腹膜透析患者における 1 週間あたりのダルベポエチンアルファ 平均投与量とヘモグロビン値との相関性の解析

大道 真由美^{1,2} 北田 徳昭^{2,3} 登 佳寿子² 田中 詳二^{1,2}
田路 佳範⁴ 吉本 明弘⁴ 鈴木 隆夫⁴ 福島 昭二¹
橋田 亨^{2,3}

神戸学院大学薬学部¹ 神戸市立医療センター中央市民病院薬剤部²

神戸学院大学大学院薬学研究科³ 神戸市立医療センター中央市民病院腎臓内科⁴

キーワード：腹膜透析，腎性貧血，ダルベポエチンアルファ，血清アルブミン

〈要旨〉

腎性貧血治療におけるヘモグロビン値の目標範囲は狭く，この範囲を逸脱して治療に難渋するケースがみられる。本研究では，腹膜透析患者におけるダルベポエチンアルファの適切な投与量設定を確立するための情報を得ることを目的とし，本剤の 1 週間あたりの平均投与量とヘモグロビン値の相関を比較した。その結果，血液検査前 15 週間での 1 週間あたりの平均投与量が良好な相関を示し，39 例中 22 例で有意な正の相関 ($p < 0.05$) がみられた。一方で，相関がみられなかった群では，相関がみられた群に対し，血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下を示す症例が有意に多かった ($p = 0.01$)。15 週間分での 1 週間あたりの平均投与量とヘモグロビン値を用いることで，目標ヘモグロビン値に達するための 1 週間あたりのダルベポエチンアルファ平均投与量が推測される。腹膜透析患者におけるダルベポエチンアルファ投与量の設定の一つとして 1 週間あたりの平均投与量を用いた設定を検討する意義があると考えられる。

Analysis of correlation between weekly average darbepoetin alfa dose and hemoglobin levels in patients undergoing peritoneal dialysis

Mayumi Omichi^{1,2}, Noriaki Kitada^{2,3}, Kazuko Nobori², Shoji Tanaka^{1,2}, Yoshinori Taro⁴,
Akihiro Yoshimoto⁴, Takao Suzuki⁴, Shoji Fukushima¹, and Tohru Hashida^{2,3}

Faculty of Pharmaceutical Science, Kobe Gakuin University¹; Department of Pharmacy, Kobe City Medical Center General Hospital²; Graduate School of Pharmaceutical Science, Kobe Gakuin University³; Department of Nephrology, Kobe City Medical Center General Hospital⁴

Key words : peritoneal dialysis, renal anemia, darbepoetin alfa, serum albumin

〈Abstract〉

Patients with renal anemia have a narrow target range for hemoglobin levels. In some cases, it is difficult to maintain hemoglobin levels within this target range. To manage the treatment of renal anemia in patients undergoing peritoneal dialysis, we examined the relationship between the weekly average darbepoetin alfa dose and hemoglobin levels. The weekly average darbepoetin alfa dose for 15 weeks before a blood test exhibited the highest correlation with hemoglobin levels. Of 39 patients, 22 exhibited a significant positive correlation among these parameters ($p < 0.05$). On the other hand, the number of patients with serum albumin levels $\leq 3.0 \text{ g/dL}$ was significantly higher in the group that exhibited no correlation as compared to the group that did ($p = 0.01$). Using the weekly average darbepoetin alfa dose over 15 weeks, we can estimate the weekly average dose necessary for maintaining hemoglobin levels within the target range. This study demonstrates that examining the relationship between the weekly average darbepoetin alfa dose and hemoglobin levels is useful for determining the ideal dose of darbepoetin alfa in patients undergoing peritoneal dialysis.

大道 真由美 神戸学院大学薬学部 〒650-8586 兵庫県神戸市中央区港島 1-1-3

Mayumi Omichi Tel : 078-974-1551 Fax : 078-974-4661

〔受付日：2012 年 7 月 26 日，受理日：2013 年 1 月 11 日〕

緒言

ダルベポエチンアルファ (darbepoetin alfa: DA) は従来の遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin: rHuEPO) 製剤に比べ投与頻度が少なく、2~4週間に1回の投与で貧血を改善するとされる¹⁾。そのため、通院頻度に限界のある腹膜透析患者において、精神面や経済面での負担軽減に寄与している。しかし、投与間隔の延長により、治療効果をモニタリングする機会が減少するというデメリットがある。

