

# 透析合併症と活性酸素

佐中 孜 田中俊久 西村英樹 樋口千恵子

東京女子医科大学付属第2病院内科

key words : 透析膜, エンドトキシン, 補体, サイトカイン, 白血球

## はじめに

活性酸素は反応性が高く、細胞や臓器などあらゆる器官に影響を及ぼす。細胞レベルでは、細胞膜を構成している脂肪酸に活性酸素が接触し、その脂肪酸を酸化する。酸化された脂肪酸は過酸化脂質を形成し、過酸化脂質それ自体も連鎖反应的に過酸化脂質を作り、細胞壁破壊を招く。細胞内の微小器官（ミトコンドリア、核など）においても、活性酸素はそれらの微細な器官の表面を攻撃する。このように活性酸素は非常に反応性が高い。

透析患者は透析療法によって活性酸素が得意<sup>1)</sup>。本稿では、透析療法における活性酸素産生とそれに関連する合併症について述べる。

## 1 血液透析療法における活性酸素産生のメカニズム

透析療法は今更言うまでもないが、透析膜が持つ半透膜機能で血液中の尿毒素を除去するために実施される。すなわち、半透膜の内側と外側の濃度勾配により、内側（血液側）にある尿毒素を外側（透析液側）に効率的に効率よく出すかを目的としている。

物質はブラウン運動（無差別的な方向運動）を持っているので、濃度勾配があれば濃いほうから薄いほうへと半透膜を通過する。このため、活性酸素に関しては二つの問題が発生する。一つは、人工的な透析膜に、血液成分が直接接触することで活性化され、生体に影

響を及ぼすことである。二つ目は、尿毒素が外に（血液側から透析液側へ）出ることと同様に、生体にとって不必要な物質（エンドトキシン）が逆に透析液側から血中に入ってきて、血液成分と直接接触することで活性化され、生体に影響を及ぼすことである。

### 1) 膜との接触による生体反応

#### ① 補体の活性化について

血液が透析膜と接触すると、補体の活性化がもたらされる。すなわち、補体が透析膜に接触することでその分子構造が変化し、その後、活性化反応が進み、構造変化の連鎖反応が起きる。その活性化経路には古典的経路（classical pathway）、第二経路（alternative pathway）、レクチン経路の3系列が知られている。

#### ② サイトカイン産生について

補体の活性化は、単球やマクロファージ（貪食細胞）の活性化をもたらす。活性化された単球やマクロファージは、サイトカイン（炎症因子）を産生する。IL1, TNF,  $\gamma$ INFなどのサイトカインは白血球と内皮細胞とが接着し、これらからの活性酸素放出に拍車をかける。

#### ③ 白血球の活性化について

血球成分も同様に透析膜と接触すると活性化される。すなわち、白血球も膜に接着することで活性化される。血小板も活性化され凝集しやすくなり、非常に量が少ないので目立たないが、単球・マクロファージも活性

化される。

白血球が活性化されるということは、白血球の側から考えると、その内部に酸素ラジカルを作ることである。通常は、細菌感染が引き金となって酸素ラジカルを作るわけであるが、酸素ラジカルは、細菌という外敵を消滅させるという機能を担う。しかし膜と接触することで白血球内では同じ機序が起こり、この場合は不必要な酸素ラジカルを放出してしまうのである。

また、白血球はミエロパーオキシダーゼ (MPO) を有している。ミエロパーオキシダーゼは酸素とクロールから OCL— ラジカルを作る酵素で、殺菌作用を担っている。この細胞障害性の強いミエロパーオキシダーゼも、透析中に活性化され血液中に増加する。

透析液から流入してくるエンドトキシンについても同様のことが言え、白血球はエンドトキシンに対しては細菌から攻撃を受けたときと同様の反応を示す。すなわちエンドトキシンは直接的に白血球を活性化する。

透析治療を受けている患者は、人工物に血液が直接曝される機会が多いため、活性酸素がしやすい状態にあるといえる。

## 2) 活性化した血球成分が起こす生体への影響

活性化された白血球と接着した内皮細胞は、さらに活性化し、それ自体が接着分子を持つようになる。活性化された白血球、活性化された MPO、活性化された内皮細胞が同じ場所に滞ると、活性酸素が非常に産生されやすい状態になる。

冒頭でも触れたが、細胞膜を構成している脂肪酸にも活性酸素が接触し、連鎖反応的に過酸化脂質が作り出され、内皮細胞が壊されていく。もちろん消去系の機序が働いて修復されるが、この状態が継続的・定期的に繰り返されることで最終的には内皮細胞の障害はさらに進み、血栓形成を伴う場合も出てくる。

