

말초혈관 및 관상동맥 폐쇄 환자에서 저밀도지단백 콜레스테롤 선택투석법의 효과: HELP(해파린 매개성 체외 저밀도지단백 콜레스테롤 피브리노겐 침전법)

연세대학교 의과대학 심혈관센터 심장내과, 심혈관 연구소¹

윤영섭 · 장양수 · 정광희¹ · 이동일 · 이석란 · 심원흡 · 조상호¹

Treatment of Peripheral or Coronary Artery Obstructive Disease with a Low-density Lipoprotein(LDL) Cholesterol Apheresis System:
HELP(Heparin-mediated low-density lipoprotein cholesterol fibrinogen precipitation)

Young-sup Yoon, M.D., Yangsoo Jang, M.D., Kwang-Hoe Chung, PhD.,* Dong-il Lee, M.D.,
Suk-rahn Lee, R.N., Won-Heum Shim, M.D. and Sang-Ho Cho, M.D.*

Division of Cardiology, Cardiovascular Research Institute, Yonsei Cardiovascular Center,
Yonsei University, Seoul, Korea*

ABSTRACT

Background: HELP(Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein fibrinogen precipitation) is an LDL apheresis system which has been utilized as a last therapeutic option for drug resistant familial hypercholesterolemia. Recently the scope of treatment has been expanded to the treatment of coronary artery obstructive disease(CAOD) or peripheral arterial obstructive disease(PAOD) with dyslipidemia.

Methods: We applied thirteen sessions of HELP therapy to six patients who have symptoms despite proper revascularization of the eligible vessels. The enrolled patients had coronary(n=1) or peripheral arterial obstructive disease(n=5) who have elevated LDL-cholesterol($\geq 150\text{mg/dL}$), TG($>200\text{mg/dL}$) or fibrinogen($>350\text{mg/dL}$) after drug treatment. Lipoproteins and fibrinogen were measured on plasma samples before and after HELP therapy. Symptomatic changes and objective findings according to Fontaine's classification were recorded before, immediately after and one month after treatment.

Results: In every session, LDL-cholesterol level was reduced more than 40%. Mean LDL

책임저자: 윤영섭, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세의료원 심혈관 센터, 심장내과
Tel: 361-7071, 7049

cholesterols were reduced from 135.3mg/dL to 47.8mg/dL(65%). Total cholesterol(98.2mg/dL; 53% decrease), triglycerides(146.9mg/dL; 47.5% decrease) and Lp(a)(19.5mg/dL; 62% decrease) levels were also reduced. However mean HDL cholesterol was reduced only 4.6mg/dL(16.3%). Fibrinogen decreased 191mg/dL(58%) without bleeding complications. Patients symptoms evaluated by Fontaine's classification were improved in all patients with PAOD and resting chest pain was disappeared after treatment in the patient with unstable angina. Side effects were two episodes of dizziness and inadequate drainage through a vein.

Conclusion: HELP therapy can be applied in patients who have symptomatic aggravation of PAOD or CAOD with elevated cholesterol, TG or fibrinogen despite proper revascularization of eligible vessels.

Key Words: HELP, LDL apheresis, Coronary, Peripheral

서 론

심혈관 질환, 뇌혈관 질환 및 말초동맥 폐쇄질환은 한국에서도 사망률의 가장 많은 부분을 차지하는 질환들이다. 이들의 공통 원인은 혈관벽에 발생하는 동맥 경화로서 이의 발생에는 여러 위험인자가 관여한다고 알려져 있는데, 이들중 중요한 인자로는 고콜레스테롤 혈증, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고피브리노겐혈증 등이 있다[1,2]. 국내에서는 최근 십여년간 상기의 위험인자를 가진 인구가 점차 증가함에 따라 이와 관련된 동맥경화성 질환이 급격히 증가하고 있는 실정이다. 이러한 관상동맥질환 및 말초혈관질환에 대해서는 이미 많은 치료 방법 및 약물들이 개발되어 있다. 관상동맥 협착 질환의 약물치료는 심장에 산소공급을 늘이거나 산소 소모를 줄이도록 작용하며, 관상동맥 중재술 및 우회로 조성술은 심근의 산소공급을 증진시키도록 하는 치료이다. 이러한 보존적 치료법과는 달리 동맥경화의 진행 그 자체를 변화시키는 방법에는 적극적인 지질강화 치료 등이 있다. 이러한 치료는 질병 치료의 근본목표인 혈관조영술상 협착의 감소, 질병진행의 억제, 협심증의 빈도 감소, 운동능력의 증가, 심혈관질환의 발작 감소 및 사망률 감소를 가져올 수 있다는 것이 최근의 다기관 임상시험으로 증명되고 있다[3,4]. 또한 상당수의 말초동맥 폐쇄 환자는 특히 작은 혈관의 폐

쇄가 동반된 경우 약물, 중재시술 및 수술로도 치료가 어렵거나, 치료후에도 재발률이 높으며, 당뇨병 등의 동반질환이 있는 경우는 전신 상태가 불량한 경우가 많아 중재적 시술 및 수술이 어려운 경우가 있다[5~9]. 그러므로 특히 이러한 환자에서는 동맥경화 자체의 진행을 억제하기 위한 치료법이 필요하다.

비교적 최근에 도입된 치료방법중 Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein-cholesterol fibrinogen precipitation(헤파린 매개성 체외 저밀도지단백 콜레스테롤-피브리노겐 침전법, 이하 HELP)는 일종의 혈장투석법으로 환자의 혈액을 체외로 순환시켜 산성 pH의 완충액(아세테이트)과 헤파린을 통과시켜 체내의 대표적 동맥 경화성 물질인 저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a), 피브리노겐 등을 제거하는 방법이다[10,11]. 이 HELP 치료는 개발 초기에는 약물에 반응하지 않는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 주기적으로 혈액을 투석하여 콜레스테롤을 제거하는데 주로 이용되어 왔다. 그러나 최근에는 콜레스테롤이 증가되어 있는 관상동맥 질환의 관절적 치료후 재발예방 및 관상동맥우회로 조성술 후에 2차 또는 3차 예방에도 이용되고 있으며[12], 일부 심한 말초동맥 폐쇄성 질환의 치료법으로 그 적용증이 확대되고 있다[13,14]. 특히 수술이나 관절적 치료가 불가능한 전신상태를 지니고 있는 환자의 급성 관동맥 증후군 또는 말초혈관 폐쇄성 질환에서 혈액의 흐름을 유연하게 함으로써 병

