

腎性貧血に対する エリスロポエチンの維持投与法の検討

- 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

小倉 俊郎¹⁾, 長宅 芳男¹⁾, 榎野 博史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, 維持投与法

緒 言

慢性透析患者の合併症の一つである腎性貧血に対して、遺伝子組み換え型ヒトエリスロポエチン (EPO) の効果は数多く報告されている。EPO は用量依存性に貧血改善効果を表すが、貧血を改善するための初期投与法は、EPO を 1 回 3,000 単位、週 3 回投与する方法が効果的といわれている¹⁾。しかし、長期にわたりこの投与法を継続していると、血圧上昇、血液凝固の亢進、透析効率の悪化などを招く恐れがある²⁻⁶⁾。そのため、初期投与量より減量して EPO を維持投与する必要があるが、貧血改善効果を維持するために適した維持投与法について検討した報告は少ない⁷⁾。

そこで、今回我々は、EPO の投与法により貧血改善効果を認め、かつ貧血改善効果を維持するため EPO の維持投与を必要とした症例に対して、EPO の維持投与法について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 投与開始前ヘマトクリット (Ht) 値が 25% 未満の腎性貧血を有する患者 22 例 (男性 10 例, 女性 12 例: 平均年齢 58.5 ± 16.9 歳) とした。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。

その 22 例を以下のように I 群と II 群に分類した。I 群は 12 例 (男性 5 例, 女性 7 例) で、平均年齢 65.4 ± 13.8 歳であった。慢性腎不全の原疾患は、慢性糸球体腎炎 (CGN) が 8 例、糖尿病性腎症 (DM) が 4 例であった。II 群は 10 例 (男性 5 例, 女性 5 例) で、平均年齢 50.1 ± 17.1 歳であった。慢性腎不全の原疾患は CGN が 6 例、DM が 2 例、多発性嚢胞腎が 1 例、間質性腎炎が 1 例であった。

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、I 群、II 群ともに EPO を 1 回 3,000 単位、週 3 回投与した。原則として、初期投与を 12 週間施行した後に、維持投与に移行した。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 週を待たずして維持投与に移行することにした。

維持投与として、I 群に対して EPO を 1 回、1,500 単位、週 2 回投与し、II 群に対して EPO を 1 回 1,500 単位、週 3 回投与した。維持投与は 8 週間施行した。

5. 測定項目

HD 開始前の Ht 値、ヘモグロビン (Hb) 値、赤血球 (RBC) 数、血小板 (PLT) 数、白血球 (WBC) 数を、初期投与期、維持投与期を通じて治療期間中 4 週毎に測定した。

6. 併用薬剤

鉄欠乏が生じた場合は、適宜、鉄剤を投与す

ることとした。また、免疫抑制剤や蛋白同化ステロイドの使用は禁じた。

7. 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おこなうことにした。

8. 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 Ht 値の推移 (図 1)

I 群と II 群はともに、初期投与により Ht 値は上昇し、維持投与に移行しても Ht 値は維持された。I 群と II 群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

