慢性血液透析患者に対するエリスロポエチンの臨床効果 —自覚症状と活動力について—

赤 池 眞 海老根 東雄* 松 下 肇 顯 野 村 正 征

小田原循環器病院 東邦大学大橋病院心臓血管外科*

(平成1年12月22日受付, 同2年4月9日受理)

key words : 腎性貧血, 運動耐容能, 嫌気性代謝閾値, 自覚症状, rEPO

〈要旨〉

慢性血液透析 (HD) 患者に対するヒト遺伝子組み換えエリスロポエチン (rEPO) の臨床効果の指標として, 自覚症状と活動力について検討した。腎性貧血を有する 24 例の HD 患者に対して, 貧血の改善度に合わせて症状制約性トレッドミル運動負荷試験を実施した。また, 日常生活と血液透析中の自覚症状について rEPO 投与前と後で調査し, 以下の成績を得た。

全例 Hb 濃度と Ht 値の有意 ($p < 0.001$) な増加が認められた。安静時の呼吸循環応答については変化が認められなかった。最大運動負荷試験の結果, 運動時間と最大酸素摂取量は有意 ($p < 0.001$) な改善を示したが, 最大拡張期血圧については有意 ($p < 0.001$) に上昇した。嫌気性代謝閾値での運動時間と酸素摂取量は有意に増加したが, それ以外の指標については有意差が認められなかった。日常生活では動悸 ($p < 0.001$), 息切れ ($p < 0.01$), 労働意欲 ($p < 0.001$) が増加し, 血液透析中では血圧低下 ($p < 0.001$), 補液頻度 ($p < 0.01$), 食欲不振 ($p < 0.001$) が減少したが, 血圧上昇が有意 ($p < 0.05$) に増加した。

以上のことから, HD 患者に対する rEPO 投与による貧血の改善に伴い好氣的運動能力と嫌氣的運動能力の改善が認められた。さらに, 全例で日常生活での自覚的改善と活動能力の著明な増加が得られた。

Clinical effects of subjective complaints and physical working capacity with recombinant human erythropoietin (rEPO) in chronic hemodialysis patients

Makoto Akaike, Kunio Ebine, M. D.*, Chohken Matsushita, M. D., Masayuki Nomura, M. D.

Odawara Cardiovascular Hospital ; Division of Cardiovascular Surgery, Ohashi Hospital, Toho University*

To investigate the clinical effects of recombinant human erythropoietin (rEPO) on subjective complaints and physical working capacity in chronic hemodialysis (HD) patients, 24 HD patients with renal anemia underwent the symptom-limited treadmill exercise test at every phase according to varying degrees of anemia. Subjective complaints regarding everyday life and hemodialysis therapy were obtained by interview at early and late phases.

The results were as follows : All patients showed an increase in hemoglobin (Hb) and hematocrit levels ($p < 0.001$). Cardiorespiratory response at rest was not changed. On the maximal exercise test, exercise duration and maximal oxygen uptake were significantly increased ($p < 0.001$), but maximal diastolic blood pressure was also increased ($p < 0.001$). Exercise time and oxygen uptake at the anaerobic threshold was significantly increased, but other cardiorespiratory parameters remained unchanged. Improvements were noted in palpitation ($p < 0.001$), shortness of breath ($p < 0.01$), and volition to work ($p < 0.001$) during everyday life. Decreases in blood pressure ($p < 0.001$), frequency of saline infusion ($p < 0.01$) and appetite loss ($p < 0.001$) were noted during hemodialysis therapy. However, blood pressure was increased ($p < 0.05$) at the late phase.

In conclusion, our results indicate that the increase in Hb levels in HD patients treated with rEPO results in a significant increase in both aerobic and anaerobic exercise capacity. All patients reported subjective improvement

赤池 眞 小田原循環器病院
〒250 小田原市矢作 296-1 (0465-48-7211)

in quality of life and markedly increased physical working capacity.