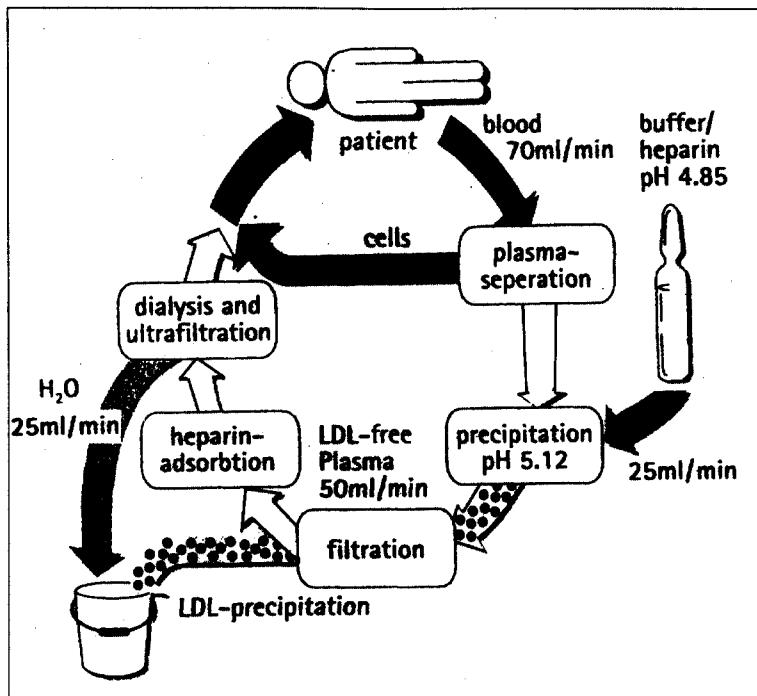


Fig 1. Flow diagram showing major steps of the HELP system.

번의 안정화를 통한 증상의 개선을 초래하며 질병의 진행도 억제할 수 있는 것으로 보고되어있다[15].

본 연구는 재발성 말초동맥 혈색질환 또는 약물 저항성 관상동맥 질환이 있는 환자에서 HELP 치료법의 동맥 경화성 물질 제거 능력과 허혈성 증상에 대한 영향을 평가하려한다. 즉, 파행 또는 괴저 등의 증상을 동반한 말초동맥폐쇄 환자 및 불안정 협심증 환자의 혈액내에서 혈액의 정도를 결정하는 주단백질인 피브리노겐과 동맥경화를 촉진하고 혈관수축을 유발하는 저밀도지단백 콜레스테롤을 제거함으로써 혈류가 증진됨에 따라 급성증상의 개선이 오는지를 평가하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 세브란스병원 심혈관 센터에 내원하여 말초동맥 혈착증 또는 관상동맥 혈착증을 진단 받고 가능한 스텐트 시술 및 수술적 치료로 혈착부

위를 모두 치료한 환자로 2개월 이상의 최대 약물치료에도 불구하고 혈중 지질이 높거나 피브리노겐이 높으며, 질병의 증상이 진행중이거나 호전되지 않는 환자를 대상으로 하였다. 환자는 총 여섯 명이었으며, HELP 치료법은 총 13회 시행되었다. 대상 환자 다섯 명에서는 스텐트 삽입술 후에도 말초동맥의(직경 < 3mm) 혈착이 있었으며, 고지혈증이 동반되어 있었고 하지 증상(파행 통증 또는 괴저)은 약물치료에 반응하지 않았다. 관상동맥 혈착이 있었던 1명에서는 스텐트 시술후 추적 관상동맥 조영술을 시행하였으나 스텐트된 혈관은 개통되어 있었던 환자로 증상의 재발과 고피브리노겐혈증이 동반되어 있었으며 흉통이 약물에 반응하지 않는 상태이었다.

2. 방법

1) HELP 치료법

총 여섯 명의 환자에서 13회의 HELP를 시행하였다. 세 명에서는 1회, 두 명에서는 2회, 나머지 한 명에서는 연속적인 치료의 효과를 판정하기 위하여 6회

의 치료를 시행하였다. 이 환자에서는 처음 3주간은 매주 시행하였고 1주 쉰 후 다시 매주간 3회를 시행하였다.

HELP의 시술은 환자를 눕힌 후 좌측 또는 우측 팔의 전주 정맥 2개를 이용하여 한 쪽은 혈액을 기계로 혈액을 내보내고 다른 한쪽은 투석된 혈액을 체내로 받아들인다. HELP 시스템(The Plasmat Secura, B. Braun, Melsungen, Germany)은 다음과 같이 구성된다(Fig. 1).

첫 단계에서는 전혈을 혈장 분리기(separator)를 통하여 혈장을 얻는다. 이 혈장을 헤파린 100IU/ml를 포함하는 0.3M acetate 완충용액(pH 4.85)과 지속적으로 혼합시킨다. 이 과정을 통하여 pH 5.12에서 급성 침전이 발생하게 되는데 이 부유액을 $4\mu\text{m}$ polycarbonate filter를 통과시켜 침전된 저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a) 및 피브리노겐을 제거한다. 과량의 헤파린은 음이교환수지(anion exchange column)를 통하여 흡착시킨다. 이 혈장-완충용액 혼합물은 bicarbonate 투석과 초여과(ultracentrifugation)를 거쳐 여분의 용액이 제거되고 생리적 pH로 되돌려 진다. 이렇게 회복된 혈장과 혈구를 재혼합시켜 환자에게 되돌려준다. 치료에 사용된 모든 filter와 튜브는 소독상태이고, 일회용이다.

2) 문진 및 검사 방법

환자에게 문진으로 병력 및 위험요소를 알아보았으며, 고혈압은 과거 고혈압으로 진단받고 혈압약을 복용중인 환자이거나 안정시 혈압이 2회 이상 140/90 mmHg인 경우로 정의하였으며, 당뇨병은 National Diabetes Data Group의 기준을 따라 정의하였다. 고콜레스테롤증은 약물 치료에도 불구하고 혈청 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol)이 130mg/dL 이상인 경우로 정의하였으며 고중성지방증은 혈청 중성지방이 200mg/dL 이상인 경우로 정의하였다.

