

原 著

# 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン投与が 透析患者の栄養代謝におよぼす影響

—— 蛋白代謝の改善効果 ——

川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科<sup>1)</sup>

川崎医科大学内科 (腎臓)<sup>2)</sup> 川崎医療短期大学栄養科<sup>3)</sup>

川崎医科大学附属病院栄養給食部<sup>4)</sup>

平野 宏<sup>1)2)</sup> 武政睦子<sup>3)</sup> 市川和子<sup>4)</sup> 大沢源吾<sup>2)</sup>

(平成 3 年 8 月 23 日受理)

Influence of Recombinant Human Erythropoietin on the Nutrition of  
Dialysis Patients with Terminal Renal  
Insufficiency : Amelioration of Protein Metabolism

**Hiroshi HIRANO<sup>1)2)</sup>, Mutsuko TAKEMASA<sup>3)</sup>, Kazuko ICHIKAWA<sup>4)</sup>  
and Gengo OSAWA<sup>2)</sup>**

*Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medical Professions,  
Kawasaki University of Medical Welfare<sup>1)</sup>*

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School<sup>2)</sup>*

*Department of Nutrition, Kawasaki College of Allied Health Professions<sup>3)</sup>*

*Department of Nutrition, Kawasaki Medical School Hospital<sup>4)</sup>*

*Kurashiki, 701-01, Japan*

*(Received on Aug. 23, 1991)*

**Key words** : recombinant human erythropoietin, nutrition,  
protein metabolism, hemodialysis, CAPD

## 要 約

rHuEPO 投与が透析患者の栄養代謝におよぼす影響を検討した。HD 患者では、BUN 値の上昇 (10%以上) 群と低下 (10%以上) 群がみられた。血清 Cr 値は有意に変動しなかった。貧血の改善程度は、両群間で差がなかった。蛋白質とエネルギー摂取量は、両群ともに増加傾向にあった。BUN 値の上昇は蛋白質摂取量の増加が一因であることが推測された。BUN 値の低下は、rHuEPO 自体の蛋白異化抑制作用の関与が示唆された。rHuEPO 投与による貧血改善および自覚症状の改善度は、HD と CAPD 患者間で差はなかった。体重増加と心胸比の変化は、HD と CAPD 患者間で差はなかった。HD 患者では、食事摂取量の増加に伴いカルシウム、リン、鉄の摂取量の有意の増加がみられた。CAPD 患者では、食欲不振の改善にもかかわらず食事摂取量の増加はなかった。

### Abstract

We studied the influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy on the nutrition of dialysis patients with terminal renal insufficiency. Hemodialysis patients were divided into two groups depending on their BUN level; those in which the BUN level increased after rHuEPO administration and those in which it decreased after rHuEPO therapy. There was no difference in serum creatinine level and the degree of improvement of anemia and in both groups caloric and protein intake equally increased after rHuEPO therapy. We suspect that the increase in the BUN level depends on the increase in protein intake and that the decrease depends on the suppression of protein catabolisms by rHuEPO. There were no differences between HD and CAPD patients in the degree of anemia and subjective complaints, the change in body weight or CTR. In the HD patients, the intake of calcium, phosphate and iron increased with the increase in meal volume. In CAPD patients, an increase in meal volume was not recognized in spite of increment of appetite after amelioration of anemia by rHuEPO.

### はじめに

慢性腎不全のため維持透析療法を受けている患者を対象に遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin; rHuEPO) が投与開始されてから3年が経過した。透析患者の貧血は著しく改善され、様々な自覚症状の改善と quality of life の向上をもたらした<sup>1)2)3)</sup>。一方、高血圧や頭痛などの副作用の出現も問題となってきたが、貧血の改善はこれまで経験しなかった透析患者の病態の変化を起こす結果になった。栄養代謝面からみると、貧血改善のため様々に工夫してきた従来の透析食の内容も、rHuEPO 投与に伴い変更していく必要があると考えられる。

今回、血液透析患者(以下 HD 患者)と CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, 連続携行式腹膜透析法)患者において、rHuEPO 投与前と投与6ヵ月後の栄養代謝面からみた透析患者の病態の変化を観察した。とくに rHuEPO 投与前後で尿素窒素 (BUN) 値を検討し、rHuEPO の蛋白代謝の改善効果が示唆されたので報告する。

### 対象と方法

川崎医科大学附属病院と関連病院(笹原病院、杉本クリニック)の安定期にある通院透析患者

を対象とした。HD 患者は70名(男性32名、女性38名)、rHuEPO は1回1,500単位ないし3,000単位を、1-3回/週静脈内投与した。CAPD 患者は11名(男性6名、女性5名)、rHuEPO を1回1,500単位ないし3,000単位を、近医にて1-3回/週静脈内投与した。

rHuEPO 投与前と投与6ヵ月後の血液検査成績、自覚症状の改善、副作用などを検討した。栄養摂取量は2日間の食事記録を計算し求めた。成績は T 検定ないし  $x^2$  検定で統計学的有意性を検討した。