緒言

慢性血液透析 (HD) 患者に頻発する合併症としての腎性貧血は積極的な社会生活を制限する主要な因子の一つと考えられている。腎性貧血の主因として腎で産生される骨髓造血促進因子エリスロポエチン (EPO) の相対的欠乏によることから¹⁾, EPO の補充が最も理想的な治療法と考えられている。近年, 遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin: rEPO) の大量生産が可能となり²⁾, HD 患者の貧血治療薬としての治験臨床での血液学的な検討からその有用性が報告されている。しかし, rEPO 投与に伴う貧血の改善による運動耐容能への影響^{3,4)}や長期投与に伴う自覚症状についての報告⁵⁾は少ない。

本研究では, rEPO の治験臨床に参加した HD 患者に対して, 貧血の改善度に合わせて運動負荷試験を施行し, また rEPO 投与前後での日常生活と透析中のアンケート調査を実施し, 自覚症状と活動能力の面から検討を加えた。

対象

全例 rEPO 投与前の Hb 濃度が 6.5 g/dl (Ht 値が 20%) 以下で運動負荷試験を実施しても支障がないと考えられる安定期にある外来透析治療中の HD 患者の男性 10 例, 女性 14 例の合計 24 例であり, その平均年齢は 38.3±11.5 歳, 平均透析歴は 6.1±3.7 年であった (表 1)。β-遮断剤やジギタリス製剤を使用している患者は対象から除外し, 原則として治験臨床中に rEPO 以外の投薬内容と投薬量については変更がなく, 全例運動療法は実施していなかった。また, 全例から同意書が得られた。

方法

貧血の改善度により, 表 2 に示したように各時期を定義した (表 2)。rEPO は初回 3,000 U より開始し, 4 週間目に造血効果を認めない場合は 4,500 U に増量した。以後 1,500 U から 4,500 U の範囲で目標 Hb 濃度 (Ht 値) を観察しながら rEPO 投与量をコントロールした。

アンケート調査は rEPO 投与開始 1 週間前と治験臨床終了後 1 週間以内に, 日常生活と血液透析中の自覚症

状について無記名で実施した。運動負荷試験はトレッドミル (Marquette 社製 CASE12) を用い, 全例修正 Bruce プロトコールに基づき, 1.7 mph. 5% より開始する漸増負荷とし⁶⁾, 非透析日に実施した。負荷試験の end-points は症状制約性 (synptom-limited) とし, 血圧上昇や虚血性心電図変化の認められた対象は除外した。運動負荷試験では連続的な呼気ガス分析 (MGC 社製 CPX) を実施し, 非観血的な方法から嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) を測定した。AT は既報の報告⁷⁾と同様に, 分時換気量 ($\dot{V}E$)/炭酸ガス生成量 ($\dot{V}CO_2$) の増加を伴わない $\dot{V}E$ /酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) の増加開始点, および呼気終末炭酸ガス分圧 (PETCO₂) の減少を伴わない呼気終末酸素分圧 (PETO₂) の増加開始点を必ず 2 名にて決定した (図 1)。

上記の方法により, rEPO 投与による貧血の改善度に合わせて各時期で運動負荷試験を実施し, 座位安静時, 最大運動負荷時および AT での呼吸循環応答について

表 1 Clinical characteristics of subjects

男 性			女 性		
症 例	年 齢	透析歴	症 例	年 齢	透析歴
	26	6.0		41	7.2
	36	4.3		21	5.0
	33	2.0		29	15.0
	54	10.0		38	11.0
	37	5.5		35	2.5
	16	2.2		41	3.5
	53	3.0		49	10.0
	39	10.0		45	5.3
	19	1.2		58	2.8
	31	2.8		46	6.0
				56	8.4
				32	9.0
				36	11.0
				48	4.0
平均年齢 34.4±12.6 歳			平均年齢 41.1±10.2 歳		
平均透析歴 4.7± 3.2 年			平均透析歴 7.2± 3.7 年		

合計 平均年齢 38.3±11.5 歳
平均透析歴 6.1± 3.7 年

表 2 Definition of the phase

	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Hb 濃度	6.5 g/dl	2 g/dl	3.5~4 g/dl	10~12 g/dl
Ht 値	20%以下	6 %上昇	10~12%上昇	30~35%を12週維持
SL-GXT	実 施	実 施	実 施	実 施
アンケート	1 週間前			1 週間後

