

# 透析膜が維持透析患者の血清脂質プロフィールに与える影響

田中 寛 西川 治\* 湯川 進\*\*  
吉本 充 西出 巖\*

Effects of hemodialysis membrane on serum lipid profile of maintenance hemodialysis patients

Hiroshi TANAKA, Osamu NISHIKAWA\*, Susumu YUKAWA\*\*,  
Mitsuru YOSHIMOTO, and Iwao NISHIDE\*

Department of Urology, Ohno Memorial Hospital, Osaka,

\* Department of Internal Medicine, Nishide Hospital, Kaizuka,

\*\* The 3rd Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Atherosclerosis and lipid abnormalities are still insuperable complications for maintenance hemodialysis patients. We observed the serum lipid profile of 27 maintenance hemodialysis patients (M : F ; 20 : 7, age ;  $54.9 \pm 6.2$  y. o., hemodialysis duration ;  $10.8 \pm 4.9$  years, body weight ;  $53.6 \pm 4.4$  kg) using a low flux cellulose membrane, cellulose ( $1.5 \text{ m}^2$ ), a vitamin-E-modified dialysis membrane, CL-15E (CL-15E  $1.5 \text{ m}^2$ , Terumo), and polysulfon, PS (PS-1.3UW  $1.3 \text{ m}^2$ , Fresenius) dialyzers. Each membrane dialyzer was used for 3 months. The blood flow rate was 200 ml/min, and hemodialysis time, 4 hours. When the dialyzers were replaced, fasting blood was collected at the beginning of hemodialysis and serum lipid parameters were measured. Seven additional maintenance hemodialysis patients were selected and TC, TG, HDL-C were measured as controls, because their dialyzers (low flux cellulose  $1.5 \text{ m}^2$ ) and hemodialysis conditions were not changed during the study. TC was decreased by PS and there were significant differences between cellulose and PS, and between CL-15E and PS. However, these changes were conducted within the normal range of TC. TG was not significantly changed during the study. HDL-C was decreased by CL-15E and PS as well as TC. There were significant differences in HDL-C between cellulose and CL-15E, and between cellulose and PS. Apo B, Apo B/A-I were decreased by PS and there were significant differences between cellulose and PS, respectively. LP(a) was not changed during the study. RLP-C (cellulose vs. PS, CL-15E vs. PS), VLDL-C (cellulose vs. PS), and LDL-C (cellulose vs. PS, CL-15E vs. PS) were significantly decreased between membranes, respectively. Although the precise mechanism is yet unknown, the uptake of LDL and remnant into receptors of the liver might be improved by PS hemodialysis.

In conclusion, these data suggest that PS decreased the serum levels of the lipid profile in maintenance hemodialysis patients and may be effective in improving their lipid abnormality.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 1-7.

**Key words** : hemodialysis, membrane, lipid

## 緒 言

維持透析患者は健常者だけでなく高血圧患者と比較しても動脈硬化性合併症が多いと Lindner らが報告したのは

1974年であり<sup>1)</sup>, その後も様々な研究がなされ, 必ずしもそうとはいえないという報告や<sup>2)</sup>, 動脈硬化は透析導入以前よりあり, 透析導入によりいっそう悪化するとする報告など<sup>3)</sup>があり, 透析と動脈硬化との因果関係は明らかとは

なっていない。その後、透析膜、透析液、透析方法やその量など透析療法は改善・改良が加えられ約 20 年が経過した頃、Appel<sup>4)</sup>、Attman ら<sup>5)</sup> は腎機能が低下してくると脂質代謝異常が認められ、透析が導入されてもその異常は継続すると報告している。その特徴として中性脂肪(TG)の緩やかな上昇、リポ蛋白(a)[Lp(a)]の上昇、総コレステロール(TC)はほぼ正常であるものの HDL コレステロール(HDL-C)の低下がみられ、TG が上昇している透析患者の頻度は 30~70%とされている。これらの脂質代謝異常と動脈硬化の進行が透析患者の死因の上位を占める動脈硬化性疾患の主因と考えられている<sup>6,7)</sup>。その対策としては食事療法、薬物療法などいろいろと試みられているが十分とはいえない。また 1992 年に Dumler ら<sup>8)</sup> が high flux 透析膜を用いている透析患者は通常のセルロース膜を用いている透析患者と比較して有意に TG や TC が低下し high flux 透析膜により脂質プロフィールが改善すると報告した。その後、high flux 透析膜の脂質代謝異常あるいは血清脂質プロフィールに与える影響が検討されてきたが、透析膜の種類は多く、食生活、人種<sup>9)</sup>、腎不全<sup>4,5,10)</sup> やその合併症に対する治療も少なからず関与しているためか、透析膜と脂質についての明確な結論は得られていない<sup>11-14)</sup>。今回、low flux セルロース膜、ビタミン E による表面改質再生セルロース膜、ならびに polysulfon 膜の 3 種類の透析膜を用いた血液透析によって脂質プロフィールがどのような影響を受けるか、あるいは改善されるかを検討した。