### 結 果

rHuEPO 投与6ヵ月後に、BUN 値が投与前に比べて上昇した患者と低下した患者がみられた。BUN 値が投与前に比べて10%以上上昇した患者を I 群、 $\pm 10\%$ 以内で変化が少なかった患者を II 群、10%以上低下した患者を III 群として3群に分類した (Table 1)。HD 患者では、I 群が14名(男性8名、女性6名)、平均年齢53.8歳、平均透析歴4年11ヵ月。II 群が25名(男性11名、女性14名)、平均年齢58.0歳、平均透析歴4年4ヵ月。III 群が31名(男性13名、女性18名)、平均年齢44.6歳、平均透析歴4年4ヵ月であった。CAPD 患者では、II 群が6名(男性3名、女性3名)、平均年齢49.8歳、平均透析歴4年5ヵ月。III 群が5名(男性3名、女性2名)、平均年齢52.0

Table 1 Presentation of patients receiving recombinant human erythropoietin.

	人数	群	内 容	人 数	平均年齢	平均透析歴
H D	70名 { M 32名 F 38名	I	BUN 10%以上上昇	14名 { M 8名 F 6名	53.8歳	4年11ヵ月
		II	BUN 不変(±10%未満)	25名 { M 11名 F 14名	58.0歳	4年 4ヵ月
		III	BUN 10%以上低下	31名 { M 13名 F 18名	44.6歳	4年 4ヵ月
CAPD	11名 { M 6名 F 5名	I	BUN 10%以上上昇	0名	—	—
		II	BUN 不変(±10%未満)	6名 { M 3名 F 3名	49.8歳	4年 5ヵ月
		III	BUN 10%以上低下	5名 { M 3名 F 2名	52.0歳	2年 6ヵ月

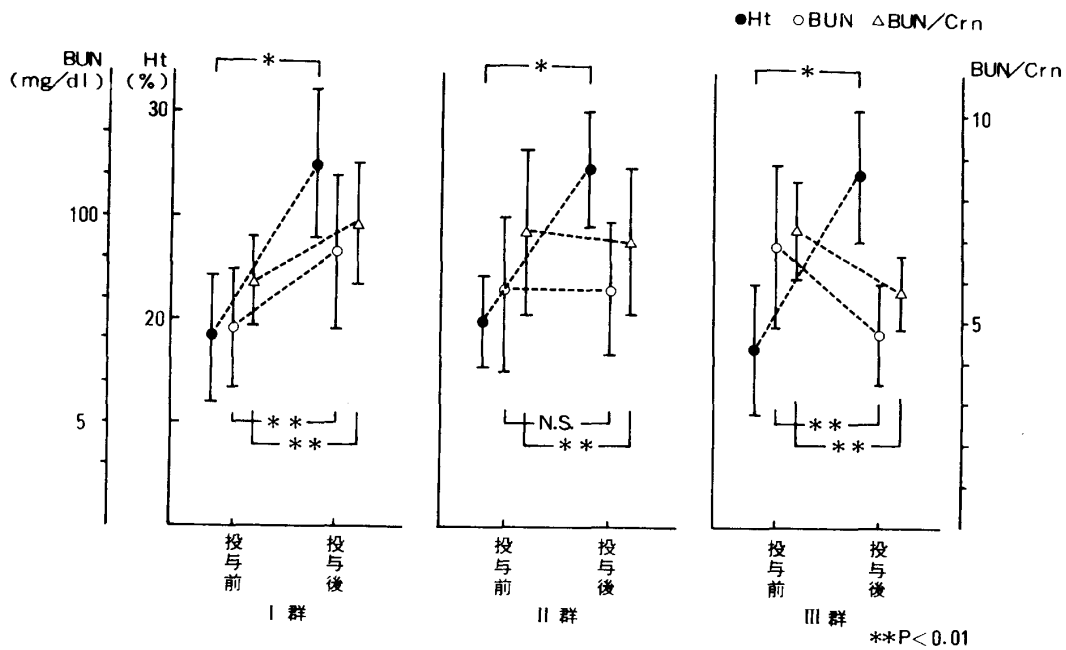


Fig. 1 Hematocrit (Ht), Blood Urea Nitrogen (BUN) and BUN bar Serum Creatinine (Crn) in hemodialysis patients before and after treatment with rHuEPO.

