

慢性腎不全の長期血液透析療法における Anabolic Steroids の効果について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

溝 口 勝*
田 中 求 平
仁 平 寛 巳

USE OF ANABOLIC STEROIDS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS FOR CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Masaru MIZOGUCHI, Kyuhei TANAKA and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Hiroshima University Medical School, Hiroshima, Japan
(Chairman: Prof. H. Nihira, M.D.)*

One of the anabolic steroid hormones, Primobolan Depot, was administered to the patients who were on the maintenance hemodialysis due to chronic renal insufficiency. The dosage was 200 mg or 400 mg per week. The following results were obtained.

1. Blood transfusion required to maintain our standard (RBC 2×10^6 , Hb 45 %, Ht 18~20 %) was less than in the control group. These hematological parameters changed much less and became rather stable in the administered group.
2. Slight elevation of the serum protein and A/G ratio were observed in the administered group.
3. The steroid did not give influence on the serum level of electrolytes, urea nitrogen and creatinine.
4. Bone marrow study always showed suppression of the function in these patients. The anabolic steroid hormone was proved to improve erythropoiesis.
5. It was concluded that administration of anabolic steroid hormone associated with food protein of 1 g per kg body weight would give a good result to the patients.
6. As to side reactions, amenorrhea, acne vulgaris and hirsutism were seen in a few cases, but no liver damage was proved in any case.

緒 言

Kolff^{1,2)} の考案による twin coil kidney の出現、さらに Quinton, Scribner らの A-V shunt の開発³⁾、平板式透析器⁴⁾ の考案により人工腎が慢性腎不全の積極的治療法として適応され、わが国でも1967年ごろより Kiil 式人工腎が普及し始め、慢性腎不全患者の治療が始められた。そのご人工腎の改良、とくに小型化の問題、透析効果の問題、家庭透析への発展、

夜間透析への切り換え、透析液の改良など数多くの改善がなされ現在に至っている。しかし血液透析を施行するうえでいまだいくつかの問題も残されている。なかでも慢性腎不全につきものの貧血の問題がある。従来これに対しては輸血が唯一の治療法とされているが、現在の日本の実状は輸血用の血液を確保することじたい大変な問題であるし、また輸血にともなういろいろな副作用もある。今回われわれはこの問題を解決すべき一方法として長期血液透析患者に anabolic steroids の大量投与によって、これの強力な抗貧血作

* 県立広島病院泌尿器科部長兼広島大学医学部講師

用，赤血球寿命延長作用，蛋白代謝改善作用などに注目し，貧血の改善または輸血量の減少が可能か否か，また透析間隔の延長の可能性，臨床症状の改善の有無，血清電解質に対する影響などについて検討し若干の成績を得たので報告する。

対 象

県立広島病院泌尿器科で入院および外来透析をおこなった慢性腎不全末期患者13例（慢性腎炎10例，腎結核1例，結石および慢性腎盂腎炎2例）を対象として検討を加えた。その内わけは Table 1 のごとく男7名，女6名で，Ⅰ群は蛋白同化ホルモン非投与群で，Ⅱ群は蛋白同化ホルモンとしてプリモボランデポ週1回200 mg 投与群，Ⅲ群は週2回400 mg 投与群の3群にわけて比較検討した。慢性透析療法のプロダラムにのったのち，プリモボランデポの投与を開始し，長期間にわたってその効果を追求し，また症例3と14，および症例8と15は同一人で，前者は7カ月の透析療法後に週400 mg の投与を開始し，後者は26カ月間週200 mg を投与したのちに週400 mg の投与に変更して経過を観察した症例である。透析期間は最短3カ月，最長2年2カ月であった。

Table 1. 血液透析患者

投与法	症 例	年 令	性 別	病 名	透析期間(月)	透析回数
第Ⅰ群 対 照 群	1 H. N	27	♂	慢性腎炎	5	50
	2 K. N	27	♂	"	4	36
	3 T. M	20	♂	"	7	63
	4 K. Y	31	♀	"	5	42
	5 S. S	24	♂	"	3	31
第Ⅱ群 プリモボラン 週200mg 投与群	6 T. K	27	♂	慢性腎炎	8	100
	7 Y. O	26	♀	腎結核	10	117
	8 A. M	48	♀	慢性腎盂腎炎	26	317
	9 A. Y	46	♀	慢性腎炎	14	118
	10 K. K	30	♂	"	3	22
第Ⅲ群 プリモボラン 週400mg 投与群	11 T. S	43	♂	慢性腎炎	19	172
	12 H. M	45	♀	慢性腎盂腎炎	14	121
	13 M. K	25	♀	慢性腎炎	9	78
	14 T. M	20	♂	"	7	63
	15 A. M	48	♀	慢性腎盂腎炎	26	317

研究 方 法

1) 透析方法

使用した人工腎装置は Sweden Freezer 社製 home dialysis tank および dialysis control console であり，透析器は Kiil 型 standard 2 layer dialyzer を

用いた。これは透析面積が 0.9 m² で，回路内血液充満量は 350 ml 前後であり，priming にさいして血液は必要としない。また dialyzer は通常2層であるが，症例により1層使用したことがある。

2) 透析液の組成 (Table 2)

シミズ製薬製 AKLK 35 を用い，これを35倍に希釈すると Table 2 のごとく組成で，浸透圧は 285 mOsm/L になるはずであるが，実際に測定してみると，浸透圧は 270～285 mOsm/L の変動を認めた。また電解質は透析前に Ca, Cl を測定したが，Ca は 2.0～3.4 mEq/L, Cl は 102～112 mEq/L の域にあった。

Table 2. 透析液の組成

成 分	mEq/L	g/L	mOsm/L
Na	132		132
K	2.0		2
Ca	2.5		1.25
Mg	1.5		0.75
Cl	105		105
Acetate	33		33
Glucose		2	11
計	276		285

3) 透析条件

血液透析開始時の症例の状態は Table 3 のごとく血清電解質ではKが最高 6.8 mEq/L と一般に高値を示し，Cl は 100 mEq/L 以下で acidosis の傾向が強い。BUN は最低 73 mg/dl より最高 195 mg/dl，血清クレアチニン（以下 Cr）も 7.1 mg/dl より 19.8 mg/dl と高値を示した。慢性透析療法のプロダラムに乗った患者は，摂取蛋白量は体重当り 1 g/kg，摂取食塩量は1日 5g で総熱量 2,000 cal の食事療法を原則とし，水分摂取量は1日尿量より定めて，各透析間における体重増加が1日約 0.5 kg 以下になるよう調節した。また血液所見では赤血球数 200 万以上，ヘモグロビン（以下 Hb）45%以上，ヘマトクリット（以下 Ht）18～20%以上を基準とし，必要な場合には輸血によってこれらの値を維持するようにした。

