原 著

エリスロポエチン投与による腎性貧血に対する
臨床効果と免疫系に及ぼす影響

田 中 寛 伊藤 周二 西尾 正一^{*1} 前川 たかし^{*2}
 橋 中 保男^{*3} 山 川 眞^{*3} 河野 俊明^{*4} 山上 征二^{*5}
 山本 啓介^{*5} 岸本 武利^{*5} 前川 正信^{*5}

大野記念病院泌尿器科 府中病院泌尿器科^{*1} 阪和記念病院泌尿器科^{*2} 白鷺病院腎センター^{*3}
 相原第二病院人工透析部^{*4} 大阪市立大学泌尿器科^{*5}

key words : 腎性貧血, 血液透析, 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン, エポエチンペーダ, 免疫系

〈要旨〉

慢性腎不全に伴う著明な貧血 (ヘモグロビン濃度 6.22 ± 0.11 g/dl : mean $\pm$ SE) を呈する血液透析患者 25 例に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rEPO) を 1 回 3,000 U, 週 3 回 8 週間投与し臨床効果の評価を行った。また同時に rEPO 投与前後においてリンパ球機能等免疫学的検査を実施し、本剤の免疫系に及ぼす影響について検討した。

この結果、投与 1 週後より網赤血球数が有意に増加し、2 週後より赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が有意に増加し、その後さらに増加を続けた。投与 8 週後のヘモグロビン濃度は 8.22 ± 0.18 g/dl (18 例) となった。また貧血の改善に伴い自他覚症状の改善・消失、心胸比の低下等をもたらし、中止例を除外すると全例が有効であった。

免疫学的パラメータに対する影響としては、PPD による皮内反応試験で投与後、その面積 (長径 $\times$ 短径) が有意に増加し、細胞性免疫能の改善が示唆された。またリンパ球サブセット OKT3 の有意の上昇を認めたが、B-リンパ球数、免疫グロブリン IgA は有意に低下した。一方リンパ球幼若化反応および IL2 産生能等その他のパラメータでは変化は認められなかった。これらのことより、本剤投与による免疫系に及ぼした作用は短期的なものと考えられるが、rEPO の免疫系に対する作用は特異的なものではないことが予想された。

副作用は 6 例に認められたが、投与を中止した症例は 2 例であった。

Clinical effects of erythropoietin administration on renal anemia and the immune system

Hiroshi Tanaka, Shuji Itoh, Shoichi Nishio^{*1}, Takashi Maekawa^{*2}, Yasuo Hashinaka^{*3}, Makoto Yamakawa^{*3}, Toshiaki Kohno^{*4}, Seiji Yamagami^{*5}, Keisuke Yamamoto^{*5}, Taketoshi Kishimoto^{*5}, Masanobu Maekawa^{*5}

Department of Urology, Ohno Memorial Hospital ; Department of Urology, Fuchu Hospital^{*1} ; Department of Urology, Hanwa Memorial Hospital^{*2} ; Kidney Center, Shirasagi Hospital^{*3} ; Dialysis Unit, Aihara Daini Hospital^{*4} ; Department of Urology, Osaka City University Medical School^{*5}

Recombinant human erythropoietin (rEPO) was administered to 25 maintenance hemodialysis patients with severe anemia (hemoglobin level 6.22 ± 0.11 g/dl : mean $\pm$ SE) at a dose of 3,000 U, three times a week for eight consecutive weeks, to evaluate the clinical effects. In addition, immunological response was also observed before and after rEPO administration to investigate the effects of this agent on the immune system.

A significant increase in reticulocyte count began to be observed from one week after the first administration, while significant increases in red blood cell count, hemoglobin level and hematocrit value began to be observed two

weeks after administration. The increases in these values continued thereafter. The hemoglobin level 8 weeks after administration reached 8.22 ± 0.18 g/dl (18 cases). In association with the augmented hematopoietic effects, marked decreases in transfusion volume as well as improvement or disappearance of subjective and objective symptoms were noted. Moreover, decreases in the cardiothoracic ratio were also observed. With the exception of the patients that withdrew, improvement of anemia was observed in all cases.

