

透析膜生体適合性評価における HPLC による 血清ネオプテリン測定の有用性

——ビタミン E 固相化改質セルロース膜における基礎的・臨床的評価——

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

中 辻 史 好, 米 田 龍 生, 影 林 頼 明
大 園 誠 一 郎, 平 尾 佳 彦

奈良県立医科大学附属病院透析部

吉 田 克 法

SERUM NEOPTERIN AS THE MARKER FOR BIOCOMPATIBILITY IN HEMODIALYSIS : EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF VITAMIN E COATED CELLULOSE DIALYZER BY SERUM NEOPTERIN

FUMIYOSHI NAKATSUJI, TATSUO YONEDA, YORIAKI KAGEBAYASHI
SEIICHIRO OZONO and YOSHIHIKO HIRAO

Department of Urology, Nara Medical University

KATSUNORI YOSHIDA

Division of Dialysis Unit, Nara Medical University

Received April 2, 1999

Abstract : Exposure of blood to hemodialysis membranes results in numerous phenomena or complications in hemodialysis (HD) patients, and these complications influence the quality of life (QOL) in HD patients. Vitamin E coated cellulose dialyzer (E-membrane) is developed to act as scavenger for reactive oxygen species which cause complications in HD patients.

Neopterin (NEOP) is the metabolites derived from guanosine triphosphate. Recently it was shown that production and release of NEOP is induced in monocyte and macrophages by cytokines such as interferon gamma (IFN- γ). And it is surmised to be as a reactive marker of biocompatibility of dialysis membrane in hemodialyzed patients.

In this study, we evaluated the usefulness of serum NEOP as a marker for biocompatibility of dialyzer by the use of E-membrane and control membrane in experimental and clinical study. In experimental study in using dogs, extracorporeal circulation with E-membrane and control membrane, the serial levels of serum NEOP in dogs using E-membrane were lower than those of control membrane about the ratio of serum NEOP. In clinical study, during extracorporeal ultrafiltration methods (ECUM), the levels of serum NEOP in patients using E-membranes were lower than those in patients using control membranes. In long time evaluation of biocompatibility of there two membranes, the ratio

of increasing of serum NEOP using control membranes was higher than that using E-membranes.

By evaluation of serum NEOP for biocompatibility of membrane in dialysis, our observation showed that serum NEOP is useful as a marker of biocompatibility in hemodialysis membrane. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 174~182, 1999)

Key words : Neopterin, Hemodialysis, Vitamin-E coated dialyzer, Biocompatibility

結 言

慢性腎不全に対する透析療法の進歩と普及により、現在では透析患者の平均余命は著しく延長されたが、長期透析に伴う種々の合併症が問題となってきた。これらの合併症を克服し、末期腎不全透析患者の Quality of life を改善することが、現在の透析療法の目的である。透析機器については、uremic toxins の除去を目的とする機器としての性能は飛躍的に発展したが、人工腎臓としての生体適合性に関して未だ問題が残されている。透析療法における生体適合性について、1977年に Craddock¹⁾ が透析開始後 20~30 分の一過性の白血球減少は透析膜による補体活性化に起因することを報告して以来、

透析膜による生体適合性が研究され、現在では種々の合併症の発症にはこの生体適合性の問題が深く関与していると言われており、さらに、炎症性サイトカインである IL-1, TNF- α , IL-6 などの産生も透析療法に起因することが確認されている²⁾。これら生体適合性の指標として、これらサイトカインや補体価としての CH₅₀,あるいは C3 a, C4 a などがあるが、臨床においては未だ一般的に用いられるには至っていない。

ネオプテリン(6-D-erythro-trihydroxypropylpterine: NEOP)は Guanosine triphosphate より誘導された小分子量物質(M. W. 253)で、生体内においては病原菌、種々の抗原あるいは透析膜などをはじめとする異物反応により活性化された T リンパ球より分泌される γ -