총콜레스테롤 및 중성지방은 효소반응법, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 직접 측정법, Lp(a)는 ELISA법으로, 피브리노겐(fibrinogen)은 nephelometry법으로 측정하였으며, 저밀도지단백 콜레스테롤은 중성지방이 400mg/dL 이하인 경우 Friedewald 공식으로 구하였다.

3) 치료 효과 및 부작용의 판정

매회 HELP 치료 전후 환자의 혈액을 채취하여 혈청 지질 및 fibrinogen 농도를 측정하여 이를 비교하였으며, 그 외에도 일반 혈액검사, 혈중 전해질 검사를 시행하여 이들에 대한 영향을 평가하였다. 또한 6회 연속 치료한 환자를 통하여 HELP 치료법이 각종 검사수치에 연속적으로 미치는 영향을 평가하였다. 환자의 치료후 문진 및 진찰을 통하여 부작용 여부를 알아보았으며, HELP의 임상적 효과를 가늠하기 위하여 치료 직후 및 1개월 후 문진을 통하여 치료전 증상과의 변화 및 자연성 부작용을 평가하였다.

3. 통 계

모든 통계분석에는 SPSS/PC⁺(Statistical Package of Social Science) 7.0 프로그램을 이용하였고, 각종 수치는 평균과 표준편차로 나타내었으며, 두 군간의 비교는 연속변수인 경우 paired sample t-test를 이용하였다. 양측 검정상 p값 0.05미만인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

환자는 여섯 명 모두 남성으로 평균 연령은 55세 이었다. 환자의 특성 및 최초 치료 직전의 지질 및 피브리노겐 수치는 Table 1과 같다. 모든 환자에서 흡연력이 있었고 절반의 환자에서 고혈압 및 당뇨병이 동반되어 있었다. 4명의 환자에서는 관상동맥 질환과 말초혈관 질환이 동반되어 있었으며, 환자의 평균 스텐트 삽입숫자는 3.6개였으며, 1명의 환자는 관상동맥 우회로술을 시행 받았으며, 2명의 환자는 말초혈관 우회로 조성 수술을 시행 받은 환자였다.

2. HELP 치료의 지질에 대한 영향

13회의 HELP 치료에 대한 통계는 다음과 같다 (Table 2). HELP 치료전의 평균 총콜레스테롤은 207.0mg/dL, 중성지방은 280.0mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤은 135.3mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤

Table 1. Characteristics of Patients

	Ahn, B	Jin, S	Park, C	Yoo, K	Park, J	Yoo, S
Sex	Male	Male	Male	Male	Male	Male
Age	72	55	65	58	63	56
Hypertension	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Smoking	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
DM	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
CAOD	1 vessel	2 vessels	(-)	3 vessel	(-)	3 vessels
CAOD Tx	drug	1 stent	(-)	CABG & 1 stent	(-)	2 stents
PAOD	5 vessels	6 vessels	5 vessels	2 vessels	7 vessels	(-)
PAOD Tx	3 stents	1 stent & 1 graft	2 stents & 1 graft	2 stent	7 stents	(-)
Carotid stent	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
TC(mg/dL)	278	212	234	187	183	242
TG(mg/dL)	472	117	86	139	917	192
HDL-C(mg/dL)	29	35	16	44	21	35
LDL-C(mg/dL)	155	154	201	115		169
Lp(a)(mg/dL)	78.6	118.3	56.3	17.4	14.6	9.6
FBN(mg/dL)	591	431	295	551	294	290

DM: Diabetes mellitus, CAOD: coronary artery obstructive disease, PAOD: peripheral artery obstructive disease, Tx: treatment, CABG: coronary artery bypass graft, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, FBN: Fibrinogen

All the laboratory values are initial serum levels before introducing HELP therapy

Table 2. Effect of HELP on Serum Lipoprotein and Fibrinogen Levels (Unit: mg/dL)

	Pre-HELP	Post-HELP	% reduction	p value
Total cholesterol	207.0±98.2	98.2±19.6	53.0%	<0.01
Triglyceride	280.0±200.2	146.9±78.2	47.5%	<0.01
HDL-cholesterol	28.3±7.4	23.7±7.6	16.3%	0.048
LDL-cholesterol	135.3±41.8	47.8±19.7	64.7%	<0.01
Lp(a)	50.8±34.0	19.5±9.3	61.6%	<0.01
Fibrinogen	458.2±152.1	190.9±94.6	58.3%	<0.01

은 28.3mg/dL, Lp(a)는 50.8mg/dL, fibrinogen은 458.2mg/dL 이었다. HELP 치료후 상기 검사 모두 혈 청내 농도가 감소하여 총콜레스테롤은 98.2mg/dL, 중 성지방은 146.9mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤은 47.8mg/dL, 고밀도 지단백 콜레스테롤은 23.7mg/dL, Lp(a)는 19.5mg/dL, fibrinogen은 190.9mg/dL 이었다. 감소정도를 백분율로 표시하여본 결과 저밀도지단백 콜레스테롤이 64.7%로 가장 많은 감소를 보였으며, 그 뒤를 이어 Lp(a)가 61.6%(p<0.01), fibrinogen 58.3%(p<0.01), 총콜레스테롤 53.0%(p<0.01), 중성 지방 47.5%(p<0.01), 고밀도 지단백 콜레스테롤

16.3%(p=0.048)의 순으로 감소 정도를 나타내었다. 6회 치료를 시행한 환자에서 시간경과에 따른 지질 및 피브리노겐의 변화는 Fig. 2와 같다. 매 치료전의 혈액검사를 비교한 결과 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a) 농도는 치료 회수가 늘어남에 따라 혈청농도가 점차 감소하는 것으로 나타났다. 고밀도 지단백 농도는 큰 변화를 보이지 않아 1주 이내에 치료전 수준으로 회복되는 것으로 보였으나 피브리노겐은 3주까지는 다소 감소 후 증가하는 경향을 나타내었다.

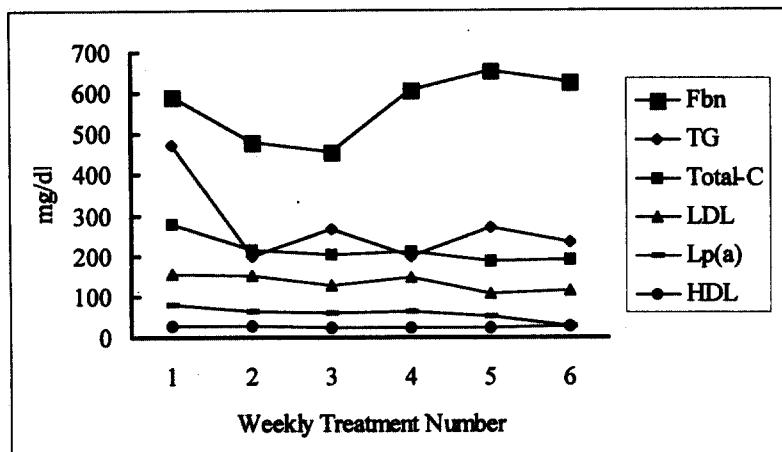


Fig 2. Serial changes of each pretreatment values during HELP.