## 対 象

low-flux セルロース膜ダイアライザー(膜面積 1.5 m<sup>2</sup>)を用いて 3 カ月以上血液透析を受けている安定期維持透析患者のうち年齢が 55±10 歳、透析歴が 5 年以上の条件を満たす 27 例(男子 20 例、女子 7 例、年齢 54.9±6.2 歳、透析歴 10.8±4.9 年、体重 53.6±4.4 kg)を対象とした。なお、原疾患が糖尿病性腎症である症例、肝機能障害を合併している症例、合併症や原疾患の治療目的でステロイドを投与されている症例、および抗高脂血症薬を投与されている症例は対象から除外した。また、全観察期間中 low flux セルロース膜ダイアライザー(膜面積 1.5 m<sup>2</sup>)を変更せず、血液透析を行う目的で上記と同じ条件で選んだ 7 例の維持透析患者(男子 3 例、女子 4 例、年齢 47.7±5.1 歳、透析歴 12.6±3.4 年)をコントロール群とした。研究に先立ち対象患者に本研究の目的と安全性を十分に説明し同意を得た。

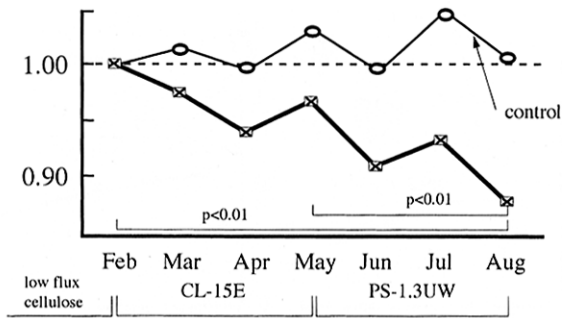
## 方 法

対象が low flux セルロース膜ダイアライザーを用いて 3 カ月以上、血液透析を受けていたその治療期間をセルロース期とした。対象のダイアライザーを CL-15E(ビタミン E による表面改質再生セルロース膜, low flux 1.5 m<sup>2</sup>, テルモ)に変更し 3 カ月間血液透析を行い、さらに PS-1.3 UW(polysulfon 膜, 膜面積 1.3 m<sup>2</sup>, Fresenius)に変更して同様に 3 カ月間血液透析を行い、血清脂質プロフィールの変化を観察した。各治療期間をそれぞれ CL-15E 期, PS 期とした。TC, TG, HDL-C は CL-15E 期の初回透析日の空腹時で血液透析の開始時に採血し、以後 PS 期の終了後まで 1 カ月に 1 回、計 7 回測定した。なお、測定には酵素法を用いた。この 3 項目に関してはコントロールとして観察期間中ダイアライザーを変更せず、low flux セルロース膜ダイアライザー(膜面積 1.5 m<sup>2</sup>)で透析を行い、同様に測定し季節やその他の影響による変動を確認した。また各セルロース期, CL-15E 期, polysulfon 期が終了したその次の透析時、すなわちダイアライザーの変更時に同様に採血し以下の測定を行った。レシチン-コレステロール アシルトランスフェラーゼ(LCAT)は酵素法、アポ蛋白、リポ蛋白(a)[Lp(a)]は免疫比濁法、レムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C)は免疫吸着法を用いた。リポ蛋白の分離ならびにリポ蛋白中脂質の測定は超遠心分離法<sup>15)</sup>により各画分を採取した後、COBAS-FARA 遠心方式自動分析装置(酵素法, F. Hoffmann-La Roche 社, Rotkreuz, スイス)を用いて行った。リポ蛋白リパーゼ(LPL)に関しては全例で測定できなかったが、60 U/kg のヘパリンナトリウムを経静脈的に投与しその 10 分後に採血し、その量を EIA 法で測定した。なお、当院における各測定値の正常値あるいは正常範囲を結果とともに示す。