Phase II, III の Hb 濃度, Ht 値は Phase I に対しての改善
SL-GXT: Symptom limited graded exercise test

図 1 Determination of ventilatory gas exchange threshold (AT) and breath-by-breath plot of ventilatory equivalent for O_2 ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$) and ventilatory equivalent for CO_2 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) as a function $\dot{V}O_2$ during incremental exercise test

比較し、自覚症状についてのアンケート調査と同時に検討した。なお、測定値は平均値±標準偏差で表し、統計学的有意差は χ^2 検定, paired-Wilcoxon test により検定し、危険率 5% を有意の限界とした。

成績

1. 日常生活における自覚症状についてのアンケート調査

日常生活における rEPO 投与前後での自覚症状についてのアンケート調査の比較では、労働意欲が投与前の 13 例から 23 例 ($p<0.001$) に増加し、息切れが 20 例から 16 例 ($p<0.01$) に、めまいが 11 例から 7 例 ($p<0.001$) に、動悸が 18 例から 7 例 ($p<0.001$) に、嘔気嘔吐が 11 例から 7 例 ($p<0.05$) に、倦怠感が 19 例から 13 例 ($p<0.001$) に減少し、顔色不良の 20 例、遅い歩行速度の 11 例、生理不順の 12 例はそれぞれ全くなかった ($p<0.001, p<0.001, p<0.001$)。しかし、頭痛については投与前の 11 例から 14 例に有意 ($p<0.05$) に増加した (図 2)。

2. 日常生活での自覚症状の動作分類

図 2 Comparison of subjective complaints in day to life before and after rEPO therapy

日常生活での自覚症状の動作分類では、動悸、息切れは階段昇降時が最も多く 7 割から 8 割を占め、次いで走行時であった。めまいは起立時が最も多く半数以上を占め、倦怠感は家事労働の後と動作に関係なく常時感じるで約半数以上であった (図 3)。

3. 血液透析中における自覚症状についてのアンケート調査

透析中における rEPO 投与前後での自覚症状についてのアンケート調査の比較では、血圧低下が 15 例から 6 例 ($p<0.001$) に、嘔気嘔吐が 8 例から 3 例 ($p<0.001$) に、補液頻度が 10 例から 7 例 ($p<0.01$) に、冷汗が 8 例から 4 例 ($p<0.001$) に、食欲不振が 6 例から 2 例 ($p<0.001$) にまで有意な減少が認められたが、発汗については有意差を認めず、血圧上昇については投与前の 10 例から 18 例 ($p<0.001$) に増加した (図 4)。

4. Hb 濃度と Ht 値の経時的な推移

rEPO 投与による Hb 濃度と Ht 値の経時的な推移を図 5 に示した。投与前 (I 期) に対して、II 期, III 期, IV 期でそれぞれ有意な改善が認められた。しかし、IV 期では III 期より軽度低下傾向を示した (図 5)。

5. 安静時の呼吸循環応答の比較

安静時の $\dot{V}O_2$, 心拍数 (HR), 収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), pressure rate product (PRP) は rEPO 投与により貧血が改善されたにもかかわらず、I 期に比較して II 期, III 期, IV 期で有意差が認められなかった (図 6)。

6. 最大運動負荷試験の比較

トレッドミル運動負荷試験により得られた最大運動負荷試験の結果を図 7 に示した。運動耐容能の指標である

図 3 Classified motion in day to life before rEPO therapy

** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$ NS : not significant

図 4 Comparison of subjective complaints during hemodialysis therapy before and after rEPO therapy

運動時間は I 期に対し, II 期, III 期, IV 期で有意な改善が認められた. $\dot{V}O_2\max$ は I 期での 21.54 ± 3.46 ml/kg/min に対し, II 期では 25.98 ± 3.25 ml/kg/min ($p < 0.001$), III 期では 28.06 ± 4.13 ml/kg/min ($p < 0.001$), IV 期では 27.80 ± 4.35 ml/kg/min ($p < 0.001$) となり, それぞれ有意な改善が認められた. HRmax は I 期に対して II 期と III 期で, DBPmax は I 期に対して III 期と IV 期でそれぞれ有意な高値を示した. しかし, SBPmax と PRPmax については各時期で有意差が認められなかった (図 7).