透析開始後 15 分で白血球の一過性減少が認められるのは、上記のような白血球の接着が毛細血管で起こるためと考えられる。また同時に内皮細胞での透過性亢進が進み、白血球が血管の外に出る現象も起こる。その後、内皮細胞に集積していた白血球は剥がれて元に戻り、さらには脾臓・骨髄などからの白血球の動員が起こるため、透析開始時の白血球数よりも増加する overshoot 現象が見られる。

このように、透析を受けている血液中には、様々な因子が絡み合い、最終的に相乗的に活性酸素を産生しやすい状態が作られている。

## 2 酸化マーカー

筆者はかねがね、酸化マーカーとして、phosphatidylcholinperoxide (PCOOH) の血中濃度を測定してきたが<sup>2,3)</sup>、注意深い精度管理を必要としているため、検査を継続的に維持することは困難であった。そこで、安定的に簡便に測定できる酸化マーカーが必要であると考えてきた。そこで、注目したのがペントシジンである。

ペントシジンはその生成過程に酸化過程を必要としていることから、糖化酸化反応生成物とも呼ばれている (最近では修飾変性蛋白質とも呼ばれている) ように、血中 PCOOH 濃度はペントシジン濃度と良く相関すると指摘してきた<sup>4)</sup>。Tsukahara らも 1 型糖尿病患者で尿中ペントシジンと核酸酸化物である尿中のヒドロキシグアニン (8-OHdG) とは有意の相関性を示すことから、1 型糖尿病患者では酸化ストレスマーカーの双方が互いにリンクしながら亢進していると述べている<sup>5)</sup> (図 1)。また、加藤らはアミノ酸酸化物である尿中ジチロシンと尿中ペントシジンとは、有意の相関性を示すことを報告した<sup>6)</sup>。

## 3 酸化的ストレスによって惹起される病態

酸化的ストレスは図 2 のような病態を惹起するため、図 3 のような透析患者に高頻度に合併する疾患や病態の大部分の原因となる。

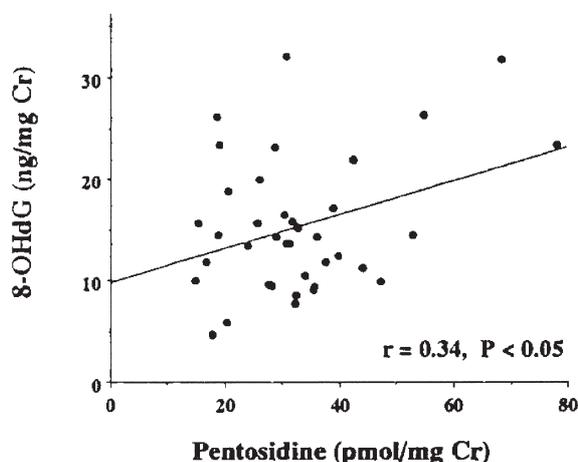


図 1 尿中ペントシジンと尿中 8-OHdG の相関性 (文献 11 より)



る<sup>14)</sup>。

CKD 疾患では動脈硬化症の有病率も高く大動脈の再構築率も高い<sup>15)</sup>。再構築は、壁肥大と高い壁対管腔比によって識別される圧過負荷か、あるいは動脈径と壁の厚さの比例的な増加を特徴とする流動過負荷のどちらかに起因する。なお、再構築には動脈コンプライアンスの低下を伴う場合が多く、これは大動脈脈波速度の測定と特徴的なインピーダンスを介して検出される<sup>16, 17)</sup>。血管のコンプライアンスがなくなることによって収縮期血圧と脈圧は上昇し、冠灌流は減少する可能性がある。透析患者では大動脈コンプライアンスの低下<sup>11, 18)</sup>と脈圧の上昇<sup>19)</sup>は、両方とも CVD の独立危険因子であることが明らかとなっている。

## 2) 悪性腫瘍

悪性腫瘍における透析合併症の特異性として、発生頻度が高いということがあげられ、発生率は透析患者の 1.7~5.2% で、健常人の 1.4~4.3 倍になる。また癌の発生は、胃、腎、肝、肺、結腸、直腸の順に多く、特に腎癌は一般者の 9.4~12.5 倍、30~45 歳では 147~551 倍と高い。2003 年の死因統計では、死亡原因の 8.5% を占めている。

長期透析患者の後天性嚢胞性腎疾患 (ACDK) に腎癌の合併頻度が高いことは周知のこととなっているが、この腎癌の発生にもフリーラジカルが関与していると推察されている。透析患者では、腎癌を合併した ACDK の嚢胞壁・腫瘍組織内の PCOOH 濃度、また嚢胞液の鉄濃度を測定したところ、これらの値が高値であるという結果も得られている。

さらには、DNA 損傷を示すグアニン分解産物である 8-OHdG 濃度は、非透析患者の腎癌や嚢胞液では検出されないのに対し、ACDK の嚢胞液や腎癌を合併した嚢胞液ではこの値が高値であるとの指摘もある。