透析条件としては血流量 200 ml/分、透析時間 4 時間、透析液流量 500 ml/分、透析液はキングリー AF-2P(扶桑薬品工業、大阪)とした。抗凝固剤としてのヘパリンの投与方法は透析開始時に 1,000 単位を動脈側回路より投与し、その後 575 単位/時で同様に投与した。なお、残血の程度により多少の増減を行った。測定値は mean±SD で表し、統計学的処理には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

## 結 果

low flux セルロース膜、ビタミン E による表面改質再生セルロース膜、および polysulfon 膜のダイアライザーを



**Fig. 1. Changes in the ratio of serum total cholesterol, TC, which was divided by the initial value of TC.**

Longitudinal line shows the ratio of TC, which was divided by each TC in February. Patients were treated with low flux cellulose membrane dialyzer until February.  $\boxtimes$  shows the ratio of TC of the patients, whose dialyzers were switched from low flux cellulose dialyzers to CL-15E and PS-1.3UW.  $\circ$  shows the ratio of TC of the control.

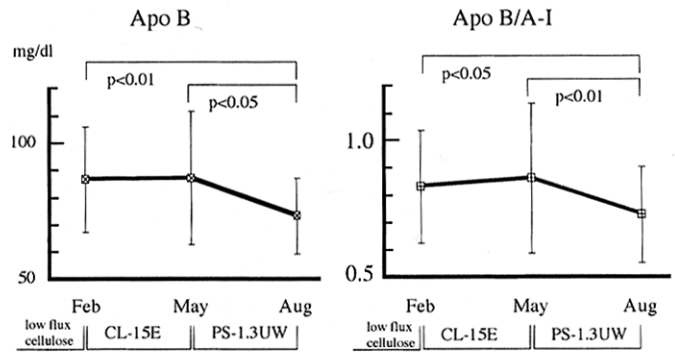
用いて血液透析を行ったときの脂質への影響は各ダイアライザーを3カ月間使用し、次のダイアライザーに変更したときの透析前の値が反映されているので、それぞれの値を各膜期として表現した。

### 1. TC, TG, HDL-C

TCはセルロース期  $174 \pm 32$  mg/dl, CL-15E期  $168 \pm 30$  mg/dl, PS期  $153 \pm 22$  mg/dl と平均値はいずれも正常範囲内(150~219 mg/dl)で推移したが、セルロース期とPS期ならびにCL-15E期とPS期の間(有意の変化( $p < 0.01$ ))がみられ、polysulfon膜が他の2膜より有意にTCを低下させることが示された。一方、コントロールとして観察期間中を通じてlow fluxセルロース膜のダイアライザーを用いて透析した7例のTCは多少の変動がみられただけであった。Fig. 1にはTCの変化をより明瞭に示すため、前値(初回の測定値)でもって各値を除した比の変化を示した。

TGはそれぞれ  $116 \pm 41$  mg/dl, CL-15E期  $129 \pm 50$  mg/dl およびPS期  $105 \pm 41$  mg/dl といずれも有意な変化ではなかった。なお、各平均値はいずれも正常範囲内(50~149 mg/dl)であった。

HDL-Cはセルロース期  $45.9 \pm 13.0$  mg/dl, CL-15E期  $40.7 \pm 11.1$  mg/dl, PS期  $39.7 \pm 9.9$  mg/dl と平均値はいずれも正常範囲内(41~90 mg/dl)で推移したがセルロース期とCL-15E期との間( $p < 0.05$ )、セルロース期とPS期との間( $p < 0.01$ )に有意の変化がみられた。なお、CL-15E期とPS期の間には差はみられなかった。



