

[研究助成論文]

血液透析患者のビタミンE・ビタミンC

——特に腎性貧血との関係——

桑原 隆 岡田喜久雄 戸谷輝彦 田路佳範 為広理沙子 梅田謙一 坊ヶ内真一
白樫貴宏 北山伸一 中安裕一 宮本 穰 内尾 誠 山元裕宏 森好斗 今牧博貴
鷺田直輝 田中敬雄 上田 恵

大阪府済生会中津病院 腎センター 腎臓内科

key words : 血液透析, 酸化ストレス, 抗酸化ビタミン, EPO 抵抗性貧血

要 旨

ビタミンC 補充療法が、どのような患者に腎性貧血改善効果があるのかを明らかにする目的で、安定期の維持血液透析患者に毎透析終了時ビタミンC 100 mg を静注し、貧血改善や EPO 必要量を、静注を行わない群と比較検討した。透析患者、特に血中ビタミンC 濃度が低いものへのビタミンC 投与はトランスフェリン飽和度を上昇させ EPO 投与量を減量した。毎透析終了時ビタミンC 100 mg 静注のみでは、多くの患者で血中ビタミンC 濃度は上昇しなかった。予想に反してフェリチン高値患者よりも低値患者がビタミンC 静注で EPO 投与量が減量したが、フェリチン高値患者は血中ビタミンC 濃度が開始前から高値だった。

CL-EE ダイアライザー使用、ビタミンC 両者併用による相乗効果を認めなかった。ビタミンE, C 両者併用による相乗効果は、ビタミンC 欠乏患者あるいは EPO 抵抗性患者に限られると思われた。

緒 言

遺伝子組換えヒトエリスロポイエチン (r-HuEPO) は腎性貧血治療に画期的な成果をあげたが、一部に EPO 投与にもかかわらず、貧血の十分な改善が得ら

れない EPO 抵抗例が認められる。一方、血液透析患者は酸化的ストレスが大きいことが知られており、EPO 抵抗例の原因の一つに慢性腎不全状態、血液透析による酸化的ストレスの増大が赤血球膜に影響を与え、EPO 反応低下を導いていることが考えられる。

われわれは血清脂質過酸化の指標となるマロンジアルデヒド (MDA) や血清 LDL 中の 7 ketocholesterol (7KC) 値が血液透析 (HD) 患者で高く、EPO 抵抗群は EPO 反応群に比しより高値となること、EPO 抵抗群では赤血球膜脂質組成で不飽和脂肪酸 (特にリノール酸) が減少し、飽和脂肪酸が増加することより、EPO 抵抗性は血清脂質および、赤血球膜脂質の酸化ストレスの増大が関与することを報告した^{1,2)}。さらに、われわれは EPO 抵抗群では赤血球膜脂質組成の変化に加え、赤血球膜のコレステロール含量自体が著明に減少していることを認めた³⁾。

脂溶性ビタミンE, 水溶性ビタミンC はともに血液透析患者では低下している。細胞膜の抗酸化にはビタミンE, C が協調して働くので、ビタミンE, C 両者の併用補充が EPO 反応性改善効果をより大きくすることが期待される。われわれは、ビタミンE を固定化した改質セルロース膜ダイアライザー (CL-EE) の好酸球減少効果を期待し、そう痒症、好酸球が増多した 12 名の透析患者に CL-EE を使用し、そう痒感

の軽減、好酸球減症、EPO抵抗群の貧血改善を認めた⁴⁾〔検討1〕。さらに、ビタミンE、ビタミンC併用効果を期待し、CL-EEを使用し、毎透析終了時にビタミンCを静注することによる貧血改善効果を検討したところ、両者併用により、著しく腎性貧血が改善し、EPO必要量が減少することを認めた^{5,6)}〔検討2〕。

しかしながら、血液透析患者へのビタミンC補充療法の評価は定まっていない。ビタミンC補充療法が血液透析患者のQOLを改善するのか、どのような患者に腎性貧血改善効果があるのかを明らかにする目的で、今回われわれは、安定期の維持血液透析患者のビタミンE,Cを測定し、これらの血中濃度と貧血程度やEPO投与量を見た後にビタミンC補充を行い、貧血改善やEPO必要量が減少するか否かを検討したので報告する〔検討3〕。

