両腎摘除と androgen 投与の腎性貧血に及ぼす影響

	日	台	英	雄
	福	岡		洋
	村	山	鉄	郎
横浜市立大学医学部泌尿器科教室 (主任: 高井修道教授)	武	田		尚
	小	川	勝	明
	岩	本	晃	明
	白		雲	起
	松	浦	謙	一
横浜市立大学医学部第1内科教室 (主任: 福島孝吉教授)	川	田	征	二
	竹	内	正	気
	浅	野	英	一
帝国臓器薬理研究部	真	仁	田	英
				明

ANDROGEN THERAPY FOR ANEMIA IN ANEPHRIC AND REGULARLY DIALYZED PATIENTS

Hideo Hidai, Hiroshi Fukuoka, Tetsuo Murayama, Takeshi Takeda, Katsuaki Ogawa,
Unki Haku and Kenichi Matsuura

From the Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine
(Director: Prof. S. Takai)

Seiji Kawada and Seiki Takeuchi

From the Department of Medicine, Yokohama City University School of Medicine
(Director: Prof. K. Fukusima)

Eiichi Asano and Hideaki Manita

From the Pharmacology Research Division, Teikokuzoki Inc.

Two cases of bilaterally nephrectomized patients were studied hematologically for serum erythropoiesis stimulating factor (ESF), Hct. value, Hgb. content, reticulocyte count and monthly transfused blood volume, before, during and after administration of testosterone 100–400 mg/wk for 7 months. The patients were also investigated on serum ESF in renal, hepatic and peripheral vein blood which were drawn selectively before bilateral nephrectomy.

No ESF was detected in renal, hepatic and peripheral vein blood, drawn preoperatively. Serum ESF was neither found postoperatively nor during androgen administration. No remarkable improvement of their anemia was noted clinically on androgen administration.

Four cases of regularly dialyzed patients were studied in similar way as control. The control group did not show any significant change in their state of anemia after androgen administration as in anephric group.

はじめに

腎性貧血は腎不全患者に必発するため、鉄剤投与、輸血、透折、腎移植などがこの治療法として行なわれているが積極的でしかも安全な方法はまだ見出されていない。近年、Mirand らは androgen の増血効果に着目し両腎摘除後 androgen 投与によつて腎外性エリスロポエチン産生を促すところを提唱して注目をあつめた⁹⁾。我々は renindependent hypertension の2例の慢性腎不全末期症例に対して両腎摘除を行ない高血圧を是正させたが、この際術前、術後及び androgen 投与後のエリスロポエチン活性、Hct 値、Hgb 値、網状赤血球数、月間輸血量の変動等について若干の検索をこころみ、又両腎摘除を行なつていない長期血液透析患者4例に androgen を投与して対比、若干の知見をえたので報告する。

対象並に方法

横浜市立大学医学部病院人工腎センターにて長期血液透析中の患者の内、透折や食事療法、降圧剤投与などにより血圧が降下しない renin dependent hypertension の16才男子及び39才男子の2症例に対して、これら患者が術前心肺合併症をくりかえして居り低蛋白血症、貧血を伴っていることを考慮し、呼吸器系や循環器系に悪影響を与えず手術侵襲が少なく創傷治癒が良好な上腹部横切開による腹膜外両腎摘除術を考案し施行した(第1表)。

両腎摘除後の経過は良好で血圧は salt-water dependent となつて正常化し、両者共通院透析を行なつて居り部分的社会復帰をとげている。第1例では術後9.5カ月より、第2例では術後2.5カ月より androgen 投与を開始した。2例の術前、術後及び androgen 投与後の血清 Hct 値、Hgb 値、エリスロポエチン活性 erythropoiesis stimulating factor 以下 ESF と省略)、月間輸血量、androgen 投与量は第1図、第2図に示されている。血清 ESF 活性は第1例で術前、術後8カ月、testosterone 100~200mg/wk 1カ月投与後、400mg/wk 2カ月投

与後に又第2例では術前、術後、testosterone 200mg/wk 1カ月投与後、400mg/wk 2カ月投与後に夫々測定されている。

血清 ESF 活性は Fried らの飢餓ラット法により ⁵⁹Fe incorporation % を検体とコントロールの生食水とについて比較する方法で測定された。

又第1例、第2例共に術前セルディンガー法によりレ線テレビ透視下に腎静脈、肝静脈から選択的採血を行なつて測定に供した。この際肝静脈採血を行なつたのは腎外性 ESF 産生臓器として肝が想定されているためである。