The effects of rEPO on immunological parameters included a significant increase in the area responding in the skin test with purified protein derivative (PPD) after administration of the agent. This suggested improvement in cellular immune functions. In addition, there was a significant increase in the lymphocyte subset OKT3, while there were significant decreases in B-lymphocyte count and the immunoglobulin A (IgA) level. However, no changes were seen in other parameters such as lymphoblastogenesis and IL2 production. These results suggested that the effect on the immune system caused by the administration of rEPO was only transient and is likely to be non-specific. With respect to the effects of rEPO on immunological parameters, the responding area in the skin test with PPD was significantly increased after the administration of rEPO, suggesting improvement in cellular immune functions. Adverse reactions were observed in six cases and administration was discontinued in two cases.

緒言

慢性腎不全患者における貧血は高頻度に認められる合併症のひとつであり、その主な原因は腎で産生される造血ホルモンであるエリスロポエチン (EPO) の欠乏である¹⁾とされている。その後長らく臨床応用に必要な量の EPO の入手は不可能であったが、1985 年 EPO の伝達情報を有するヒト遺伝子が同定され²⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞に注入することに成功して初めて EPO の大量生産の道が開かれ臨床試用が可能となった。遺伝子組換えヒト EPO (rEPO) の腎性貧血とそれに伴う活動性の障害に対する効果は劇的で³⁾、わが国でもその高い有用性が評価されつつある^{4,5)}。

今回、我々は著明な貧血を伴う血液透析患者に対する用量比較試験の結果⁶⁾、腎性貧血の改善に適量とされた rEPO 3,000 U 週 3 回の投与方法により、その臨床効果を検討すると共に投与前後におけるリンパ球機能等免疫能への影響を検討した。

対象と方法

対象は慢性腎不全患者のうち週 3 回の血液透析を受け、腎性貧血を呈する 25 例 (男 6 例, 女 19 例)、年齢 20~70 歳 (平均 44.8 歳) であり、1. ヘモグロビン濃度 (Hb) 7.5 g/dl 以下またはヘマトクリット値 (Ht) 23% 以下、2. 血液透析期間 3 か月以上、3. 極端な鉄欠乏の状態にない (フェリチン値 100 ng/ml 以上)、4. 出血がない、5. コントロール困難な重症の高血圧症でないの基準を満たす症例を選択した。また、患者には予め本試験に参加することの同意を得た。

対象の体重は 50.4 ± 1.8 (mean $\pm$ SE) kg、透析期間 67.4 ± 8.0 か月で、試験前 3 か月以内に輸血を行っている症例は 11 例 (44%) であった。なお、免疫能の変化をみるために癌患者、明らかな結核病巣を認める症例ある

いは結核の既往のある症例は除外した。対象の原疾患は 21 例 (84%) が慢性糸球体腎炎であり、その他、糖尿病性腎症、嚢胞腎、悪性高血圧、腎癌による両側腎摘出が各 1 例であった。

rEPO (エポエチンペータ：治験略号 EPOCH) は初回投与時には投与 30 分前に投与薬剤の 20 分の 1 量を投与しアナフィラキシー症状を認めないことを確認後、rEPO 3,000 U を透析用血液回路の静脈側より透析終了直前にゆっくり注入した。投与期間は週 3 回 8 週間とし、その間併用薬剤のうち androgen, anabolic steroid は禁じたが、鉄欠乏状態を生じた場合は鉄剤を投与することとした。

試験開始前および試験中に臥位血圧、脈拍数、体重の測定、自覚症状の観察、一般末梢血液像検査、免疫学的検査 [リンパ球サブセット OKT3 陽性細胞 (OKT3)・OKT4・OKT8 (フローサイトメトリー法)、PHA (phyto-hemagglutinin) および ConA (concanavalinA) 刺激によるリンパ球幼若化試験 (分離培養法による ^3H -thymidine とりこみ能測定法)、免疫グロブリン IgG・IgA・IgM (免疫比濁法)、interleukin-2 (IL2) 産生能 (IL2 依存性 T 細胞株を用いての bioassay 法)、遅延型皮膚反応 (PPD : purified protein derivative)], 生化学検査、心胸比測定、血清 EPO 濃度・抗 EPOCH 抗体価の測定を行った。