7. AT での運動負荷試験の比較

AT の出現時間は I 期に対し, II 期, III 期, IV 期で有意な改善が認められた. AT での $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2$ -AT) は I 期での 14.12 ± 2.22 ml/kg/min に対して, II 期 ($p < 0.001$), III 期 ($p < 0.001$), IV 期 ($p < 0.001$) で $\dot{V}O_2\max$ と同様に有意な改善が認められた. しかし, AT での $\dot{V}O_2\max$ に対する亜最大運動負荷での $\dot{V}O_2$ の割合 (% $\dot{V}O_2\max$ -AT) は I 期に対して, 各時期で有意差が認められ

*** $p < 0.001$ paired t-test vs phase 1

図 5 Transition of Hb and Ht levels in every phase

なかった. HR-AT は各時期で有意差が認められず, AT での HRmax に対する亜最大運動負荷での HR の割合 (% HRmax-AT) も各時期で有意差が認められなかった. さらに, SBP-AT, DBP-AT, PRP-AT についても, 各時期で有意差が認められなかった (図 8).

考察

rEPO 投与による貧血の改善度に合わせて運動負荷試験を実施し, 活動能力の指標として運動耐容能と AT の面から, また日常生活と血液透析中のアンケート調査から自覚症状の面について検討を加えた. その結果, 貧血

図 6 Comparison of variables at rest between phase I and phase II, III, IV

図 7 Comparison of variables during maximal work between phase I and phase II, III, IV

の改善にもかかわらず、安静時の $\dot{V}O_2$, HR, SBP, DBP, PRP については各時期で有意差が認められなかった(図 6)。最大運動負荷試験の結果、好气的運動耐容能の指標である運動時間と $\dot{V}O_{2max}$ は著明な改善が認められた(図 7)。この運動時間と $\dot{V}O_{2max}$ が同時に有意な改善が認められたことは、運動時間と $\dot{V}O_{2max}$ との間に高い相関関係が認められるとの報告⁹⁾を支持する結果であった。rEPO 投与前に対し Hb 濃度が 2 g/dl 上昇した時期で、従来 HD 患者に 3 か月から 6 か月間運動療法を実施して得られる $\dot{V}O_{2max}$ と同等の効果⁹⁾が認められた。また、Hb 濃度が 3.5 から 4 g/dl 上昇した時期では $\dot{V}O_{2max}$ が平均 28 ml/kg/min となり、従来 HD 患者について報告された $\dot{V}O_{2max}$ では過去最高の値となった¹⁰⁾。しかし、その後約 3 か月間の維持期後(IV期)では III 期に対し軽度低下傾向を示し、Hb 濃度(Ht 値)と同様の推移が認められた。HRmax は II 期と III 期で有意な改善が認められ、安静時 HR が変化していないこと

から、HRmax と安静時 HR の差である heart rate reserve は増加していると考えられ、さらに最大運動時間が延長していることから、同一の絶対的負荷強度では心筋酸素需要の指標である PRP は低下していることが確認された。だが、DBPmax は I 期に対し III 期と IV 期でそれぞれ有意に上昇した。鎌田ら¹¹⁾は HD 患者に対して rEPO を投与したところ、貧血の改善に基づく末梢組織への酸素供給量増加による抵抗血管の収縮と血液粘度の上昇から総末梢血管抵抗係数が上昇し、高血圧症が投与前の 15.1% から 24.2% に上昇し、佐藤ら¹²⁾は rEPO 投与により貧血が改善されたにもかかわらず、血圧上昇を示す症例を認め、末梢血管抵抗と心拍出量の増加が原因であるとし、血圧管理を含む循環動態の管理の必要性を強調しており、本研究の結果を支持するものであると考えられた。

露木ら¹³⁾は万歩計を用いた日常歩行数から身体活動能力を推定し至適 Hb 濃度を検討したところ、HD 患者の

図 8 Comparison of variables at anaerobic threshold between phase I and phase II, III, IV