成 績

1) 赤血球数の変化 (Fig. 1～3)

Fig. 1 のごとく非投与群は200万以下のことが多く，また変動幅が大で赤血球の状態が安定していないことが認められた。これに対しⅡ，Ⅲ群はだいたい安定しているが，200万以下の症例も1例ずつみられる。そしてⅡ群とⅢ群を比較した場合Ⅲ群のほうが変動の幅

Table 3. 血液透析療法開始時の患者の状態

症 例	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	赤血球 (万)	Hb (%)	Ht (%)	血 圧	尿 量 (ml/日)
第 1	141.4	4.4	109	120	17.8	189	39	15	190/100	1400
2	132.0	6.4	90	146	18.2	192	42	19	210/120	1200
I 3	139.4	4.6	102	108	18.6	193	35	19	170/100	1000
4	141.4	4.7	115	148	13.5	230	49	22	130/ 80	800
5	143.0	5.6	105	115	19.2	230	42	20	150/ 80	200
第 6	131.0	4.5	98	195	16.5	192	43	18	170/110	1000
7	137.8	6.8	109	132	19.8	150	33	15	140/100	600
II 8	140.0	4.9	115	120	18.8	200	50	20	200/120	600
9	143.2	4.9	106	108	14.3	229	45	22	158/ 82	900
10	143.0	5.2	103	101	16.8	259	53	21	118/ 78	800
第 11	141.8	4.6	101	109	15.2	257	61	26	190/ 92	400
12	141.3	4.8	103	73	7.1	253	53	26	130/ 50	1600
III 13	136.5	5.3	92	100	16.5	218	38	21	160/ 90	900
14	139.4	4.6	102	108	18.6	193	35	19	170/100	1000
15	140.0	4.9	115	120	18.8	200	50	20	200/120	600

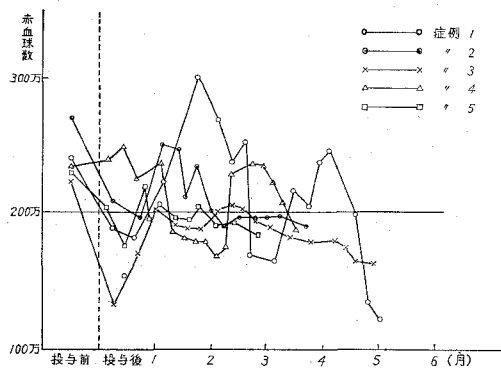


Fig. 1. 赤血球数の変化 (対照群)

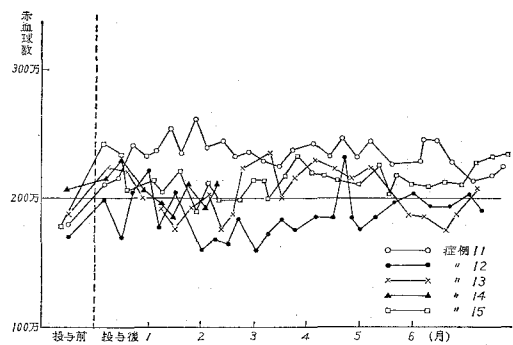


Fig. 3. 赤血球数の変化 (400 mg/週 投与群)

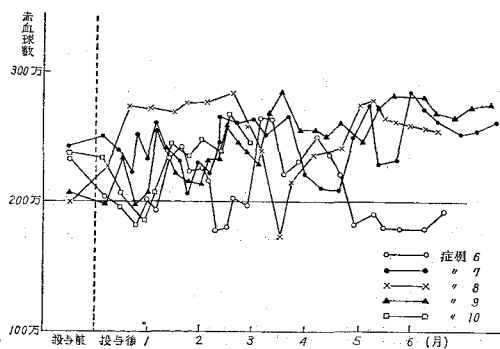


Fig. 2. 赤血球数の変化 (200 mg/週 投与群)

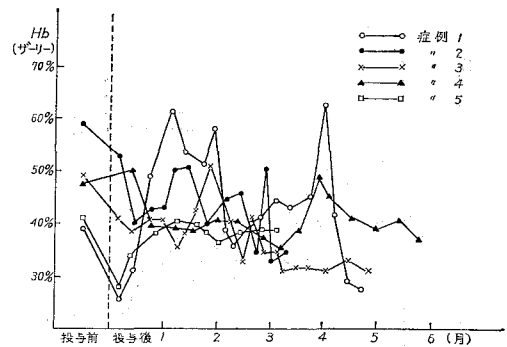


Fig. 4. ヘモグロビンの変化 (対照群)

が少なく、一定の水準にあるように思われる。

2) ヘモグロビン (Hb) の変化 (Fig. 4~6)

Hb はザリーで40%以下の例がI群では多く、また変動も大きい、これがII, III群と少なくなり、また40%以下の症例が減少しているのが目だっている。

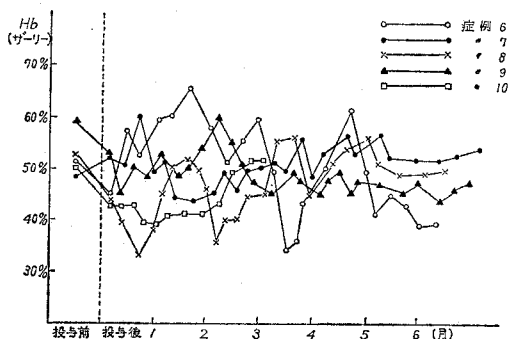


Fig. 5. ヘモグロビンの変化 (200 mg/週 投与群)

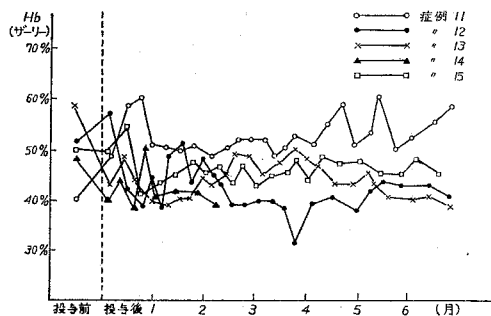


Fig. 6. ヘモグロビンの変化 (400 mg/週 投与群)

3) ヘマトクリット (Ht) の変化 (Fig. 7~9)

