

(別添様式第3号)

| | |
|--|--|
| 先進医療の名称 | 維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシスによる内皮細胞活性化療法 |
| 適応症 | |
| <p>維持血液透析中の閉塞性動脈硬化症（以下の者に限る；1．年齢20歳以上80歳未満の者， 2．Fontaine分類II度以上の症状を呈する者，3．膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で，かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない者）</p> | |
| 内容 | |
| <p>(先進性)</p> <p>維持血液透析施行中の慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対して，高コレステロール血症に限定せずデキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法を施行することにより，低侵襲の治療ながら血管内皮細胞機能の活性化を介した持続的な臨床症状の改善が得られる。</p> <p>(概要)</p> <p>透析患者では酸化ストレス亢進により高コレステロール血症をともなわなくとも酸化LDLなど酸化型コレステロールの割合が高く全身性動脈硬化症の発症進展がみられ，一部分症として閉塞性動脈硬化症の合併頻度が高くQOLを著しく阻害する。従来のLDLアフェレシス療法は当初家族性高コレステロール血症に合併した虚血性心疾患患者に対して保険適応され，その後閉塞性動脈硬化症については高コレステロール血症をともなう患者に限定して保険適応されるようになったが，LDLアフェレシスの効果と治療効果の機序に関しては不明な点が多かった。本療法では閉塞性動脈硬化症と診断された20～80歳の維持血液透析患者のうち，Fontaine分類II度以上の症状を有し，膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で，かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症患者に限定して，デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法を行うことができるもの。</p> <p>デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法により，維持血液透析施行中の慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対して，低侵襲でかつ酸化ストレス除去と血管内皮細胞機能活性化による持続的な臨床症状の改善が得られ，閉塞性動脈硬化症患者のQOL向上が期待できる。また，デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシス療法では血液凝固因子(fibrinogen)，炎症反応促進物質(CRP)の低下作用もあり，多面的な抗動脈硬化作用がもたらされる。</p> <p>なお，維持血液透析施行中の慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法に関しては複数の小規模の臨床的研究における有効性が報告され，また，実際に臨床的にも試験的に施行されてきた。しかし，今回申請者らは，まず，維持血液透析施行中の慢性腎不全に合併した従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシス療法が長期的な臨床上の改善効果をもたらすことを示した。その上で，治療前後の患者血清を用いた血管内皮細胞培養系での検討を行い，LDLアフェレシス療法による長期的持続性治療効果の機能的裏付けとなる分子機序として血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を介した血管内皮細胞機能の改善が重要であることを世界で初めて明らかにし，米国心臓病協会(American Heart Association, AHA)刊行の国際学術一流科学誌 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (Impact factor is 7.215 by 2010 Journal Citation Reports® Thomson Reuters, 2011) に研究成果が掲載された。医学的には当療法の有効性が認められたことになる。</p> <p>(効果)</p> <p>低侵襲で持続的な血清脂質関連酸化ストレス軽減，血管内皮細胞活性化，血液凝固因子・炎症促進因子低下の多面的な抗動脈硬化作用により従来治療抵抗性閉塞性動脈硬化症の長期間の症状改善が可能となる。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>1,440,000円(10回)</p> <p>(実施科)</p> <p>腎臓・高血圧内科</p> | |

先進医療評価用紙（第1号）

先進技術としての適格性

| | |
|----------------------------|---|
| 先進医療 の 名 称 | 維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシスによる内皮細胞活性化療法 |
| 適 応 症 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 B. 妥当でない。（理由及び修正案： ） |
| 有 効 性 | A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。 |
| 安 全 性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり（重い副作用、合併症が発生することあり） |
| 技 術 的 成 熟 度 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。 |
| 社会的妥当性 （社会的倫理的 問題等） | <input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での 普 及 性 | A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効 率 性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収 載の必要性 | <input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総 評 | 総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント：少なくとも、有効であるとの症例集積が十分なされた後に保険収載を検討すべきである。可能なら平行比較試験の結果を踏まえるのが望ましい |