2. EPO 投与による Hb 値の推移 (図 2)

I 群と II 群ともに初期投与により Hb 値は上昇し、維持投与に移行しても Hb 値は維持された。I 群と II 群の間では、いずれの期間におい

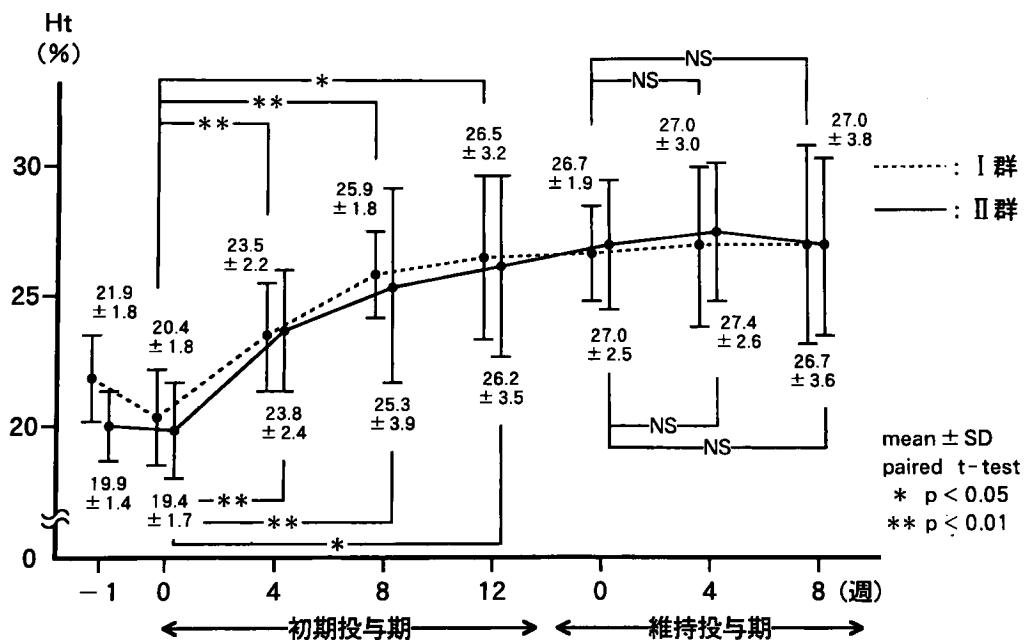


図 1 エリスロポエチン投与によるヘマトクリット (Ht) 値の推移

I 群と II 群はともに、初期投与により Ht 値は上昇し、維持投与に移行しても Ht 値は維持された。I 群と II 群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

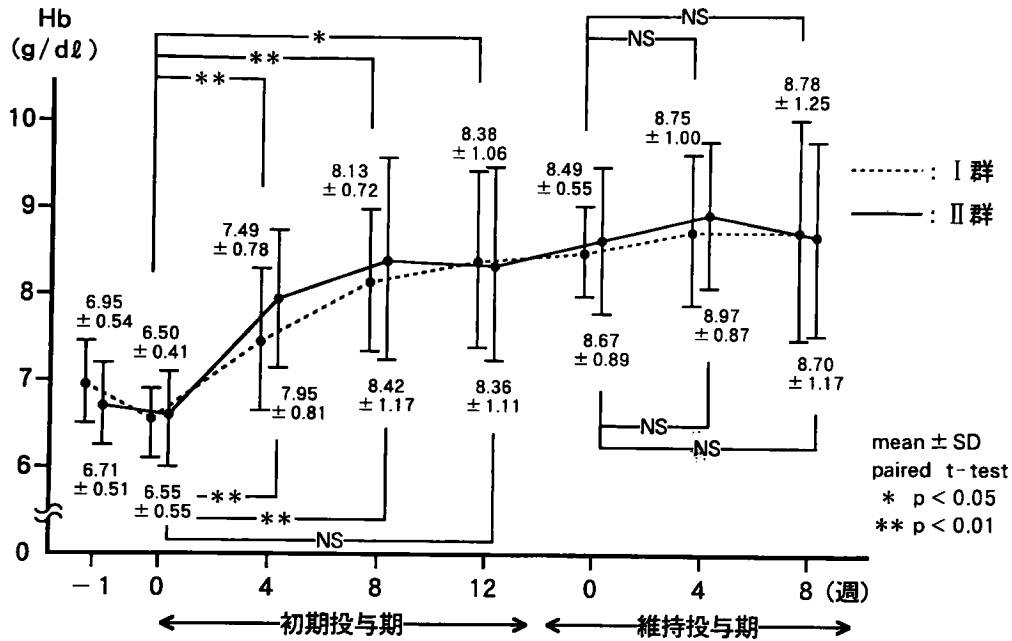


図2 エリスロポエチン投与によるヘモグロビン (Hb) 値の推移
 I群とII群はともに、初期投与によりHb値は上昇し、維持投与に移行してもHb値は維持された。I群とII群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

