ビタミン E 固定化ダイアライザー (CL-EE) を使用した透析患者における
血中リポ蛋白(a) (Lp(a)), マロンジアルデヒド (MDA),
トリグリセリド (TG), 総コレステロール (TC),
高比重リポ蛋白 (HDL), 低比重リポ蛋白 (LDL) の推移

南 里 正 之 井 口 靖 浩 宇 田 光 夫 東 間 紘*

西新井病院泌尿器科 東京女子医科大学泌尿器科*

key words: 慢性腎不全, 動脈硬化, 活性酸素, Lp(a), ビタミン E 固定化ダイアライザー

〈要旨〉

慢性維持透析患者 50 名〔糖尿病群 (DM 群): 25 名/非糖尿病群 (非 DM 群): 25 名〕について Lp(a) を測定した。検査値の高い 15 名ずつを対象とし、脱落例 3 名を除く 27 名について、ビタミン E 固定化ダイアライザー (CL-EE) を 6 か月間使用した。動脈硬化の危険因子である Lp(a), MDA, TG, TC, HDL, LDL の推移を測定し、それぞれ DM 群と非 DM 群に分けて比較検討した。DM 群では MDA が CL-EE 使用前と比較して有意に 6 か月後に低下し、非 DM 群では Lp(a), MDA, TC, LDL が、6 か月後に有意に低下した。TG は 6 か月後で低下傾向を認めたが、有意差はなかった。HDL については検討期間中に変化は認められなかった。CL-EE を使用することによって Lp(a)・MDA・TC・LDL が有意に低下したことより、CL-EE は透析患者の動脈硬化の進展を抑制する可能性があると考えられた。

Changes in blood lipoprotein(a) (Lp(a)), malondialdehyde (MDA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) in patients on a hemodialysis program using a vitamin-E modified-dialysis membrane (CL-EE)

Masayuki Nanri, Yasuhiro Iguchi, Mitsuo Uda, Hiroshi Toma*

Department of Urology, Nishiarai Hospital; Department of Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University*

Plasma levels of Lp(a) of 50 chronic hemodialysis patients [diabetes mellitus group (DM): 25 patients/non-diabetes mellitus group (non-DM): 25 patients] were measured and the 30 patients with the highest concentrations of Lp(a) were selected from the group (15 patients) DM and non-DM group (15 patients). Then, with the exception of 3 patients withdrawn from this study, 27 patients were selected as subjects and underwent hemodialysis using a vitamin-E modified-dialysis membrane (CL-EE) for 6 months. The changes in Lp(a), MDA, TG, TC, HDL and LDL which are risk factors for atherosclerosis were measured, and compared between the DM group and non-DM group. MDA was significantly decreased in the DM group after 6 months and, Lp(a), MDA, TC and LDL were significantly decreased after 6 months in the non-DM group of using the CL-EE compared with those values before the use of this membrane. A downward trend for TG was observed over 6 months after the use of CL-EE was initiated, but there was no significant difference. There were no changes in HDL during this study. Furthermore, there were no differences between the DM and non-DM group, observed. The progression to atherosclerosis may be inhibited by CL-EE, since, Lp(a), MDA, TC and LDL were significantly decreased.

緒 言

最近の透析療法の著しい進歩にもかかわらず、透析患者の長期生存率は向上していない¹⁾。これは糖尿病性腎症からの導入や高齢者による導入が増加しているためと考えられている¹⁾。また、透析患者における動脈硬化症の合併率は上昇してきているのが現状であり、1998 年の日本透析医学会の統計調査でも心不全、脳血管障害、心筋梗塞などが死因の約半数を占めると報告されている¹⁾。動脈硬化症の危険因子としては従来から高血圧、高脂血症、喫煙、糖尿病などが挙げられているが、そのなかでも高脂血症、特に高 LDL 血症はその中心的な役割をしていると考えられてきた。さらに、最近の研究において動脈硬化の成因として、生体内における酸化 LDL 生成の亢進と、酸化 LDL が血管壁内でマクロファージに取り込まれることが注目されてきている²⁾。すなわち血管内皮下で酸化 LDL を取り込んだマクロファージが泡沫細胞として動脈壁に蓄積し、動脈硬化の引き金となることが明らかにされてきた³⁾。この酸化 LDL は LDL が活性酸素等により酸化され生成されることがわかっている³⁾。

腎不全において、酸化ストレスは亢進しているが、血液透析では血液が透析膜表面と接触後、膜によって刺激された白血球から活性酸素が産生されており⁴⁾、血中において酸化 LDL 等の過酸化脂質が多く産生される⁵⁾。

