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

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

大阪市立大学第2内科 蒼龍会井上病院*

(平成1年6月22日受付, 同年8月7日受理)

key words : 腎性貧血, 血液透析, rEPO, ヘマトクリット, 維持投与

〈要旨〉

著明な貧血を呈する慢性腎不全血液透析患者にリコンビナント・ヒト・EPO (rEPO) を投与し, 貧血改善後至適ヘマトクリット (Ht) 値を維持するのに有効な投与方法を検討した。初期投与法は34例全例 3,000 IU 週3回で行い, Ht 値が27%に達した時点より維持投与に移行した。維持投与としては予め無作為にA, Bに分け, Ht 値を27~33%に維持するように, 3,000 IU で週投与回数を減少あるいは増加する (A群), または週3回投与で1回投与量を減量あるいは増量する (B群) することとした。

この結果, 初期投与ではrEPO 投与1週後より有意の ($P < 0.001$) Ht 値の上昇を認め, 3~12週間で Ht 27%に達し維持投与に移行した。

維持投与後A, Bともに目標 Ht 値 27~33%内に良好にコントロールされた。維持投与の評価では群間で有意差を認めず, A, B群間の過当りの総投与量が異なる点を考慮する必要があるが, A群で Ht 値の目標維持レベルを外れる症例が多く Ht 維持のばらつきが大きい傾向にあった。これらのことより, 維持投与方法としては投与間隔を拡げる (A群) よりも, 1回投与量を減ずる (B群) の方が Ht 値を一定レベルに維持するのに有効であると考えられた。

血液透析毎に週3回投与は血中エリスロポエチンレベルをある有効濃度に保ち, 標的細胞である後期赤芽球前駆細胞およびそれ以前の赤芽球系幹細胞の分化誘導の持続に重要であることも示唆された。

副作用は4例 (11.8%) において認められ, いずれも血圧上昇, 頭痛であったが投与を継続することが可能であった。

Maintenance administration of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients after the improvement of renal anemia

Kiyoshi Nakatsuka, M. D., Masayuki Hino, M. D., Takami Miki, M. D., Yoshiki Nishizawa, M. D., Tsutomu Tabata, M. D.*, Takashi Inoue, M. D.*, Hirotohi Morii, M. D.

Second Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School ; Inoue Hospital*

Recombinant human erythropoietin (rEPO) was administered to chronic hemodialysis patients with severe anemia in doses of 3,000 IU three times a week as an initial treatment. Then maintenance treatments which increased/decreased the frequency or amount of doses were evaluated. Thirty-four patients were randomly divided into Groups A and B. To maintain the hematocrit (Ht) in the range of 27 to 33%, either the frequency of dosing (Group A) or the dosage (Group B) was adjusted, depending on the Ht value. A significant increase in Ht ($p < 0.001$) was observed after one week, after which, all patients reached Ht values of over 27% from 3 to 12 weeks.

When shifting to maintenance treatment, Ht values were well controlled within the objective range, 27 to 33%, in both groups. There was no statistically significant difference between the two groups according to analysis of

variance. However, the Ht values of Group A tended to deviate more from the objective range than those of

Group B. Despite a lower total weekly dosage at a constant frequency, the dose adjustment method (Group B) was more effective in maintaining Ht in the range of $30 \pm 3\%$, than constant dosing at variable frequencies (Group A).

It is suggested that maintaining an effective concentration of serum erythropoietin by three-times-a-week administration of rEPO at hemodialysis is important to maintain the differentiation and induction of erythroid progenitor and precursor cell.

Adverse affects, including increased blood pressure and headache, appeared in four patients (11.8%), but rEPO treatment could be continued.

緒言

慢性腎不全患者，特に維持透析に至った患者に必発する貧血（腎性貧血）はその体力とくに持久力の低下をもたらす社会復帰を妨げる重要な要因となっている¹⁾。

腎性貧血と一括される病態もその成因は様ではなく，尿毒症物質の骨髓抑制作用，赤血球寿命の短縮，血液の体外への喪失，鉄，葉酸，ビタミンB₁₂の欠乏等もその理由とされるものの，最も主たる要因はエリスロポエチン（erythropoietin：EPO）の相対的欠乏状態²⁾であり，動物実験でのEPOの有用性が証明され^{3,4)}，EPOの補充投与は腎性貧血の最も有効な治療と考えられるに至った。

EPOは主として腎臓で産生される赤血球産生調節を司るホルモン⁵⁾であり，約80年におよぶ長い研究の歴史を有し，最近ようやくその構造が解明され，遺伝子工学の技術によりリコンビナント・ヒト・EPO（recombinant human EPO：rEPO）の大量生産が可能になった⁶⁾。慢性腎不全患者に対する臨床試験では腎性貧血の著明な改善が既に報告され^{7,8)}，我が国においても同様にその有効性が確認されている⁹⁾。また，rEPO投与による貧血改善後の運動耐容能の改善も示されている¹⁰⁾。したがって，その合理的な臨床応用は透析患者に福音をもたらすものと期待される。