Table 3. Effect of HELP on Other Laboratory Values

	Pre-HELP	Post-HELP	p Value
Hemoglobin(g/dL)	12.7±2.05	13.2±2.34	0.07
Hematocrit(%)	38.7±5.2	40.4±5.4	0.04
WBC(/mm ³)	6893±2209	10766±3688	0.001
Platelet($\times 10^3/\text{mm}^3$)	271±61.3	265.6±45.5	0.62
Sodium(mM/L)	139±2.1	139±2.3	0.39
Potassium(mM/L)	4.6±0.18	4.8±0.17	0.07
Ionized calcium(mM/L)	3.3±1.01	4.1±1.0	0.04

3. HELP 치료의 기타 검사에 대한 영향

HELP 치료가 다른 검사결과에도 영향을 끼치는지 알아보기 위하여 일반 혈액검사, 혈청 전해질 검사를 시행한(Table 3) 결과 백혈구수를 제외한 다른 검사 수치는 치료전후 유의한 감소가 없는 것으로 나타났다. 백혈구수는 치료전 $6893/\text{mm}^3$ 에서 치료후 $10765/\text{mm}^3$ 로 유의하게($p<0.01$) 증가하였으나 2주 연속 HELP를 시행하였던 2명의 환자의 검사 결과를 보면 처음 HELP 시행후 증가한 백혈구수가 1주일 이내에 정상화되었다. 이외에도 4회에서는 HELP 치료 전후 BUN, creatinine, glucose 검사를 시행하였으나 각각 유의한 변화를 보이지 않았다($p>0.05$).

4. HELP 치료의 임상증상에 대한 효과 및 부작용

말초동맥 폐쇄질환이 있었던 5명의 환자 모두에서 치료 직후 및 한달 후 문진 결과 임상증상의 호전이 있었는데, 6회 연속 치료를 받은 환자는 Fontaine 분류상 IV에서 I으로, 1명의 환자에서는 III에서 IIa로, 1명의 환자에서는 IIb에서 IIa로, 나머지 2명에서는 IIa에서 I으로 호전된 결과를 보여주었다. 관상동맥 질환이 있었던 환자에서는 약물투여에도 불구하고 휴식증에 발생하던 협심증이 치료후 약물에 반응하였다.

부작용으로는 한 명의 환자에서 치료도중 및 치료 후 3일 까지 어지럼증을 느꼈으며, 기술적인 면으로는 한 명의 환자에서 전주정맥으로 혈액이 잘 나오지 않아 대퇴정맥으로 투석부위를 바꾸었다.

고 칠

Scandinavian Simvastatin Survival Study 즉 4S 연구에 의하여 콜레스테롤의 감소가 실제 관상동맥 질환으로 인한 발작 위험을 억제하고, 그에 따른 사망률을 상당히 감소시킨다는 보고이래 적극적인 지질강하치료는 단순히 이론적인 치료법의 일종이 아니라 고지혈증을 동반한 동맥경화성 질환의 근본치료법으로 자리매김하고 있다[4].

동맥경화반 내의 콜레스테롤은 저밀도지단백 입자에서 유래하며, 저밀도지단백 콜레스테롤의 증가는 조기동맥 경화를 유발시키는 유일한 위험인자이다. 고혈압, 당뇨병, 흡연 등 전통적인 위험인자 이외에도 고피브리노겐혈증, 고Lp(a)혈증 등은 동맥경화성 관상동맥, 말초동맥, 경동맥 질환과 관련되는 주요 위험인자로 알려져 있다[16~20]. Lp(a)는 특히 60세 이하의 젊은 환자 및 저밀도지단백이 상승되어 있는 환자에서 동맥경화의 독립적인 위험인자로 작용한다고 한다[21,22]. 또한 Lp(a)의 구성성분인 Apo(a)는 plasminogen과 유사한 구조로 되어있어서 이의 작용을 경쟁적으로 방해하여, 혈전형성을 촉진시켜 동맥경화에 작용한다고 한다. 피브리노겐은 혈액의 점도를 상승시켜서 적혈구와 혈소판이 혈관내피세포에 부착하는 작용을 촉진한다. 또한 이는 적혈구와 혈소판의 응집에도 관여하며, 대식세포의 응고촉진 작용을 강력히 증가시켜 혈전형성을 촉진한다. 고피브리노겐혈증은 내피세포의 투과성에 이상을 초래하고, 혈관벽의 긴장도를 높이며, 혈관세포의 증식 및 이동을 증가시킨다[19,20].

고콜레스테롤혈증이 동맥경화증의 직접적인 원인으로 작용한다는 사실 및 지질강하치료에 의하여 사망률의 감소가 확인된 이후 미국의 NCEP[23]는 기존의 관상동맥 질환자들에게 적극적인 지질강하치료를 받도록 권유하고 있는데, 그 기준은 저밀도지단백 콜레스테롤을 100mg/dL 이하로 유지하도록 하라는 것이다. 대개의 환자에서는 이러한 목표가 식사 및 약물치료로 얻어질 수 있으나 일부의 고지혈증 환자에서는 어렵다. 또한 저밀도지단백 콜레스테롤은 정상으로 유지됨에도 불구하고 질병이 진행하는 환자에서, 특히 Lp(a)

및 피브리노겐이 상승된 경우는 특별한 치료방법이 없는 실정이다. 이러한 배경에서 혈장지질의 선택투석법이 중요한 치료방법으로 부상되었다.