ビタミン E は抗酸化作用および抗血小板凝集作用等の生理作用を有するが、透析患者ではビタミン E が減少しているとされている⁶⁾。一方、透析患者にビタミン E を投与することにより酸化 LDL が減少し、さらにマクロファージによる酸化変性の食食が抑制されたという報告がある³⁾。

今回使用したビタミン E 改質再生セルロース膜 (CL-EE) は、従来の再生セルロース膜に比べ、補体の活性化と白血球の一過性減少を抑制し、抗血栓性にも優れており、さらに抗酸化作用という特有の性質を持つことが認められている⁷⁾。

また最近では、動脈硬化の危険因子の一つとして lipoprotein (a) (Lp(a)) が注目されてきた⁸⁾。この Lp(a) は脂質構成が LDL に類似しており、血液凝固を促進させ、動脈硬化を進行させる物質とされている⁹⁾。

本研究では慢性透析患者を糖尿病群と非糖尿病群の 2 群に分け、それぞれに 6 か月間 CL-EE を使用し Lp(a)・MDA・TG・TC・HDL・LDL の推移を測定した。その結果、若干の知見を得たので報告する。

表 1 患者背景

	糖尿病性腎症 (DM 群)	非糖尿病性腎症 (非 DM 群)
患者数	13	14
男/女	4/9	5/9
年齢 (歳)	57.2±10.1	58.7±11.3
透析歴 (か月)	24.5±19.3	117.4±56.2

I. 対象および方法

1. 対 象

西新井病院腎センターで血液透析を受けている維持透析患者 (ただしビタミン C, ビタミン E 等の抗酸化剤を服用している患者は除外した) 50 名の中から糖尿病群 (DM 群) 25 名、非糖尿病群 (非 DM 群) 25 名を無作為に血清 Lp(a) 値の測定を行った。その中から Lp(a) 値の高値なものそれぞれ 15 名を選出し脱落 3 名を除く 27 名を本研究の対象とした。対象症例の平均透析期間、平均年齢、男女比、DM/非 DM 群を表 1 に示す。

2. 方 法

ダイアライザーとしてビタミン E 固定化ダイアライザーであるクリランス[®] E の EE シリーズ (CL-EE, テルモ) を使用した。膜変更前、膜変更 3 か月後、膜変更 6 か月後の検体採血は、透析開始前、空腹時に行った。血清 Lp(a) 濃度はラテックス凝集比濁法で測定した。MDA はチオバルビツール酸法 (TBA 法) で測定した。TG・TC・LDL は酵素法、HDL は選択阻害法 (直接法) で測定した。

結果はそれぞれ平均±標準偏差で表した。対象症例の膜変更前に対する膜変更 3 か月後、膜変更 6 か月後における平均値の差の検定には *t*-test (ペア検定) を用いた。それを全例および DM 群、非 DM 群に分けてそれぞれについて解析した。p<0.05 をもって統計学的有意差とした。

II. 結 果

1. Lp(a) の推移

Lp(a) は個人差が大きく基準範囲を同定することは困難である。通常 30 mg/dL 以上を異常値とみなすことが多いが、我々の対象症例 27 例での Lp(a) 値は膜変更前 46.7±25.0 mg/dL と高値であった。ダイアライザーを CL-EE に変更して 3 か月後で 40.3±20.2 mg/dL、6 か月後では 36.7±17.7 mg/dL と有意な減

図 1 CL-EE 使用による Lp(a) の推移
(全症例, n=27)

図 3 CL-EE 使用による MDA の推移
(全症例, n=27)

図 2 CL-EE 使用による DM 群、非 DM 群の
Lp(a) の推移

図 4 CL-EE 使用による DM 群、非 DM 群の
MDA の推移

少を認めた (それぞれ $p<0.05$, 0.01) (図 1). また, DM 群では膜変更前 46.5 ± 19.0 mg/dL, 膜変更 3 か月後 41.2 ± 16.2 mg/dL, 膜変更 6 か月後 40.7 ± 16.8 mg/dL と減少傾向を認めたが, いずれの期間においても統計学的な有意差はなかった. 一方, 非 DM 群では膜変更前 46.8 ± 29.5 mg/dL, 膜変更 3 か月後 39.5 ± 23.2 mg/dL, 膜変更 6 か月後 33.0 ± 17.6 mg/dL と膜変更 6 か月後で有意な減少を認めた ($p<0.01$). なお DM 群, 非 DM 群間には有意な差は認められなかった (図 2).