1 〔検討1〕 vitamin E-coated dialyzer (CL-EE) は貧血、好酸球増多を改善⁴⁾

1) 対象ならびに方法

平成12年8~10月にCL-EEへ変更した当院透析患者15名のうち、元来ヘマトクリット(Hct)35%以上の患者1名、輸血を実施した患者2名を除く12名を対象とした(表1)。男性8名、女性4名で、年齢は50.9±9.7歳、透析歴6.0±3.7年である。Hct値は、透析導入まもない2名を除く10名で検討した。うち、週9,000単位のEPO投与にもかかわらずHct値30%以下のEPO抵抗患者は、3名であった。

2) 結果

EPO投与量は、経過を通じて変化がなかった。Ht値はEPO反応群7例では変化を認めなかったが、EPO抵抗群3例ではCL-EE交換後より著明に上昇し、3カ月以降では、EPO反応群との間で有意な差を認めなかった(図1)。

2 〔検討2〕腎性貧血に対する vitamin E modified membrane (CL-E)、ビタミンC静注併用療法の効果^{5,6)}

1) 対象ならびに方法

済生会中津病院維持血液透析患者10例(EPO週9,000単位投与7例、EPO投与による高血圧3例)に、CL-EEに変更、毎透析終了時ビタミンC(100mg)を静注し、血液検査の変動、EPO使用量を検討した。男・女は各5例、平均年齢57.9±14.8歳、平均透析歴7.0±4.6年である。変更前1カ月間のEPO使用は、18,000~45,000単位だった(表2)。

2) 結果

治療開始時のHctは、31.0±5.0%であり、治療後6カ月に35.4±4.1%と有意に上昇した。治療開始時、治療後の血清鉄値・鉄剤投与量には、有意な変化を認めなかった。治療後フェリチンは低下したが有意な変化ではなかった。治療開始前1カ月間のEPO使用量は、37,200±10,315単位であり、治療後2~3カ月間、6~7カ月間はそれぞれ26,250±12,314単位(vs.治療前p=0.01)、18,300±8,769単位(vs.治療前p=0.0001)と著明に減少した(図2)。

表1 患者プロフィール

患者(イニシャル)	性別	年齢	透析歴	疾患	前ダイアライザー	理由
K.K	M	41歳7カ月	6年9カ月	糖尿病性腎症	PMMA膜	EOS, EPO
N.H	M	67歳7カ月	10年7カ月	多発性嚢胞腎	PMMA膜	EOS, EPO
S.F	M	54歳6カ月	7年4カ月	糖尿病性腎症	PMMA膜	EOS, そう痒
K.T	F	62歳8カ月	12年3カ月	慢性糸球体腎炎	PMMA膜	EOS
K.T	F	70歳9カ月	8年5カ月	慢性糸球体腎炎	CTA膜	EOS
K.Y	M	39歳11カ月	7年4カ月	糖尿病性腎症	PMMA膜	EOS
M.I	F	49歳11カ月	4年5カ月	糖尿病性腎症	PMMA膜	EOS, 残血
E.Y	M	49歳6カ月	4年3カ月	糖尿病性腎症	PMMA膜	残血
F.S	F	41歳7カ月	3年1カ月	慢性糸球体腎炎	PMMA膜	EPO
Y.O	M	50歳1カ月	6年6カ月	慢性糸球体腎炎	PMMA膜	そう痒
T.T	M	48歳8カ月	5カ月	慢性糸球体腎炎	PMMA膜	そう痒
S.S	M	53歳7カ月	5カ月	慢性糸球体腎炎	PMMA膜	残血

