

コエンザイム Q の臨床

大和田滋 野口 淳

帝京大学医学部第4内科

key words : コエンザイム Q, 慢性腎不全, 筋肉エネルギー代謝, 抗酸化能

要 旨

維持透析患者の予後を左右する病態に心血管系の合併症がある。心筋・骨格筋エネルギー代謝維持にミトコンドリアにおける ATP 産生が重要な役割を担っている。保存期を含めた腎不全患者では潜在的にもその代謝異常が存在している。この成因の一部に CoQ やカルニチンの欠乏が推定されている。カルニチン補給により一部では筋肉エネルギー代謝の改善が認められているが、CoQ の効果に関しては明らかにされていない。また、CoQ は呼吸鎖に関わるだけでなく、細胞内全体に広く分布し、その還元型はビタミン E などの抗酸化系物質と共同して生体全体の抗酸化系ネットワークを形成しており、酸化ストレスに対する防御系として機能している。腎不全患者の CoQ の改善、合併症予防や生命予後に対する影響など、CoQ の効果を多数例で長期間調査した報告はなく今後の検討が必要である。

はじめに

コエンザイム Q (CoQ) はミトコンドリア内膜の電子伝達系 (呼吸鎖) に必須の電子伝達因子であり、わが国では 1974 年に虚血性心疾患、高血圧やリウマチ性心疾患等に基づく軽度および中等度のうっ血性心不全改善薬として認可されている。最近、その存在がミトコンドリア外にも広がり、生体内の抗酸化系物質の一つとして機能していることが明らかとなり、ビタ

ミン C および E, グルタチオンなどの低分子抗酸化物質や抗酸化酵素などとの相互作用が注目されている。

また、近年の健康志向の高まりに呼応して内因性のアンチエイジング物質として健康補助食品の認可を受けており汎用されつつある。しかし、腎不全患者におけるその功罪に関しては十分に検証されていない。本稿ではこれまでに報告された論文を紹介し、透析を含めた腎不全における有用性検討の一助になれば幸いである。

1 基礎的事項

CoQ が電子伝達系 (呼吸鎖) における電子伝達体として機能していることは現在では明らかであるが、1957 年 Crane ら¹⁾によりウシ心筋ミトコンドリアの脂質画分から単離された CoQ の詳細な機能が認識されるまでは相当の時間を必要とした。生体は電子伝達系における電子の流れの過程で生じる自由エネルギーを ATP としてとらえ利用している。この機構は酸化的リン酸化反応とよばれ、生体内の ATP 産生のほとんどはこの機構で生成される。

このように CoQ は生体のエネルギー産生に必須の物質であり、わが国においては 1970 年代に心筋エネルギー代謝改善薬として心不全に臨床使用されてきた。また、CoQ の還元型に抗酸化作用があることは現在では広く認識されているが、端緒は後述する Takayanagi ら²⁾および Marubayashi ら^{3,4)}の報告と考えられてい

る。さらに、本稿のテーマである腎疾患における CoQ の抗酸化作用に着目した研究として Aoyagi ら⁵⁾の報告が 1987 年にはなされている。

1) CoQ の由来

CoQ の生合成はコレステロール合成と同様、メバロン酸を経由して合成される。すなわち、アセチル CoA とアセトアセチル CoA から HMG-CoA synthase により 3-ヒドロキシル-3-メチルグルタリル CoA (HMG-CoA) が生成し、さらに HMG-CoA reductase によりメバロン酸が生じる。HMG-CoA reductase はコレステロール合成の律速酵素であり、最終生成物であるコレステロール自身により負のフィードバック調節を受けている。つまりヒトでは食物から摂取するコレステロール量が多いときにはその生合成は活性化されない。また、メバロン酸からコレステロール合成の中間体としてのゲラニルピロリン酸を経由して CoQ が生成する。

