

## ビタミンE固定化膜の抗酸化作用と貧血に与える影響

キーワード：酸化ストレス ビタミンE固定化ダイアライザー 積層型ダイアライザー  
MDA-LDL 貧血

### 【要 旨】

透析治療による酸化ストレスを低減させる事で、貧血の改善やESA製剤の投与量低減などが数例の小規模試験にて報告されている。抗酸化作用を持つビタミンE固定化膜VPS-HA (VPS)と優れた生体適合性を持つ積層型ダイアライザー (AN69)を使用し、酸化ストレスおよび貧血への影響について比較検討した。

VPSとAN69を用いて維持透析患者5名を対象とした6ヶ月間のクロスオーバー試験を実施した。酸化ストレス項目はd-ROMs、BAP、OSI、MDA-LDL、ペントシジンで評価し、貧血項目はHb、網状赤血球数、ERIで評価した。6ヶ月後、VPS群においてMDA-LDLが有意に低下した。貧血項目は両群間で有意差はなかったがMDA-LDLとERIにおいて中等度の相関を認め、酸化ストレスと貧血の関係性が示唆された。ビタミンE固定化膜の使用は酸化ストレスの抑制に寄与し、貧血を改善できる可能性がある。

.....

### Effects of Vitamin E-coated Dialysis Membrane with Antioxidant Properties on Anemia

Keywords: oxidative stress vitamin E-coated dialysis membrane  
flat sheet membrane MDA-LDL anemia

## II. 論文

### 【Abstract】

Several small-scale studies have shown reducing oxidative stress to achieve benefits including amelioration of anemia and allowing dose reductions of erythropoietin stimulating agents in dialysis patients. In this study, we used a vitamin E-coated dialysis membrane VPS-HA (VPS) with antioxidant properties and a flat sheet membrane (AN69) with high biological compatibility and compared their effects on oxidative stress and anemia.

We conducted a 6-month cross-over study of VPS and AN69 in five patients on maintenance dialysis. Oxidative stress was evaluated based on Diacron-reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs), Biological Anti-oxidant Potential (BAP), Oxidation Stress Index (OSI), MDA-LDL, and pentosidine; anemia was evaluated based on hemoglobin, reticulocytes, and Erythropoietic Resistance Index (ERI). At 6 months, the VPS group showed a significant reduction in MDA-LDL. There was no significant between-group difference in anemia. However, there was a moderate correlation between MDA-LDL and ERI, suggesting a relationship between oxidative stress and anemia. VPS contributed to reducing oxidative stress, possibly leading to amelioration of anemia.

### はじめに

ビタミンEは細胞膜脂質の酸化連鎖反応を止め、赤血球膜の安定化により赤血球寿命が延長する効果が期待されており、ビタミンE固定化膜使用により酸化ストレスの低減や貧血の改善など活性酸素除去による様々な効果が期待されている<sup>1-4)</sup>。AN69の特徴は親水性ハイドロゲル構造で膜が陰性に荷電しており、活性酸素の産生抑制作用や炎症性メディエーターの吸着特性を有している事である<sup>5)</sup>。

血液透析による酸化ストレス産生の原因として、体外循環に伴う透析膜との接触がある。今回、作用機序の異なる抗酸化作用を持つ二つのダイアライザーを使用し、酸化ストレス度の変化および貧血への影響について比較検討を行ったので報告する。

### 対象および方法

維持透析患者5名(男性4名、女性1名)とし、原疾患は糖尿病腎症2名、遺伝性腎炎1名、

腎・尿路腫瘍1名、不明1名であった。また、平均年齢64.6±13.4歳、平均透析歴5年7ヶ月±4年3ヶ月であった。

VPSおよびAN69を用いて6ヶ月間のクロスオーバー試験を実施し、3ヶ月ごとに評価項目を測定した。各試験の開始3ヶ月後に、透析前後の各酸化ストレス項目の変化について比較検討を行った。

評価項目は、酸化ストレス項目は抗酸化力(BAP)、酸化ストレス度(d-ROMs)、相対的酸化ストレス度(OSI:d-ROMs値÷BAP値×補正計数8.85)、MDA-LDL、ペントシジンとし、貧血項目は網状赤血球数、ハプトグロビン、エリスロポエチン抵抗性指数(ERI: 週当たりのESA投与量÷Hb濃度÷Dw)とした。