註) EOS:好酸球増多患者 EPO:EPO抵抗性の患者 そう痒:そう痒感の強い患者 残血:回路内残血の多い患者

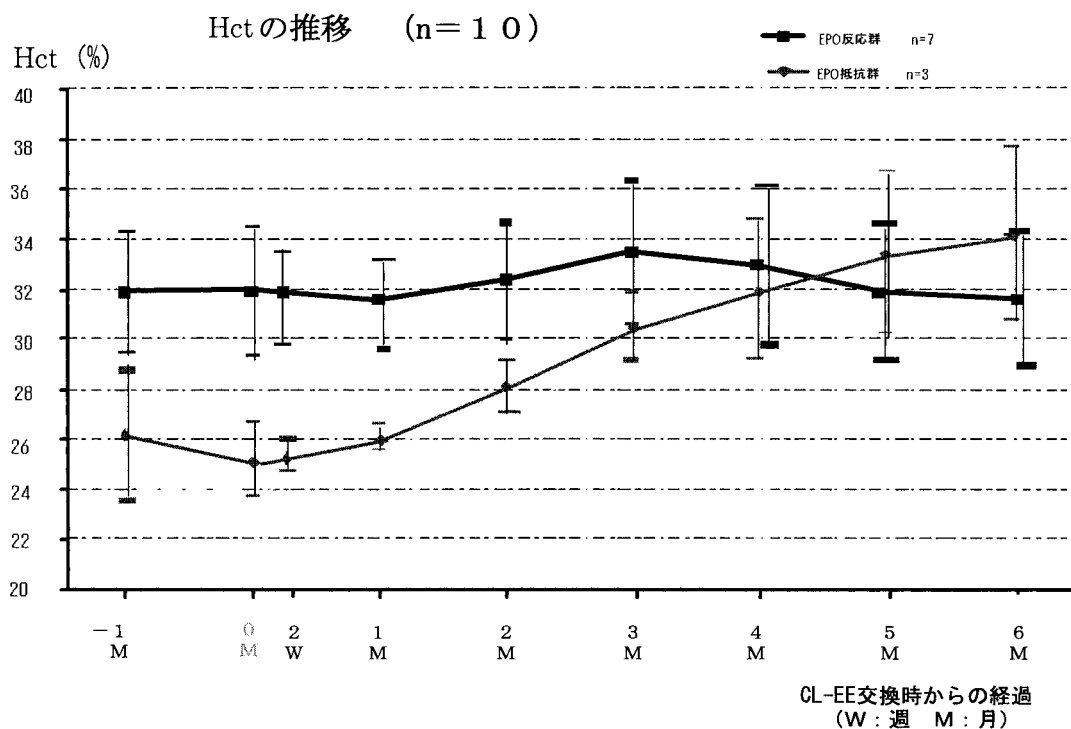


図1 CL-EEによるEPO反応性の変移

表2 10症例のプロフィール

患者	現疾患	性別	年齢	透析歴	前ダイアライザー	ダイアライザー	前1カ月間EPO
I.N	CRF (原因不明)	M	69歳3カ月	16年7カ月	BK-2.1F	CL-EE20N	45,000
T.N	CRF (妊娠後蛋白尿)	F	77歳8カ月	7年3カ月	BK-1.6U	CL-EE18N	42,000
T.K	多発性嚢胞腎	F	68歳5カ月	10年11カ月	BK-1.6U	CL-EE18N	45,000
K.T	CRF (原因不明)	F	50歳2カ月	6年4カ月	FB-210F	CL-EE20N	42,000
J.U	DM 性腎不全	M	61歳2カ月	2年9カ月	BK-2.1F	CL-EE20N	42,000
M.I	DM 性腎不全	F	51歳8カ月	6年2カ月	BK-1.6U	CL-EE18N	42,000
T.Y	ANCA 関連腎炎	M	65歳7カ月	1年1カ月	B1-1.0U	CL-EE20N	45,000
S.F	DM 性腎不全	M	56歳2カ月	9年2カ月	BK-2.1F	CL-EE20N	30,000
K.U	CRF (原因不明)	M	23歳10カ月	8年5カ月	BK-2.1F	CL-EE20N	21,000
S.S	CRF (原因不明)	M	55歳2カ月	1年8カ月	B1-1.0H	CL-EE20N	18,000

治療開始時のビタミンEは、 $10.2 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ 、治療後3カ月、7カ月はそれぞれ $10.3 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $10.6 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$ と変化はなかった。治療開始時のビタミンCは、 $2.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ (最小値0.6, 最大値3.8) と低値だった。

