原 著

Recombinant human erythropoietin の腎性貧血改善効果と 心理面に対する影響について

打田 和宏 根木 茂雄 阿部 富彌
和歌山県立医科大学腎センター

key words : recombinant human erythropoietin, 慢性腎不全, 腎性貧血, 矢田部-ギルフォード性格検査, Cornell Medical Index

〈要旨〉

Recombinant human erythropoietin (rh-EPO) による貧血の改善が維持透析患者の心理面に与える影響について、矢田部-ギルフォード性格検査 (YG テスト) および Cornell Medical Index (CMI) を用いて検討した。

貧血を有する維持血液透析患者 90 例 (男性 49 例, 女性 41 例) に, Hb 10 g/dl, Ht 30% を維持目標値として rh-EPO を投与した。観察期間は 12 週とし, rh-EPO 投与開始直前および観察期間の終了時に, YG テストおよび CMI を施行した。なお, YG テスト, CMI 施行症例のうち解析可能であった症例数は, それぞれ 61 例 (男 31 例, 女 30 例), 60 例 (男 28 例, 女 32 例) であった。

YG テストでは, rh-EPO 投与前後で明らかな変化は認められなかった。

CMI では, 自覚症プロフィールにおいて, 身体的自覚症 12 項目中, 4 項目に有意な改善を認め, 1 項目に改善傾向がみられた。また身体的自覚症の合計ポイントにも, 有意な改善が認められた。精神的自覚症においても, 6 項目中 1 項目に有意な改善を, 1 項目に改善傾向を認め, 6 項目の合計ポイントにも改善傾向がみられた。

CMI の自覚症プロフィールから判定される神経症判別図では, 男女ともに, rh-EPO 投与前は「領域Ⅲ : どちらかといえば神経症」であったものが, rh-EPO 投与後には「領域Ⅱ : どちらかといえば正常」に移動した。

以上の結果から, rh-EPO による貧血の改善は, 維持透析患者の心理面にも好ましい影響をおよぼすものと考えられた。

Psychological changes with recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients

Kazuhiro Uchita, Shigeo Negi, Tomiya Abe
Kidney Center, Wakayama Medical College

We studied the psychological effects on maintenance hemodialysis patients of improvements in anemia due to recombinant human erythropoietin (rh-EPO) therapy, using the Yatabe-Guilford character test (Y-G test) and the Cornell Medical Index (CMI).

We treated 90 maintenance hemodialysis patients suffering from anemia (49 males and 41 females) with rh-EPO to obtain maintenance target levels of 10 g/dl hemoglobin concentration and 30% hematocrit. The observation period was 12 weeks. The YG test and the CMI were given immediately prior to administration of rh-EPO and at the end of the observation period. The number of patients who were able to be evaluated by the YG test and the CMI were 61 (31 males and 30 females) and 60 (28 males and 32 females), respectively.

There were no significant differences between the YG test profile patterns observed before and after rh-EPO therapy.

With regard to the CMI profiles, 4 out of the 12 physiological items showed significant improvement, and a

tendency towards improvement was seen in another. Also a marked improvement was seen in the total points scored for physiological items. For the psychological items, a significant improvement was observed in one out of 6 items, and in one item a tendency towards improvement was observed. In addition, a tendency towards improvement was seen in the total points scored for the 6 items.

In the neurosis discriminative diagram of CMI, both males and females offered area III (said to reveal a neurotic tendency) as their reply before administration of rh-EPO, whereas after rh-EPO therapy they changed their response to area II (said to reveal a normal tendency).

Given the above results, improvement in anemia due to rh-EPO is thought to have favorable psychological effects on maintenance hemodialysis patients.

