

原 著

透析患者のビタミンE固定化ダイアライザーによる酸化LDLの動向

三条総合病院、透析室臨床工学技士¹⁾、内科²⁾

加 賀 三 司、猪 本 一 彦、荒 木 謙 一
清 水 正 紀¹⁾、岩 淵 洋 一、上 村 旭²⁾

目的：慢性透析患者にビタミンE固定化ダイアライザーを使用し、経時的な酸化LDLと各種臨床検査の変動についての検討を行った。

方法：維持安定透析患者男性9名（平均年齢67.7歳、平均透析歴4.1年）に抗酸化作用を持つテルモ社製ダイアライザー（CLEE）を9ヶ月間使用し、酸化LDL、MDA-LDLを3ヶ月毎に、TC、TG、HDL、RBC、Hb、Htを1ヶ月毎に透析前採血にて測定した。

成績：酸化LDLは9ヶ月で有意に低下した。MDA-LDL、A.I、脂質（T-Cho、TG、HDL-Cho）、RBC、Ht、Hbは有意な変化はなかった。酸化LDL、MDA-LDLと年齢、透析歴、各臨床検査項目との相関関係はなかった。

結論：CLEEは慢性透析患者の酸化LDLを低下させ、動脈硬化性合併症を抑制する可能性がある。

キーワード：CLEE、酸化LDL、MDA、ビタミンE

緒 言

近年、糖尿病患者などの疾病の変化や人口の高齢化、食生活の欧米化などにもとない、動脈硬化性疾患の患者が増えている。一方全国の慢性透析患者は年々増加傾向にあり、平成12年度末では206134人に至っている¹⁾。従来、透析患者は健常者より動脈硬化の進行が10~20年進んでいると言われ、その進展の原因は、糖尿病や高血圧などの原疾患の関与、高脂血症の合併、尿毒症毒素や透析療法自体の影響、異所性石灰化など様々な要因の関与が指摘されており、さらに新しい動脈硬化進展因子として活性酸素による酸化ストレスの関与が報告されている²⁾。近年新しく開発されたビタミンE固定化ダイアライザー（以下CLEE）はダイアライザーの膜の内側にビタミンEをコーティングし、血液とダイアライザーの膜で接触して生ずる活性酸素を消去する抗酸化作用があるが、

今回、CLEEを使用する機会を得たので、その抗酸化効果を検討するため、酸化ストレスのマーカーとしてlow density lipoprotein（以下LDL）分画中の酸化LDL（以下Ox-LDL）、malondialdehyde（以下MDA）と各種臨床検査を測定し検討を行った。

対象と方法

維持安定透析患者30名（男性）をスクリーニング患者として酸化LDLを測定し、酸化LDLが比較的高値であった非糖尿病性透析患者（以下NDM）5名と糖尿病

性透析患者（以下DM）4名をCLEE使用対象患者とした。平均年齢は67.7歳、（NDMは66歳、DMは70歳）平均透析歴は4.1年（NDMは5.2年、DMは2.8年）で、NDMとDMで年齢、透析歴に有意差はなかった。

以上の患者をテルモ社製ダイアライザー CLEEに替えて9ヶ月使用し、Ox-LDL、MDA-LDLは3ヶ月毎に、総コレステロール（以下T-Cho）、中性脂肪（以下TG）、HDLコレステロール（以下HDL-Cho）、赤血球数（以下RBC）、ヘマトクリット（以下Ht）、血色素量（以下Hb）は1ヶ月毎に測定した。また動脈硬化指数（以下A.I）は $\{(T-Cho)-(HDL-Cho)\} \div (HDL-Cho)$ で計算した。測定法はOx-LDLはELISA法、MDA-LDLはTBA法で測定した。

透析液はキンダリー AF2P号、透析時間4.5時間で、統計処理は、Student's t-test及びWelch's t-testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 透析患者と健常者の比較（図1）

透析患者（スクリーニング者）30名と健常者10名（テルモ株式会社社員）との比較では、Ox-LDLは健常者0.23 ng/ μ gLDLproteinに対して透析患者1.78 ng/ μ gLDLproteinと有意に高く、MDA-LDLは健常者2.3 nmol/mg LDLproteinに対して透析患者5.4 nmol/mg LDLproteinと有意に高い値であった。

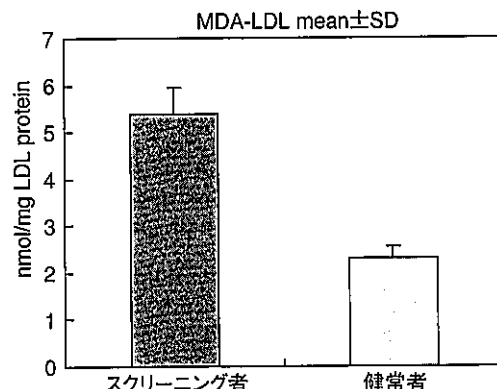


図1 健常者との比較

2. Ox-LDLの経時的変化 (図2)

Ox-LDLの9ヶ月の観察期間中、全症例の平均値はスクリーニング時2.9ng/ μ gLDLproteinから2.2 ng/ μ gLDLproteinに有意な低下を認めた。NDMとDMの間では有意差はなかった。