3 [検討3] 血液透析患者のビタミンE・ビタミンC、特に腎性貧血との関係

1) 対象ならびに方法

平成14年8月時点で当院外来維持血液透析患者のうち、それ以前より毎透析終了時ビタミンC 100 mg 静注を受けていた者 (以前よりVC静注群) 9例 (男5, 女4例)、インフォームド・コンセントを得てビ

タミンC 100 mg 静注を開始した者 (VC静注開始群) 23例 (男11, 女12例)、ビタミンC静注を行わなかった者 (VC静注行わず群) 31例 (男14, 女17例) に対し、検討開始前、および3カ月後の血液データ (Hct, 血清Fe, トランスフェリン (Tf) 飽和度, フェリチン濃度など)、EPO投与量の変移を比較検討した。血中ビタミンC濃度は、開始前、および6カ月後に、血中ビタミンE濃度は開始3カ月後に測定した。

2) 結果

全症例63例 (年齢 60.25 ± 11.59 歳, 透析歴 6.88 ± 5.20 年) の検討前血中ビタミンC濃度は、 $4.89 \pm$

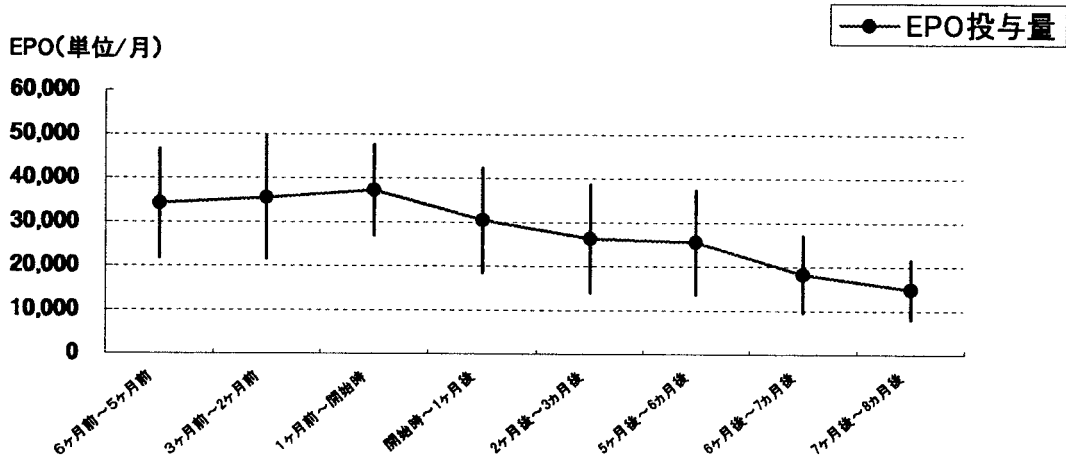


図2 EPO投与量の推移

表3 ビタミンC開始前・3カ月後の血液検査値，EPO投与量の変移

		VC濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	Hct (%)	Tf飽和度 (%)	フェリチン (ng/ml)	EPO量/1人 (単位)
以前よりVC静注	前	3.1 \pm 1.7	30.6 \pm 3.9	35.5 \pm 15.2	378 \pm 638	55,833 \pm 18,350
	後	5.4 \pm 4.0	30.7 \pm 21.8	36.4 \pm 22.4	326 \pm 781	58,833 \pm 16,152
VC静注開始	前	7.3 \pm 11.1	35.8 \pm 15.0	33.5 \pm 13.5	328 \pm 341	55,609 \pm 35,817
	後	11.7 \pm 14.8	33.8 \pm 14.2	39.2 \pm 20.5	416 \pm 421	50,543 \pm 33,350
VC静注行わず	前	3.8 \pm 18.0	32.5 \pm 2.7	29.5 \pm 11.7	316 \pm 255	55,887 \pm 33,229
	後	14.0 \pm 27.4	33.0 \pm 2.5	32.0 \pm 13.7	348 \pm 356	55,403 \pm 31,862