今回，我々はrEPOを著明な貧血を有する血液透析患者に投与し，改善後の至適ヘマトクリット値レベルおよびそれを維持するに有効な投与方法について検討し若干の知見を得たので報告する。

なお，本研究は昭和63年4月より7月にかけて実施した。

対象と方法

1. 対象患者

対象は本試験に参加することに同意の得られたヘマトクリットが23%未満の著明な腎性貧血を呈する維持血液透析（HD）を受けている慢性腎不全患者34例（男17例，女17例，年齢23～68歳）で，いずれも週3回のHDを行っているものを対象とした。慢性腎不全の原疾患の内訳は，慢性糸球体腎炎24名，糖尿病性腎症9名，外傷1名であった。これらの患者を無作為に2群に分けA群，

表1 rEPOの投与スケジュール

B群とした。

2. 投与方法

1) 薬剤

1 バイアル中 rEPO を 750 IU, 1,500 IU, 3,000 IU 含有する凍結乾燥製剤（治験略号：EPOCH，中外製薬）を使用時に生理食塩水 2 ml に溶解し投与した。

2) 投与方法

透析血液回路の静脈側から透析終了直前に注入した。なお，投与に際してはショック等の反応を予測するため十分な問診を行うとともに初回投与時には溶解した薬剤 2 ml のうち 0.1 ml をまず投与し，アナフィラキシー症状のないことを確認して本投与を行った。

3) 投与スケジュール

全例 3,000 IU 週 3 回投与により開始するが，A群，B群，表1の如く Ht 値に従って各週毎に投与量あるいは投与回数を変更し 12 週間投与を行った。すなわち，A群では 1 週当りの投与回数を，B群では 1 回当りの投与量をそれぞれ段階的に増減することにより Ht 値を 27～33% の範囲内に維持することとした。

図 1 初期投与期間における赤血球数と網赤血球数の推移

図 3 初期投与期間における平均赤血球容積 (MCV) と平均赤血球 Hb 濃度 (MCH) の推移

図 2 初期投与期間における Hb 濃度と Ht 値の推移

図 4 初期投与期間における血小板数と白血球数の推移

4) 併用療法・併用薬剤

原則として試験期間中は一定としたが、鉄欠乏が生じた場合は鉄剤を使用することとした。また、免疫抑制剤、アンドロジェン、蛋白同化ステロイドの使用は禁じた。

5) 評価方法

投与前より 1 週毎に臥位血圧、脈拍数、体重の測定及び血液学的検査を行い、投与方法の検討、副作用のチェックを行った。また、自覚症状の観察については 4 週毎に行った。

結果

投与の終了した 34 例のうち、不規則投与の症例、第 1 週で輸血を行った症例、透析中に失血をきたし維持投与移行をできなかった症例、転院した 2 症例の 5 例を除く 29 例について、1. 初期投与 (rEPO 3000 IU 週 3 回投与) 時での検討、2. Ht が 27% に達してから維持投与期間での検討を行った。また、投与前後での有効性、安全性等の評価は 34 例全例で行った。

1. 初期投与

rEPO 投与後の週毎の血液学的検査値の推移を図 1～4 に示した。網赤血球、赤血球数及びヘモグロビン濃度 (Hb)、Ht 値は投与 1 週後より有意に上昇し ($P < 0.01 \sim 0.001$)、維持投与に至るまでその上昇を続けたが、網赤血球は約 2 週でプラトーとなり、8 週では低下の傾向を認めた。また、平均赤血球容積及び平均赤血球 Hb 濃度も 1 週後より有意に増加し ($P < 0.001$)、その値を維持している。同様に血小板数も正常範囲内で有意に増加しその値を維持したが、白血球数では殆ど一定の傾向を認めなかった。Ht 値が 27% を越えるまでの rEPO 3,000 IU 週 3 回の投与期間は 3 週から 12 週にわたった。

貧血の改善に伴う血圧の推移 (図 5) では、拡張期血圧 (DBP) で 6 週後に有意に増加 ($P < 0.01$) を示したものの、その他の時期及び収縮期血圧 (SBP) の全過程では一定の傾向を認めなかった。

2. 維持投与

Ht が 27% を越えた翌週より、維持投与に移行し、結

表 2 維持投与方法を評価できた患者における A 群, B 群間での臨床データの比較

		計 (29 例)	A 群 (14 例)	B 群 (15 例)	A-B 間検定 (t-test, U-test)
性 別	男 女	15 14	9 5	6 9	NS
年 齢	(歳)	44.6±1.8	44.9±3.1	44.3±2.0	NS
体重 (透析後値)	(kg)	49.2±1.5(28)	52.3±2.1	46.2±1.8(14)	p<0.05
血液透析期間	(か月)	85.0±9.3	87.8±15.6	82.3±11.1	NS
投与前の 輸血	なし あり	17 12	6 8	11 4	NS
血 圧	SBP (mmHg)	148.8±4.8	148.6±7.1	149.1±6.7	NS
	DBP (mmHg)	79.8±2.1	79.7±2.9	79.9±3.2	NS
ヘマトクリット値	(%)	18.89±0.54	18.04±0.84	19.66±0.64	NS
網赤血球	(%)	16.73±1.10(28)	16.75±1.34	16.71±1.78(14)	NS
血小板数	(10 ⁴ /mm ³)	14.88±0.91	15.26±1.22	14.53±1.38	NS
白血球数	(10 ³ /mm ³)	56.45±3.51	50.29±2.66	62.20±6.06	NS