2. MDA の推移

MDA は膜変更前の全症例の平均値が 3.46 ± 0.47 nmol/mL であり, 膜変更 3 か月後には 3.26 ± 0.48 nmol/mL, 膜変更 6 か月後には 3.05 ± 0.33 nmol/mL と有意な減少を認めた (それぞれ $p<0.05$, 0.001) (図 3). DM 群では膜変更前 3.34 ± 0.42 nmol/mL, 膜変更 3 か月後 3.25 ± 0.53 nmol/mL, 膜変更 6 か月後 3.02 ± 0.35 nmol/mL と膜変更 6 か月後に有意に減少を認めた ($p<0.05$). さらに非 DM 群でも膜変更前 3.56 ± 0.49 nmol/mL, 膜変更 3 か月後 3.28 ± 0.42

nmol/mL, 膜変更 6 か月後 3.07 ± 0.31 mg/dL と有意な減少を認めた (それぞれ $p<0.05$, 0.01). なお DM 群, 非 DM 群間には有意な差は認められなかった (図 4).

3. TG および TC の推移

TG および TC の推移を表 2 に示した. 全対象症例における TG の推移は, 膜変更 6 か月後で減少傾向を認めたがいずれの期間においても統計学的な有意差は認められなかった. DM 群, 非 DM 群も同様に膜変更 6 か月後で減少傾向を認めたがいずれの期間においても統計学的な有意差は認められなかった. なお DM 群, 非 DM 群間には有意な差は認められなかったが, DM 群で高値傾向を示した.

全対象症例における TC の推移は, 膜変更 6 か月後で有意な減少を認めた ($p<0.01$). DM 群では膜変更 6 か月後で減少傾向を認めたがいずれの期間においても統計学的な有意差は認められなかった. しかし, 非 DM 群では膜変更 6 か月後で有意な減少を認めた ($p<0.05$). なお DM 群, 非 DM 群間には有意な差は認められなかったが, 非 DM 群で高値傾向を示した.

表 2 TG, TC の推移

	TG (mg/dL)			TC (mg/dL)		
	変更前	3 か月後	6 か月後	変更前	3 か月後	6 か月後
全体 (n=27)	152.6±98.9	156.6±92.2	126.4±63.0	178.9±44.4	173.1±40.4	166.8±37.0**
DM 群 (n=13)	165.4±109.8	163.9±32.5	136.8±69.6	170.5±50.1	168.5±48.6	160.6±41.0
非 DM 群 (n=14)	140.8±85.9	106.7±22.3	116.9±54.6	187.2±36.1	177.8±29.4	173.0±31.4*

* : p<0.05 vs 変更前, ** : p<0.01 vs 変更前

表 3 HDL, LDL の推移

	HDL (mg/dL)			LDL (mg/dL)		
	変更前	3 か月後	6 か月後	変更前	3 か月後	6 か月後
全体 (n=27)	51.4±16.5	48.1±44.3	48.5±15.2	116.6±29.0	105.8±27.7*	107.1±26.7*
DM 群 (n=13)	46.8±16.2	44.3±12.3	46.8±16.1	107.4±35.8	104.9±32.5	101.0±29.5
非 DM 群 (n=14)	55.8±15.4	51.6±15.9	50.1±14.2	125.1±16.9	106.7±22.3**	112.9±22.4*

* : p<0.05 vs 変更前, ** : p<0.01 vs 変更前

4. HDL および LDL の推移

HDL および LDL の推移を表 3 に示した。HDL は抗動脈硬化作用を有するリポ蛋白と考えられている。全対象症例、DM 群および非 DM 群のいずれにおいても検討期間中、有意な変化は認められなかった。また、DM 群、非 DM 群間においても差は認められなかった。

LDL は膜変更前の全症例の平均値が 116.6±16.0 mg/dL と日本動脈硬化学会のガイドラインにおける適正域 120 mg/dL 未満ではあったが¹⁰⁾、ほぼ上限に近い値を示していた。全対象症例では膜変更 3 か月後、膜変更 6 か月後で膜変更前と比べ有意な減少を認めた（ともに p<0.05）。DM 群では検討期間中に有意な差は認められなかったが、非 DM 群では膜変更 3 か月後、膜変更 6 か月後で有意な減少を認めた（それぞれ p<0.01, 0.05）。なお DM 群、非 DM 群間には有意な差は認められなかったが、非 DM 群で高値傾向を示した。