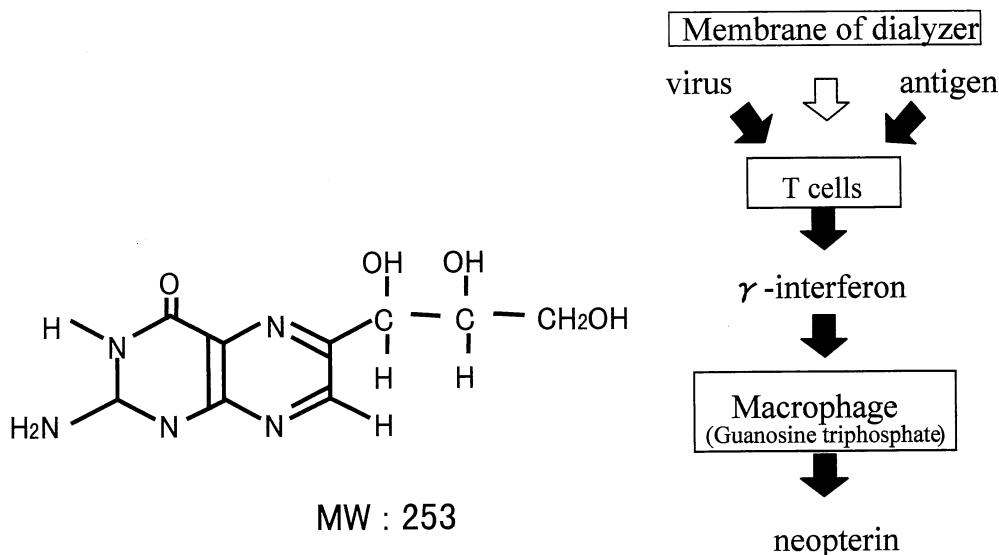


Fig. 1. Structure and secretion of neopterin

インターフェロン(γ -IFN)の影響によりマクロファージより産生される(Fig. 1). ネオプテリンは細胞性免疫の指標として自己免疫疾患の病態評価や悪性腫瘍における効果判定および予後評価あるいは腎移植後の拒絶反応発現の指標として評価されている.

今回、我々は従来RIA法で測定されていた血清NEOPを高速液体クロマトグラフィーを用いて測定し、さらにイヌならびに透析患者の体外循環における透析膜の生体適合性について、生体適合性を高める目的で新たに開発されたビタミンE固定化改質セルロース膜(E膜)とコントロール膜(C膜)を用いて、生体適合性の指標としての血清NEOP測定の有用性について検討した.

対象および方法

I. ネオプテリン測定法

NEOPの測定法は、NEOP自体が励起波を当てることにより蛍光を発することを利用し、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。HPLCの構成はプレカラム(GS-2209 μ m, 昭和電工, 東京)とメインカラム(CAPCELL PACK C 18 AG 120, 資性堂, 東京)の2種のカラム(測定温度 30 $^{\circ}$ C)と高圧ポンプ(CCPF 東洋ソー

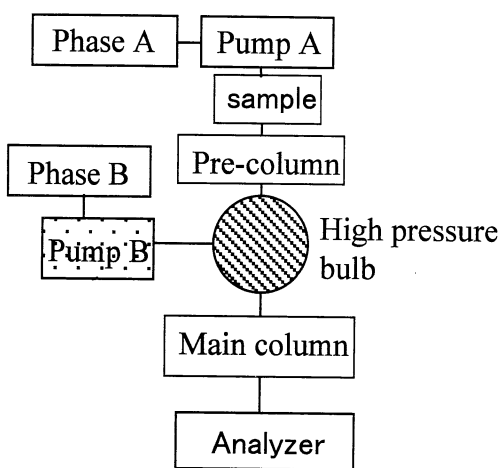
ダ, 東京) 2 台を用いて、流量 0.7 ml/min で検体を流した。励起波長は 353 nm, 蛍光波長は 438 nm で蛍光測定器(FS-8000 東洋ソーダ, 東京)を用いて測定した。試薬は移動相 A(リン酸 1 カリウム 0.5 g/l, リン酸 2 カリウム 0.6 g/l, エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウム 0.2 g/l), 移動相 B(リン酸 1 カリウム 2.45 g/l, リン酸 2 カリウム 0.35 g/l, エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウム 0.2 g/l, メタノール 1.0 ml/l)および洗浄液として 30% アセトニトリルを使用した。

