合併症対策—腎性貧血の治療—

越 川 昭 三 秋 沢 忠 男

昭和大学藤が丘病院内科

Key word : 腎性貧血, エリスロポエチン, uremic toxin, 鉄代謝, 男性ホルモン

〈要旨〉

腎性貧血の成因は, エリスロポエチン欠乏と骨髄抑制性 uremic toxin が2大因子である。透析患者では, それ以外に残血による鉄欠乏, 外因性 toxin による溶血, 薬剤の影響なども考慮する必要がある。

腎性貧血の治療原則は, 上述の2大要因を除去することにある。エリスロポエチン欠乏に対しては, 現在これを補給する方法はないが, 男性ホルモン投与はエリスロポエチンの分泌を刺激し, また直接に骨髄を刺激する作用によって, エリスロポエチン補給の代用と考えることができる。男性ホルモンとして, 肝障害の少ないメピチオスタンの臨床経験と使用法について述べた。一方 toxin 除去法として, 血液透析も有効であるが, 中分子量領域の toxin 除去には血液濾過と腹膜透析が有効である。男性ホルモン投与と toxin 除去法の組合せにより, 貧血の治療効果をさらに向上させることができる。

Therapy of the renal anemia of chronic renal failure

Shozo Koshikawa, Tadao Akizawa

Department of Internal Medicine, Fujigaoka Hospital Showa University

In the development of renal anemia, the deficiency of erythropoietin and the presence of toxic substances to suppress bone marrow are two major pathogenic factors. In the case of hemodialysis patients, iron deficiency due to intradialyzer residual blood and hemolysis due to exogenous toxins must be considered.

The principle of treatment is to eliminate the two major factors. Although erythropoietin supplement is not available today, the androgens can stimulate erythropoietin secretion and also act directly on bone marrow to stimulate erythropoiesis. To eliminate toxins of middle molecular weight, hemofiltration and peritoneal dialysis are effective. We described the experiences about the effect of mepitiostane, the androgen derivative newly developed in Japan, and as well the effect of long term hemofiltration. Mepitiostane is very effective to raise hematocrit and causes liver dysfunction rarely. The combination of the drug and hemofiltration is expected to be more effective.

はじめに

透析療法によって大部分の尿毒症症状は, 完全にあるいは不完全ながらも, かなりの程度に改善する。しかるに貧血は, ごく軽度の改善をみるのみで, 正常の $\frac{1}{2}$ 以下という高度の貧血状態にとどまる。その主な原因は, エリスロポエチン (erythropoietin, 以下 Ep) の欠乏を補充する手段が欠如しているからである。

貧血の成因は Ep 欠乏だけではなく, 種々の因子の関与する multifactorial なものであるが, 最も基本的なものは Ep 欠乏であるといつてよい。にもかかわらず, その Ep の測定が困難であるために, 患者毎の Ep 動態もわかっておらず, また Ep 製剤がないために Ep 補充療法の有効性も限界もほとんどわかっていない。この事情は Ca

代謝異常と似たところがある。Ca 代謝異常の成因も multifactorial であり, そのうち最も基本的なものは $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の欠乏である。 $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の測定は困難で, 今もビタミン D の動態は十分にわかっていない。しかし幸なことに Ca 代謝の領域では, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ または $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ の製剤が開発され, 補充療法が可能になった。この活性型ビタミン D によって, Ca 代謝異常の問題点の多くが解決されたが, それと同時に, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ だけでは解決しきれない問題のあることを認識させる契機ともなった。

貧血の領域でもこれと同様に, たとえ Ep 製剤が出現したとしても, 貧血問題は解決されないかもしれない。Ep 製剤がかえって Ep 以外の要因の重要性を close up

することになるかもしれない。しかしそうだとすると、まず Ep 投与が可能になることが先決である。その Ep 製剤をもたない現状において、貧血に対して我々は全く無力かといえ必ずしもそうではない。男性ホルモンや血液濾過法などの方法によって、ある程度の成果をあげることができる。ここでは Ep を中心に貧血の成因について概略を述べ、現在の貧血治療の有効性と限界について述べてみたい。

貧血の成立に関与する因子

貧血の成立には、造血、出血、溶血の3因子が関与し、しかもこのそれぞれに多数の因子が関与する。造血には Ep、骨髓抑制因子、鉄代謝、蛋白代謝、ビタミン代謝などであり、出血にはダイアライザー残血、膜破損、出血性病巣があり、溶血には赤血球代謝の異常、外因性の toxin などが関与する。貧血の治療とは、これらすべてを配慮し、これらすべてを処置することにあるといえる。

1. エリスロポエチン

分子量3万～5万のポリペプチドであり、シアル酸を含むことから比較的糖質含量の多いことがわかっているが、正確な本態は不明である¹⁾。分泌部位についても、JG

細胞^{2,3)}、髄質間質細胞⁴⁾があげられているが、決定していない。腎外性の Ep 分泌のあることは確実で、分泌部位に肝⁵⁾・脾⁶⁾があげられている。

1) 測定法 測定法の普及することが、その物質の臨床的意義を確立するのに基本的な条件であるが、Ep にはこの条件が欠けている。しかし徐々にではあるが、測定精度・感度は向上しつつある。

測定法は3つに大別できる(表1)。In vivo の bioassay は、古くから行われている方法であるが、最大の欠点は特異性に欠けていることで、Ep だけではなく検体中の造血因子と抑制因子の総合評価である。またマウスのような小動物に数 ml の検体を注入することは、液量負荷の点でも問題である。しかし最近の Caro らの方法では⁷⁾ 検体を濃縮することにより、感度を従来の20倍にあげることができたという。

In vitro 方法は比較的精度がよい。しかし細胞培養を必要とするので、技術的に複雑な問題が多い。シアル酸を除去された Ep は in vivo では生物学的活性がないが、in vitro では活性があり、同じ bioassay でも同一の活性を測定しているわけではない¹⁾。

方 法	操 作	判 定
in vivo bioassay	多血症マウスに検体注射	⁵⁹ Fe とりこみ
in vitro bioassay	マウス骨髓、胎児肝細胞に検体添加	⁵⁹ Fe とりこみ
radio-immunoassay	抗 Ep 抗体との結合	agar double diffusion hemagglutination

表1 エリスロポエチン測定法

Radio-immunoassay は特異性はきわめてよいが、測定された Ep 濃度がすべて生物学的活性をもった Ep であるかどうか疑問がある。しかも現在はまだ Ep が純粹に抽出されていないから、抗体の特異性についても問題がある。なお RIA 法ではシアル酸を含んだものも除去されたものも両者とも測定する。

これらの方法による測定結果を表2にまとめた。Ep の測定では上述の技術的な問題以外に、標準物質 (international reference) の供給が特定の研究者に限定されているという問題がある。Ep 活性を測定してもそれを reference と比較できなくては、mU/ml として発表できない。わが国でも Ep 活性は測定されているが^{2,24~26)}、表2に含まれないのはそのためである。

2) 慢性腎不全における Ep 初期の測定では慢性腎不全 (CRF) の Ep 活性は殆ど検出感度以下であったが^{24,27,28)}、近年の測定では血液透析 (HD) 患者でも正常とほぼ同程度か、時には正常人以上の Ep 活性を示す(表2)。しかしこれは HD 患者の Ep 分泌が正常であること

を意味するものではない。貧血の程度に比べれば inappropriate に低値だからである。透析導入前の Ep は導入後よりも高値であり、透析導入により貧血がやや改善すると Ep は低下する^{16,23)}。HD 患者の中でも無腎の患者は一般に Ep が低値である^{7,15)}。これに対して多発性嚢胞腎による CRF 患者では、慢性腎炎による CRF よりも一般に高値であり^{12,21)}、嚢胞腎患者の Ht が比較的高値であるという臨床的事実と一致している。

Ep 分泌を制御する feed-back 機構、つまり Ht 低下→Ep 分泌増加→Ht 回復という機構は、CRF においても維持されている。これは Ht と Ep の間に弱いながらも相関のあることと^{15,23)}、輸血や脱血によって Ht を変化させると、CRF においても Ep が変化すること²⁹⁾ からもうかがわれる。

2. 骨髓抑制因子

Ep が正常人と同程度に分泌されているにもかかわらず、また嚢胞腎などでは正常人以上に Ep 分泌が行われていながら、CRF では Ht が低値にとどまることは、造