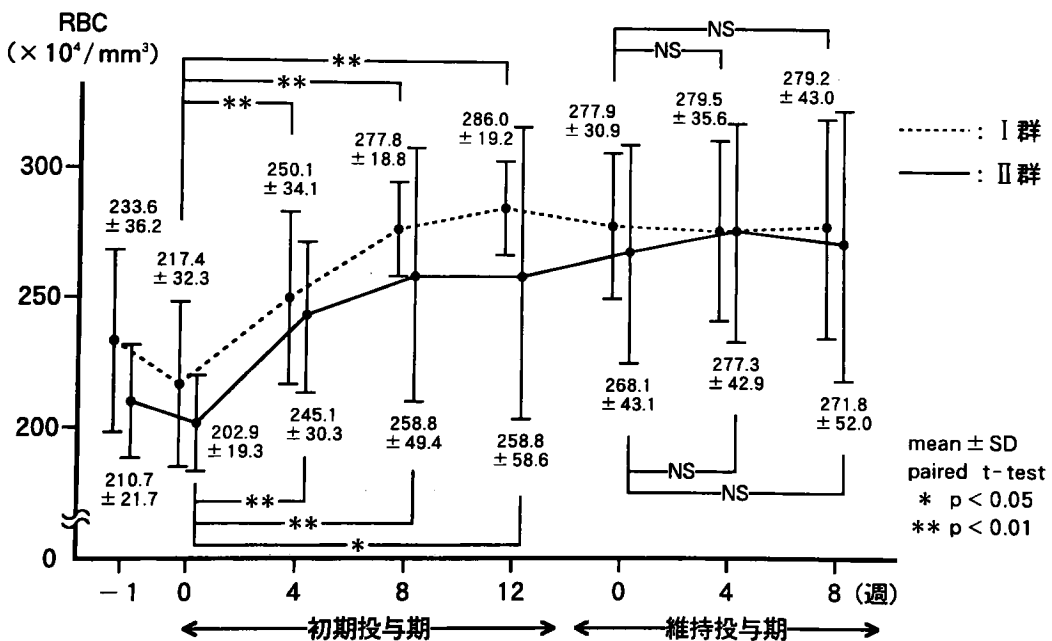


図3 エリスロポエチン投与による赤血球 (RBC) 数の推移
 I群とII群はともに、初期投与によりRBC数は上昇し、維持投与に移行してもRBC数は維持された。I群とII群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