また、rEPO のリンパ球に対する in vitro での影響を検討する目的で別途にリンパ球刺激試験 (lymphocyte stimulation test : LST) を実施した。対象は血液透析を受けている慢性腎不全患者 5 例 (男 1 例, 女 4 例, 年齢 51.0 ± 4.5 歳) で、比較対照として泌尿器科良疾患患者 5 例 (尿管結石 2 例, 頻尿 2 例, 腎下垂 1 例 : 男 1 例, 女 4 例, 49.8 ± 3.7 歳) を選んだ。採血後リンパ球と

図1 薬剤 (rEPO) によるリンパ球幼若化試験 (LST)

rEPO (培養濃度として EPO 1.0, 3.0, 4.5 U/mℓ) とを培養した際に惹起されるリンパ球の芽球化反応を ³H-thymidine のとりこまれた量 (cpm) として測定した。rEPO 無添加を対照として各々3回測定の平均値を求め、その比 SI (stimulation index=rEPO 添加検体 cpm/無添加検体 cpm) を算出した (図1)。

結果

1. 貧血の改善度とそれに伴う効果

rEPO 投与後の赤血球数 (RBC) および網赤血球数 (retic) (図2) と Hb および Ht (図3) の推移を示した。RBC, Hb, Ht はそれぞれ前値が $200.8 \pm 6.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, $6.21 \pm 0.12 \text{ g/dℓ}$, $19.1 \pm 0.4\%$ で、投与2週よりそれぞれ有意に上昇 ($p < 0.05 \sim 0.01$) し、それ以降もさらに上昇 ($p < 0.001$) した。投与前非輸血例の12例中11例 (91.7%) で Hb が 1.5 g/dℓ 以上も増加する著明な貧血の改善が得られた。一方, retic は投与1週時に一過性に有意の高値 ($p < 0.001$) を示し, 2週後には低下したが, 7週までは前値に比し有意の高値 ($p < 0.001 \sim 0.01$) を維持していた。しかし, 投与8週後には有意差を認めなかった。なお, 投与前の EPO 濃度は $13.96 \pm 1.17 \text{ mU/mℓ}$ (19例) と低値であった。

また, 試験前3か月以内に輸血を要した11症例中, 試験中輸血が不要となった著明改善の症例は8例 (72.7%) であり, 輸血施行の3例も各1回のみで第4回投与日ま

図2 赤血球数 (RBC) と網赤血球数 (retic) の推移。Mean±SE, 数字は例数: paired t-test: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

図3 ヘモグロビン濃度 (Hb) およびヘマトクリット値 (Ht) の推移。Mean±SE, 数字は例数: paired t-test: *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$

での試験初期であった。延べ輸血量は試験前の8週で30 U あったものが試験中の8週では6 U へと減少した。

投与期間を通じて赤血球指数は低下しておらず, MCV は投与1週より全期間有意に増加 ($p < 0.05 \sim 0.01$) しており, MCH, MCHC の値からも小球性あるいは低色素性の変化を来していなかった。血清フェリチンは前値より $908.3 \pm 214.4 \text{ ng/mℓ}$ (25例) と著しく高値であったが, 投与4週時より有意に低下 ($p < 0.05$) し, 血清鉄 (Fe) も有意に低下 ($p < 0.001$) した (図4)。

自他覚症状の観察の結果, rEPO 投与終了時では貧血の改善に伴い立ちくらみ, 食欲不振の症状は70%以上の症例で消失し, これらを含め動悸, 労作意欲・活力の低下, 易疲労感, 通院時の疲労感の症状も80%以上の症例で改善した。心胸比も投与前 $50.4 \pm 1.8\%$, 投与後 $48.9 \pm 1.8\%$ で有意に減少 ($p < 0.05$) し改善した。しかし血圧は各週共, 投与前に対して有意の変動なく推移した。

図4 血清フェリチンおよび鉄 (Fe) 濃度の推移。
Mean $\pm$ SE, 数字は例数: paired t-test
: *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

図5 T-リンパ球数とB-リンパ球数の変動

2. 血小板・凝固能に対する影響

rEPO投与後4週ですでに血小板数の上昇 ($p < 0.001$) を認め8週後にもほぼその値を維持した。しかしながら, PT, APTT, フィブリノーゲン量等の凝固系には有意の変動を認めなかった。