先進医療評価用紙（第2号）

当該技術の医療機関の要件（案）

| | |
|--|--|
| 先進医療名及び適応症： 維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いた LDL アフェレシスによる内皮細胞活性化療法 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input type="checkbox"/> 要（腎臓内科、透析内科又は内科）・不要 |
| 資格 | <input type="checkbox"/> 要（腎臓専門医又は透析専門医）・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | <input type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要 |
| 当該技術の経験症例数 注 1) | 実施者〔術者〕として（ 5 ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要] |
| その他（上記以外の要件） | |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input type="checkbox"/> 要（腎臓内科、透析内科又は内科）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注 2) | <input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：血液透析の経験5年以上の医師1名以上 |
| 他診療科の医師数 注 2) | <input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：循環器専門医2名以上 |
| その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等） | <input type="checkbox"/> 要（臨床工学技士）・不要 |
| 病床数 | 要（ 床以上）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 看護配置 | 要（ 対1看護以上）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当直体制 | <input type="checkbox"/> 要（ ）・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | <input type="checkbox"/> 要・不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | <input type="checkbox"/> 要・不要 |
| 他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等） | <input type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：容態急変時の患者受け入れ |
| 医療機器の保守管理体制 | <input type="checkbox"/> 要・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | <input type="checkbox"/> 要・不要 審査開催の条件：届出後、当該技術を初めて実施する時は必ず事前に開催すること。 |
| 医療安全管理委員会の設置 | <input type="checkbox"/> 要・不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | <input type="checkbox"/> 要（ 10 症例以上）・不要 |
| その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等） | |
| III. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | <input type="checkbox"/> 要（ 6 月間又は 10 症例までは、毎月報告）・不要 |
| その他（上記以外の要件） | |

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄を記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

【維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対する LDL アフェレシスの有用性】

Objective—Low-density lipoprotein (LDL) apheresis is a potential therapy for conventional therapy-resistant peripheral artery disease. In the present study, we examined the chronic effects of LDL apheresis on clinical parameters in vivo and endothelial cell functions in vitro in hemodialysis patients who had the complication of peripheral artery disease.

Methods and Results—Twenty-five patients were enrolled, and the responses of 19 patients to LDL apheresis were analyzed. Patients were classified into 2 groups according to change in ankle-brachial pressure index (ABI) after treatment: patients with improved ABI (responders, n=10) and patients with worsened ABI (nonresponders, n=9). In the responders, apheresis resulted in a long-term reduction of circulating levels of oxidized LDL, C-reactive protein, and fibrinogen. In human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), the serum from the responders increased expression of activated endothelial nitric oxide synthase protein and proliferative activity. Furthermore, there was a significant correlation between ABI and activated endothelial nitric oxide synthase protein level in HUVECs treated with responder serum ($R=0.427$, $P<0.05$).

Conclusion—These results demonstrate that LDL apheresis decreases oxidized LDL and inflammation and improves endothelial cell function in the responders. This may be one of the mechanisms involved in the long-term therapeutic effect of LDL apheresis on peripheral circulation in hemodialysis patients.

Results in text. Summary of effects of LDL apheresis

| Clinical parameters | Baseline | At 10th apheresis | 3 months after 10th apheresis | P2 | P3 |
|-------------------------|-----------|-------------------|-------------------------------|--------|--------|
| Total patients (n=19) | | | | | |
| Walking distance (m) | 171±33 | 294±34 | 270±42 | <0.05 | <0.05 |
| ABI | 0.59±0.04 | 0.67±0.04 | 0.64±0.04 | <0.05 | NS |
| ABI responders (n=10) | | | | | |
| Walking distance (m) | 118±26 | 333±45 | 297±63 | <0.05 | <0.05 |
| ABI | 0.53±0.06 | 0.69±0.06 | 0.69±0.05 | <0.005 | <0.005 |
| LDL cholesterol (mg/dL) | 88±7 | 78±9 | 98±11 | NS | NS |
| Oxidized LDL (U/L) | 38±3 | 32±3 | 38±4 | <0.05 | NS |
| Fibrinogen (mg/dL) | 400±14 | 337±32 | 394±35 | 0.07 | NS |
| CRP (mg/dL) | 0.87±0.40 | 0.39±0.23 | 0.75±0.47 | 0.07 | NS |

Parameters are shown as mean±standard error. Abbreviation: ABI, ankle-brachial pressure index; LDL, low-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein. P2 indicates baseline versus at 10th apheresis; P3, baseline versus 3 months after the 10th apheresis.