方 法		報 告 者		エリスロポエチン mV/ml	
				正 常	C R F
in vivo bioassay		Naetz ら ⁸	1972	ND	—
		Davies ら ⁹	1975	32	—
		Schultz ら ¹⁰	1977	320	—
		Raich ら ¹¹	1978	100~300	800±100
		Caro ら ⁷	1979	3.9~15.5	有腎 3.6~5.3 無腎 2.8~5.5
		Zappocosta ら ¹²	1982	3.9~15.5	慢性腎炎 3.78 のう胞腎 27
in vitro bio- assay	マウス骨 髄細胞	Napier ら ¹³	1977	150	—
		De. Klerk ら ¹⁴	1978	M 48 F 29	—
	マウス胎 児肝細胞	Radtke ら ^{15, 16}	1978	126±50	有腎 130±65 無腎 104±66
		Krystal ら ¹⁷	1981	M 790±80 F 730±110	—
RIA	agar double diffusion	Krugers ら ¹⁸	1968	0.5~2	0
		Lertora ら ¹⁹	1975	52~84	HD 導入前 162~200
		Stuckman ら ²⁰	1979	3.7~11	—
		Chandra ら ²¹	1982	18.5±0.7	慢性腎炎 12.4±0.7 のう胞腎 22.6±24
	hemo- agglut.	Lange ら ²²	1977	37±22	50~700
		Walle ら ²³	1979	7~36	HD 導入前 5~38 " 後 0~7

表2 エリスロポエチンの測定値

報 告 者	検 出 法	分 子 量
森山 ら ³¹	1975 家兎骨髄細胞 CFU-E	1000 以下
森山 ³²	1976 ヒト骨髄細胞 ヘム合成	2000~5000
大野 ら ³³	1978 家兎骨髄細胞 CFU, BFU-E	1000 以下
千葉 ら ²⁶	1978 ヒト骨髄細胞 ヘム合成	—
Waller ら ³⁴	1978 家兎骨髄細胞 CFU-E	polar lipid
Gutman ら ³⁵	1980 家兎骨髄細胞 DNA, ヘム合成	1000~10000
Meytes ら ³⁶	1981 マウス骨髄細胞 CFU, BFU-E	(PTH)

表3 骨 髄 抑 制 因 子

血を抑制する因子が存在することを示唆する。抑制因子の存在については、1950年代にすでに報告があるが³⁰⁾、確実な研究は1970年代に入ってからである。その成績を表3にまとめた。用いられている方法はほぼ同じで、ヒト、家兎、マウスの骨髄細胞を培養し、これに患者血清あるいは被疑物質を加えてerythroidのcolony形成(CFU-E)、burst形成(BFU-E)、ヘム合成への影響をみるものである。これらの成績から、腎不全患者の血清中に抑制因子の存在することは確実であるが、その本態については不明である。分子量の推定は行われており、低分子量のものと中分量領域のものとがある。血液透析による貧血の改善は、この低分子量の抑制因子除去の効果が一因と考えられ、また血液濾過や腹膜透析による貧血の改善には、中分子量領域の抑制因子除去が関与して

いるものと考えられる。また無腎患者の骨髄は、有腎のCRF患者の骨髄よりもEpに対する反応が低く、障害された病腎でも抑制因子を除去する機能が残存していることを示唆する³⁷⁾。

近年 uremic toxin として注目されているものにアルミニウムと副甲状腺ホルモン(PTH)がある。アルミニウムは骨・神経系の障害をおこすとされているが、骨髄の造血機能にも障害を与えるという報告がある³⁸⁾。PTHについては臨床的に、血漿PTHと貧血の間に相関のあること³⁹⁾、副甲状腺全摘によって貧血が改善することなどの成績があり^{40~42)}、マウス骨髄細胞によるCFU-Eの研究では、骨髄の造血に抑制作用をもつのは、intactのPTHか53~84よりも大きいC末端PTHであるといわれる³⁶⁾。このPTHによる骨髄抑制はEpによって拮抗されるという³⁶⁾。またPTHには赤血球の浸透圧ぜい弱性を悪化させ溶血傾向を強める作用もある⁴³⁾。1.25(OH)₂D₃投与によってPTH分泌が低下すると、貧血が改善するという報告もあるが⁴⁸⁾、私どもが1 α (OH)D₃を投与した経験では、PTH低下はおこるが貧血の改善は認められなかった⁴⁴⁾。

3. 鉄代謝

1) 鉄吸収 腸管からの鉄吸収は最初障害されていると考えられたが⁴⁵⁾、その後の成績では正常あるいはむしろ正常よりも亢進しているという⁴⁶⁾。

2) 鉄欠乏 透析導入前のCRFでは鉄欠乏を示すことは少ない。血清鉄・ferritinはほぼ正常であり、赤血球はnormocytic, normochromeである。しかし透析が開始されると、出血の項で述べるように恒常的な鉄喪失の因子が加わるため、しばしば鉄欠乏をおこす。鉄欠乏の検査には従来血清鉄が用いられたが、貯蔵鉄の指標として近年ferritinの測定が普及し^{47, 48)}、鉄補給のための有力な指標となっている(後述)。

3) ferrokinetics 血漿鉄交替率(plasma iron turnover)、赤血球鉄交替率(erythrocyte iron turnover)、赤血球鉄利用率(red cell iron utilization)は一般にHD導入前では減少傾向を示し、HDによって改善して正常域に入ることが多い^{24, 27, 28)}。これは造血が改善することを示すものではあるが、貧血の程度に比較すればなおきわめて低いといわなければならない。

4. 栄養

慢性腎不全患者では蛋白制限をあまり厳格にしない方が、貧血にとっても好ましいといわれる。蛋白質の摂取量が少ないとEpの産生が低下するという成績もあるが⁴⁹⁾、これはその後確認されていない。むしろ蛋白の量よりもアミノ酸構成の方に問題があり、アミノ酸組成が十分に配慮されていれば、たとえ蛋白摂取量が20g/日で

も貧血は改善するという⁵⁰⁾。

アミノ酸のうちヒスチジンはヘム合成の重要な構成成分であり、その欠乏は貧血をきたす。腎不全患者の貧血に対してヒスチジン投与が有効であるという報告もあったが^{51,52)}、食事摂取が制限されている患者でない限り、ヒスチジンを投与しても貧血は特に改善しない。

造血に関与するビタミンには葉酸とビタミン B₁₂ がある。ビタミン B₁₂ は貯蔵も豊富であり、かつ蛋白結合性であるため透析によって除去されることも少ない。しかし葉酸は透析性であり、食事摂取が十分でない患者では欠乏をきたす可能性がある。

5. 失血

透析導入前の腎不全患者では、特に出血性病巣をもたない限り失血が貧血を増悪させることは少ない。しかし透析導入後は恒常的な失血を強いられる。ダイアライザー内残血である。ダイアライザーの改良と透析技術の進歩によって残血量が 5 ml をこえることはほとんどないが、年 100 回の透析を行えば total としてはかなりの失血量になる。膜破損やダイアライザー内凝血などによる大量失血の機会は少なくなったが皆無ではない。検査採血も可及的おさえられ、しかも血清を分離して血球は返血する方法も一部では行われている。出血性病巣を有する場合の透析には、抗凝固法の工夫が行われ、近年ではヘパリンに代る作用時間の短い抗凝固薬も試みられている。女性の場合には、月経の再開することも失血の大きな要因となる。

6. 溶血

慢性腎不全では赤血球の生存期間は短縮する²⁹⁾。透析導入後は、透析法が適正ならば赤血球生存期間は正常化するという報告もあるが⁵³⁾、一般には導入後も短縮を示すことが多い^{29,54)}。透析患者には溶血傾向を促進するような因子が比較的多いからである。透析患者で貧血が急速に進行し、出血性病巣も存在しない場合には、溶血を疑ってハプトグロビン、血清ヘモグロビンを検査してみる必要がある。

内因性 toxin：腎不全患者の血清中には、赤血球の代謝を阻害して溶血を促進する toxin が存在するといわれる⁵⁴⁾。そのような toxin の 1 つとしてグアニジン化合物があげられている⁵⁵⁾。

薬剤：cephalothin⁵⁶⁾、methyl-dopa⁵⁷⁾ はクームス陽性をきたすことがあり、それによって溶血をおこすこともあるといわれる。

低 P 血症：透析患者では高 P 血症のコントロールに苦心することが多いが、時にアルミゲルの不注意な投与によって低 P 血症をきたすことがある。低 P 血症による明らかな溶血性貧血の報告はないが、赤血球膜の stiffness

