

エリスロポエチン投与による貧血改善と 透析効率の変化に関する検討

- 1) 岡山大学医学部第三内科学教室 (主任: 太田善介教授)
2) 尾道市立市民病院内科 3) 岡山済生会総合病院内科
4) 落合病院内科 5) 岡山中央病院内科
6) 寺岡記念病院腎センター 7) 因島総合病院内科
8) 鳥取市立病院内科 9) 姫路第一病院内科
10) 菅病院内科

榎野 博史¹⁾, 長宅 芳男¹⁾, 小倉 俊郎¹⁾, 原本 俊則¹⁾
松本 光仁²⁾, 平松 信³⁾, 味埜 泰明⁴⁾, 西村 誠明⁵⁾
谷合 一陽⁵⁾, 熊谷 功⁶⁾, 河本 紀一⁷⁾, 竹久 義明⁸⁾
松浦 梅春⁹⁾, 菅 嘉彦¹⁰⁾, 太田 善介¹⁾

(平成5年12月13日受稿)

Key words: 腎性貧血, エリスロポエチン, 透析効率

緒 言

遺伝子組み換え型ヒトエリスロポエチン(EPO)の使用により, 透析患者の合併症である腎性貧血はかなり改善されるようになった。しかし, 貧血の改善によりヘマトクリット(Ht)値が上昇すると, 血漿流量が減少し透析効率が低下することが報告されている¹⁻⁴⁾。また, 貧血改善に伴い食事摂取量も増加することが指摘されており¹⁾, 従来の透析では透析不足が出現する可能性がある。

そこで, 今回我々は, EPO投与による貧血改善が透析効率に及ぼす影響を検討するため, 貧血の改善前後の透析効率の変化を比較検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象患者

対象は, 週3回の血液透析(HD)を受けており, EPO投与開始前Ht値が25%未満の腎性貧血を有する患者44例(男性21例, 女性23例, 平均年齢 59.5 ± 14.6 歳)とした。慢性腎不全の原疾患は, 慢性糸球体腎炎が31例, 糖尿病性腎症

が9例, 多発性嚢胞腎が2例, 慢性腎盂腎炎が1例, 間質性腎炎が1例であった。なお, EPO投与開始前1か月間に, 輸血や蛋白同化ステロイドなどの治療を受けた者は除外した。

2. 投与薬剤

投与薬剤のEPOとしてエポエチンアルファ(商品名: エスポー, 三共株式会社)を用いた。

3. 投与方法

HD回路の静脈側よりHD終了直前に注入した。

4. 投与スケジュール

初期投与として, EPOを1回3,000単位, 週3回の投与を原則として12週間施行した。ただし, Ht値が30%以上に達した時, またはHt値の上昇が10%に達した時には, 12週を待たずして初期投与を終了することにした。

