

血液透析における透析液中エンドトキシンの挙動

土田健司 武本佳昭 吉村力勇 仲谷達也

大阪市立大学 大学院医学研究科泌尿器病態学

key words : エンドトキシン, 透析液, 測定法, 吸着

要 旨

透析液中パイロジェンの中心であるエンドトキシン (endotoxin, ET) の血中での測定の基礎的実験を行い, 透析液中の ET が透析膜を介して生体内に流入するか否かを透析膜の ET 吸着性と通過性を中心に検討した. 血中 ET の微量測定に関する基礎的検討では, 水系測定で $20.0 \pm 9.7\%$ が血中で検出可能であり, 血中での影響因子としては T-chol ($r=0.74$, $p<0.001$) と HDL-chol ($r=0.684$, $p<0.05$) で ET 濃度と正の相関が見られた. ET の透析膜吸着実験では疎水性 polyetherpolymeraroy (PEPA) 膜や各種 polysulfone (PS) 膜で ET が吸着することは判明したが, その吸着特性は同じ PS 膜でも親水性・疎水性因子を規定している polyvinylpyrrolidone (PVP) の配合などで差があることが判明した. ET 通過実験では流量 480 ml/min の逆全濾過条件で各種の PS 膜はすべて ET を通過し, ET 濃度については, 50 EU/L 弱の透析液でも逆全濾過では ET が透析膜を通過した. 血中 ET 濃度を正確に測定し, 透析液中 ET の存在状態や吸着部位を明らかにすることで, ET を中心とした透析液清浄化の必要性が確固たるものになると考えられる.

はじめに

慢性腎不全患者は現在 22 万人以上になり, 生存期

間も 30 年を超えるようになってきた¹⁾. しかし, 一方で長期透析の合併症である透析アミロイドーシス (dialysis-related amyloidosis, DRA) による骨関節障害が問題となっており, 骨関節に沈着したアミロイド沈着は疼痛を伴い, 患者の QOL は損なわれることが多い²⁾. DRA の原因物質が分子量 11,800 dalton の β_2 ミクログロブリン (beta-2 microglobulin, BMG) であると報告され³⁾, 現在の血液透析療法はこの BMG を効率よく除去することを目的に施行されている. すなわち, 現在では透析膜の孔径を可能な限り大きくし, BMG を中心とした中分子量蛋白や大分子量蛋白が除去可能な透析膜が使用されている⁴⁾. しかし, このような大孔径透析膜の使用は透析液中の発熱物質 (パイロジェン) が逆濾過や逆拡散で生体内に流入する可能性が示唆されており⁵⁾, 透析液清浄化の必要性が謳われている. また, 透析液を清浄化すると腎性貧血を是正したり⁶⁾, 透析中の低血圧を引き起こさないなどの短期効果や⁷⁾, DRA を予防したり⁸⁾, 動脈硬化進展を阻止するなどの長期効果が示唆されている⁹⁾.

透析液中パイロジェンの中心はグラム陰性菌の細胞壁成分であるリポポリサッカライドであり, 生物活性の点から一般的にエンドトキシン (endotoxin, ET) と呼ばれている¹⁰⁾. また, ET は数 pg 程度でも非常に生物活性を持っており¹¹⁾, 透析液中の ET の生体内流入は透析療法において未解決な部分である.

ET はカプトガニの生体反応を利用したリムルス試

薬 (LAL 法) を用いて測定が可能である¹²⁾。この測定系は水系での測定は安定しており、1 EU/L までは検出可能になってきたが、血中での測定は様々な阻害因子や蛋白の影響で十分な測定ができず¹³⁾、血中での微量 ET を正確に測定できていないのが現状である。

透析液中の ET が透析膜を介して生体内に流入するか否かは、現在のところ直接的には証明されていない。その理由の一つが血中で微量 ET が測定できないことであり、もう一つが透析液中の ET の存在状態や挙動が明らかにされていないためである。

そこで透析液中の ET の挙動と生体内流入を証明するために、基礎的実験として、血中 ET を測定する場合に赤血球、白血球などの血球成分、そのほか血漿蛋白、血清脂質が ET 測定値に与える影響について検討した。

次に、現在使用されている各種透析膜の中でも polyetherpolymeraroy (PEPA) 膜や polymethylmethacrylate (PMMA) 膜では ET を吸着することが報告されており¹⁴⁾、PEPA は ET 除去フィルターとしても利用されている¹⁵⁾。polysulfone (PS) 膜も ET 除去フィルターとして利用されているが¹⁶⁾、その吸着除去特性に関してはあまり報告されていない。