増強をきたして赤血球生存期間短縮の一因となり得る⁵⁸⁾。

透析操作：血液ポンプのローラーとチューブの適合がわるいと溶血をおこすことがある。また膜の生体適合性の良否によっては、ダイアライザー通過によって赤血球の浸透圧抵抗性が減弱することがある⁵⁹⁾。

クロラミン：水道水に塩素が含まれ、配管中のアンモニアと結合してクロラミンを生じることがある。クロラミンは強い溶血作用をもち逆浸透装置でも十分除去できない⁶⁰⁾。活性炭層によって吸着するか、ビタミン C 添加によって溶血作用を減弱させる。

ホルマリン：ダイアライザー滅菌に用いられたホルマリンが洗浄不十分で体内に入れば溶血の原因となり得る⁶¹⁾。残留ホルマリンはテストペーパーで check できるし、また近年はホルマリン滅菌のダイアライザーは少なくなった。

フタル酸エステル⁶²⁾：血液回路の加塑剤として用いられるフタル酸エステルがわが国でも 10 年ほど前に問題となったが、最近では低値におさえられているという。

銅：透析液加温部に銅を用いた初期の装置で銅による溶血が問題になったことがあった⁶³⁾。

anti-N 抗体：透析により anti-N 様の寒冷凝集素が生じ、溶血の一因となることがあるという⁶⁴⁾。ホルマリンの使用と関係があるらしく、最近では問題になっていない。

低張透析液：装置の故障・操作ミスなどで原液混合比のきわめて低い、または 0 の透析が行われることがある。

高温透析液：高温透析は熱感のため患者が早期に気付くが、気付かずに 50°C の透析液で 15~20 分透析すれば溶血は必発であるという⁶⁵⁾。しかも溶血の症状は翌日になって出現することがしばしばである。

治療法

上述したように腎性貧血には多くの因子が関与するから、その治療はそれらをできるだけ多く除去することである。1 つの治療法の有効性を評価する際にも、他の因子をどれだけは正でできているかによって、その治療法の評価が変わることもあり得る。

1. Ep 投与

まだ市販の製剤はない。慢性腎不全患者に Ep 投与を試みた報告があるが^{66,67)}、いずれも効果はほとんど認められていない。骨髄に対する inhibitor の存在のためとも考えられるが、用いた Ep の純度・力価・使用量・使用期間が必ずしも十分でなく、この報告だけで Ep 投与の有用性を評価することはできない。小動物に十分量の Ep を投与した成績ではきわめて有効であったという⁶⁸⁾。現在の Ep は再生不良性貧血患者の尿、貧血羊の血清など

から抽出されているが、まだ純度も収量も十分でなく、臨床的应用には程遠い現状である。

2. 男性ホルモン

男性ホルモンが貧血に有効であることは 1942 年から判明しているが⁶⁹⁾、慢性腎不全に用いられたのは 1957 年が最初であり、それ以来有効症例のあることは確認されているが、よく管理された治験方法によって有効率などが明らかにされたのは 1970 年以降である。その主な成績を表 4 にまとめた。

1) 製剤の種類 蛋白同化ホルモンとして市販されている製品は非常に数が多いが、表 5 にはその一部を記載した。19-nor androgen と 17- α alkylated androgen は、

男性化作用を弱めて蛋白同化作用を強化することを指向した製剤である。19-nor は男性化作用と蛋白同化作用の分離はよいが、経口投与ができない。筋注の方が投与量が確実であるという意見もあるが、患者にとっては何といても経口投与の方が好ましい。17- α アルキル化剤は経口投与を可能にしたものであるが、肝障害の副作用が比較的多い。その他の項に分類した 2 者は、経口投与が可能で、しかも肝障害が比較的少ない。

2) 有効率 表 4 のように有効率は報告者によりかなり差がある。投与量・投与期間も異なり判定法にも差があるためである。しかも輸血症例では、輸血回数の減少と Ht 変動をどう評価するかによって有効率が違ってく

type	化 学 名	商 品 名	mg/注	mg/錠
testosterone	testosterone cypionate	デポ男性	100	
	testosterone propionate	テストノン	10, 25	
	testosterone enanthate	テストノンデポ	125, 250	
19-nor androgens	nandrolone phenylpropionate	デュラボリン	10, 25	
	nandrolone decanoate	デカデュラボリン	25, 50	
	oxabolone cypionate	アピロール	25	
17- α alkylated androgens	methyltestosterone	エナルモン		10, 25
	ethylesterenol	オルガボリン		2
	oxymetholone	アナドロール		1, 5
	fluoxymesterone	ハロテストチン		2, 5
	mestanolone	マクロビン		10
その他	methenolone acetate	ブリモボラン	20, 100	1, 5
	methenolone enanthate	ブリモボランデポ	100, 200	
	mepitiostane	チオデロン		10

表 4 男 性 ホ ル モ ン 製 剤

報 告 者	薬 品 名	投 与 量	期 間	症例数	有効率	判 定 法
Williamsら ⁷¹⁾ 1974	nandrolone decanoate	200mg/W	3月	18, DB	77*%	placabo 群との比較
Hendlerら ⁷²⁾ 1974	nandrolone decanoate	100mg/W	5	22, CD	80*	placabo 期との比較
Cattranら ⁷³⁾ 1977	nandrolone decanoate	200mg/W	12	29	54	Δ Ht>5%
Mirhamadiら ⁷⁴⁾ 1977	① nandrolone decanoate	200mg/W	6	20	① 40	Δ Hb>1g/dl
	② testosterone enanthate	400mg/W			② 20	
Neffら ⁴¹⁾ 1981	① nandrolone decanoate	3mg/kg/W	6	143	① 70	Δ Ht>5%
	testosterone enanthate	4mg/kg/W			② 15	
	② fluoxymesterone	0.4mg/kg/d				
	oxymetholone	1mg/kg/d				
平沢ら ²⁴⁾ 1974	methenolone enanthate	200—400mg/W	6	50	44	Ht 上昇
平沢ら ³⁵⁾ 1976	fluoxymesterone	M30, F10mg/d	6—18	97	59 (6H) 65 (9H)	Δ Ht>3%
丸茂ら ⁷⁶⁾ 1977	nandrolone decanoate	50mg/W	6	23	有意	無投与期との比較
千葉ら ²⁶⁾ 1978	methenolone enanthate	200mg/W, 30mg/d	3	102	40	Δ Ht>10%Ht ₀
高久 ⁷⁷⁾ 1978	fluoxymesterone	M20-30, F10-15mg/d	8	72	67	Δ Ht>3%
秋沢ら ⁷⁸⁾ 1981	mepitiostane	10—30mg/d	3	135	53	Δ Ht>3%
三村ら ⁷⁹⁾ 1982	mepitiostane	20mg/d	3	160, DC	67	Δ Ht>3%

DB: double blind, CO: cross over * : Δ Ht>3% を有効とした場合

表 5 男性ホルモンの腎性貧血に対する効果

有効：Ht 上昇>3%，輸血量減少>50%
() 内は男女の例数

投 与 量 mg/日		10	20	30
症 例 数		45	59	31
有効率 %	主治医判定	40.0	49.2	58.1
	最高 Ht 値	44.4	76.3	67.7
	平均 Ht 値	44.4	62.7	48.4
副作用 %	total	40.0	25.4	19.4
	男 性	0 (9)	22 (23)	14 (21)
	女 性	50 (36)	28 (36)	30 (10)

表 6 用量別の有効率と副作用発現率

	有効率 %		副作用 %		open study	
	M	P	M	P	有効率	副作用
男	67	14	27	12	49	15.1
女	69	13	47	23	48	37.8

表 7 mepitiothane 臨床成績 (男女差)

る。表 6⁷⁸⁾ は、mepitiothane の open study の成績であるが、同一判定規準を用いても、患者を直接診療している主治医の判定と、computer の器械的判定では有効率が異なる。また判定に用いる Ht 値も、平均 Ht 値を用いるか最高 Ht 値を用いるかによって有効率が異なる。Placebo でも約 15%の有効率があることは (表 7)、透析だけでも貧血改善効果のあることを示すと同時に、対照群をおいてそれと比較することの重要性を示している。したがって表 4 の諸報告を一律に比較することはできないが、一部の成績を除き 50～60%の患者に Ht 3%の上昇をきたすということができよう。