検体は除蛋白処理カートリッジ(ミニセント-10 東洋ソーダ, 東京)を用いて濾過した血清 200 μ l を生体サンプルとして用いた。標準サンプルとして用いた NEOP(片山化学, 大阪)のピークは retention time 11.7 分に認められ、生体サンプルのピークの retention time と一致し、さらに各濃度における標準曲線も妥当性があり、HPLCを用いた血清 NEOP 濃度は測定可能と判断した(Fig. 2.)。

II. 実験的検討

1) イヌを用いた体外循環による生体適合性の検討

血液と透析膜との直接的な接触による反応を検討するために、イヌ体外循環モデルを用いて E 膜と C 膜の接触



Excitation wave length: 353nm

Emission wave length: 438nm

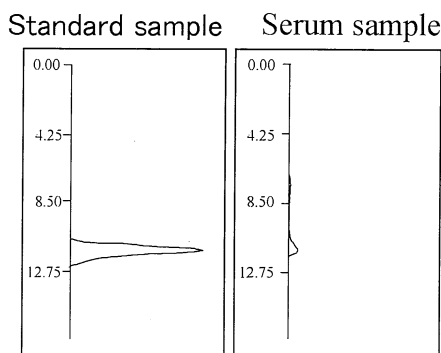


Fig. 2. Method of measure of neopterin by HPLC

による生体反応を血清 NEOP 値から検討した。使用したイヌは体重 10~12 kg の雄性ビーグル犬 4 匹で、各群 2 匹とし、体外循環前は絶食とした。体外循環回路は体外循環量を極力少なくするために小児用血液回路を切断短縮して使用した。また使用した E 膜および C 膜も膜面積の少ない 0.6 m² のモジュールを作製して用いた。血液回路および透析膜は EOG 滅菌の上で使用した。ブラッド・アクセスとして頸静脈にダブルルーメン・カテーテルを挿入し、体外循環血流量は 80 ml/min とした。血液回路のプライミングはヘパリン加生理食塩水 1 L を使用し、また抗凝固剤としてヘパリン(500 単位/時間)を投与した。体外循環時間は 120 分とし、採血時期は体外循環開始前、30 分、60 分、90 分および 120 分(終了時)で採血した。

尚、イヌの使用に関しては、「実験動物の飼育及び保管などに関する基準(総理府告示第 6 号, 1980)」に準じて動物実験を施行した。

III. 臨床的検討

1) ECUM(extracorporeal ultrafiltration method: 限外濾過法)における E 膜および C 膜による検討

NEOP は小分子量物質のために、透析により血中より透析液中に拡散することから、透析前後の透析膜による生体反応の評価は困難である。そこで、透析後半に体外循環は継続しつつ透析液を用いない ECUM を 30 分間施行する症例を対象とし、透析膜のみに依存する生体適合性の変化を評価した。すなわち、同一維持透析患者において、まず C 膜を使用して、ECUM 開始時-ECUM 終了時の血清 NEOP 値の変化を測定し対照とした。後日、E 膜を用いて、同様に ECUM 開始時-ECUM 終了時の血清 NEOP 値を測定し両群間の変化を比較した。透析膜素材以外の要素である膜面積ならびに体外循環器材に関しては C 膜および E 膜とも にすべて同じ規格のものを 用いた。

対象症例は慢性糸球体腎炎を原疾患とする維持透析患者 7 例(男性 2 例, 女性 5 例), 年齢は 44 歳より 70 歳(平

均 57.4±9.0 歳)であった。透析歴は 2 カ月より 223 カ月, 平均は 71.1±98.5 カ月であった(Table 1)。

2) 長期 E 膜使用における生体適合性の検討

長期にわたる E 膜もしくは C 膜の生体適合性については、それぞれの透析膜を 3 カ月使用した後に生体適合性について血清 NEOP 値により比較検討した。対象は E 膜使用群 46 例(男性 23 例, 女性 23 例), 年齢は 41 歳より 82 歳(平均 64.2±11.1 歳)で、透析歴は 1 カ月より 170 カ月(平均 47.1±34.5 カ月)であった。一方、C 膜使用群は 46 例(男性 28 例, 女性 18 例), 年齢は 36 歳より 80 歳(平均 61.2±10.8 歳), 透析歴は 2 カ月より 216 カ月(平均 53.8±36.5 カ月)であった(Table 2)。両群症例の採血は透析開始直前に施行した。

