

酸化ストレスから見た透析液清浄化の意義

宮崎 雅史, 岡 良成, 高津 成子, 国米 欣明
国友 桂一

幸町記念病院

キーワード：透析液清浄化, 酸化ストレス, エンドトキシン

I はじめに

透析液の清浄化の必要性が叫ばれて久しい。周知の如く、透析医学会の定める透析液エンドトキシン(ET)濃度の許容上限は250EU/L、達成目標値は100EU/Lであるが、これは日本薬局方で定められた注射用蒸留水の清浄度基準(250EU/L)に匹敵するものである。しかしその数値の臨床的妥当性については、許容上限値ならびに達成目標値のいずれについても、必ずしも十分に証明されているわけではない。

そこで今回われわれは、透析液中のET濃度を達成目標値以下の低濃度からさらに1.0EU/L以下に清浄化し、その長期的影響を酸化ストレスの観点から検討したので報告する。

II 対象・方法

対象は当院で慢性維持透析治療を受けている症状の安定した患者37例で、内訳は男性18例女性19例、原疾患は慢性糸球体腎炎29例、糖尿病性腎症8例であった。年齢は44歳から77歳(平均60.7歳)、透析歴は2.0年から27.4年(平均11.8年)であった。治療法は2型ダイアライザーを用いた通常透析で、検討中変更は行わなかった。

方法は透析液供給システムの全面的改修(セントラル装置統合更新, RO装置の前にプレフィルター設置, 透析液供給配管の短縮簡略化, ETカットフィルターの設置)を行って透析液中ETの低減を図り、改修前, 改修後6ヶ月, 改修後12ヶ月において酸化LDL(MDA-LDL, Ox-LDL)およびsCD-14を透析前後で測定し、その推移を検討した。ETの定量はSRLに外注しエンドスピーシー法で行った。酸化LDLはテルモに依頼し、Malondialdehyde(MDA)-LDLはTBA法(八木法)で、Ox-LDLはELISAで行った。sCD-14は大塚に外注しEIAで行った。有意差検定はpaired t-testで行った。

III 結果

ET測定を始めた1996年11月以降、当院の末端透析液のET濃度は100EU/L未滿で推移し、平均で39EU/Lであった。1999年12月に透析液供給システムの全面改修を行った後は検出限界の1.0EU/L以下を維持していた。

酸化LDLの推移を見ると、透析前値において改修前ならびに改修後12ヶ月で、MDA-LDLでは 5.7 ± 1.5 から 4.7 ± 1.3 nmol/mgLDLprotein(図1), おなじくOx-LDLでは 2.39 ± 1.00 から 1.54 ± 1.03 ng/ μ gLDLprotein(図2)と、いずれも有意に($p < 0.001$)低下した。また、sCD-14も改修前ならびに改修後12ヶ月で 6.35 ± 1.10 から 5.40 ± 0.86 μ g/mlと、有意

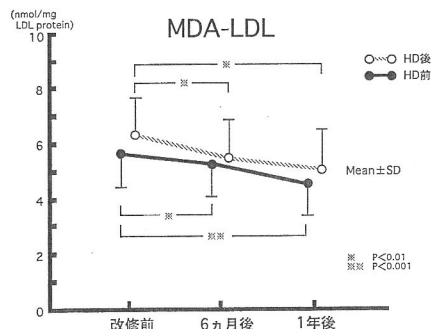


図1 結果1 酸化LDLの推移(1)

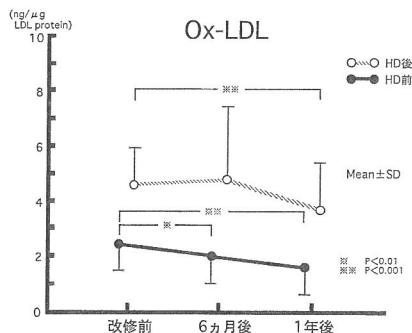


図2 結果1 酸化LDLの推移(2)

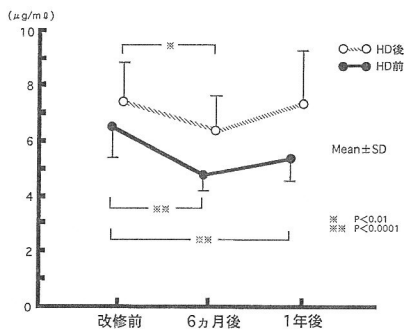


図3 結果2 sCD-14の推移

に ($p < 0.0001$) 低下した。(図3)