有効性に影響する因子：女性の方が効き易いという意見がある一方⁸⁰⁾、逆に女性の方が有効率が低いという成績もある⁴¹⁾。Mepitiothane の二重盲検試験では、男女とも同一用量を投与し有効率に男女差はなかった。しかし open study では、女性の方が用量が少ないにもかかわらず同じ効果を示しており、女性では比較的少量投与でも有効である可能性を否定できない。年齢による有効率の差は特に認められない。

投与前の Ht 値については、Ht 値の高いもの程 Ht 上昇率が高い傾向が認められる。遠山らが²⁵⁾ 投与前の Ep 値が高い程有効率が高いとしていることも、これと関連する。本当に効いて欲しい Ht 20%以下の症例に有効率の低いことが、男性ホルモンに対する評価を低下させている一因と思われる。

腎の有無と男性ホルモンの有効性の関係については以前より議論が多い。無腎例でも有効であり^{81～83)}、また無腎例でも血中 Ep 活性の上昇をきたすという報告もあ

る⁸³⁾。一方無腎例には無効であり^{15,41,73)}、かつ副作用の点を考慮すれば無腎例には男性ホルモン剤を投与すべきではないとする意見もある⁴¹⁾。Mepitiothane 投与では、9 例の無腎例に 2 例が有効であった。無腎例に対する男性ホルモン投与の有効性は、これまでの総症例数が 50 例にみたないため結論は下せないが、有腎例に比し有効率は低いながら、必ずしも常に無効とはいえないようである。

3) 投与法 男性ホルモンが腎性貧血に使用され始めてから 25 年になるにもかかわらず、まだその投与量、投与期間について確立されたものがない。これは 1 つには用いる製剤の性質が変化していることにもよるが、1 つには有効性がそれほど高くない上に副作用が多いという点にも原因がある。副作用を最小限に抑え効果を最大限に発揮、という観点から種々の投与法が試みられ、なお試行の段階にあるといえる。

投与量：mepitiothane の場合、投与量別に有効率と副作用発現をみると (表 6)、有効率の方は投与量とほぼ平行する。しかし副作用は投与量と必ずしも平行せず、10 mg/日の方がむしろ多い成績となっている。この成績から mepitiothane 二重盲検試験では男女とも一律に 20 mg/日の投与量で治験を行った。副作用発現率が 10 mg/日でも 20 mg/日でも同じであれば、有効率の高い 20 mg/日を採用するのは当然である。しかし一律に 20mg/日を投与するのは、10 mg/日でも有効な例には過剰投与となる。またもし mepitiothane 以外の薬剤で 10 mg/日では明らかに副作用が少ないという成績であったならば、10 mg/日と 20 mg/日とどちらを選択すべきであろうか。男性の場合には有効率の高い用量を採用することに異論はないとしても、女性の場合の投与量についてはなお今後の検討を必要としよう。

投与期間：無効例についてはなるべく早く無効、有効の判定を下し、投与を中止すべきである。その判定にはだいたい 4 週を要する。図 1 のように 4 週目には有効と無効の差が明瞭となる。しかし時には 4 週までは有意の変動を示さず、6～8 週に上昇を示す例もあるので、副作用のない場合は 8 週まで観察の方が確実である。

最大の問題点是有効例の投与期間である。現在行われている投与法は、6～9 か月使用後いったん休薬して Ht が旧値に低下した時点で再投与、というのが一般的な考え方である。この考えにはいろいろな配慮が含まれている。第 1 は、男性ホルモンの造血効果は 6～9 か月で頭打ちになり、それ以上投与しても意味がない。図 2 は私どもが 8 例の透析患者に約 20 か月 mepitiothane を投与した成績である。6 か月までは Ht は順調に上昇し、以後症例毎の動遙が大きくなるが、平均的にはなお上昇傾向を示している。7～9 か月にみられる動遙には

図1 mepitiostane 投与によるHt, Crの変動

図2 mepitiostane 長期投与 (8例)

鉄血乏の影響があると考えられ、鉄補給により再び上昇傾向を示すことが多い。はたして本当に頭打ちになるか否かも検討を要するし、またたとえ頭打ちになったとしても効果維持のため投与継続すべきという考え方もある。

第2は副作用である。投与の延長は、副作用の延長、拡大をきたす危険がある。確かに男性化作用は持続するが、増強することは少ない。肝障害は最も警戒すべきであるが、 17α アルキル化剤以外ではきわめて少ないし、mepitiostane 20 か月以上長期投与 40 例では肝障害は発生していない。しかも休薬しても1～2か月後に再投与するのであれば、副作用問題を解決したことにはならない。

第3は休薬の目的は、休薬しても効果が持続するかどうかを確認するためという考え方である。透析患者の赤血球生存期間は必ずしも正常化していないから、休薬により4～6週でHtが旧値まで低下する患者が多い。しかし中には作用が持続する例や、徐々に数か月かけて

低下する例がある。不必要な投薬を避ける意味で、このような試みをするのは正しいといえよう。

Htの目標値：この点についてもまだ確立されていない。腎性貧血の治療は、貧血による自覚症状の消失と輸血必要性の消失、これだけで十分である。しかもHtが上昇すれば血漿流量が相対的に減少し、透析効果を低下させるデメリットがある。したがってHtが20%台に安定しておればよい、という考え方がある。一方、透析患者の治療とは可及的的正常状態に近づけることである。Htの正常化を目標とすべきであるし、またHtが20%から40%に上昇しても透析効率の低下は僅か25%であり、血流量を少し上げることで調整できる、という考え方がある。

男性ホルモンによる腎性貧血の治療は、過去25年間行われてきたとはいうものの、散発的にしか行われてこなかった。また腎性貧血を適応症とする製剤が認可されているわけでもなかった。そのため投与方法というpracticalな問題がほとんど確立されていない現状であるが、二重盲検試験を終了したmepitiostaneが腎性貧血の治療薬として認可され広く使用されるようになれば、以上のような使用法に関する問題が正当に検討されるものと思われる。

鉄剤の併用：有効例ではHt上昇とほぼ平行して赤血球数も増加するが、平均色素指数は低下する⁷⁹⁾。即ち鉄の相対的欠乏状態になることを示している。長期投与例で(図2)、6～9か月後にHt上昇傾向に動揺をきたし、鉄剤投与によって再びHtが上昇傾向を示すことも、鉄利用が増加することを示している。したがって、鉄剤は常に併用する必要はないが、MCHや血清鉄、ferritinを定期的に監視し、必要に応じ鉄補給を行うことが、男性ホルモン剤の有効性を確保する上に重要である。

製剤の選択：当初はもっぱら筋注が行われていたが、やがて経口投与が可能となった。しかし経口剤は肝障害が比較的多く、また筋注の方が投与量が確実であるという理由で、筋注の方が推奨されることもあった^{41,81)}。一方筋注には疼痛や注射部位の血腫形成など好ましくない面がある。最近では投与量に対する配慮や製剤の改良から肝障害は減少してきており、ほとんどが経口投与されるようになった。1つの製剤が無効の場合、他剤に変更すると有効であるという報告もあり^{41,82)}、一応試みるべき方法と考えられる。

4) 副作用 副作用は、男性化作用・蛋白同化作用・肝障害に大別される。

男性化作用：痤瘡・多毛・嗄声・月経異常などであり、これらは現在の男性ホルモン製剤では免れない副作用である。女性では痤瘡8.5%、多毛7.3%、嗄声2%、月経異常15%に及ぶ。月経閉止は一面では貧血改善に貢献し

ている。男性では痤瘡 4%で他は少ない。priapism は、testosterone で 13.6%、蛋白同化ホルモンで 2%という報告があるが⁸³⁾、わが国ではほとんど経験されない。二重盲検試験の成績では placebo でも痤瘡 5%、嘔吐 2%、食欲亢進 5%が認められており⁷⁹⁾、問診による暗示効果も否定できない。尿量減少が約 8%に認められる。男性化作用との関係は不明であるが、男性ホルモンによって体重増加がおこったとき、dry weight の再設定をしないで除水を続けるためもあると考えられ、男性ホルモン投与中の体重管理にはその点に対する配慮も必要である。男性化作用は女性患者にとって服薬拒否の大きな原因となっている。造血促進効果には男性化作用は必ずしも必要ではないという見解もあり^{80,84)}、このような副作用のない製剤の開発が望まれる。