Ht もだいたい赤血球, Hb と同様投与群は20%以上に維持されているが、非投与群であるI群では20%以下の症例がかなり多くみられる。しかしいずれも投与によって Hb, Ht, 赤血球の値が急激な上昇を示すことはなく、輸血の状態と考え合わせて一定の水準に維

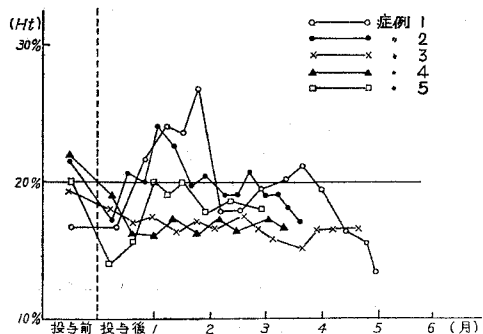


Fig. 7. ヘマトクリットの変化 (対照群)

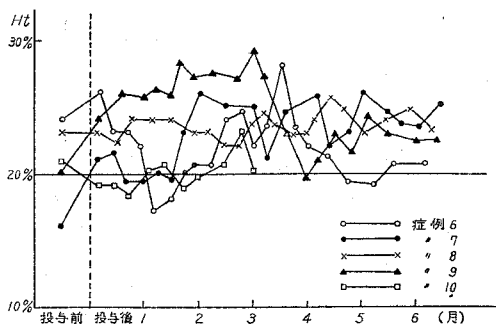


Fig. 8. ヘマトクリットの変化 (200 mg/週 投与群)

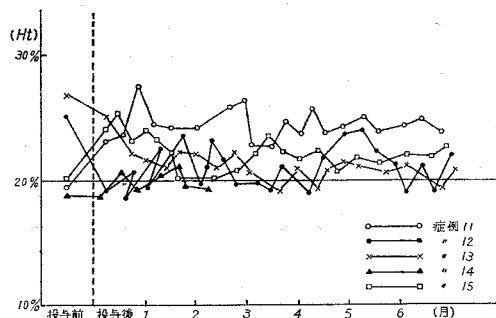


Fig. 9. ヘマトクリットの変化 (400 mg/週 投与群)

持するのに容易であったということである。

4) 輸血量および透析間隔の変化

Table 4 は全症例の透析後の輸血の状態および透析間隔を示したものであるが、一般的には各個体差があり、また尿量も大いに関係するようで、I群の症例4のごとく、輸血をほとんど必要としない症例もみられる。前述のごとく各群ともに一定の水準を維持するために、輸血その他の加療が必要で、このために輸血がおこなわれたけれども、平均してIII群が輸血量がいちばん少なかった。しかし症例9のようにほとんど輸血を必要としない症例もあった。また症例8は 200 mg 投与中に1週に 200 ml の輸血を必要としたが、400 mg 投与では2週間に1回の割合でよくなっている。同様に症例3も非投与の場合は3週間、プリモボラン 400 mg/週投与では1カ月に 200 ml の割合でよくなっている。

5) 血清鉄の変化 (Table 5)

血清鉄 (正常 70~140 $\mu\text{g/dl}$) はほとんど全例が正常範囲内にあり、透析開始後もほとんど正常範囲にあり変化がみられなかった。

6) 血清総蛋白量の変化 (Fig. 10~12)

貧血の状態に比し、意外に高値でI群でも5例中3例が 6.0 g/dl 以上であり、投与群はいずれも 6.0 g/dl 以上で、すべてが投与前よりも多少上昇傾向をた

Table 4. 総輸血量，輸血間隔および透析間隔などの比較

症 例	透析療法 期間 (月)	総 輸 血 量 (ml)	平均輸血 間隔 (日)	総透析回数	平均透析 間隔 (日)	尿 量 (ml/日)	
						治療開始時	期間終末時
第 I 群	1	200×29	4	50	3	1400	200
	2	200×13	6	36	3	1200	200
	3	200×7	21	63	4	1000	400
	4	200×2	75	42	4	800	800
	5	200×12	8	31	2	200	200
第 II 群	6	200×63	4	100	2	1000	200
	7	200×40	8	117	4	600	0
	8	200×38	7	317	2	600	0
	9	200×1	425	118	4	900	600
	10	200×10	9	22	4	800	600
第 III 群	11	200×23	40	172	3	400	0
	12	200×35	14	121	3	1600	600
	13	200×5	55	78	4	900	600
	14	200×2	30	63	4	1000	800
	15	200×37	14	317	2	600	0

Table 5. 血清鉄の変化 (正常値 70~140 $\mu\text{g/dl}$)

症 例	透 析 前 ($\mu\text{g/dl}$)	透 析 開 始 後 ($\mu\text{g/dl}$)	
第 I 群	1	92	108
	2	72.8	89
	3	110	115
	4	130	133
	5	69	102
第 II 群	6	127	121
	7	100	108
	8	89	102
	9	109	102
	10	110	98
第 III 群	11	87	94
	12	89	96
	13	120	115
	14	110	115
	15	89	102

どっていた。200 mg 投与群と 400 mg 投与群ではとくに変化はみられなかった。

7) A/G 比の変化 (Fig. 13~15)

A/G 比も全例1.5以上で透析前より多少上昇の傾向が投与群にみられるが、非投与群でも一定のレベルにあるように思われる。

8) 血清 Na の変化 (Fig. 16)

各群の透析前後の血清 Na は、透析前は 137~145 mEq/L であったものが、139~143 mEq/L となりに

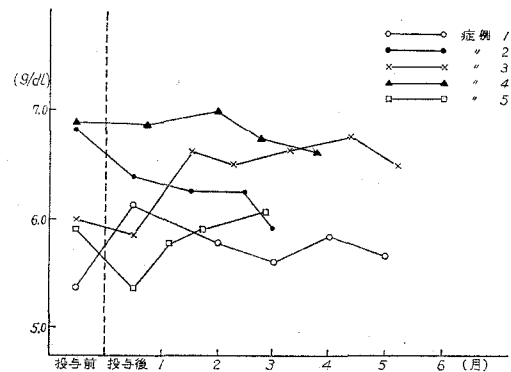


Fig. 10. 血清総蛋白量の変化 (対照群)

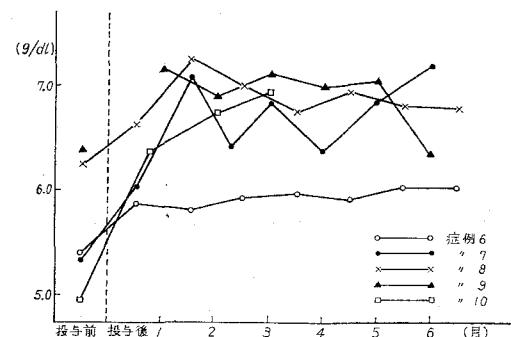


Fig. 11. 血清総蛋白量の変化 (200 mg/週 投与群)