尚、C 膜より E 膜への変更に関しては、E 膜は臨床的に使用されている透析膜であることに加え、この研究の目的および検体採取に関して informed consent の上、同意の得られた症例についてのみこの研究を実施した。

結 果

実験的検討

1) イヌにおける E 膜と C 膜の体外循環中の血清 NEOP 値および変化率

体外循環前、体外循環開始 30 分、60 分、90 分、120 分のイヌ血清 NEOP 値の平均は E 膜で 348.5 ng/ml, 380.0 ng/ml, 421.3 ng/ml, 346.5 ng/ml, 315.2 ng/ml で、また C 膜は 454.6 ng/ml, 679.6 ng/ml, 655.1 ng/ml, 607.6 ng/ml, 596.0 ng/ml であった。体外循環開始時の血清 NEOP 値を基準(100%)として、各群の血清 NEOP 値の経時的な変化率を検討してみると、体外循環開始 30 分、60 分、120 分の E 膜の変化率は 109%, 118%, 99%, 92% で、また C 膜の変化率は 148%, 143%, 134%, 131% であった。このイヌによる検討は、各群 2 匹であり統計的に有意ではないが、全経過を通じて E 膜群は C 膜群に比較して低値を示した(Table 3)。

臨床的検討

Table 1. Characteristics of patients in ECUM

	No.	Age	Duration of HD
Male	2	66.5±10.6	2.5±2.1
Female	5	53.8±6.1	98.6±106
	7	57.4±9.0	71.1±98.5

ECUM: extracorporeal ultrafiltration method

Table 2. Characteristics of patients in using of E membrane and control membrane during 3 months

	SEX	No.	Age	Duration of HD
E-membrane	Male	22	66.5±11.3	49.7±40.2
	Female	23	61.9±11.0	44.5±29.3
Control-membrane	Male	28	59.8±11.8	53.6±41.6
	Female	18	63.4±9.3	54.1±28.9

Table 3. Serial changes of serum neopterin concentration and its ratio to the start concentration during extracorporeal circulation with E-membrane and control-membrane in dogs

	No of dog	Serum neopterin (pg/ml)				
		Start	30 min	60 min	90 min	120 min
E-membrane	2	348.5 (100)	380.0 (109)	421.3 (118)	346.5 (99)	315.2 (92)
Control-membrane	2	454.6 (100)	679.6 (148)	655.1 (143)	607.6 (134)	596.1 (131)

(%): ratio to the start concentration of neopterin

Table 4. Concentration of serum neopterin at start/end of ECUM and ratio of change in serum neopterin

	Serum neopterin (ng/ml)		Ratio (%)
	Start of ECUM	End of ECUM	
E-membrane	45.8±19.9	51.8±25.8	109.3±14.3*
Control-membrane	43.9±26.0	54.4±36.0	122.6±18.5*