歳, 平均透析歴 2 年 6 ヶ月であった。I 群は 1 例もなかった。

HD 患者では, 3 群のいずれも rHuEPO 投与 6 ヶ月後に Ht 値が有意に上昇し貧血は明ら

かに改善された (Fig. 1)。BUN/Cr 値は I 群では上昇し, II 群では変わらず, III 群では低下した。

血清リン値は, 3 群のいずれも投与前後で有

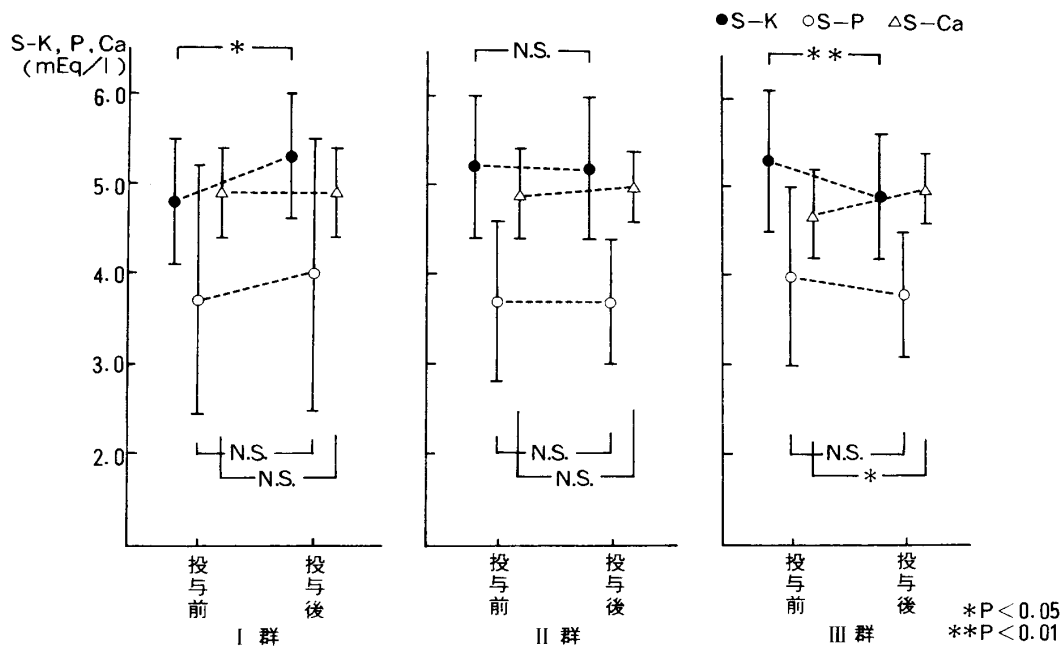


Fig. 2 Serum Potassium (S-K), Serum Phosphate (S-P) and Serum Calcium (S-Ca) in hemodialysis patients before and after treatment with rHuEPO.

意な変化はなかった (Fig. 2). 投与後の血清カリウム値は, I群で有意に上昇し III群で有意に低下した. 血清カルシウム値は, III群で投与後有意に上昇したが他の群では変化がなかった.

Fig. 3は栄養状態を示す検査成績である. I群では, 投与後血清コレステロール値が有意に低下した. 血清総蛋白量は3群とも投与前後で変化はなかった. 心胸比は, 3群とも投与前後での変化はみられなかった.

Fig. 4は栄養摂取量を示す. ドライウエイト1 kg当りのエネルギーおよび蛋白質の摂取量は, I群とIII群ともに増加傾向にあった. 鉄摂取量は, II群とIII群で有意に増加した. アルミニウム, リンの摂取量は3群とも有意に増加した.

CAPD患者では, II群とIII群で投与6ヵ月後にHt値は有意に上昇した (Fig. 5). BUN/Cr値は, II群では投与前後で変化がなくIII群では投与後有意に低下した. II群では血清カリウム, リン, カルシウム値は投与前後で変化がなかった (Fig. 6). III群では投与後血清カリウム値が有意に低下した. II群では, 血清コレステロール値と血清総蛋白量は投与前後で変化がなかつ

た. III群では, 投与後に血清コレステロール値は低下傾向にあり, 血清総蛋白量は有意に低下した (Fig. 7).

Fig. 8は栄養摂取量を示す. ドライウエイト1 kg当りのエネルギーおよび蛋白質摂取量は, II群とIII群のいずれも投与後低下傾向を示した. 鉄摂取量も, 両群で投与後に低下傾向を示した.

HDおよびCAPD患者のアンケート調査を施行し, rHuEPO投与後の自覚症状の改善状態をみた (Fig. 9). いずれの患者も投与前に比べると階段昇降時の息切れがなくなり, 疲労感も明らかに改善された. この結果, 旅行をしたり仕事にやる気がでたり, 日常生活で行動範囲が増えた患者が多くなった. また食欲不振も改善傾向がみられ, おなかがすくが体重増加を気にして食べていると答えた患者が多くみられた.