検定方法はステューデントt検定を用い、危険率5%未満を有意とした。

### 結果

#### 1. 6ヶ月間のクロスオーバー試験結果

酸化ストレス項目では6ヶ月後に両膜共に

BAPが上昇傾向を示したがOSIに変化は認めなかった。また、MDA-LDLはVPS群で81.6U/Lから64.2U/L ( $p < 0.05$ )と有意な低下を認めた  
が、ペントシジンは両群で変化は見られず、両膜に有意差は認めなかった。(図1-1)

貧血項目については、6ヶ月後にERIに変化は見られず、両膜に有意差は認めなかった。今回、溶血性貧血のマーカーとして網状赤血球数とハプトグロビンを測定したが、両膜とも正常値内で推移し溶血性貧血は疑われなかった。(図1-2)

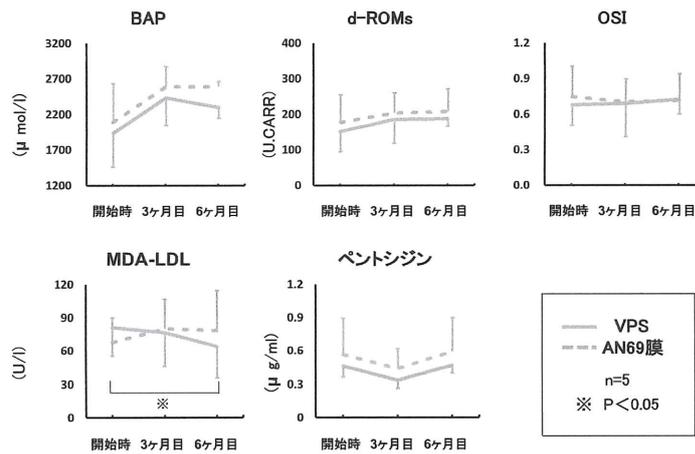


図1-1 6ヶ月間のクロスオーバー試験結果

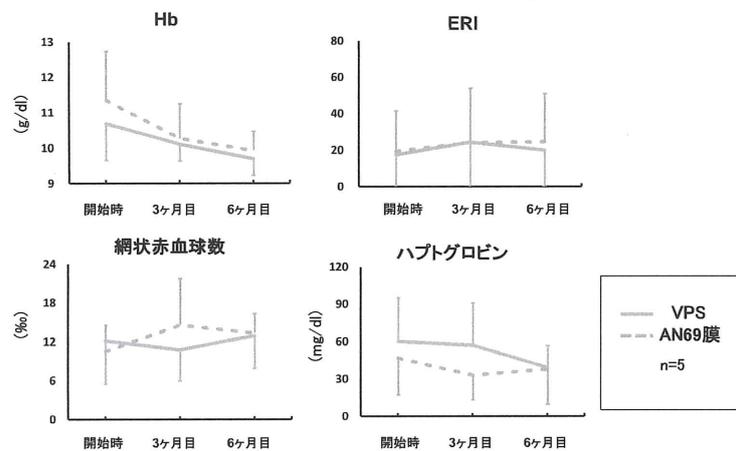


図1-2 6ヶ月間のクロスオーバー試験結果

## II. 論文

### 2. 透析前後での酸化ストレス評価

透析後にBAPは両膜共に有意に低下し、OSIは有意に上昇を認めた。MDA-LDLは両膜共に上昇傾向を示した。(図2)

### 3. 酸化ストレス項目と貧血項目の相関

酸化ストレス項目の相関では、d-ROMsとMDA-LDLに中程度の正の相関 $R=0.41$  ( $p<0.05$ )、d-ROMsとBAPに中程度の正の相関 $R=0.41$  ( $p<0.05$ )を認めたが、ペントシジンは酸化ストレス項目と相関は認めなかった。(図3-1)