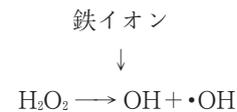
これらの結果から、透析患者の腎嚢胞では鉄が多く、その鉄を介したフェントン反応<sup>注)</sup>により活性酸素が産生され、これにより嚢胞の細胞の DNA 損傷が引き起こされ (8-OHdG 濃度が高値になる)、癌発生に結びつくのではないかと考えている。

この 8-OHdG (8-hydroxy 2'-deoxy-guanosine) について説明しておく。DNA は、糖とリン酸がつながってできた 2 本の鎖が二重らせん構造をとり、その間をアデニン (A) とチミン (T)、グアニン (G) とシ

トシン (C) が、それぞれ水素構造を作って 2 本の鎖をつないでいる。8-OHdG は、グアニンの 8 位置に・OH が結合したもので、活性酸素である・OH が DNA 塩基を攻撃し作られた結合体の一つである。つまり活性酸素の一つである・OH の攻撃により、DNA が強い酸化ストレス下に置かれていることが想像されよう。

### 注) フェントン反応

過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) が細胞中の鉄イオン ( $Fe^{2+}$ ) の触媒作用で、ヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ ) に変化する反応を指す。



## 3) 透析アミロイドーシス

透析アミロイドーシスとは、アミロイド線維が骨膜組織や腱鞘部に沈着し、骨吸収や間接破壊をきたす疾患であるが、このアミロイドの原因蛋白である  $\beta_2$ -ミクログロブリン ( $\beta_2$ -MG) の変性にフリーラジカルが関与していると報告されている。すなわち、 $\beta_2$ -MG の AGE 化、さらに高分子重合化や  $\beta$  構造の破壊などが起こる。その変性およびアミロイド化の過程において、活性酸素であるヒドロキシラジカル ( $\cdot OH$ ) の関与が示唆されてきた。

また、アミロイド  $\beta$  蛋白は強い障害性を持つが、アルツハイマー病ではアミロイド  $\beta$  蛋白が神経細胞において、活性酸素生成の調節因子である NF- $\kappa$  活性を刺激し、これにより産生が亢進された  $H_2O_2$  により細胞障害が起こる。

このように透析治療における活性酸素の発生は、透析アミロイドーシスの発症、進展に影響すると推察される。

## 4) その他の合併症

その他の合併症、貧血、易感染性、皮膚掻痒症にもフリーラジカルが関与していると考えられている。フリーラジカルにより赤血球膜の変性が起こり、その脆弱性が亢進し、これが貧血の原因の一つであるとも考えられている。また、透析により活性酸素の産生が亢進した白血球では、さらに加えられた刺激に対する活性酸素産生能は低下しており、これが易感染性の原因の一つであると述べる研究者もいる。さらには皮膚掻

痒性にもフリーラジカルが関与しているとの指摘もある。

### おわりに

以上のように、透析患者における主要な合併症の大部分が、活性酸素やフリーラジカルを中心とした発症進展機序で解釈することができる。透析患者は絶えず酸化ストレスに曝されているため、種々の病態が引き起こされていると推察される。このことから、この酸化ストレスをいかに軽減できるかが重要と考える。

### 文 献

- 1) 佐中 孜: 活性酸素仮説. 透析会誌, 24(3); 283, 1991.
- 2) Sanaka T, et al.: Accumulation of phosphatidylcholine hydroperoxide in dialysis patients with diabetic nephropathy. *Clinical Nephrology*, 44(4); S33, 1995.
- 3) Sanaka T, et al.: Lipid peroxidation as an indicator of biocompatibility in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 10(3); S34, 1995.
- 4) Sanaka T, et al.: Plasma Pentosidine Levels Measured by a Newly Developed Method Using ELISA in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron*, 91(4); 73, 2002.
- 5) Tsukahara H, Sekine K, Uchiyama, et al.: Formation of advanced glycosylation end products and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Res*, 54: 419, 2003.
- 6) 加藤陽二, 他: 第8回国際メイラード反応研究会 2004年12月24日.
- 7) 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, 日本透析医学会, 2004.
- 8) Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, et al.: Cardiac risk factors and use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 37; 484, 2001.
- 9) Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, et al.: Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 2597, 1997.
- 10) Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al.: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 218, 2000.
- 11) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 32; S112, 1998.
- 12) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al.: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Kidney Int*, 54; 561, 1998. (Erratum in *Kidney Int*, 54; 1417, 1998.)
- 13) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*, 339; 799, 1998.
- 14) Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA: Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int*, 25; 633, 1984.
- 15) London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al.: Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 17; 1713, 2002.
- 16) Mitchell GF, Izzo JL, Lacourciere Y, et al.: Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*, 105; 2955, 2002.
- 17) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al.: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99; 2434, 1999.
- 18) Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al.: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*, 103; 987, 2001.
- 19) Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al.: Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA*, 287; 1548, 2002.