一方長期間透析患者中、両腎摘除をうけず、最低9カ月以上透析中で社会復帰をとげ、蛋白40~60gm, Na Cl 3~6 gm, 2,000~2,200cal の食事をとつて比較的安定した状態にあり且つ鉄欠乏がないか又は是正されている4例について4~8カ月に亘り androgen を200~400mg/wk投与し投与前後に於る末梢血の Hct 値、Hgb 値、網状赤血球数、月間輸血量について検討して両腎摘除例と比較した。

結 果

両腎摘除例では2例共に術前採血した腎静脈血、肝静脈血、末梢静脈血のいずれからも ESF 活性は認められなかつた。一方腎静脈血中レニン活性については金子・曾我部法で測定した所、第1例では150ng/ml、第2例では300ng/ml と極めて高値を示した。両腎摘除後及び androgen 投与中の末梢血についても ESF 活性は検出されなかつた。術後の Hct 値、Hgb 値、月間輸血量については第1図、第2図の如くで Hct 値と Hgb 値は我々の人工腎センターでの維持レベルを低く変更したこともあつて低下気味であり月間輸血量も不変であつた。androgen 投与開始後は低いレベルに落ちつくと共に月間輸血量については著しい減少を生じた。androgen 投与を中止すると貧血の程度はみかけ上不変であるが月間

Table-1 patients' summary

patient	Sex	Age	Basic Renal Disease	Mos. on Dialysis	Mos. on Androgen Therapy	Hct Value Before Androgen Therapy
S. O.	Male	16	Chr. Glomerulonephritis	33	7	15.4
A. A.	Male	39	Malignant Hypertension	19	7	20.8
K. I.	Male	29	Chr. Glomerulonephritis	15	4	18.0
Y. Y.	Male	21	Chr. Glomerulonephritis	9	6	18.1
Y. K.	Male	40	Chr. Glomerulonephritis	31	8	16.5
K. N.	Male	28	Chr. Glomerulonephritis	12	3	14.4

Fig. 1 Patient: S.O. 16yrs old male

(Fig. 2 Patient: A.A. 39 yrs old male

Fig. 3. Bilateral Nephrectomy and Androgen Administration

輸血量の増加を来した。両腎摘除術前後及び androgen 投与中、投与後の変化は第3図に示されている。

長期血液透析患者で両腎摘除を受けていない4例では第4図の如く androgen 投与による貧血の改善はみられずむしろ若干悪化の傾向を示している(第4図)。月間輸血量については両腎摘除例とことなり androgen 投与中も減少せず投与中止後も1例で輸血量がふえたものの他では逆に減少している。androgen 投与中の副作用としては6例中2例に痤瘡の悪化を生じた。

考 按

腎性貧血の原因については赤血球寿命短縮、鉄代謝異常、出血傾向、血液透析患者での機械的失血及び溶血などに加えて赤血球産生障害が考えられている⁸⁾。赤血球産生に関与する因子としては ESF 産生低下の他に erythropoiesis inhibiting factor (以下 EIF と略) の出現や ESF-EIF バランスの崩れなどが考えられているがもつとも有力な因子であり又実際に赤血球産生をうながすホルモンとして認められているのは ESF である¹¹⁾。ESF

Fig. 4. Androgen Administration without Bilateral Nephrectomy

は他のホルモンにさきがけて20世紀初頭にすでにその存在が考えられていたが抽出と純品化が困難で ESF 測定法も bioassay が主体であつて ESF 研究発展の障害となつている。正常人での ESF は腎皮質ことに傍糸球体細胞に於て作られていると考えられている。ラットや犬では両腎摘除により高度の貧血を来しエリスロポエチンも証明されなくなるがヒトでは両腎摘除しても貧血は悪化しないでかなりの程度の赤血球産生が行なわれているため腎のみが唯一の産生臓器とは考えられていない。低酸素状態、浮血や貧血によつても ESF は増加するが腎不全性貧血では高度の貧血があつても増加しがたいとされている²¹⁾。

ESF 以外に造血と関連あるホルモンとしては脳下垂体、甲状腺、副腎皮質、睪丸の除去、及び女性ホルモンの大量投与により貧血を来し卵巣の除去及び男性ホルモン投与により増血を生ずる点からこれら臓器ホルモンの関与が考えられている¹⁴⁾。なかでも男性ホルモンは腎性又は腎外性 ESF の産生を促すか又は直接に骨髓の stem cell から生じた ESF responsive cell に働きかけて造血

に関与するとされている^{2),12),20)}.