ずれも正常範囲内の変化であった。透析前 145 mEq/L 前後の値が透析後は 140 mEq/L と減少する場合が多く、だいたい 140 mEq/L 前後に調節されていた。

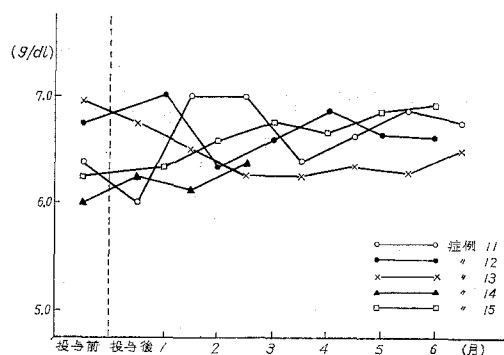


Fig. 12. 血清総蛋白量の変化 (400 mg/週 投与群)

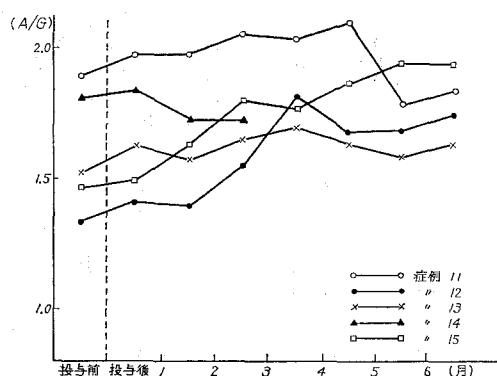


Fig. 15. A/G 比の変化 (400 mg/週 投与群)

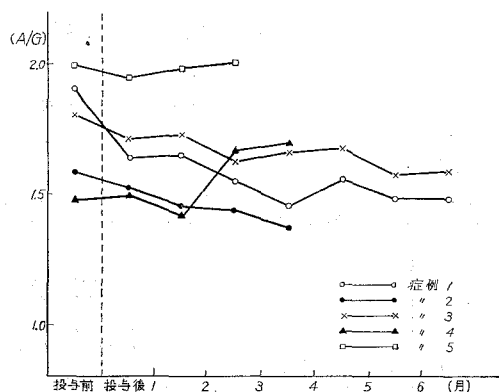


Fig. 13. A/G 比の変化 (対照群)

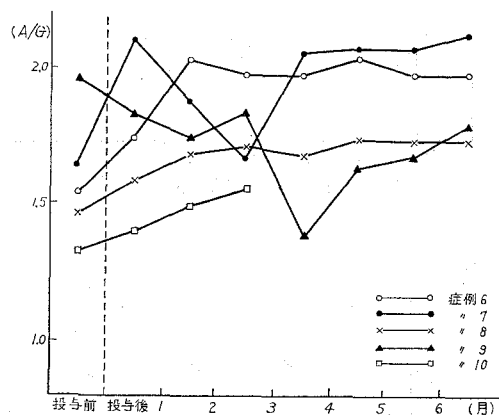


Fig. 14. A/G 比の変化 (200 mg/週 投与群)

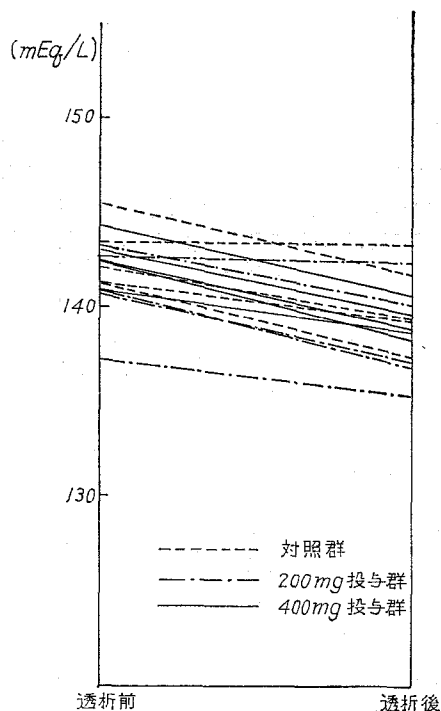


Fig. 16. 透析前後の血清 Na の変化

各群の差は全くみられなかった。

9) 血清Kの変化 (Fig. 17)

血清Kは 3.8~6.0 mEq/L のものが透析後は 3.0~3.8 mEq/L と低値を示している。しかし各群の間には変化はみられていない。

10) 血清 Ca の変化 (Fig. 18)

血清 Ca は透析前は 4.5~5.0 mEq/L のものが、透

析後は 4.7~5.5 mEq/L といくぶん高値を示す場合が多くみられたが、3群間の変化は認められなかった。

11) 血清 Cl の変化 (Fig. 19)

血清 Cl も 95~110 mEq/L が 98~112 mEq/L とあまり差がみられなかった。

12) 血清 HCO₃ の変化 (Fig. 20)