## 考 察

維持透析患者に対する rHuEPO の治験および市販での臨床経験は3年になり, 現在一定の薬剤評価ができるようになった. rHuEPO投与は透析患者の貧血改善に伴い, 健康感や quality

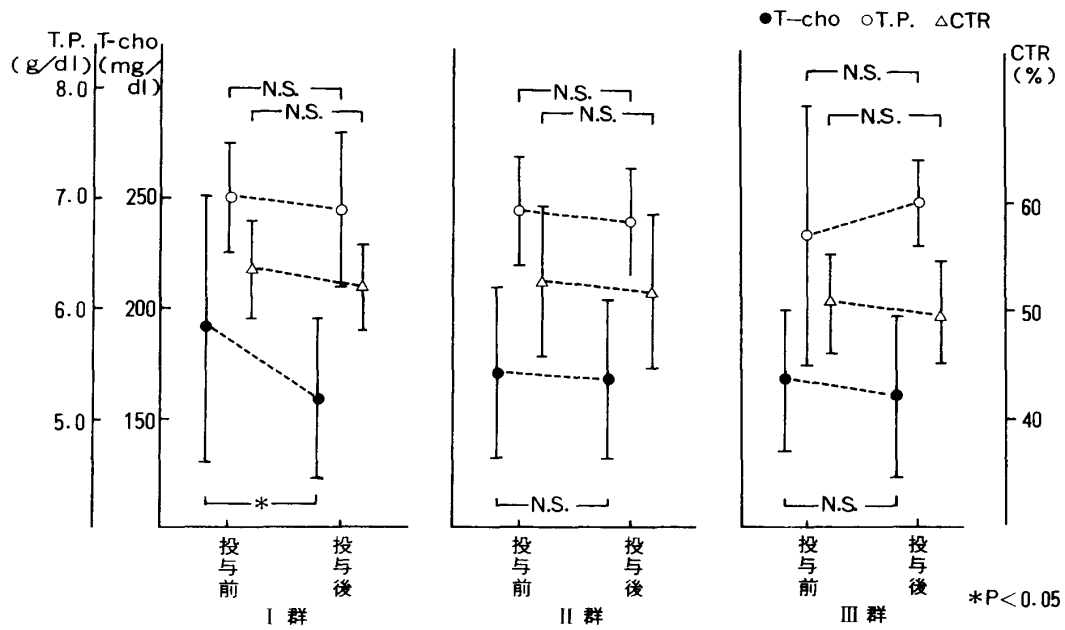


Fig. 3 Serum Total Cholesterol (T-cho), Serum Total Protein (TP) and Cardio Thracic Ratio (CTR) in hemodialysis patients before and after treatment with rHuEPO.

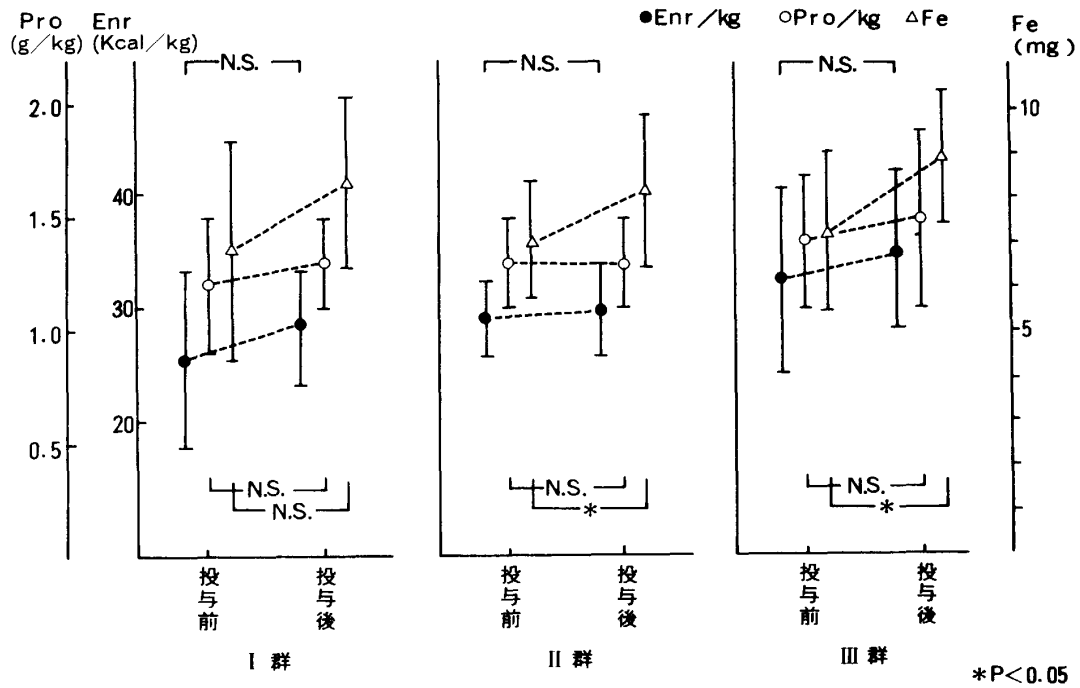


Fig. 4 Carolic (Enr), Protein (Pro) and Iron (Fe) intake in hemodialysis patients before and after treatment with rHuEPO.