腎機能低下時における貧血は心血管疾患の発症や増悪をもたらすため予後不良である^{2,3)}。また、過剰な造血により死亡率が上昇することも知られており⁴⁾、腎不全患者におけるヘモグロビン (Hb) 値の目標範囲は健常人と比べ狭い。さらに、貧血治療に伴うDA投与量の増減により、Hb値が変動し、コントロールが不良になるケースもみられる⁵⁾。一方、十分量のrHuEPO製剤を投与しているにもかかわらずエリスロポエチン (erythropoietin: EPO) 療法への反応が低い症例が存在することも指摘されている。したがって、DAの過剰な増量あるいは急激な減量によるHb値への影響を最小限にすることが必要となる。

腎性貧血の診断指標として、従来のヘマトクリット (Ht) 値に代わり、Hb値が一般的に用いられるようになった。日本透析医学会 (JSDT) の腎性貧血治療のガイドライン⁶⁾においても、貧血の診断基準として、Hb値の使用を推奨している。これまでに、血液透析時において血液検査の14週間前から1週間前までに投与されたrHuEPO製剤の週間移動平均値がHt値と相関を示すことが報告されている⁷⁾ものの、実地臨床におけるHb値を指標にしたDAの投与量設定に関する報告は少ない。

そこで、本研究では腹膜透析時におけるDAの適切な投与量設定のための情報を得ることを目的として、DA投与量とHb値との関連および、DA投与量を設定する際の問題点について検討した。

I. 方法

1. 対象患者

2009年4月から2011年9月までに神戸市立医療センター中央市民病院に受診した腹膜透析患者のうち、6か月以上DA製剤 (30, 60, 120 および 180 μ g のいずれか) が投与され、追跡調査が可能であった39名を

対象とした。輸血が行われた期間およびほかのrHuEPO製剤が投与された期間は除外した。

2. 調査項目

調査項目は、年齢、性別、DA投与量、透析に至った原疾患、透析期間、心血管合併症および鉄剤投与の有無とした。また、貧血の指標として、赤血球数、Hb値およびHt値を用いた。目標Hb値およびDAの減量・休薬基準はそれぞれJSDTガイドラインに準拠して、11 g/dL以上、および13 g/dLを超える場合 (心血管合併症を有する患者の減量・休薬基準は12 g/dL) とした。

鉄欠乏性貧血の評価にはフェリチン値・血清鉄および不飽和鉄結合能 (UIBC) を用い、鉄剤投与の有無についても調査した。

なお、期間中、輸血を伴わない手術を行った患者において、術後1か月以内の検査値は除外した。

3. 1週間あたりの平均投与量の算出と至適累積期間の検討

1週間あたりの平均投与量は本岡ら⁷⁾の方法に従い、血液検査以前に投与された一定期間ごとの移動平均値を用いて算出した。すなわち、血液検査までに投与されたDA投与量を一定期間累積し、これを当該週数で除した値を、1週間あたりのDA平均投与量とした。

累積期間は検査前~4週間前、5週間前、6週間前と1週間ごとに累積期間を延長し4~20週間まで分類した。累積期間および症例ごとに1週間あたりのDA平均投与量とその直後のHb値との相関係数を求め比較した。さらに、全症例で最も相関が良好な累積期間を検討した。

4. DA投与時における問題点の抽出

相関がみられなかった症例について、影響を与えた要因を検討した。現病歴、炎症反応、低栄養、適正透析、残存腎機能について比較し、それぞれC反応性蛋白 (CRP) 0.3 mg/dL以上を炎症反応あり、血清アルブミン (Alb) 値3.0 g/dL以下を低栄養の疑いありとした。また、JSDTの腹膜透析ガイドライン⁸⁾に従い、適正透析量として評価される総Kt/V (腹膜透析と残存腎機能の週あたりの尿素Kt/Vの総和) が1.7未満を透析不足、1日尿量100 mL未満を残存腎機能なしとした。

5. 統計学的検討

相関係数は、ピアソンの相関係数の検定を用いた。至適累積期間の検定はWilcoxonの符号順位検定、群間の比較はStudentの t 検定、Welchの t 検定、 χ^2 検定およびFisherの正確確率検定を用いた。なお、有意水準 $p < 0.05$ を有意性ありとした。

表 1 患者背景

		n = 39
年齢 (歳)	中央値	62
	範囲	39~86
性別 (男性/女性)		17/22
腹膜透析歴 (か月)	中央値	26
	範囲	0~161
心血管合併症 (有/無)		13/26
鉄剤投与 (有/無)		19/20
原疾患		
糖尿病		10
IgA 腎症		6
慢性腎炎		5
妊娠中毒症・妊娠時高血圧		4
多発性嚢胞腎		4
高血圧		2
腎硬化症		2
ANCA 関連腎炎		1
水腎症		1
急性腎炎		1
不明		3

ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody

II. 結 果

1. 患者背景

患者背景を表1に示す。対象患者の年齢中央値は62歳、性別は男性17名、女性22名であった。腹膜透析歴は0~161か月であった。心血管疾患の合併症を有する患者は13名であり、継続して鉄剤が投与されていた患者は19名であった。原疾患は糖尿病が最も多く、全体の約4分の1を占めていた。以下、IgA腎症、慢性腎炎の順であった。

調査期間内におけるHb値のコントロール状況として、目標Hb値に到達しなかった患者6名、減量・休薬基準値以下で推移した患者24名、減量・休薬基準値以下、さらには基準値を超えて推移した患者が9名であった(表2)。また、1回投与量は60および120 μ gの2規格を使用した患者が22名と最も多く、1規格のみを使用した患者は5名であった。投与間隔において、1~5週間に1回と不規則に投与されていた症例がみられた。

2. 1週間あたりのDA平均投与量の算出とHb値との相関

1週間あたりの平均投与量が一定であった1例を除き38例で投与量に増減がみられた。累積期間別の相関係数を図1に示す。相関係数は、累積期間が4週間の場合に最小となり、15週間で最大となった。

15週間分で38例中22例に有意な正の相関がみら

表 2 Hb 値の推移

	n = 39
目標値未到達 (<11 g/dL)	6
減量・休薬基準値以下を推移	24
減量・休薬基準値以下および基準値を超えて推移	9
減量・休薬基準値：心血管合併症あり>12 g/dL, なし>13 g/dL	

れた(図2)。

3. 15週間分の1週間あたりのDA平均投与量とHb値が相関を示した1症例

60歳代、女性、原疾患は慢性腎盂腎炎であり、腹膜透析歴120か月、自尿0mLで残存腎機能はほぼ皆無であった。鉄欠乏性貧血の疑いはなく、CRP $\leq$ 0.3 mg/dL、血清Alb値>3.0 g/dLおよび、Hb値は8.5~13.7 g/dLで推移していた。心血管合併症の既往があり、目標Hb値は11~12 g/dLであった。

図3にDA投与量とHb値の推移を示す。

1回あたりのDA投与量は、Hb値に従い30、60、120 μ gをほぼ2週間ごとに適宜増減しながら投与されていた。当初、DA増量によりHb値は上昇したものの、目標値を超え、減量・休薬基準値まで達した。その後DAの減量によりHb値は低下したものの、目標値を大きく下回った。このようにHb値と投与量は増減を繰り返し、DAの同量投与にもかかわらず、Hb値には著明な変動がみられた。

15週間分のDA累積投与量から1週間あたりの平均投与量を算出し、Hb値と比較した結果、両者はパラレルな推移を示した。相関係数は0.731 ($p=0.003$)であり、目標に到達するための1週間あたりのDA投与量は、32 μ gと推測された(図2a)。

4. 相関がみられなかった要因の検討

15週間分の1週間あたりのDA平均投与量の検討において17例には有意な相関がみられなかった。相関の有無による患者背景の比較を表3に示す。その結果、年齢、性別、腹膜透析歴、心血管合併症、糖尿病既往、IgA腎症既往、鉄剤投与、残存腎機能(尿量100 mL/日未満)、透析不足(総Kt/V 1.7未満)、炎症反応(CRP 0.3 mg/dL以上)のいずれも統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら血清Alb値においては、相関のみられなかった群では3.0 g/dL以下を示した症例が14例であり、相関がみられた群に対し、有意に多い傾向がみられた($p=0.01$)。

また、相関のみられなかった群では鉄欠乏性貧血や尿量が100 mL/日以上から無尿へと移行していた症例がみられた。

図 1 1週間あたりの平均投与量算出時の累積期間と相関係数
血液検査前のDA投与量累積期間と相関係数を示す。
相関係数は1週間あたりのDA平均投与量と直後のHb値を比較したもの。

図 2 15週間分の週あたりのDA平均投与量とHb値の間に相関を示した22症例
症例ごとのHb値と15週間前～血液検査前までの累積投与量から求めた週あたりのDA平均投与量(μg)の散布図を示す。

Ⅲ. 考 察

rHuEPO製剤の使用は、従来、貧血治療として輸血を選択せざるを得なかった患者における輸血回数の減少、輸血による感染症や発熱、鉄過剰症などのリスク

の軽減をもたらした。近年、rHuEPO製剤の普及がみられる中、貧血治療のためのrHuEPO製剤の増量および貧血改善に伴う減量によりHb値が周期的に変動する症例^{5,9)}やrHuEPO製剤の反応が低い症例^{10,11)}が報告されている。