*: <0.05

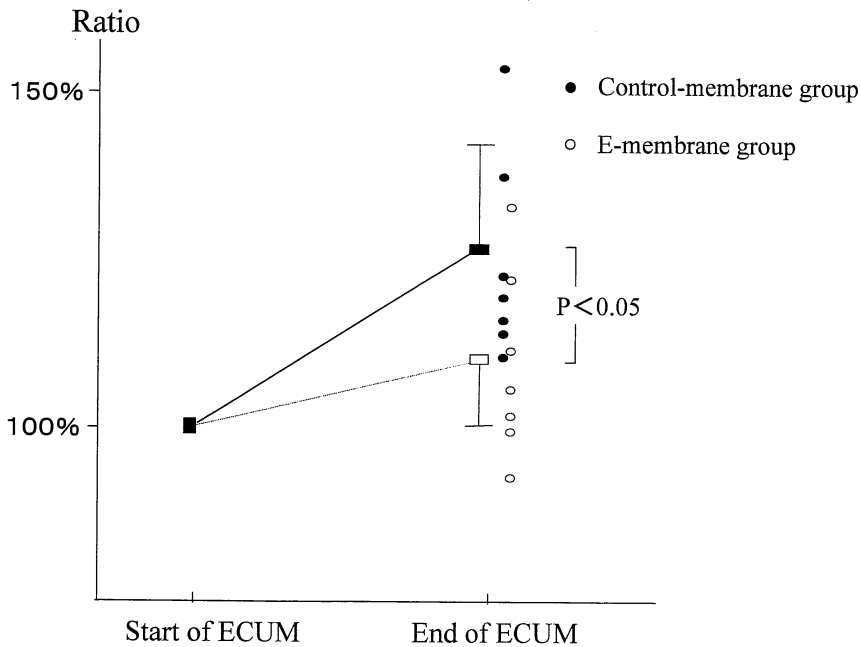


Fig. 3. Change of ratio in serum neopterin at start/end of ECUM

Table 5. Concentration of serum neopterin at start and 3 months later with using E-membrane and Control-membrane and ratio of change in serum neopterin

	Serum neopterin (ng/ml)		Ratio (%)
	At start	3 months	
E-membrane	57.8±21.1	53.3±19.17	94.4±23.4*
Control-membrane	60.6±29.6	60.5±24.8	107.7±34.8*

*: <0.05

1) ECUM 中における E 膜および C 膜使用による血清 NEOP 値の変化

ECUM 中における ECUM 開始直前の両群の血清 NEOP 値は、E 膜群 7 例の平均が 45.8 ng/ml で、C 膜群同一症例 7 例の平均が 43.9 ng/ml であり、また ECUM 終了時では E 膜群の平均が 51.8 ng/ml で C 膜群の平均が 54.4 ng/ml であった (Table 4)。個々の症例について、ECUM 開始時の血清 NEOP 前値を基準 (100%) として ECUM 終了時の血清 NEOP 値の変化率についてみると、E 膜群の平均は 109.3% であり、C 膜群の平均は 122.6% と、E 膜使用症例では C 膜使用症例に比較して有意に低い値を示した ($p < 0.05$) (Fig. 3.)。

2) 長期 E 膜および C 膜使用による血清 NEOP 値の変化

E 膜および C 膜を 3 カ月使用して血液透析を施行した両群の血清 NEOP 値は、E 膜群では使用前平均値 57.8 ng/ml から 3 カ月後には 53.3 ng/ml となり、また C 膜群は使用前平均値 60.6 ng/ml から 3 カ月目には 60.5 ng/ml と、C 膜群で低下は認められなかったが、E 膜群で低下傾向がみられた。また、使用開始時血清 NEOP 値を基準 (100%) とした 3 カ月目の血清 NEOP 値を比較するとその変化率は、E 膜群で 64.4%、C 膜群で 107.7% と E 膜群が低下を示していた ($p < 0.05$) (Table 5)。

考 察

末期腎不全に対する透析療法の発達と普及、さらに透析に関わる周辺医工学の発展は、患者の余命の延長に大きく貢献してきた。本邦における 1997 年度末の慢性透析患者数は 175,988 名で、1997 年 1 年間で新規透析導入患者は 29,283 名と年々増加傾向にあるが、慢性透析患者の死亡数は 1997 年 1 年間で 14,962 名で、これも増加傾向にある。慢性透析患者の死亡原因に関しては、原疾患以外にも長期透析ともなる種々の合併症と深い関連性が

あり、その合併症の低減が長期透析患者の予後と患者の QOL を決定する最も重要な因子となっている。

一般的に、透析患者にみられる合併症は、導入期に認められる不均衡症候群およびそれに伴う持続性低血圧、透析時あるいは透析直後に認められる発熱等があり、透析導入期の透析困難症の増悪因子となっている。一方、長期透析に伴う合併症は、二次性上皮小体機能亢進症をはじめとした腎性骨異常症、免疫不全、腎性貧血、循環器障害、異所性石灰化をともなる動脈硬化、透析アミロイドーシスなどが挙げられる。

以前より、透析療法に伴う合併症の発現に体外循環による人工素材との生体適合性について、関連性が報告されており³⁾、透析導入時に時折みとめられるアナフィラキシー様の急激な血圧低下等の症状は、好酸球の增多、単球・リンパ球の刺激あるいは酵素系の急激な活性化によって引き起こされるものとされている^{4,5)}。最近、これら導入期の合併症および長期透析による合併症の発現に関して、活性酸素との関わりが指摘されている⁶⁾。臨床的には生体における活性酸素と関連性のない疾患は皆無であると言われているが、末期腎不全においては種々の尿毒性物質が認められ、特に末期腎不全患者に認められるメチルグアニジンはクレアチニンの前駆体として活性酸素により産生されるとされている⁷⁾。この原因として透析患者においては、透析膜との接触刺激による活性酸素が発生することにより種々の合併症を引き起こすと考えられている。