5. 測定項目

貧血改善効果の指標として, HD開始前のHt値, ヘモグロビン(Hb)値, 赤血球(RBC)数を, EPOの初期投与期間中4週毎に測定した。

透析効率の指標として, 血中尿素窒素(BUN), クレアチニン(Cr), 尿酸(UA)のHD前後の検査値と除去率, カリウム(K), リン(P)の

HD 前の検査値を、EPO の初期投与前後で測定し比較検討した。

7. 併用薬剤

鉄欠乏が生じた場合は、適宜、鉄剤を投与することにした。また、免疫抑制剤や蛋白同化ステロイドの使用は禁じた。

なお、血流量などの透析条件や、抗凝固剤の種類や投与量も、EPO の投与前後では、原則として変更しないことにした。

8. 副作用の観察

副作用の出現には充分注意を払い、もし副作用が出現すれば、EPO の減量や中止、あるいは適切な薬剤を投与するなど、主治医の判断により適切な処置を行うことにした。

9. 統計学的検討

統計学的な検討は t 検定にておこなった。また、検査値は平均値±標準偏差値で表した。

結 果

1. EPO 投与による貧血改善効果

EPO の初期投与により、Ht 値 (図 1)、Hb 値 (図 1)、RBC 数 (図 2) は有意に改善した。

2. EPO 投与による BUN 値の推移 (図 3)

EPO の初期投与前後で、BUN の、HD 前後

の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

3. EPO 投与による Cr の推移 (図 4)

EPO の初期投与前後で、Cr の、HD 前後の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

4. EPO 投与による UA の推移 (図 5)

EPO の初期投与前後で、UA の、HD 前後の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

5. EPO 投与による K の推移 (図 6)

EPO の初期投与前後で、K の HD 前の検査値に関して有意な変化を認めなかった。

6. EPO 投与による P の推移 (図 6)

EPO の初期投与前後で、P の HD 前の検査値に関して有意な変化を認めなかった。

7. EPO の副作用

EPO の副作用として、頭痛を 3 例 (6.8%) に、高血圧を 2 例 (4.5%) に認めた。頭痛に対して、2 例は EPO の投与量を減量し、他の 1 例はピリン系鎮痛剤を投与することにより軽快した。高血圧に対しては、1 例は EPO の投与量を減量し、他の 1 例は降圧剤を投与することにより軽快した。

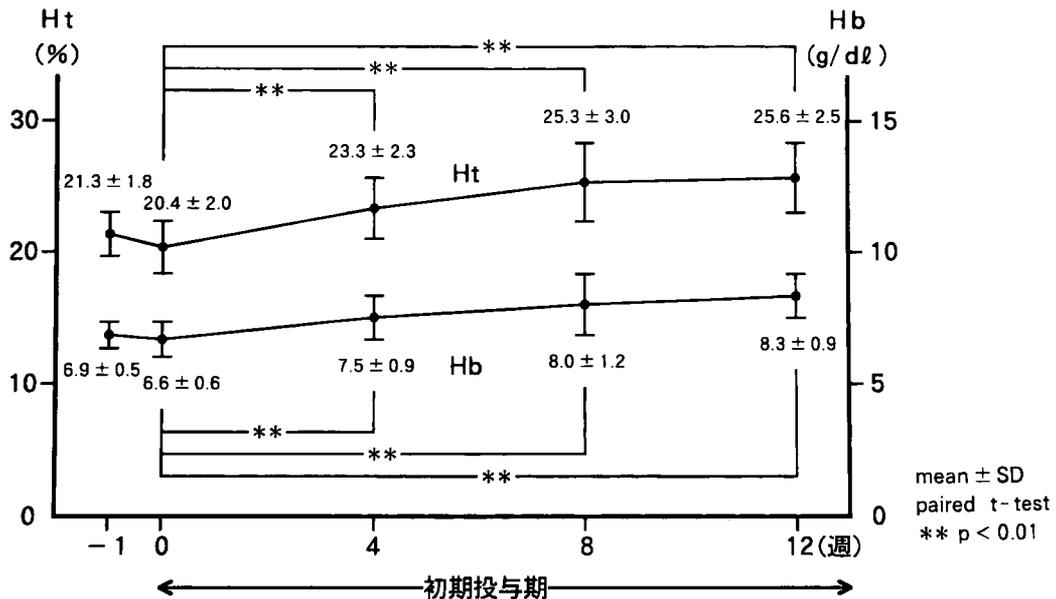


図1 エリスロポエチン投与によるヘマクリット (Ht) 値とヘモグロビン (Hb) 値の推移
エリスロポエチンの初期投与により、Ht 値と Hb 値はともに有意に増加した。