원래 저밀도지단백 선택투석법(apheresis)은 난치성 동형 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료에 처음으로 이용되었는데 1967년 de Gennese 등이 처음으로 혈장교환술(plasmapheresis)을 시도한 이래[24] 1981년 Stoffel 등이 "LDL apheresis"라는 용어를 창안하였다 [25]. 콜레스테롤이 매우 높은 환자에서는 식사 및 약물 요법만으로 콜레스테롤을 정상화시키지 못하므로 마지막 치료수단으로 지질의 선택투석법이 이용되었던 것이다. 그후 다양한 선택투석법(apheresis)이 개발되어 최근에는 다섯 종류 이상의 치료법이 임상에서 이용되고 있으며 HELP는 1983년 Wieland와 Seidel이 개발하여 1985년부터 임상에 이용되기 시작하였다 [26]. 이러한 저밀도지단백 투석법은 단지 약물 저항성 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료에만 적용된 것이 아니라 시간이 지나면서 고콜레스테롤혈증이 동반된 관상동맥 질환의 2차 예방 및 말초관 폐쇄성 질환의 치료에도 이용되어 효과가 증명되었다.

HELP 시스템은 낮은 pH(5.12)로 저밀도지단백 콜레스테롤과 Lp(a)에 양전하를 증가시킴으로써 혜파린이 저밀도지단백 콜레스테롤 및 피브리노겐과 그물망을 형성하도록 고안되었다. 낮은 pH에서는 일부의 혜파린결합 단백질만이 함께 침전되며 apoA, 알부민, 면역글로불린 등은 일부 결합하나 시스템내에 침전되지 않는다. 모든 체외 투석치료는 보체계(complement system)를 활성화시키나 이 시스템의 경우는 침전filter에서 이들의 상당량을 흡착하므로 체내에서는 투석이전의 수준 이하로 보체 농도를 유지하게된다. 그리하여 보체의 활성화에 수반되는 백혈구 감소증은 보이지 않게 된다[10,27].

HELP 치료법은 1983년에 임상에 도입된 이래 1997년 까지 세계적으로 65개 센터에서 380명의 환자에서 40,000여회의 치료 경험을 가지고 있다[11]. 이 치료법은 동맥경화의 주요 위험인자인 저밀도지단백 콜레스테롤은 물론 Lp(a)와 피브리노겐의 제거에 있어 우수한 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 한 번의 치료에는 약 1.5시간에서 2시간이 걸리고, 약 3L의 혈장이 치료

되며, 저밀도지단백 콜레스테롤은 약 63%, Lp(a) 및 피브리노겐은 약 60%, 총콜레스테롤은 약 50%, 중성 지방은 약 40%, 고밀도지단백 콜레스테롤은 약 13 ~ 15% 정도 감소한다고 알려져있다. 본 연구도 이와 유사한 결과가 나와 충분한 치료효과를 얻었던 것으로 판단된다. 동맥 경화의 보호인자인 고밀도지단백 콜레스테롤의 감소는 주로 완충용액으로 인한 회복 효과로 알려져있으며, 1주 이내에 정상화되며 실제로 혈중에서 제거되지 않는다고 한다[27,28]. 본 연구에서도 고밀도 지단백 콜레스테롤은 다소 감소하는 경향을 보였으나 1주이내에 회복되었다. 장기적인 치료시에는 오히려 고밀도지단백 콜레스테롤이 증가하는 것으로 보고되어 있어 동맥 경화성질환에 유리하게 작용한다고 한다[12]. 혈류역학적인 측면에서는 혈장의 점도를 15%, 적혈구의 침강을 50% 감소 시킴으로써, 적혈구 통과율을 15% 증가 시키고, 조직내 산소분압을 20~30% 상승시킨다고한다[11,27]. 저밀도지단백 콜레스테롤과 피브리노겐을 감소시킴으로써 혈장의 점도와 적혈구의 응집이 감소되며 이러한 혈류역학적 효과로 인하여 급성 관동맥 질환의 증상호전에 신속한 효과를 나타내고[30], 심근의 부하능력이 개선되며, 동맥내막(endothelium)의 기능도 증진된다[31]. 또한 혈장 지단백을 변화시키지 않고, 세포 매개체(mediator)의 혈장 내 농도를 변화시키지 않으며, 면역체계에 영향을 미치는 약물의 사용이 필요없다. HELP 시술에 사용되는 용품들은 일회용이라 사용이 쉽고 편리하며 일정한 품질이 보장되나 일회용 커트의 가격이 비싸다. 시술에 대한 환자의 내성은 좋아서 환자는 시술후 즉시 퇴원 할 수 있어 외래거점의 치료가 가능하다. HELP후 혈장 단백질은 일시적으로 정상의 80~90% 정도로 감소하나 24시간 이내에 정상으로 회복된다. 일회성 치료 후는 물론 장기적 치료 시에도 혈액학적 변수와 혈장 전해질, 호르몬, 비타민, 효소, 면역글로불린 농도에 거의 변화가 없는 것으로 알려져 있다[32]. 다른 저밀도지단백 콜레스테롤 선택투석법과 달리 혈장내 저밀도지단백의 물리화학적 성상도 변화시키지 않으며, Dextran-sulfate adsorption-LDL 선택투석법에서 보이는 안지오텐신 전환효소억제제 병용시의 문제점도 없다.

HELP 치료 후에 보이는 지질 및 피브리노겐의 반

등(rebound)에 대해서는 많은 연구 결과가 보고되어 있다. 1주마다 규칙적으로 선택투석 치료를 받는 경우 저밀도지단백 콜레스테롤은 초기 4~6회 동안은 치료 기간 사이에 원래의 농도로 다시 오르나 그 이후에는 감소하여, 매회 치료전의 혈장 농도는 최초 농도보다 30% 정도 감소한 수준에서 평형상태를 이룬다[11,28]. 매회 치료직후의 혈장 지질 농도는 최초 농도의 약 80% 이상 감소한 수준으로 떨어진다. 그리고 치료 전 최초의 저밀도지단백 콜레스테롤농도가 높을 수록 규칙적인 치료 시에 그 농도가 낮게 유지된다고 한다 [28]. 그밖에 중성지방과 피브리노겐도 이와 유사한 역동성을 보이며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 오히려 증가하는 추세를 보인다. 본 연구 대상 중 6회 치료한 경우를 보면 저밀도지단백 콜레스테롤은 치료 전 155mg/dL에서 시작하여 3회 치료 전에는 127mg/dL, 5회 치료 전에는 108mg/dL로 감소하였다(Fig. 2). 그러나 이 환자에서는 피브리노겐이 3회 치료 전 까지는 감소하다가 다소 상승하는 형태를 보였다. 일부 보고에 의하면 피브리노겐이 높은 경우는 반등이 빨라울 수 있다고 하나[28], 원래 보다 증가하는 경우는 달리 보고된 바 없어 설명하기 어려운 점이 있으나 환자의 증상 및 하지의 궤양성 병변이 호전되는 경과를 밟았다. 향후 좀더 많은 치료 예가 축적되면 이러한 현상에 대한 이해가 가능할 것으로 생각된다.