歩行数は Hb 濃度が上昇するのに伴い、約 8.2 g/dl までは直線的に増加するものの、それ以上になると健常者と同水準になり、歩行数は増加傾向を示さず一定であることから、HD 患者が社会復帰に必要となる最低限の Hb 濃度は 8.2 g/dl 程度であり、また、日常生活水準の身体活動量を指標とする限りでは、これ以上の貧血改善は意義がないと報告している。さらに、Hb 濃度を 9~10 g/dl 以上に改善したとしても日常臨床の場ではさまざまな問題点（例えば、透析効率の低下、残血の増加やヘパリン使用量の増加など）¹⁴⁾ が起こり、運動耐容能の面からはこれ以上の積極的な貧血治療の必要性については今後の検討に期待したい。

一方、比較的低強度から開始する多段階運動負荷試験では負荷強度の増加に伴い HR、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、 $\dot{V}E$ は直線的に増加する。しかし、 $\dot{V}E$ と $\dot{V}CO_2$ は運動がある強度以上になると直線から外れて急に上昇し始める。これは血中の乳酸が増加したために予備アルカリが分解して $\dot{V}CO_2$ を放出するために起こる現象である。つまり、 $\dot{V}E$ と $\dot{V}CO_2$ の増加が直線性を失う分岐点が AT であると定義されている¹⁵⁾。AT は $\dot{V}O_2$ max と同様に、運動耐容能の指標であるとされ、競技者や冠状動脈疾患患者においては重要視されている。しかし、HD 患者での AT についての報告^{3,4,7,10,15,16)} は認められるものの、その意義については未だ説明されていない。Mayer ら³⁾ は平均 Hb 濃度が 5.9 ± 0.61 g/dl の HD 患者に rEPO を投与

し、平均 Hb 濃度が 10.9 ± 0.59 g/dl となった 8.9 週後に、エルゴメーターを用いた運動負荷試験で、 $\dot{V}O_2$ -AT は 13.7 ± 2.05 ml/kg/min から 19.1 ± 3.4 ml/kg/min ($p < 0.01$)、 $\dot{V}O_2$ max は 16.0 ± 3.4 ml/kg/min から 23.2 ± 8.2 ml/kg/min ($p < 0.02$) に増加し、安静時 HR の低下 (78.4 ± 11.3 beats/min から 72.8 ± 12.1 beats/min : $p < 0.02$) を認めている。しかし、HR-AT、HRmax や血圧は有意差が認められない。また、HD 患者の貧血と運動耐容能との関係を検討したところ、Hb 濃度と $\dot{V}O_2$ max、 $\dot{V}O_2$ -AT と Watt との間に正の相関を認め、HD 患者の運動耐容能は Hb 濃度と相関することを報告¹⁶⁾ している。しかし、Robertson ら¹⁷⁾ は平均 Ht 値が 22.5% の HD 患者に rEPO を投与し平均 Ht 値が 35.5% に改善されたにもかかわらず、 $\dot{V}O_2$ max は投与前の 14.5 ± 7.2 ml/kg/min から 16.3 ± 6.5 ml/kg/min に増加したに過ぎず、年齢、性、身長から推定した % predicted $\dot{V}O_2$ max は前で $43.0 \pm 15.6\%$ 、後で $48.5 \pm 14.2\%$ (% predicted HRmax は 80% と 76.6%) であり、HD 患者の運動能力には貧血だけでなく、他の要因の関与を示唆している。

rEPO の長期投与に伴い運動耐容能の指標である運動時間と最大酸素摂取量は有意な改善が認められ、IV 期では好気的機能的容量が約 8 METs に相当し、運動能力の面からはほとんどの日常動作が可能であると判断された。さらに、日常生活での自覚症状についてのアンケート