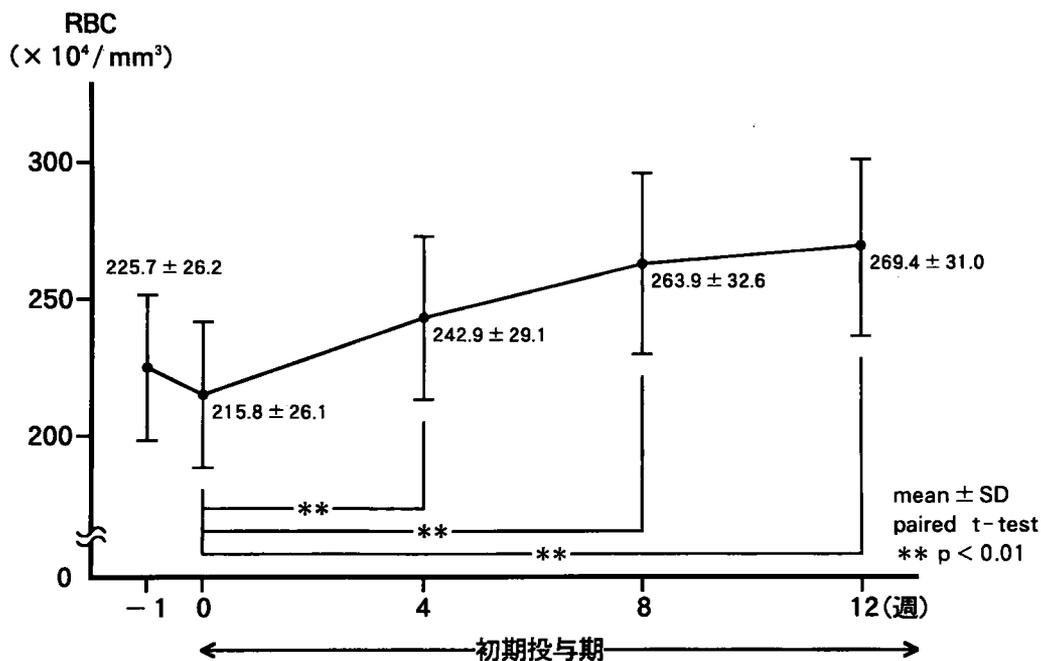


図2 エリスロポエチン投与による赤血球 (RBC) 数の推移
 エリスロポエチンの初期投与により RBC 数は有意に増加した。

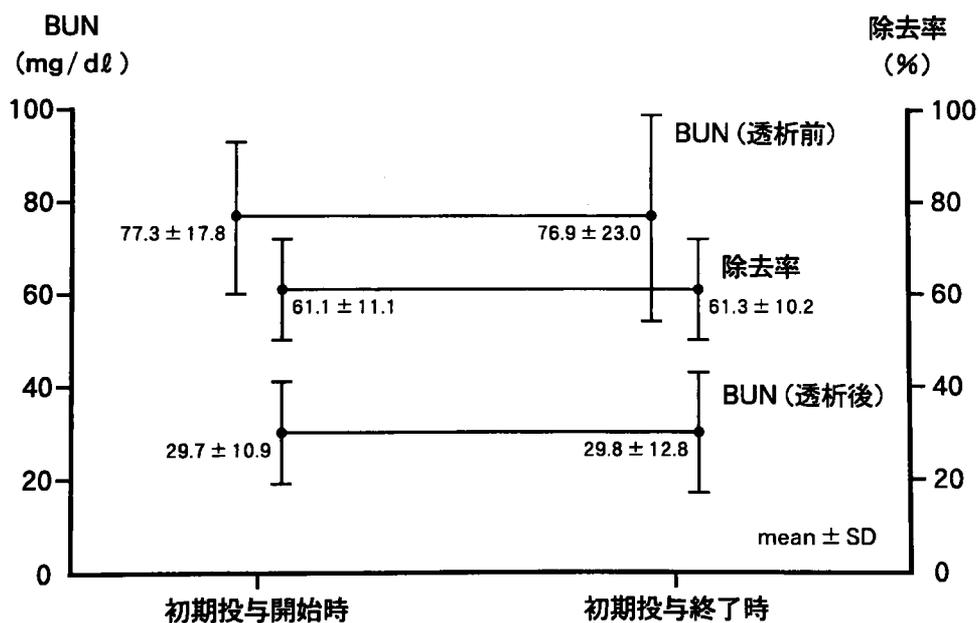


図3 エリスロポエチン投与による血中尿素窒素 (BUN) 値の推移
 BUNは、エリスロポエチンの初期投与前後で、透析前後の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

