

氏名	たじよしのり 田路佳範
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3057号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Effects of adjuvant therapy on erythropoiesis and quality of life in hemodialysis patients (補助療法が血液透析患者の赤血球新生と QOL に及ぼす影響)
論文調査委員	(主査) 教授 前川 平 教授 長澤 丘 司 教授 小川 修

論 文 内 容 の 要 旨

透析患者にとって腎性貧血や腎性骨症の不十分な管理は quality of life (QOL) を悪化させる重要な問題であり、エリスロポエチン (EPO) 製剤や鉄剤、リン吸着剤やビタミン D 製剤などが現在標準的な治療法として確立している。加えて多くの補助療法が提唱され臨床応用されているが、その中からアスコルビン酸静注療法と低カルシウム (Ca) 透析液の補助療法としての有用性について再検討した。

(1) 血液透析患者へのアスコルビン酸投与による赤血球新生と QOL への影響

アスコルビン酸静注療法は、作用機序は解明されていないが、機能性鉄欠乏状態 (骨髄での鉄需要に対し、肝臓や脾臓に貯蔵されている鉄を速やかに供給できない状態) にある血液透析患者の EPO 抵抗性を改善し、赤血球新生を高めると報告されている。これらの報告をもとにアスコルビン酸静注療法は臨床応用されているが、評価は一定していない。申請者は機能性鉄欠乏状態にない患者も含めた一般的な血液透析患者にアスコルビン酸の投与を行い、赤血球産生への効果を再検証し、併せて QOL への影響を調べた。

61人の慢性血液透析患者を透析曜日にて投与群30人、非投与群31人の2群に振り分け6ヶ月間観察した。登録された患者の平均ヘマトクリット (Ht) 値は33%程度と比較的保たれており、投与群にはアスコルビン酸 300mg/週を投与した。アウトカムには、Ht 値、網赤血球ヘモグロビン (Hb) 含量、トランスフェリン飽和度、フェリチン値、EPO 使用量、鉄剤使用量を、QOL の解析には SF36 スコアを用いた。Ht 値の変化は投与群、非投与群でそれぞれ -0.5、-0.6% であり両群間で有意差はなく、EPO 使用量や SF36 スコア、他のアウトカムにおいても両群間で有意差はなかった。本研究の結果と従来報告されている研究結果より、アスコルビン酸の投与は Ht 値が透析療法での最低目標値とされている30%以下で機能性鉄欠乏が疑われる症例に対して考慮すべきであることが示唆された。

(2) 低 Ca 透析液が血液透析患者の QOL に及ぼす影響

近年 2.5meq/L の低 Ca 濃度の透析液がアメリカ腎臓学会のガイドライン等で推奨されているが、これを科学的に裏付ける臨床研究は少ない。申請者は血液透析患者において、この透析液 Ca 濃度が QOL 等に及ぼす影響を調べた。

78人の慢性血液透析患者の透析液 Ca 濃度を従来の 3.0meq/L から 2.5meq/L に下げ、変更前と変更8ヵ月後の SF36 スコア、EPO 使用量、血清補正 Ca、P、Hb、PTH を測定し比較した。その結果、PTH は 212 → 278pg/ml と上昇し、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪したが、血清 Ca や P 値に有意な変化はなかった。また、QOL の解析に用いた SF36 スコアでは日常役割機能 (身体) と身体の痛み の 2 項目で悪化がみられた。一方、リン吸着剤である炭酸 Ca は 3.6g/日から 4.1g/日へと高 Ca 血症を起こすことなく安全に増量することが可能になった。他のアウトカムにおいては有意な変化はみられなかった。この結果より、低 Ca 透析液の導入は高 Ca 血症患者に適応があると考えられるが、高 PTH 値を示す患者や QOL が低い患者では推奨されないことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、欧米の腎性貧血や腎性骨症のガイドラインに取り上げられながら未だ臨床研究の少ない、アスコルビン酸静注療法と低 Ca 透析液の導入に関して検討を行ったものである。

アスコルビン酸は、機能性鉄欠乏状態にある血液透析患者においてエリスロポエチン抵抗性を改善すると報告されている。本研究では透析患者61人をアスコルビン酸投与群と非投与群に分け、赤血球産生への効果と QOL への影響を検討した。その結果、ヘマトクリット (Ht)、エリスロポエチン使用量、QOL スコア等において両群間に有意差はなかった。この結果は、他の報告に比べ Ht が平均33%と保たれていたこと、投与量が300mg/週と少なかったことも関与していると考えられる。アスコルビン酸は Ht が30%以下で機能性鉄欠乏が疑われる透析患者に投与すべきと示唆されたが、さらに検討を要する。

次に慢性血液透析患者78名の透析液 Ca 濃度を 2.5meq/L に下げ、QOL の観点から至適透析液 Ca 濃度を検討した。その結果二次性副甲状腺機能亢進症が増悪し、QOL スコアは身体の役割と痛みの2項目で悪化した。リン吸着剤の炭酸 Ca は安全に増量できたが、高 PTH 値や QOL が低い患者では推奨されないと結論した。

以上の研究は、従来の治療法に再検討を促すと言う意味で血液透析療法に関する臨床医学の発展に貢献し、わが国の透析患者を対象とした独自の臨床研究として寄与すると考えられる。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年12月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。