蛋白同化作用：体重増加、BUN 低下、血清 Cr 上昇、血清総蛋白上昇が認められる^{71-75,78,79)}。この効果は造血作用が有効・無効に無関係におこるものであり（図 1）、男性ホルモンによる蛋白代謝の anabolic な作用のあらわれである。脂質代謝については高トリグリセリド血症をおこすという報告があるが^{73,85)}、逆に低下するとする報告^{74,75,84)}があり一定しない。

肝障害：17 α -アルキル化のものが最も肝障害が多い。再生不良性貧血 59 例に oxymetholone を投与した成績では実に 80%に肝障害が発生したという⁸⁷⁾。わが国で fluoxymesterone を再生不良性貧血 60 例に投与した成績では 21 例 (35.5%) に肝障害を認めている⁸⁸⁾。同じ fluoxymesterone を透析患者に投与した成績では 66 例中 12 例で 11.9%の発生率であるが⁷⁷⁾、この治験には輸血例を含めていない。Fluoxymesterone を透析患者に投与した他の成績では 97 例中 12 例 (12.4%)⁷⁵⁾、25 例中 4 例 (16%)²⁵⁾ という報告がある。

これに対して 17 α -アルキル化剤以外のものでは肝障害は少ない。Nandrolone では Williams ら⁷¹⁾ の 9 例中 1 例を除いて他は肝障害の発生がない^{72-74,76)}。Methenolone では 17 例中 10 例 (57%) に GPT 上昇を認めたという報告⁸⁹⁾があるが、400 mg/週という大量投与であり、100~200 mg/週の投与では 70 例中 4 例に GPT 上昇を認めるのみで、しかも投与を継続しても GPT が 100 をこえることはなかったという²⁶⁾。輸血例を含めない 32 例の治療では、同量の methenolone 投与で肝障害を認めなかった⁸²⁾。Mepitiostane では 135 例中 8 例 (5.9%)⁷⁸⁾、84 例中 2 例 (2.5%)⁷⁹⁾で、いずれも輸血例であった。

以上のように大量投与を控えれば、非輸血例ではほとんど肝障害の発生をみないといえる。肝障害の発症時期は、平沢ら⁷⁵⁾ によれば投与当初の 1~3 か月に多発し、5 か月以降は発症をみないという。また初回投与で肝障

害を発症した 2 例では、再投与によって肝障害をきたさなかったという。どの報告でも肝障害は投与中止後数週間で正常化している。肝障害の本態は cholestasis であるが、早期に投与を中止すれば明らかな黄疸に進展することはほとんどない。

重篤な肝障害として肝癌と肝血腫が報告されている⁹⁰⁻⁹⁵⁾。Oxymetholone 100 mg/日を Fanconi 貧血に対して 8 か月間投与したところ、肝癌と肝血腫を多発して死亡した⁹⁰⁾。しかし再生不良性貧血 2 例にそれぞれ oxymetholone と methadrolone を投与した報告では⁹¹⁾、投与中止により腫瘍は縮小しており、組織学的類似性はあるが必ずしも肝細胞癌といえない可能性もあるという。その後 2 つの報告があるが^{92,93)}、いずれも 17 α -アルキル化剤によるものである。

5) 作用機序 2 つのメカニズムが考えられている。1 つは Ep 分泌促進であり、1 つは骨髄への直接作用である。

男性ホルモンが Ep 分泌を促進することは、早くから動物及びヒトで証明されている^{94,95)}。この男性ホルモンによる Ep 分泌増加は anti-Ep 抗体によって抑制される⁹⁶⁾。無腎例でも男性ホルモンは有効であり、そのような例では Ep 分泌の増加が認められる⁸¹⁾。前述したように有腎例の方が男性ホルモンの有効率が高く、またたとえ片腎でも腎組織が残っておれば Ep 上昇は無腎例より大である⁹⁷⁾。

男性ホルモンが Ep 分泌を促進する機構はまだわかっていない。男性ホルモンが腎組織の肥大をきたすためという説もあるが⁹⁸⁾、2~5 時間の腎灌流によって Ep 活性が上昇することから⁹⁹⁾、もっと直接的な作用があると考えられる。この灌流実験によって種々の男性ホルモン剤の Ep 上昇効果を比較してみると、testosterone を 100 とした場合、19-nor androgen 50, oxymetholone 64, fluoxymesterone 80, 5 α -DHT 130, 5 β -DHT 57 であるという⁹⁹⁾。腎からの Ep 分泌促進には、5 位の H の配位が α 位であること、また 19 位にメチル基のないことが、効果を強める方向に働くことがわかる。この Ep 分泌促進は男性ホルモンの造血作用にとって必須条件であるという意見がある¹⁰⁰⁾。しかし次のような直接作用のあることを考えると、必要条件ではあっても唯一の決定因子ではないといえる。

In vitro で CFU-E を検討した成績では、男性ホルモンは直接に造血を促進する作用をもつ¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。その強さは testosterone > etiocholanolone > oxymetholone > fluoxymesterone > methenolone であるという¹⁰¹⁾。Etiocholanolone は 5 β 位に H をもつ testosoerone 誘導体であるが、男性化作用をもたない。しかもこの 5 β -H 型

の誘導体を動物に投与すると、Ep 分泌増加をおこすことなく造血を亢進させるという^{104,105)}。近年臨床治験でも有効であったことが報告されており⁸⁴⁾、男性ホルモン作用をもたない誘導体の可能性を示唆している。

Shahidi⁸⁰⁾ は男性ホルモンの造血作用について図3のようなシェーマを提示している。腎不全患者でもかなりのEp が分泌されていることが判明しているから、男性化作用をもたない5 β -H型の誘導体を投与すれば、腎性貧血の治療に有効である可能性が強い。今後この面からのアプローチを期待したいものである。

3. 人工腎臓

1) 血液透析 透析に導入すると、それだけでHtはかなり上昇する。それは透析により赤血球生存期間が正常に近づくこと、小分子量の骨髓抑制因子除去により造血機能が亢進すること、そして食事摂取の正常化により蛋白代謝が改善することなどの効果による。透析によってHtが30~40%に上昇する患者もしばしばである。一般には透析だけでは貧血が十分に改善しない場合が多いが、透析がadequateに行われていることが、他のいかなる貧血治療法を行う場合にも前提となる基本条件である。

2) 血液濾過 血液濾過 (hemofiltration, HF) は血液透析より中分子量 toxin の除去にすぐれている。しかも前述したように造血抑制因子の中には、中分子量領域のものが幾つか認められている。とすれば HF はそれらを除去することによって、貧血に対して有効に働く可能性がある。現在 HF による貧血治療の有効率には正確なものはない。HF の治験では156例中6例に有効とされているが¹⁰⁶⁾、これは判定規準をきめて行った control study ではない。有効率は不明であるが、散発的に有効例の経験が見聞され、有効例のあることは確実のようである。5年間の長期 HF 例でも輸血回数がほとんど0となりHtが20%近くに安定した例も経験されている(図4)¹⁰⁷⁾。

貧血の治療が、Ep 補給と inhibitor 除去を2本柱とするとすれば、単に HF だけでなく、男性ホルモンとの併用による有効性について、検討されるべきであろう。

3) 腹膜透析 腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) では中分子量領域のみならず蛋白性の高分子量 toxin の除去も行われる。もし造血抑制因子の中に高分子量 toxin があるとすれば、PD は HF よりもさらに有効である可能性がある。Ep 分泌の比較的保たれている多発性嚢胞腎例などに CAPD (continuous ambulatory PD) を行った成績では、正常域までHtが改善したことが報告されている¹²⁾。Ep 分泌が保たれている症例には inhibitor 除去が貧血改善に有効に働くことを示すと同時に、

図3 男性ホルモンの作用機序

図4 長期HFによるHtと輸血回数の変化

男性ホルモン剤と inhibitor 除去法併用の有効性を示唆するものといえよう。

4. その他

1) 移植 移植腎が機能し始めた時点からEp分泌が始まり、Htは数週から数か月で正常化するという^{108,109)}。しかし必ずしも正常値に維持されるとは限ら

ず、Ht は平均 39% (20~47%) で症例によりかなりの差があるという¹⁰⁹⁾。これは免疫抑制剤の使用、鉄欠乏、拒否反応の有無・程度による。

2) コバルト塩 塩化コバルト (CoCl_2) の経口投与は Ep 活性を上昇させ、貧血を改善する効果がある。その作用機序はまだ確立されていないが、Krebs cycle の酸化的リン酸化を抑制し、一種の組織アノキシアをおこすことによって Ep 分泌を促進するといわれる¹¹⁰⁾。もしそうであるとすれば多少貧血が改善しても、組織レベルでの O_2 供給は改善されることにはならない。またコバルト塩は消化器症状が強く食欲を低下させることもマイナス要因として働く。さらにコバルト塩の長期投与は心筋症をおこすことが知られており、腎性貧血に使用した場合でも心筋症の例が報告されている¹¹¹⁾。欧米では熱心に用いている施設もあるときくが、わが国では用いられていない。