**Fig. 2. Changes in Apoprotein B, Apo B and Apoprotein B/Apo B/A-I, Apo B/A-I**

コントロール群のTG, HDL-CはTCと同様注目すべき変動はみられなかった。

### 2. LCAT

LCATはセルロース期  $281 \pm 76$  nmol/ml/hr, CL-15E期  $253 \pm 66$  nmol/ml/hr, およびPS期  $229 \pm 59$  nmol/ml/hr と変化し、セルロース期とPS期の間( $p < 0.01$ )に有意の変化がみられたが、各平均値は正常範囲内の変化(235~550 nmol/ml/hr)であった。

### 3. アポ蛋白

アポ蛋白のうちApo BはFig. 2に示すようにセルロース期  $87 \pm 23$  mg/dl, CL-15E期  $87 \pm 29$  mg/dl, およびPS期  $73 \pm 17$  mg/dl と変化し、セルロース期とPS期の間( $p < 0.01$ )ならびにCL-15E期とPS期の間( $p < 0.05$ )に有意の変化がみられた。しかし、セルロース期とCL-15E期の間には有意な変化はみられなかった。なお、各平均値は正常範囲内の変化(49~132 mg/dl)であった。

Apo B/A-Iも同様に  $0.83 \pm 0.25$ ,  $0.86 \pm 0.32$  および  $0.73 \pm 0.24$  と変化し、セルロース期とPS期の間( $p < 0.05$ )ならびにCL-15E期とPS期の間( $p < 0.01$ )に有意差を認めたが、セルロース期とCL-15E期の間には有意な変化はみられなかった(Fig. 2)。

polysulfon膜が他の2膜に比しApo BならびにApo B/A-Iを有意に低下させることができた。

### 4. 血漿 Lp(a), RLP-C

血漿 Lp(a)は観察期間中いずれも正常値であり、しかも膜による変化はみられなかった。

動脈硬化の危険因子とみられているRLP-CはFig. 3に示すようにいずれも正常範囲内( $< 7.5$  mg/dl)であったが、セルロース期  $5.5 \pm 4.9$  mg/dl, CL-15E期  $5.0 \pm 3.0$  mg/dl からPS期  $2.7 \pm 1.7$  mg/dl と低下し、セルロース期とPS期の間( $p < 0.05$ )、ならびにCL-15E期とPS期の間( $p <$

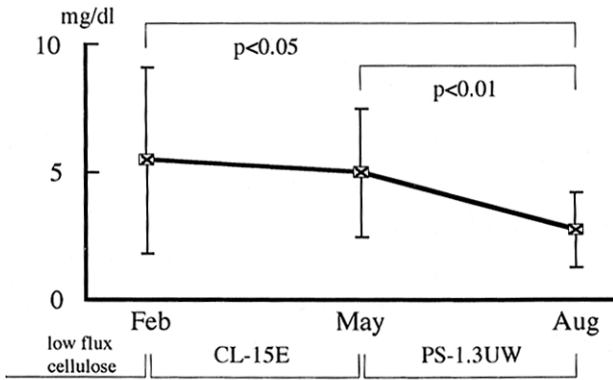


Fig. 3. Changes in RLP-C

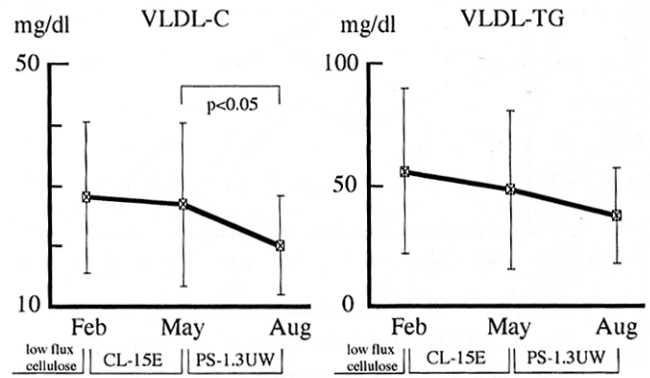


Fig. 4. Changes in VLDL-C and VLDL-TG

0.01)に有意差を認めましたが、セルロース期とCL-15E期の間には有意な変化はみられなかった。polysulfon膜は他の2膜に比し有意にRLP-Cを低下させた。