III. 考 察

透析技術の進歩により、糸球体基底膜により近い高性能な透析膜が開発され、尿毒症毒素の除去性能は著しく向上している。しかしながら、その一方で長期透析患者の増加に伴い、虚血性心疾患・脳卒中などの動脈硬化に由来する合併症が増加してきている¹⁾。

動脈硬化発生のメカニズムとしては、活性酸素と LDL から産生される酸化 LDL が動脈壁内でマクロファージに際限なく取り込まれ、これが泡沫細胞の生成、平滑筋細胞の増殖を促進することが認められてい

る³⁾。また近年、動脈硬化の独立した危険因子として Lp(a) が注目されているが⁸⁾、この Lp(a) は慢性腎不全患者や糖尿病患者に高値を示す傾向が報告されている^{11~13)}。

今回、以上のような事実を前提にして再生セルロース膜をビタミン E で表面改質したダイアライザーである CL-EE を使用し、Lp(a)・MDA 等、動脈硬化のリスクファクターの推移を非糖尿病群・糖尿病群の 2 群に分けて比較検討した。表 1 の患者背景が示すように両群とも Lp(a) 値が高い症例を選別したところ、年齢構成および男女比に有意差はなかったが、透析歴において非糖尿病群は糖尿病群より約 5 倍の透析歴を有していた。これは、糖尿病群においては透析導入前よりすでに Lp(a) 値が高い傾向にあったことが推測される。

Lp(a) は、常染色体優先遺伝で規定されており、年齢・性・栄養・その他の環境因子の影響は受けにくいとされている¹⁴⁾。そのため、膜変更前の平均値が 46.7 mg/dL であったのに対して、膜変更 3 か月後および膜変更 6 か月後の値が 40.3 mg/dL, 36.7 mg/dL と有意に低下したのは、CL-EE を使用したことによる変化と考えられる。Lp(a) は LDL の脂質コアのアポ B-100 にアポ(a) が 1:1 あるいは 1:2 に S-S 結合をしたものであり、分子構造は LDL と類似しているが、アポ(a) の糖含量が分子量全体の 25~40% を占め、その性質は LDL と異なるものとされている⁹⁾。Lp(a) を変化させるものとして産生と異化の大小が考えられており、透析患者の Lp(a) 高値の原因として、透析環境下における酸化ストレスの影響が示唆されている¹⁵⁾。酸化ストレスが亢進している腎不全患者で Lp(a) が高

値を示すことや還元剤により Lp(a) 値が減少したことなどから、Lp(a) の上昇と酸化ストレスの間に何らかの関連性があると考えられるが、そのメカニズムについては未だ不明である。本検討において、CL-EE 使用 3 か月後には有意に Lp(a) が減少しており、ビタミン E による酸化ストレスの緩和が Lp(a) を減少させた可能性があるが、今後さらなる検討が必要と思われる。また、動脈硬化の危険因子である高 Lp(a) 血症の治療法として現在、ニコチン酸製剤投与や LDL 吸着療法が認められているが、ダイアライザーの選択により高 Lp(a) 血症の改善も期待できると考えられる。

一方、MDA は、おもに不飽和脂肪酸が活性酸素などによって過酸化されて生成される¹⁶⁾。従来の透析膜では透析中に血液が膜と接触することによりサイトカインや活性酸素が産生されるために、透析患者では MDA が健常者に比べ高値を示すといわれてきた¹⁷⁾。今回、CL-EE を使用することにより膜変更前の MDA が 3.46 nmol/mL に対して、膜変更 3 か月後には 3.26 nmol/mL、膜変更 6 か月後には 3.05 nmol/mL と有意に低下した。これは、ビタミン E の脂質ラジカルを消去する作用によって、血中脂質の酸化が抑制されたためと考えられる。古川ら¹⁸⁾は CL-EE を用いて単回の透析前後における MDA の変化率を調べているが、透析後の MDA の低下は認められなかったと報告している。このように単回の透析前後で比較した場合、MDA は CL-EE を使用しても透析後に低下しないが、我々の検討のように 3 か月後、6 か月後という長期観察においては、CL-EE 使用により MDA は有意差をもって低下することが認められた。

透析患者の血清脂質プロファイルとして TG の上昇、HDL-C の低下、VLDL-C の上昇は認めるが TC は正常と報告されている¹⁹⁾。今回の検討結果では TG、HDL には変化は認められなかったが、TC は有意な減少を認めた。TC 減少の理由については不明であり、さらなる長期の観察が必要と思われる。また、LDL の減少についても、今後リポ蛋白リパーゼ (LPL) や肝性リパーゼ (HTGL) 等も併せての検討が必要と思われる。透析患者の血清脂質を改善させる方法として、食事療法や薬物療法が行われているが十分な効果が得られていないのが現状である。今回の検討における LDL の低下は CL-EE 使用により透析患者の脂質代謝異常を改善させる可能性があることを期待させる。

