118±6	47±4	39±1	39±1

All values are milligrams per deciliter and are given as means±S.E.M.

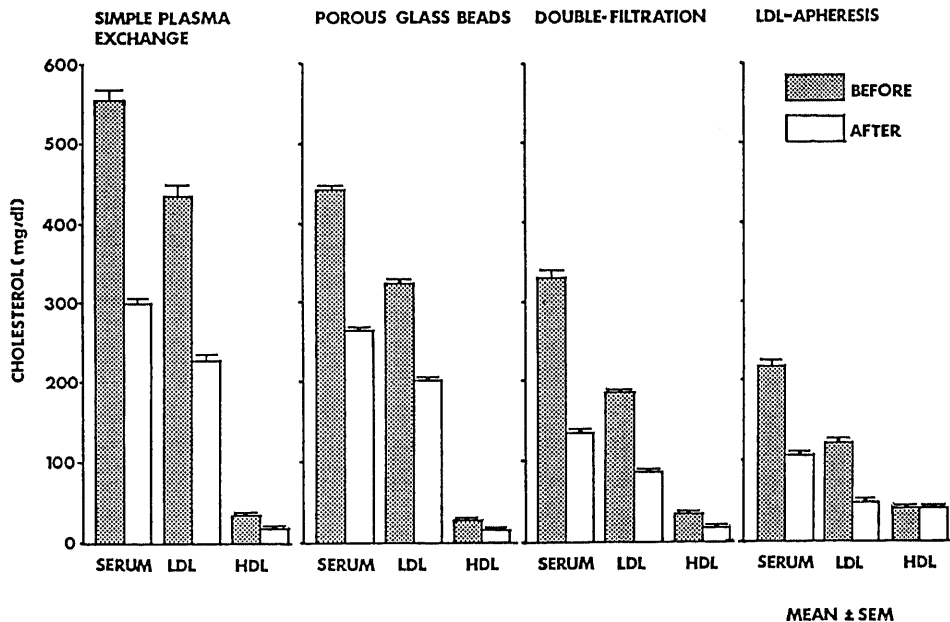


Fig. 2. Changes of whole serum and lipoprotein cholesterol levels before and after treatments. The methods of plasma exchanges used are indicated above. The shaded columns indicate cholesterol levels before plasma exchanges. The open columns indicate cholesterol levels after plasma exchanges. Each column represents mean±S.E.M.

血清蛋白成分では、血清総蛋白は19%、IgGは21%、IgAは17%、IgMは24%低下した。補体もC₃が27%、C₄が50%低下した(表3)。

3. 2重濾過血漿交換療法

1週間に1回施行した場合総コレステロールは前値330±9 mg/dlから、後値136±5 mg/dlへと59%低下し、LDLコレステロールは、187±4 mg/dlから84±2 mg/dlへと55%低下し、HDLコレステロールは32±1 mg/dlから20±1 mg/dlへと38%低下した(表1, 図2)。

血液検査では、白血球増多以外に異常は認められな

かった。

血清蛋白成分では、免疫グロブリンの低下を認め、1週間に1回の強化療法では低下が著しく、免疫グロブリン、アルブミン製剤の補給を必要とした。特にIgMは66%低下、IgGも前値871±11 mg/dl、後値606±13 mg/dlと著明な低値を呈し、経過を追うとさらに低下を認めた(表3)。

4. デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法(LDL-アフェレーシス)

血清総コレステロールは、444±5 mg/dlから255±2 mg/dlへと43%低下し、LDLコレステロールは

Table 2. Changes of hematologic findings before and after treatments

		Simple plasma exchange		Porous glass beads		Double-filtration		LDL-apheresis	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
RBC	(×10 ⁴)	421	449	444±3	408±4	439±4	423±3	462±5	448±8
Hb	(g/dl)	15.0	14.0	12.7±0.1	12.0±0.1	13.2±0.2	12.9±0.2	13.5±0.2	13.0±0.4
Ht	(%)	42.5	42.0	38.4±0.4	36.2±0.4	39.0±0.5	38.2±0.9	41.1±0.6	39.6±1
WBC	(×10 ³)	51	84	61±2	121±4	53±0.8	128±2	50±0.9	72±2
Plts.	(×10 ⁴)	35.1	11.3	24.3±0.6	21.0±0.6	22±0.3	21±0.3	17±0.9	18±0.6

All values are given as means±S.E.M.

Table 3. Changes of serum proteins before and after treatments

		Simple plasma exchange		Porous glass beads		Double-filtration*		LDL-apheresis	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Total protein	(g/dl)	6.7	6.2	7.4±0.1	6.0±0.1	6.5±0.1	5.8±0.1	7.1±0.1	6.8±0.1
IgG	(mg/dl)	N.D.	644	1254±14	996±10	871±11	606±13	1234±27	1114±25
IgA	(mg/dl)	N.D.	93	199±2	166±2	147±2	85±2	195±10	169±2
IgM	(mg/dl)	N.D.	63	295±5	225±47	134±2	46±3	252±7	224±6
C3	(mg/dl)	N.D.	86	73±2	53±1	61±1	37±1	59±1	50±1
C4	(mg/dl)	N.D.	16	22±0.6	11±0.3	18±1	8±0.3	16±0.4	13±0.3

All values are given as means±S.E.M. *, thirty seven grams of human albumin solution were infused during the double-filtration plasma exchanges. N.D., not determined.

Table 4. Changes of serum apolipoprotein levels before and after LDL-apheresis

		Before	After	%
Apo A-I	(mg/dl)	140±3	135±3	4
Apo A-II	(mg/dl)	31±0.4	31±0.4	0
Apo B	(mg/dl)	123±2	43±2	65
Apo C-II	(mg/dl)	3.7±0.1	2.1±0.1	43
Apo C-III	(mg/dl)	7.0±0.2	4.0±0.1	43
Apo E	(mg/dl)	5.2±0.1	2.2±0.1	42

All values are given as means±S.E.M.

315 ± 4 mg/dl から 180 ± 2 mg/dl へと 43% 低下し、HDL コレステロールは 39 ± 1 mg/dl から 33 ± 1 mg/dl へと 16% 低下した。吸着カラム 2 本を用いた two-column method で、1 週間に 2 回施行した場合、血清総コレステロールは 218 ± 9 mg/dl から 106 ± 5 mg/dl へと 51% 低下し、LDL コレステロールは 118 ± 6 mg/dl から 47 ± 4 mg/dl へと 60% 低下したが、HDL コレステロールは低下を認めなかった (表 1, 図 2)。

血液検査では軽度の白血球増多以外に異常は認められなかった (表 2)。

血清蛋白成分では、著明な減少はなく希釈と考えられる 10% 程度の減少であった (表 3)。脂溶性ビタミン中、ビタミン E は、LDL 分画中に存在するため、44% 治療前後で低下したが、1 週間後には前値に回復

していた。

アポリポ蛋白は、アポ B, C-II, C-III, E は、それぞれ 65%, 43%, 43%, 58% 低下したが、アポ A-I は 4% 低下したにすぎず、アポ A-II は変化しなかった (表 4)。

さらに、ヘテロ接合体性 FH でも、処理血漿量、使用カラム数を調節して、同様に血清コレステロールを低下させることが可能であった (表 5)。

以上 4 方法の治療中、その他の一般臨床検査成績、血清 GOT, GPT, CPK, LDH, 尿素、空素、尿酸、クレアチニンなどに変化は認められなかった。

II. 血漿交換療法の臨床効果

1980 年 3 月より遠心式血漿交換療法を 3 週間に 1 回の頻度で行い、1982 年 9 月より多孔質ガラス充填カ

Table 5. Changes of serum and lipoprotein cholesterol levels before and after LDL-apheresis on the heterozygous patients with familial hypercholesterolemia.