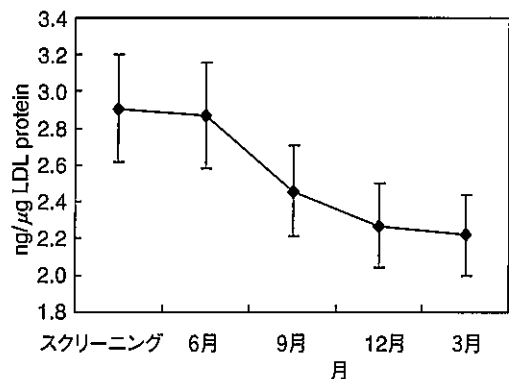


図2 酸化LDL(Ox-LDL)の経時的変化

3. MDA-LDLの経時的変化 (図3)

MDA-LDLの9ヶ月の観察期間中、全症例の平均値はスクリーニング時5.3 nmol/mgLDLproteinから4.9 nmol/mgLDLproteinと有意な変化は認めなかった。NDMとDMの間でも有意差はなかった。

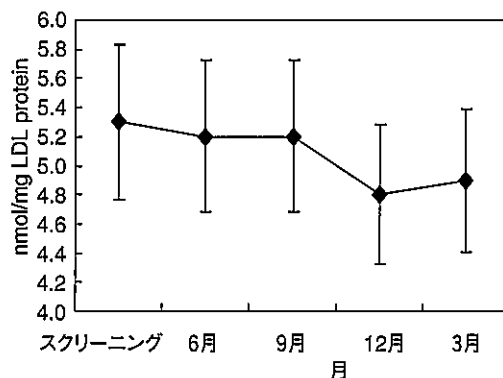


図3 酸化LDL(MDA-LDL)の経時的変化

4. A.Iの経時的変化 (図4)

A.Iの9ヶ月の観察期間中、NDM、DMともに有意な変化は認めなかった。

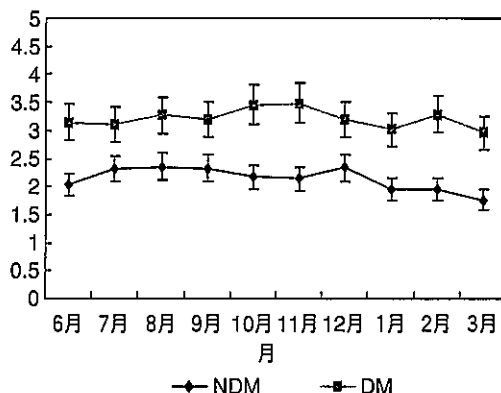


図4 動脈硬化指数(A.I)の経時的変化

5. 脂質(T-Cho, TG, HDL-Cho)の経時的変化 (図5)

T-Cho, TG, HDL-Choの9ヶ月の観察期間中、NDM、DMともに有意な変化は認めなかった。

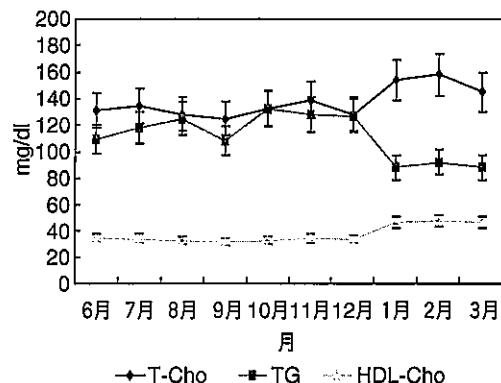


図5 脂質の経時的変化

6. 貧血指標の経時的変化 (図6)