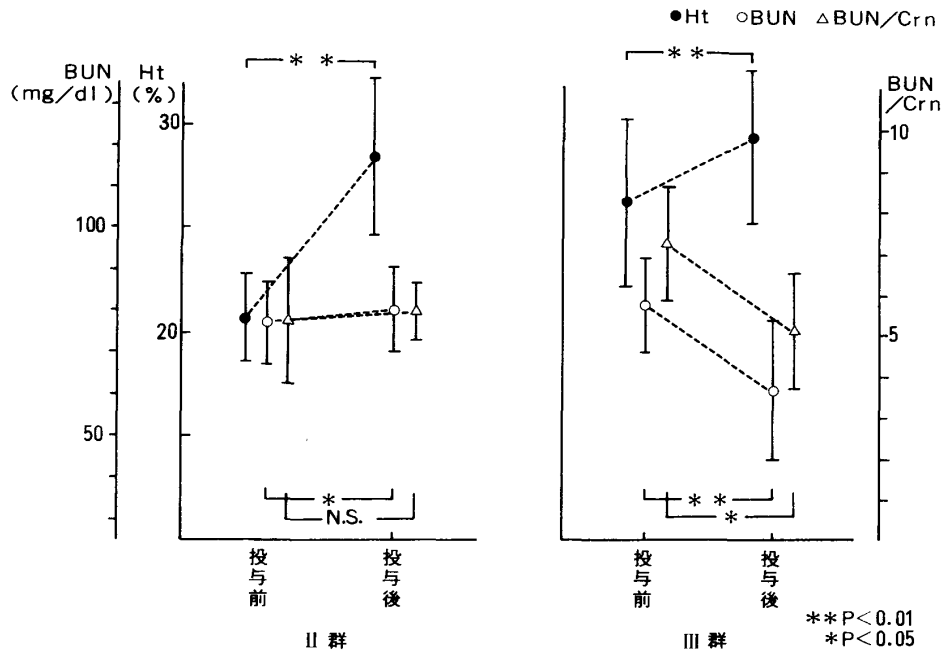


Fig. 5 Hematocrit (Ht), Blood Urea Nitrogen (BUN) and BUN bar Serum Creatinine (Crn) in CAPD patients before and after treatment with rHuEPO.

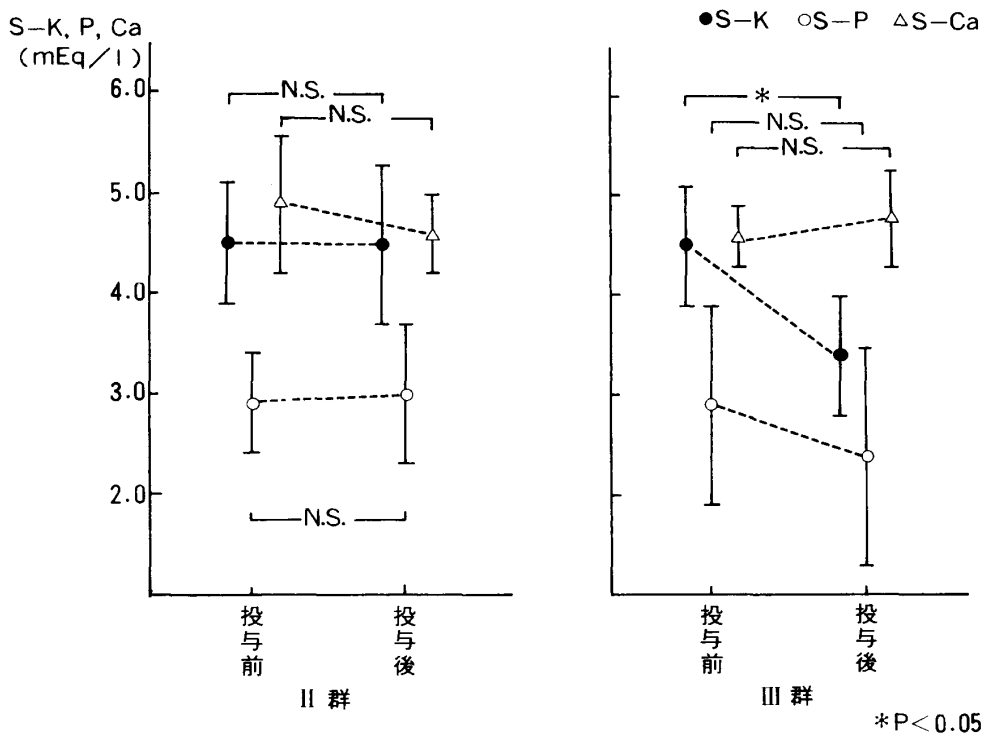


Fig. 6 Serum Total Cholesterol (T-cho), Serum Total Protein (TP) in CAPD patients before and after treatment with rHuEPO.