これまで、透析患者にビタミン E を投与することにより酸化 LDL が減少し、マクロファージによる酸化 LDL の貪食が抑制されるという報告³⁾や、ビタミン E を透析患者に経口投与すると腹部大動脈の石灰化指数

(ACI) の増加が有意に抑制され、動脈硬化の抑制につながるという報告がなされている²⁰⁾。今回の我々が行った検討の結果より、CL-EE を使用することでも、同様に動脈硬化の抑制の効果が期待できると考えられた。

結 論

慢性維持透析患者に CL-EE を 6 か月間使用した結果、Lp(a), MDA, TC, LDL が有意に低下した。このことより継続的な CL-EE の使用は動脈硬化の進展が抑制される可能性があると考えられた。

文献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (1998 年 12 月 31 日現在)
- 2) 湯川 進, 岸野雅則, 日比野彰, 溝端理恵, 雑賀保至, 坂頭美智子, 後藤哲也, 前田明文：透析患者における脂質代謝異常. 腎と透析 42 : 193-200, 1997
- 3) 日比野彰, 湯川 進, 前田孝夫, 野本 拓：ヒト単球由来マクロファージにおける生体由来過酸化 LDL の代謝. 動脈硬化 15 : 1097-1100, 1987
- 4) 佐中 孜：活性酸素仮説. 透析会誌 24 : 283-287, 1991
- 5) 福田康彦, 大段秀樹, 大城良雄, 田中一誠：透析患者の酸化 LDL 動態からみたビタミン E 固定化再生セルロース膜 (CL-EE) の性能評価について. 人工臓器 27 : 480-483, 1998
- 6) 森 一雄：血液透析患者における赤血球内 α -Tocopherol 低濃度の成因に関する研究. 日腎誌 31 : 309-319, 1989
- 7) 猿橋 誠, 渡辺秀樹, 佐々木正富：ビタミン E 改質セルロース膜の生体適合性評価. 人工臓器 24 : 631-636, 1995
- 8) Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, Utermann G : Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 322 : 1494-1499, 1990
- 9) McLean LW, Tomlinson JE, Kuang W : cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 330 : 132-137, 1987
- 10) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会：高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化 25 : 1-34, 1997
- 11) Parra HJ, Mezdoor H, Cachera C, Dracon M, Tacquet A, Fruchart JC : Lp(a) lipoprotein in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. Clin Chem 33 : 721, 1987
- 12) 竹越忠美, 木藤知佳志, 山崎義亀与：維持透析患者における Lp(a) リポ蛋白の臨床意義について. 日腎誌

- 32：667-671, 1990
- 13) 牧野和彦：II型糖尿病における Lp(a) リポ蛋白値 Lp(a) リポ蛋白と血管合併症に関する研究. 岐阜大医紀 35：111-128, 1987
- 14) Rader DJ, Brewer HBJr：Lipoprotein(a) clinical approach to a unique atherogenic lipoprotein. JAMA 267：1109-1112, 1992
- 15) 湯川 進：透析患者の脂質代謝異常—最近の知見を中心に—. 透析会誌 25：87-92, 1992
- 16) 湯川 進, 宗 正敏, 後藤哲也, 日比野彰：腎不全時の MDA リッチ LDL と腎病態. 腎不全 1：49-55, 1989
- 17) 石川俊次：脂質代謝異常総論. 臨牀透析 8：1743-1751, 1992
- 18) 古川康隆, 市川久志, 斎藤 晃, 堀 和芳, 長見英治, 山崎英隆, 堀川哲彦, 徳竹修一, 犬丸達也, 新井貴士, 百瀬卓志, 守尾一昭, 渡部敏雄, 松崎健三, 佐野元昭, 小出桂三：表面改質再生セルロース膜ダイアライザー CL-E-15 N の臨床評価. 人工臓器 25：127-133, 1996
- 19) Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF：Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. Kidney Int 19：625-637, 1981
- 20) 園部美弥彦, 湯川 進, 西川 治, 日比野彰, 野本 拓, 宅田 宏, 乾 宏行, 石谷精司, 西出 巖：ビタミン E 長期投与による透析患者の動脈硬化症の進展予防. 透析会誌 23：1281-1285, 1990