血清 HCO₃ も透析前 15.6~22.5 mEq/L と低値を示したものが、透析後は 20.5~24.5 mEq/L と著明な改善が全例に認められた。

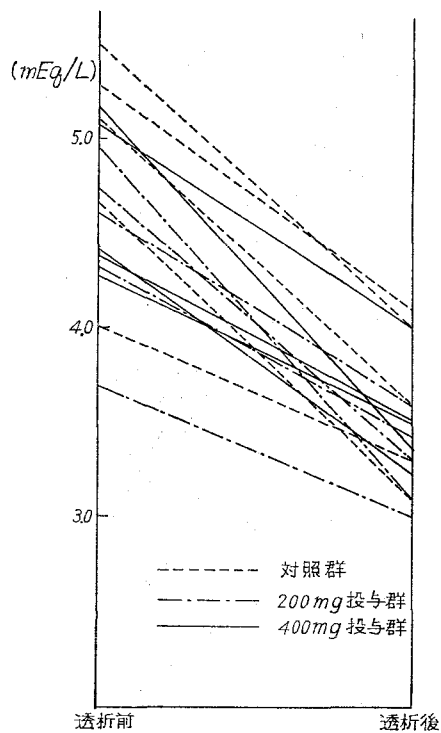


Fig. 17. 透析前後の血清Kの変化

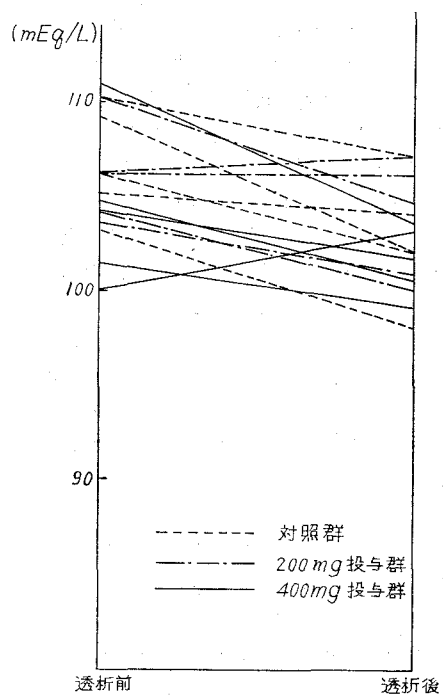


Fig. 19. 透析前後の血清 Cl の変化

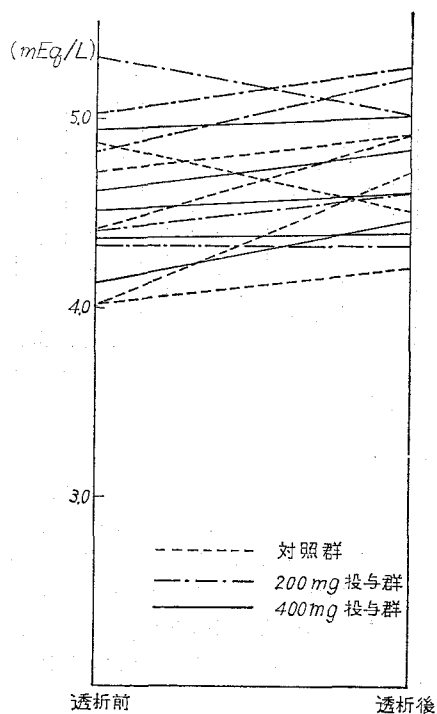
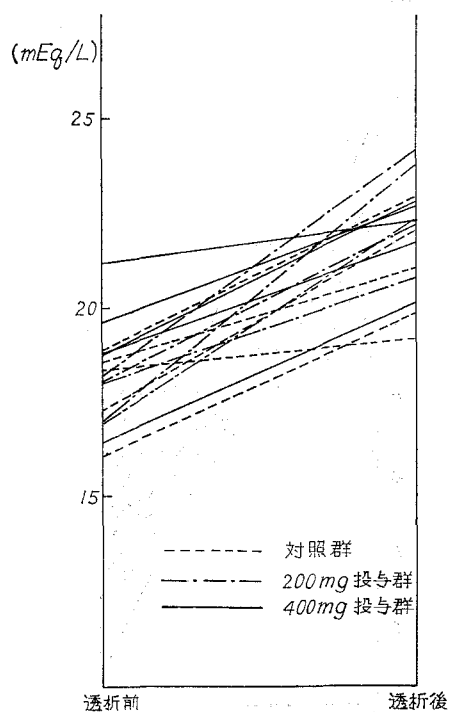


Fig. 18. 透析前後の血清 Ca の変化

Fig. 20. 透析前後の血清 HCO₃ の変化

13) BUN および血清クレアチニン (Cr) の変化 (Fig. 21~24)

各症例の透析前後の BUN および Cr の平均値は Fig. 21, 22 のごとくだいたい BUN で 80 mg/dl, Cr で 10.0 mg/dl 前後で透析をおこなえるようにプログラムを組んでいる。しかし外来透析を併用しているため、BUN, Cr の上昇率は高くなっている。

BUN の減少率は50~60%, Cr の減少率は少し悪く40~50%前後で BUN, Cr ともに除去率は良好であった。しかし3群の間には特別な差異はみられなかった。つぎに BUN, Cr の平均の経日的上昇率を各群別に比較してみると (Fig. 23, 24), I 群がII, III群に比し多少上昇率が高度であるが、とくに上昇率の大差はみられていない。Cr についてはむしろ各個体差が大きく尿量、年令的な要素が加味されるため一定しないものと思われる。

14) 体重の変化 (Fig. 25)

1日の尿量から水分摂取量を定めて透析間における体重増加は1日約 0.5 kg 以下になるよう調節し、透析にさいしては透析液流量 500 ml/min, 透析液の陰圧 80 mmHg, 透析液の浸透圧 280 mOsm/L の条件で7時間透析をおこない、0.7~2.2 kg の水分除去(体重減少)をみている。全例とも治療前に比較して透析

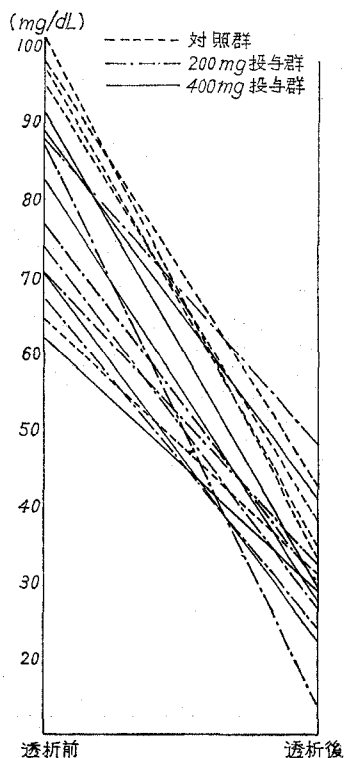


Fig. 21. 透析前後の BUN の変化

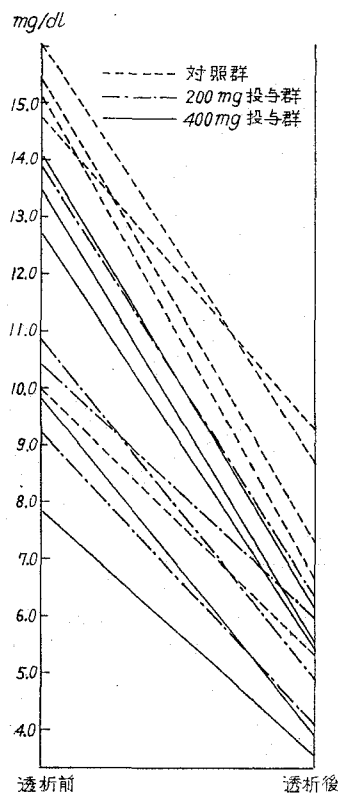


Fig. 22. 透析前後の Cr の変化

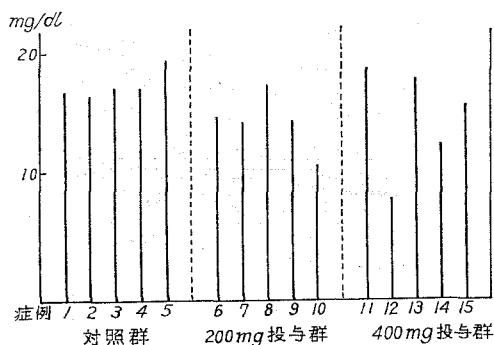


Fig. 23. BUN の上昇率 (1日)