そこで、今回、現在透析膜や ET カットフィルターとして広く使用されている PS 透析膜の ET 吸着性について検討し、さらに PEPA 膜を通じて、親水性・疎水性因子を規定している polyvinylpyrrolidone (PVP) の ET 吸着に対する影響を検討した。また、汚染透析液を透析膜に通過させての模擬透析実験を行い、透析膜の ET 通過に関する基礎的研究を試みた。

1 方法

1) 血中 ET の微量測定に関する基礎的検討

活性炭通過後の汚染水を用いて透析液を作成し、生理食塩液を用いて 10 倍希釈した (ET 濃度: 578.9 ± 44.1 EU/L)。次に、血液透析患者 16 名から透析開始前に 2.0 ml 採血し、内 0.2 ml は赤血球数 (特に Ht 値)、白血球数、白血球分画、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、総コレステロール (T-chol)、中性脂肪 (TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-chol) を測定した。残りの 1.8 ml に作製した希釈前の汚染透析液を 0.2 ml 添加し (水系と同様の 10 倍希釈) 混和後、遠心分離して血漿中の ET 濃度を測定し

た。また、汚染透析液を希釈 (1.1~617 EU/L) し、同様の方法で 5 名の血液透析患者の全血に添加して、検出限界濃度を求めた。すべての場合において汚染透析液添加後、測定開始までの時間は 15 分間とし、この間 37°C で保温しながら行った。ET 測定はエンドトキシンシングルテストワコー (LAL-ES: 比濁時間分析法, 和光純薬) を用い、血漿サンプルは前処理として検体前処理液 (界面活性剤含有) を加え 70°C、10 分間加熱し冷却後測定した。なお、ET 濃度は EU/L で表示した (1 pg=0.007 EU)。

2) ET 吸着性と通過性に関する検討

透析液原液を活性炭通過後の原水に加えて汚染透析液を作成した。この際の温度は 38.0 ± 1.3°C、Na 濃度は 143 ± 6.1 mEq/L であった。透析回路を組み立て、生理食塩液 1,000 ml を血液回路および透析膜血液側に充填し、正濾過によって透析液側に流した。次に、作成した汚染透析液を流量 200 ml/min で 1 分間透析膜血液側を流し、30 秒間血液側から透析液側に正濾過をした。その後、透析液側から 1 分間透析膜透析液側を流し、逆濾過で 30 秒同様に充填し、透析膜血液側、透析液側、透析膜間すべてを汚染透析液で満たした。血液入口部と透析液入口部に三方活栓を取り付け、サンプリングポイントとし、充填開始時、充填後 15, 30, 45, 60, 120, 240 分後に 0.5 ml ずつサンプリングした。

① PEPA 膜の ET 吸着

PEPA 膜は日機曹株式会社に依頼し、PVP の配合を変化させ、透析膜の血液側、透析液側いずれも疎水性にした膜 (疎水性 PEPA) と、血液側のみ親水性にした膜 (親水性 PEPA) の 2 種類で膜面積 0.15 m² のミニ透析膜を使用した。

② PS 膜の ET 吸着

PS 膜に関しては日本で発売されている APS (APS 130, 膜面積 1.3 m²: 旭メディカル)、BSP (BS-1.3 P, 膜面積 1.3 m²: 東レ)、PSN (PS-1.3 N, 膜面積 1.3 m²: フレゼニウス)、CLPS (CL-PS 12 N, 膜面積 1.2 m²: テルモ) の 4 種類の市販透析膜を使用した。

③ ET 通過性 (各種 PS 透析膜の違い)

汚染透析液を 480 ml/min で透析液側から血液側へ逆濾過し、開始時、および開始後 30, 60, 90, 120,

180, 240 分で透析液側と血液側からサンプリングした。使用透析膜としては APS (APS-130: 旭メディカル), BSP (BS-1.3 P: 東レ), PSN (PS 1.3 N: フレゼニウス), CLPS (CL-PS 12 N: テルモ) の 4 種類の PS 透析膜を使用した。

④ ET 濃度の違いによる通過性の変化

ET 濃度 50, 250, 500, 1,000, 2,500 EU/L 程度の透析液を 15 L 作成し, PS-1.3 N を用いて ET 通過の最小濃度を逆濾過開始前と 15 分後に測定して求めた。濾過流量は 480 ml/min とした。