長期透析患者の特徴的な疾患である腎性アミロイドーシスは、現在解決できていない透析患者の最も重要な合併症の一つであるが、この発生に関する主は原因に advanced glycation end products (AGEs) があげられている⁸⁾。この AGEs は糖尿病患者に特徴的に出現されるとされているが、糖尿病と維持透析患者にみられる腎性アミロイドーシスとの関連性が認められず、この AGEs は腎機能不全状態において発生することが報告され⁹⁾、

機序として前述の透析膜との接触における活性酸素の影響が示唆されている¹⁰⁾。

今回、透析膜の生体適合性の評価において、ビタミン E コーティング透析膜(E 膜)を用いて C 膜と比較したが、E 膜は透析における活性酸素の産生を抑制し、前述した活性酸素による動脈硬化をはじめとした合併症を予防するために開発された透析膜であり¹¹⁾、ビタミン E 自体が活性酸素のスキャベンジャーおよび脂質酸化抑制作用を有している¹²⁾。また、E 膜の生体適合性に関して、樋口ら¹³⁾は酸化 LDL および myeloperoxidase(MPO)の変化より E 膜の生体適合性の有用性を報告しており、E 膜は活性酸素発現抑制により種々の合併症を予防できる可能性がある¹⁴⁾。

一方、合併症の発現機序は、前述の酵素補体系の活性化に伴い発生した物質、あるいは透析膜をとおして逆拡散してきた物質によりリンパ球・単球を刺激して分泌された様々なサイトカインと、導入期、維持期の透析に伴う合併症との関連性が報告されており¹⁵⁾、腎性アミロイドーシスとして維持透析患者に認められる手根症候群あるいは破壊性関節症においては、IL-1、IL-6、TNF γ による刺激が血清アミロイドの発現を増強させていることが報告されている¹⁶⁾。したがって、これらサイトカインの変動を検討することにより透析患者特有の合併症の発現を予測することが可能と思われるが、これらサイトカインの測定は測定方法および測定に要する時間等を考慮すると一般的とは言えない。

今回、透析膜の生体適合性の評価として用いたネオプテリン(NEOP)は T リンパ球より産生された γ -IFN に刺激され、分泌される物質である。内因性のサイトカインである γ -IFN は種々の疾患において病原体の侵襲あるいは外因性病因によって生体内では上昇が認められる。 γ -IFN の上昇は、これら外因性因子により単球、マクロファージあるいは T リンパ球の刺激により分泌されるが、活性化された γ -IFN により NEOP はマクロファージより分泌されることとなる。NEOP 自体の機能については明らかにされていないが、現時点では γ -IFN を中心としたサイトカインが誘導されるような病態においての指標としてその有用性が評価され、悪性腫瘍の診断とその予後に関するマーカーとしての応用¹⁷⁾、重篤な感染症診断¹⁸⁾、臓器移植等における拒絶反応診断を含めた免疫抑制療法の指標¹⁹⁾ 等において臨床的検討がなされている。

今回の検討で、血清 NEOP の透析性を避ける目的で、透析後半の 30 分で ECUM に変更し、ECUM 開始時と ECUM 終了時の血清 NEOP 値の変化として検討したが、

ECUM 中の測定は純粋な膜接触のみの変化ではないにしろ血清中の NEOP の逸脱は無視できるものであり、膜自体のみによる反応として判断した。その結果、ECUM 30 分施行中における C 膜の血清 NEOP 値の変化率は 122.6 % で、一方 E 膜による変化率は 109.3 % と C 膜の変化率が E 膜より高値を示していたことにより、一般的な 4 時間透析における膜接触による反応では C 膜の変化率はさらに高値を示すことが推測され、透析中においては E 膜の生体適合性が C 膜に比較して良好であることが示唆された。