ト調査から運動耐容能の低下が原因であると考えられる動悸や息切れなどが rEPO 投与後有意に減少し、Delano⁴⁾ や Ludin¹⁸⁾ と同様の結果であることが確認された。山家ら¹⁹⁾ は 8 例の HD 患者に対して、平均 8 か月間の運動療法を実施し、 $\dot{V}O_2\text{max}$, Ht 値, Hb 濃度の有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$) な改善と同時に血液透析中の血圧低下や補液頻度、動悸等の軽減を認め、末梢循環機能の改善による心機能および運動耐容能の改善を報告している。rEPO 投与による貧血改善に基づく運動耐容能や自覚症状の改善と運動療法によるそれらの改善とは機序が異なるものの HD 患者にとっては、不快な自覚症状が軽減し活動能力が高まり、積極的な社会復帰を可能とすることが期待される。

従来、HD 患者の $\dot{V}O_2\text{max}$ は健常者の約 50%程度であるとされ、その主要な制限因子として、低下した Hb 濃度による末梢での酸素利用低下に起因することが知られている。また、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の低下した HD 患者では日常生活や身体活動でさまざまな制約を受け、最も特徴的なものに持久力の低下が挙げられる。貧血の改善度により、各時期で実施した運動負荷試験において、HD 患者の AT は rEPO 投与前に対して、AT 出現時間と $\dot{V}O_2\text{-AT}$ はそれぞれ有意な改善が認められたが、それ以外の HR-AT, SBP-AT, DBP-AT, PRP-AT については投与前と比較して有意差が認められなかった。

Zabetakis ら⁹⁾ は、HD 患者に対し AT を運動強度の指標とした 10 週間のトレッドミル exercise conditioning を実施し、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の 21%の増加や運動時間 ($p < 0.025$)、AT ($p < 0.05$) 等の改善を認めたと報告している。本研究では運動療法ではなく、rEPO 投与により $\dot{V}O_2\text{max}$ や AT での運動時間と $\dot{V}O_2\text{-AT}$ に有意な改善が認められたことは、HD 患者の日常生活での活動量や持久力の増大をもたらすことが期待される。なぜなら、AT 以下の強度による運動は続けていてもアシドーシスが進行することがなく、内部環境の恒常性が保たれるからである^{20,21)}。このように、rEPO 投与による貧血の改善から好氣的運動能力のみならず、嫌氣的運動能力も改善することが認められたが、Frei ら²²⁾ も指摘しているように Hb 濃度が 9~10 g/dl (Ht 値が 30~35%) 以上の時期では DBP が上昇することを考慮した場合、血圧管理を含む循環動態の管理の必要性が示唆された。

結論

rEPO の治験臨床に参加した慢性血液透析患者に対して、rEPO 投与前後でアンケート調査を実施し、運動負荷試験成績と同時に検討した。その結果、

1. rEPO 投与により貧血が改善されたにもかかわらず、安静時の呼吸循環応答については有意差が認められ

なかった。

2. rEPO 投与前に比較して、各時期で運動耐容能の指標である運動時間、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値は有意な改善が認められたが、拡張期血圧は有意な上昇を示した。

3. 日常生活についてのアンケート調査では、労働意欲が増し、動悸、息切れ、倦怠感が減少し、顔色不良や遅い歩行速度が改善した。

4. 血液透析中のアンケート調査では血圧低下、嘔気嘔吐、食欲不振や冷汗、補液頻度などが減少したが、血圧上昇が有意に増加した。

以上のことより、rEPO 投与による貧血の改善から運動能力と日常生活や透析中の不快な自覚症状も改善することが確認された。

本研究の要旨は第 34 回日本透析療法学会シンポジウム「エリスロポエチンの臨床」において発表した。

文献

- 1) Adamson JW, Eschbach JW, Finch CA: The kidney and erythropoietin. *Am J Med* 44: 724-733, 1968
- 2) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neikk SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimazu T, Miyake T: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 318: 806-810, 1985
- 3) Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H: Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 34: 525-528, 1988
- 4) Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H: Long-term effects of partial correction of renal anemia by treatment with recombinant human erythropoietin on aerobic and anaerobic exercise capacity in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 51(Suppl 1): 34-38, 1989
- 5) Delano BG: Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14: 14-18, 1989
- 6) 赤池 眞：日常使用されるトレッドミル運動負荷試験における呼吸循環応答について。神臨技誌 22: 174-181, 1987
- 7) 赤池 眞：慢性血液透析患者の非侵襲的な運動耐容