⑤ 逆濾過流量の違いによる通過性の変化

ET 濃度 100 EU/L 程度の透析液を流量 10, 50, 100, 250 ml/min で逆濾過させ, PS-1.3 N を用いて透析膜通過最小流量を求めた。なお, ET の通過実験は吸着性実験と同様の方法で透析膜を 1,000 ml の生理食塩液で内外ともにプライミングし, 次に逆濾過の回路を作成し, 透析液入口部と血液側入口部に 3 方活栓をとりつけ, 1 ml ずつ採取した。

ET 測定法

すべての実験において透析液中の ET はエンドトキシンシングルトテストワコー (LAL-ES: 比濁時間分析法, 和光純薬) を用いて測定した。検出限界濃度は 1.0 EU/L であり, 比濁時間分析法で測定した。

2 結果

1) 血中 ET の微量測定に関する基礎的検討

① 血中への添加実験

水系 10 倍希釈では ET 濃度が 578.9 ± 44.1 EU/L であったが, 16 名の血液透析患者に添加した血中 ET 濃度は 115.5 ± 54.6 EU/L ($p < 0.0001$) であり, $20.0 \pm 9.7\%$ が検出可能であった。

② 血中 ET と各種血球の関係

血中 ET 濃度は赤血球数 (Ht 値), 白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球・単球) と相関関係はみられなかった (図 1)。

③ 血中 ET と蛋白の関係

血中 ET 濃度と TP 濃度, ALB 濃度の間にも相関関係はみられなかった (図 2)。

④ 血中 ET と脂質の関係

血中 ET 濃度と血清脂質の関係では, TG とは相関関係がみられなかったが, T-chol ($r = 0.74$, $p < 0.001$) と HDL-chol ($r = 0.684$, $p < 0.05$) で正の相関が見られた (図 3)。また, 血中 ET 測定限界濃度の検討では, 水系添加では ET 濃度 65.2 EU/L であったものを全血添加すると ET 濃度 15.7 EU/L となり, 水系で 8.1 EU/L 以下の検体は全血では測定感度以下であった (患者平均コレステロール値は