緒言

透析療法の進歩発展により、末期腎不全患者の長期生存が可能となり、最近では生活の質の向上にも大きな関心が向けられている。慢性腎不全患者に多く認められる高度の貧血は、最も重要な合併症の一つであり、日常生活に少なからず制約を与える要因となっていた。最近 recombinant human erythropoietin (rh-EPO) の臨床使用が可能となり、その優れた有用性が報告されている^{1,2)}。今回、維持透析患者の貧血改善が心理面におよぼす影響について、矢田部-ギルフォード性格検査 (YG テスト) および Cornell Medical Index (CMI) を用いて検討した。

対象および方法

和歌山県立医科大学腎センターおよびその関連施設において、週 2 回または 3 回の安定した維持血液透析を受けている患者で、血中ヘモグロビン濃度 (Hb) 8 g/dl 以下またはヘマトクリット値 (Ht) 25% 以下の症例 90 例を対象とした。対象症例の性別は男性 49 例、女性 41 例で、年齢は 50.7 ± 12.7 (mean $\pm$ SD) 歳、透析歴は 63.5 ± 51.0 (mean $\pm$ SD) か月であった。rh-EPO は epoetin- β (エポジン®, 中外製薬株式会社) を使用した。投与方法は、血液透析終了直前に血液回路の静脈側から注入した。初期投与量は 1,500 単位または 3,000 単位、週 2 ~ 3 回投与とし、貧血の改善程度に応じて適宜増減、Hb 10 g/dl, Ht 30% を維持目標値とした。観察期間は 12 週とし、rh-EPO 投与開始直前および観察期間の終了時に、YG テストおよび CMI を施行した。なお、YG テスト、CMI 施行症例のうち解析可能であった症例数は、それぞれ 61 例 (男 31 例、女 30 例)、60 例 (男 28 例、女 32 例) であった。統計学的検討は、paired t-test、および χ^2 検定を用いて行い、paired t-test では $P < 0.05$ を有意、 $P < 0.1$ を有意傾向とした。また、 χ^2 検定では $p < 0.05$ を有意と判定した。

結果

rh-EPO 投与開始後の Hb, Ht の推移を図 1 に示す。rh-EPO 投与開始後 2 週で Hb, Ht は有意に上昇し、8

図 1 Changes in hemoglobin concentration and hematocrit values during erythropoietin therapy (** $p < 0.01$ as compared to pretreatment values)

週後にはほとんどの症例が目標値に達した。rh-EPO 投与開始前の Hb, Ht の平均値はそれぞれ 6.9 g/dl, 21.2% であり、12 週後の値は 9.3 g/dl, 29.6% であった。また、YG、および CMI 解析群の Ht, Hb は rh-EPO 投与 12 週後には投与前と比べていずれも有意に上昇した (paired t-test) (表)。

YG テストは 12 の性格特性に属する総数 120 の質問からなり、この 12 の性格特性のパターンから被検者を 5 つの人格類型に分類するものである。rh-EPO 投与前と 12 週後で各性格特性には統計的に有意な変化は見られなかった (paired t-test) (図 2)。また人格類型の領域分布でも rh-EPO 投与後と投与前では、有意差は認めなかった (χ^2 検定) (図 3)。

CMI は身体的、精神的な自覚症状を Yes または No で回答させる調査であり、身体的自覚症は A~L の 12 項

図 2 Changes in the mean profiles of YG test before and after erythropoietin therapy

表 Changes in hemoglobin concentration and hematocrit values before and after erythropoietin therapy

YG		pre mean±SD	12 week mean±SD
Male (n=31)	Hb (g/dl)	7.03±0.79	*9.37±1.08
	Ht (%)	21.37±2.59	*29.76±3.51
Female (n=30)	Hb (g/dl)	6.73±0.68	*9.08±1.16
	Ht (%)	20.54±2.26	*28.80±4.37
Total (n=61)	Hb (g/dl)	6.88±0.75	*9.22±1.12
	Ht (%)	20.97±2.45	*29.27±3.97

*: p<0.0001 (paired T-test)

CMI

		pre mean±SD	12 week mean±SD
Male (n=28)	Hb (g/dl)	7.01±0.82	*9.30±1.09
	Ht (%)	21.38±2.68	*29.73±3.55
Female (n=32)	Hb (g/dl)	6.75±0.69	*9.08±1.08
	Ht (%)	20.66±2.33	*28.87±4.15
Total (n=60)	Hb (g/dl)	6.87±0.76	*9.18±1.08
	Ht (%)	20.99±2.50	*29.24±3.89

*: p<0.0001 (paired T-test)