3) 鉄剤 前述したように、透析患者は鉄欠乏に陥る可能性を潜在的にもっている。鉄欠乏の検出には血清鉄だけでなく、近年では貯蔵鉄の指標とされる ferritin が用いられる¹¹²⁾。Ferritin がどのような値になったとき鉄補給を行うかについては一定の規準はない。一般には 30 ng/ml 以下になると鉄剤を投与するが、定期的に測定していた ferritin 値が次第に低下してくる場合には 50 ng/ml でも鉄剤投与をすることがある。鉄補給は ferritin 値が 100 ng/ml 以上になるまで行う。用いる鉄剤は、食欲低下を避けるためと、透析患者では体外循環を利用することができるので、静注用のものが用いられる。

おわりに

腎性貧血の成因は multifactorial であるが、Ep 欠乏と inhibitor の存在が 2 つの主要要因となっている。

治療方針は、この多要因のすべてを除去することにあるが、特に 2 つの主要要因の是正が重要である。Ep 欠乏とそれによる造血低下には、現在男性ホルモン剤投与が試みられているが、副作用の多いことが難点である。副作用の少ない男性ホルモン誘導体を開発することが今後の 1 つの方向であるが、さらに inhibitor 除去法としての血液濾過や腹膜透析と、男性ホルモン療法の組合せなど、2 大要因を同時に是正する試みも検討さるべきであろう。

文献

- Garcia, JF : Assay for erythropoietin. In ; Kidney Hormones. Vol. II. Erythropoietin. ed. Fisher, JW. London, 1977. Acad. Press. P. 7.
- Hirashima, K. & Takaku, F. : Experimental studies on erythropoietin. II. The relationship between juxtaglomerular cells and erythropoietin. Blood 20 : 1, 1962.
- Erkelens, ED. & Statius von Eps, LW : Bartter's syndrome and erythropoiesis. Am. J. Med. 55 : 711, 1973.
- Kuratowska, Z. The renal mechanism of the formation and inactivation of erythropoietin. Ann. NY. Acad. Sci. 149 : 128, 1968.
- Fried, W. : The liver as a source of extrarenal erythropoietin production. Blood 48 : 671, 1972.
- Kaplan, SM. Weinberg, SR. & Gordon, AS. : Erythropoietin production in the neonatal rat. Site of erythropoietin production. Biol. Neonate 24 : 145, 1974.
- Caro, J. Brown, S. Millers, O., Murray, T. & Erslev, AJ. : Erythropoietin level in uremic nephric and anephric patients. J. Lab. Clin. Med. 93 : 449, 1979.
- Naets, JP. & Heuse, AF. : Measurement of erythropoietic stimulating factor in anemic patients with or without renal disease. L. Lab. Clin. Med. 60 : 367, 1972.
- Davies, S. Glynne-Jones, E. Bisson, M. & Bisson, P : Plasma erythropoietin assay in patients with chronic renal failure. J. Clin. Path. 28 : 875, 1975.
- Schultz, E. Moedder, B. & Rath, K. : Verhalten von Plasma-Erythropoietin und Haematokrit unter dem Einfluss der Dauer-Dialysebehandlung. Klin. Wschr. 55 : 65, 1977.
- Raich, PC. & Korst, DR. : plasma erythropoietin levels in patients undergoing long term hemodialysis. Arch. Path. Lab. Med. 102 : 73, 1978.
- Zappacosta, AK. Caro, J. & Erslev, AJ. : Normalization of hemato-crit in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. The role of erythropoietin. Am. J. Med. 72 : 53, 1982.
- Napier, JAF. Dunn, CDR. Ford, TW. & Price, V. : Pathophysiological changes in serum erythropoiesis activity. Br. J. Haematol. 35 : 403, 1977.
- Deklerk, G. Hart, AMM. Kruiswijk, C. & Goudsmit, R. : Modified method of erythropoietin bioassay in vitro using mouse fetal liver cells. II. Measurement of ESR in human serum. 52 : 569, 1978.

- 15) Radtke, HW, Erbes, PM. Schoeppe, W. & Koch, KM. : Serum erythropoietin concentration in anephric patients. *Nephron* 22 : 361, 1978.
- 16) Radtke, HW. Frei, U. Erbes, PM. Scheppe, W. & Koch, KM. : Improving anemia by hemodialysis : effect on serum erythropoietin, *Kid. Int.* 17 : 382, 1980.
- 17) Krystal, G. Eaves, AC. & Eaves, CJ. : Determination of normal human serum erythropoietin levels using mouse liver bone marrow. *J. Clin. Lab. Med.* 97 : 158, 1981.
- 18) Krugers, PG. Dagneaux, LG. Goudsmit, R. & Krijnen, HW. : Radioimmunoassay of erythropoietin. *Ann. NY. Acad. Sci.* 149 : 294, 1968.
- 19) Lertora, J.J.L. Dargon, PA. Rege, AB. & Fisher, JW. : Studies on radioimmunoassay for human erythropoietin. *J. Lab. Clin. Med.* 86 : 140, 1975.
- 20) Stockman, J. Garcia, JF. & Oski, FA. : The anemia of prematurity : factors governing the erythropoietin response. *N. Engl. J. Med.* 296 : 647, 1977.
- 21) Chandra, M. Miller, M. Garcia, JF. Massry, RT. & McVicar, M. : Serum levels of immuno-reactive erythropoietin in dialysis patients with polycystic kidney. *Kid. Int.* 21 : 228, 1982.
- 22) Lange, RD. & Ichiki, AT. : Immunological studies of erythropoietin. In : *kidney Hormones. II. Erythropoietin.* ed. Fisher, JW. London, 1977. Acad. Press. P. 111.
- 23) Walle, AJ. & Niedermayer, W. : Are erythropoietin levels in uraemic patients on haemodialysis dependent on the kidney disease and the duration of haemodialysis treatment? *Proc. EDTA.* 16 : 481, 1979.
- 24) 平沢由平, 森山美昭 : 貧血, 症例解析, 胃炎・ネフローゼ, 医学書院, 東京, 1974. P. 75.
- 25) 遠山純子, 小出桂三, 井上昇, 森一雄 : 腎性貧血に対する fluoxymesterone の造血効果と erythropoietin, *ホルモンと臨床* 26 : 1296, 1978.
- 26) 千葉省三, 森真由美 : 腎性貧血に対するアンドロゲンの効果, *臨床血液*, 19 : 917, 1978.
- 27) Eschbach, JW. Funk, D. & Adamson, J. Kuhn, I. Scribner, BH. & Finch, CA. : Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 276 : 653, 1967.
- 28) 越川昭三 : 貧血を主訴とする症例, 症例解析, 胃炎・ネフローゼ, 医学書院, 東京, 1974. P. 156.
- 29) Eschbach, JW. Detter, JC. & Adamson, JW. : Physiologic studies in normal and uremic sheeps : II. Changes in erythropoiesis and oxygen transport. *Kid. Int.* 18 : 732, 1980.
- 30) Markson, JL. & Rennie, JB. : The anemia of chronic renal insufficiency. The effect of serum from azotemic patients on the maturation of normoblasts in suspension culture. *Scott. Med. J.* 1 : 320, 1956.
- 31) Moriyama, Y. Rege, A. & Fisher, JW. : Studies on inhibitors of erythropoiesis. II. Inhibitory effects of serum from uremic rabbits on heme synthesis in rabbit bone marrow culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148 : 94, 1975.
- 32) 森山美昭 : Uremic toxin の影響 : 赤血球造血能, *最新医学* 31 : 1715, 1976.
- 33) Ohno, Y. Rege, A. & Fisher, JW. & Borona, J. : Inhibitors of erythroid colony-forming cells (CFU-E and BFU-E) in sera of azotemic patients with anemia of renal disease. *J. Lab. Clin. Med.* 92 : 916, 1978.
- 34) Wallner, SF. & Vautrin, RM. : The anemia in chronic renal failure : studies of the effect of organic solvent extraction of serum. *J. Lab. Clin. Med.* 92 : 363, 1981.
- 35) Gutman, RA. & Strange, NE. : Further characterization of dialyzable serum inhibitor of hematopoietic cells. *Kid. Int.* 21 : 168, 1982.
- 36) Meytes, D. Bogin, E. Ma, A. Dukes, PP. & Massry SG. : Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J. Clin. Invest.* 67 : 1263, 1981.
- 37) Ortega, JA. Malekzadeh, MH. Dukes, PP. Pennisi, AV. Fine, RN. Ma, H. & Shore, NA. : A beneficial effect of the in situ kidney on in vitro marrow erythropoiesis in chronic renal failure. *Nephron* 23 : 169, 1979.
- 38) Short, AIK. Winney, RJ. & Robson, JS. : Reversible microcytic hypochrom anemia in dialysis patients due to aluminum intoxication. *Proc. EDTA.* 17 : 226, 1980.
- 39) Lacour, B. Basile, C. & Drucke, T. : Hyperparathyroidism and red cell production. *Kid. Int.* 18 : 137, 1980.
- 40) Zingriff, J. Drucke, T. Marie, P. Man, MK. Jungers, P. & Bordier, P. : Anemia and secondary