### 5. リポ蛋白分画

リポ蛋白分画のうちVLDL分画ではFig. 4に示すように、VLDL-Cはセルロース期 $28.0 \pm 17.3$  mg/dl、CL-15E期 $26.9 \pm 17.1$  mg/dl、PS期 $20.1 \pm 10.2$  mg/dlと変化した。ここではCL-15E期とPS期の間( $p < 0.05$ )に有意差を認めた。なお、セルロース期とPS期には有意差を認めなかった。VLDL-TG(正常値0~152 mg/dl)もセルロース期 $55.7 \pm 47.5$  mg/dlからCL-15E期 $48.1 \pm 45.4$  mg/dlへ、さらにPS期 $37.4 \pm 27.6$  mg/dlへと低下したが、有意差は認めなかった。

LDL分画ではFig. 5に示すように、LDL-Cはセルロース期 $107.3 \pm 28.4$  mg/dl、CL-15E期 $104.1 \pm 32.6$  mg/dl、PS期 $92.4 \pm 20.1$  mg/dlと変化した。セルロース期とPS期の間( $p < 0.01$ )ならびにCL-15E期とPS期の間( $p < 0.01$ )に有意差を認めましたが、セルロース期とCL-15E期の間には有意な変化はみられなかった。polysulfon膜は他の2膜に比し有意にLDL-Cを低下させた。なお、各平均値は正常範囲内の変化(55.9~168.7 mg/dl)であった。また、LDL-TGの変化はFig. 5に示すようにそれぞれ $45.9 \pm 17.2$  mg/dl、 $46.7 \pm 19.6$  mg/dl、 $40.4 \pm 16.2$  mg/dlと平均値はいずれも高値であった(正常値8.8~34.8 mg/dl)。なおPS期では低下したものの有意な変化ではなかった。

### 6. LPL

LPLを全観察期間中にわたって測定できたのは7例であり、他の項目と同等の評価はできないが、それぞれ $235 \pm 75$  ng/dl、 $253 \pm 62$  ng/dl、 $206 \pm 18$  ng/dlと平均値は正常範囲内(140~353 ng/dl)であり、PS期でやや低下し

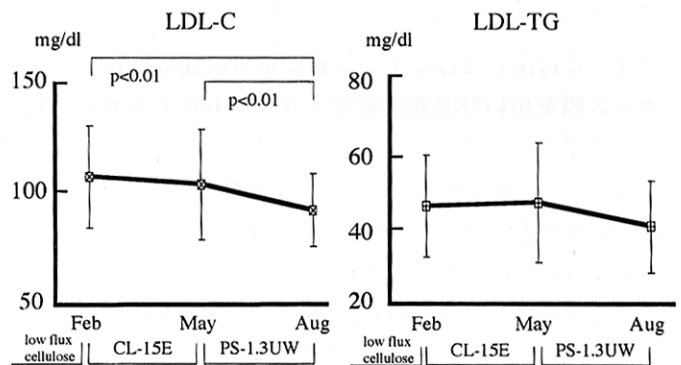


Fig. 5. Changes in LDL-C and LDL-TG

たものの有意な差は認めなかった。

## 考 察

透析患者の血清脂質プロフィールは穏やかな高TG血症、HDL-Cの低下、VLDL-Cは上昇しているがTCは正常<sup>7,16-18</sup>)と報告されている。また、透析患者における脂質代謝異常のメカニズムについては十分に把握されていないが、透析に使用されるヘパリン、lipolytic enzymeの活性低下によるTGの代謝異常<sup>10</sup>、LPLの阻害因子であるアポ蛋白C-IIIの増加<sup>19</sup>、副甲状腺機能亢進症<sup>20</sup>、および透析中に産生されるサイトカインによるLPL活性の阻害<sup>21</sup>などが報告されている。しかしJosephsonら<sup>22</sup>)はKt/Vからみた透析量や栄養状態は透析患者の脂質プロフィールにそれほど影響を与えるものではなく、さらに年齢、透析期間、人種、腎不全の原疾患も影響を与えないと報告している。