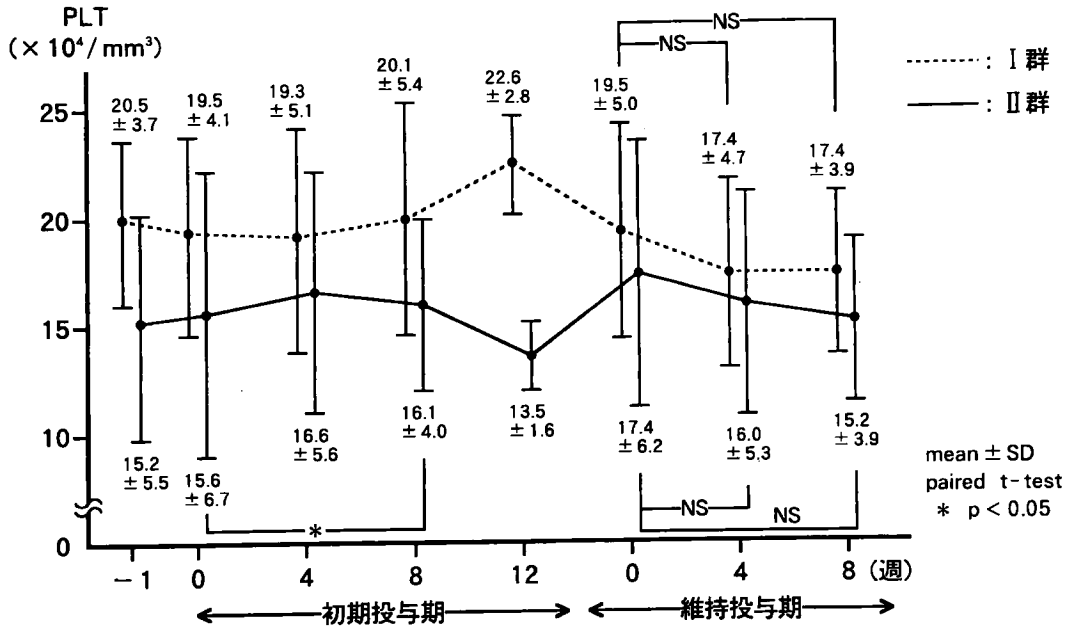


図4 エリスロポエチン投与による血小板 (PLT) 数の推移
I 群では、いずれの期間においても PLT 数の有意な変動を認めなかった。II 群では、初期投与 8 週目が初期投与開始前に比べ PLT 数が有意に上昇した。I 群と II 群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

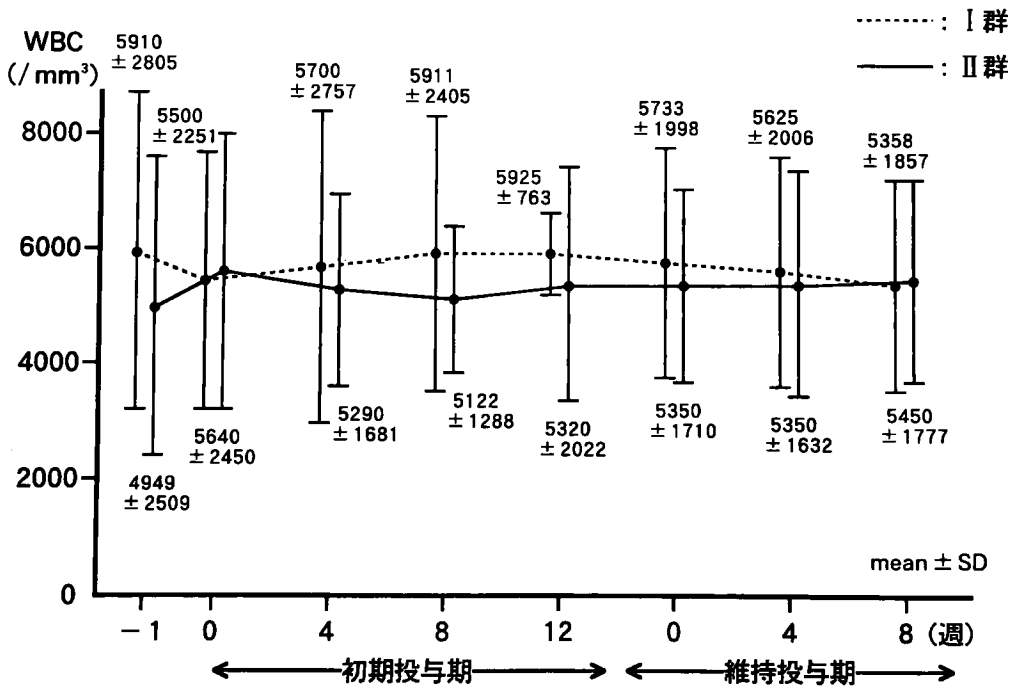


図5 エリスロポエチン投与による白血球 (WBC) 数の推移
I 群と II 群はともに、いずれの期間においても WBC 数の有意な変動を認めなかった。I 群と II 群の間でも、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

でも有意差を認めなかった。

3. EPO 投与による RBC 数の推移 (図 3)

I 群と II 群はともに、初期投与により RBC 数は上昇し、維持投与に移行しても RBC 数は維持された。I 群と II 群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

