

新規吸着型血液浄化器レオカーナの全国普及

社会医療法人敬和会大分岡病院創傷ケアセンター形成外科

松本 健吾

Kengo MATUMOTO



1. はじめに

下肢血流不全を伴う下肢難治性創傷の治療においては、創傷治療と同時に血行再建が必要となる。2022年度に発表された最新のガイドライン¹⁾においても、第1選択は血管内治療もしくは外科的血行再建手術によるものであることに変わりはない。いずれの治療方法が選択されたとしても、必要十分な血液量の再灌流を得ることができれば、創傷を治癒させることは可能である。こうした治療は従前から行われてきたところであるが、治療経験が積み上げられる中で臨床的に残されている課題として、①末梢run offが不良である場合に下肢創部まで必要十分な血液量の再循環が難しい場合があること、②創傷のサイズに応じた必要十分な血液量の確保が難しい場合があること、③中長期成績として血管の再狭窄・閉塞に至るまでの期間が十分に得難い症例が多いこと、などが挙げられる。

これらの課題への対処法として、基礎疾患の徹底した管理、抗血小板薬/抗凝固薬の内服、運動療法、温熱療法、高気圧酸素療法、血管再生療法といった補助療法が実施されており、本稿で取り上げる吸着式血液浄化療法はこうした補助療法の範疇の1つと考えられるが、2021年3月に保険収載されたカネカ社のレオカーナ[®]では、従来の常識では考えられないほどの治療効果を得られた症例が複数経験されたため、症例を提示した上で、今後の治療ストラテジーを検討する。

2. 製品の特長

従前のLDL (low density lipoprotein) アフェレシス治療に用いることができる吸着式血液浄化用浄化器の治療ターゲットは、あくまで脂質異常症であった。そのため、例えば同じくカネカ社より発売されているリポソーパー[®]では、薬物療法が行われている状態において総コレステロール ≥ 220 mg/dlもしくはLDL-C ≥ 140 mg/dlという治療適応の制限が設定されている。2021年に新規保険収載されたレオカーナは、リポソーパーと同様にLDL-Cおよびフィブリノーゲンの吸着効果はその本質であるにもかかわらず、適応として血流が不良な状態の下肢創傷があることと設定された点は、注目に値する。このことは裏を返せば、補助療法であるLDLアフェレシスの治療が、下肢虚血性潰瘍の治療を促進するだけの治療パワーを有していることが承認されたということになる。実際に、保険収載に先立って実施された治験では、Rutherford分類5群相当の下肢虚血性潰瘍を有する61症例を対象に、1クール24回までのレオカーナ治療の有効性評価が行われ、初回治療から6か月以内では45.9%の治療率、初回治療から1年以内の追跡調査では52.5%という高い治療率が得られたことによる²⁾。当然のことであるが、血行再建術が成功した場合にはさらに高い治療率が期待されるものの、血行再建術の治療効果が不十分または不適応症例が対象であったことを考慮すると、かなり高い治療率が得られたものと評価される。比較対象群とされた保存的治療群の文献的な治療率が29%であったことと比較しても、2倍近い治療効果が得られたものと評価される。

■ 著者連絡先

社会医療法人敬和会大分岡病院創傷ケアセンター形成外科
(〒870-0192 大分県大分市西鶴崎3-7-11)

E-mail. nekimiss@gmail.com

3. 症例提示

当院では本製品の治験期間中に8例の症例を経験した。

代表的な症例を提示する。

【症例】73歳，男性。両側多趾虚血性潰瘍。

【主訴】下肢創部疼痛およびふくらはぎの疼痛。

【基礎疾患】2型糖尿病，慢性腎不全による維持透析，陳旧性脳梗塞，陳旧性心筋梗塞，大動脈弁置換術後，慢性心房細動。

【現病歴】創傷発生のはっきりとした転機を患者自身は覚えていなかったが，靴擦れなどの外傷性誘因と考えられた。この創部が潰瘍化し，激しい疼痛を伴うようになったため，かかりつけ透析医より当院創傷ケアセンターに紹介受診となった。