IV 考 察

透析膜の物質透過性の向上に伴い、ETとその断片の血中への混入とその生体への影響が問題となっている。すでに透析液の清浄度については学会基準が提示されている。¹⁾その許容上限値である250EU/Lについては日本薬局方における注射用蒸留水の基準と同等であることから一応の法的妥当性は認められる。しかし長期にわたって反復する慢性治療としての血液透析においてその値で果たして十分に安全性が確保されるのか否か、疑問が残る。と同時に達成目標値についても、その臨床的妥当性は当初から明確に示されていたわけではない。¹⁾さらに、達成目標値未満の低濃度のETの慢性的影響を客観的に示したデータは、われわれの検索しえた限りでは皆無であった。

ETの生物活性を考えると、on-line HDFなどの透析液を積極的に体内に注入する治療モードでは、これを全く含まないことが必要である。しかし、1.0EU/L以下というレベルを維持するためには技術的・経済的な制約があることもまた事実であり、一般の透析治療ではそこまでの清浄度は必要でないとする立場も一方でありうると考えられる。こういった透析現場での現状を踏まえて見ると、ETの許容濃度はその基準をどこに置くにしても、客観的なデータの裏づけが求められていると言えることができる。

今回検討した検査項目についてみると、CD-14は単球の表面抗原であり、単球がET等に刺激され活性化された際にsCD-14として血中に放出(shedding)される。²⁾また酸化LDLは酸化ストレスの指標であり、ETによる単球/マクロファージの活性化を介して誘導される活性酸素により生成されると言われている。すなわち、酸化LDLとsCD-14は透析液のET汚染の影響を定量的に判定するのに有用である。

さらに、単球/マクロファージの活性化そのものも、重大な長期透析合併症である透析アミロイドーシスの

発症と増悪に深くかかわっていると言われ、また酸化ストレスは動脈硬化の促進因子である³⁾ことを考慮すると、sCD-14と酸化LDLを指標として透析液清浄化の効果を見ると言う今回の検討は、長期透析における合併症の予防と言う観点からも極めて意義深いと言える。

今回当院の透析液供給システムの全面改修を行う前の状態でET濃度は平均39EU/Lであり、すでに学会基準の達成目標値100EU/Lは十分に達成していた。しかし、そのET濃度をさらに1.0EU/L以下に清浄化することによって、酸化LDLおよびsCD-14のいずれも有意に低下した。このことは、学会基準にうたわれている達成目標値以下のETのレベルであっても、2型ダイアライザーを用いた通常の透析で、生体に何らかの慢性的影響を及ぼしていること示唆している。

しかも、透析液清浄化前のETが平均39EU/Lであったことを考えると、今回の結果は今後の学会基準の設定においても重要な示唆を与えるものである。

もとより、症例数も限られており観察期間も短いことに加えて、今回見られた程度の酸化LDLやsCD-14の低下が動脈硬化や透析アミロイドーシスの予防にどの程度貢献するかは、今後の検討に待つところが大い。

今後も透析液の清浄化に留意し、これらの合併症の発症と生存率の推移を注意深く観察してゆきたいと考えている。

V 結 論

透析液中のET濃度は、透析治療に伴う酸化ストレスを低減化することによって長期透析の合併症を予防するという観点から、治療モードのいかに問わず、可能な限り1.0EU/L以下を目標にするべきであると考えられる。

VI 参 考 文 献

- 1) 山上征二：透析液安全基準策定報告，透析会誌 28 (11)：1487-1493, 1995
- 2) Nockher WA, Scherberich JE：Monocyte cell-surface CD14 expression and soluble CD14 antigen in hemodialysis: evidence for chronic exposure to LPS, *Kidney Int* 48(5)：1469-1476, 1995
- 3) Holvoet P, Perez G, Zhao Z, Brouwers E, Berner H, Collen D：Malondialdehyde-modified Low Density Lipoprotein in Patients with Atherosclerotic Disease, *J Clin. Invest.* 95：2611-2619, 1995