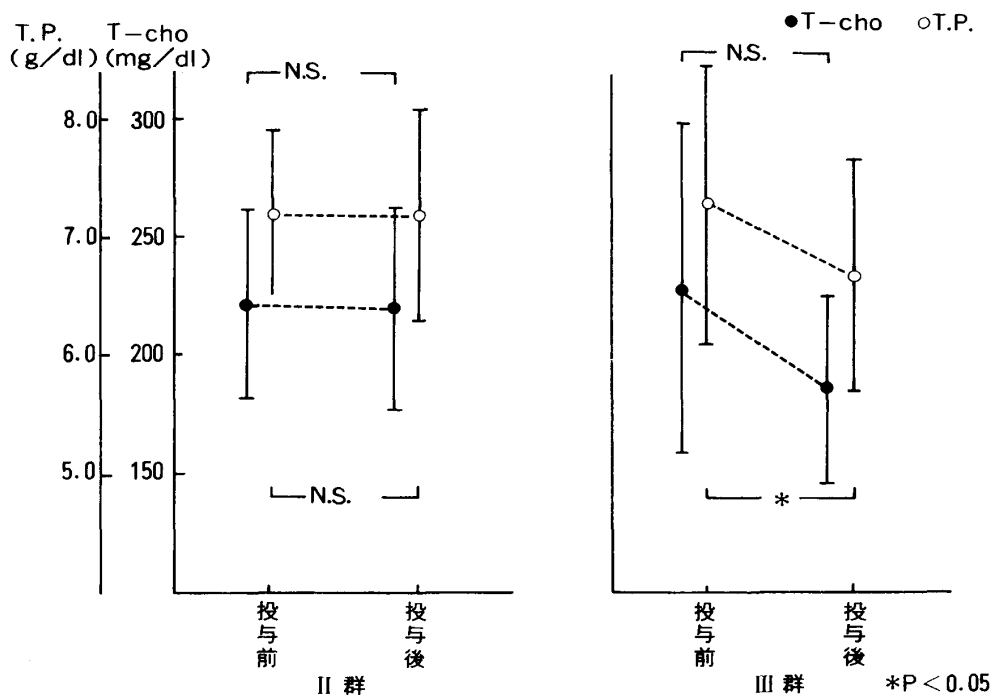


Fig. 7 Serum Potassium (S-K), Serum Phosphate (S-P) and Serum Calcium (S-Ca) in CAPD patients before and after treatment with rHuEPO.

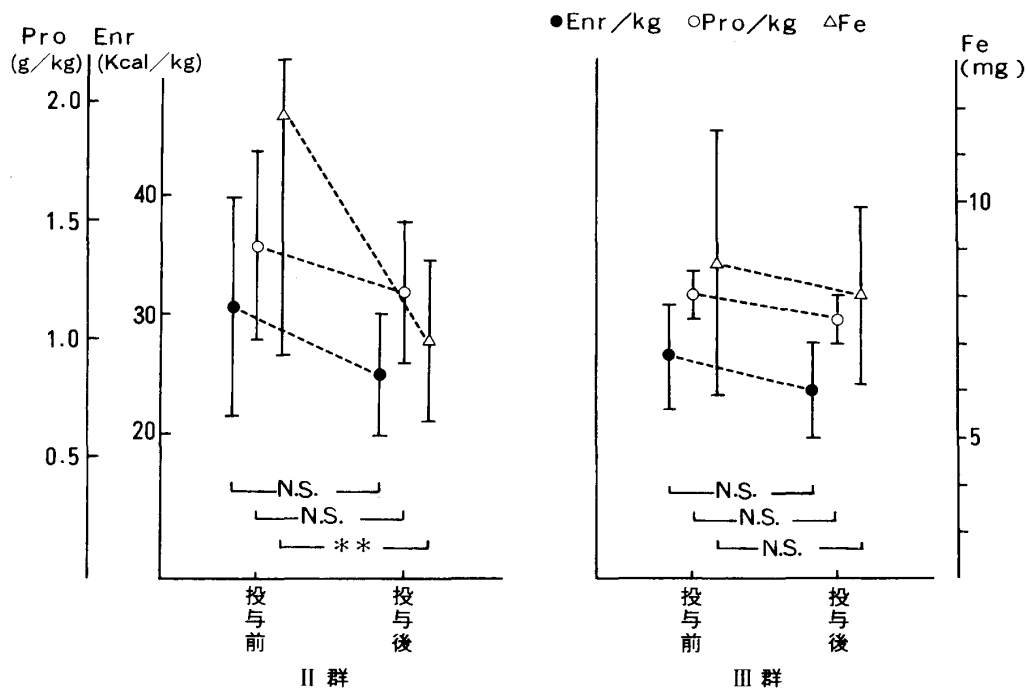


Fig. 8 Carolic (Enr), Protein (Pro) and Iron (Fe) intake in CAPD patients before and after treatment with rHuEPO.