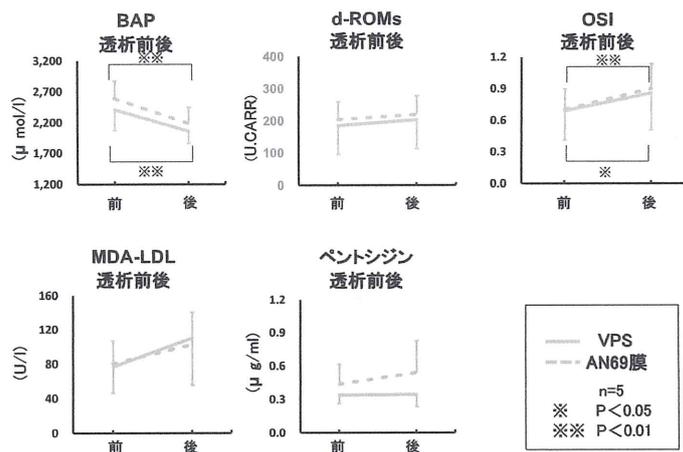


図2 透析前後での酸化ストレス評価

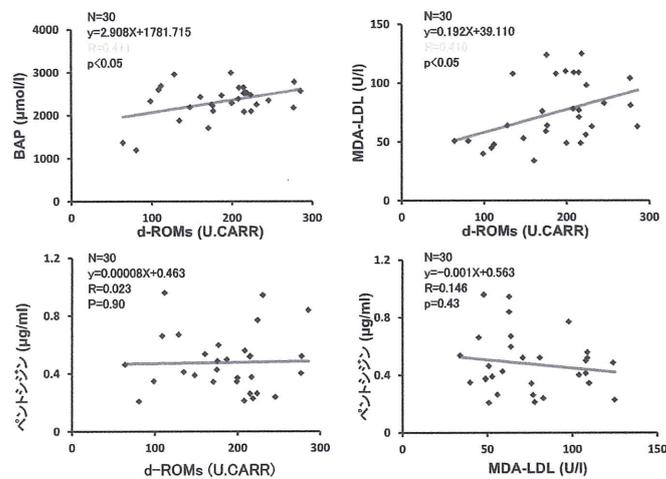


図3-1 酸化ストレス項目の相関

また、OSIと各酸化ストレス項目の相関では、OSIとMDA-LDLに弱い正の相関 $R=0.36$  ( $p<0.05$ )を認めたが、ペントシジンに相関は認めなかった。(図3-2)

酸化ストレス項目と貧血項目の相関では、網状赤血球数は酸化ストレス項目と相関は認めなかった。網状赤血球数とERIに中程度の正の相関 $R=0.63$  ( $p<0.001$ )を認めた。(図3-3)

ERIはMDA-LDLに中程度の正の相関 $R=0.54$  ( $p<0.01$ )が認められ、ペントシジンと相関は認めなかった。(図3-4)