最近、高脂血症治療に HMG-CoA reductase 阻害薬が汎用されている。これにより CoQ の生合成が阻害され減少することが危惧されているが CoQ 補充の必要性に関しては確立していない(後述)。また、CoQ は植物および動物種によりそのイソプレノイド側鎖長に違いがあり、ヒトではほとんどが CoQ₁₀ で、ラットでは CoQ₉ と CoQ₁₀ が存在し種差が認められる。

2) 生体内分布

CoQ のヒト血中濃度に関しては、多くの報告例からまとめた岡本ら⁶⁾の総説によると、健常成人で血清および血漿とも平均 0.8 μg/ml 程度であり加齢による変化は認められない。また、還元型 (CoQ₁₀H₂) と酸化型 (CoQ₁₀) の比率も 85~95% と相当部分が還元型として存在している。

Kalén ら⁷⁾は生後 1~3 日の新生児から 81 歳までのヒト組織における CoQ₁₀ 濃度の分布と加齢による変化を剖検例で検討した。膵臓と副腎では生後 2 年までが最高値を示し以後加齢とともに減少していた。肺と脾臓では顕著な差は認められなかったが、肝臓では 2 歳以降一定濃度を維持、腎臓では 20 歳代で最高値を示し 80 歳代では 30% 程度減少していた。心臓は他臓器よりやや多く 20 歳代で最高値を示し、80 歳代では約 50% 減少していたと報告している。しかし、骨格筋については記載がなく不明である。その後の Åberg

ら⁸⁾の報告でも CoQ₁₀ は心筋に最も多く存在し、腎および肝臓が心筋の約 50% で骨格筋は 30 ないし 40% と報告している。

以上のことから CoQ が筋エネルギー代謝に重要な役割を演じていることは明らかであり、腎不全患者における意義が推察される。

3) 生理的意義

ミトコンドリア呼吸鎖における必須因子として ATP 産生に関わっていることから生体のエネルギー代謝に重要な役割を果たしていることは明らかである。特に心臓に高濃度に存在することから、わが国では心筋代謝改善薬として心不全に保険適応されている。当初 CoQ はミトコンドリアから抽出されたことから研究の中心は ATP 産生に重きが置かれていたが、分析法の進歩によりミトコンドリア以外の細胞画分にも還元型 CoQ として存在していることが明らかとなり、脂溶性の抗酸化物質として生体の酸化防御システムの構成分子として作用している。

Takayanagi ら²⁾および Marubayashi ら^{3,4)}の報告では、ウシ心筋のミトコンドリア画分を ADP と鉄で酸化した時の脂質過酸化や、ラット肝の虚血・再灌流障害モデルでのミトコンドリア機能および脂質過酸化物増加と還元型 CoQ に負の相関関係が見出されたことから CoQ の抗酸化分子としての意義が認められた。この際、投与された CoQ₁₀ (酸化型) は肝で代謝され還元型 CoQ₁₀ に変換され抗酸化作用を示した。腎疾患に関しては Aoyagi ら⁵⁾の報告が最初である。ラットの単離肝細胞を用いた実験系で、uremic toxin の一つである methylguanidine (MG) はクレアチニンから活性酸素種により産生され、CoQ₁₀ には MG 産生抑制効果があることが示された。以上から CoQ は ATP 産生と抗酸化作用を併せ持つことが明らかとなった。

さらに、Stocker ら⁹⁾はヒト血漿中の LDL と多核白血球の混合溶液を PMA で刺激し活性酸素による LDL 酸化を観察した結果、還元型 CoQ₁₀ は lycopene, β-carotene やビタミン E よりも LDL 酸化を強く抑制することをみいだした。Yamamoto ら¹⁰⁾は銅イオンを用い LDL を酸化し、還元型 CoQ が存在している間は酸化物は観察されず、消失後はビタミン E が存在しているにもかかわらず酸化を抑制できなかったことを報告している。これらの結果からは還元型 CoQ