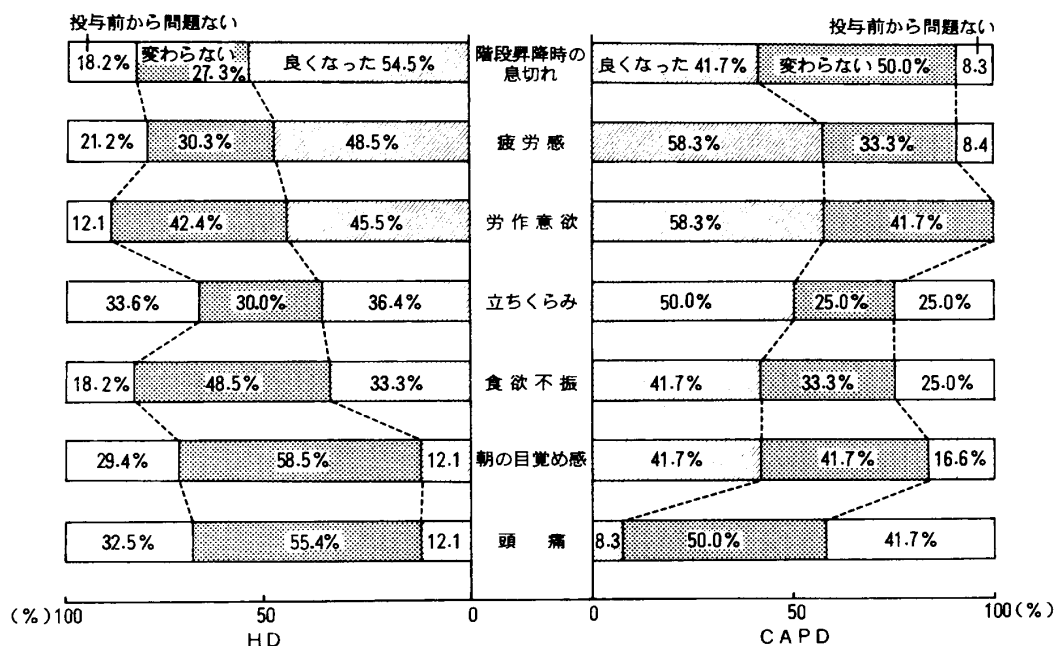


Fig. 9 Amelioration of subjective complaints in dialysis patients during treatment with rHuEPO.

of life の向上に大きく寄与した<sup>1)2)3)</sup>。しかし、貧血改善に伴い、腎不全の病態を考慮すれば当然ともいえる高血圧や血栓症などの合併症が当初から報告されている<sup>4)5)6)</sup>。貧血の改善が透析患者の病態にどのような影響を与えていくかは、長期的に検討していかなければならない今後の重要な課題である。これまで、rHuEPO が透析患者の病態にどのような影響を与えるかに関する研究報告は少ない<sup>7)8)9)10)</sup>。栄養代謝面では、貧血を改善するために様々な工夫してきた従来の透析食の内容も、rHuEPO 投与に伴い変更していく必要があると考えられる。HD 患者と CAPD 患者において、rHuEPO 投与前と投与 6 ヶ月後の栄養代謝面からみた透析患者の病態の変化を検討した。

HD 患者では、rHuEPO 投与後に BUN 値が明かに上昇 (10%以上) する群と低下 (10%以上) する群がみられた。これまでの報告では BUN 値は不変かむしろ上昇する成績が多い<sup>11)12)</sup>。BUN 値が上昇する原因は、Ht 値上昇に伴って起こる透析効率の低下や貧血改善に伴って起こる食欲増進と蛋白摂取量の増加を反映していると考えられている。我々の症例では、両群とも