Ht, RBC, Hbの9ヶ月の観察期間中、NDM、DMともに有意な変化は認めなかった。

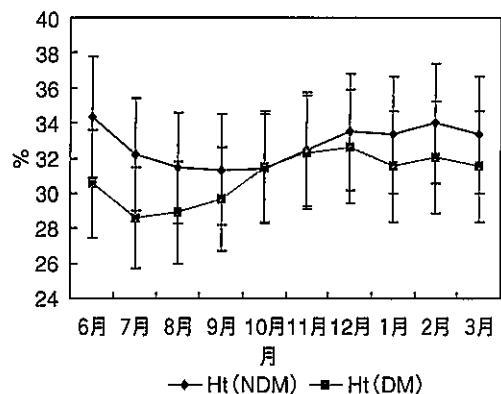


図6 Htの経時的変化

考 察

維持透析患者の死因、合併症は動脈硬化性の疾患が上位を占めると解析されており、その進展の抑制は、

QOLの向上、生命予後の改善に重要である。近年動脈硬化の進展因子として酸化ストレスの関与が報告されているがOx-LDLもその一つと考えられている。

LDLが活性酸素によって酸化されたOx-LDLは、LDLよりも活発にマクロファージのスカベンジャー受容体に取り込まれ、血管内皮細胞を泡沫化し動脈硬化を進行させると言われ³⁾、マクロファージに取り込まれる変性LDLとして、人の体内にあるもので唯一証明されており、アテロジェニックな作用があると言われている⁴⁾。また今回抗酸化作用を有すると報告のあるCLEE使用前後でOx-LDL、MDA-LDLを測定したが、透析患者と健常者の比較では透析患者で有意に高値で、透析自体が酸化ストレスとなっている可能性を指摘する従来の報告と一致していた。結果からOx-LDLは3ヶ月、6ヶ月では低下傾向はあるものの有意差はなく、9ヶ月で有意に(p=0.048)低下した。MDA-LDLは9ヶ月では低下していたが有意差はなかった。Ox-LDL、MDA-LDLともにNDMとDMの間では有意差はなく、年齢、透析歴、T-Cho、TG、HDL-Cho、RBC、Ht、Hbと相関関係は認められなかった。また使用前後でA.Iおよび脂質(T-Cho、TG、HDL-Cho)はばらつきがあり有意な変化は認められなかった。

透析患者の赤血球寿命短縮の原因の一つに活性酸素による赤血球膜表面の脂質の酸化損傷が報告されており、ビタミンE固定化ダイアライザーは活性酸素を緩和する作用があり酸化損傷を抑え、特に還元グルタチオンの併用で赤血球の寿命を延ばし、エリスロポエチン製剤の使用を減少できると報告されている⁵⁾。今回血清脂質とともに貧血の指標について検討したが、RBC、Ht、Hbいずれも有意な変化は認められなかったが、CLEE試用期間中のエリスロポエチン製剤の使用回数、単位は9名中1名で増量、1名で減量があり、RBC、Ht、Hbの増減とマッチせず、詳細な検討は行えなかった。

今回の結果から、Ox-LDLは有意に低下したが、MDA-LDLの低下や、貧血の改善は認めなかった。しかしMDA-LDLの低下⁶⁾やHtの上昇によるエリスロポエチン製剤使用減少の報告⁴⁾もあり、今後症例を増やし長期の検討をしていきたい。

結 語

今回、Ox-LDL、MDA-LDLを測定した透析患者はいずれも健常者より有意に高く、CLEEの使用によって徐々に低下傾向を示し、Ox-LDLは有意に低下した。MDA-LDL、A.I、T-Cho、TG、HDL-Cho、RBC、Ht、Hbは有意な変化は見られなかった。また、Ox-LDL、MDA-LDLと年齢、透析歴、T-Cho、TG、HDL-Cho、赤血球、Ht、Hbは相関関係がなかった。

CLEEは慢性透析患者の酸化LDLを低下させ、動脈硬化性合併症を抑制する可能性がある。

文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会(秋葉隆). わが国

の慢性透析療法の現況, 2000.

2. 福永恵, 高橋剛尋, 森脇久美子, 他. 維持透析患者における酸化LDL分画を用いた酸化ストレスの検討, 日本透析医学会誌 2000; 15:419-24.
3. 村勢敏郎. マクロファージ. 最新内科学大系. 循環器疾患. 動脈硬化と脈管疾患. 1991;36(8):79-86.
4. 伴野祥一. LDLの酸化変性. ドクターサロン. 2001;45(3):50-53.
5. Usperti M, Bufano G, et al. Increased Red Blood Cell Survival Reduces the Need of Erythropoietin in Hemodialyzed Patients Treated with Exogenous Glutathione and Vitamin E-Modified Membrane. In: Ronco C, Greca GL, editors. Vitamin E-Boned Membrane. A further step in dialysis optimization. Basel: Coutaib Nephrol; 1999;127:208-214.
6. 佐藤 稔, 山崎 康司, 長宅 芳男, 他. 維持透析患者におけるビタミンE固定化ダイアライザーの抗酸化効果. 腎と透析 1999; (別冊):168-71.

英 文 抄 録

Original Article

Change of oxidized LDL by vitamin E-fixation dialyzer in dialysis patients

Sanjo General Hospital, Department of Dialysis 1), Department of Internal medicine 2)
Sanshi Kaga, Kazuhiko Imoto, Kennichi Araki, Masanori Shimizu 1), Yoichi Iwafuchi, and Akira Kamimura 2)

Objective: With the use of vitamin E-fixation dialyzer for chronic dialyzed patients, the fluctuation of oxidized LDL and various kinds clinical examinations were continuously inspected.

Study design: Using dialyzer-CL-EE, containing anti-oxidization effect, made of TERUMO Co. during 9 months for 9 adequately dialyzed patients (average age: 67.7 years old, mean dialysis duration: 4.1 years), pre-dialysis values were measured as follows: oxidized LDL and MDA-LDL at each 3 months and TC, TG, HDL, RBC, Hb, and Ht at every month.

Results: Oxidized LDL fell off significantly in 9 months. As for MDA-LDL, A. I, lipid (T-Cho, TG, HDL-Cho), RBC, Ht, Hb, there was not a significant change.

There was no correlation between oxidized LDL, MDA-LDL and age, dialysis history, each clinical inspection.

Conclusion: There is the possibility that CLEE decreases oxidized LDL of a chronic dialysis patient and arteriosclerosis.

Key Words: oxidized LDL, MDA, vitamin E