Patient	Diagnosis	Interval (week)	the number of columns	Serum		LDL		HDL		n
				Before	After	Before	After	Before	After	
S.O.	Heterozygous	1	1	250 ± 6	101 ± 3	159 ± 6	44 ± 4	40 ± 2	37 ± 3	74
K.T.	Heterozygous	1	2	239 ± 6	89 ± 4	164 ± 9	35 ± 5	42 ± 2	36 ± 2	72
H.K.	Heterozygous	1	1	196 ± 5	108 ± 4	120 ± 5	60 ± 3	28 ± 2	22 ± 2	56
M.Y.	Heterozygous	1	1	234 ± 6	121 ± 5	156 ± 4	73 ± 3	22 ± 1	20 ± 1	36
O.N.	Heterozygous	1	1	195 ± 23	99 ± 11	140 ± 22	63 ± 8	37 ± 3	32 ± 1	22
F.M.	Heterozygous	1	1	367 ± 11	222 ± 10	222 ± 17	120 ± 10	72 ± 4	52 ± 4	10
M.I.	Heterozygous	1	1	263 ± 8	127 ± 4	156 ± 8	70 ± 2	39 ± 3	42 ± 3	24
K.K.	Heterozygous	1	1	193 ± 12	87 ± 5	95 ± 5	36 ± 4	30 ± 3	29 ± 2	34
M.N.	Heterozygous	1	1	271 ± 18	109 ± 3	189 ± 17	64 ± 3	43 ± 2	34 ± 2	28

All values are milligrams per deciliter and are given as means ± S.E.M. n, number of treatments.

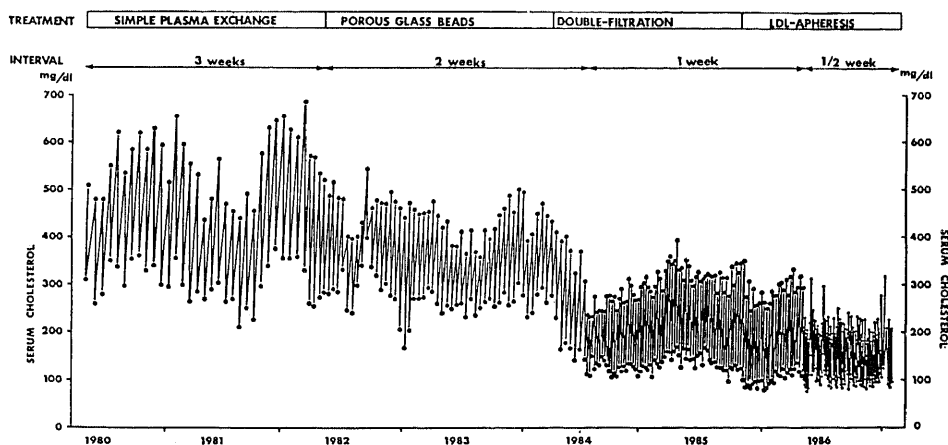


Fig. 3. Immediate and long-term effects of plasma exchange on serum cholesterol levels in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. The methods of plasma exchanges used and the interval of plasma exchanges are indicated above.



Fig. 4. Xanthelasma, tendon xanthomata over the interphalangeal, metacarpophalangeal, knee and ankle joints of a patient with homozygous familial hypercholesterolemia before plasma exchange.

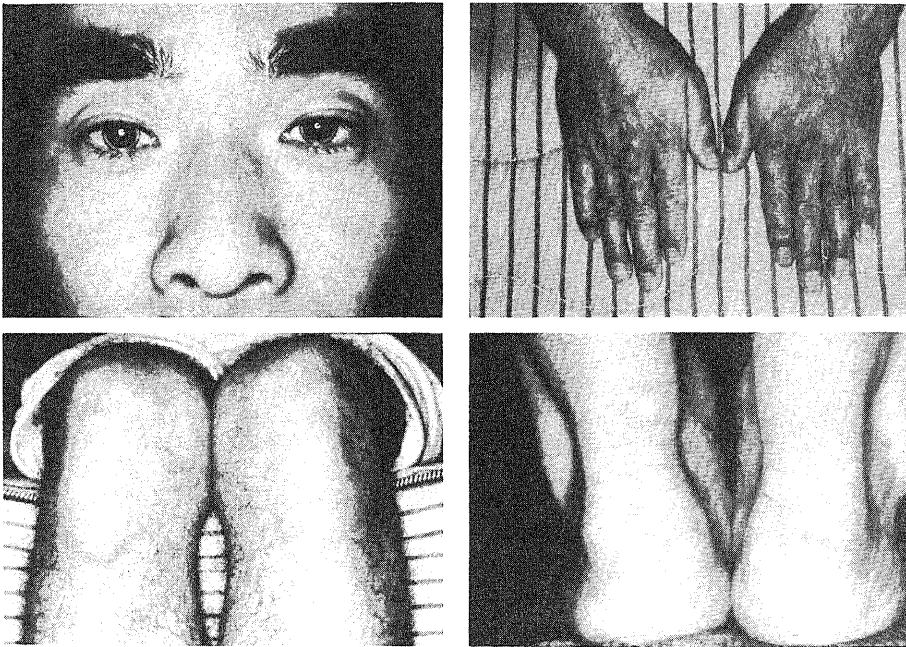


Fig. 5. Xanthelasma, tendon xanthomata over the interphalangeal, metacarpophalangeal, knee and ankle joints of a patient with homozygous familial hypercholesterolemia after five years of plasma exchange. A marked resolution of the xanthomata has been observed.