血清クレアチニン値は投与前後で有意に変動しなかった。また食事での蛋白質とエネルギー摂取量は、両群共に増加傾向にあったが増加量に差はなかった。従って投与後の BUN 値の上昇は蛋白質摂取量の増加が一因であり、BUN 値の低下は、蛋白異化抑制作用の関与が示唆された。透析患者の BUN 値は、摂取された食事の蛋白質由来のものと体内の蛋白質の崩壊で産生される窒素化合物が合わさったものである。透析効率に変化ない場合、食事の蛋白摂取量が増加しているにもかかわらず BUN 値が低下するのは、体内での蛋白崩壊が減少していると考えなければならない。Canaudら<sup>5)</sup>は、18ヵ月間の rHuEPO 投与例の検討で、食欲が増加しているにもかかわらず、蛋白異化率は変化しておらず、rHuEPO 投与によって蛋白バランスが同化方向に傾くと報告している。さらに Fischer ら<sup>9)</sup>の報告によれば、C 標識ロイシン負荷テストの結果、rHuEPO 投与が蛋白同化の方向に作用するが、これは主に蛋白分解率の低下によるものであった。この rHuEPO 投与後の蛋白同化作用が、rHuEPO 自体の直接効果なのか貧血改善そのものの効果なのかは不明である。我々の症例では、BUN 値上



昇および低下の両群で貧血の改善程度には差がなく、rHuEPO 自体の直接作用の可能性が示唆された。透析患者で蛋白同化作用が改善されることは、透析患者の種々の病態に好影響をもたらす可能性がある。今後はこの発現機序の検討が望まれる。

rHuEPO 投与による食事摂取量の変化は HD 患者と CAPD 患者で差がみられた。HD 患者では、投与後に食事摂取量の増加に伴いカルシウム、リン、鉄の摂取量の有意の増加がみられた。CAPD 患者では、食欲不振の改善にもかかわらず食事摂取量の増加はなかった。恐らく CAPD

患者では透析液の腹腔内貯留のため、十分には摂取できないものと考えられる。今後 HD および CAPD の透析食を再検討する際には、このような点も考慮されなければならない。

## 結 語

HD および CAPD 患者において、rHuEPO 投与による貧血改善に伴い、食欲不振の改善にもかかわらず BUN 値が低下する症例がみられた。これは rHuEPO 投与により透析患者の蛋白質異化作用が抑えられる可能性を推測させた。

## 文 献

- 1) Evance RW, Rader B, Manninen DL and the Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group (1990) The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* **263** (6), 825—830.
- 2) Wolcott DL, Marsh JT, Carr C, Nissensn AR (1989) Recombinant human erythropoietin treatment may improve quality of life and cognitive function in chronic hemodialysis patients. *Am J Kid Disease* **14** (6), 478—485.
- 3) Robertson HT, Haley NR, Guthrie M, Cardenas D, Eschbach JW, Adamson JW (1990) Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients. *Am J Kid Disease* **15** (4), 325—332.
- 4) Brown AL, Tucker B, Baker LRI, Raine AEG (1989) Seizures related to blood transfusion and erythropoietin treatment in patients undergoing dialysis. *Brit Med J* **299**, 1258—1259.
- 5) Canaud B, Donadieu P, Polito C, Rivory JP, Mathieu-Daude JC, Peterlongo F, Mion C (1989) Erythropoietin-associated hypertension: What role for blood viscosity changes? *Nephron* **51**, 430—431.
- 6) Van Geet C, Hauglustaine D, Verresen M, Vermeylen J (1989) Haemostatic effects of recombinant erythropoietin in chronic haemodialysis patients. *Throm Haemost* **61** (1), 117—121.
- 7) Kokot F, Wicet A, Grzeszczak W, Kleacka J, Kin M, Lao M (1989) Influence of erythropoietin treatment on endocrine abnormalities in haemodialyzed patients. *Contr Nephrol* **76**, 257—272.
- 8) Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, Cochlin DL, Davies ME, Hutton RD, Fox KAA, Coles GA, Willams JD (1990) Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet*, March **3**, 489—493.
- 9) Fisher CH, Scigalla P, Park W, Becker H, Schiller R, Paust H, Broesicke H, Kessl (1989) Influence of rhEPO therapy on the protein metabolism of hemodialysis patients with terminal renal insufficiency. *Contr Nephrol* **76**, 250—256.
- 10) Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK, Adamson JW (1989) USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin (Amgen)—Results in hemodialysis patients. *Contr Nephrol* **76**, 160—165.
- 11) Shinaberger JH, Miller JH, Garder PW (1988) Erythropoietin Alert: Risks of high hematocrit

- hemodialysis. *Am Soc Artif Intern Organs* **34**, 179–184.
- 12) Zehnder C (1989) Erythropoietin treatment : influence of haemoglobin concentration on dialyser creatinine clearance in haemodialysed patients. *Nephron* **51**, 424–425.
- 13) Canaud B, Polito-Boulox C, Garred LJ, Rivory J-P, Donnadiou P, Taib J, Florence P, Mion C (1990) Recombinant human erythropoietin : 18 months' experience in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **15** (2), 169–175.