4. EPO 投与による PLT 数の推移 (図 4)

I 群では、いずれの期間においても PLT 数の有意な変動を認めなかった。II 群では、初期投与 8 週目が、初期投与開始前に比べ PLT 数が有意に上昇した。しかし、その他の期間においては PLT 数の有意な変動を認めなかった。また、I 群と II 群の間では、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

5. EPO 投与による WBC 数の推移 (図 5)

I 群と II 群はともに、いずれの期間においても WBC 数の有意な変動を認めなかった。また、I 群と II 群の間でも、いずれの期間においても有意差を認めなかった。

6. EPO 投与による副作用

I 群は副作用を認めなかった。II 群は、高血圧は認めなかったが、頭痛は 1 例 (10.0%) に認めた。この頭痛に対してピリン系鎮痛剤の投与が有効であった。

考 察

腎性貧血の原因としては、内因性エリスロポエチンの相対的な欠乏が主であり、赤血球寿命の短縮が一部加わっているといわれている⁹⁾。その他、造血抑制因子の関与も指摘されている⁹⁾。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 の効果は確立された。慢性透析患者に対する輸血量は大幅に減少し、自覚症状も著明に改善した。最近では、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¹⁰⁾。

今回の検討では、EPO の副作用として、頭痛のみ II 群に 1 例認めたが、高血圧は両群ともに認めなかった。しかし、EPO の投与により週あたりの 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いる¹¹⁾。高血圧性脳症など重篤な副作

用の発症も報告されているが¹²⁾、EPO の貧血改善効果は個人差が大きく、至適投与量に関しては十分な検討ができていない。従って、今回我々は、EPO の初期投与による貧血改善に引き続いて、貧血改善効果を維持するのに有効な EPO の維持投与法について検討した。

その結果、EPO の維持投与法としては、1 回、1,500 単位、週 2 回の投与法と、1 回 1,500 単位、週 3 回の投与法とでは、ともに良好に貧血改善効果を維持でき、この 2 投与法間では有意差を認めなかった。従って、特に問題がなければ、より少量である 1 回 1,500 単位、週 2 回の投与法を選択するべきかもしれない。

また、最近の傾向としては、EPO の初期投与をおこなわず、いきなり維持投与から開始すべきとの意見も多い。腎性貧血は、長期間にわたって進行してきた病態であるため、腎性貧血の改善も緩徐におこなうのが良いと思われる。

なお、以前にも我々は、透析膜としてハイパフォーマンス膜を使用した患者群と通常膜を使用した患者群における EPO の貧血改善効果を比較検討した¹³⁾。その結果、EPO の投与量が、維持投与量である 1 回、1,500 単位、週 2 回の投与では両群の貧血改善効果に有意差を認めなかったが、初期投与量である 1 回 3,000 単位、週 3 回の投与ではハイパフォーマンス膜使用群が通常膜使用群に比べ有意に貧血改善効果を認めた¹³⁾。

ハイパフォーマンス膜は、造血を抑制する尿毒素の除去が良好である。このハイパフォーマンス膜の利点が、より多量の EPO を投与した際に顕性化すると考えられた。従って、EPO の初期投与を行う際には、ハイパフォーマンス膜を使用すれば、貧血が急激に改善し、より早く維持投与に移行することが可能であるため、EPO の節約効果が期待できる。しかし、急激に貧血が改善されると、高血圧や頭痛などの副作用が出現する危険性が増すため、注意が必要である。

以上のように、EPO は腎性貧血に対して有効な治療薬ではあるが、その貧血改善効果は個人差も大きく、しかも透析膜など種々の因子も関与している。また、稀ではあるが重篤な副作用も存在するため、EPO を投与している患者に対