目、精神的自覚症は M～R の 6 項目に区分される。CMI では、自覚症プロフィール(図 4)において、rh-EPO 投与後ほぼすべての項目で訴えの減少が認められた。統計学的には (paired t-test) 身体的自覚症 12 項目中、「B: 呼吸器系」、「C: 心臓脈管系」、「D: 消化器系」、「J: 疾病頻度」の 4 項目に有意な減少を認め、「E: 筋肉骨格

図 3 Changes in percentages of YG profile types before and after erythropoietin therapy

系」で減少傾向がみられた。また身体的自覚症の合計ポイントにも、有意な減少が認められた。精神的自覚症においても、「Q: 怒り」に訴えの有意な減少を、「O: 不安」に減少傾向を認め、精神的自覚症 6 項目の合計ポイントにも減少傾向がみられた。さらに、身体的自覚症の

図4 Changes in the mean profiles of CMI before and after erythropoietin therapy

図5 Changes in the mean profiles of CMI before and after erythropoietin therapy (male)

中でも、神経症患者に訴えが多いとされる「C：心臓血管系」，「I：疲労度」，「J：疾患頻度」の合計ポイントも有意に減少した。男女別（図5，6）にみても、ほぼ同様の結果が認められた。

CMI はまた、精神的自覚症 M～R の合計点を横軸とし、身体的自覚症のうち C, I, J の合計点を縦軸とした神経症判別図上の位置によって、「領域Ⅰ：心理的正常」，「領域Ⅱ：どちらかといえば心理的正常」，「領域Ⅲ：どちらかといえば神経症」，「領域Ⅳ：神経症」の4つの領域に分類される。この神経症判別図では、男女ともに、rh-EPO 投与前は「領域Ⅲ：どちらかといえば神経症」であったものが、rh-EPO 投与後には「領域Ⅱ：どちらかといえば正常」に移動した（図7）。また各領域に属する患者数の比率は（図8），rh-EPO 投与前と比較して、rh-EPO 投与後には女性では「領域Ⅰ：心理的正常者」が12.5%から28.1%に、男性では「領域Ⅱ：どちらかといえば心理的正常」が28.6%から42.9%に増加し、全体では「領域Ⅰ・Ⅱ」の正常群に属するものが、rh-EPO 投与前の58.3%からrh-EPO 投与12週後には68.3%に増加した。しかし、いずれも統計学的には有意ではなかった（ χ^2 検定）。

考察

維持血液透析患者にはさまざまな精神医学的問題が発現する^{3,4)}ことが報告されており、その原因の一つには身

図6 Changes in the mean profiles of CMI before and after erythropoietin therapy (female)

体的不調に対する精神的ストレスが考えられる。身体的な不調を与える要因としては、高度の貧血が大きな問題

であり、貧血をもたらす原因の主たるものとして、エリトロポエチンの産生不良が考えられてきた。最近、rh-EPO の臨床使用が可能となり、ほとんどの症例において貧血に対して効果的な治療を行うことが可能となった^{1,2)}。今回の検討でも、rh-EPO の投与による貧血の改善は非常に速やかであり、その高い有用性が確認された。

一方、心理的特性を知るために、種々の心理テストが施行されている。今回 rh-EPO 投与前後に行った YG テ

ストでは、各特性や人格類型の比率に変化を認めなかった。中川ら⁵⁾は、維持血液透析患者に心理テストを施行した結果、YG テストでは心理的に問題が多いとされる B、E 型が合わせて全体の 37.1% であったとしている。これと比べて今回の検討では、B、E 型の合計は rh-EPO 投与前でも 19.1% と少なかった。また、YG テストは被検者の性格特徴をとらえようとするものであり、生まれつきの性質や長年にわたる生活環境に左右されるところが大きく、これらの結果、今回のような短期間の検討では、人格類型の比率に影響を受けるには至らなかったものと考えられる。

一方、CMI は身体的、精神的自覚症の有無を問い、その結果から心理障害や神経症の診断が行われる。健常者における CMI 神経症分布領域については、田辺ら⁶⁾は領域Ⅰ：70.6%、領域Ⅱ：26.4%、領域Ⅲ：2.9%、領域Ⅳ：0% であったとしている。この健常者での調査結果と比べると、今回の調査では、領域Ⅰ、Ⅱに属するものを心理的正常群とすれば、rh-EPO 投与前後のいずれにおいても心理的正常群の占める割合は健常者と比べて明らかに少なく、血液透析患者が身体的、心理的に受けているさまざまな問題を伺わせた。