【現症】初診時，足趾のうちで最長趾であった左第2趾先端に皮膚潰瘍が認められた。潰瘍底は末節骨に到達して排膿しており，潰瘍周囲は特に足趾内側皮膚に虚血性壊死を伴っていた。足部の皮膚は全体に褐色調に色素沈着して，皮膚は菲薄化し，体毛は退縮していた(図1)。下肢血流検査では足背/足底の中央部の皮膚灌流圧(SPP)値が30/35 mmHgと，創治癒の目安としている40 mmHgの基準値を下回っていた。下肢血流不全を伴う糖尿病足病変，包括的高度慢性下肢虚血(CLTI)と診断され，初回治療介入開始となった。

1) 臨床経過①

①初回治療：左第2趾先端部の虚血性潰瘍

MRA (magnetic resonance angiography) 検査により，血管病変は膝下分岐部から末梢に局在していることが確認され(図2)，末梢血管形成術(EVT)による血管拡張術を実施し，SPP値で45/40 mmHgと下肢血流が改善したため足趾切断手術を実施したところ，いったん創傷治癒が得られ，患者は歩いて退院した(図1)。

②2回目治療(初回治療から6か月後)：右第2趾先端部の虚血性潰瘍

初回創傷と同様の病変が対側下肢に出現したため，治療方針も同じくEVTを実施したところ，術前のSPP値35/40 mmHgから術後にはSPP値40/60 mmHgと改善し，足趾切断手術にて創傷治癒に至った(図3a)。

③3回目治療(初回治療から7か月後)：左第3趾先端部の虚血性潰瘍

左下肢の初回EVT治療から7か月後の時点で，SPP値は45/40 mmHgから25/25 mmHgに再び低下していた。この病変も同様に，EVT治療後の足趾切断手術でなんとか治癒が得られた(図3b)。

④4回目治療(初回治療から9か月後)：両側第1趾および左踵部の虚血性潰瘍

ここまで9か月間の間に左右両足部に虚血性病変の

再発を繰り返す中で，両側前足部および片側後足部に同時に病変が発生するに至った(図4)。この3か所の病変を治療するためには，病変に血液を灌流する責任血管がそれぞれ異なることから，少なくとも3部位の血管病変を同時に治療する必要があると考えられた。これは現実的にはかなり困難であり，また，たとえ実現したとしても，ここまでの臨床経過を振り返ってみると数か月以内には次の虚血性病変の発生は避けがたいものと考えられた。このことから，これ以上のEVT治療は臨牀的に不適応と考えられ，LDLアフェレシス治療により下肢血流改善および創傷治癒を目指す方針に変更することとした。

週3回の維持透析治療の間に週2回のペースでLDLアフェレシス治療を開始したところ，2回の治療介入終了時点で患者の自覚症状としてふくらはぎから足部創傷にかけての疼痛軽減が認められた。8回終了時点では，足部創傷にわずかではあるが赤みのある肉芽が確認されるようになり，SPP値も左で40/45 mmHgと改善効果が認められた(図5)。15回終了時点では潰瘍辺縁にはっきりと良好な肉芽が確認されるようになり，足部全体の皮膚色も改善し，虚脱していた皮膚には張りが確認された(図6)。最終的には，24回のLDLアフェレシス治療を終えた時点で両側足部血流のはっきりとした改善が確認されたため，足趾切断手術を実施し総治癒に至った。また，この際に臨床判断として全足趾切断を実施した。同時に，踵部虚血性潰瘍はマットレスによる除圧と創傷被覆材の保存療法で創治癒に至り，患者は独歩で退院した(図7)。

2) 長期経過

①退院後1か月

LDLアフェレシス治療介入から4か月後の時点でSPP検査値は創傷治癒時点よりさらに改善し，60/50 mmHgとなっていた。足部に虚血性病変の再発は認められず，足部の皮膚は全体にわずかな赤みを帯び，触診ではっきりとぬくもりを感じられる血流良好の状態となっていた(図8)。

②治療介入後2年目，SPP40/60 mmHg

③治療介入後3年目，SPP50/47 mmHg

④治療介入後4年目，SPP61/58 mmHg(図9)