療法の間に緩徐ながら体重増加の傾向にあって、3~7カ月後には0.5~4 kg の体重増加を認めた。急激な体重増加は水分過剰によるもので循環系に負担を与えることから避けなければならないが、上述のごとき緩徐な体重増加は尿毒症症状の改善による結果である。そしてIII群において体重増加の傾向がやや強いようにみられたが、個体差があって3群間に有意の差は認められなかった。

15) 骨髓穿刺による造血機能の変化について (Table 6)

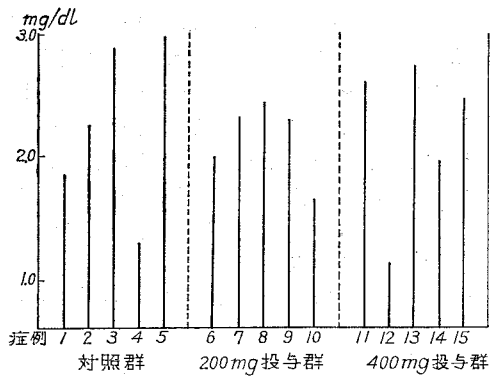


Fig. 24. Cr の上昇率 (1日)

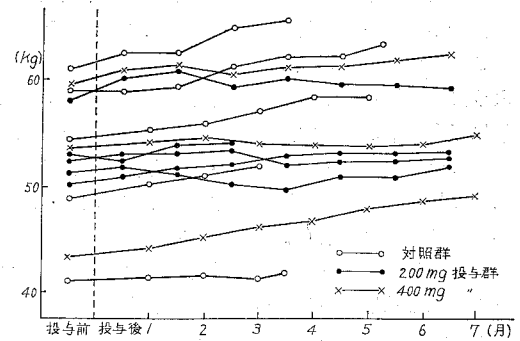


Fig. 25. 体重の変化

Table 6. プリモボラン投与前後の骨髓穿刺検査成績

症 例 No.	8		11		13		14		
プリモボラン量	200 mg/wk		400 mg/wk		400 mg/wk		400 mg/wk		
投 与 の 前 後	前	後	前	後	前	後	前	後	
有 核 細 胞 数	55,800	68,000	42,200	65,000	166,000	111,000	55,600	89,800	
骨 髄 芽 球(%)	1.0	0.5	0.5	1.5	0.7	0.5	1.5	0.7	
前 骨 髄 球	1.0	5.0	5.0	3.5	5.0	5.0	3.0	3.7	
好中球	骨 髄 球	13.0	16.0	10.0	3.0	10.0	11.0	16.5	12.0
	後骨髄球	11.0	16.0	11.0	12.0	8.7	12.0	18.0	9.7
	桿 核 球	16.0	22.5	17.0	21.0	21.3	20.0	22.0	32.8
	分 節 核 球	12.0	24.5	11.0	28.5	14.3	15.5	12.5	13.7
好酸球	骨 髄 球	2.0		3.0		1.3	1.0	1.0	0.7
	後骨髄球	0.5		3.0		1.7	1.5	2.0	0.3
	桿 核 球	0.5		1.0		0.7	0.5	1.0	
	分 節 核 球	3.0	4.5	2.0	1.5	0.7	1.5	1.0	1.0
好 塩 基 球							1.0		
単 球	2.0	3.5	3.0	1.0	2.7		2.0	2.0	
リン パ 球	12.0	10.0	8.0	17.5	12.3	3.0	2.5	13.3	
リンパ様細胞									
形 質 球								0.7	
組織肥胖細胞									
網 状 様 細 胞									
巨 核 球				0.5		0.5			
前赤芽球	好塩基性		4.0	0.5	1.0	3.0	0.5	0.7	
	多 染 性	2.0	17.0	2.0	4.0				
	好 酸 性								
	好塩基性	0.5		0.5	1.3	0.5	0.5	0.7	
	多 染 性	14.0	30.0	14.0	17.0	17.0	25.5	14.0	8.0
球	好 酸 性	9.0		8.0	1.3		1.0		
G : E	2.5 : 1	1.7 : 1	2.6 : 1	3.3 : 1	2.1 : 1	2.0 : 1	4.9 : 1	8 : 1	

慢性透析患者においてプリモボラン投与前と投与開始後6週後と2回にわたって胸骨の骨髓穿刺による骨髓機能の検査をおこなった。投与前はいずれも程度の差こそあれ、骨髓の機能低下を示し、Table 6に示すように有核細胞数の減少が著明で、白血球系の減少よりは赤血球系の著明な減少が特徴的である。ところがプリモボラン投与後の所見はいずれも有核細胞数も増加を示し、白血球系では桿核球、分節核球などの増加が目立ち、白血球系も刺激されていることが認められた。しかし特徴的なのは赤血球系の増加で、全例いずれも増加を示していた。したがって血液透析を続行しても骨髓機能は一般の腎性貧血と同様に低下を示し、蛋白同化ホルモン投与によって骨髓系がかなり強度に刺激され、造血機能の増強がみられることは明瞭である。よって食事療法、とくに蛋白摂取、適切な輸血、蛋白同化ホルモン投与などによって、長期透析療法をおこなううえで、たいへん良好な結果がえられると思われる。

考 按

人工腎による血液透析療法の普及に従ってこれまで積極的治療がおこなわれえなかった慢性腎不全末期患者に、定期的に血液透析を施行することによって社会復帰が可能となった。このような慢性透析患者に、従来の anabolic steroid に比して androgen 作用のきわめて少ない、しかも強力な蛋白同化作用を有するとされている1-Methyl-4'-androstenoloneazetat (Primobolan) および 1-Methyl-4'-androstenoloneanthat (Primobolan Depot)、とくに強力な持続作用を有し臨床的使用に便利である Primobolan Depot を血液透析療法に併用し、その効果について検討した。