しかし、一方で 1982 年の十束ら⁷⁾の報告では透析患者の CMI 領域比率は、男性では 27% が領域Ⅳ、女性では 62.5% が領域Ⅲ・Ⅳであり、中川ら⁵⁾は領域Ⅲ・Ⅳの合計が全体の 77.2% であったとしている。今回の検討では EPO 投与前においても、領域Ⅲ・Ⅳの比率はこれらよりも明らかに少なかった。さきに述べた YG テストの人格類型においても、また、CMI 領域においても心理的異常者が少なかった理由として、ここ約 10 年間の透析医療の進歩が大きく関与していることは疑う余地のないもので

図 7 Changes in the mean CMI areas before and after erythropoietin therapy

Ⅰ：心理的正常、Ⅱ：どちらかといえば心理的に正常、Ⅲ：どちらかといえば神経症、Ⅳ：神経症者

図 8 Changes in percentage of CMI areas before and after erythropoietin therapy

あろう。すなわち、合併症に対する対応はもとより、透析液⁹⁾や透析機器、透析装置にも改良が加えられ、透析方法にもいろいろな工夫が凝らされてきたことによって、透析中や透析後の患者の苦痛が少なくなり、身体的な安定がもたらされるようになった。その結果、患者の透析医療に対する不安感が減少し、さらには長期生存患者の増加により予後に対する不安が少なくなったことや、透析患者や透析医療が社会一般に知られるようになり、以前に比べると、患者の疎外感が小さくなったことが今回の結果をもたらししたものと考えられる。

貧血の改善によって、維持透析患者の循環動態や運動能力が改善し⁹⁻¹¹⁾、男性性機能も改善する^{12,13)}が、これらの他覚的所見のみならず、自覚的にも倦怠感の減少や活力の増加、性機能の改善等^{14,15)}の変化をきたすことが報告されている。今回の検討でも、rh-EPO 投与後には CMI の身体的自覚症 12 項目中 4 項目、および合計ポイントに有意な訴えの減少を認めた。

さらに、貧血の改善に伴って、鬱状態¹⁴⁾や家族との関係^{14,15)}も改善するとされており、精神状態も好転することが伺われる。筆者らの検討でも精神的自覚症において 1 項目（「Q：怒り」）で有意な訴えの減少を、また 1 項目（「O：不安」）で減少傾向を認め、精神的自覚症の合計ポイントにも減少傾向を認め、貧血の改善に伴う精神状態の改善が示唆された。

以上に述べた身体面、精神面の変化は、心理的にも好ましい影響を与えられると考えられる。事実、CMI 神経症判別図では、男女ともに rh-EPO 投与前は領域Ⅲであったものが、rh-EPO 投与後には領域Ⅱに、すなわち心理的正常方向への移動が認められ、心理的な改善が認められた。しかし領域比率では、rh-EPO 投与前後で領域Ⅰの比率が 18.3%から 28.3%に、領域Ⅰ、Ⅱの合計が 58.3%から 68.3%に変化した。統計学的には有意差はみられなかった。透析患者が受けている身体的、精神的ストレスには多種多様なものがある。貧血の改善によって直接的、間接的に影響を受けるのはこのうちの一部でしかなく、短期間の検討では CMI の領域比率に有意な変化を与えるには至らなかったものと考えられた。さらに、rh-EPO 投与前の心理的異常群が比較的少なかったことも、有意な変化が認められなかった一因と考えられた。