⑤治療介入後5年目

屋内で家具に左第1趾断端をぶつけて創傷発生となり，受診となった。創部からは良好な出血が確認されたため止血処置を行い，創傷被覆材および軟膏治療にて外来フォローしたところ，保存療法のみで創傷治癒に至った(図10)。

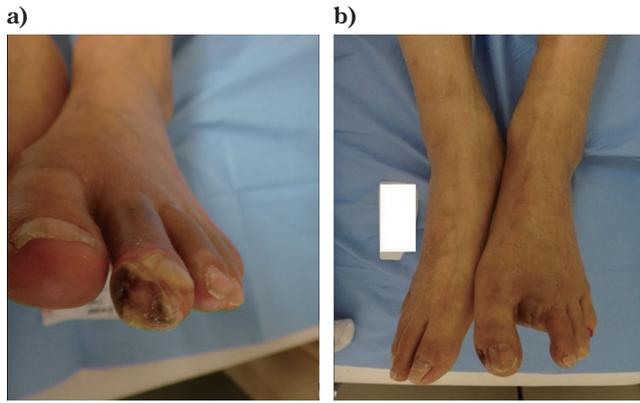


図1 初診時の足部

a) 初診時，左第2趾の虚血性壊疽。SPP：30/35。
 b) EVT後に小切断，独歩退院SPP：45/40。

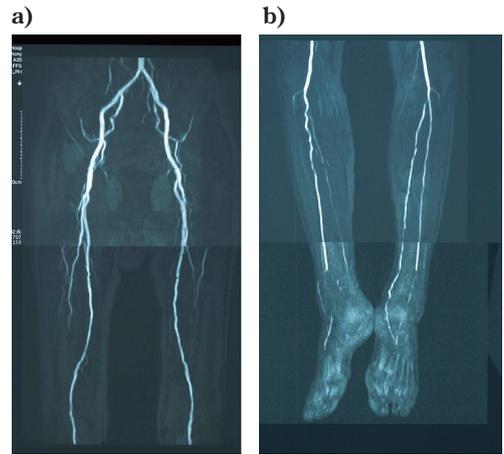


図2 初診時の下肢領域，単純造影MRI

a) 膝上血管には明らかな狭窄部位はない。
 b) 膝下血管は末梢ほど血管の描出に乏しい。



図3 初診から6か月後，7か月後

a) 右SPP：足背/足底：35/40→40/60。
 b) 左SPP：足背/足底：25/25→25/30。



図4 初診から9か月後

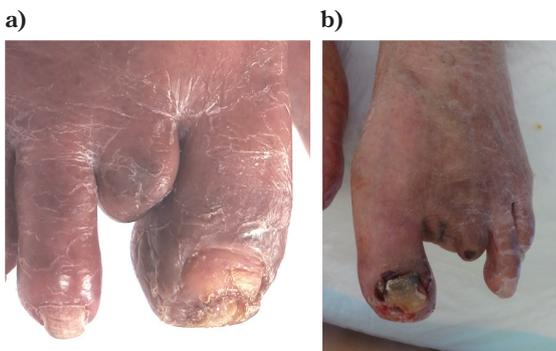


図5 レオカーナ治療を8回実施後の創部の状態
 (治療開始から23日目)

自覚症状として創部疼痛の減少が確認された。

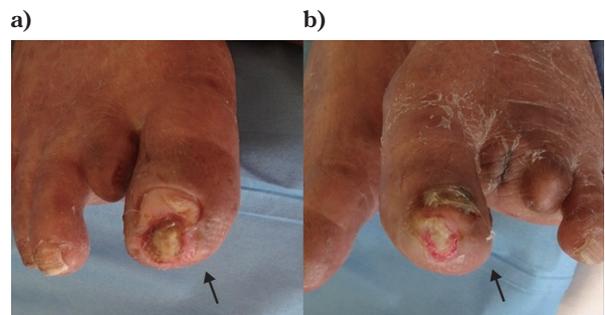


図6 レオカーナ治療を15回実施後の創部の状態
 (治療開始から53日目)

皮膚潰瘍周囲に赤みを帯びた良好な肉芽の形成(→)が確認された。



図7 全足趾切断術後
(レオカーナ治療24回終了時)



