

血液透析と酸化ストレス ～ビタミンE 固定化膜の可能性～

帝京大学ちば総合医療センター 腎臓内科 寺脇博之

I. はじめに

慢性腎臓病（chronic kidney disease, CKD）は総死亡、心血管死亡、初発脳卒中のリスク集団である¹⁾が、とりわけ末期腎不全そして透析導入に至った症例においてそのリスク上昇は顕著である。Foleyらは全米でのデータ分析の結果として、末期腎不全患者における死亡率は（一般住民と異なり）各年齢層でほとんど違いが認められない状況、そしてその死亡原因の43%を占めるのは、心不全・脳卒中といった心血管系疾患である状況を報告している²⁾。

CKDとりわけ末期腎不全でなぜこのようにイベントリスクが高いのかについては、高血圧や脂質代謝異常といった古典的関連因子に加えて、CKD-MBDや腎性貧血や慢性炎症や体液過剰、そして酸化ストレスといった非古典的関連因子が種々の割合で予後不良に寄与しているものと考えられている。われわれはこれら非古典的関連因子の中でも、特に酸化ストレスの重要性について注目している。

本稿では、まずCKDにおいて酸化ストレスが亢進する本質的な背景について知見を共有し、次にCKDと酸化ストレスの関連について検討したわれわれの研究結果を報告し、最後に血液透析（HD）に関連した酸化ストレスの低減に寄与し得るビタミンE固定

化透析膜への期待について論じたい。

II. 腎機能が低下すると酸化ストレスが亢進する——酸と酸化と酸素の関係

健常状態のヒトにおける細胞外液は $\text{pH}=7.40 \pm 0.05$ の弱アルカリ性に維持されている。一方、細胞内液の pH はほぼ中性（7.0）であることより、健常状態のヒトでは細胞内外で一定の pH 勾配が存在することになる。このような細胞内外での pH 勾配はrelative constant alkalinityと呼ばれ、脊椎動物はもちろんほとんどの多細胞動物で認められるとされる。これは、細胞内で産生される有害物質のほとんどが酸性であるため、細胞外への移行に当たりこの pH 勾配が有利となる（= sink作用が働く）からと考えられている。

では、なぜ細胞内で産生される有害物質のほとんどが酸性である……すなわち「酸である」のであろうか？ その理由は、酸と酸化と酸素の関係のなかに隠されている。

酸の定義は、ルイス（Lewis）によると「電子対を受け取る物質」である（ちなみに塩基の定義は「電子対を供与する物質」である）。次に酸化の定義は「電子を放出すること」である（ちなみに還元

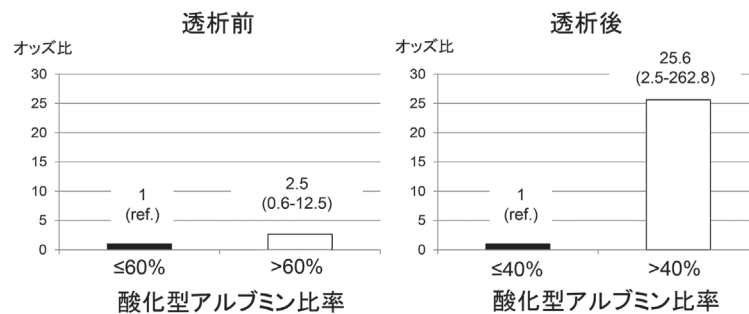


図1 HD患者におけるアルブミン酸化還元比と2年後の心血管死亡リスク
点推定オッズ比は年齢・性別・原疾患・透析歴・透析量で補正済み

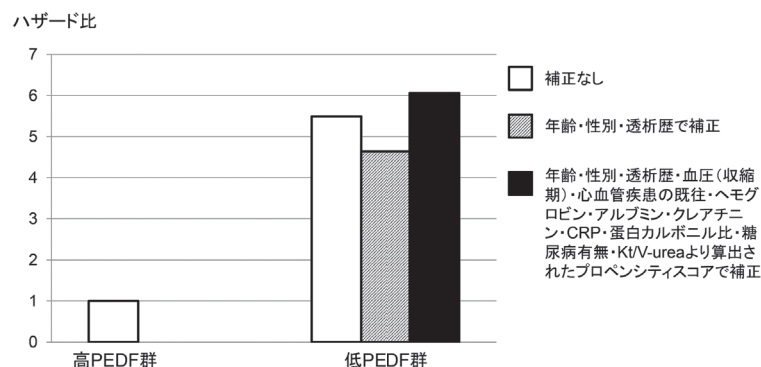


図2 血液透析患者の生命予後に抗酸化蛋白 PEDF の多寡が及ぼす影響
血中 PEDF 濃度が低い患者群では、総死亡に関する点推定ハザード比が5～6倍に及んだ(文献6より引用)

は「電子をもらうこと」である)。そしてわれわれヒトを含む好気性生物の代謝はすべからく「酸素を用いた酸化」に依存することより、酸化的代謝の結果生じた有害物質(不要物質=老廃物)は、ほとんどが『酸化の結果として電子を奪われたことにより電子対を受け取りやすい物質=酸性物質』となるわけである。