長期の E 膜使用における生体適合性の評価について、Galli ら²⁰⁾ は血漿グルタチオンの変動より生体適合性を総合的に判断し、有効であったと報告しているが、長期の観察についての他の報告はほとんど認められない。今回、我々も 3 カ月目で評価したが、E 膜群では使用前 NEOP 値 57.8 ng/ml から 3 カ月後には 53.3 ng/ml と低下を示し、開始時よりの平均変化率は 94.4 % であったが、一方、C 膜群は使用前 NEOP 値 60.6 ng/ml から 3 カ月目には 60.5 ng/ml で、平均変化率は 107.7 % と低下傾向はみられず、血清 NEOP 値より判断する E 膜の生体適合性についての有効性が示唆されたが、更に長期の評価について検討する必要があると考える。

イヌを用いての血清 NEOP 値の測定は、ヒトの血清 NEOP 値に比較して低値を示す報告²¹⁾ がみられるが、今回 HPLC にて測定したイヌの血清 NEOP は 290 pg/ml より 890 ng/ml と低値ではあったが、十分測定可能であり、イヌによる透析膜の生体適合性を実験的に検討した。イヌを使用した透析膜を通した体外循環においては、純粋な透析膜と血液の接触のみの生体適合性が評価できたと判断されたが、体外循環開始時の血清 NEOP 値に対する変化率に関して、E 膜群は 30 分後と 60 分後に軽度の上昇は認められたものの、90 分以後は低下が認められた。一方、C 膜群の変化率は 30 分後よりの全経過を通じて上昇が認められた。このイヌによる検討では各群 2 匹ずつであり、統計学的には有意な差は認めなかったが、ヒトにおける ECUM 時と同時にイヌを用いた膜の検討においても E 膜の生体適合性が示唆された。

以上より、透析膜における生体適合性評価としての血清 NEOP 測定の有用性は確認できたが、生体適合性の最終評価は合併症出現の減少および予後の改善であり、この点に関しては更に長期の検討が必要である。