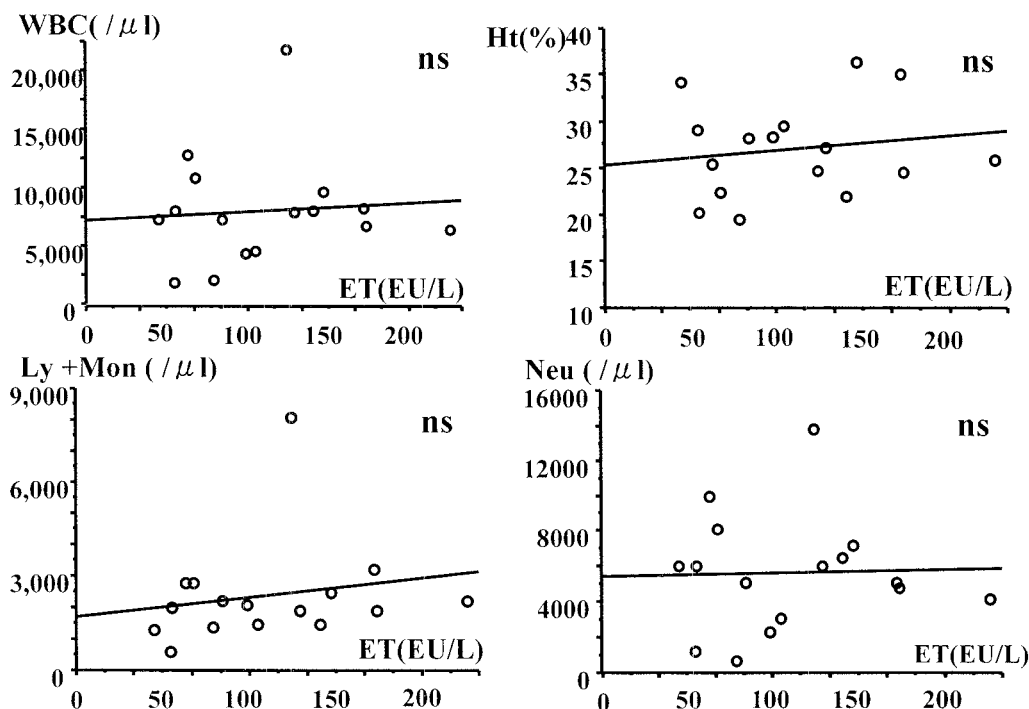


図 1 血球成分の影響

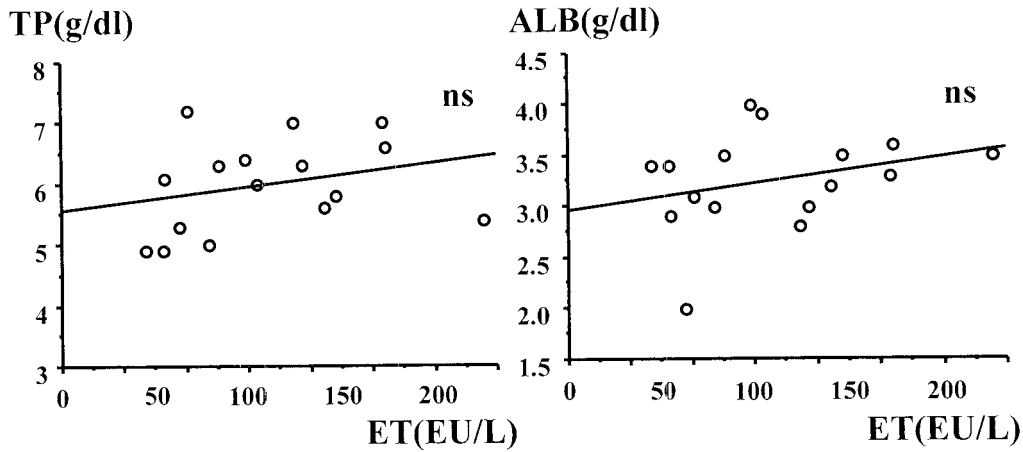


図2 総蛋白・アルブミンの影響

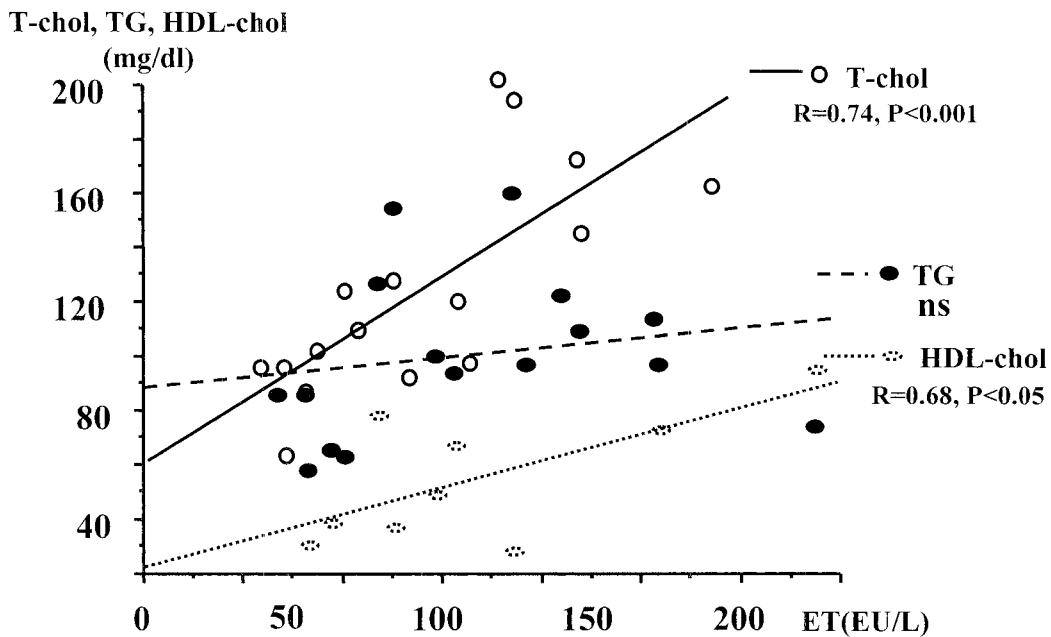


図3 脂質の影響

120 mg/dl).