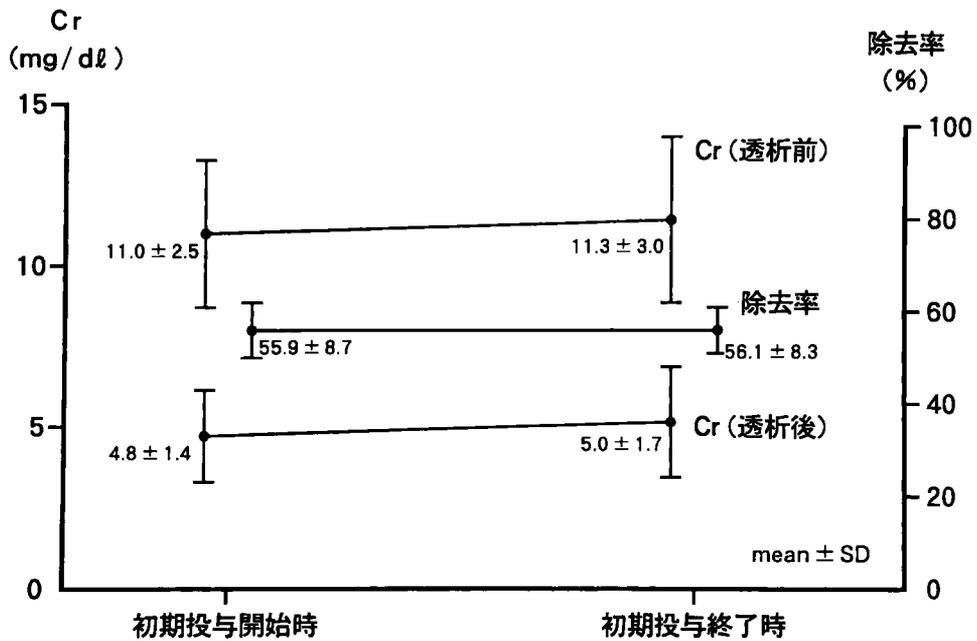


図4 エリスロポエチン投与によるクレアチニン (Cr) 値の推移

Cr は、エリスロポエチンの初期投与前後で、透析前後の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

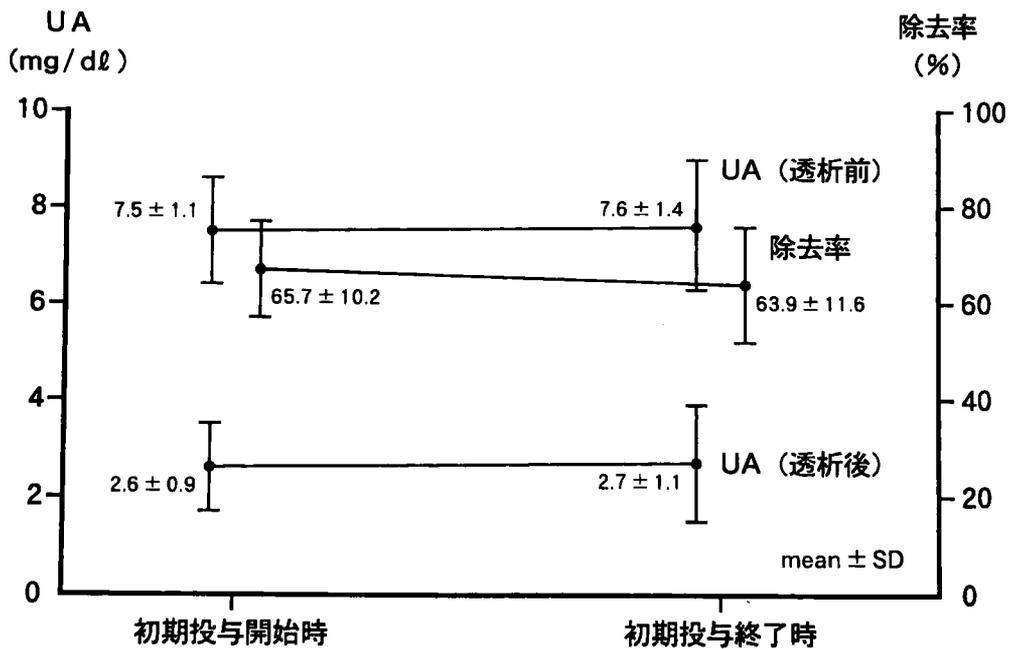


図5 エリスロポエチン投与による尿酸 (UA) 値の推移

UA は、エリスロポエチンの初期投与前後で、透析前後の検査値および除去率に関して有意な変化を認めなかった。

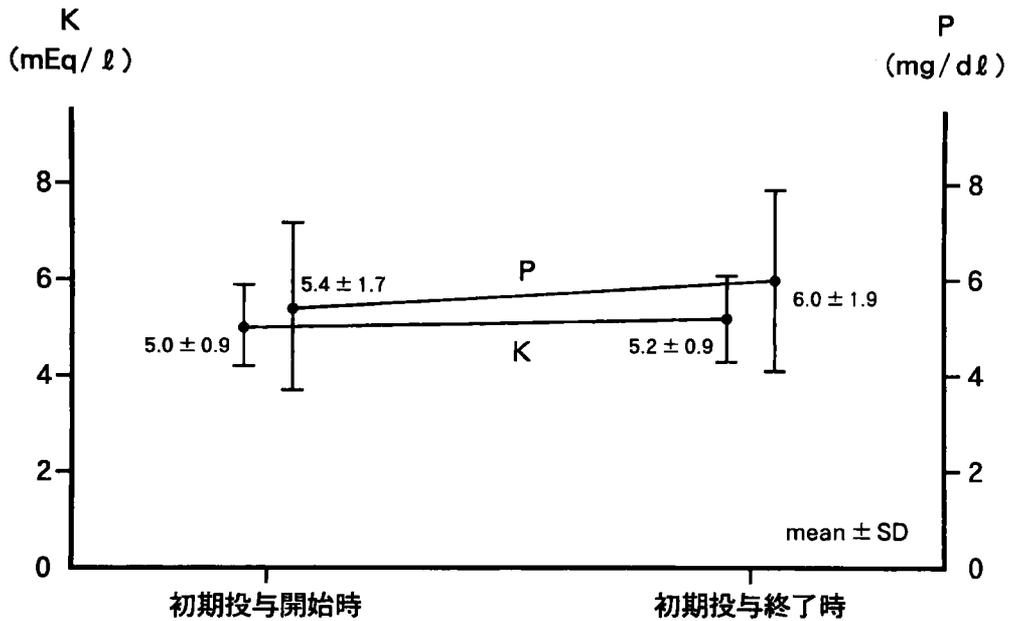


図6 エリスロポエチン投与によるカリウム (K) 値とリン (P) 値の推移
 KとPはともに、エリスロポエチンの初期投与前後で、透析前の検査値に関して有意な変化を認めなかった。

考 察

腎性貧血の原因としては、内因性エリスロポエチン産生の低下⁵⁾、赤血球寿命の短縮⁶⁾などの他に、造血抑制因子の関与⁶⁾が指摘されている。しかし、EPOが開発され、臨床に使用されて以来、腎性貧血に対してのEPOの効果は確立され、慢性透析患者のみならず、保存期慢性腎不全患者に対してもEPOの有効性が報告されるようになった⁷⁾。

しかし、貧血の改善によるHt値の上昇は、血漿流量を減少させ透析効率を低下させることが指摘されている¹⁻⁴⁾。また貧血改善に伴い食事摂取量も増加することが指摘されている¹⁾。従って、貧血改善前と同じ条件の透析を貧血改善後にも継続していると透析不足が生じる可能性があるため、透析効率の上昇を図る手段、例えば、透析時間の延長、血流量の増加、大きな膜面積のダイアライザーの使用などを考慮すべきとの報告が多い²⁻⁴⁾。