3. 免疫系に対する影響

白血球数, 白血球分画はいずれも投与前後で有意の変

図6 リンパ球サブセットの変動

図7 PHA および ConA 刺激によるリンパ球幼若化反応に及ぼす影響

動を認めなかった。しかしT-, B-リンパ球数は, 共に前値は低めで, rEPO投与によりT-リンパ球数は不変ながらB-リンパ球数は有意に低下 ($p < 0.01$) した (図5)。また, モノクローナル抗体とフローサイトメトリーによる細胞性免疫検査の結果 (図6), 末梢血T-リンパ球上のT細胞レセプターに結合するOKT3は有意の上昇 ($p < 0.05$) を示した。またT-リンパ球サブセット helper/inducer としての機能をもつ OKT4, suppressor と細胞障害作用をもつとされる OKT8, および免疫調節機構の

図 8 rEPO によるリンパ球刺激試験 (in vitro). Mean $\pm$ 各濃度での群間比較はいずれも not significant.

図 9 免疫グロブリンの変動

均衡を表わすマーカーとされる OKT4/OKT8 比ではいずれも有意の変動を示さなかった。

PHA および ConA 刺激によるリンパ球幼若化反応は、本剤投与後共に増加したが、有意の変化ではなかった (図 7)。In vitro で rEPO の添加により血液透析患者リンパ球を刺激した LST は、EPO 濃度を 4.5 U/ml に上昇させても、また、血液透析患者ではない対照リンパ球の LST と比較しても共に有意差は認めなかった (図 8)。また、IL2 産生能も投与前後で 7.64 ± 2.04 U/ml, 6.55 ± 1.24 U/ml (18 例) と有意の変動を示さなかった。

血清中免疫グロブリン IgG, A, M の投与前後における変動はいずれも正常範囲内であったが、IgA で有意の低下 ($p<0.05$) を示した (図 9)。IgA の変化は T-, B-リンパ球数, OKT3, 4, 8 の変化とそれぞれ有意の相関を認めなかった (各相関係数 $r=0.633, 0.354, 0.158, 0.222, 0.472$: 各 8 例)。また IgG, M とも有意の相関を示さなかった。

PPD では、投与前 11 例中陰性率は 25% (3 例) であ

図 10 PPD 皮膚反応の変化 (N = 9)

り、面積 (長径 $\times$ 短径) では 139.8 ± 50.9 mm² (11 例) であったが、本剤投与前後に検査を行った 9 例では、投与後皮膚反応の面積は有意に増加 ($p<0.01$) した (図 10)。

4. 副作用

本試験で出現した副作用は 6 例で発現率は 24% であった。表に症例毎の症状を示すが 3 例は血圧上昇とそれに関連するもので、1 例は因果関係「たぶんなし」と

表 副作用

症例番号	症 状	程度	薬剤との関係	発現日	処置	転帰	備 考
3-2	発熱, 全身倦怠感	中等度	たぶんあり	第 1 回投与後	中止	消失	
4-2	血圧上昇	中等度	たぶんあり	第 5 回投与日	継続	不変	
4-3	血圧上昇	中等度	たぶんあり	第 5 回投与日	継続	不変	(降圧剤で対処可能だった)
	頭痛, 肩こり	中等度	たぶんあり	第 9 回投与日	継続	不変	
4-4	頭痛	軽度	どちらともいえない	第 5 回投与日	継続	軽快	(降圧剤使用)
5-1	嘔気, 嘔吐, 両下肢しびれ, 全身倦怠感	高度	たぶんあり	第 1 回投与後	中止	消失	
5-6	痒痒感	軽度	たぶんなし	第 4 回投与日	継続	消失	

副作用発現例数 6 例/25 例 (発現率 24%)

された軽度の痒感で、いずれも投与継続に問題となるものではなかった。他の2例はそれぞれrEPOを4回投与したが、初回投与時より投与後に発熱、全身倦怠感あるいは嘔気、嘔吐、全身倦怠感、両下肢のしびれが出現したため投与を中止したがその原因を明らかにできなかった。なお25例全例で投与時のアナフィラキシー症状等異常は全く認められず、抗EPOCH抗体価も全例陰性であった。生化学検査値にも臨床問題となる変動は認められなかった。