はビタミン E とリンクした脂質酸化連鎖反応を抑制できることを意味している。

4) 食品中の CoQ₁₀ 濃度

慢性腎不全患者では様々な程度の食事制限が治療の一環として行われており、エネルギー代謝や抗酸化能を考慮した食事指導と実施は実際上困難である。食品中の CoQ₁₀ 濃度に関しては、日本¹¹⁾とデンマーク¹²⁾での報告が参考になると考えられるため要旨を紹介する。

食品中の CoQ は CoQ₁₀ が主で CoQ₉ は微量しか存在しない。日本およびデンマークの食材中の CoQ 濃度はほぼ同じであり地域差を認めない。食材別では魚肉類に多く含まれ、野菜、果物や穀類にはきわめて少量で 0~数% である。栄養価の良い鶏卵では魚肉類より少ないが 10~20% 程度含まれている。肉類では牛肉が鶏肉・豚肉の 2 倍程度多く含有しているが、豚の心臓には 5 から 10 倍含まれている。また、調理方法での差はほとんど認められないが、煮るほうが揚げるよりは損失が少ないと報告している（最大限 14~32%）。デンマーク人の平均 1 日摂取量としては 3~5 mg であり、この摂取量で血中濃度は平均値の 0.8 μg/ml を維持できるので、サプリメントとして摂取されている量は食事からの摂取に比べかなり多く、至適摂取量は不明である。

5) 経口投与時における吸収と半減期

食物やサプリメントとして外来性に投与した CoQ の腸管からの吸収や異化・排泄などに関しては十分な検討成績は得られていないが、Tomono ら¹³⁾は健康成人を対照としてラベルした CoQ₁₀ 100 mg を食後に経口投与、T_{max} は 6.5 ± 1.5 時間で半減期は 33 ± 5 時間であった。また、24 時間後に再上昇が認められたことから、腸管から吸収後肝臓に分布し、VLDL などの脂質画分に分布し血中に再度出現するとしている。これまでの報告例から CoQ₁₀ 補給の投与量は 100~200 mg/日で、投与期間も数カ月から年余にわたっているが、投与前に比べ投与後は速やかに血中 CoQ 濃度は上昇し、2~5 倍の値を示している。また、長期間の投与でも目立った副作用は認められていない。

6) HMG 阻害薬の基礎と臨床報告

CoQ の生合成経路はコレステロール生合成と共通

する部分があることは先にも述べたが、高脂血症治療薬の HMG-CoA 阻害薬（スタチン）が CoQ 生成を抑制するかに関心がもたれ、基礎および臨床で検討が行われた。

Folkers ら^{14, 15)}のグループはラットおよびヒトでロバスタチンの CoQ への影響を検討した。ラットにロバスタチンを 4 週間経口投与し、血液、心臓および肝臓中の CoQ₉ と CoQ₁₀ 濃度を測定した結果、血中では CoQ₉ と CoQ₁₀ 濃度の両者は有意な低下、心臓では CoQ₁₀ 濃度のみ低下、そして肝臓では CoQ₉ 濃度のみ低下が認められた。CoQ₁₀ 補給で血液および肝臓中のそれは著増していた。ヒトでは、ロバスタチンを投与した様々な程度の心不全患者 5 例の血中 CoQ₁₀ 濃度、心機能などが CoQ₁₀ 補給前後で検討された。詳細は論文を参照されたいが、概ね良好の結果が得られている。そこで、高脂血症患者にロバスタチン 40 mg/日を 29 日間経口投与後、引き続いて CoQ₁₀ 200 mg/日を追加（約 1 週間）さらにロバスタチンを中止し CoQ₁₀ のみにして（5 日間）比較検討した結果、ロバスタチン投与で血中 CoQ₁₀ 濃度と心機能は有意に低下、CoQ₁₀ の併用でこれらは正常化、CoQ₁₀ のみでさらに改善を示した。これらの観察結果からスタチン投与にさいし CoQ の補給は必要であるとしている。