DAは単回投与時において投与量に比例してHb値

図3 15週間分の週あたりのDA平均投与量とHb値との間に相関を示した症例
外来受診時のDA単回投与量をA図●、投与直前のHb値を▲で示す。同症例の
15週間前～血液検査前までのDA累積投与量を15週で除した平均投与量をB図
○に示す。

15週間分の週あたりのDA平均投与量とHb値を比較すると両者は平行な推移を示した。

表3 相関の有無による患者背景の比較

	相関あり (n=22)	相関なし (n=17)	P
年齢(歳)	62 [35~86]	64 [36~76]	0.69 ^{a)}
男性/女性	5/17	7/10	0.19 ^{b)}
腹膜透析歴(か月)	30 [0~161]	22 [0~81]	0.14 ^{c)}
心血管合併症あり	9	4	0.21 ^{b)}
糖尿病の既往あり	4	6	0.16 ^{b)}
IgA腎症の既往あり	5	1	0.20 ^{b)}
鉄剤投与(50mg/日以上)あり	12	7	0.31 ^{d)}
残存腎機能なし(100mL/日未満)	6	3	0.38 ^{b)}
透析不足(総Kt/V 1.7未満)	6 (不明2)	6	0.73 ^{d)}
炎症反応あり(CRP 0.3mg/dL以上)	17	12	0.46 ^{b)}
低栄養の疑い(血清Alb値3.0g/dL以下)	9	14	0.01 ^{b)}

数値は中央値[範囲]で表記

総Kt/V：腹膜透析と残存腎機能の週あたりの尿素Kt/Vの総和

^{a)}Student *t*-test, ^{b)}Fisher exact test, ^{c)}Welch *t*-test, ^{d)} χ^2 test

を増加させる¹²⁾。腎性貧血のような内因性のEPO量が著しく低下する貧血においても、本剤の投与量と治療効果が深く関与していると考えられる。今回、約6割の患者において血液検査前15週間分の1週間あたりのDA平均投与量とHb値が相関を示した。このことからHb値の変動は直近の単回投与量のみでなく、数週間の投与量と関連することが推察された。

これまでに本岡ら⁷⁾は、累積期間としてrHuEPO製剤投与前14週間分の移動平均値とHt値とが良好な相関を示すことを報告している。また、この理由として赤血球の寿命が約100日であるため、14週間における移動平均値との関連を指摘している。本研究では、15週間分の1週間あたりの平均投与量が良好な相関

を示しており、累積期間に若干の相違がみられた。透析患者において赤血球寿命が短縮する¹¹⁾ことが報告されていることから、今後、赤血球寿命について十分な解析を行う必要があると考える。また、今回は、腹膜透析患者を対象とし、既報告で対象とした血液透析患者とは、各々推奨されているrHuEPO製剤の投与方法が異なる。投与経路については、DAの非臨床試験において単回皮下投与時の生物学的利用率は小さいものの、臨床試験においては、静脈内投与・皮下投与いずれの投与経路でもHb濃度上昇速度およびHb濃度推移に大きな差異が認められていないことが報告されている。この理由として、皮下投与における薬物動態の特徴として血中EPO濃度が100mIU/mL程度の低

値で長時間維持されることがあげられ、低い生物学的利用率にもかかわらず静脈内投与以上の貧血改善効果を発揮しているとされている⁶⁾。腹膜透析患者においても既報告と同様な手法により相関が確認できるものの、相関が得られる累積期間は透析方法および投与経路などにより違いがみられることが考えられた。

本研究では、Ht値を用いずにHb値を用いて検討をした。Ht値は、病態や採血時間の影響を受けることが示されている¹³⁾。Hb値は診断にも使用されており、かつJSDTガイドラインでも診断基準に使用されている。したがって、今回Hb値を用いることで、より患者の病態に応じた投与量を検討できると考えられた。

投与量の設定にあたり、相関がみられた症例の原疾患による影響は不明であった。原疾患により貧血と腎機能との関連性が異なることが知られている。多嚢胞性腎疾患では軽度のEPO欠乏を、糖尿病や骨髄腫の患者では高度のEPO欠乏を呈する¹⁴⁾。今回の検討において散布図の傾きが大きい症例では、投与量の変更により急激なHb値の変動がみられる可能性が考えられる。また、本手法では、投与量を平均化しており、その欠点として、Hb値の細変動について考慮できないことがあげられる。本手法は微細な変動を評価するには適当でないと考えられるため、Hb値の過剰な変動を防ぎ、Hb値の推移が安定したことを確認してから投与量の変更を行うことが重要であると考ええる。