- hyperparathyroidism. *Arch. Int. Med.* 138 : 1650, 1978.
- 41) Neff, MS. Goldberg, J. Slifkin, RF. Eiser, AK. Calonia, V. Kaplan, M. Baes, A. Gupta, S. & Mattoo, N. : A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 304 : 871, 1981.
- 42) Better, OS. Shasha, SM. Widmer, J. & Chaimovitz, C. : Improvement in the anemia of hemodialysis patients following parathyroidectomy. *Proc. ASN.* 9 : 1, 1976.
- 43) Massry, SG. Bogin, E. Levi, J. Djaldeti, M. Bristol, G. & Smith, J. : Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human RBC : Implication in pathogenesis of anemia of uremia. *Kid. Int.* 21 : 239, 1982.
- 44) ワンアルファ研究会(世話人代表上田泰). 未発表データ.
- 45) Adamson, JW. Eschbach, JW. & Finch, CA. : The Kidney and erythropoiesis. *Am. J. Med.* 44 : 725, 1968.
- 46) Eschbach, JW. Cook, JD. & Finch, CA. : Iron absorption in chronic renal diseases. *Clin. Sci.* 38 : 191, 1970.
- 47) Jacob, A. & Worwood, M. : Ferritin in serum. Clinical and biochemical implication. *N. Engl. J. Med.* 292 : 951, 1975.
- 48) Hussei, S. Prieto, J. O'Shea, M. Hoffbran, AV. Baillod, RA. & Moorhead, JF. : Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and hemodialysis. *Br. Med. J.* 1 : 546, 1975.
- 49) Reissman, KR. : Protein metabolism and erythropoiesis. I. The anemia of protein deprivation. *Blood* 23 : 137, 1964.
- 50) Franklin, SS. Gordon, A. Kleemann, CR. & Maxwell, MM. : Use of a balanced low protein diet in chronic renal failure. *JAMA.* 202 : 141, 1967.
- 51) Kopple, JC. & Swendseid, ME. : Evidence that histidine is an essential amino acid in normal and chronically uremic man. *J. Clin. Invest.* 55 : 881, 1975.
- 52) Giordano, C. Desante, NG. Rinaldi, S. Acone, D. Esposito, R. & Gallo, B. : Histidine supplements in the treatment of uremic anaemia. *Proc. EDTA.* 10 : 160, 1973.
- 53) Von Hartutzsch, B. Carr, D. Kjellstrand, CM. & Kerr, DNS. : Normal red cell survival in well-dialysed patients. *Trans. ASAIO.* 19 : 471, 1973.
- 54) Yawata, Y. & Jacob, HS. : Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia : nature of the defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* 45 : 231, 1975.
- 55) Cohen, BD. : Uremia and blood cell dysfunction. *Adv. Int. Med.* 19 : 27, 1974.
- 56) Gralnick, HR. McGinniss, M. Elton, W. & McCurdy, P. : Hemolytic anemia associated with cephalothin. *JAMA.* 217 : 1193, 1971.
- 57) Worlledge, SM. Carstairs, KC. & Dacie, JV. : Autoimmune hemolytic anemia associated with alpha methyl dopa therapy. *Lancet* 2 : 135, 1966.
- 58) Jacob, HS. & Amsden, T. : Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia, *N.Engl. J.Med.* 285 : 1446, 1971.
- 59) 越川昭三：透析膜—臨床の立場から，腎と透析 2 : 523, 1977.
- 60) Yawata, Y. Howe, R. & Jacob, HS. : Abnormal red cell metabolism causing hemolysis in uremia ; a defect potentiated by tap water hemodialysis. *Ann. Int. Med.* 79 : 362, 1973.
- 61) Orringer, DP. & Mattern, WD. : Formaldehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. *N. Engl. J.Med.* 294 : 1416, 1976.
- 62) Ono, K. Ikeda, T. Fukumitsu, T. Tatsukawa, R. & Wakimoto, T. : Migration of palaticitizer from haemodialysis blood tubing. *Proc. EDTA.* 12 : 571, 1976.
- 63) Manzler, AD & Schreiner, AW. : Copper-induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis. *Ann. Int. Med.* 73 : 409, 1970.
- 64) Howell, ED. & Perkins, HA. : Anti-N-like antibodies in the sera of patients undergoing chronic hemodialysis. *Vox Sang.* 23 : 291, 1972.
- 65) Bear, RA. : Thermal hemolysis in hemodialysis. *Ann. Int. Med.* 84 : 611, 1976.
- 66) VanDyke, DC. Keighley, G & Lawlence, JH. : Decreased responsiveness to erythropoietin in a patient with anemia secondary to chronic uremia. *Blood* 22 : 818, 1963.
- 67) Essers, U. Muller, W. & Brunner, E. : Effect of erythropoietin in normal men and in patients suffering from chronic uremia. *Klin. Wschr.* 51 :