透析患者の血清脂質を改善させる方法としてまず食事療法をあげなければならないが、十分な効果が得られないの

が現状である。一方、薬物療法として HMG-CoA 還元酵素阻害剤が投与されており、透析患者の TC を低下させ HDL-C を上昇させるとの報告がみられる<sup>23)</sup>。しかし、同じ脂質代謝改善目的 (TG, LDL, および VLDL の低下や HDL の上昇) で使用される bezafibrate は透析患者には禁忌となっているように、HMG-CoA 還元酵素阻害剤も横紋筋融解症などの副作用を十分に注意しなければならない。その他、ビタミン E の投与により透析患者の脂質代謝異常を改善させる研究がなされているが、現在のところ十分な臨床効果は得られていない<sup>24,25)</sup>。ビタミン E による表面改質再生セルロース膜はセルロース膜表面にビタミン E を固定させ、生体適合性を高めたものでありその有用性が報告されている<sup>26,27)</sup>。本研究で採り上げた脂質プロフィールに関してはビタミン E による表面改質再生セルロース膜を用いた血液透析により low flux セルロース膜での血液透析に比し、血清脂質に有意な変化はみられなかったが、透析患者の質的な脂質代謝異常に対する好影響を及ぼす可能性があり今後の検討が待たれる。

polysulfon 膜についての Josephson らの報告はセルローストリアセテートや polysulfon という high flux 膜の患者群とセルロース膜の患者群および健常者とを比較し、high flux 膜の患者群の TG は健常者と同等となり、TC は 3 群間に差はみられず、HDL-C は健常者が他の 2 群に比し有意に高値であった<sup>22)</sup>。また Seres らは low flux セルロース膜の患者群と polysulfon 膜の患者群を対象に透析中の脂質の変化を比較し、polysulfon 膜は TG を有意に低下させ、HDL-C を有意に上昇させたと報告し<sup>1)</sup>、Blankstijn からも low flux セルロース膜から polysulfon 膜に変更して TG, VLDL-TG, VLDL-C が有意に低下したと報告している<sup>13)</sup>。このように polysulfon 膜は TG リッチリポ蛋白代謝異常の改善に有効であるという結果は polysulfon 膜により TC, Apo B, Apo B/A-I, RLP-C, LDL-C, VLDL-C が有意に低下したという本研究結果とほぼ一致するものである。TC, LDL-C, TG は動脈硬化の危険因子として疫学的調査から明らかとなっており<sup>28,29)</sup>、Apo B/A-I も atherogenic index と考えられている<sup>30)</sup>。また、レムナントリポ蛋白や中間型リポ蛋白 (IDL) が動脈硬化の新しい危険因子として注目されているが<sup>31)</sup>、カイロミクロンや VLDL の一過性の分解産物であるレムナントは正常ではわずかしら認められず、RLP-C が高値になると冠動脈硬化が進行しやすいと考えられている<sup>32)</sup>。

以上より、polysulfon 膜を用いた血液透析により透析患者動脈硬化の危険因子としての脂質プロフィールは改善す

ると考えられる。TG については有意な変化を認めなかったが、本研究の対象となった症例は高 TG 血症と診断できる症例ではなかったためと考えられる。また、HDL-C が有意に低下したことに関しては現時点でその機構については不明で、透析患者における低 HDL-C 血症の臨床的意義を含め今後の検討課題である。

polysulfon 膜は非活性で長期の生体への埋め込みにも使用されている合成 polysulfon を用いた中空糸膜であり、その基本構造は活性層と呼ばれる血液と接する超薄膜とそれを支える支持層で構成されている。polysulfon 膜は尿素、クレアチニンなどの低分子物質から分子量 11,800 の  $\beta_2$  マイクログロブリンに至る中高分子物質の除去に優れている。そのため polysulfon 膜を用いた血液透析が透析患者の血清脂質プロフィールを改善させるメカニズムとして、polysulfon 膜を用いた血液透析により LPL を阻害する物質が除去されて LPL 活性が亢進すると考えられている<sup>33,34)</sup>。また、Dinarello<sup>21)</sup> は Cupurophane 膜を用いた透析によって活性化されたサイトカインが LPL 活性を低下させることで透析患者の脂質代謝異常を説明している。Cupurophane 膜はインターロイキン- $1\beta$ 、インターロイキン-2 レセプター、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などのサイトカインの産生を刺激するが、polysulfon 膜はこれらの因子の産生を刺激せず、免疫反応を活性化しないという Putz ら<sup>35)</sup> の報告や、Cupurophane 膜の使用時には血漿 TNF- $\alpha$  と単球の TNF- $\alpha$  産生が polysulfon 膜のそれに比べてそれぞれ 10 倍、7 倍となるという Chollet-Martin ら<sup>36)</sup> の報告にあるように、polysulfon 膜はサイトカイン産生を活性化しないため LPL 活性が亢進あるいは回復すると考察される。本研究では LPL 活性は正常値であり polysulfon 膜によって変化しなかったが、検討できた症例数は十分でなく、上記の考察に言及できる結果は得られなかった。