현재까지 HELP는 비교적 환자들의 순응도가 좋으며, 문제가 될만한 부작용은 없는 것으로 보고되어 있다. 비교적 경미한 부작용인 혈종, 미주신경반응, 어지럼증, 구토, 두통, 저혈압, 피로감, 협심증 등이 발생할 수 있으며, 8년 이상 지속적으로 치료한 환자에서도 부작용이 문제가 되지 않는다고 한다[11,28,29]. 1298회의 치료에 따른 부작용을 보면 시술과 관련된 기술적 부작용이 186예(14.3%)로 의학적 부작용이 204회(15.7%)로 보고되었으며, 164예(12.6%)는 치료와 치료 사이에, 40예(3.1%)는 치료 도중 발생한 것으로 나와있다. 심각한 부작용으로는 진구성 심근경색이 있던 한 환자에서 치료 휴지기에 심근경색이 재발생하여 나중에 심부전으로 사망한 예가 있다[32]. 기술적인 부작용으로는 혈장 filter의 폐쇄가 가장 흔한 것으로 나타났다. 다른 연구에서도 심각한 부작용인 shock이나

알레르기성 반응은 0.55%정도로 보고하고 있다[33]. 본 연구 대상환자의 경우 한 예에서 치료 도중에 한번, 치료후에 3일간 어지럼증이 발생하였으나 3회째 치료부터는 증상이 없어졌다. 그 이외에는 부작용의 발생이 없었다.

HELP의 관상동맥질환에 대한 급성효과는 수차례의 치료만으로 협심증의 증상을 개선시킨다는 것이며, 이는 nitric oxide의 증가를 통한 혈관운동의 증진[34] 및 저밀도지단백 콜레스테롤, 피브리노겐의 제거를 통한 혈장 점도의 감소와 그에 따른 혈류역학의 호전 때문으로 생각된다[28]. 본 연구대상 환자중 불안정 협심증 환자는 3개의 관상동맥 모두에 협착이 있어 스텐트를 삽입하였던 환자로 약 6개월 후 흉통이 재발되어 관상동맥 조영술을 시행하였으나 재협착이 관찰되지 않아 약물 치료를 최대한 시행하였다. 그러나 이후에도 증상이 지속되어 HELP를 시행한 결과 환자의 흉통이 당일에 소실되었다.

또한 HELP 치료법은 장기적인 치료를 통하여 동맥 경화 과정의 진행을 억제할 뿐만 아니라 병변의 퇴행도 초래한다고 알려져 있어 독립된 치료방법의 하나로서 그 근거가 강해지고 있다[3,36]. 실제로 관상동맥 협착증 환자와 경동맥 협착증 환자에서 HELP 치료법을 사용후 혈관 조영술로 병변의 퇴행을 증명하였으며 [17,37], 심한 불안정형 협심증 환자의 발병횟수 및 강도의 감소와 급성 심근경색의 발생률 감소도 보고하였다[11]. 이러한 HELP의 장기적인 효과는 동맥내강 협착의 퇴행과 경화반의 안정화에 의한 것으로 보인다. 즉 지질 선택투석법은 경화반(plaque)으로부터 탈지질화(delipidation)를 초래하여 병소를 섬유성으로 변형(transformation)시켜 경화반의 파열에 강해지게 만듦으로써 혈전성 폐쇄를 덜 발생시키게 된다. 그래서 최근에는 난치성 가족성 고콜레스테롤혈증의 치료외에도 원인불명의 고콜레스테롤혈증에서도 저밀도지단백 콜레스테롤이 150mg/dL이 넘는 관상동맥 질환의 치료에 적극적으로 적용증을 넓혀가는 추세이다.

본 연구의 대상 환자는 주로 하지의 말초동맥 폐쇄성 질환자이다. 현재까지 말초동맥 폐쇄 질환의 보존적 치료에는 관상동맥질환과 달리 aspirin 외에는 효과가 뚜렷이 증명되지 않았으며[38], 풍선을 이용한 확

장술은 장골(iliac)동맥의 경우는 5년 개통률이 60%, 대퇴동맥은 40%, 경비골동맥은 이보다 낮은 것으로 보고되어 있다[5~8]. 스텐트 삽입술의 결과는 이보다 다소 좋은 것으로 알려져 있으나 장기적인 효과는 아직 많은 보고가 없는 실정이다. 우회수술의 치료효과는 이보다 다소 높아 장골동맥의 경우 10년 개통률이 85%이나 대퇴동맥으로 내려가면 5년 개통률이 역시 65%로 낮아진다. 또한 이러한 수술에 따르는 사망률이 1~3%에 달한다[9]. 본 연구의 대상들은 수년에 걸쳐 각종 약물 요법을 시행하였음에도 불구하고 지속적으로 병변이 진행하여 수술이라든가 스텐트 삽입술이 더 이상 힘든 환자들로서 지속적으로 운동시 간헐성 과행, 휴식시 통증, 족부 괴저 등의 증상이 있었던 환자들이다. 이러한 환자군에서 Dextran sulfate cellulose beads를 이용한 저밀도지단백 선택투석법으로 치료하여 주관적 증상 및 객관적 생리학적 지표의 호전이 보고된 바 있다[14]. 환자의 급성 증상의 호전은 혈액 점도의 감소에 따른 혈류의 호전에 의한 것으로 보고하였으며 수차례의 치료 이후에는 기대했던 것보다 장기적으로 효과가 유지되었다고 한다[13~15]. HELP는 다른 지질 선택투석법과 달리 피브리노겐 제거 효과를 가지고 있으므로 혈역학적 변화가 좀더 양호하게 유지될 것으로 판단되어 본 환자들에게 적용한 결과 1회의 치료만으로도 증상의 호전은 물론 1개월 후 문진에서도 효과가 지속됨을 알게 되었다. 현재로서는 말초동맥 폐쇄 질환에 대한 HELP 치료법이 시도된 것은 극히 제한적이며 대상 환자수가 적었고 시술횟수도 적어 장기적인 효과는 아직 미지수이나 말초동맥 폐쇄 질환도 전신의 동맥경화성 병변의 하나이므로 HELP 치료법을 지속하여 각종 동맥경화 촉진물질을 체내에서 제거하면 증상의 개선은 물론 병변의 호전과 더불어 이러한 환자군의 주요 사망원인인 관상동맥 질환과 뇌혈관 질환의 호전도 기대할 수 있어 큰 도움을 줄 수 있다고 생각한다. 지금까지의 연구를 고려하면 말초혈관 폐쇄질환에서 HELP의 적용증은 이상 지혈증이 있으면서 환자가 수술을 거부하거나, 전신상태가 불량하여 수술의 적응증이 안되는 경우, 기술적으로 중재술이나 수술적 방법의 적용이 어려운 환자에서 고려될 수 있을 것이며, 또한 각종 시술후 재

