

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007 年度～2008 年度
 課題番号：19791116
 研究課題名（和文） 透析患者における腎性貧血治療のためのエリスロポエチン投与量を規定する因子の検討
 研究課題名（英文） The factors that effects doses of erythropoietin for hemodialysis patients
 研究代表者 町田 典子（MACHIDA NORIKO）
 国立大学法人 琉球大学・医学部・助教
 研究者番号：70448588

研究成果の概要：

今回の研究の結果では、透析患者ではアスコルビン酸を投与されていない場合、ほとんどの症例で低アスコルビン酸血症を呈していた。これに対し、透析患者にアスコルビン酸を投与すると血清アスコルビン酸値、トランスフェリン飽和率の上昇が見られ、エリスロポエチン投与量を減量することができた。

これまでは機能的鉄欠乏によるエリスロポエチン抵抗性貧血に対し、アスコルビン酸投与が有効と言われてきた。しかし、機能的鉄欠乏が存在しなくても、アスコルビン酸投与によりエリスロポエチン投与量減量が可能であった。

ただし、アスコルビン酸投与により、血清シュウ酸値の上昇を認めるため注意が必要である。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	0	1,600,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	480,000	3,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：エリスロポエチン抵抗性貧血、アスコルビン酸、機能的鉄欠乏、腎性貧血、高シュウ酸血症

1. 研究開始当初の背景

透析患者は腎機能が悪化するためにエリスロポエチン産生能が低下し腎性貧血となるため、透析患者のほとんどはエリスロポエチンを投与されており、エリスロポエチンの年間使用料は 1346 億円にも上る。一方、エリスロポエチンを投与しても貧血が改善しない、エリスロポエチン抵抗性貧血が知られ

ており、その原因の一つとして機能的鉄欠乏がある。鉄代謝においてアスコルビン酸は、鉄の吸収、貯蔵鉄の遊離・有効利用に關与するため、機能的鉄欠乏によるエリスロポエチン抵抗性貧血に対して、アスコルビン酸投与が有効であると報告されている。また、アスコルビン酸補充により、エリスロポエチンに対する反応性が向上し、エリスロポエチン投

与量減量が可能であったという報告もある。一方、透析患者では、食事療法のために、アスコルビン酸を含む生野菜・果物の摂取は制限されるうえに、アスコルビン酸などの水溶性ビタミンは透析により除去されるため、アスコルビン酸を含む水溶性ビタミンは欠乏状態となることが多い。その欠乏のために壊血病や脚気などを呈する症例は稀であるが、アスコルビン酸欠乏は酸化ストレス、コラーゲン代謝、免疫力低下などとも関係することが知られている。

実際、我々はこれまでに、透析患者 452 名の血清アスコルビン酸値を測定した結果、約 65% が subclinical なアスコルビン酸欠乏状態であった。また、少数例での検討ではあるが、アスコルビン酸投与によりエリスロポエチン投与量が少なくなり、血清アスコルビン酸値が正常群では低値群に比べ、エリスロポエチン投与量が少なくて済むことを報告した。これらより、機能的鉄欠乏がなくとも、透析患者に対し適切なアスコルビン酸投与を行い、血清アスコルビン酸値を正常に維持できればエリスロポエチン投与量を減量できる可能性があると考えに至った。

しかし、アスコルビン酸を漫然と投与すれば、アスコルビン酸の代謝産物であるシュウ酸が増加し、高シュウ酸血症となる危険がある。そのため、透析患者に対する適切かつ安全なアスコルビン酸投与法を解明することが必要と考えた。

2. 研究の目的

透析患者に対し、アスコルビン酸投与による血清アスコルビン酸値の変動とエリスロポエチン投与量の変化を調べ、アスコルビン酸投与によるエリスロポエチン投与量減量が可能かどうか調べる。また、アスコルビン酸投与に伴う血清シュウ酸値の変動についても調べ、適切なアスコルビン酸投与法について検討する。

3. 研究の方法

(1) 2007 年

維持透析患者 80 名の血液を採取し、分析した。採血献体の血清を分離・除蛋白し、3 倍希釈後、可溶成分を 2 倍希釈し、シュウ酸は泳動用バッファーとして anionHPCE buffer (Fluka pH 7.7)、アスコルビン酸は 20mM tetraborate/30 mM SDS buffer (pH 9.2) を用い、キャピラリー電気泳動で測定した。

血清アスコルビン酸値とエリスロポエチン投与量の関係について分析した。統計学解析には Mann-Whitney 順位和検定を用いた。

(2) 2008 年

2008 年度は維持透析患者 12 名に対し、アスコルビン酸を投与しつつ、血清アスコルビン

酸値、血清シュウ酸値、トランスフェリン飽和率、エリスロポエチン投与量の変動を比較した。アスコルビン酸投与量は 500mg × 週 3 回を 8 ヶ月間投与し、その前後で上記値を比較した。エリスロポエチン投与量は補正のために、1 週間あたりの投与量をヘマトクリット (Ht) で除した値を比較した。

統計学的解析は、アスコルビン酸値、シュウ酸値、トランスフェリン飽和率については Paired-t 検定を用い、エリスロポエチン投与量については Mann-Whitney 順位和検定を用いた。

血清アスコルビン酸値とシュウ酸値の測定法は 2007 年と同様に処理し、キャピラリー電気泳動法を用いた。

エリスロポエチン投与と鉄剤投与は、2008 年日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインにおける Hb 値、トランスフェリン飽和率、血清フェリチン濃度に基づいて行った。