2) ET 吸着性と通過性に関する検討

① PEPA 膜の ET 吸着 (表 1)

透析膜透析液側に充填した汚染透析液の ET 濃度は $7,529 \pm 1,193$ EU/L, 透析膜血液側に充填した ET 濃度は $7,738 \pm 2,147$ EU/L であった. 疎水性 PEPA では透析膜の血液側・透析液側とも時間経過とともに ET を吸着し 4 時間の観察時間で, 透析膜血液側では 5,136 から 429 EU/L, 透析液側でも 8,487 から 535 EU/L に低下し, ET の膜への吸着が観察された. 一方, 透析膜血液側に親水化を施した親水化 PEPA では透析膜血液側では 8,487 から 8,487 EU/L とまった

く変化しなかったのに対し, 疎水性を有する透析液側では 7,121 から 496.0 EU/L へ低下し ET 吸着効果が見られた.

② PS 膜の ET 吸着 (表 2)

透析液側 (透析膜の透析液側) に充填した汚染透析液の ET 濃度は 12,980 EU/L, 血液側 (透析膜の血液側) に充填した ET 濃度は $4,257 \pm 1,308$ EU/L であった. 透析液側 (外側) の ET 濃度は, APS, BSP, PSN 膜では開始前と比べてほとんど変化がなかった. 一方, CLPS 膜では透析膜透析液側の ET 濃度が 12,980 EU/L から 5,102 EU/L に経時的に減少していった. さらに, 血液側 (内側) の変化ではすべての透析膜で減少し, 開始前 $4,257 \pm 1,688$, 15 分 3,773

表1 PEPA膜のET値吸着

blood side	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	240 min
hydrophobic	5,136	5,136	2,897	2,002	1,288	737	429
hydrophilic	8,487	8,487	8,487	8,487	8,487	8,487	8,487
dialysate side	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	240 min
hydrophobic	8,487	6,024	4,409	3,500	2,546	1,429	535
hydrophilic	7,121	4,409	2,546	2,002	1,591	878	496

値はET値 (EU/L)

表2 各種PS透析膜(内側:血液側・外側:透析液側)のET値の経時変化

blood side	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	240 min
APS	5,102	4,348	2,805	2,805	2,454	2,158	2,158
BSP	3,733	2,805	2,158	1,907	2,158	1,510	1,352
PSN	6,033	6,033	4,348	4,348	3,733	3,733	3,226
CLPS	2,158	1,907	1,693	993	1,215	1,096	993
mean	4,257	3,773	2,751	2,513	2,390	2,124	1,932
dialysate side	0 min	15 min	30 min	45 min	60 min	120 min	240 min
APS	12,980	12,980	12,980	12,980	12,980	12,980	12,980
BSP	12,980	10,540	12,980	10,540	12,980	10,540	12,980
PSN	12,980	10,540	12,980	12,980	12,980	12,980	12,980
CLPS	12,980	12,980	10,540	8,666	8,666	7,197	5,102
mean	12,980	11,760	12,370	11,292	11,902	10,924	11,011

値はET値 (EU/L)

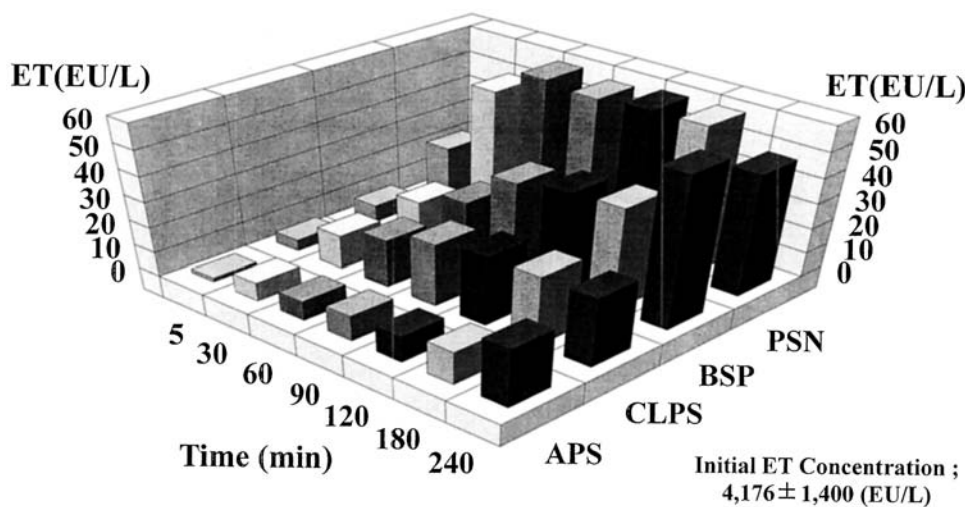


図4 各種PS膜のET通過量(全濾過法)