- 能評価. 衛生検査 36 : 1257-1261, 1987
- 8) 赤池 眞, 張 光哲, 海老根東雄, 露木和夫, 長谷弘記, 野村正征 : 慢性血液透析患者における主観的運動強度の検討. 腎と透析 21 : 191-197, 1986
- 9) Zabetakis PM, Gleim GW, Pasternack FL, Saraniti A, Nicholas JA, Michels F : Long duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. Clin Nephrol 18 : 17-22, 1982
- 10) 石川兵衛, 橋本俊雄 : 慢性腎不全 (透析患者) の心肺機能—最大酸素摂取量低下の原因—. 臨床透析 5 : 1437-1445, 1989
- 11) 鎌田貢壽, 増田 卓, 佐藤清貴, 丸茂文昭, 小野山薫, 保利 敬, 藤見 惺, 越川昭三, 秋沢忠男, 衣笠えり子, 多川 斉, 永野正史, 浅野 泰, 草野英二, 前田貞亮, 三村信英, 高久史磨 : 貧血を有する血液透析患者の心行動態に及ぼす KRN 5702 (recombinant human erythropoietin) の影響—多施設共同臨床試験—. 腎と透析 25 : 1083-1091, 1988
- 12) 佐藤清貴, 増田 卓, 池田泰子, 黒川信悟, 鎌田貢壽, 丸茂文昭, 木川田隆一 : エリスロポエチンによる貧血改善後に生じた血圧上昇と循環動態の変化. 呼吸と循環 37 : 313-319, 1989
- 13) 露木和夫, 赤池 眞, 山家敏彦, 武藤和男, 松下肇顯, 野村正征, 相原正彦, 長谷弘記, 張 光哲, 海老根東雄 : 慢性血液透析患者の身体活動能力の特性と至適ヘモグロビン濃度. 透析会誌 22 : 759-764, 1989
- 14) 大段 剛, 奥山 寛, 小林 力, 秋沢忠男, 北岡建樹, 越川昭三, 西山謙一, 高橋淳子, 林田 順, 関口 高, 加藤正人, 谷口又也 : エリスロポエチンによる貧血の改善と透析効率. 透析会誌 22 : 315-319, 1989
- 15) 赤池 眞, 張 光哲, 海老根東雄, 津田宏幸, 露木和夫, 野村正征 : 至適運動強度よりみた慢性血液透析患者の運動処方の検討. 腎と透析 24 : 441-446, 1988
- 16) Mayer G, Thum J, Graf H : Anaemia and reduced exercise capacity in patients on chronic haemodialysis. Clin Sci 76 : 265-268, 1989
- 17) Ludin AP, Delano BG, Stein R, Quinn RM, Friedman EA : Recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) treatment enhances exercise tolerance in hemodialysis patients (HD). Kidney Int 33 : 200, 1988
- 18) Robertson HT, Haley NR, Asamson JW, Eschbach JW : Increase in maximal exercise capacity in hemodialysis patients following correction of the anemia with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 33 : 206, 1988
- 19) 山家敏彦, 張 光哲, 赤池 眞, 露木和夫, 野村正征, 長谷弘記, 海老根東雄 : 慢性血液透析患者における運動療法の効果—血液透析中の血圧低下と自覚症状に関する検討—. 日腎誌 26 : 13-20, 1985
- 20) Ludin AP, Stein RA, Brown CD, LaBelle P, Kalman FS, Delano BG, Heneghan WF, Lazarus NA, Krasnow N, Friedman EA : Fatigue, acid-base and electrolyte changes with exhaustive treadmill exercise in hemodialysis patients. Nephron 46 : 57-62, 1987
- 21) Celsing F, Ekblom B : Anemia causes a relative decrease in blood lactate concentration during exercise. Eur J Appl Physiol 55 : 74-78, 1986
- 22) Frei U, Nonnast DB, Koch KM : Erythropoietin und Hypertension. Klin Wochenschr 66 : 914-919, 1988