- 1005, 1973.
- 68) Anagnostou, A. Barone, J. Kedo, A. & Fried, W. : Effect of erythropoietin in the red cell mass of uremic and non-uremic rats. *Blood* 48 : 978, 1976.
- 69) McCullough, EP. & Jones, R. : Effect of androgens on the blood count of men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2 : 243, 1942.
- 70) Kennedy, BJ. & Gilbertsen, AS. : Increased erythropoiesis induced by androgenic hormone therapy. *N. Engl. J. Med.* 256 : 719, 1957.
- 71) Williams, JS. Stein, JH. & Ferris TF. : Nandrolone decanoate therapy for patients receiving hemodialysis. A controlled study. *Arch. Int. Med.* 134 : 289, 1974.
- 72) Hendler, ED. Goffinet, JA. Ross, S. Longnecker, RE. & Bakovic, V. : Controlled study of androgen therapy in anemia of patients on maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 291 : 1046, 1974.
- 73) Cattran, DC. Fenton, SSA. Wilson, DR. Oreopoulos, D. Shimizer, A. & Richardson, RW. : A controlled trial of nandrolone decanoate in the treatment of uremic anemia. *Kid. Int.* 12 : 430, 1977.
- 74) Mirahmadi, MK. Vaziri, ND. & Gorman, JT. : Controlled evaluation of hemodialysis patients on nandrolone decanoate vs testosterone enanthate. *Trans. ASAIO.* 25 : 449, 1979.
- 75) 平沢由平, 酒井信治, 今井久彌, 山川龍夫 : 慢性血液透析患者における貧血の治療—fluoxymesterone (ハロテストチン) の効果について, *新薬と臨床* 25 : 217, 1976.
- 76) 丸茂文昭, 南郷英明, 光瀬キミ, 森下申一 : 輸血を要する長期透析患者に対する nandrolone decanoate の効果, *腎と透析* 3 : 467, 1977.
- 77) 高久史麿 : 慢性透析患者の貧血に対する fluoxymesterone の治療効果, *ホルモンと臨床* 26 : 1321, 1978.
- 78) 秋沢忠男, 浅野泰, 太田和夫, 大坪公子, 金田浩, 川口良人, 小出桂三, 越川昭三, 杉野信博, 鈴木好夫, 高久史麿, 中川成之輔, 中村一路, 長沢俊彦, 成清卓二, 福田祐幹, 前川正, 丸茂文昭, 三村信英 : 透析患者の貧血に対する mepitostane の治療効果 (第1報) —多施設共同研究による open study—, *最新医学* 37 : 370, 1982.
- 79) 三村信英, 越川昭三, 高久史麿, 前川正, 金田浩, 前多隆吉, 池田隆夫, 湯原幹男, 前田貞亮, 石川丈之, 瀬在義則, 須藤祐司, 福田祐幹, 丸茂文昭, 鎌田貢寿, 長沢俊彦, 小山年男, 北本清, 成清卓二, 内田信一, 広川尚之, 小出桂三, 上床周, 大坪公子, 白石喜久, 浅野泰, 草野英二, 大野丞二, 角原孝, 白土公, 中山文義, 秋沢忠男, 中村一路, 佐藤威, 新垣朝康, 中川成之輔, 松井則明, 岩本均, 川口良人, 赤羽清彬, 細谷龍男, 山本勝, 杉野信博, 太田和夫, 佐中孜, 山縣淳, 鈴木好夫, 高橋進, 井上通泰, 笹岡拓雄, 東海林隆男 : 腎性貧血に対する mepitostane の治療薬としての評価—二重盲検法による薬効評価—, *Clin. Eval.* 10 : 137, 1982.
- 80) Shahidi, NT. : Androgens and erythropoiesis. *New Engl. J. Med.* 289 : 72, 1973.
- 81) Shaldon, S. Patyne, WD. Kaltwasser, P. Werner, E. Koch, KM. & Schoeppe, WE. : The use of testosterone in bilateral nephrectomized dialysis patients. *Trans. ASAIO.* 17 : 104, 1971.
- 82) 千葉栄市, 伊達敏行, 木庭志摩子, 畠山義典, 菅原剛太郎 : 慢性血液透析症例における貧血の治療, *腎と透析* 3 : 253, 1977.
- 83) Von Hartitzsch, B. Kerr, DNS. Morley, G. & Marks, B. : Androgens in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 18 : 13, 1977.
- 84) Besa, EC, Dale, DC. & Wolff, SM. : Etiocholanolone and prednisone therapy in patients with severe bone marrow failure. *Lancet* 1 : 728, 1977.
- 85) Pierides, AM. Weightmen, D. Godfinch, M. Tsoukantas, A. & Kerr, DNS. : serum lipids in uraemic patients on regular hemodialysis. *Proc. EDTA.* 12 : 397, 1975.
- 86) 餐場庄一, 塩崎秀郎, 佐藤晴男, 根本親男, 他8名 : 蛋白同化 steroid (fluoxymesterone) 長期投与の脂質代謝ならびに内分泌環境への影響, *ホと臨.* 26 : 1702, 1978.
- 87) Sanchez-Medal, L. Gomez-Leal, A. & Duarte-Zapata, L. : Anabolic therapy in plastic anemia. *Blood* 28 : 979, 1966.
- 88) 高久史麿 : Fluoxymesterone の再生不良性貧血に対する治療効果, *ホと臨.* 26 : 1307, 1978.
- 89) 大野康彦, 森山美昭, 西野勲, 齊藤秀晃, 木下康民 : 腎性貧血の治療に関する研究. I 血液透析患者の造血能に及ぼす同化ステロイド大量投与について, *臨床血液* 14 : 58, 1973.
- 90) Bernstein, MS. Hunter, RL. & Yachnin, S. : Hepatome and peliosis hepatis developing in a patient with Fnaconi's anemia. *New Engl. J. Med.* 284 :

- 1135, 1971.
- 91) Johnson, FL. Lerner, KG. & Siegel, M. : Association of androgenic anabolic steroid therapy with developing of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2 : 1273, 1972.
 - 92) Shapiro, P. Ikeda, RM. Ruebner, BH. Connors, MH. Halated. CC. & Abildgaard, CF. : Multiple hepatic tumors and peliosis hepatis in Fanconi's anemia treated with androgens. *Am. J. Child. Dis* 131 : 1104, 1977.
 - 93) Sale, GE. & Lerner, KG. : Multiple tumors after andrgen therapy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 101 : 600, 1977.
 - 94) Fried, W. & Gurney, CW. : Use of mild plethora to demonstrate an erythropoietic effect from small amounts of androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120 : 519, 1965.
 - 95) Alexanian, R. : Erythropoietin excretion in man following androgens. *Blood* 28 : 1007, 1966.
 - 96) Schooley, JC. : Inhibition of erythropoietic stimulation by testosterone in polycythemic mice receiving anti-erythropoietin *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122 : 402, 1966.
 - 97) DeGowin, RL. Lavender, AR & Forland, M. : Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone. *Ann. Int. Med.* 72 : 913, 1970.
 - 98) Nathan, DG. Gardner, FH : Effects of large doses of androgen on rodent erythropoiesis and body composition. *Blood* 26 : 411, 1965.
 - 99) Paulo, LG, Fink, GD. Roh, BL. & Fisher, JW. : Effects of several androgens and steroid metabolites on erythropoietin production in the isolated perfused dog kidney. *Blood* 43 : 39, 1974.
 - 100) Alexanian, R. Nadell, J. & Alfrey, C. : Oxy-metholone treatment for the anemia of bone marrow failure. *Blood* 40 : 353, 1972.
 - 101) 森山美昭, 佐藤允副, 木下康民 : Androgen の erythro-及び granulo-poiesis-in vitro コロニー (CFU-E, CFU-C) 形成について. *ホと臨.* 26 : 1276, 1978.
 - 102) 外山圭助, 金子盾三, 鈴木洋司, 根岸昌切, 藤山順豊, 陳田柏 : Mepitiostane の造血作用に関する研究. *最新医学* 35 : 1913, 1980.
 - 103) Reissner, EH. : Tissue culture of bone marrow ; II. Effect of steroid hormones on hematopoiesis in vitro. *Blood* 27 : 460, 1966.
 - 104) Gorshein, D. & Gardner, FH. : Erythropoietic activity on steroid metabolites in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 65 : 564, 1970.
 - 105) Gordon, AZ. Zavjani, FD. & Levere, RD. : Stimulation of mammalian erythropoiesis by 5 α -H steroid metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 65 : 919, 1970.
 - 106) 越川昭三, 三村信英, 平澤由平, 新井享, 小高通夫, 平澤博之, 井上聖士, 藤田嘉一, 土屋隆, 井上隆, 荒川正昭, 熊野和雄, 酒井糾, 澤西謙次, 岡崎勝正, 岩田金蔵, 金野孝彦, 江尻進, 田尻宗誠, 堀口幸夫, 前田憲志, 小林快三, 大林祥悟, 成田真康, 岸本武利, 前川正信, 松田聖士, 加藤英夫, 関野宏, 門間弘道, 斉藤明, 鈴木正司, 水谷洋子, 山川真, 秋沢忠男, 山上征二, 吉本忍, 中川成之輔, 秋葉隆, 川口良人, 鈴木利昭, 太田和夫, 西村誠, 山田要助 : Hemofiltration の臨床的評価—多施設協同研究の成果—, *腎と透析*. 11 : 665, 1981.
 - 107) 越川昭三, 秋沢忠男, 関口孝 : hemofiltration の適応—長期 HF 施行例の検討—, *腎臓* 5 : 22, 1982.
 - 108) Denny, WF. Flanagan, WJ. & Zukski, CF. : Serial erythropoietin studies in patients undergoing renal homotransplantation. *J. Lab. Clin. Med.* 67 : 386, 1966.
 - 109) Jepson, JH. Deleeuw, NKM. & Gault, MH. : Characteristics of erythropoiesis following human renal homotransplantation. *Transplant. Proc.* 3 : 353, 1971.
 - 110) Miller, ME. Howerd, D. Stihlman, F. Jr. & Flanagan, P. : Mechanism of erythropoietin production by cobaltous chloride. *Blood* 44 : 339, 1974.
 - 111) Curtis, JR. Goode, GC. Herrington. J. & Urdaneta, LE. : Possible cobalt toxicity in maintenance hemodialysis patients after treatment with cobaltous chloride. *Clin. Nephrol.* 5 : 61, 1976.
 - 112) Eschbach, JW. & Cook, JD. : Quantitative iron balance in hemodialysis patients. *Trans. ASAO.* 23 : 54, 1977.