次に、Blankstijn ら<sup>13)</sup> の報告と同様に、LPL 活性の改善が今回の脂質改善の原因でないとした場合、polysulfon 膜によって変化した脂質プロフィールを念頭に入れて血清リポ蛋白代謝を考察すると、外因性血清リポ蛋白代謝経路では腸管より吸収されたカイロミクロンは LPL により FFA が遊離され、カイロミクロン レムナントとなる。これは肝のレムナント受容体により取り込まれるが、polysulfon 膜を用いた血液透析では RLP-C が低下したことより、肝での取り込みの増加が考えられる。次に、内因性血清リポ蛋白代謝経路では肝より放出された VLDL は LPL より FFA が遊離され IDL となるが、ここでも VLDL, IDL は有意ではないが polysulfon 膜を用いた血液

透析により低下しており、レムナント受容体を介する代謝亢進が考えられる。LDLは肝のLDL受容体に取り込まれるか、あるいは肝外臓器・末梢組織のLDL受容体に取り込まれるが、本研究ではLDLはpolysulfon膜を用いた血液透析で有意に低下しており、LDL受容体での摂取亢進が示唆される。しかしIDLについてはRLP代謝に関する肝性リパーゼ(HTGL)についての情報はなく、受容体を含めた検討が待たれるところである。

以上のようにpolysulfon膜を用いた血液透析では上述の各受容体レベルでの変化・改善がみられ、各脂質の取り込みが増加したために脂質プロフィールが変化したものと推察できる。しかし、その詳細は不明で今後の検討課題である。

## 結 語

1) 27例の安定期維持透析患者を対象としてlow fluxセルロース膜、ビタミンEによる表面改質再生セルロース膜、polysulfon膜の3種類の透析膜が血清脂質プロフィールに与える影響を検討した。

2) 今回検討した脂質プロフィールではビタミンEによる表面改質再生セルロース膜はlow fluxセルロース膜に比し、HDL-Cは正常範囲ながら有意に低下した。

3) polysulfon膜を用いた血液透析により、ビタミンEによる表面改質再生セルロース膜およびlow fluxセルロース膜での血液透析に比し、TC、Apo B、Apo B/A-I、RLP-C、LDL-Cが有意に低下した。また、ビタミンEによる表面改質再生セルロース膜とはVLDL-Cが、low fluxセルロース膜とはHDL-Cが有意に低下した。

4) polysulfon膜を用いた血液透析は血液透析患者の脂質プロフィールを改善あるいは血清脂質を低下させた。その機序としては受容体レベルでの改善が示唆された。