±1,813, 30分 2,751±1,158, 45分 2,513±1,430, 60分 2,390±1,040, 120分 2,124±1,158, 240分 1,932±991 EU/Lと透析膜血液側での吸着効果が示された。

③ ET通過性—各種ポリスルホン透析膜の違い—(図4)

逆濾過に使用した汚染透析液のET濃度は4,176±1,400 EU/Lであり, 4時間の通過実験中に有意な変

化は見られなかった。逆濾過後のET濃度の変化ではAPS, BSP, PSN, CLPSのいずれのPS膜においても逆濾過開始5分からETが検出され, 経時的にその濃度は高くなっていった。

④ ET濃度の違いによる通過性の変化(図5)

逆濾過に使用した汚染透析液のET濃度は0, 44.3, 258, 310, 591, 2,801 EU/Lであり, 15分の通過実験前後で作成した透析液のET濃度に変化は見られなかつ

通過ET濃度(EU/L)

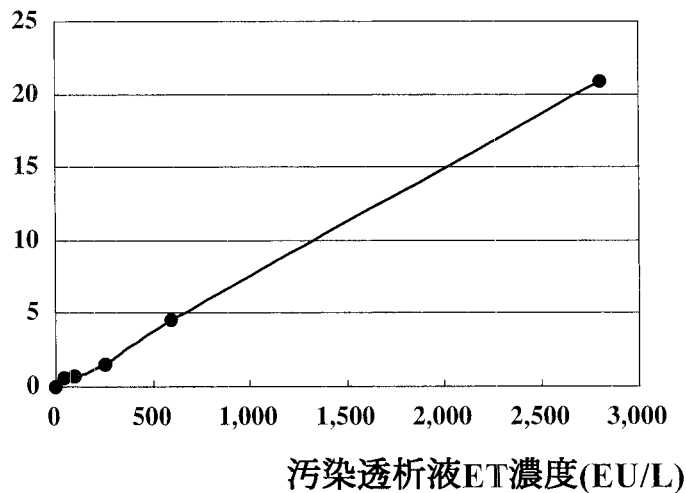


図5 ET濃度の違いによる通過量の変化
流量 480 ml/min, PSN, 15 分の通過実験

通過ET濃度(EU/l)

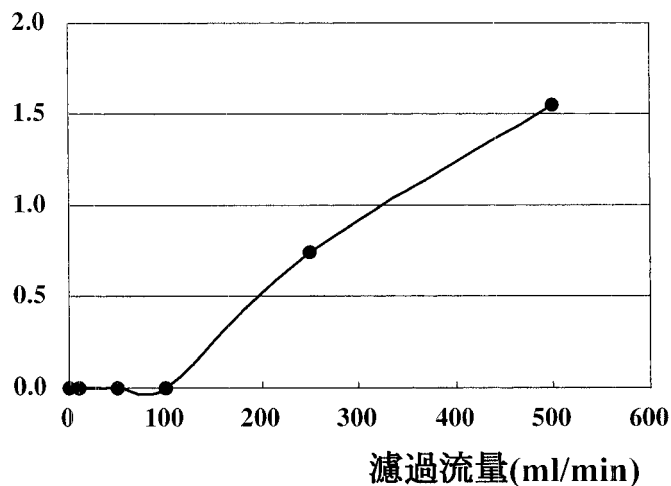


図6 濾過流量の違いによる通過量の変化
ET濃度 100.8 EU/L, PSN, 60 分の通過実験

た。一方、濾過後の透析液ではET濃度が44.3 EU/LでもETは通過し(0.58 EU/L)、濃度上昇に伴って通過量は多くなる傾向にあった。

⑤ 逆濾過流量の違いによる通過性の変化(図6)

濾過流量が100 ml/min以下ではETは通過しなかったが、250 ml/min以上の流量になるとETは通過し、流量上昇に伴って、通過量は多くなった。

3 考察

ETの血中での存在様式は不明であるが、生体内に入り込んで作用する場合、リポポリサッカライドバインディングプロテイン(LBP)に結合し、単球などの

表面にあるCD14レセプターに結合して様々な生体反応を惹起すると考えられている¹⁷⁾。しかし、血中のETはLBP以外にもHDLコレステロール、塩基性抗菌性蛋白(cationic antibacterial protein, CAP18)などにも結合することが報告されている¹⁸⁾。