このような生理的事実を勘案すれば、老廃物の排泄能力低下=老廃物の体内蓄積を主徴とするCKDにおいて、腎機能低下の程度と相関して酸化ストレスが亢進することは、自明のこととして理解される。なんとなれば、老廃物はほとんどが酸であり、酸の蓄積は酸化ストレスの亢進をもたらすからである。実際われわれは、腎機能低下と相関する形で酸化ストレスが亢進する状況³⁾、酸化ストレスの亢進とあわせてカルボニルストレス(体蛋白のカルボニル化傾向)も亢進する状況⁴⁾を、それぞれ確認している。

Ⅲ. CKD患者における酸化ストレスと予後

われわれは維持血液透析を施行しているCKD患者

86名を2年間前向きに観察し、酸化ストレスの多寡が心血管予後や生命予後に影響を及ぼすか否かについて、酸化ストレスの指標として血清アルブミンの酸化還元比を用いて検討を行った。その結果、酸化ストレスが亢進している(=酸化型アルブミンの比率が中央値よりも高い)場合において、心血管疾患に伴う生命予後が明確に不良である状況が確認された⁵⁾。なおこのような酸化ストレスの予後不良への影響は、透析前での検討よりも透析後での検討においてより明確であった(図1)。このことから、血液透析患者の予後改善の観点からは「血液透析を介してどれだけ酸化ストレスを軽減させうるか」が重要である可能性が強く示唆された。

さらにわれわれは、血液透析患者74名を対象とした前向き検討(観察期間45.4±25.1ヵ月)において、生体内で合成される抗酸化蛋白であるpigment epithelium-derived factor (PEDF)の血中濃度が中央値より低い場合、総死亡に関する点推定ハザード比が5～6倍に及ぶ状況を確認した⁶⁾(図2)。

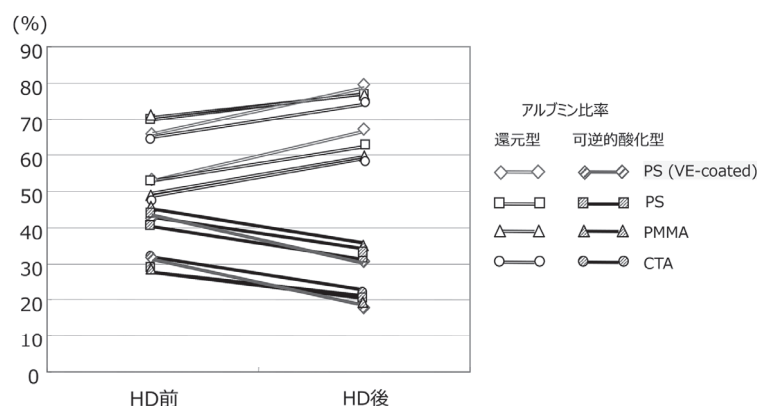


図3 血液透析の前後におけるアルブミン酸化還元比の変化
ビタミンE固定化膜を用いた場合における還元型アルブミン比率の増加状況は、他の膜と比較してより明確であった（文献7より引用）

IV. ビタミンE固定化透析膜への期待

血液透析の施行によって患者の血清アルブミンは還元される⁷⁾。これは、患者の生体内におけるアルブミンへの還元能⁸⁾が、患者血清からの老廃物の除去によって急速かつ劇的に改善する結果と考えられる⁹⁾。

その一方で、血液透析操作は「酸化バースト (oxidative burst)」を介して酸化ストレスを惹起する一面を有する。慢性腎臓病患者では、多核球の酸化バーストが起こりやすくなっており^{10), 11)}、酸化バーストの結果として多核球より放出される myeloperoxidase 濃度の高い透析患者は予後が不良である^{12), 13)}。そして、多核球と透析膜との接触は酸化バーストを誘発する¹⁴⁾。ゆえに、もしHD session時におけるダイアライザでの「酸化バースト」の影響を軽減することが出来れば、血液透析患者の予後改善の観点から有用と考えられる。

ビタミンE固定化透析膜は、上記の「血液透析操作を介した酸化ストレスの惹起」を軽減するために開発された、血液と接触する中空糸内表面を抗酸化物質であるビタミンE (α -トコフェロール) で被覆した透析膜である。膜素材として当初は再生セルロースを用いた製品が開発されたが、現在はポリスルホンを用いた製品が臨床において使用可能である。なおビタミンEの透析膜（ないしその改質剤）への結合力は、両者の間の疎水性相互作用により得られていると考えられる¹⁵⁾。