図8 足趾切断術後1か月
治療開始から4か月後, SPP: 60/50 mmHg。



図9 下肢血流の推移

⑥治療介入後6年目

右第4趾断端に虚血性潰瘍が再発した。SPP値は右23/25 mmHg, 左32/38 mmHgと低下していた。MRA検査では血管病変は膝下末梢の動脈に局限しており、画像上は6年前の状態から大きな変化ないものと判断されたため、右第4趾断端の虚血性潰瘍内の壊死組織を可及的に除去してみたところ、赤みを帯びた良好な肉芽が確認されたが、保存的に経過を見てみたところ、たちどころに壊疽病変に逆戻りしてしまった(図11)。そこで再度のLDLアフェレシス治療を導入した。

3) 臨床経過

LDLアフェレシス治療介入後7日目の時点で、SPP値は右が23/25 mmHgから41/24 mmHgに改善しており、ドラ



図10 レオカーナ治療後5年後の状態
a) 左第1趾断端部に外傷性の新規創傷が発生した, b) 保存療法により創傷は治癒傾向, c) 創治癒に至った。

イネクロシスとなっていた創傷からは浸出液が出るように変化した。14日目にはさらに浸出液の量が増え、21日目にはSPP値40/33 mmHgとなって痂皮の下に赤みを帯びた肉芽が確認されるようになった。28日目に創部の状態が良好との判断で歩行リハビリテーションを開始したところ、創部の状態悪化が出現した(図12)。あらためて創部を確認したところ、前回手術時の中足骨断端が潰瘍底に飛び出していたため、36日目に骨除去手術を実施したところ、39日目には潰瘍内は赤い良好な肉芽で充填され、42日目には潰瘍サイズの収縮が認められた(図13)。56日目には創部はさらに治癒に近づき、SPP値も59/40 mmHgと改善が確認されたため、かかりつけ医のいる透析診療施設に転院してLDLアフェレシス治療を継続した。83日目にあたる退院後1回目の当院外来受診時点での創部はほぼ上皮化が得られており、240日目の創部は血行のよさそうな赤みを帯びた張りのある皮膚で覆われていた。SPP値は



図11 初回のレオカーナ治療から6年後に再発した足病変
a) 創傷に付着している黒色痂皮を除去してみることにした, b) 潰瘍底は赤い良好な肉芽であったため保存的な加療を開始とした, c) 数日で潰瘍部は再び黒色壊疽の状態に戻ってしまった。



図12 2回目のレオカーナ治療の経過



図13 潰瘍内に突出する足趾骨を除去



図14 かかりつけ医に連携してレオカーナを継続
a) 83日目：ほぼ治癒している, b) 240日目：上皮下した皮膚の血色も良好。

51/52 mmHgと良好であった(図14)。

4) 経験症例の一覧

治験期間中に経験した全8症例の内訳を表1に示す。症例はいずれもRutherford分類5群の足部虚血性創傷でEVT治療を実施したものの治癒が困難と判断された症例であった。結果として、レオカーナ治験期間内に創傷治癒に到達した著効例が3例、治験期間終了後6か月以内に創傷治癒に到達した奏効例が3例、残念なことに感染制御不十分であった、またはその他の全身状態などの理由から治療を完結することができなかった非治癒例が2例という結果であった。年齢、BMI (body mass index)、歩行状態、左心機能、CRP (C-reactive protein)、Alb、P、LDL-Cフィブリノーゲン、糖尿病歴、透析年数といった定点観測可能な項目において比較してみた。

注目すべき結果として、治療開始前にLDL-Cとフィブ

リノーゲンが基準値を超えていたのはわずか2症例にとどまり、これらはいずれも奏効例であったことから、この治療介入前のこれらの検査項目値と治療効果とは必ずしも正相関するものではないと考えられた。非治癒群では透析歴が比較的長いこと、また、血管石灰化因子の1つと考えられるP値が高い傾向にあり、高度に進行した動脈硬化症例においては十分な治療効果を得られない場合があると考えられた。

4. 考察

治療原理としてLDLアフェレーシス治療は、LDL-Cおよびフィブリノーゲンの吸着により末梢循環を改善させる補助的な治療法と位置づけられるべきで、石灰化が高度で内腔が狭窄してしまっている大血管を再開通させる治療効果があるとは考えにくい。つまり、下肢血流不全による下肢