腎性貧血では鉄や葉酸の欠乏がその原因である場合は少なく、従つてこれら製剤を投与しても反応しない例が多い。大部分は正色素正球性貧血であり、輸血は一時的な効果しかなく頻回の輸血により肝炎、hemosiderosis、腎移植時の感作といった障害を生ずるため輸血量を可及的に少なくする努力が払われている。血液透析時間の延長により貧血改善をみる場合があるものの現在の社会事情では制限があり又社会復帰に対する障害ともなる⁸⁾¹⁹⁾。

ESF 投与は製剤化が困難であり又長期投与効果についても疑問視されている。

Mirand らは androgen の増血効果に着目して腎性貧血に応用し、androgen 投与により腎不全患者更には両腎摘除患者での腎性 ESF 又は腎外性 ESF 産生をうながして貧血が改善されることを提唱、在来積極的治療法のなかつた腎不全患者貧血の治療に光明をもたらすものとして注目をあつめた⁹⁾。

近年腎移植目的或は感染腎や renin dependent hypertension の腎不全例に対して両腎摘除術が行なわれる様になり、この際 ESF 産生臓器と想定されている腎を除去するため両腎摘除術による貧血への悪影響が考えられた。Kominami らは両腎摘除により貧血は悪化し ESF も増加しなかつたと報告しているが一般には Schupak の報告をはじめとして両腎摘除による貧血の増悪はみとめられていない³⁾⁶⁾。西尾は正常者の腎静脈血並に末梢血中の ESF を多血症マウスを用いる方法で測定した所、腎静脈血中からは ESF 活性を見出したものの末梢血中からは検出されなかつたと報告している¹⁶⁾。測定法がことなるので断定しえないが我々の症例で腎静脈血中から ESF 活性を見出せなかつたことは末期腎不全患者での両腎摘除術による貧血への悪影響を否定する一つのうらづけとなるものと思われる。

腎不全例に両腎摘除を androgen 投与又は単に androgen 投与のみを行なつた際、Mirand, Richardson, Shaldon らの例では ESF 活性上昇と貧血の改善を認めている一方、森山、甲野らは否定的な報告を行なつている⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。即ち Mirand らは7例の両腎摘除症例で androgen 投与により4例が ESF の増加を来した点から腎外性 FSF 産生は androgen により促されるとした⁹⁾。DeGowin は1例のみであるが両腎摘除術後 ESF 活性を認めなかつた症例に輸血を行なわず Hct 値の低下を生ぜしめてから androgen を投与した所 ESF 活性を認める様になつたと報告している¹⁾。Shaldon は5例の両腎摘

除例で週3～4回の頻回透析と androgen 投与により Hct 値の上昇を著明に認めたが ESF 活性は5例中2例にのみ認められたので腎性貧血改善には透析して EIF を体外に除去することが重要であり、このため透析時間の延長と透析回数の増加をすすめている¹⁹⁾。

一方甲野は2例の両腎摘除患者に androgen を投与して著しい効果は認められなかつたと報告している⁷⁾。我々の場合両腎摘除群、非摘除群共に androgen 投与による著しい影響はみられず、又両腎摘除群で両腎摘除前後、androgen 投与後のいずれにも ESF 活性は見出せなかつた。勿論 androgen 又はその代謝産物が増血をうながす場合、ESF 産生を介する場合と造血臓器に直接作用する場合とが考えられるので ESF が証明されないからといって androgen の増血作用を否定する訳にはゆかないが Htc 値や Hgb 値からみても著しい作用は見出せなかつた。両腎摘除群については輸血量が androgen 投与により減少し、投与中止により増加した点は或は ESF を介さないで直接に造血臓器に若干の影響を与えたためかもしれない。

Androgen 投与の妥当性及び androgen 投与量の決定には貧血のみでなく一方では腎不全患者での発育、成長、或は性活動といった面も考慮する必要がある。即ち androgen レベルを Gupta and Bundschu は正常成人男子 $456 \pm 37 \text{ ng/dl}$ 、慢性腎不全患者 $285 \pm 56 \text{ ng/dl}$ と、又原らは正常成人男子 $430 \pm 11 \text{ ng/dl}$ に対して慢性腎不全例で $240 \pm 20 \text{ ng/dl}$ と報告している⁴⁾⁵⁾。当教室の西村らも competitive protein binding assay により正常成人男子 $518 \pm 192 \text{ ng/dl}$ に対し第1例16才男子症例では 54 ng/dl という女性値レベルを得ている。この点貧血改善目的以外に男子では性機能の面からも androgen 投与の妥当性を論ずるべきで、投与法や投与量の決定には更に血液透析による修飾をも加味すべきである。