ラムによる血漿交換療法に変更し、2週間に1回の頻度で施行した。1984年4月からは、2重濾過血漿交換療法に変更、1984年7月からは1週間に1回の強化療法を施行した。1985年10月からはデキストラン硫酸セルロースカラムによる血漿交換療法に変更し、1986年5月からは1週間に2回の頻度に変更、1986年6月からは、two-column method で治療を行った(図3)。黄色腫は著明な退縮を認めた(図4, 図5)。アキレス腱厚は右45 mm, 左40 mm から右20 mm, 左20 mm へと縮小した。

選択的冠動脈造影は、治療前1980年2月、3週間ごとに遠心式血漿交換療法を施行して、15ヶ月間経過した1981年5月、16ヶ月間経過した1982年9月、2週間ごとに多孔質ガラス充填カラムおよび2重濾過血漿

交換療法を、22ヶ月間、さらに1週間ごとに7ヶ月間施行した1985年2月に施行した。左冠動脈造影所見では、seg7が50%狭窄から1985年2月の所見では、100%狭窄(完全閉塞)へと進行し、seg8以後は右冠動脈より側副血行路を介して造影されていた。同様に回施枝のseg13が50%狭窄から100%狭窄(完全閉塞)へと進行し、側副血行路を介して造影されていた。右冠動脈は、seg2が壁不整のみで狭窄は、ほとんど認められない状態から75%狭窄へと進行した(図6, 図7)。

考 察

Framingham study²¹⁾を初めとする多くの疫学的研究より、動脈硬化の促進因子として、コレステロール、特にLDLコレステロール、動脈硬化の防御因子とし

Left coronary artery RAO 30°

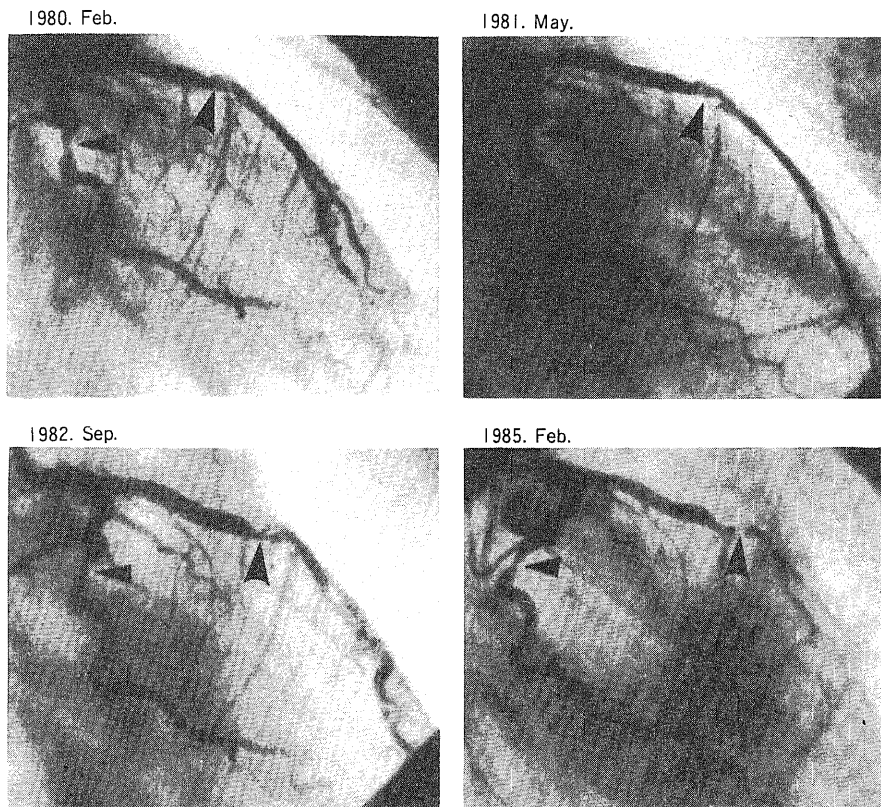


Fig. 6. Coronary angiograms in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia showing left coronary stenoses (arrowed) before and after five years of plasma exchange (thirty-degree right anterior oblique view). The stenosis of the left anterior descending artery has progressed from 50 per cent stenosis (upper, left frame) to complete occlusion (lower, right frame). The stenosis of the circumflex artery has progressed from 50 per cent stenosis to complete occlusion.

てHDLコレステロールが報告されている。冠動脈狭窄の程度と、脂質の関係においても、IDLコレステロール、LDLコレステロールとは、正相関、HDLコレステロールとは負相関を示すことが報告された²²⁾。

細胞レベルではGoldsteinら²³⁾が報告したように、血中LDLは、LDL pathwayより細胞膜LDLリセプターと結合し細胞内に取り込まれるが、動脈硬化発症では、このLDLリセプターを介さない scavenger pathwayに何らかの変化を受けた modified LDLが取り込まれコレステロール沈着をきたすと考えられている。FHでは、LDLリセプターが障害されているため、この scavenger pathway を経て modified LDLが取り込まれ動脈硬化が進行すると考えられる。HDL

は、末梢細胞内遊離コレステロールの acceptor として機能し、コレステロールエステルとして、HDL粒子内に取り込まれ、肝より排泄されると考えており、これが抗動脈硬化作用を説明とする機序の1つとみなされている²⁴⁾。

さらに多くの動物実験により、血清コレステロールを低下させることによって、動脈硬化巣の退縮が起こることが報告されている^{25)~30)}。組織学的検討では、血清コレステロールが減少することにより、動脈硬化巣で泡沫細胞の数の減少、コレステロールエステル含量の減少が起こり、コレステリン結晶が形成され、一時的に狭窄が悪化するものの、長時間（1年以上）では、脂質組成が正常化しコレステリン結晶が減少し内膜の瘻

Right coronary artery LAO 60°

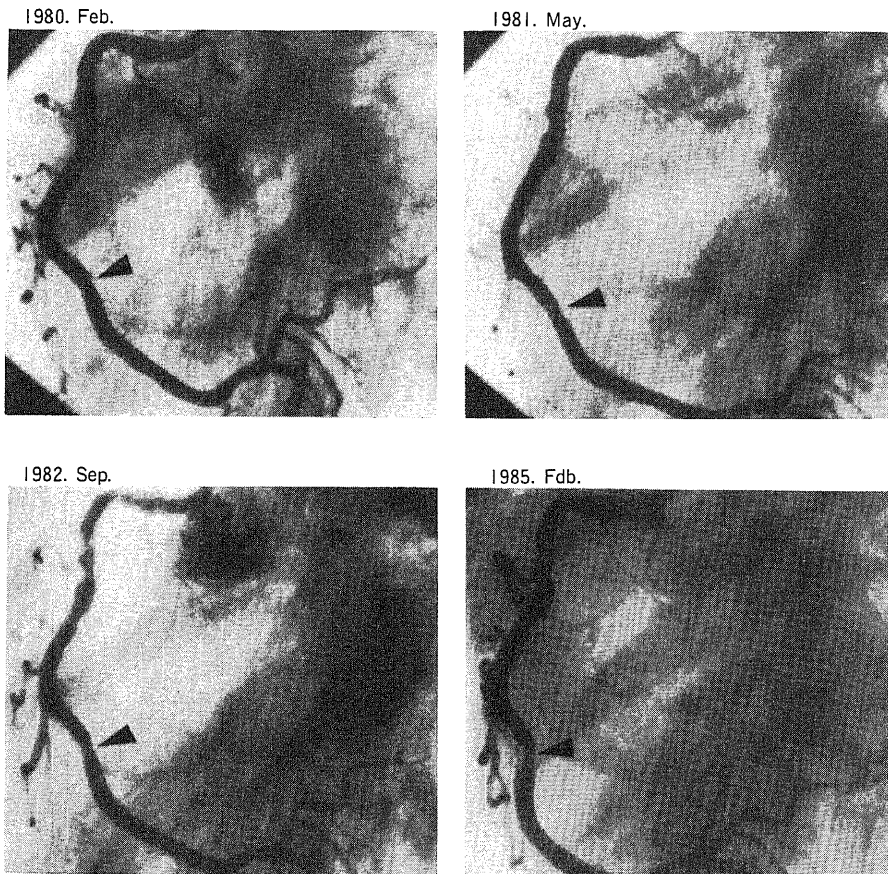


Fig. 7. Coronary angiograms in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia showing right coronary stenosis (arrowed) before and after five years of plasma exchange (sixty-degree left anterior oblique view). The stenosis of the right coronary artery has progressed from irregular aspect without significant stenoses (upper, left frame) to 75 per cent stenosis (lower, right frame).

