



Title	Cardiovascular Effect of Normalizing the Hematocrit Level During Erythropoietin Therapy in Predialysis Patients With Chronic Renal Failure
Author(s)	林, 晃正
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42891
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	林 晃 正
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 7 6 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 10 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Cardiovascular Effect of Normalizing the Hematocrit Level During Erythropoietin Therapy in Predialysis Patients With Chronic Renal Failure (エリスロポエチンによる Ht 値正常化が保存期腎不全患者の心血管系に与える影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 安東 明夫 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

慢性腎不全患者に対するエリスロポエチン（以下 rHuEPO）療法の目標 Ht 値については議論が多い。従来、透析患者の目標 Ht 値は経験的に30%前後とされてきたが、近年 Ht 値の正常化による QOL や罹病率の改善、さらには左室肥大（以下 LVH）の改善に関する報告が多くみられる。特に LVH は透析患者の重要な予後決定因子の一つであり、透析導入時に約50%の症例がすでに LVH を合併しているとの報告もあることから、透析導入前の保存期腎不全の時期から LVH を予防することが透析患者の予後を改善するうえで不可欠であると考えられる。しかしながら、透析導入前の保存期腎不全患者の目標 Ht 値に関する報告はほとんどなく、むしろ血圧上昇や腎機能低下への危惧からか、30%あるいはそれより低く設定される場合が多い。

そこで我々は、保存期腎不全患者の Ht 値正常化による血圧日内変動への影響ならびに LVH の改善効果について、従来の目標 Ht 値30%の時点と比較検討することを目的として、本研究を実施した。

[方法]

外来通院中の保存期慢性腎不全患者で腎性貧血（Ht<25%）を有する 9 例（男性 5 例、女性 4 例）を対象とした。腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎 8 例、糖尿病性腎症 1 例で、平均年齢は62.4±3.3歳（45-76歳）であった。心疾患、脳血管障害の既往のある症例や血圧管理の十分でない症例は除外した。また、全例に対して栄養士による低蛋白食（0.8-0.9g/kg）が指導されていた。なお、患者には本研究施行前に、目的・方法・効果・副作用などについて十分な説明を行い同意を得た。

rHuEPO は初期量として6,000単位/週を経静脈的に投与し、従来の目標 Ht30%の時点（partial correction）と正常化すなわち Ht40%の時点（normalization）において、それぞれ 1）心臓超音波検査（以下 UCG）による左室機能の計測ならびに LVH の指標としての左室心筋重量（以下 LVM）の算出、2）携帯型自動血圧計（ABPM630）による血圧ならびに脈拍の日内変動変動の解析、を実施した。なお LVM の算出には Devereux らの式を用い、体格の違いを考慮するため LVM を体表面積で除した左室心筋重量係数（以下 LVMI）にて LVH を評価した。

腎機能評価には経時的1/Cr の回帰直線を用い、その傾きを rHuEPO 投与前後で比較した。その他、体液管理の指標として体重・ANP・PRA をそれぞれの時期に測定した。

結果は平均値±SEM で表した。また有意差検定には ANOVA ならびに t 検定を用い、P<0.05 をもって統計学的

有意とした。

[成績]

rHUEPO 投与 2 ヶ月後には Ht 値は $23.6 \pm 0.5\%$ (backline) から $32.1 \pm 0.6\%$ へと上昇 (partial correction)、さらに 10 ヶ月後には $39.1 \pm 0.8\%$ と正常範囲となった (normalization)。Ht 値を正常化するために、3 例において rHuEPO の使用量を 12,000 単位/週まで増量する必要があった。鉄剤の補給に関しては血清 Ferritin 値 $>200\text{ng/ml}$ を目標とし、7 例に投与が必要であった。

腎機能については、baseline Cr $6.2 \pm 0.7\text{mg/dl}$ 、Partial correction $5.7 \pm 0.7\text{mg/dl}$ 、normalization $5.5 \pm 0.7\text{mg/dl}$ と不変であり、 $1/\text{Cr}$ の回帰直線の傾きで比較しても有意差を認めなかった。

体重・ANP・PRA を含むその他の血液学的・生化学的パラメータも rHuEPO 投与前後で有意な変化を認めなかった。

UCG の parameter はいずれの時期においても有意な変化を認めなかった。しかしながら、LVMI は baseline : $14.06 \pm 12.1\text{g/m}^2$ に比して partial correction : $12.69 \pm 10.0\text{g/m}^2$ と低下傾向を認め、さらに normalization : $11.12 \pm 8.3\text{g/m}^2$ と baseline、partial correction に比して有意な低下を示した ($p < 0.01$)。

rHuEPO 投与後 4 例に血圧の上昇を認め、降圧薬の追加・増量が必要であった。その結果来院時血圧は不変であり、24 時間血圧にも有意な変化は認めず日内変動曲線も保たれた。

[総括]

本研究の結果より、十分な血圧管理のもとでは Ht 値を正常化することによりさらなる LVH の改善が期待でき、腎機能への悪影響も認めないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は保存期慢性腎不全患者におけるエリスロポエチン療法に関するもので、目標ヘマトクリット値を従来の 30 % から 40 % と正常化することによる左室肥大の改善ならびに血圧・腎機能に対する影響について検討している。

左室肥大は左室心筋重量係数を用いて評価しており、ヘマトクリット 30 % の時点では部分的改善にとどまっているが、ヘマトクリットを 40 % と正常化した時点で正常範囲に改善している点、非常に興味深く意義のある結果である。さらに左室肥大の改善、特に左室心筋重量係数の正常化により、腎不全患者の生命予後そのものが改善し得る可能性があり本研究の意義は大きい。

また血圧への影響については 24 時間血圧測定を実施しており、ヘマトクリットの正常化においても、降圧薬増量の結果 24 時間血圧は不変であり、十分降圧管理が可能であることを示している。

さらに危惧された腎機能の増悪も認めず、むしろ腎機能低下を抑制しうる可能性を示した点も意義がある。

以上、本論文は症例数こそ少ないが、保存期腎不全におけるエリスロポエチン療法において、十分な血圧管理のもとではヘマトクリットの正常化により左室肥大が正常範囲に改善するという新たな知見を示した価値ある論文であり、学位論文に値すると考える。