一方男性ホルモン大量投与による増血以外の効果で腎不全患者ことに女性例に好ましからざる作用があるので男性化作用の少い蛋白同化ホルモンを利用することが考えられて居り、新島らにより腎性貧血に対する蛋白同化ホルモンの有効性が報告されている¹²⁾¹⁵⁾。Molinari らは29種の testosterone 誘導体についてラッテを用いて増血作用、男性化作用を検索し増血作用のみ強力で男性化作用のもつとも低い androst.1・4-dien-3-one, 17 β -hydroxy-17-methyl (1-dehydro-17-methyl testosterone) を見出している¹⁰⁾。又 Gordon は 5 β -H steroid について検討しテストステロンとことなつてこの代謝産物は直接造血臓

器に作用し増血をもたらすと報告している²⁾¹³⁾。このような見地から更に増血作用のみが強力に男性化作用のないテストステロン誘導体の開発が望まれている。

ま と め

両腎摘除術を行なった renin dependent hypertension 2 症例について術前後、androgen 投与中及び androgen 投与中止後のエリスロポエチン活性、Hct 値、Hgb 値、赤血球数、網状赤血球数、月間輸血量変動について検索した。二症例共に術前の腎静脈血中、肝静脈血中及び両腎摘除後、androgen 投与中のいずれの場合でもエリスロポエチン活性を認めることができず又貧血の改善も認められなかつた。月間輸血量のみは androgen 投与中減少し、投与中止後増加した。

長期血液透析を行なっている他の非両腎摘除例 4 例について androgen 投与前、投与中及び投与後の Hct 値、Hgb 値、網状赤血球数、月間輸血量に関して同様に検討したが両腎摘除群と同様に貧血の改善は認められず月間輸血量も不変であつた。

両腎摘除と腎性貧血、androgen 投与の妥当性などにつき若干の考察を行なつた。

両腎摘除 2 症例の腎静脈血中レニン活性を御測定下さった本学第 1 外科教室尾上正明博士、並に 16 才男子症例のテストステロン値を測定して頂いた当教室西村隆一助教授、穂坂正彦学士に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第 10 回人工透析研究会、第 345 回日本泌尿器科学会東京地方会に於て発表した。

文 献

- 1) DeGowin, R.L., Lavender, A.R., Forland, M., Charleston, D. and Gottschalk, A.: *Ann. Int. Med.*, **72**, 913, 1970.
- 2) Gordon, A.S., Zanjani, E.D., Levere, R.D. and Kappas, A.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **65**, 919, 1970.
- 3) Gral, T., Schroth, P., and Maxwell, M.H.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **18**, 291, 1972.
- 4) Gupta, D. and Bundschu, H.D.: *Clin. Chim. Acta*, **36**, 479, 1972.
- 5) 原 信三, 守殿貞夫: *日泌尿会誌*, **61**, 877, 1970.
- 6) Kominami, N., Lowrie, E.G., Ianhez, L.E., Skaren, A., Hampers, C.L., Merrill, J.P. and Lange, R.D.: *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 524, 1971.
- 7) 甲野三郎: *日泌尿会誌*, **61**, 939, 1970.
- 8) Merrill, J.P. and Hampers, C.L.: *Uremia; Progress in Pathophysiology and Treatment*. 1st ed., p. 27, Grune and Stratton, New York and London, 1971.
- 9) Mirand, E.A., Murphy, G.P., Steeves, R.A., Groenwald, J.M., DeKlerk, J.N.: *J. Lab. Clin. Med.*, **73**, 121, 1969.
- 10) Molinari, P.F. and Rosenkrantz, H.: *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 399, 1971.
- 11) 森山美昭, 西野 勲, 斉藤秀晃, 木下康民: *血液と脈管*, **1**, 433, 1970.
- 12) 森山美昭: *医学のあゆみ*, **81**, 133, 1972.
- 13) Necheles, T.F. and Rai, U.S.: *Blood*, **34**, 380, 1969.
- 14) 中尾喜久, 高久史磨: *ホルモンと臨床*, **15**, 525, 1967.
- 15) 新島端夫, 大森弘之, 石正臣: *ホルモンと臨床*, **20**, 157, 1972.
- 16) 西尾駿伸: *岐阜大医学部紀要*, **20**, 377, 1972.
- 17) Richardson, J.R. and Weinstein, M.B.: *Ann. Int. Med.*, **73**, 403, 1970.
- 18) Shaldon, S., Koch, K.M., Oppermann, F., Patyna, W.D., and Schoeppe, W.: *Brit. Med. J.*, **3**, 212, 1971.
- 19) Shaldon, S., Patyna, W.D., Kaltwasser, P., Werner, E., Koch, K.M. and Schoeppe, W.E.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **17**, 104, 1971.
- 20) 高久史磨: *最新医学*, **24**, 727, 1969.
- 21) Wintrobe, W.W.: *Clinical Hematology*, 6th ed., p. 20, Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.

(1973年4月14日受付)