蛋白同化ホルモンを腎不全に対して使用することは多くの報告がみられ、いずれも有効な成績をあげている⁵⁻⁹⁾。この作用としては抗貧血作用、赤血球寿命延長作用、蛋白代謝改善作用、直接向腎作用による腎機能じたいの改善などであるとされている¹⁰⁾。

まず蛋白代謝改善については、血清総蛋白量、A/G 比は対照に比しあきらかに上昇を示し、総蛋白量では投与群はいずれも6.0g以上、A/G 比は1.5以上であり安定した値を保っていた。総蛋白量に対する蛋白同化ホルモンの影響については、現在までの報告⁹⁻¹¹⁾では不定ないし不変であるという結果が多くみられる。また A/G 比についても改善がみられる報告⁷⁻¹¹⁾が多いようであるが、窒素平衡を保持するためには1日の摂取蛋白量は体重当り0.5g/kgが必要とされ¹²⁾、これ以上の蛋白摂取(1.0g/kg)と蛋白同化ホルモンの併用により前述の成績が得られたと考えられる。

血清電解質の変動については非投与群と投与群の間有意の差異は認められず、他の報告と一致した^{9,10)}。BUN, Cr の除去率に対する影響は BUN で平均50~60%, Cr で40~50%で、穴戸¹³⁾、福重¹⁴⁾、と同様水準以上は除去されていたが、蛋白同化ホルモンの影響はみられなかった。また経日的上昇率も BUN で平均17mg/dl, Cr で平均2.0mg/dlでとくに各群間の差異はみられなかった。貧血は末期腎不全では必発の症状であり、高血圧症と並んでその治療に困難する合併症である。本症の原因は腎性 erythropoietin の産生低下、あるいは自家中毒による骨髓の赤血球生成の抑制と末梢血液中の赤血球寿命の短縮と考えられており、臨床的には正色素性正赤血球性貧血で血清鉄や鉄結合能は正常であり、各種治療に抵抗し輸血のみが唯一の確実な治療法とされている¹⁵⁾。貧血も Klein¹⁶⁾は Hb 4~8g, Ht を12~20%に維持するには1カ月に2単位程度の輸血を必要とし、Ht が16%以下になれば頭痛、一般状態の低下、呼吸困難がみられるとのべている。したがって血液透析患者を一定の血液条件(Ht 18~20%, Hb 50%, 赤血球数200万)を維持するために、輸血以外のいろいろな方法が考えられている。その方法として Hartley¹⁷⁾は高血圧症の治療のため両腎摘出術と脾摘出術を施行したところ、血色素が増加し輸血は少なくなったと報告し、脾摘を適応とするか否かについてはあらかじめ貧血を悪化させる諸因子(感染、栄養素の不足、失血など)を除外したのち、脾における溶血過程が関与すると思われるときにその適応となるとしている。同時に蛋白の摂取量も重要な要素で、とくにアルブミンの常時低値が認められ¹⁸⁾、骨髓穿刺の結果でも病理的診断は低蛋白血症による貧血という診断であった。いっぽう慢性腎不全患者においては erythropoietin 値の低下¹⁹⁾がみられ、これによる赤血球生成能減退による貧血がみられる。したがって定期的な血液透析によって尿毒症症状から解放された状態が維持できたとしても、赤血球生成が不十分な点までを完全に改善することはできないわけである²⁰⁾。そこで erythropoietin 産生を増加させるような薬物の投与と血液透析療法を併用することによって、貧血の改善が考えられる。この薬物として androgen を投与すると赤血球生成が亢進し^{20,21)}、少なくとも一部では erythropoietin 産生を増加させるように作用するという報告もある^{23,24)}。testosterone 投与も同様 erythropoietin 値を上昇させて赤血球生成を促進せしめるように作用するものと思われ、Richard²¹⁾は testosterone 投与による Ht の上昇と輸血の中止を報告し、かつ erythropoietin 活性の上昇も認めている。Richardson²⁷⁾はこれを血液透

析に使用し、Ht で約5.6%, 赤血球容積で 353 ml の貧血の改善を報告し、Schaldon ら²⁸⁾も同様 Hb の上昇を認め、その反応は薬剤投与を中止すると減少するという可逆的なものであるが、輸血の必要性を排除しうるとのべている。したがって testosterone や estrogen に類似的作用を有し、副作用の少ない蛋白同化ホルモンを血液透析患者に使用することは有意義であると思われる。その結果前述のごとく赤血球、Hb、Ht ともにある程度の上昇を示し、しかも一定の値に安定した状態に維持できることが特徴的であった。しかしこのような効果は 200 mg 投与群と 400 mg 投与群の間には有意の差はみられなかった。Boll²⁹⁾ は testosterone や estrogen 投与が種々の組織のなかでもとくに骨髄に対して刺激作用を有することを認めている。同様 Primobolan Depot 投与後の骨髄の変化をみると、白血球系と同時に赤血球系も刺激され赤芽球の増加がみられたという。Strangfeld ら³⁰⁾ は急性腎不全の場合の骨髄は赤芽球の減少をみているが、今回のわれわれの成績でも大赤芽球の減少を特徴とする骨髄の全般的な機能低下がみられた。

蛋白同化ホルモン大量投与による副作用としては、黄疸発生の促進、BSP の排泄遅延作用などの肝障害作用も臨床的観点から看過できない問題である。鳥飼ら³¹⁾はこれの投与による GOT、GPT 活性値の上昇を指摘している。また Schaffner³²⁾ は GOT を指標として、150 単位以上になったら投与を中止すべきだとしている。著者も今回の投与にあたり GOT、GPT にて経過観察をおこなった結果、GOT、GPT の上昇はとくに認められず、女性の場合の閉経、症例 8 の痤瘡、多毛をみたのみであった。

結 語

慢性腎不全の長期血液透析患者に対する蛋白同化ホルモン Primobolan Depot 投与の影響を追求する目的で、対照群、週 200 mg 投与群、および週 400 mg 投与群の 3 群にわけて、必要輸血量、透析間隔、血液所見、血清生化学的検査成績、骨髄穿刺検査成績などに検討を加え以下のごとき結果を得た。

1) 赤血球 200 万、ヘモグロビン 45%, ヘマトクリット 18~20% の基準の血液所見を維持するのに必要な輸血量は、対照に比して投与群において減少し、かつ赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなどの変動幅が減少して安定した状態を維持しえた。

2) 投与群において血清蛋白および A/G 比の上昇傾向を認めたが、週 200 mg 投与群と 400 mg 投与群の間に有意の差はみられなかった。

3) 血清の電解質、尿素窒素、クレアチニンなどは投与による変化はみられず、また尿素窒素とクレアチニンの経日的上昇率に対する影響は対照と投与群の間に有意の差はみられなかった。