結語

1. rh-EPO の投与により、維持血液透析患者の貧血は速やかに改善した。

2. YG テストにおいて、rh-EPO 投与前後で明らかな変化は認めなかった。

3. CMI では、rh-EPO 投与後には自覚症プロフィール

ルの改善がみられた。また、神経症判別図にも改善傾向が認められた。

4. rh-EPO による貧血の改善は、維持血液透析患者の身体面のみならず、心理面にも好ましい影響をおよぼすことが示唆された。

本論文の要旨は、第 36 回日本透析療法学会、ワークショップ 1「Erythropoietin をめぐる諸問題」（1991 年 7 月、神戸）において発表した。

文献

- 1) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii : 1175-1178, 1986
- 2) 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, 宮崎 保, 川村明夫, 舟生富壽, 森田 秀, 大堀 勉, 細川久昭, 関野 宏, 斉藤幹郎, 磯田和雄, 北島和一, 須藤祐正, 鈴木 満, 吉田豊彦, 村上信乃, 波多野道信, 小池 正, 杉野信博, 宮原 正, 西山敬介, 多川 斉, 石川淑郎, 小島茂利, 笹岡拓雄, 佐藤 威, 菅 英育, 三枝苗成, 佐藤哲平, 飯田博行, 竹田亮祐, 東福要平, 木田 寛, 村本弘昭, 宮崎 重, 稲田満夫, 井上 隆, 白井大祿, 堀内 篤, 岡島英五郎, 阿部富弥, 藤田嘉一, 土井邦紘, 大澤源吾, 太田善介, 味埜泰明, 土肥雪彦, 田中一誠, 土谷太郎, 周藤秀彦, 渡辺恒明, 大林誠一, 赤松 明, 合屋忠信, 原 耕平, 船越衛一, 佐藤辰男, 福井博義, 出口隆志, 田仲謙次郎, 上原善秀, 脇坂 治, 橋本修治, 上村伸一郎, 森田隆久 : Recombinant Human Erythropoietin (EPOCH) の腎性貧血に対する治療効果の検討—多施設共同研究による open study—。腎と透析 28 : 121-134, 1990
- 3) Abram HS : The psychiatrist, the treatment of chronic renal failure, and the prolongation of life : II. *Am J Psychiatry* 126 : 157-167, 1969
- 4) 浅井昌弘, 保崎秀夫, 武正建一, 平野正治, 大沢 炯 : 人工透析の精神医学的諸問題。精神医学 15 : 4-17, 1973
- 5) 中川カヤ子, 戸田洋子, 坪倉美貴子, 梶谷寿子, 島原孝子, 広島悦子, 辻 猛, 丸山ヤスエ, 金城由美子, 長田みつる, 井上桂子 : 慢性腎不全患者の心理的検討。臨牀透析 1 : 311-316, 1985
- 6) 田辺一彦, 野田聖一, 亀谷 学, 三宅良彦, 三川武

- 彦, 村山正博, 須階二郎, 小笹 明: 異型狭心症危険因子としての精神的要因. *Journal of Cardiology* 19: 991-998, 1989
- 7) 十束支朗, 森岡由起子, 吉田伸子: 難病者の心理特性について—ペーチェット患者と人工透析患者の不安. *心身医* 22: 290-294, 1982
- 8) 岡 文俊, 谷口昌弘, 阿部富弥, 佐野嘉彦, 前野義博: 多人数用重炭酸透析液供給装置. *人工臓器* 7: 1129-1132, 1978
- 9) 筒井牧子, 鈴木正司, 高橋幸雄, 平沢由平, 松下肇顕, 野村正征: エリスロポエチン投与による腎性貧血の改善とそれに伴う運動能力および心機能の評価. *臨床透析* 5: 1945-1953, 1989
- 10) MacDougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KAA, Coles GA, Williams JD: Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 335: 489-493, 1990
- 11) Satoh K, Masuda T, Ikeda Y, Kurokawa S, Kamata K, Kikawada R, Takamoto T, Marumo F: Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Hypertension* 15: 262-266, 1990
- 12) Schaefer RM, Kokot F, Wernze H, Geiger H, Heidland A: Improved sexual function in hemodialysis in recombinant erythropoietin: A possible role of prolactin. *Clin Nephrol* 31: 1-5, 1989
- 13) Imagawa A, Kawanishi Y, Numata A: Is erythropoietin effective for impotence in dialysis patients? *Nephron* 54: 95-96, 1990
- 14) Keown PA: Quality of life in end-stage renal disease patients during recombinant human erythropoietin therapy. In "Erythropoietin in Renal and Non-Renal Anemias. *Contrib Nephrol.* vol 88" ed Gurland HJ, Moran J, Samtleben W, Scigalla P, Wiecezorek L, p81-86, Karger, Basel, 1991
- 15) Barany P, Pettersson E, Bergstrom J: Erythropoietin treatment improves quality of life in hemodialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 131 (Suppl): 55-60, 1990