現在、ETの測定はカプトガニの血球を利用したLAL法で検出可能である。LAL-ESによる比濁時間分析法はETが作用するとファクターCから始まる連鎖反応が開始されゲル化が引き起こされ、ゲル化するまでの時間を測定することでET濃度を定量化している¹²⁾。また、反応系は酵素反応で行われるため血中に存在する凝固系のXa、トロンビン、アンチトロン

ビン、 α_2 -プラスミンインヒビター、ペプシン、トリプシンなどの消化性酵素によっても反応系そのものを阻害し、測定結果に影響を及ぼすと考えられている¹³⁾。今回の測定はLAL-ESを用いて血中ETの検出を行った。その結果、水系希釈と比べると約20%のETを測定しているにすぎず、80%はなんらかの阻害を受けて測定できていないことが判明した。その原因を調べるため、まず、血球系の影響を観察した。ETが生体内に混入した場合、白血球などにトラップされてしまうことなども考えられるが、検出された血中ET濃度は赤血球数(Ht値)、白血球数、白血球分画(好中球、リンパ球・単球)とは相関がみられなかった。また、血中ET濃度とTP濃度、ALB濃度の間にも相関関係はみられず、血球や蛋白の関与は少ないように思われた。

しかし、血中ET濃度と血清脂質濃度の間には相関関係がみられた。特にT-cholとHDL-cholの間に正の相関が見られ、T-chol値が高いほど血中ET濃度は高くなり、相関係数から考えるとT-chol 100 mg/dl以下と200 mg/dl以上の場合、約4倍ほど測定値に違いが生じ、HDL-cholでも40 mg/dl以下と80 mg/dl以上では2倍程度の測定値の違いが生じた。LAL-ESで血中ETを測定する場合、血中に存在するfree ETを測定しているのか、また、なんらかの物質に結合したものを測定しているのかは不明である。これまでHDLなどはETと結合するため、ETを測定する際には阻害因子になると考えられてきた。しかし、今回の検討では濃度が高いものほど水系測定に近づく傾向にあり、脂質が阻害因子の阻害に作用し、測定時の安定化物質になっている可能性も考えられた。脂質代謝における脂質そのものかあるいは結合しているアポ蛋白、またはリポ蛋白、そのほか遊離コレステロールやリン脂質なども影響していることが予想される。検出限界濃度の検討では水系で8.1 EU/Lであった検体は全血では測定感度以下であった。各施設の透析液ET濃度が低値(10 EU/L前後)の場合、このままの測定法では、たえずすべてのETが生体内に流入していたとしても検出が困難であることが予想される。したがって、脂質への影響を逆に利用した測定法の改良やそのほかLAL法以外の測定系を開発し、微量ETを正確に測定することを検討していく必要がある。

次に、ET吸着性と通過性に関する検討を試みた。

まず、PEPA膜においてETの吸着特性をみるためにPVPの配合を意図的に変え、疎水性と親水性の影響を比較した。その結果、親水性を施した場合、まったくET吸着されなかったのに対し、疎水性を施した場合は非常に吸着効果が高まった。本来ETは両親媒性物質であるが、その吸着特性は疎水性に有利に働くと考えられた。一方、PS膜は透析膜の血液側に生体適合性を高める目的で、親水性を保つPVPが充填されており、疎水性の強い透析液側のほうが吸着されると予想した。しかし結果は、本来吸着力が勝ると思われていた透析膜の透析液側はCLPSを除いてほとんど吸着されず、親水性が強いとされる血液側の吸着力が勝っていた。しかし、CLPS膜のように透析液側にも吸着される膜が存在するため、ETの吸着力は同種の素材でもPVPの配合や膜構造自体の問題、電荷の違いなどで異なることが示唆された。

このようにPEPA膜やPS膜でETが吸着することは判明したが、透析液ETが透析膜のどの部位で吸着されているかは不明であり、透析膜の表面だけでなく透析膜間におよんで吸着されている可能性がある。血中の微量ETを正確に測定することが困難であるため、確実なことは言えないが、透析液中の汚染物質が生体に反応し、サイトカインを産生している報告は数多くみられ¹⁹⁾、透析膜を通過して生体にチャレンジする報告は散見される現状から、このような膜に吸着したETを中心とした汚染物質が生体に悪影響を与え、長期血液透析患者の様々な合併症を引き起こしているとも考えられる。