7.32 $\mu\text{g/ml}$ であり，基準値 1.9~15.0 $\mu\text{g/ml}$ 内は 35 例だった．15.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 4 例あり，これらは全例ビタミンCサプリメントを服用していた．1.9 $\mu\text{g/ml}$ 以下は 24 例だった．これらのことより，ビタミンC補充のない透析患者のビタミンC濃度は低下していると判断した．ビタミンC濃度と，Hct，血清Fe，Tf飽和度，フェリチン濃度，およびEPO必要量にはいずれも相関を認めなかった．

3群の開始前および開始3カ月後のビタミンC濃度，Hct，Tf飽和度，フェリチン濃度，および開始前・後3カ月間の一人あたりのEPO投与量を表3に示す．

ビタミンC投与によりTf飽和度が上昇 ($p < 0.05$) し，EPO投与量は減少 ($p < 0.05$) した．これらの変化は他の2群では認められなかった (表3)．

ビタミンC不足がEPO抵抗性を増すかどうかについて，ビタミンC ($\mu\text{g/ml}$) 2.0以下と2.0以上のものとに分けて検討した．ビタミンC静注開始群ではいずれも3カ月後のEPO投与量は減少し，2.0以下のものが2.0以上のものより減少が大きかった．ビタ

ミンC静注行わず群では，ビタミンC 2.0以下のものは前3カ月間のEPO投与量 57,429 単位が，後3カ月では 63,107 単位と増加した．2.0以上のものでは 53,400 が 49,500 単位と減少した (表4)．すなわち，ビタミンC濃度が低いものへのビタミンC投与はEPO必要量を減じる効果があった．

高フェリチン血症，すなわち機能的鉄欠乏状態の症例がビタミンC静注で，より有意なEPO減量が得られるかどうかについて検討した．ビタミンC静注開始群のうち週3回CL-EE以外のダイアライザーで血液透析を受けているもの16例のうち，血清フェリチン濃度 300 ng/ml 以下のもの7例，300 ng/ml 以上のもの9例に分け，開始前・後3カ月間の一人あたりのEPO投与量を比較検討した．予想に反しフェリチン 300 ng/ml 以下のものが，EPO投与量が減少した (表5)．フェリチン 300 ng/ml 以上のものは，ビタミンC静注開始前からビタミンC濃度が高かったためビタミンC静注効果が得られなかったと考えた．

63全症例でのビタミンE濃度は，10.0 \pm 3.5 $\mu\text{g/ml}$ で，基準値 7.5~14.1 $\mu\text{g/ml}$ 内だった．以前より

表4 血中ビタミンC濃度によるビタミンC投与のEPO減量効果の違い

	VC ($\mu\text{g/ml}$)	Hct (%)	3カ月後	Tf飽和度 (%)	3カ月後	EPO (単位千)	3カ月後
VC 静注開始	2.0 以下	32.4 \pm 4.3	33.2 \pm 5.6	33.2 \pm 16.9	43.5 \pm 27.9	75 \pm 43	65 \pm 37
	2.0 以上	32.3 \pm 3.5	32.8 \pm 3.8	32.5 \pm 11.9	36.2 \pm 41.3	43 \pm 24	41 \pm 28
VC 静注行わず	2.0 以下	32.1 \pm 3.3	32.7 \pm 2.8	27.6 \pm 10.3	31.9 \pm 16.3	58 \pm 32	61 \pm 27
	2.0 以上	32.7 \pm 2.2	33.1 \pm 4.7	30.8 \pm 13.2	33.2 \pm 11.8	53 \pm 35	50 \pm 36

表5 フェリチン濃度によるビタミンC投与のEPO減量効果の違い

		VC濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	Hct (%)	Tf飽和度 (%)	フェリチン (ng/ml)	EPO量/1人 (単位千)
フェリチン 300 以下	前	3.4 \pm 11.7	32.6 \pm 2.5	27.3 \pm 13.8	52 \pm 62	51 \pm 42
	後	3.3 \pm 5.3	32.1 \pm 5.6	29.2 \pm 12.5	52 \pm 59	42 \pm 38
フェリチン 300 以上	前	7.8 \pm 15.0	35.2 \pm 3.2	38.0 \pm 14.4	511 \pm 307	60 \pm 30
	後	10.7 \pm 17.1	30.7 \pm 6.2	50.8 \pm 22.1	540 \pm 386	59 \pm 27