一方、約4割の患者において週間平均投与量とHb値に相関がみられなかった。このうち、14例においては、血清Alb値が3.0 g/dL以下を示した。Hb値はAlb濃度に影響することが知られており¹⁵⁾、EPO低反応性の原因の一つとして低栄養があげられている。血清Alb値が低下している症例では累積投与量に応じた十分な貧血改善効果がみられず、投与量とは相関が得られない可能性が考えられた。また、鉄欠乏性貧血や、残存腎機能の低下が疑われる症例がみられたが、検査が不十分な症例があったため、十分な検討を行うことができなかった。症例数が比較的少ないこともあり、相関のみられない要因についてさらなる検討が必要であると考えられた。

多くの患者では、頻回に投与量が変更されており、複数の規格が使用されていた。また、不規則な投与間隔について、休日外来診察がないという医療施設側の診療体制上の問題、患者の就業や家庭の事情などの社会的背景による影響、患者自身の病識不足による不規則な通院などがあげられる。したがって、患者の状況を把握しつつ、投与量を検討し、安定した医療の提

供や患者の就業および病識向上に向けた介入などの方策を施すことも必要と考えられた。

以上の結果から、腹膜透析患者において血液検査前15週間分のDA累積投与量から算出した1週間あたりの週間平均投与量が、Hb値と相関を示す症例がみられた。腹膜透析患者におけるDA投与量の設定の一つとして、1週間あたりのDA平均投与量を用いた設定を検討する意義があると考ええる。

文献

- 1) Kubota M, Hiramatsu M, Yamakawa M, Fukuhara S, Morita S, Iwasaki M, Akizawa T and KRN321 SCA10 Study Group : Darbepoetin alfa (KRN321) is safe and effective when administered subcutaneously once every 2 or 4 weeks to patients on peritoneal dialysis in Japan. Clin Exp Nephrol 15 : 884-892, 2011
- 2) Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ : Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes : the impact of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 16 : 3403-3410, 2005
- 3) Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ : Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 38 : 955-962, 2001
- 4) Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 355 : 2085-2098, 2006
- 5) 稲荷場ひろみ, 崔 吉永, 井上圭右, 久米田靖郎, 岡崎博一, 岡村幹夫 : ESA (erythropoiesis stimulating agent) 投与下のヘモグロビン変動についての検討—エリスロポエチン製剤とダルベポエチン α との比較—。透析会誌 43 : 507-513, 2010
- 6) 日本透析医学会 : 2008年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」。透析会誌 41 : 661-716, 2008
- 7) 本岡 精, 円城寺由加里, 力武 修 : 血液透析患者におけるヘマトクリットの変動—エリスロポエチン投与量の週間移動平均値を用いた考え方—。透析会誌 42 : 495-500, 2009
- 8) 日本透析医学会 : 2009年版「腹膜透析ガイドライン」。透析会誌 42 : 285-315, 2009
- 9) Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI : Hemoglobin variability and mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol 18 : 3164-3170, 2007
- 10) 宇津 貴, 新宮良介, 山縣 愛, 難波倫子, 原田 環, 山本陵平, 高原 健, 山内 淳 : 経管栄養中に銅欠乏による貧血と顆粒球減少症をきたした血液透析患者の1例。透析会誌 38 : 61-65, 2005

- 11) 長岡由女, 松本 博, 中尾俊之, 岡田知也, 韓 明基, 日高宏実, 吉野麻紀, 山田親行, 篠 朱美: 腹膜透析患者の貧血のエリスロポエチン低反応性における溶血の関与について. 透析会誌 33 : 1029-1034, 2000
- 12) 永野伸郎, 吉岡英司, 赤堀弘典, 西山宇一, 萩原哲也, 和田倫斉, 桑木知朗: 新世代貧血治療薬 (KRN321, ダルベポエチンアルファ) の基礎特性. 腎と透析 60 : 1039-1046, 2006
- 13) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 19(Suppl 2) : ii1-ii47, 2004
- 14) Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J : Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition. ハリソン内科学第3版 (福井次矢, 黒川 清), p661-667, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 2009
- 15) Ohnishi J, Miyake A, Kuwatsuka K, Onoue Y, Lee M, Koyama T, Sendo T, Kawasaki H, Kitamura Y : Effect of pharmacist management on serum hemoglobin levels with renal anemia in hemodialysis outpatients. Biol Pharm Bull 34 : 1609-1612, 2011