Walking distance: 最大歩行距離, ABI: 足関節上腕血圧比.

維持血液透析中の治療抵抗性の重症閉塞性動脈硬化症 (Fontaine 分類 II 度以上の症状を有し、膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない) 患者に対し LDL アフェレシス (1クール=10回) を施行した。

上図は施行前、10回目施行時、1クール (10回) 終了3ヶ月時点での Walking distance, ABI を比較したものである。患者全体において LDL アフェレシスにより最大歩行距離の長期的な改善が得られた。さらに、ABI を指標として特に改善の程度がより良好であった患者群においても施行前の LDL コレステロール値 (88±7 mg/dL) は高値ではなく、また LDL アフェレシスによる持続的な LDL コレステロール低下がみられなかったのに対して、酸化 LDL, フィブリノゲン, CRP には長期的治療効果と関連した持続的な改善傾向が認められた。

本研究の結果から維持血液透析中の治療抵抗性の重症閉塞性動脈硬化症患者に LDL アフェレシス LDL アフェレシス (1クール=10回) を行うことで、重症閉塞性動脈硬化症の長期的な改善が得られる可能性が示された。

出典 : Sustained Inhibition of Oxidized Low-Density Lipoprotein Is Involved in the Long-Term Therapeutic Effects of Apheresis in Dialysis Patients

Yuko Tsurumi-Ikeya, Kouichi Tamura, Koichi Azuma, Hiroshi Mitsunashi, Hiromichi Wakui, Ichiro Nakazawa, Teruyasu Sugano, Yasuyuki Mochida, Toshiaki Ebina, Nobuhito Hirawa, Yoshiyuki Toya, Kazuaki Uchino, Satoshi Umemura.

Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan.

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 May;30(5):1058-65.

先進医療名称：維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するデキストラン硫酸カラムを用いたLDLアフェレシスによる内皮細胞活性化療法

概要：

維持血液透析中の閉塞性動脈硬化症の患者(20~80歳)のうち、Fontaine分類Ⅱ度以上の症状を有し、膝窩動脈以下の閉塞又は広範な閉塞部位を有する等外科的治療が困難で、かつ従来の薬物療法では十分な効果を得られない治療抵抗性閉塞性動脈硬化症患者に限定して、デキストラン硫酸カラム吸着法によるLDLアフェレシスを1クール(=10回)行う。

評価項目：最大歩行距離、ABI、LDLコレステロール、酸化LDL、フィブリノゲン、CRP。

先進性： 維持血液透析患者では治療抵抗性の難治性かつ重症の閉塞性動脈硬化症が多く、薬物療法、血管外科的治療が無効であり下肢切断術を施行せざるを得なくなり患者のQOLと予後が著しく阻害されることが少なくない。

維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスに関しては複数の小規模臨床研究にて有効性が報告され、また、臨床的にも試験的に施行されてきた。

我々は、2003年より臨床研究を開始し、まず、維持血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症に対するLDLアフェレシスの効果が、治療開始前の血中LDLコレステロール値に依存せず高(LDL)コレステロール血症が認められなくとも長期的治療効果(歩行距離、ABIの改善)をもたらすことを明らかにした。

さらに、LDLアフェレシス治療前後の患者血清を用いたヒト血管内皮細胞培養系での検討を行い、血管内皮特異的NO合成酵素の活性化を介した血管内皮細胞機能の改善が重要であることを世界で初めて明らかにし、米国心臓病協会(American Heart Association, AHA)刊行の国際学術誌Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biologyに研究成果を発表しており、先進性が高いとともに、医学的に当療法の有効性が認められたことになる。

期待される効果： LDLアフェレシスは、酸化ストレス・血液凝固・炎症の持続的改善により内皮型NO産生酵素活性化を介して、ヒト血管内皮細胞機能回復をもたらし、血液透析患者の治療抵抗性閉塞性動脈硬化症を長期的に改善する。