しては、こまめに血圧や Ht 値などを観察し、症例に応じて投与量の微調整を行っていく必要があると考える。

結 論

EPO の維持投与は、1 回 1,500 単位、週 2 回

の投与方法と、1 回 1,500 単位、週 3 回の投与方法とは、ともに良好に貧血改善効果を維持できた。この 2 投与方法間では有意な差を認めなかったため、特に問題がなければ、より少量である 1 回 1,500 単位、週 2 回の投与方法を選択するべきかもしれない。

文 献

- 1) 横野博史, 長宅芳男, 小倉俊郎, 原本俊則, 松本光仁, 平松 信, 味埜泰明, 西村誠明, 谷合一陽, 熊谷 功, 河本紀一, 竹久義明, 松浦梅春, 菅 嘉彦, 太田善介: 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. 岡山医誌 (1994) **106**, 253-259.
- 2) 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.
- 3) 長宅芳男, 横野博史, 熊谷 功, 粟田敏江, 平田教至, 寺岡 暉, 太田善介: エリスロポエチン投与による貧血改善が透析効率に及ぼす影響. 広島医学 (1993) **46**, 1187-1190.
- 4) Geelen JA, Nube MJ and Zuurbier PA: Influence of erythropoietin treatment on urea kinetic parameters in hemodialysis patients. Clin Nephrol (1991) **35**, 165-170.
- 5) Wyck DB: Impact of erythropoietin on the dialysis prescription. Am J Kidney Dis (1991) **18** (Suppl 1), 71-75.
- 6) Zehnder C: Erythropoietin treatment: Influence of haemoglobin concentration on dialyzer creatinine clearance in haemodialysed patients. Nephron (1989) **51**, 424-425.
- 7) 中塚喜義, 日野雅之, 三木隆己, 西沢良記, 田畑 勉, 井上 隆, 森井浩世: 血液透析患者における貧血改善後のリコンビナント・ヒト・エリスロポエチンの維持投与の検討. 透析会誌 (1989) **22**, 1365-1371.
- 8) 岩田次郎, 森 茂雄, 林 弘, 中野 赳, 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.
- 9) 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.
- 10) 横野博史, 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 長宅芳男, 横野博史, 原本俊則, 小倉俊郎, 太田善介, 熊谷 功, 粟田敏江: 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.

Maintenance therapy with erythropoietin for renal anemia

**Toshio OGURA¹⁾, Yoshio NAGAKE¹⁾, Hirofumi MAKINO¹⁾,
 Toshinori HARAMOTO¹⁾, Mitsuhiro MATSUMOTO²⁾, Makoto HIRAMATSU³⁾,
 Yasuaki MINO⁴⁾, Shigeaki NISHIMURA⁵⁾, Kazuhi TANIAI⁵⁾,
 Isao KUMAGAI⁶⁾, Kiichi KOMOTO⁷⁾, Yoshiaki TAKEHISA⁸⁾,
 Umeharu MATSUURA⁹⁾, Yoshihiko SUGA¹⁰⁾ and Zensuke OTA¹⁾**

**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**

(Director : Prof. Z. Ota)

The beneficial effect of recombinant human erythropoietin (EPO) for renal anemia in patients with chronic hemodialysis has been established. EPO is reported to be effective against renal anemia when administered at a dose of 3,000 units three times a week. However, only a few studies have been made on the therapy to maintain the anemia-improving effect of EPO. In the present study, we performed EPO maintenance therapy on 22 hemodialysis patients with renal anemia. EPO was initially administered at a dose of 3,000 units three times a week, and maintenance therapy was initiated after 12 weeks of treatment. The patients were divided into two groups, with EPO being administered at a dose of 1,500 units twice a week to one group and three times a week to the other. The duration of maintenance therapy was set at eight weeks. The anemia-improving effect of EPO was found to be satisfactorily maintained in both groups and no significant difference was noted between them. Accordingly, it may be better to use the lower dose regimen of 1,500 units twice a week for the maintenance therapy of renal anemia.