表6 ビタミンE, C両者の併用補充効果

		VC濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	Hct (%)	Tf飽和度 (%)	フェリチン (ng/ml)	EPO量/1人 (単位千)
VC 静注開始	前	6.9 \pm 7.4	29.5 \pm 2.8	32.9 \pm 42.3	479 \pm 296	47 \pm 6
	後	10.8 \pm 16.1	30.7 \pm 3.0	38.5 \pm 23.7	576 \pm 658	48 \pm 4
VC 静注行わず	前	3.6 \pm 5.2	32.5 \pm 2.5	22.0 \pm 11.0	218 \pm 163	78 \pm 46
	後	22.0 \pm 41.8	33.5 \pm 2.2	30.9 \pm 21.3	446 \pm 471	68 \pm 52

ビタミンC静注, ビタミンC静注開始, ビタミンC静注行わず各群でCL-EEダイアライザー使用患者は各々7例ずつであった. 各群のCL-EEダイアライザー使用例のビタミンE濃度は, それぞれ8.3 \pm 2.3, 10.7 \pm 4.6, 10.4 \pm 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, CL-EE以外のダイアライザー使用例との差を認めなかった. ビタミンE, C両者の併用補充がEPO反応性改善効果をより大きくするかどうかを, CL-EEダイアライザー使用患者でビタミンC静注群・静注行わず群で開始前・後3カ月間の一人あたりEPO投与量の変移を見ることにより検討した. 予想に反しビタミンC静注行わず群でEPO投与量が減少した(表6). ビタミンC静注行わず群の血中ビタミンC濃度は, 開始前で低く, 開始後高くなっていた.

3) 考察

慢性腎不全, 血液透析患者では酸化ストレスが増大しており, 抗酸化物質であるグルタチオンやビタミンC, ビタミンE, SODの血清レベルが低下している^{7,8}. 透析患者へのビタミンEの補充により, 血清酸化LDLレベルが低下し⁹, 赤血球中ビタミンEは増加, 血清MDAは減少し, EPO必要量が減少したとの報

告¹⁰があるが, 腎性貧血に対するビタミンE経口補充療法の評価は定まっていない. vitamin E modified membraneに関しては, vitamin E modified membraneは高いbiocompatibilityを有し, 活性酸素産生が少ないとされ¹¹, その使用により腎性貧血が改善するとされている. vitamin E modified membrane使用により, 血清ビタミンE濃度が上昇したという報告^{11,12}と, 血清ビタミンE濃度に変化を認めなかったという報告¹³があるが, われわれは変化を認めなかった. vitamin E modified membraneの腎性貧血改善効果は, ダイアライザー膜にビタミンEを固定することにより, ダイアライザーと血液との接触による活性酸素産生などの有害事象を防止するためと考えられる.

ビタミンCの投与に関しては, 高フェリチン血症を伴うEPO抵抗性貧血の血液透析患者に対しビタミンC静注により, フェリチンは低下し, 貧血が改善したとの報告¹⁴や, 安定期HD患者にビタミンC100mg週3回あるいは500mg週1回HD後静注により, いわゆる機能的鉄欠乏状態の症例で有意な貧血の改善が認められたとの報告¹⁵がある. しかしながら, 透析患者全般に対するビタミンCの腎性貧血改善効果に

については評価が定まっていない。

さらに、ビタミンEやビタミンC単独補充が透析患者のEPO必要量を減少したという報告は多いが、両者併用した報告は少ない。vitamin E modified membraneを使用し、ビタミンCを静注すれば、ビタミンE、C両者併用による相乗効果が期待され腎性貧血の改善、EPO必要量が減少するとも考えられる。このような視点から今回、ビタミンC補充療法が血液透析患者のQOLを改善するのか、どのような患者に腎性貧血改善効果があるのかを明らかにする目的で、安定期の維持血液透析患者にビタミンC補充を行い貧血改善やEPO必要量が減少するか否かを検討した。