- 운영섭 외 6인: 말초혈관 및 관상동맥 폐쇄 환자에서 저밀도지단백 콜레스테롤 선택투석법의 효과: HELP -

발하였거나 병변의 완전폐쇄로 인하여 절단술을 고려하는 환자에서 시도될 수 있을 것이다.

요 약

연구배경: HELP(헤파린 매개성 체외 저밀도지단백 콜레스테롤 피브리노겐 침전법)는 저밀도지단백 콜레스테롤 선택투석법의 일종으로 약물에 반응하지 않는 고콜레스테롤혈증의 마지막 치료법으로 선택되는 방법이다. 이 방법은 환자의 혈액을 체외로 순환시켜 낮은 pH에서 헤파린을 통과시킴으로써 각종 지질, Lp(a) 및 피브리노겐 등 동맥경화성 물질을 체내에서 제거한 후 환자의 혈액을 다시 체내로 돌려주는 방법이다. 고지혈증의 조절이 관상동맥 및 말초혈관 폐쇄 질환의 진행을 억제하고 병변의 퇴행을 초래함이 증명된 이후 이 방법은 기존의 치료에 반응하지 않는 고지혈증을 동반한 관상동맥 질환 및 말초혈관 질환의 치료에 적극 이용되는 추세다.

방법: 6명의 환자를 대상으로 13회의 HELP 치료를 시행하였다. 5명은 말초혈관 폐쇄증으로 스텐트 삽입술을 시행한 환자로 지속적인 약물 치료에도 불구하고 증상이 진행하였던 환자이며, 1명은 관상동맥 협착증으로 스텐트 삽입술 후 흉통이 재발한 환자로 추적 검사에서 스텐트한 동매는 협착이 없었으나 약물 치료 후에도 증상이 지속된 환자이다. 3명의 환자에서는 1회, 2명의 환자에서는 1회, 1명의 환자에서는 6회의 치료를 시행하였으며, 매회 치료전후 지질, 피브리노겐, 일반 혈액 검사, 혈청 전해질 검사를 시행하여 비교하였다. 치료 직후 및 1개월 후에 문진을 통하여 환자의 증상 변화를 알아보았다.

결과: 매회 치료 전후 저밀도지단백 콜레스테롤은 40% 이상 감소하였다. 평균적으로 저밀도지단백 콜레스테롤은 치료전 135.3mg/dL에서 47.8mg/dL(64.7%), 총콜레스테롤은 207.0mg/dL에서 98.2mg/dL(53.0%), 중성지방은 280.0mg/dL에서 146.9mg/dL(47.5%) 고밀도지단백 콜레스테롤 28.3mg/dL에서 23.7mg/dL(16.3%), Lp(a)는 50.8mg/dL에서 19.5mg/dL(61.6%), fibrinogen은 458.2mg/dL에서 190.9mg/dL(58.3%)로 감소하였다. 고밀도지단백 콜레스테롤 농도는 1주 이

내에 치료전 수준으로 회복되었다. 6주 연속 치료한 환자의 경우 치료의 지속에 따라 매회 치료전 혈중 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a)가 점차 감소하는 추세를 보였으며, 고밀도지단백 콜레스테롤은 큰 변화를 보이지 않았으나, 피브리노겐 감소 후 다소 증가하는 양상을 나타내었다. 부작용은 경미하였으며, 빈도도 적었다. 모든 환자에서 증상의 호전이 있었는데, 말초혈관 폐쇄질환 환자를 Fontaine 분류로 평가하였을 때 모든 환자에서 한 단계 이상의 호전이 있었고, 급성 관동맥 증후군 환자는 흉통의 증상이 소실되었다.

결론: HELP 치료법은 지질이나 피브리노겐의 혈중 농도가 증가된 말초혈관 또는 관상동맥 폐쇄 환자에서 약물 치료에 반응이 없이 질병이 진행하는 경우 비교적 안전하고 효과적인 치료로 생각된다.

감사의 글

본 연구를 위하여 HELP 시스템을 제공하여 주신 B. Braun Melsungen AG(Germany) 회사에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Movat HZ, More RH, Haust MD: *The diffuse intimal thickening of the human aorta with aging*. Am J Pathol 34:1023-1028, 1958
2. Kannel WB, McGee DL: *Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study*. J Am Geriatric Soc 33: 13-18, 1985
3. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Corti MC, Dinsenbacher A, Eisenhauer T, Grutzmacher T, Keller C, Kettner U, Kleophas W, Koster W, Olbricht CJ, Richter WO, Seidel D, and the H.E.L.P Study group: *The H.E.L.P.-LDL Apheresis Multicentre Study, An Angiographically Assessed Trial on the Role of LDL-Apheresis in the Secondary Prevention of Coron-*