痕化を残して動脈硬化巣の退縮が認められる^{28)31)~33)}臨床的検討でも食事療法³⁴⁾、薬物療法³⁵⁾、血漿交換療法^{36)~38)}、partial ileal bypass 術³⁹⁾、portacaval shunt 術⁴⁰⁾にて、冠動脈造影法³¹⁾、その他の解析手段⁴⁰⁾により、狭窄病変の改善が報告されている。

以上より、動脈硬化の予防、退縮をはかるには、LDL コレステロールを低下させ、HDL コレステロールを増加させることが重要と考えられる。

ホモ接合体性 FH では、LDL リセプター障害のため血中 LDL コレステロールが増加し、HDL コレステロールが低下している¹⁾。臨床的には、著明な黄色腫、アキレス腱肥厚に加え冠動脈硬化症、大動脈弁上狭窄症⁴¹⁾を呈し、その多くは、若年で心疾患により死亡する¹⁾。その治療として、食事療法、薬物療法が試みられているが、ホモ接合体性 FH では、血清コレステロールは、平均 600 mg/dl 以上⁴²⁾と高値なため、動脈硬化の進行を防ぎ、退縮を期待できるコレステロール値 200 mg/dl 以下²⁸⁾³³⁾に減少させることは困難とされている。最近報告された、新しい抗高脂血症剤を併用した三者併用薬物療法でも、血清コレステロールの低下率は、30%程度が限度とされている。そのため欧米では、partial ileal bypass 術、portacaval shunt 術が以前より試みられているが効果が不十分であることや副作用の問題もあり一般化していない。それらの治療法と併用あるいは、それに代わる治療法として血漿交換療法が試みられてきている。

今回、試みた血漿交換療法は、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法である。

遠心式血漿交換療法は、抗凝固剤を加えた全血に遠心力をかけて、比重の差により、血漿と血球成分を分

離し、血漿を除去、代わりに新鮮凍結血漿やアルブミン製剤を補給する方法であるが、特に血小板の分離に問題がある。補充液を大量に必要とするため感染の危険性があり、ACD 液によるアレルギーに伴うショックも報告されており、長期に実施するには問題が多い。またリポ蛋白コレステロールに対する特異性もなく、HDL も LDL コレステロールと同様に低下した。さらにこの遠心分離は間欠的に行われることも欠点と考えられる。ただし膜分離と異なり、血液流量が、30 ml/分でも血漿分離が可能のため、A-V シャントを作製しなくとも実施可能である(表6)。

多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法は、血漿分離は中空糸による膜濾過型血漿分離器により行い、その血漿を多孔質ガラス充填カラム、一種の吸着カラムとしてコレステロールを吸着させ血球成分とともに返血する方法である。吸着の原理に関しては、イオン強度の着により、リポ蛋白を吸着しコレステロールを低下させると推察されている^{44)~47)}。

今回の検討では、血球分離に関しては、遠心分離法と異なり、血小板の減少もなく溶血による貧血も認められなかった。白血球増多が認められたが、一過性であり翌日には前値に回復していた。その原因に関しては、補体の活性化が考えられている。このカラムの LDL コレステロールへの特異性は低く、HDL コレステロールは 40%低下した。コレステロールの吸着能も 5g と少ない。血清蛋白、免疫グロブリンも他の吸着カラムと比較すると低下が大きく頻回に実施する場合は、補充液が必要となる。

2重濾過血漿交換療法は、血漿成分の分離を、上述と同様に中空糸膜濾過型血漿分離器により行い、その血漿成分を2次膜(血漿成分分離膜)にて大分子と中、小分子成分にわけ病因物質を含む大分子成分を廃棄し

Table 6. Comparison of plasma exchange procedures

	Simple plasma exchange	Porous glass beads	Double-filtration	LDL-apheresis
Plasma separator	centrifuge	hollow-fiber filter	hollow-fiber filter	hollow-fiber filter
Extracorporeal volume (ml)	400-670	480	530	650
Blood flow (ml/min)	30-50	60-100	60-100	60-100
Infused solution	FFP and/or albumin	none or albumin	albumin and globulin	none
Sorbent volume (ml)	-	600	(250)	400
Removal specificity	none	lipoprotein	lipoprotein, IgM	VLDL, LDL
Treated plasma volume (liter)	2-4	3	3	3-4
Cholesterol reduction (mg/dl)	254	175	194	112
Cholesterol removal (g)		5		7.5
Operation	intermittent	continuous	continuous	continuous
Blood access	vein or A-V shunt	A-V shunt	A-V shunt	A-V shunt

アルブミンを含む中、小分子を血球成分とともに返血する方法である。この方法では分子サイズの差により、リポ蛋白質を分離するため、適当な分離膜を使用することにより、血清蛋白成分、特にアルブミンとリポ蛋白を分離することが可能である。さらに HDL 粒子の直径は、約 100 Å であり他のリポ蛋白粒子の直径は 200 Å 以上であることから理論的には、HDL 粒子と LDL 粒子を選択的に分離することは可能と考えられる⁴⁶⁾。今回の検討では、血球成分の分離は、白血球増多以外に問題を認めなかったが、血清蛋白、免疫グロブリンの低下は著しく、特に IgM はリポ蛋白と分子サイズが 10^6 程度と近似しており最も減少した⁴⁸⁾。そのため強化療法では大量のアルブミン製剤、 γ -グロブリン製剤の補充を必要とした。LDL に対する特異性も低く、HDL は LDL コレステロールと同程度の比率で低下した。この治療法では、吸着カラムと異なりコレステロール飽和がないため、処理血漿量を増加させることにより、血清コレステロールをある程度自由に減少させることが理論的に可能であるが、アルブミン、免疫グロブリン、HDL コレステロールの低下をも伴うので、実際には頻回に長期に実施することは困難である。吸着カラムと異なり、カラム容量が小さいため体外循環量を少なくできる。さらにカイロミクロンなどの除去すべき粒子が大きい場合は、二次膜の孔径を適当に選択することにより有効に治療を行える利点が認められた。

デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法は、血漿成分の分離を前記二者と同様に中空糸膜濾過型血漿分離器により行い、その血漿はデキストラン硫酸セルロースカラムでアポリ蛋白 B を含むリポ蛋白を吸着し、その後血球成分とともに、返血する方法である⁴⁹⁾。本法は、LDL コレステロールの低下に比較し、HDL コレステロールの低下は少なく、HDL 粒子の主要アポリ蛋白 A-I、A-II もほとんど低下しなかった。アポリ蛋白 C-II、C-III、E は、VLDL、IDL の構成蛋白であり^{50)~52)}、アポリ蛋白 B の減少に伴い減少したと考えられる。VLDL、IDL、LDL、アポリ蛋白 B は動脈硬化促進因子と考えられている。従ってデキストラン硫酸セルロースカラムによるリポ蛋白、アポリ蛋白の変化は、動脈硬化の進行を遅らせ退縮を期待できる可能性を示唆している。血液検査、血清蛋白の変化も希釈と考えられる 10%程度の減少であり、2重濾過血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法と比較しても、アルブミン、免疫グロブリンの低下は少ない。デキストラン硫酸セルロースカラムでは、他の三者と異なりアルブミン製剤、免疫グロブリン製剤の補給を全く必要とせず、HDL コ

レステロールの低下も少ないことから頻回、大量、長期治療も可能である。逆に、血漿交換療法により HDL コレステロールを喪失することなく、血清総コレステロール、LDL コレステロールを減少させることにより抗動脈硬化作用のある HDL コレステロール⁵³⁾、アポリ蛋白 A-I⁵⁴⁾、A-II を増加させることが報告されており⁵⁵⁾⁵⁶⁾、著者も他の検討で同様の結果を得ている。また、血清コレステロールを低値に維持するためには、治療の間隔を短縮し頻回に適用し⁵⁷⁾、薬物との併用により、血漿交換後に起るコレステロールレベルのリバウンドを抑制する方法が勧められており⁵⁸⁾⁵⁹⁾、このカラムを用いた頻回の血漿交換療法は、望ましい。

白血球増多は、治療後で治療前値に比較して 144%増であり、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法と同様中空糸膜を用いた多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法による 198%増、2重濾過血漿交換療法による 242%増に比較して少なく、副作用の点から考慮して望ましい。白血球増多は、補体活性化と関連があり、中空糸膜の材質、吸着カラムの特性によるものと考えられる。

吸着カラムは、デキストラン硫酸セルロースカラム、多孔質ガラス充填カラムのほか、ヘパリンアガロースカラム、抗 LDL 抗体カラムによる治療法が報告されている。ヘパリンアガロースカラムによる血漿交換療法では、血清コレステロールは、54%低下しその低下は、VLDL、LDL に特異的であり、HDL コレステロールの低下はなかったとされている⁶⁰⁾。しかしヘパリンアガロースカラムでは、カルシウムイオン液を静注する危険性があり、また操作は間欠的であり連続操作はされていない。そのため、処理量は比較的少なく、血漿量で、700 ml 程度であり、LDL コレステロールの除去も最大 5g であった。一方抗 LDL 抗体カラムでは、血清総コレステロールは、最大 76%低下、LDL コレステロールは 54~76%低下し、HDL コレステロールは変化しなかったとされている⁶¹⁾。抗 LDL 抗体カラムの問題点は、抗体を直接使用しているために滅菌操作が難しく常に感染の危険性があること、生体が感作されアレルギー反応を誘発する可能性があること、カラムのコレステロール吸着容量が、2g と少なく、1本のカラムでは十分なコレステロール値の減少が望めないためカラムを数本使用するか、2本を交互に洗浄しながら使用しなければならず感染の機会も増え、処理血漿量も簡単に増加させることは困難である。

デキストラン硫酸セルロースカラムは、前記二者と異なり、圧熱滅菌操作が可能であり、1本のカラムにて、最大 7.5g のコレステロール吸着能をもち、カラムより充填物質の流出、感作、アレルギーの可能性は極

めて少なく、連続操作が可能である⁶²⁾。

Lupien ら⁶⁰⁾は、2重濾過血漿交換のように、血清蛋白の低下をきたす方法では、コレステロール生成が亢進してしまうが、吸着カラムを用いた選択的除去では、血清蛋白の減少が少ないため、コレステロール生成の亢進を引き起こす可能性は少ないとしている。実際に、Levy ら⁶³⁾は長期間、血漿交換療法を施行中のFH患者のコレステロール生成を測定したが、合成亢進は認められなかったとしている。

FHでは、LDLリセプター障害のため、血清LDLコレステロールが高値となるが、吸着カラムを用いた血漿交換療法では、直接LDLを血管内より選択的に除去するため、ほかの抗高脂血症薬、コレステラミンなどのようにコレステロール生成を亢進させることもなく、最も直接的、有効な治療手段と考えられる。

臨床効果については、Thompson ら⁶¹⁾は2人のホモ接合体性FHに対し約2週間に1回の頻度で、2～3年間血漿交換を行い、冠動脈硬化の進展を遅らせることはできるが、退縮は認められなかったとしている。彼らの得た平均血清コレステロール値は、約350 mg/dlであった。またヘテロ接合体性FHに対し、血漿交換療法を1～2週間に1回、1～2年間施行した場合、選択的冠動脈造影にて部分的に狭窄の退縮が認められたことを報告している。その場合の血清コレステロールは前値235 mg/dl、後値77 mg/dl、平均170 mg/dlであった。Keller ら³⁶⁾はホモ接合体性FHに対し血漿交換療法を2週間に1回、4年間行った結果、大動脈弁上狭窄病変は改善したが、冠動脈狭窄病変の退縮は認められなかったと報告している。

ヘテロ接合体性FHや他の高脂血症患者における冠動脈狭窄の退縮についての報告は多いが、ホモ接合体性FHの退縮の報告¹⁴⁾⁶⁴⁾は少ない。

今回、著者はホモ接合体性FHに対し、5年間にわたり施行した血漿交換療法の臨床効果を、黄色腫、アキレス腱厚、冠動脈造影所見を指標に検討したが、黄色種の著明な退縮は認めたものの、冠動脈病変はむしろ進行していた。今回の検討でも上述の報告と同様に、血清コレステロール値は退縮が期待できる160～200 mg/dlよりも高く、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法では、頻回に処理血漿量を増やして治療することは困難であった。しかし、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法では、two-column methodを用い、1週間に2回治療することにより、前値218 mg/dl、後値106 mg/dl、平均162 mg/dl程度に維持することが可能となり、ホモ接合体性FHに対しても動脈硬化予防および退縮が期待できる⁶⁵⁾。他のホモ接合体性FH 3

例、ヘテロ接合体性FH 20例に対しても治療頻度、処理血漿量、使用カラム数を調節して、同様に血清コレステロールを低下させることが可能であった。

以上、ホモ接合体性FHに対する治療法として、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法の4方法を比較検討した結果デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法が、LDLの選択的除去に優れ、副作用も少ない点で、FHの今後の治療法として最適と考えられた。

結 論

ホモ接合体性家族性高コレステロール血症に対し、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法およびデキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法の4種類の血漿交換療法を行い、その効果について比較検討し以下の結果を得た。

1. 遠心式血漿交換療法では、3週間に1回処理血漿量2～4 lにて、血清総コレステロールは、治療前値554 mg/dlより後値300 mg/dlへと46%低下、LDLコレステロールは47%低下、HDLコレステロールは42%低下した。