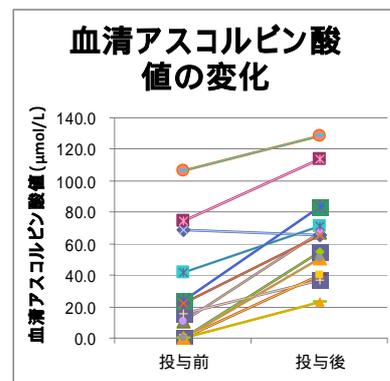
4. 研究成果

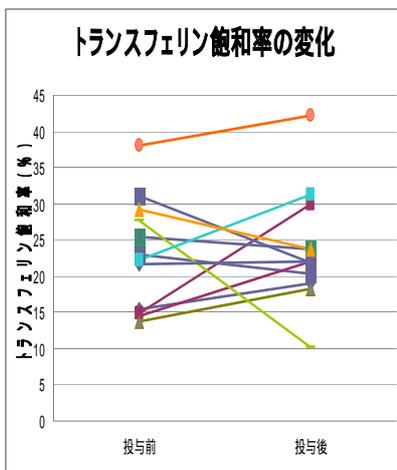
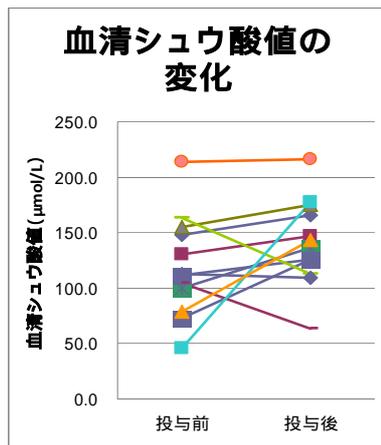
(1) 透析患者約 80 名の血液を採取し、アスコルビン酸投与群と非投与群に分け、Mann-Whitney 順位和検定を用いてこれらの値を比較した結果、

	投与群	非投与群	有意差
アスコルビン酸 ($\mu\text{mol/l}$)	61.4 \pm 91.7	0.1 \pm 0.9	あり ($p<0.01$)
シュウ酸 ($\mu\text{mol/l}$)	99.5 \pm 27.0	53.7 \pm 17.1	あり ($p<0.01$)
エリスロポエチン (IU/週)	4500	6500	あり ($p<0.05$)
ヘモグロビン (g/dl)	9.9 \pm 1.0	9.9 \pm 1.0	なし

血清アスコルビン酸、シュウ酸値はアスコルビン酸投与群が有意に高く、エリスロポエチン投与量はアスコルビン酸投与群が有意に少ない傾向であった。アスコルビン酸非投与群における血清アスコルビン酸値はほとんどが 0 $\mu\text{mol/l}$ であった。

(2) 透析患者 12 名に対し、アスコルビン酸 500mg × 3 回/週を 8 ヶ月間投与した結果





投与前後の血清アスコルビン酸値、血清シュウ酸値、トランスフェリン飽和率の変化は上記のようになった。血清アスコルビン酸値、シュウ酸値はほとんどの症例において、アスコルビン酸を投与した後は上昇していた。

平均値は以下のように変化した。

	投与前	投与後
アスコルビン酸	28.0±10.18	66.7±8.78
シュウ酸	113.8±13.2	141.3±11.4
エリスロポエチン	93.7±84.4	83.91±45.7
TSAT (%)	22.3±2.2	24.2±2.5

TSAT：トランスフェリン飽和率

これら投与前後の変化を解析すると、血清アスコルビン酸値、シュウ酸値、トランスフェリン飽和率は有意に上昇し(p<0.01)、エリスロポエチン投与量は有意に減少していた(p<0.05)。

これらの結果より、透析患者の血清アスコルビン酸値はアスコルビン酸投与等を行っていない状態では低値(ほとんどが測定感度以下)であり、アスコルビン酸を投与すること

により、血清アスコルビン酸値、トランスフェリン飽和率が上昇し、エリスロポエチン投与量を減量できる可能性がある。

これまでに、「機能的鉄欠乏患者のエリスロポエチン抵抗性貧血に対し、アスコルビン酸投与が有効である」という報告はあるが、今回の対象患者の中には機能的鉄欠乏と言える患者、つまり高フェリチン、低TSATを示す患者はいなかった。

すなわち、今回の結果から、低アスコルビン酸血症を呈する透析患者には、機能的鉄欠乏がなくても、アスコルビン酸を投与することにより、エリスロポエチン投与量を減量できると考えた。また、ほとんどの透析患者では低アスコルビン酸血症を呈しているため、透析患者には定期的にアスコルビン酸を補充することは有用であると考えられる。

アスコルビン酸の投与量としては、500mg×週3回、透析時の経静脈投与で、アスコルビン酸が有意に上昇し、エリスロポエチン投与量減量もできたので十分である。

しかし、アスコルビン酸投与による合併症として高シュウ酸血症がある。今回も、アスコルビン酸投与後、血清シュウ酸値の有意な上昇が見られたので、シュウ酸をモニタリングしつつ行う必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Teerajetgul Y, Hossain RZ, Machida N, Sugaya K, Ogawa Y.

Endogenous oxalogenesis after acute intravenous loading with ethylene glycol or glycine in rats receiving standard and vitamin B6-deficient diets.

Int J Urol. Oct;15(10):929-35. 2008

査読あり

6 . 研究組織

(1)研究代表者

町田 典子 (MACHIDA NORIKO)

琉球大学 医学部・助教

研究者番号：70448588

(2)研究分担者

(3)連携研究者