今回の検討では、EPOの初期投与によりHt

値は5.2%上昇した。しかし、BUN, Cr, UAのHD前後の検査値や除去率、およびK, PのHD前の検査値に関しては、EPO投与前後で有意な変化を認めなかった。すなわち、EPOの初期投与によりHt値が5.2%上昇しても、透析効率の低下は認めなかった。そのため、EPOを投与して貧血が改善したとしても、特に透析効率を上昇させる手段を考慮する必要はないと考えられた。

貧血が改善してもHD前後の検査値や除去率に影響を認めなかった理由として、血漿流量の減少により透析効率が低下してHD前の検査値が上昇したとしても、その分だけ除去量が増加することになり、HD前の検査値の上昇や除去効率の低下を抑制する方向に作用することが考えられる¹⁾。また、貧血改善による透析効率の低下に注意を促している報告の多くは欧米のものである²⁻⁴⁾。欧米では、EPOによる貧血の改善の目標はHt値が35~40%とされ、本邦の目標より5~10%高い。また透析時間は、本邦では4~5時間が主流となっているのに対し、欧米

では 3 時間前後の短時間透析が主流である。このような背景の相違により、今回の結果が従来の報告と異なったものになったとも考えられる。

なお、週あたりの Ht 値の上昇が 1.0% を越えると、高血圧や頭痛などの副作用の出現頻度が高くなることが知られており⁸⁾、さらに EPO 投与による高血圧性脳症の発症も報告されている⁹⁾。今回の検討では、全患者の週あたりの平均 Ht 値の上昇は 1.0% を越えていなかったが、それでも高血圧の出現は 2 例 (4.5%) に認められた。また、頭痛の出現は 3 例 (6.8%) に認められた。幸い、いずれの患者も、EPO の減量や降圧剤、鎮痛剤の投与などで軽快し、重篤な合併症には至らなかった。

また以前に我々は、ハイパフォーマンス膜を使用していた透析患者に EPO を週 3 回、1 回 3000 単位投与した時には、急激な貧血の改善が

認め得ることを報告した¹⁰⁾。従って、ハイパフォーマンス膜を使用している透析患者に EPO を多量に使用する時には、特に高血圧の出現に注意を払う必要があると考えられた。

結 論

1. EPO の投与により、貧血改善効果を有意に認めた。

2. 貧血改善後も、BUN, Cr, UA の HD 前後の検査値や除去率、および K, P の HD 前の検査値に関しては有意な変化を認めなかった。そのため、貧血改善後にも透析効率を上昇させる手段を特に考慮する必要はないと考えられた。