5. 臨床評価

副作用で初期に投与を中止した2例を除く23例で、貧血改善度と自己覚症状等を総合して有効性の評価を行った結果、「著効」20例、「有効」3例で、全例が「有効」以上の高い判定であった。また安全性の評価は25例全例を対象とし、中止2例がそれぞれ「安全性に問題がある」「安全性にやや問題がある」とされ、安全性、有効性を勘案した有用性の評価では「極めて有用」と評価された症例が20例(80%)を占めたが、安全性で問題とされた2例は「好ましくない」「有用性なし」とされた。

考察

腎性貧血を伴う血液透析患者に対するrEPOの高い有効性は漸増法⁵⁾あるいは用量比較のための二重盲検法⁶⁾による試験等で評価されてきたが、今回我々は週3回3,000 U投与の方法に固定し、rEPOの臨床効果について検討した。本剤の貧血改善効果はこれまでの各試験におけるHbの上昇度とよく相応していたが、対象をこれまで以上に広範囲にとっており、特に投与前輸血歴のある患者が多かったこと、全例貧血の程度が著しいにもかかわらず著明な改善が得られたことなどから本剤の高い有効性が証明されたといえよう。しかしながら、試験前より懸念された血圧に関しては全体として有意の上昇を認めず副作用としても重篤なものを認めなかったものの、2例で本剤によると思われる全身倦怠感を伴う発熱、あるいは嘔気、嘔吐、両下肢しびれを認め投与を中止した。アナフィラキシー症状、抗体の産生等は認めていないが、rEPOの使用にあたっては今後もこれらの症状の出現に注意を払って慎重に投与すべきであると考えられた。

rEPO投与後、赤血球数は速やかに増加し、同時に血小板数も有意に上昇したが、これもこれまでの報告と一致しており、EPOが巨核球系幹細胞の分化、増殖を促進する可能性を有するとの報告を支持する結果となった⁷⁾。しかし、凝固系・線溶系検査値には有意の変動はなく、透析時の凝血、透析回路内凝固、シャント閉塞、血栓症等問題となる副作用、トラブルは発生しなかったことより、急速な造血に伴う血小板機能の変化は大きな

いと考えられる。

血液透析患者における免疫能低下についての報告は多く、尿毒症という病態や体外循環という治療法とも深く関連し、原因は非常に多岐にわたる。一般に血液透析患者の末梢血リンパ球数は低下傾向にあるとされているが、rEPO投与による今回の成績では投与後OKT3陽性細胞(T細胞数)は有意に上昇したが、T-, B-リンパ球数比率より算出したT-リンパ球数では不変、B-リンパ球数は有意に低下した。またOKT4, OKT8, OKT4/OKT8比等是不変であった。rEPO投与によるリンパ球数およびサブポピュレーションに対する報告は少ないが、Pfäffliら⁸⁾は、T細胞数、helper・suppressorのサブポピュレーションの有意の減少、維持投与時(投与18週後)でのhelper/suppressor比の有意の増加、B細胞、NK細胞の不変を報告し、中山ら⁹⁾は投与前低値であったOKT4, OKT4/OKT8比の上昇等を、また、衣笠ら¹⁰⁾はIL2産生能の有意の増加等を報告し我々の結果と異なっている。しかし、今回の検討は貧血改善の認められた8週後の成績で短期的な反応であり、維持投与を続けた後での変化もみる必要があるかもしれないが、rEPOの直接的な作用によるものとは考え難い。

透析患者で特に低下しているとされる細胞性免疫の評価としてのリンパ球幼若化能はrEPO投与後に上昇したが有意ではなかった。また生細胞にrEPOを投与直後の血中濃度にほぼ等しいと考えられる濃度から4.5倍まで添加したLSTでも免疫系の障害の少ないと考えられる対照患者のリンパ球のLSTとの比較においても有意差はなく、本剤の特異的な作用については断定できない。これに対し、in vivoの遅延型皮膚反応はrEPO投与後有意に上昇しており、細胞性免疫能を改善させる可能性のあることを示唆しているが、このことはrEPOの投与あるいは貧血の改善が透析患者の細胞性免疫に関与していることも予想される。

一方、本剤投与によりB-リンパ球数の低下と共に、IgAのみの有意の低下がみられた。しかしながら、免疫グロブリンIgG, A, Mの変化はT-, B-リンパ球数、各OKTサブセットそれぞれの変化との間に有意の相関関係を認めず全身の体液性免疫に対する作用とは言い難いと思われる。これらのパラメータの変動は症例により、増減に一定の方向性のない変化であり、全体としてはHbが動き出した時期での短期的反応と考えることが妥当である。さらに、有意差を認めたB-リンパ球数、IgAの低下についても正常範囲内での変化であり、個体の恒常性を保つ上において、あるいは臨床上特に問題のないものと考えられた。