2. 多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法では、2週間に1回、処理血漿3 lにて、血清総コレステロールは、前値441 mg/dlより後値266 mg/dlへと40%低下、LDLコレステロールは38%低下、HDLコレステロールは44%低下した。

3. 2重濾過血漿交換療法では、1週間に1回、処理血漿量3 lにて、血清総コレステロールは、前値330 mg/dlより後値136 mg/dlへと59%低下、LDLコレステロールは55%低下、HDLコレステロールは38%低下した。

4. デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法では、1週間に2回、処理血漿量4 lにて、血清総コレステロールは、前値218 mg/dlより後値106 mg/dlへと51%低下、LDLコレステロールは60%低下、HDLコレステロールは低下しなかった。アポリポ蛋白も、アポリポ蛋白B、C-II、C-III、Eはそれぞれ65、43、43、42%低下したが、一方アポリポ蛋白A-Iは4%低下にすぎず、A-IIは変化しなかった。本法では他の3者と異なり、血小板数の低下、血清総蛋白と免疫グロブリンの低下が少なく、補充液を必要としなかった。そのため頻回かつ大量に血漿を処理することが可能であった。さらに他のホモ接合体性FH、ヘテロ接合体性FHに対しても同様に血清コレステロールを低下させることが可能であった。

5. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症に対し、5年間にわたり施行した遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法の3方法による血漿交換療法の臨床効果を検討したが、黄色腫の著明な退縮は認められたものの、冠動脈病変はむしろ進行していた。

以上、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症に対し、遠心式血漿交換療法、多孔質ガラス充填カラム血漿交換療法、2重濾過血漿交換療法、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法の4方法を比較検討した結果、デキストラン硫酸セルロースカラム血漿交換療法が、LDLの選択的除去に優れ、副作用も少ない点で、家族性高コレステロール血症の今後の治療として、最適と考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深謝致します。さらに、本研究を当初より直接御指導、御教示頂きました金沢大学医学部内科学第2講座馬淵宏助教授に心から謝意を表します。また多大な御協力を頂きました金沢大学第2内科第1研究室の各位に感謝致します。

文 献

- 1) Goldstein, J. L. & Brown, M. S.: Familial hypercholesterolemia. In J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson, J. L. Goldstein and M. S. Brown, (eds), *The metabolic basis of inherited disease*, 5th ed. p.672-712, McGraw-Hill book Co., New York, 1983.
- 2) Mabuchi, H., Tatami, R., Haba, K., Ueda, K., Ueda, R., Haba, T., Kametani, T., Watanabe, A., Wakasugi, T., Ito, S., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S. & Takeda, R.: Homozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *Am. J. Med.*, **65**, 290-297 (1978).
- 3) Mabuchi, H., Haba, T., Ueda, K., Tatami, R., Ito, S., Kametani, T., Koizumi, J., Miyamoto, S., Ohta, M., Takeda, R., Takegoshi, T. & Takeshita, H.: Serum lipids and coronary heart disease in heterozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district in Japan. *Atherosclerosis*, **28**, 417-423 (1977).
- 4) Mabuchi, H., Tatami, R., Ueda, K., Oota, M., Takegoshi, T., Wakasugi, T. & Takeda, R.: Cause of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **61**, 1-6 (1986).
- 5) Mabuchi, H., Sakai, T., Sakai, Y., Yoshimura, A., Watanabe, A., Wakasugi, T., Koizumi, J. & Takeda, R.: Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effect of compactin and cholestyramine. *N. Engl. J. med.*, **308**, 609-613 (1983).
- 6) Kane, J. P., Malloy, M. J., Tun, P., Phillips, N. R., Freedman, D. D., Williams, M. L., Rowe, J. S. & Havel, R. J.: Normalization of low-density lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen. *N. Engl. J. med.* **304**, 251-258 (1981).
- 7) Mabuchi, H., Haba, T., Tatami, R., Miyamoto, S., Sakai, Y., Wakasugi, T., Watanabe, A., Koizumi, J. & Takeda, R.: Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinon-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, **305**, 478-482 (1981).
- 8) Startzl, T. E., Bilheimer, D. W., Bahnson, H. T., Show, Jr., B. W., Hardestry, R. L., Griffith, B. P., Iwatsuki, S., Zitelli, B. J., Gartner, Jr., J. C., Malatack, J. J. & Urbach, A. H.: Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet*, **I**, 1382-1383 (1984).
- 9) Thompson, G. R., Myant, N. B., Kilpatric, D., Oakley, C. M., Raphel, M. J. & Steiner, R. E.: Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolemia. *Br. Heart J.*, **43**, 680-681 (1980).
- 10) Thompson, G. R.: Plasma exchange for hypercholesterolemia. *Lancet*, **II**, 1246-1247 (1981).
- 11) Weil, K., Kruiswijk, T., Gruijter, A. J., Hart, H. C. & Imhof, J. W.: Plasma exchange in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Acta Med. Scand.*, **218**, 233-239 (1985).
- 12) Berger, G. M. B., Miller, J. B., Bonnici, J. H. S. & Dubovsky, D. W.: Continuous flow plasma exchange in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Med.*, **65**, 243-251 (1978).
- 13) Stein, E. A., Glueck, C. J., Wesselman, A., Owens, E. R., Nichols, S. & Vink, P.: Repetitive intermittent flow plasma exchange in patients with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **38**, 149-164 (1981).