また、Mortensen ら¹⁶⁾は 45 例の高脂血症患者をロバスタチン投与群（20~80 mg/日、n=22）とプラバスタチン投与群（10~40 mg/日、n=23）の 2 群にわけ 18 週間観察した結果、両群とも試験開始時に比較し血清 CoQ₁₀ 濃度は 20~30% 減少したとことから、長期間投与するスタチン使用時には、一部は CoQ 減少によると考えられる肝障害やミオパチーなどの副作用発現に留意すべきとしている。一方、Palomäki ら¹⁷⁾はロバスタチン（60 mg/日）による LDL 酸化が CoQ₁₀（180 mg/日）の補給で防御可能かを厳密な二重盲検、擬似薬調整下クロスオーバー試験を 18 週間行った。ロバスタチン投与で LDL 中の還元型 CoQ 濃度は減少し CoQ₁₀ 投与で著増したが、LDL 酸化と酸化生成物である dien には変化が認められなかったことから、CoQ₁₀ 補給に関しては結論を下げないと報告している。

2 保存期慢性腎不全および透析患者における検討

1) 心機能に対する効果

これまでの腎不全患者における CoQ の報告をまと

めると、二つの方向性が示されている。CoQ の発見経緯から心不全患者を対象にした臨床研究が 1970～1980 年代にかけて多くなされた。とりわけ血液透析患者において心血管合併症の管理は現在と同様重要な課題であった。当時の報告例はわが国の臨床研究のみで検索した限りでは欧米ではみあたらない。1974 年森井¹⁸⁾の関西ノイキノン研究会報告によると、2 例の血液症例に CoQ₁₀ を 1 日 60 mg 経口投与し心胸比の改善傾向を認めた経験例が紹介されているが、何れも 2 カ月程度の治療期間で長期の観察が必要と述べられている。

その後、金子ら¹⁹⁾、荒井ら²⁰⁾により心エコーおよび色素希釈法を用いた心機能評価が行われた。金子らは、維持血液透析患者 22 名を 2 群に分け、11 名に CoQ₁₀ 30 mg/日を 3 カ月間経口投与、非投与対照患者 11 名について心エコーを用い心機能を比較し、高心拍出状態の改善と心筋肥大の抑制効果を認めたと報告している。金子らの検討では、維持血液透析および保存期腎不全患者それぞれ 10 例と 7 例に CoQ₁₀ 90 mg/日を 3 カ月間経口投与し、心係数の変動を観察し、心機能の維持改善に有用であったとしている。

このように初期の臨床研究では心機能を指標に心筋代謝への CoQ の効果を中心に論じており、もう一方の酸化ストレスに対する解釈は当時ではなされていなかった。多くの透析施設で CoQ₁₀ は使用されていたのではと考えられるが、それ以降まとまった報告はみあたらない。

2) 酸化ストレスに対する効果

その後前述したように CoQ の抗酸化作用が示されて以降、1990 年代後半から現在までに保存期腎不全および透析患者における各種酸化ストレスマーカーの一因子として病態における役割が論ぜられているが、結論的には CoQ による心血管合併症の抑制効果や死亡率の減少を示す明確な根拠は得られていない。

Triolo ら²¹⁾によると、48 名の HD 患者 (CHD)、9 例の保存期腎不全患者 (CRF) と 40 例の健常人の血清 CoQ₁₀ 濃度は CHD および CRF 患者群で有意に低値で、ビタミン E は CRF 群で有意に減少していた。CHD 群では CoQ 濃度とビタミン E および中性脂肪との間に正の相関関係が認められた。また、酸化ストレスマーカーとしての conjugated dien 濃度も CHD

群で有意に高値であった。さらに血液透析前後での CoQ₁₀ の変動はなく、腎不全患者の血清 CoQ₁₀ 濃度の減少の原因として、摂取量の低下、内因性の生合成の低下やさらに腎不全における酸化ストレス増大に伴う消費が考えられるとしている。