結論

著明な貧血を呈する慢性血液透析患者 25 例に対し遺伝子組換えによるヒトエリスロポエチン 3,000 U 週 3 回 8 週間投与し臨床効果と免疫能に及ぼす影響を検討した結果、以下の成績を得た。

1. 投与 1 週後より網赤血球数が有意に上昇し、2 週以降赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が有意に上昇して著明な貧血改善効果を認めた。造血効果に伴い、輸血量の激減と自覚症状の改善・消失等をもたらし、中止例を除くと全例で有効であった。

2. 免疫学的パラメータとしては OKT3, PPD 皮膚反応の有意な上昇と B-リンパ球数、IgA の有意な低下を認めたが、一定の傾向は示されず本剤の特異的な作用とは考えられなかった。

3. 副作用で投与を中止した症例は 2 例であった。

文献

- 1) Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L : Role of kidney in erythropoiesis. *Nature* 179 : 633-643, 1957
- 2) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313 : 806-810, 1985
- 3) Bommer J, Kugel M, Schoeppe W, Brunkhorst R, Samtleben W, Bramsiepe P, Scigalla P : Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 66 : 85-93, 1988
- 4) 上水流雅人, 大山 哲, 伊藤周二, 田中 寛, 大野良興, 巽 典之, 岸本武利, 前川正信 : 透析患者貧血に対するエリスロポエチンの投与効果について. 第 31 回日本腎臓学会総会予稿集, p 201, 奈良, 1988
- 5) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 小高通夫, 小椋陽介, 吉川康行, 佐中 孜, 篠田 晤, 森井浩世, 鈴木正司, 大平整爾, 千葉栄市, 高橋 寿, 金田 浩, 前多隆吉, 山形 陽, 浅野 泰, 武藤重明, 内田信一, 下条文武, 栗原 怜, 田畑陽一郎, 藤井京子, 嶋田俊恒, 中澤了一, 吉田豊彦, 波多野道信, 高橋進, 井上通泰, 小出 輝, 窪田 実, 中山秀英, 吉山直樹, 秋葉 隆, 黒川 清, 星野正信, 猿田享男, 鈴木洋通, 小路 良, 佐藤哲平, 杉野信博, 石田尚志, 大和田滋, 杉山 誠, 越川昭三, 高橋 健, 磯田和雄, 今村典嗣, 菅 英育, 丸茂文昭, 塚本雄介, 坂本信夫, 渡辺有三, 山崎親雄, 澤西謙次, 小野利彦, 折田義正, 飯田喜俊, 椿原美治, 岡田倫之, 井上 隆, 日野雅之, 前川正信, 田中 寛, 白井大祿, 藤田嘉一, 井上聖士, 坂井瑠実, 小野山薫, 中村定敏, 藤見 惺, 保利 敬, 中山真人, 出口隆志, 小川暢也 : 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin の臨床的検討. *臨床透析* 5 : 585-602, 1989
- 6) Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, Yoshikawa Y, Sanaka T, Shinoda A, Morii H : Dose-finding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin (Chugai) in Japanese patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 76 : 179-192, 1989
- 7) Clark DA, Dessypris EN : Effects of recombinant erythropoietin on murine megakaryocytic colony formation in vitro. *J Lab Clin Med* 108 : 423-429, 1986
- 8) Pfäffl W, Gross H-J, Neumeier D, Nattermann U, Samtleben W, Gurland HJ : Lymphocyte subsets and delayed cutaneous hypersensitivity in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 66 : 195-204, 1988
- 9) 中山文義, 飯塚一秀, 岩崎滋樹, 衣笠えり子, 高橋健, 秋沢忠男, 北岡建樹, 越川昭三 : エリスロポエチン投与による免疫能の変化. 第 31 回日本腎臓学会総会予稿集, p 240, 奈良, 1988
- 10) 衣笠えり子, 秋沢忠男, 越川昭三 : 透析患者の血小板・白血球機能に対する recombinant human erythropoietin の影響. *透析会誌* 23 : 112-113, 1990