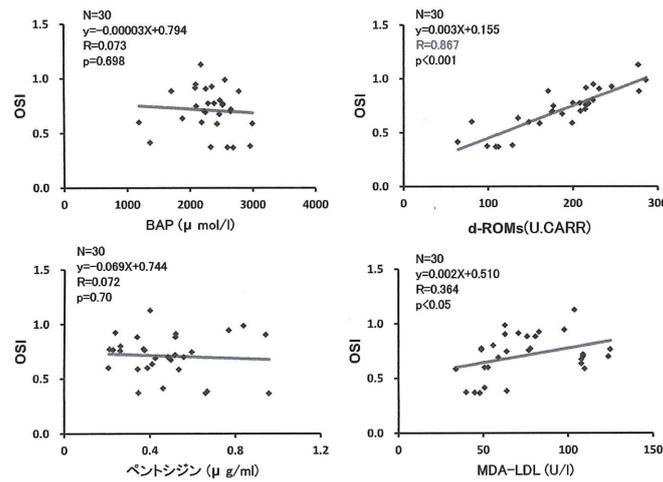


図3-2 酸化ストレス項目の相関

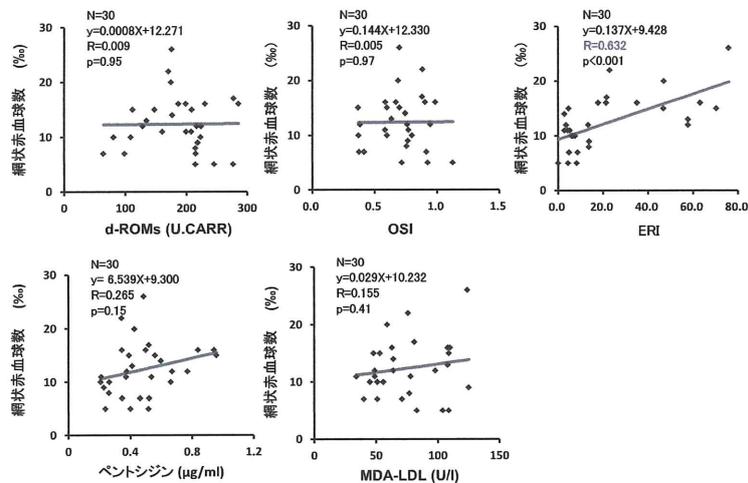


図3-3 酸化ストレス項目と貧血項目の相関

## II. 論文

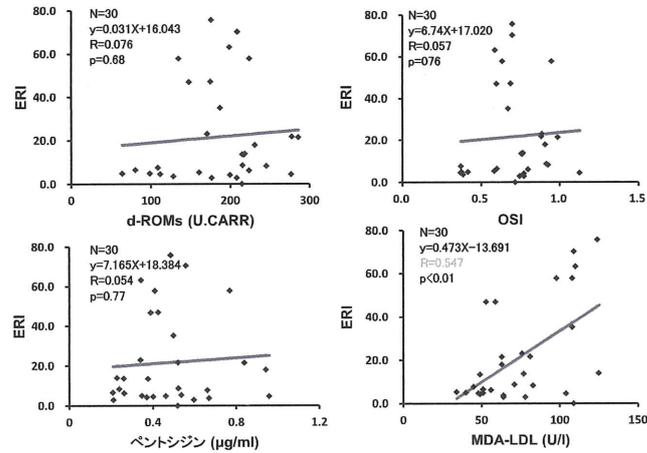


図3-4 酸化ストレス項目と貧血項目の相関

## 考 察

血液透析施行により、血液は体外循環し透析膜や透析液との接触により活性酸素が産生され、透析患者は酸化ストレスにさらされている<sup>1)</sup>。酸化ストレス状態の長期化はMDA-LDLの産生を促し、MDA-LDLは動脈硬化の発症に大きく関与している<sup>6-8)</sup>。今回、MDA-LDLは酸化ストレス度とERIに相関を示した事で、生体に対して重要なマーカーである事が改めて再確認でき、MDA-LDLを低減する事により貧血を改善できる可能性が考えられた。ペントシジンは糖化蛋白の代表的なマーカーであるが、今回貧血項目との相関は認められず、糖化蛋白より酸化脂質が貧血に影響を与えている可能性が示唆された。

また、MDA-LDLは透析治療後に一過性に上昇し、6ヵ月後の評価ではVPS群で有意に低下を認めた。VPSの長期使用によりMDA-LDLを低下させる事が可能であり、VPSは優れた生体適合性を持つ膜である事が考えられる<sup>1)</sup>。VPSを使用する事で酸化ストレスが軽減され、貧血を改善できる可能性が示唆された。今後、対象患者を増やし患者背景を照らし合わせた長期的な検討が必要である。

## 結 語

作用機序の異なる抗酸化作用を持つ透析膜を使用して比較検討を行った。VPS群で酸化ストレスのマーカーであるMDA-LDLは有意に低下した。ビタミンE固定化膜を使用する事で、酸化ストレスの軽減および貧血を改善できる可能性が示唆された。

## 【利益相反】

本論文に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはない。

## 【参考文献】

1. 溝渕正行,木村吉男,多嘉良稔 ビタミンE固定化膜の過酸化脂質に及ぼす影響-3年間の長期臨床使用の効果-.透析会誌2006;39(2):123-129
2. 小池勉,供田文宏,絹野裕之 ビタミンE固定化ダイアライザーCL-EFが血液透析患者の血液粘性と酸化ストレスに及ぼす影響.透析会誌2007;40(6):507-512
3. 加賀三司,猪本一彦,荒木謙一 透析患者のビタミンE膜ダイアライザーによる酸化LDLの動向.厚生連医誌2003;第12巻1号:89-91
4. 本宮善恢,今井康樹,中村政明 酸化ストレス-貧血-そして透析ライフ.医療ジャーナル2005;Vol.41 No.9:117-122
5. 石川貴雄 AN69膜の生体適合性と特異的吸着作用.Medical Science digest2014; Vol.40(4):36(190)-40(194)
6. 川上智子,由良明彦,小川勝利 血中における酸化ストレスと脂質の相関性.昭和学士会誌2014;第74巻 第4号:403-412
7. 中島克行,櫻林郁之介 マロンジアルデヒド修飾LDL(MDA-LDL)測定法と臨床的意義について.モダンメディア2009;55巻3号:12(70)-16(74)
8. 矢尾尚之,福澤純,小山総 高血圧の病態と特徴-血液透析と酸化ストレス-.血圧2004;Vol.11 No.10:25(1065)-29(1069)