血液透析前後でのアルブミン酸化還元比を比較し

たわれわれの検討では、ビタミンE固定化透析膜を使用した場合、血液透析後における還元型アルブミン比率の増加・酸化型アルブミン比率の減少が通常膜を使用した場合よりも顕著である可能性が示唆された⁷⁾ (図3)。ビタミンE固定化透析膜と同様に「血液透析操作を介した酸化ストレスの惹起」を軽減するアプローチとして、分子状水素を高濃度で含有する透析液を用いた「電解水透析 (水素負荷透析)」があるが、本治療法でダイアライザ内でのアルブミン還元が確認されていること¹⁶⁾、本治療法が血液透析患者の長期生命予後を改善したとの報告¹⁷⁾を勘案すると、ビタミンE固定化透析膜にもまた長期予後の改善を期待し得ると思われる。ただし本点の証明に関しては、多数例を対象とした大規模検討が必要と考えられる。

なおビタミンE固定化透析膜に関しては、おそらくはその抗酸化性に起因すると考えられる「ダイアライザ内での凝血抑制効果」が確認されている。このことから、ビタミンE固定化透析膜の使用による「無抗凝固薬血液透析」の実施が期待される。無抗凝固薬血液透析に関してはすでに親水性膜たるエチレンビニルアルコール膜での実施が広く行われてきたが¹⁸⁾、同膜は現在では生産量がきわめて少なく入手が困難であり、臨床現場での広い使用には支障がある。われわれはこのエチレンビニルアルコール膜との比較検討を通して、ビタミンEを固定化したポリスルホン膜を用いた無抗凝固薬血液透析の治療完遂率がエチレンビニルアルコール膜に匹敵するレベルである状況を確認している¹⁹⁾。

V. おわりに

酸化ストレスは血液透析患者の予後に極めて重大な負のインパクトを与える状況が示唆されていることより、重要な治療介入点になり得ると考えられる。

ビタミンE固定化透析膜には酸化ストレスの軽減を通じた予後改善が期待されるとともに、無抗凝固薬血液透析への適用など臨床の現場での目に見える有益性が期待できる。

【参考文献】

- 1) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 22: 1910–1915, 2007.
- 2) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 32(5 Suppl 3): S112–119, 1998.
- 3) Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T, et al. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int*. 66: 1988–1993, 2004.
- 4) Matsuyama Y, Terawaki H, Terada T, Era S. Albumin thiol oxidation and serum protein carbonyl formation are progressively enhanced with advancing stages of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 13: 308–315, 2009.
- 5) Terawaki H, Takada Y, Era S, et al. The redox state of albumin and serious cardiovascular incidence in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 14: 465–471, 2010.
- 6) Terawaki H, Yamagishi S, Funakoshi Y, et al. Pigment epithelium-derived factor as a new predictor of mortality among chronic kidney disease patients treated with hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 17: 625–630, 2013.
- 7) Terawaki H, Nakayama K, Matsuyama Y, et al. Dialyzable uremic solutes contribute to enhanced oxidation of serum albumin in regular hemodialysis patients. *Blood Purif*. 25: 274–279, 2007.
- 8) Matsuyama Y, Hayashi T, Terawaki H, et al. Human astrocytes and aortic endothelial cells actively convert the oxidized form of albumin to the reduced form: reduced albumin might participate in redox regulation of nerve and blood vessel systems. *J Physiol Sci*. 59: 207–215, 2009.
- 9) Terawaki H, Era S, Nakayama M, Hosoya T. Decrease in reduced-form albumin among chronic kidney disease patients: new insights in cardiovascular complications. *Ther Apher Dial*. 15: 156–160, 2011.
- 10) Sela S, Shurtz-Swirski R, Cohen-Mazor M, et al. Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 16: 2431–2438, 2005.
- 11) Ward RA, McLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte oxidative burst is enhanced in patients with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 5: 1697–1702, 1995.
- 12) Borawski J. Myeloperoxidase as a marker of hemodialysis biocompatibility and oxidative stress: the underestimated modifying effects of heparin. *Am J Kidney Dis*. 47: 37–41, 2006.
- 13) Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD—the role of myeloperoxidase. *J Nephrol*. 17 Suppl 8: S72–76, 2004.
- 14) Morena M, Delbosc S, Dupuy AM, et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int*. 9: 37–46, 2005.
- 15) 佐々木正富, 細矢範行, 杉山知子, 他. ビタミンEによる再生セルロース膜の表面修飾. 膜 (MEMBRANE) 19: 400–410, 1994.
- 16) Terawaki H, Zhu WJ, Matsuyama Y, et al. Effect of a hydrogen (H₂)-enriched solution on the albumin redox of hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 18: 459–466, 2014.
- 17) Nakayama M, Itami N, Suzuki H, et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci Rep*. 8: 254, 2018.
- 18) Cicchetti T, Senatore RP, Frandina F, et al. Dialysis treatment using an ethylene vinyl alcohol membrane and no anticoagulation for chronic uremic patients. *Artif Organs* 17: 816–819, 1993.
- 19) 松林雄一郎, 山内貴喜, 中川慶郎, 他. ビタミンE固定化ポリスルホン透析膜を用いた無抗凝固薬血液透析の治療完遂状況: エチレンビニルアルコール膜との比較. 腎と透析 93: 437–440, 2022.