Lippa ら²²⁾も 25 例の HD 患者、10 例の保存期腎不全患者および 10 例の健常人の血漿 CoQ₁₀、ビタミン E、conjugated dien と中性脂肪を測定した結果、保存期および HD 患者では CoQ₁₀ 濃度は健常人より有意に低く、dien は有意に高値を示していた。また、ビタミン E および中性脂肪は HD 患者で有意に高く、中性脂肪に対する CoQ₁₀ の比率も著明な低値を示していた。さらに、HD による CoQ₁₀ の変動はなく酸化ストレスによる影響が示唆されたと述べている。

McDonnell ら²³⁾は HD、CAPD 患者、IDDM、NIDDM 患者および高脂血症患者の血漿中還元型ユビキノン濃度 (総コレステロールで補正) を測定し、HD、CAPD および IDDM 患者では低値であり、酸化ストレスの影響と抗酸化物質の再生障害によることを示唆した。

その後さらに Lippa ら²⁴⁾は症例を増やして検討した。16 例の CRF 患者、46 例の HD 患者と 95 例の健常人の CoQ₁₀ 濃度を LDL および VLDL コレステロールの総和の比率として測定した結果、CRF、HD 両者で有意な低値を示した。補正ビタミン E 濃度は CRF 患者で有意な低値であったが、HD 患者と健常人では差は認めなかった。CRF 患者ではクレアチニン値と CoQ 濃度には負の相関が認められたが、HD 患者では相関は無かった。ビタミン E 濃度と CoQ 濃度には健常人、HD+CRF 患者群夫々に有意な正の相関関係が認められた。CoQ の変動要因として、摂取量、生合成と分解のバランスなどの変化を指摘している。また、ビタミン E は CRF 患者で有意な低値を示している一方 HD 群では健常人と比べ有意差は無かった。しかし、CoQ にはビタミン E の再生を促す作用があり、腎不全患者では脂質過酸化が起きやすいことを想定している。

Gazdíkova ら²⁵⁾は 55 名の軽度から重症の保存期腎不全患者の CoQ₁₀、 α -tocopherol (Toc)、 β -carotene (CAR) および脂質過酸化の指標として malondialdehyde (MDA) 濃度を測定した結果、MDA は軽症腎不全から上昇していたが重症度との相関はなく、CoQ は軽症腎不全から低下し重症度との間に相関をみいだ

せなかった。β-CAR は腎機能低下に従って悪化した。α-Toc 濃度は腎機能低下に従い上昇した。これらの事実から腎不全の進行に酸化ストレスが早期から関わり、抗酸化物質間のインバランスの制御が重要であるとしている。

以上、腎不全の進行や透析における動脈硬化の促進など病態解析が主体であり CoQ 補給による介入結果についてはまとまった成績はまだない。

中澤ら²⁶⁾は9例のHD患者にCoQ₁₀ 200mg+ビタミンE 400 IU を6カ月間経口投与し、還元型CoQ濃度、CoQ酸化率、酸化LDL、MDA、GPx、Pentosidine、CML濃度の変化を観察した。基準値以下であった血清CoQ濃度の上昇と、酸化率の改善を認めたがほかのパラメーターの有意な変化は認められなかったと報告した。以上の報告からも多数例・長期間の観察結果がなければ結論は出せないであろう。

3) サプリメントへの期待

以下、CoQ以外のサプリメントによるわれわれの成績を紹介し、今後これらの物質をどのように応用するかの一助になれば幸いである。

ミトコンドリアの機能維持にCoQは重要な役割を果たしている。呼吸差におけるATP産生においてフリーラジカルの生成も同時に起こり、これらを消去する機構が備わっている。CoQもその一員でほかの抗酸化系物質と共同して細胞を保護している。先にも述べたようにエネルギー産生と抗酸化機能は一体の関係があり、腎不全においても様々な因子の欠乏や機能異常がエネルギー産生障害に関与している。透析患者における心筋エネルギー代謝異常に関する報告は枚挙に暇がないが、サプリメントにより心筋の状態が改善するかは興味のあるところである。

カルニチンはミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化に必須の因子である。透析を含めた腎不全患者では血中カルニチンの減少があり心筋を含め筋肉ATP産生障害の一因となっている。荻本ら²⁷⁾は11名の腹膜透析(CAPD)患者にカルニチン500mg/日を12週間経口投与し、磁気共鳴スペクトロスコピーを用い、心筋内エネルギー状態(クレアチンリン酸、ATPなどのシグナル)を計測した。患者群ではPcr/β-ATP比は健常成人(8名)に比べ有意な低値を示したが、カルニチン投与は非投与患者に比べエネルギー状態の

改善を認めたが健常人レベルまでは回復しなかった。また、左室心筋重量指標(LVMI; g/m²)は、有意差はないが減少している症例も認められ、長期間の観察を必要としている。

まとめ

CoQは呼吸鎖にリンクしてATP産生に寄与しているが、同時にミトコンドリアのみでなくほかの細胞画分に広く分布し、ビタミンEなどの抗酸化系物質と共同して酸化ストレス防御に働いている。腎不全患者の血中CoQ濃度の減少あるいは還元比率の低下は明らかで、補給により血中濃度の上昇は観察されるが、動脈硬化の予防、心機能や運動能力の改善あるいは心筋梗塞・脳梗塞発症の予防など患者のoutcomeにどれ程寄与するかは今後長期間の観察が必要である。また、カルニチン、クレアチンやその前駆物質であるグアニジン酢酸などのエネルギー産生関連物質や、水溶性・脂溶性の抗酸化物質などとの共同効果も検討されるべきと考える。最後にCoQ関連酵素欠損によるCoQ欠乏(ミトコンドリア脳筋症を呈す)の兄弟例にCoQの長期間投与がある程度の症状改善を認めたとの事例がLancetに報告²⁸⁾されているので是非一読されたい。

文 献

- 1) Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, et al.: Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochem Biophys Acta*, 25; 220-221, 1957.
- 2) Takayanagi R, Takeshige K and Minakami S: NADH- and NADPH- dependent lipid peroxidation in bovine heart submitochondrial particles. *Biochem J*, 192; 853-860, 1980.
- 3) Marubayashi S, Dohi K, Ezaki H, et al.: Preservation of ischemic rat liver mitochondrial functions and liver viability with CoQ₁₀. *Surgery*, 91; 631-637, 1982.
- 4) Marubayashi S, Dohi K, Yamada K, et al.: Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs, α-tocopherol and glutathione in rat liver after hepatic and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q₁₀. *Biochem Biophys Acta*, 797; 1-9, 1984.
- 5) Aoyagi K, Nagase S, Narita M, et al.: Role of reactive oxygen on methylguanidine synthesis in isolated rat hepatocyte. *Kidney Int*, 32(Suppl 22); S 229-S 233, 1987.
- 6) 岡本正志, Kettawan A, 高橋隆幸, 他: (4) ユビキノンの薬理作用と臨床応用—ユビキノンの生体内変動と培養心筋細胞への拍動増強作用—。ビタミン, 75; 283-290, 2001.