表1 症例一覧

症例	年齢 (歳)	BMI	歩行	左心機能	CRP	Alb	P	LDL-C	フィブリ ノーゲン	糖尿病	透析歴 (年)	治療効果		5年間の 再発	レオカーナ 治療回数
												一次 治療	二次 治療		
1	73	18.4	屋内歩行	74.6	0.9	2.9	2.0	68	278	+	4	著効	-	再発なし	23
2	78	23.6	歩行器 歩行	41.9	2.69	2.8	2.8	44	377	+	16	非治療	リフラン 切断 →AK	死亡	15
3	69	22.2	杖歩行	49	0.39	3.1	3.6	47	355	+	1	奏功	TMA 切断	死亡	23
4	68	25.9	歩行自立	72	0.88	3.8	3.6	134	298	+	6	奏功	TMA 切断	死亡	23
5	80	26.1	歩行自立	-	0.29	3.6	3.3	80	385	+	non	著効	-	再発なし	12
6	66	22.7	歩行自立	45	13.32	3.2	4.8	78	592	+	7	奏功	数か月後 に治療	死亡	24
7	70	20.5	歩行自立	-	0.07	3.8	2.5	75	301	+	29	非治療	非治療 転院	死亡	5
8	57	21.7	歩行自立	67	0.20	3.2	2.6	68	215	+	2	著効	-	再発なし	11

AK, above-knee; BMI, body mass index, CRP, C-reactive protein; LDL, low density lipoprotein; TMA, transmetatarsal amputation.

難治性創傷治療のfirst stepが血管内治療もしくは外科的血管再建術であることに変わりはない。

一方で、これらの治療目標は前者が3か月間、後者においても2年間の血管開存維持率の向上とされてきた。つまり、これらの治療は多くの場合、単回で終了できるものではなく再発するたびに繰り返し行われるものであることを意味している。そして、治療を繰り返すたびに血管内膜は損傷し、バイパス治療に用いるための良好なグラフト血管がなくなっていくために治療は困難になっていく。最終的に血行再建治療の限界がくると、大腿切断手術などにより患者は足部を大きく喪失する結果となる。

こうした現状を考えると、なるべく血行再建治療後に効果を持続させるための方法があることが望ましいといえる。これまでも、運動療法、薬物療法、温熱療法、高気圧酸素療法、交換神経節切除術、脊髄神経刺激装置、再生医療といった様々な補助的または根本的治療法の有効性が検証されてきた。これらの治療法の中で、LDLアフェレシス治療は症例提示で示したように血行再建治療後の効果が比較的長期間にわたって持続する効果があり、これは末梢run offの改善によるものと予想される。新生血管が誘導されることによる再生医療と既存の血管内を浄化するアフェレシス治療は、原理は異なるもののいずれも末梢血管のrun offを改善させて、創傷に血流をもたらす効果が期待される。また、両者はバッティングするものではないと考えられるため、将来的にこれらは併用されることが望ましいと考えられる。

高気圧酸素療法や温熱療法は有用であるものの、その治

療原理から効果が治療介入後にも長期間持続するとは考えにくい。また交換神経節切除術や脊髄神経刺激装置は、侵襲性が高い点や人工物を埋め込む際に感染性創傷があるフェイズでは留置がためられる点など、臨床適応が分かると考えられる。これらのいずれの治療法を行う場合においても、運動療法を併用することは有用であると考えられる。なぜならば、足部創傷を治療するという事は、すなわち歩行が維持されるために行われるものであり、活動性が維持されなければ足部創傷の治療は臨床的もしくは社会的意味合いを喪失するからである。これらの治療方法の一覧を図15にまとめた。

慢性腎不全の患者は近年増加の一途にあり、諸外国と比較してこの患者数に対する腎臓移植治療が十分に行っていないという現状がある。そのため、おのずと維持透析治療が長期化している患者数が多いという我が国の事情があり、こうした患者背景から合併疾患として下肢末梢動脈疾患の患者が多く、さらにその重症化が大きな臨床課題となっている。こうした事情を踏まえた上で、シャントのある維持透析患者にとっては、維持透析治療と同様の手順で血管・創傷治療が実施できる浄化器が保険承認されたことは、非常に合理的であるといえる。