## 文 献

- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701.
- Burke J Jr, Francos GC, Moore LL, Cho SY, Lasker N. Accelerated atherosclerosis in chronic-dialysis patients—another look. *Nephron* 1978; 21: 181-185.
- Nicholls AJ, Catto GR, Edward N, Engeset J, Macleod M. Accelerated atherosclerosis in long-term dialysis and renal-transplant patients: fact or fiction? *Lancet* 1980; 1: 276-278.
- Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-183.
- Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573-592.
- Ritz E, Deppisch R, Stier E, Hansch G. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 2: 165-172.
- Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19: 625-637.
- Dumler F, Stalla K, Mohini R, Zasuwa G, Levin NW. Clinical experience with short-time hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 49-56.
- Goldberg AP, Harter HR, Patsch W, Schechtman KB, Province M, Weerts C, Kuisk I, McCrate MM, Schonfeld G. Racial differences in plasma high-density lipoproteins in patients receiving hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis in white men. *N Engl J Med* 1983; 308: 1245-1252.
- Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 25: 812-818.
- Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409-1415.
- Docci D, Capponcini C, Mengozzi S, Baldrati L, Neri L, Feletti C. Effects of different dialysis membranes on lipid and lipoprotein serum profiles in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 323-326.
- Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703-1708.
- de Precigout V, Higuere D, Larroumet N, Combe C, Iron A, Blanchetier V, Potaux L, Aparicio M. Improvement in lipid profiles and triglyceride removal in patients on polyamide membrane hemodialysis. *Blood Purif* 1996; 14: 170-176.
- 秦 葭哉, 上野都代子, 荻島景子. 血清リポ蛋白 VLDL, LDL, HDL, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> の 1 回超遠心分離定量法の検討. *臨床病理* 1983; 31: 634-640.
- Nicholls AJ, Cumming AM, Catto GR, Edward N, Engeset J. Lipid relationships in dialysis and renal transplant patients. *Q J Med* 1981; 40: 149-160.
- Rubies-Prat J, Espinel E, Joven J, Ras MR, Pira L. High-density lipoprotein cholesterol subfractions in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 60-65.
- Otsubo Y, Uchida Y, Yasumoto Y, Yamashita W, Arima T. Apo C III is a potent factor on lipid abnormalities in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 375.
- Arnadottir M, Thysell H, Dallongeville J, Fruchart JC,

- Nilsson-Ehle P. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 779-784.
20. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 854-858.
21. Dinarello CA. Cytokines : agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992 ; 41 : 683-694.
22. Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 361-366.
23. Wanner C, Horl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 754-760.
24. Yukawa S, Sonobe M, Tone Y, Yukawa A, Mimura K, Mune M, Maeda T, Nomoto H, Nishide I. Prevention of aortic calcification in patients on hemodialysis by long-term administration of vitamin E. *J Nutrit Sci Vitaminol* 1992 : 187-190.
25. Yukawa S, Hibino A, Maeda T, Mimura K, Yukawa A, Maeda A, Kishino M, Sonobe M, Mune M, Yamada Y, et al. Effect of alpha-tocopherol on in vitro and in vivo metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 3 : 1-3.
26. Fukuzawa K, Ikebata W, Shibata A, Kumadaki I, Sakanaka T, Urano S. Location and dynamics of alpha-tocopherol in model phospholipid membranes with different charges. *Chem Phys Lipids* 1992 ; 63 : 69-75.
27. Buoncristiani U, Galli F, Rovidati S, Albertini MC, Campus G, Canestrari F. Oxidative damage during hemodialysis using a vitamin-E-modified dialysis membrane : a preliminary characterization. *Nephron* 1997 ; 77 : 57-61.
28. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984 ; 251 : 365-374.
29. National Cholesterol Education Program. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 36-69.
30. Lacour B, Rouillet JB, Beyne P, Kreis H, Thevenin M, Druke T. Comparison of several atherogenicity indices by the analysis of serum lipoprotein composition in patients with chronic renal failure with or without haemodialysis, and in renal transplant patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985 ; 23 : 805-810.
31. 多田紀夫. 高レムナント血症. *Lipid* 1992 ; 3 : 360-389.
32. 池脇克則. 冠動脈硬化症における脂質負荷後のリポ蛋白代謝の検討. *動脈硬化* 1990 ; 18 : 887-895.
33. Crawford GA, Mahony JF, Stewart JH. Impaired lipoprotein lipase activation by uraemic and post-transplant sera. *Clin Sci* 1981 ; 60 : 73-80.
34. Murase T, Cattran DC, Rubenstein B, Steiner G. Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1975 ; 24 : 1279-1286.
35. Putz D, Barnas U, Luger A, Mayer G, Woloszczuk W, Graf H. Biocompatibility of high-flux membranes. *Int J Artif Organs* 1992 ; 15 : 456-460.
36. Chollet-Martin S, Stamatakis G, Bailly S, Mery JP, Gougerot-Pocidalo MA. Induction of tumour necrosis factor-alpha during haemodialysis. Influence of the membrane type. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 83 : 329-332.