- 14) **Buchwald, H., Moore, R. B. & Varlo, R. L. :** Clinical status of the partial ileal bypass operation. *Circulation*, **49**(Suppl 1), 1-22 (1974).
- 15) **Koivisto, P. & Miettinen, T. A. :** Long-term effects of ileal bypass on lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia. *Circulation*, **70**, 290-296 (1984).
- 16) **Starzl, T. E., Chase, H. P., Putnam, C. W. & Nora, J. J. :** Follow-up of patients with portacaval shunt for the treatment of hyperlipopidemia. *Lancet*, **II**, 714-715 (1974).
- 17) **Mabuchi, H., Ito, S., Haba, T., Ueda, K., Tatami, R., Kametani, T., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S., Takeda, R. & Takegoshi, T. :** Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis*, **28**, 61-68 (1977).
- 18) **Havel, R. J., Eder, H. A. & Bragdon, J. H. :** The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J. Clin. Invest.*, **34**, 1345-1347 (1955).
- 19) **Sugiura, M., Oikawa, T. & Hirano, K. :** A simple colorimetric method for determination of serum triglycerides with lipoprotein lipase and glycerol dehydrogenase. *Clin. Chim. Acta*, **81**, 152-160 (1977).
- 20) **Goto, Y., Akanuma, Y., Harano, Y., Hata, Y., Itakura, H., Kajinuma, G., Kawabe, M., Koga, S., Kuzuya, F., Matsuzawa, Y., Murai, A., Murase, T., Naito, C., Nakai, T., Noma, A., Saito, Y., Sasaki, J., Takeuchi, N., Tamachi, H., Uzawa, H., Yamamoto, A., Yamazaki, S., Yasugi, T. & Yukawa, S. :** Determination of serum apolipoproteins, A-I, A-II, B, C-II, C-III and E in normolipidemic healthy Japanese subjects; determined by SRID method. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **1**, 73-88 (1986).
- 21) **Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kennel, W. B. & Dawber, T. R. :** High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, **62**, 707-714 (1977).
- 22) **Tatami, T., Mabuchi, H., Ueda, K., Ueda, R., Haba, T., Kametani, T., Ito, S., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S., Noma, A., Kanaya, H., Oikawa, H., Genda, A. & Takeda, R. :** Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. *Circulation*, **64**, 1174-1179 (1981).
- 23) **Goldstein, J. L. & Brown, M. S. :** Atherosclerosis; The low density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism*, **26**, 1257-1275 (1977).
- 24) **Brown, M. S., Ho, Y. K. & Goldstein, J. L. :** The cholesteryl ester cycle in macrophage foam cell. *J. Biol. Chem.*, **255**, 9344-9352 (1980).
- 25) **Depalma, R. G., Klein, L., Bellon, E. M. & Koletsky, S. :** Regression of atherosclerotic plaques in rhesus monkeys. *Arch. Surg.*, **115**, 1268-1278 (1980).
- 26) **Malinow, M. R. :** Regression in nonhuman primates. *Circ. Res.*, **46**, 311-320 (1980).
- 27) **Crawford, D. W. & Blankenhorn, D. H. :** Regression of atherosclerosis. *Ann. Rev. Med.*, **30**, 289-300 (1979).
- 28) **Small, D. M., Bond, M. G., Waugh, D., Prack, M. & Sawyer, J. K. :** Physicochemical and histological changes in the arterial wall of nonhuman primates during progression and regression of atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, **73**, 1590-1605 (1984).
- 29) **Malinow, M. R., Mclaughlin, P., McNulty, W. P., Naito, H. K. & Lewis, L. A. :** Treatment of established atherosclerosis during cholesterol feeding in monkeys. *Atherosclerosis*, **31**, 185-193 (1978).
- 30) **Malinow, M. R., Mclaughlin, P., Naito, H. K., Lewis, L. A. & McNulty, W. P. :** Effect of alfalfa meal on shrinkage (regression) of atherosclerotic plaques during cholesterol feeding in monkeys. *Atherosclerosis*, **30**, 27-43 (1978).
- 31) **Malinow, M. R. :** Atherosclerosis: Progression, regression and resolution. *Am. Heart J.*, **108**, 1523-1537 (1984).
- 32) **Constantinides, P. :** Overview of studies on regression of atherosclerosis. *Artery*, **9**, 30-43 (1981).
- 33) **Daoud, A. S., Jarmolych., Augustyn, J. M., Fritz, K. E., Singh, J. K. & Lee, K. T. :** Regression of advanced atherosclerosis in swine. *Arch. Path. Lab. Med.*, **100**, 372-380 (1976).
- 34) **Roth, D. & Kostuk, W. J. :** Noninvasive and invasive demonstration of spontaneous regression of coronary artery disease. *Circulation*, **62**, 888-896 (1980).
- 35) **Basta, L. L., Williams, C., Kioschos, J. &**

- Spector, A. A.**: Regression of atherosclerotic stenosing lesion of the renal arteries and spontaneous cure of systemic hypertension through control of hyperlipemia. *Am. J. Med.*, **61**, 420-423 (1976).
- 36) Keller, C., Schmitz, H., Theisen, K. & Zollner, N.**: Regression of vulvular aortic stenosis due to homozygous hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wochenscher*, **64**, 338-341 (1986).
- 37) Postiglione, A., Rubba, P., Scarpato, N., Iannuzzi, A. & Mancini, M.**: Increased blood flow after plasma exchange in two patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **41**, 421-425 (1982).
- 38) Tertov, V. V., Khashimov, K. A., Orekhov, A. N., Mukhin, D. N., Kurdanov, K. H., Chichinadze, O. M. & Pokrovsky, S. N.**: LDL apheresis and regression of atherosclerosis. *Lancet*, **I**, 1108-1109 (1985).
- 39) Buchwald, H., Moore, R. B. Rucker, R. D., Amplatz, K., Castaneda, W. R., Francoz, R. A., Pasternak, R. C., Varco, R. L. & the POSCH arteriography review panel**: Clinical angiographic regression of atherosclerosis after partial ileal bypass. *Atherosclerosis*, **46**, 117-128 (1982).
- 40) Osson, A. G., Carlson, L. A., Erickson, U., Helmius, G., Hemmingsson, A. & Ruhn, G.**: Regression of computer estimated femoral atherosclerosis after pronounced serum lipid in patients with asymptomatic hyperlipidemia. *Lancet*, **I**, 1311-1312 (1982).
- 41) Allen, J. M., Tompson, G. R. Myant, N. B., Steiner, R. & Oakley, C. M.**: Cardiovascular complications of homozygous familial hypercholesterolemia. *Br. Heart J.*, **44**, 361-368 (1980).
- 42) Mabuchi, H., Tatami, R., Ueda, K., Ueda, R., Haba, T., Kametani, T., Watanabe, A., Wakasugi, T., Ito, S., Koizumi, J., Ohta, M., Miyamoto, S. & Takeda, R.**: Serum lipid and lipoprotein levels in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **32**, 435-440 (1979).
- 43) Superko, H. R., Wood, P. H. & Haskell, W. L.**: Coronary heart disease and factor modification. *Am. J. Med.*, **78**, 826-838 (1985).
- 44) Malinow, W. R., McLaughlin, P. & Parworth, L.**: Removal of plasma cholesterol by adsorption chromatography. *Atherosclerosis*, **22**, 293-297 (1975).
- 45) Carlson, L. A.**: Chromatographic separation of serum lipoproteins on glass powder columns. Description of the method and some applications. *Clin. Chim. Acta*, **5**, 528-531 (1960).
- 46) Dana, S. E., Brown, M. S. & Goldstein, J. L.**: Specific, saturable and high affinity bindings of I^{125} -low density lipoprotein to glass beads. *Biochem. Biophys. res. Commun.* **74**, 1369-1373 (1977).
- 47) Watanabe, A., Mabuchi, H., Sakai, K., Wakasugi, T. & Koizumi, J.**: Removal of plasma low-density lipoprotein by adsorption chromatography with porous glass. In T. Oda (ed.), *Therapeutic Plasmapheresis (II)*, Proceedings of the 2nd Symposium on Therapeutic Plasmapheresis, p.323-328, F. K. Schattauer Verlag, Tokyo-Stuttgart, 1982.
- 48) Mabuchi, H., Michishita, I., Sakai, T., Sakai, Y., Watanabe, A., Wakasugi, T. & Takeda, R.**: Treatment of homozygous patients with familial hypercholesterolemia by double-filtration plasmapheresis. *Atherosclerosis*, **61**, 135-140 (1986).
- 49) Yokoyama, S., Hayashi, R., Kikkawa, T., Tani, N., Takada, S., Hatanaka, K. & Yamamoto, A.**: Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis*, **4**, 276-282 (1984).
- 50) Mahley, R. W.**: Atherogenic hypercholesterolemia. *Med. Clin. North. Am.*, **66**, 375-402 (1982).
- 51) Sniderman, A. D., Wolfson, C., Teng, B., Franklin, F. A., Bachorik, P. S. & Kwiterovich, P. O. Jr.**: Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Ann. Intern. Med.*, **97**, 833-839 (1982).
- 52) Brunzell, J. D., Sniderman, A. D., Albers, J. J. & Kwiterovich, P. Jr.**: Apoprotein B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis*, **4**, 79-83 (1984).
- 53) Gordon, T., Castelli, W. O., Hjortland, M. C., Kannel, W. B. & Dawber, T. R.**: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am. J. Med.*, **62**, 707-714 (1977).