3. EPO の副作用として、頭痛を 3 例 (6.8%)、高血圧を 2 例 (4.5%) に認められた。いずれの症例に対しても、EPO 投与量の減量もしくは、鎮痛剤や降圧剤の投与により軽快した。

文 献

- 1) 大段 剛, 奥山 寛, 小林 力, 秋沢忠男, 北岡建樹, 越川昭三, 西山謙一, 高橋淳子, 林田 順, 関口 高, 加藤正人, 田口又也: エリスロポエチンによる貧血の改善と透析効率. 透析会誌 (1989) 22, 315—319.
- 2) Geelen JA, Nube MJ and Zuurbier PA: Influence of erythropoietin treatment on urea kinetic parameters in hemodialysis patients. Clin Nephrol (1991) 35, 165—170.
- 3) Wyck DB: Impact of erythropoietin on the dialysis prescription. Am J Kidney Dis (1991) 18 (Suppl 1), 71—75.
- 4) Zehnder C: Erythropoietin treatment: Influence of haemoglobin concentration on dialyzer creatinine clearance in haemodialysed patients. Nephron (1989) 51, 424—425.
- 5) 岩田次郎, 森 茂雄, 林 弘, 中野 昶, 竹内敏明, 石倉紀男, 松本茂登子, 西村 誠, 野口光也, 泉 和雄: 透析患者における造血と溶血. 日腎誌 (1989) 31, 757—763.
- 6) 吉田克法, 本宮善恢: 維持透析患者における Cuprophane 膜および EVAL 膜使用時の造血能抑制物質除去能の検討. 人工臓器 (1991) 20, 94—97.
- 7) 榎野博史, 熊谷 功, 弘中一江, 山崎康司, 村上和春, 長宅芳男, 原本俊則, 小倉俊郎, 太田善介: 保存期慢性腎不全患者に対する erythropoietin の効果と腎機能ならびに血圧に及ぼす影響. 臨床と研究 (1992) 69, 2315—2318.
- 8) 平沢由平: 透析患者に対するエリスロポエチンの投与方法 —特に目標ヘマトクリットについて—. 日常診療と血液 (1992) 2, 771—778.
- 9) 斎間恵樹, 渡辺寿美子, 吉本恵子, 中村雄二, 須田昭夫: Recombinant human erythropoietin 投与後に自己管理不良が再燃し高血圧脳症を発症した 1 例. 透析会誌 (1992) 25, 1393—1398.
- 10) 長宅芳男, 榎野博史, 原本俊則, 小倉俊郎, 太田善介, 熊谷 功, 栗田敏江: ハイパフォーマンス膜使用によるエリスロポエチンの節約効果に関する検討. 中国腎不全研究会誌 (1992) 1, 134—135.

**Improvement of anemia by erythropoietin and changes
in hemodialysis efficiency**

**Hirohumi MAKINO¹⁾, Yoshio NAGAKE¹⁾, Toshio OGURA¹⁾, Toshinori
HARAMOTO¹⁾, Mitsuhiro MATSUMOTO²⁾, Makoto HIRAMATSU³⁾,
Yasuaki MINO⁴⁾, Shigeaki NISHIMURA⁵⁾, Kazuhi TANAI⁵⁾, Isao KUMAGAI⁶⁾,
Kiichi KOMOTO⁷⁾, Yoshiaki TAKEHISA⁸⁾, Umeharu
MATSUURA⁹⁾, Yoshihiko SUGA¹⁰⁾ and Zensuke OTA¹⁾**

(Director : Prof. Z. Ota)

- 1) Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama 700, Japan
- 2) Department of Internal Medicine, Onomichi Municipal Hospital, Hiroshima 722, Japan
- 3) Department of Internal Medicine, Okayama Saiseikai General Hospital, Okayama 700, Japan
- 4) Department of Internal Medicine, Ochiai Hospital, Okayama 719-31, Japan
- 5) Department of Internal Medicine, Okayama Central Hospital, Okayama 700, Japan
- 6) Renal Center, Teraoka Memorial Hospital, Hiroshima 729-31, Japan
- 7) Department of Internal Medicine, Innoshima General Hospital, Hiroshima 722-23, Japan
- 8) Department of Internal Medicine, Tottori Municipal Hospital, Tottori 680, Japan
- 9) Department of Internal Medicine, Himeji Daiichi Hospital, Hyogo 671-02, Japan
- 10) Department of Internal Medicine, Suga Hospital, Okayama 715, Japan

The administration of recombinant human erythropoietin (EPO) has considerably improved renal anemia in hemodialysis patients. However, there is a possibility that plasma flow will decrease and cause a reduction of hemodialysis efficiency after the improvement of anemia. In the present study, we examined the influence of the improvement of anemia by EPO administration on the efficiency of dialysis in 44 hemodialysis patients with renal anemia (21 males and 23 females ; mean age : 59.5 ± 14.6 years). Epo was administered at a dose of 3,000 units three times a week and the duration of treatment was generally 12 weeks. EPO treatment significantly improved anemia. However, the blood urea nitrogen, creatinine, and uric acid levels before and after dialysis as well as the potassium and phosphorus levels before dialysis showed no significant changes after the improvement of renal anemia. Accordingly, it is unnecessary to take any specific measures to improve the efficiency of dialysis after treating renal anemia with EPO.