4) 骨髄穿刺検査成績では慢性透析患者においては常に骨髄機能低下を認め、蛋白同化ホルモンの投与による刺激作用、とくに赤血球系の機能改善がみられた。

5) 以上の結果から慢性透析患者においては体重当り 1 g/kg の蛋白摂取と蛋白同化ホルモンの投与は好結果をもたらすものと考える。

6) 副作用としては女性に閉経がみられ、また 1 例に痤瘡、多毛など男性化作用を認めた。肝機能障害の副作用は全例にみられなかった。

(稿を終るにあたり骨髄穿刺にご協力いただいた内科、久賀崇暢博士および病理、門前徹夫博士に心からお礼申しあげます。)

参 考 文 献

- 1) Kolff, W. J. & Watschinger, B.: Further development of coil kidney. Disposable artificial kidney. J. Lab. Clin. Med., **47**: 969, 1956.
- 2) Aoyama, S. & Kolff, W. J.: Treatment of renal failure with disposable artificial kidney. Am. J. Med., **23**: 565, 1957.
- 3) Quinton, W. E., Dillard, D. & Scribner, B. H.: Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, **6**: 104, 1960.
- 4) Kiil, F.: Development of a parallel-flow artificial kidney plastics. Acta Chir. Scand. (Suppl.), **253**: 142, 1960.
- 5) Sigler, M. H. & Issekutz, B., Jr.: Effect of anabolic steroids in chronic renal failure. Arch. Int. Med., **120**: 408, 1967.
- 6) 三村信英・長沢俊彦・詫摩武英：慢性腎不全に対する蛋白同化ホルモンの使用経験。最新医学, **17**: 1869, 1962.
- 7) 近藤 賢・三木信男：慢性腎不全の保存的治療、特に蛋白同化ホルモンの利用。ホと臨, **10**: 283, 1962.

- 8) 志田圭三：Androgen の向腎作用について。ホと臨, **9** : 293, 1961.
- 9) 白石恒雄・松木 暁：腎不全 患者に対する Primobolan-Depot の使用経験。一腹膜灌流施行症例について一日独医報, **14** : 205, 1969.
- 10) 新島端夫・大森弘之・石 正臣：長期透析例を含む慢性腎不全患者に対する Anabolic steroid 投与の検討。ホと臨, **20** : 157, 1972.
- 11) 梅原千治・杉本民雄・室生 勝：蛋白同化ステロイドの内科的応用。ホと臨, **9** : 254, 1961.
- 12) Ford, J., Phillips, M. E. & Toye, F. E. : Nitrogen balance in patients with chronic renal failure on diets containing varying quantities of protein. Brit. Med. J., **1** : 735, 1969.
- 13) 穴戸仙太郎・土田正義・菅原博厚・関野 宏・桑原正明・渋谷昌良：Kiil 型人工腎による透析経験。西日泌尿, **32** : 353, 1970.
- 14) 福重 満・田中広見・田戸 治・松木 暁・仁平寛巳：Kiil 型人工腎による血液透析の研究。泌尿紀要, **13** : 847, 1969.
- 15) Constantine, L. H. & Schupak, E. : Longterm hemodialysis. Grune & Stratton. New York and London, 1968.
- 16) Klein, H. O., Klein, P. J., Lennartz, K. J., Sieberth, H. G. & Renner, E. : *In vitro* investigation on proliferation kinetics of erythroblasts in patients with renal anemia. Proc. Europ. Dialy. & Transpl. Assoc., **8** : 93, 1971.
- 17) Hartley, L. C. Jr., Morgan, T. O. & Clunie, G. J. A. : Splenectomy for anemia in patients on renal hemodialysis. Lancet, **18** : 1343, 1971.
- 18) Coles, G. A., Peters, D. K. & Jones, J. H. : Albumin metabolism in chronic renal failure. Clin. Sci., **39** : 423, 1970.
- 19) Gurney, C. W., Goldwasser, E. & Pan, C. : Studies on erythropoiesis. VI. Erythropoiesis in human plasma. J. Lab. Clin. Med., **50** : 534, 1957.
- 20) Eschbach, J. W., Funk, D. & Adamson, J. : Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. New Eng. J. Med., **276** : 653, 1967.
- 21) Degowin, R. L., Lavender, A. R., Forland, M., Charleston, D. & Gottschalk, A. : Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone. Ann. Int. Med., **72** : 913, 1970.
- 22) Kennedy, B. J. & Gilbertsen, A. S. : Increased erythropoiesis induced by androgenic hormone therapy. New Eng. J. Med., **256** : 719, 1957.
- 23) Fried, W. & Gurney, C. W. : Erythropoietic effect of plasma from mice receiving testosterone. Nature, **206** : 1160, 1965.
- 24) Alexander, R., Vaughn, W. K. & Ruchelman, M. W. : Erythropoietin excretion in man following androgens. J. Lab. Clin. Med., **70** : 777, 1967.
- 25) Nathan, D. G., Schupak, E. & Stohlman, F. Jr. : Erythropoiesis in anephric man. J. Clin. Invest., **43** : 2158, 1964.
- 26) Naets, J. P. & Wittek, M. : Erythropoiesis in anephric man. Lancet, **1** : 941, 1968.
- 27) Richardson, J. R. : Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration. Ann. Int. Med., **73** : 403, 1970.
- 28) Shaldon, S., Koch, K. M., Oppermann, F. & Patyna, W. D. : Testosterone therapy for anemia in maintenance dialysis. Brit. Med. J., **3** : 212, 1971.
- 29) Boll, I., Mersch, G., Schoen, S., Gottke, U., Boxheimer, D. & Lucke, G. : The influence of hormones on the proliferation kinetics of human bone marrow cultures. Klin. Wschr., **46** : 608, 1968.
- 30) Strangfeld, D., Eichhorst, E., Lucas, D., Siewert, H., Dutz, W. & Anders, G. : The influence of anemia on cardio-pulmonary, function during exercise in patients undergoing hemodialysis treatment. Proc. Europ. Dialy. & Transpl. Assoc., **8** : 101, 1971.
- 31) 鳥飼龍生・涉川真次・加藤 守：蛋白同化ステロイド。内科, **11** : 1055, 1963.
- 32) Schaffner, F., Popper, H., Chesrow, E. J. & Musci, J. : Cholestasis produced by the administration of norethandrolone. Am. J. Med., **26** : 249, 1959.

(1972年9月30日特別掲載受付)