- 54) Maciejko, J. J., Homes, D. R., Kottke, B. A., Zinsmeister, A. R., Dinh, D. M. & Mao, J. T.: Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary-artery disease. *N. Engl. J. med.*, **309**, 385-389 (1983).
- 55) Barr, S. I., Kottke, B. A., Pineda, A. A. & Mao, S. J. T.: Plasma lipid and apolipoprotein levels following plasmapheresis in a subject homozygous for familial hypercholesterolemia. *Experientia*, **37**, 114-115 (1981).
- 56) Parker, T. S., Gordon, B. R., Saal, S. D., Rubin, A. L. & Ahrens, E. H.: Plasma high density lipoprotein is increased in human when low density lipoprotein (LDL) is lowered by LDL-pheresis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **83**, 777-781 (1986).
- 57) Apstein, C. S., Zilversmit, D. B., Lees, R. S. & Gerge, P. K.: Effect of intensive plasmapheresis on the plasma cholesterol concentration with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, **31**, 105-115 (1978).
- 58) Homma, Y., Watanabe, K., Tamachi, H., Nakaya, N., Nakamura, H. & Goto, Y.: The changes in plasma lipoprotein in a case of heterozygous familial hypercholesterolemia after plasmapheresis. *Jap. J. Med.*, **23**, 205-210 (1984).
- 59) Keller, C., Hailer, S., Demant, T., Wolfram, G. & Zollner, N.: Effect of plasma exchange with and without concomitant drug treatment on lipids and lipoproteins in patients with familial hypercholesterolemia confirmed by tissue culture. *Atherosclerosis*, **57**, 225-234 (1985).
- 60) Lupien, P. J., Moorjani, S., Lou, M., Brun, D. & Gagne, C.: Removal of cholesterol from blood by affinity binding to heparin-agarose: Evaluation on treatment in homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediat. Res.*, **14**, 113-117 (1980).
- 61) Stoffel, W., Borberg, H. & Greve, V.: Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet*, **I**, 1005-1007 (1981).
- 62) Yokoyama, S., Hayashi, R., Satani, M. & Yamamoto, A.: Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*, **5**, 613-622 (1985).
- 63) Levy, R. A., Ostlund, R. E., Goldberg, A. C. & Grundy, S. M.: Long-term changes in cholesterol biosynthesis and the effect of plasmapheresis therapy in a hypercholesterolemia. *Metabolism*, **5**, 415-418 (1986).
- 64) Leonard, J. V., Clarke, M., Macartney, F. J. & Slack, J.: Progression of atheroma in homozygous familial hypercholesterolemia during regular plasma exchange. *Lancet*, **II**, 811-812 (1981).
- 65) Thompson, G. R., Miller, J. R. & Breslow, J. R.: Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with plasma exchange. *Br. Med. J.* **291**, 1671-1673 (1985).

Comparison of Four Types of Plasma Exchange Treatments of a Homozygous Patient with Familial Hypercholesterolemia Ichiro Michishita, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. Juzen Med. Soc.*, **96**, 558—574 (1987)

Key words: familial hypercholesterolemia, plasma exchange, coronary atherosclerosis, plasma lipoprotein, plasma apolipoprotein

Abstract

The effectiveness of four types of plasma exchange treatments has been evaluated in a homozygous patient with familial hypercholesterolemia. Simple plasma exchange was carried out with intermittent-flow centrifugation. On each treatment, 2-4 liters of each patient's plasma was replaced with an equivalent volume of either fresh-frozen plasma or albumin solution. The treatment at three-week intervals reduced the mean serum cholesterol level from 554mg/dl to 300mg/dl by 46 per cent, mean low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level from 434 mg/dl to 231

mg/dl by 47 per cent and mean high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level from 33 mg/dl to 19 mg/dl by 42 per cent. Plasma exchange using plasma separation by hollow-fiber filter and adsorption by porous glass beads at two-week intervals reduced the mean serum cholesterol level from 441 mg/dl to 266 mg/dl by 40 per cent, mean LDL cholesterol level from 325 mg/dl to 200 mg/dl by 38 per cent, mean HDL cholesterol level from 27 mg/dl to 15 mg/dl by 44 per cent. Double-filtration plasma exchange utilizes two hollow-fiber filters with different pore sizes. The plasma separated by the first filter was subsequently led to the second filter of ethylene vinylalcohol co-polymer hollow fibers, which differentiate very low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoprotein (IDL), LDL from other plasma constituents. Treatment at one-week intervals reduced the mean serum cholesterol level from 330mg/dl to 136mg/dl by 59 per cent, mean LDL cholesterol level 187 mg/dl to 84 mg/dl by 55 per cent and mean HDL cholesterol level from 32 mg/dl to 20 mg/dl by 38 per cent. LDL-apheresis using plasma separation by hollow-fiber filter and adsorption by a column containing cellulose beads bound with dextran sulfate by the two-column method twice every week reduced the mean serum cholesterol level from 218 mg/dl to 106 mg/dl by 51 per cent and mean LDL cholesterol level from 118 mg/dl to 47 mg/dl by 60 per cent. Mean HDL cholesterol level showed no changes. Apolipoprotein B, C-II, C-III and E level reduced by 65, 43, 43, and 42 per cent, respectively, while apolipoprotein A-I reduced 4 per cent and A-II showed no changes. The simple plasma exchange reduced the number of platelets and produced a bleeding tendency, while the other methods showed no significant changes in blood cell counts except transient leukocytosis. The simple plasma exchange, the porous glass beads plasma exchange and the double-filtration plasma exchange reduced serum protein and immunoglobulins, while only LDL-apheresis caused no significant changes and required no exogenous plasma constituents during the treatment for the maintenance of osmotic pressure. VLDL, IDL, and apolipoprotein B are atherogenic and HDL, apolipoprotein A-I and A-II are anti-atherogenic. The LDL-apheresis can reduce atherogenic components effectively without reduction of anti-atherogenic ones. LDL-apheresis reduced the cholesterol levels of the heterozygous patients with familial hypercholesterolemia similar to that of the homozygous patient. The treatment carried out for five years with the simple plasma exchange, the porous glass beads plasma exchange and the double-filtration plasma exchange in the homozygous patient with familial hypercholesterolemia resulted in a marked resolution of xanthoma, a reduction of Achilles tendon thickness and a progression of coronary stenosis. Because of the selectivity of LDL removal, the LDL-apheresis seems to be a better method than the other methods for the treatment of patients with familial hypercholesterolemia.