- 7) Kalén A, Appelkvist E-L and Dallner G: Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids*, 24; 579-584, 1989.
- 8) Åberg F, Appelkvist E-L, Daller G, et al.: Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Arch Biochem Biophys*, 295; 230-234, 1992.
- 9) Stocker R, Bowry VW and Frei B: Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than dose α -tocopherol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88; 1646-1650, 1991.
- 10) Yamamoto Y, Kawamura M, Tatsuno K, et al.: Oxidative Damage and Repair; edited. by Davis KJA, Pergamon Press, New York, pp. 287-291, 1991.
- 11) Kamei M, Fujita T, Kanbe T, et al.: The distribution and content of ubiquinone in foods. *Intenat J Vit Nutr Res*, 56; 57-63, 1986.
- 12) Weber C, Bysted A and Holmer G: The coenzyme Q₁₀ content of the average Danish diet. *Internat J Vit Nutr Res*, 67; 123-129, 1997.
- 13) Tomono Y, Hasegawa J, Seki T, et al.: Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q₁₀ in man. *Int J Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 24; 536-541, 1986.
- 14) Willis RA, Folkers K, Tucker JL, et al.: Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87; 8928-8930, 1990.
- 15) Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al.: Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87; 8931-8934, 1990.
- 16) Mortensen SA, Leth A, Agner E, et al.: Dose-related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mole Aspect Med*, 18 (suppl); S 137-S 144, 1997.
- 17) Palomäki A, Malminiemi K, Solakivi T, et al.: Ubiquinone supplementation during lovastatin on LDL oxidation ex vivo. *J Lipid Res*, 39; 1430-1437, 1998.
- 18) 森井浩世: ノイキノン使用経験 甲状腺機能亢進症患者, 血液透析中の腎不全患者について. 大阪市大医・内科会議報告書, pp. 37-45, 1974.
- 19) 金子 仁, 加藤正和, 緒方行男, 他: 慢性透析患者の心機能, 形態変化に及ぼす (Coenzyme Q₁₀ (Neuquinon®)) の効果—心エコー法による評価—. *臨床と研究*, 61; 2678-2684, 1984.
- 20) 荒井龍彦, 飯田 恵, 大内徳行, 他: 透析患者の心機能—特に Coenzyme Q₁₀ (Ubidecarenon) の心拍出量への影響—. *腎と透析*, 19; 667-673, 1985.
- 21) Triolo L, Lippa S, Oradei M, et al.: Serum Coenzyme Q₁₀ in Uremic Patients on Chronic Hemodialysis. *Nephron*, 66; 153-156, 1994.
- 22) Lippa S, Colacicco L, Callà C, et al.: Coenzyme Q₁₀ Levels, Plasma Lipids and Peroxidation Extent in Renal Failure and Hemodialytic Patients. *Molec Aspects Med*, 15(suppl); S 213-S 219, 1994.
- 23) McDonnell MG and Archbold GPR: Plasma ubiquinol/cholesterol ratios in patients with hyperlipidemia, those with diabetes mellitus and in patients requiring dialysis. *Clinica Chimica Acta*, 253; 117-126, 1996.
- 24) Lippa S, Colacicco L, Bondanini F, et al.: Plasma level of coenzyme Q₁₀, vitamin E and lipids in uremic patients on conservative therapy and hemodialysis treatment: possible biochemical and clinical implications. *Clinica Chimica Acta*, 292; 81-91, 2000.
- 25) Gazdíkóvá K, Gvozdjáková A, Kucharská J, et al.: Oxidative Stress and Plasma Concentration of Coenzyme Q₁₀, α -Tocopherol, and β -Carotene in Patients with a Mild to Moderate Decrease of Kidney Function. *Nephron*, 88; 285, 2001.
- 26) 中澤了一, 本橋和子, 東 仲宣: 慢性透析例における血清 CoQ₁₀ 濃度の低下と CoQ₁₀ 補充. *透析会誌*, 36(suppl 第 48 回日本透析医学会学術集会・総会特別号); 846, 2003.
- 27) Ogimoto G, Sakurada T, Imamura K, et al.: Alteration of energy production by the heart in CRF patients undergoing peritoneal dialysis. *Molecular Cellular Biochem*, 244; 135-138, 2003.
- 28) Rötig A, Appelkvist E-L, Geromel V, et al.: Quinon-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q₁₀ deficiency. *Lancet*, 356; 391-395, 2000.