- ary Heart Disease. - II. Final Evaluation of the Effects of Regular Treatment on LDL-Cholesterol Plasma Concentrations and the Course of Coronary Heart Disease. *Eur J Invest* 24:724-732, 1994
4. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994
5. Tegtmeier CJ, Hartwell GD, Selby IB, Robertson R Jr, Kron IL, Tribble CG: Results and complications of angioplasty in aortofemoral disease. *Circulation* 83:153-160, 1991
6. Johnston KW: Iliac arteries: Reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 186:207-212, 1993
7. Johnston KW: Femoral and popliteal arteries: Reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology* 186:767-771, 1993
8. Copek P, Mclean GK, Berdowitz HD: Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success. *Circulation* 83:170-180, 1991
9. Brewster DC: Clinical and anatomical considerations for surgery in aortoiliac disease and the results of surgical treatment. *Circulation* 83:142-152, 1991
10. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P, Eisenhauer T: Removal of low-density lipoproteins(LDL) and fibrinogen by precipitation with heparin at low pH: clinical application and experience. *J Clin Apheresis* 4:78-81, 1988
11. Seidel D: H.E.L.P. apheresis therapy in the treatment of severe hypercholesterolemia: 10 years of clinical experience. *Artificial Organs* 20(4):303-310, 1996
12. Seidel D, Armstrong VW, Schuff-Werner P, for the H.E.L.P. Study Group: The H.E.L.P.-LDL-Apheresis Multicentre Study, an angiographi-
cally assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. - I. Evaluation of safety and cholesterol-lowering effects during the first 12 months. *Eur J Invest* 21: 375-383, 1991
13. Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, Miura A, Murakami, J, Nihagawa H, Ban K: Improvement of peripheral circulation by low density lipoprotein adsorption. *Trans Am Soc Artif Organs* 35:349-351, 1989
14. Agishi T, Naganuma S, Nakasato S, Kitajima K, Ota K, Ban K, Nomura M: Treatment of arteriosclerotic obstruction by LDL adsorption. *Angiology-The Journal of Vascular diseases* 44:222-227, 1993
15. Sato Y, Agishi T: Low-density lipoprotein adsorption for arteriosclerotic patients. *Artificial Organs* 20:324-327, 1996
16. Valentine RJ, Grayburn PA, Vega GL, Grundy SM: Lp(a) lipoprotein is an independent discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 154:801-806, 1994
17. Scanu Am, Lawn RM, Berg K: Lipoprotein (a) and atherosclerosis: *Ann Intern Med* 115:209-218, 1991
18. Bartens W, Wanner C: Lipoprotein (a): new insights into an atherogenic lipoprotein. *Clin Invest* 72:558-567, 1994
19. Smith EB: Fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. In: *Atherosclerosis VI*. Fidge NH, Kestel PJ. Editors, Elsevier, Amsterdam. The Netherlands. 459-462, 1986
20. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 118:956-963, 1993
21. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A,

- 윤영섭 외 6인: 말초혈관 및 관상동맥 폐쇄 환자에서 저밀도지단백 콜레스테롤 선택투석법의 효과: HELP -

- Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D: *The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis: dependence on serum LDL levels.* Atherosclerosis 62:249-257, 1986
22. Utermann G: *The mysteries of lipoprotein(a).* Science 246:904-911, 1989
23. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II).* JAMA 269:3015-3023, 1993
24. De Gennes JL, Touraine R, Maunaud Bm Trufferr J, Laudat P: *Formes homozygotes cutaneo-tendieuses de xanthomatose hypercholesterolemique dans une observation familiale exemplaire-essai de plasmapherese a titre du traitement hercique.* Societe medicale du Hopital de Paris 118:1377-1387, 1967
25. Stoffel W, Demant T: *Selective removal of apolipoprotein B containing serum lipoproteins from blood plasma.* Proc Natl Acad Sci USA 78:611-615, 1981
26. Wieland H, Seidel D: *A simple specific method for precipitation of low density lipoprotein.* J Lipid Res 24:904-905, 1983
27. Schuff-Werner P, Schutz E, Seyede WC, Eisenhauer T, Jannings G, Armstrong VW, Seidel D: *Improved hemorheology associated with a reduction in plasma fibrinogen and LDL in patients being treated by heparin-induced extracorporeal LDL-precipitation (H.E.L.P.)* Eur J Clin Invest 19:30-37, 1989
28. Schuff-Werner P, Seidel D: *The H.E.L.P.-system: Clinical experiences of 10 yrs- a report.* Jpn J Apheresis 16:149-153, 1997
29. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, Albertini BV, Bricker LA, Kozlovskis P, Lees RS, Dorrier C: *Biweekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation(H.E.L.P.) system by selective plasma low-density lipoprotein removal.* Atherosclerosis 114:203-211, 1995
30. Thiery J: *Maximaltherapie der Hypercholesterinämie bei koronarer Herzkrankheit.* Therapiewoche 38:3424-3437, 1988
31. Stadler RW, Ibrahim SF, Lees RS: *Peripheral vasoactivity in familial hypercholesterolemic subjects treated with heparin-induced extracorporeal LDL precipitation(H.E.L.P.).* Atherosclerosis 128:241-249, 1997
32. Eisenhauer T, Armstrong VW, Wieland H, Fuchs C, Scheler F, Seidel D: *Selective removal of low density lipoproteins(LDL) by precipitation at low pH: first clinical application of the H.E.L.P. system.* Klin Wochenschr 65:161-168, 1987
33. Wurzner R, Schuff-Werner P, Franzke A, Nitze R, Oppermann M, Armstrong VW, Eisenhauer T, Seidel D, Gotze O: *Complement activation and depletion during LDL apheresis by heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP).* Eur J Clin Invest 21:288-294, 1991
32. Schottenfeld J, Susca M, Kleophas W, Gries FA: *Side effects and risks of heparin-induced extracorporeal LDL precipitation.* In: *Treatment of severe dyslipoproteinemia in the prevention of coronary heart disease, 4th Int Symposium.* Gotto AM Jr, Mancini M, Richter WO, Schwandt P. Editors, Karger, Basel, Switzerland, 186-193, 1993
33. Lane DM, McConathy WJ, Laughlin LO, Comp PC, Albertini BV, Gibson SM, Bricker LA, Kozlovskis P, Dorrier C: *Weekly treatment of diet/drug-resistant hypercholesterolemia with the*

- heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation(H.E.L.P.) system by selective plasma low-density lipoprotein removal. Am J Cardiol 71:816-822, 1993*
34. Levine GN, Keaney JF, Vita JA: *Cholesterol reduction in cardiovascular disease. clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 332:512-521, 1995*
35. Lees RS, Holmes NN, Stadler RW, Ibrahim SF, Lees AM: *Treatment of hypercholesterolemia with heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation (H.E.L.P.). J Clin Apheresis 11:132-137, 1996*
36. Hennerici M, Kleophas W, Gries FA: *Regression of carotid plaques during low density lipoprotein cholesterol elimination. Stroke 22:989-992, 1991*
37. Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga N, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T: *Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS investigator. Atherosclerosis 95:1-13, 1992*
38. Barndt R Jr, Blankenhorn DH, Crawford DW, Brooks SH: *Regression and progression of early femoral atherosclerosis in treated hyperlipoproteinemic patients. Ann Intern Med 86:139-146, 1977*