われわれの施設では、Hctを30~35%に保つことを目標とし、随時EPO投与を増減している。また、Tf飽和度は20%以上でフェリチンが500 ng/ml以下になるよう鉄剤静注を調整している。この条件下において透析患者、特に血中ビタミンC濃度が低いものへのビタミンC投与は、Tf飽和度を上昇しEPO投与量を減量した。驚いたことに、多くの患者で毎透析終了時ビタミンC 100 mg 静注のみでは、血中ビタミンC濃度は上昇しなかった。ビタミンC静注で1名のみ嘔気を訴えたが、それ以外の患者では副作用を認めなかった。予想に反してフェリチン高値患者よりも低値患者がビタミンC静注でEPO投与量が減量したが、フェリチン高値患者は血中ビタミンC濃度が開始前から高値だった。

今回CL-EEダイアライザー使用、ビタミンC静注併用による相乗効果を認めなかったが、CL-EEを使用しビタミンC静注行わず群の血中ビタミンC濃度は、開始前で低く、開始後高くなっていた。ビタミンE、C両者併用による腎性貧血改善相乗効果は、ビタミンC欠乏患者あるいはEPO抵抗性患者に限られると思われる。

結 語

ビタミンC低値透析患者へのビタミンC投与は、腎性貧血を改善した。

本研究は平成14年度の日本透析医学会学術研究助成によってなされたものである。

文 献

- 1) 桑原 隆, 後藤昌久, 田中敬雄, 他: 維持血液透析患者におけるエポジン不応性貧血症例での赤血球脂肪酸脂質解析. 腎性貧血研究会平成11年度研究報告集; P123, 2000.
- 2) 桑原 隆, 後藤昌久, 田中敬雄, 他: エリスロポエチン反応性と赤血球膜酸化ストレス. 腎性貧血研究会平成12年度研究報告集; P149, 2001.
- 3) 桑原 隆, 後藤昌久, 田中敬雄, 他: エリスロポエチン(EPO)不応貧血症例での赤血球膜脂肪酸脂質組成及び7ketocholesterol (7KC) 値の検討. 第47回日本透析医学会学術集会・総会, 2002.
- 4) 岡田喜久雄, 梅田謙一, 白樫貴宏, 他: Vitamin E-coated dialyzer (CL-E) は貧血, 好酸球増多を改善する. 第46回日本透析医学会学術集会・総会, 2001.
- 5) 為広理沙子, 岡田喜久雄, 戸谷輝彦, 他: 腎性貧血に対するVitamin E modified membrane (CL-E), ビタミンC静注併用療法の効果. 第47回日本透析医学会学術集会・総会, 2002.
- 6) 桑原 隆, 田中敬雄, 後藤昌久, 他: 抗酸化療法による腎性貧血改善効果. 腎性貧血研究会平成13年度研究報告集; P213, 2002.
- 7) Galli F, Varga Z, Balla B, et al: Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 59 (Suppl 78); S148, 2001.
- 8) Jackson P, Loughrey C, Lightbody J, et al: Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem*, 41; 1135, 1995.
- 9) Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S, et al: Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis*, 150; 217, 2000.
- 10) Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, et al: Erythropoietin and oxidative stress in hemodialysis: Beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant*, 12; 2312, 1997.
- 11) Galli F, Rovidati S, Chiarantini L, et al: Bioreactivity and biocompatibility of a vitamin E-modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int*, 54; 580, 1998.
- 12) Mydilik M, Derzsiova K, Racz O, et al: A modified dialyzer with vitamin E and antioxidant defense parameters. *Kidney Int*, 59 (Suppl 78); S144, 2001.
- 13) Mune M, Yukawa S, Kishino M, et al: Effect of vitamin E on lipid metabolism and atherosclerosis in ESRD patients. *Kidney Int*, 56 (Suppl 71); S126, 1999.
- 14) Targ DC, Wei YH, Huang TP, et al: Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int*, 55; 2477, 1999.

15) 吉本 忍, 大野卓志, 清水健司: 血液透析患者のリコピナ
ント・ヒト・エリスロポエチン抵抗性貧血に対するビタミン

C 静注効果. 腎性貧血研究会平成 11 年度研究報告集; P55,
2000.