次に、流量480 ml/minという非現実的な条件での逆濾過(全濾過)実験を試みた。その結果、このような条件では各種のPS膜はすべてETを通過することが示された。その量は通過前の1~2%と低値であるが、ETは数pgでヒトに対して生物活性を有することから、実際の治療中、特にプライミング段階や透析治療開始直後にETが体内に入る可能性がある。

さらに、ET濃度についての検討では、50 EU/L弱の透析液でも逆全濾過ではETが透析膜を通過し、ET濃度がいかなる場合であっても通過する可能性がある。しかし、逆全濾過流量250 ml/min以下ではETは通過しなかったが、実際の臨床治療中の逆濾過流量は測定が困難であるため、ETの流入は否定できない。したがって、各種のPS膜を使用する場合、安

全面からすると透析液中の ET 濃度は検出感度以下にする必要があると思われた。

血中 ET は未だに正確な濃度を測定することはできないが、LAL 法の限界についても明らかになりつつある。今後、新しい血中 ET 測定系の開発が必要であり、透析液中 ET の存在状態、特にどの程度の分子状態で存在しているのかについての検討が待たれるところである。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：我が国の慢性透析療法の現況（2002年12月31日現在）；日本透析医学会，P3，2003。
- 2) Jaradat MI, Moe SM: Effect of hemodialysis membranes on beta 2-microglobulin amyloidosis. *Semin Dial*, 14; 107, 2001.
- 3) Gejyo F, Homma N, Arakawa M: Long-term complications of dialysis: Pathogenic factors with special reference to amyloidosis. *Kidney Int*, 41; S78, 1993.
- 4) Haufe CC, Eismann U, Deppisch RM, et al.: Expression of beta 2-microglobulin and c-fos mRNA: is there an influence of high- or low-flux dialyzer membranes? *Kidney Int*, 78 (Suppl); S177, 2001.
- 5) David S, Tetta C, Canino F, et al.: Production of platelet activating factor by human neutrophils after backfiltration of endotoxin contaminated dialysate. *ASAIO J*, 39(3); M773, 1993.
- 6) Takemoto Y, Okumiya T, Tsuchida K, et al.: Erythrocyte creatine as an index of the erythrocyte life span and erythropoiesis. *Nephron*, 86; 513, 2000.
- 7) Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al.: On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Sardinian Collaborative Study Group of On-Line Hemofiltration. *Blood Purif*, 15; 169, 1997.
- 8) Baz M, Durand C, Ragon A, et al.: Using ultrapure water in hemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs*, 4; 681, 1991.
- 9) Di Felice A, Cappelli G, Facchini F, et al.: Ultrafiltration and endotoxin removal from dialysis fluids. *Kidney Int*, 41 (Suppl); S201, 1993.
- 10) 遠藤重厚, 稲田捷也: エンドトキシンと病態; へるす出版, 東京, P16, 1996.
- 11) Niwa M, Milner KC, Ribi E, et al.: Alteration of physical, chemical, and biological properties of endotoxin by treatment with mild alkali. *J Bacteriol*, 97(3); 1069, 1969.
- 12) 土谷正和: 微生物菌体成分の簡便・高感度な新しい検出システムの開発. *防菌防黴誌*, 24; 593, 1996.
- 13) 武山佳洋, 七戸康夫, 今泉 均, 他: 前処理に使用する界面活性剤濃度が血中エンドトキシン測定値に与える影響の検討. *エンドトキシン研究 1*; 菜根出版, 東京, P107, 1998.
- 14) Shimizu M, Kanamori T, Sakai K, et al.: New polymer alloy dialysis membranes with varying permeabilities and sievings. *ASAIO J*, 38; 784, 1992.
- 15) Yamamoto C, Kim ST: Endotoxin rejection by ultrafiltration through high-flux, hollow fiber filters. *J Biomed Mater Res*, 32; 467, 1996.
- 16) Sato T, Koga N: Centralized on-line hemodiafiltration system utilizing purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs*, 22; 285, 1998.
- 17) Sundaram S, King AJ, Pereira BJ: Lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability increasing factor during hemodialysis: clinical determinants and role of different membranes. *J Am Soc Nephrol*, 8; 463, 1997.
- 18) Kirikae T, Hirata M, Yamasu H, et al.: Protective effects of a human 18 kilodalton cationic antimicrobial protein (CAP18) derived peptide against murine endotoxemia. *Infect Immun*, 66; 1861, 1998.
- 19) Urena P, Herbelin A, Zingraff J, et al.: Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 7; 16, 1992.