結 論

- 1) 維持透析患者の透析膜に対する生体適合性について、ビタミン E 固定改質セルロース膜(E 膜)のコントロ

ール膜(E膜)を用いて、血清ネオプテリン(NEOP)測定の有用性を実験的および臨牀的に検討した。

- 2) イヌを用いた両膜による体外循環中の血清 NEOP 変化率の測定は、各群 2 匹であったが、E 膜使用群が C 膜使用群に比較して低下を示した。
- 3) 両膜を使用した Extracorporeal ultrafiltration method(ECUM)中の血清 NEOP 値の変化率は E 膜使用群が C 膜使用群に比較して低値を示した。
- 4) 両膜を使用した長期透析(3 カ月)後の血清 NEOP 値は、E 膜使用群が C 膜使用群に比較して低値を示し、また変化率も低値を示した。
- 5) 以上より、E 膜は C 膜に比較して生体適合性の点から有用であることが確認され、血清 NEOP は維持透析患者における生体適合性評価の指標として有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Craddock, P. R., Fehr, J., Dalmasso, A. P., Brigham, K. L. and Jacob, H. S. : Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J. Clin. Invest.* **59**: 879-888, 1977.
- 2) Canivet, E., Lavaud, S., Wong, T., Guenounou, M., Willemin, J. C., Potron, G. and Chanard, J. : Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor- α levels during hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* **23**: 41-46, 1994.
- 3) 秋澤忠男, 高橋恵子 : 生体適合性の考え方と変遷. *腎と透析* **45**: 8-11, 1998.
- 4) Salem, M., Ivanovich, P. T., Ing, T. S. and Daugirdas, J. T. : Adverse effects of dialyzers manifesting during the dialysis session. *Nephrol. Dial. Transplant.* **9** (Suppl. 2) : 127-137, 1994.
- 5) Krieter, D. H., Grude, M., Lemke, H. D., Fink, E., Bönner, G., Schölkens, B. A., Schulz, E. and Müller, G. A. : Anaphylactoid reactions during hemodialysis in sheep are ACE inhibitor dose-dependent and mediated by bradykinin. *Kidney Int.* **53**: 1026-1035, 1998.
- 6) 吉川敏一 : フリーラジカルと疾患. 吉川敏一監修 : フリーラジカルの医学. 1997, 108-110, 診断と治療社, 東京
- 7) Nagase, S., Aoyagi, K., Hirayama, A., Gotoh, M., Ueda, A., Tomida, C., Kikuchi, H., Takemura, K. and Koyama, A. : Decreased serum antioxidant activity of hemodialysis patients demonstrated by methylguanidine synthesis and microsomal lipid peroxidation. *Nephron.* **74**: 555-560, 1996.
- 8) Niwa, T., Katsuzaki, T., Miyazaki, S., Momoi, T., Akiba, T., Miyazaki, T., Nokura, K., Hayase, F., Tatemichi, N. and Takei, Y. : Amyloid β 2-microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.* **51**: 187-194, 1997.
- 9) Miyata, T., Wada, Y., Cai, Z., Iida, Y., Horie, K., Yasuda, Y., Maeda, K., Kurokawa, K. and van Ypersele de Strihou C : Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int.* **51**: 1170-1181, 1997.
- 10) 樋口智恵子, 佐中 孜, 安藤 稔, 篠部道隆, 松沢史, 庭山 淳, 小俣正子, 小俣百世, 二瓶 宏, 杉野信博, 中沢速和 : 透析患者における活性酸素仮説のその後の展開. *人工臓器* **26**: 835-839, 1997.
- 11) 内藤秀宗, 吾妻真幸, 橋本幸枝, 堀川聖三郎, 宮崎哲夫, 長坂 肇, 藤森 明 : 表面改質再生セルロース膜ダイアライザーの臨床評価. *基礎の臨床* **28**: 589-595, 1994.
- 12) Kumar, C. T., Reddy, V. K., Prasad, M., Thyagaraju, K. and Reddanna, P. : Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidant stress. *Mol. Cell. Biochem.* **111**: 109-115, 1992.
- 13) 樋口千恵子, 石森 勇, ニツ山和也, 金子岩和, 佐中 孜, 二瓶 宏, 内山秀樹, 島村京子, 木村順治 : ビタミン E 固定化ダイアライザー(CL-ES 15)の生体適合性の検討. *腎と透析* **38**(別冊ハイパフォーマンスメンブレン'95) : 125-128, 1995.
- 14) 猿橋 誠, 渡辺秀樹, 佐々木正富 : ビタミン E 改質セルロース膜の生体適合性評価. *人工臓器* **24**: 631-636, 1995.
- 15) 山上征二, 杉村一誠 : 透析とサイトカイン, 接着分子, 増殖因子. *医学のあゆみ* **167**: 23-26, 1993.
- 16) 加藤政雄, 倉橋さおり, 堀 秀生, 榎原未和, 杉浦美宏, 川口和紀, 新 典雄, 宮本晃子, 三浦信彦,

- 大橋 篤, 村上和隆, 長谷川 寛, 鹿野昌彦, 川島 司郎: IL-6 および血清アミロイド A(SAA)による透析膜の生体適合性の評価. 腎と透析 45: 153-157, 1998.
- 17) 浅野友彦, 中島史雄, 小田島邦男, 辻 明, 早川正道, 中村 宏: 尿路性器悪性腫瘍における尿中ネオプテリン値の検討. 日泌尿会誌. 88: 53-58, 1997.
- 18) Gisslén M, Chiodi F, Fuchs D, Norkrans G, Svennerholm B, Wachter H, and Hagberg L: Markers of immune stimulation in the cerebrospinal fluid during HIV infection: a longitudinal study. Scand. J. Infect. Dis. 26: 523-533, 1994.
- 19) Königsrainer, A., Tilg, H., Reibnegger, G., Steurer, W., Schmid, Th., Wachter H, and Margreiter R.: Pancreatic juice neopterin excretion-reliable marker of pancreas allograft rejection. Transplant. Proc. 24: 907-908, 1992.
- 20) Galli, F., Rovidati, S., Chiarantini, L., Campus, G., Canestrari, F. and Buoncrisiani, U.: Bio-reactivity and biocompatibility of a vitamin E-modified multilayer hemodialysis filter. Kidney Int. 54: 580-589, 1998.
- 21) Duch, D. S., Bowers, S. W., Woolf, J. H. and Nichol, ChA.: Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. Life Sciences 35: 1895-1901, 1984.