5. 医療連携の重要性

レオカーナ®は創傷治療を目的に実施されることから、創傷治療を専門とする医師と血液浄化療法を専門とする医師の協力が不可欠である。さらにいえば、症例提示で示した通り、我が国において血液浄化療法を専門とする医師の

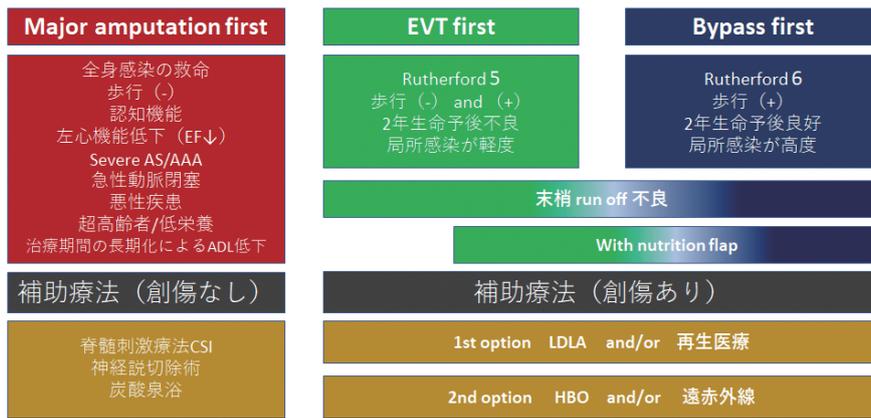


図15 レオカーナの戦略的位置づけ
遠隔医療連携によるフォローアップ体制の構築



図16 遠隔医療連携によるフォローアップ体制の構築

多くは透析療養に従事する診療科医師であることが多く、創傷治療を専門する医師は形成外科医や皮膚科医などであることが多い。こうした診療科が1つの医療施設の中にある場合は院内の診療科間連携によって対処されるであろうとしても、問題となるのは同一医療施設内にこうした診療科がない場合である。おそらく、多くの維持透析が行われている透析診療施設においては後者の状況にあり、足部創傷が重症化した場合には創傷治療が行える後方連携病院に診療を依頼している現状があると推定される。その場合、下肢末梢動脈疾患指導管理加算の算定要件として、この連携先急性期医療施設をあらかじめ厚生局に届け出ることとなっている。この医療連携体制が崩れると患者の足部創傷が重症化して、歩行が維持される程度に治療することは困

難になる。

また、このレオカーナ®は血行再建治療効果が不十分または不適応の場合に実施されることから、多くの場合、前述の連携先急性期医療施設で治療が開始されるケースが多い。その際に医療経済的に考慮が必要な点として、24週間の治療期間の全てを急性期医療施設で実施する場合には在院日数の問題を避けては通れない。そこで現実的には、症例に提示したように、最初の数回のレオカーナ®治療実施により十分な血流改善効果が見込まれそうであると考えられる症例において、感染管理などが十分にされており、壊死組織のデブリードマン処置などの外科的介入がもうあまり必要ないと見込まれる状態まで患者が改善したタイミングで、急性期医療施設からかかりつけ透析診療施設にレオカーナ®治療を引き継いで継続するという医療連携方法が推奨される。我々の工夫として、創傷管理に不慣れであるかもしれないかかりつけ透析医とこうした医療連携を行う際には、遠隔診療ソフト「JOIN」を導入して対応している(図16)。このように工夫することにより、創傷治療を専門とする医師がいない透析診療施設においても、維持透析の他に下肢創傷の治療を目的とするレオカーナ®治療を併用しやすいように連携体制を構築している。

利益相反の開示

松本健吾：【講演料など】株式会社カネカメディックス

文 献

- 1) 日本循環器学会, 日本血管外科学会, 日本日本インターベンションラジオロジー学会, 他: 2022年改訂版 末梢動脈疾患ガイドライン. 2022
- 2) 日本フットケア・足病医学会: 閉塞性動脈硬化症の潰瘍治療における吸着型血液浄化器に関する適正使用指針 第1版. 2021