例数または Mean±SE, () 内は欠測のある場合の N, NS: p>0.05

図 5 初期投与期間における血圧の推移

図 6 維持投与期間における症例各々の Ht 値の推移

果として表 2 に示す通り, 結果として A 群 (N=14) と B 群 (N=15) とでは, 体重が A 群で有意に ($p<0.05$) 多かった以外には投与前後の臨床データには有意差を認めなかった。

図 6 に症例毎の Ht 値の推移を群別に示した。

維持投与移行後, 目標の Ht 値 27~33% の範囲に良く維持されたが, A 群では Ht 値が最高で 38.5%, 最低で 25.9% となった症例を含め, 目標範囲を外れる場合が多かった。1 週当りの投与総量は Ht 値の上昇で A 群では 9,000 IU→6,000 IU→3,000 IU, B 群では 9,000 IU→4,500 IU→2,250 IU と変更されるため群間で若干異なる点は考慮する必要があるものの, 維持投与後の観測数のうち範囲を逸脱した回数割合を比較すると, A 群 22.0% (18/

82), B 群 17.0% (18/106) で, 逸脱した Ht の範囲も A 群 +5.5%~-4.1%, B 群 +3.7%~-1.4% と B 群での維持がより良好であったが, 分散分析 (F 検定) の結果有意差は認めなかった。また, 平均値としては, 図 7 に示す通り, 両群とも維持投与 3 週後に最高値 (A 群 31.79 ± 1.02 (SE)%, B 群 32.10 ± 0.61 %) となり, 維持投与移行時から有意に高値を示したが, 群間には差は認めなかった。

12 週にわたる rEPO 投与中, 副作用は 34 例中 4 例に発現したが, 何れも頭痛または血圧上昇であり, 初期投与時に認められたが, 投与を継続することが可能であった。その他の問題となる副作用は認められなかった。

図 7 維持投与期間における両群の Ht 値の推移

なお、自他覚症状については、階段昇降時の息切れ、動悸、食欲不振、易疲労感は 4 週の早期より消失あるいは改善しており、症状の消失率は、経時的に徐々に高くなる傾向を示した (図 8)。

考察

我が国における慢性腎不全維持血液透析患者を対象とした rEPO の臨床試験において腎性貧血に対してその有効性が既に確かめられているが、rEPO による腎性貧血の改善後その維持投与にあたり貧血の程度をどのレベルに置かということが問題となる。rEPO を投与により赤血球、網赤血球以外に血小板の有意な増加が起こり¹¹⁾、EPO は巨核系幹細胞の分化、増殖誘導作用を有することは既に報告されており^{12,13)}、今回の検討でも同様の結果が得られた。血小板の増加はヘマトクリット (Ht) の増加による血液粘調度の増加と相乗して血栓症を合併する可能性が指摘され、血液透析患者におけるシャント閉塞や、血液透析効率の低下も問題となる。また、Ht を正常域まで回復されることによりこれらの危険をさらに高めることが予想される。したがって、貧血の指標としてのヘモグロビン (Hb)、Ht 値の至適レベルをどこに設定するかという問題とともにそれを維持するに有効な投与方法が検討すべき課題となる。

今回の検討で貧血のレベルとして Ht 値を 27~33 に設定したが 3 か月の観察期間中に血栓症は一例もなく、また透析治療上の問題も特に認めず、自他覚症状の著明な改善が得られた。平沢¹⁴⁾も Ht 30% 程度を日常生活や、通常の作業に体力的にほぼ対応できるレベルとして一応の目標値と推定している。

また、その維持投与方法別にみても投与回数漸減法 (A)、投与量漸減法 (B) とともに有効性、安全性が確認された。

図 8 自他覚症状の消失率、改善率の推移

しかしながら、Ht 値が 27~33 に至った維持投与期間において個々の症例でみると統計学的には群間で差を認めないものの、A 群では B 群と比較し Ht 値の変動が大きい印象を受け、A 群と B 群とでは 1 週間の投与量を比較すると減量にともない B 群が少量となり、このことも考慮すべきであるが、A 群では設定 Ht を逸脱する程度も大きく、全体でも A 群では平均 Ht 値の変動さらには各週における Ht 値の変動も B 群と比較してやや大きく、Ht のレベルを一定に維持するためには投与回数での調節より投与量での調節の方が好ましいと考えられる。多施設における血液透析患者に対する rEPO の単回投与試験¹⁵⁾において静注後の血中 EPO 濃度の推移はラジオイムノアッセイで測定すると 48 時間後にはほぼ投与前値近くに低下し、半減期は 1,800 IU では 9.4 ± 0.9 時間、3,600 IU では 9.7 ± 0.9 時間程度であった。このことも血液透析毎の週 3 回投与により血中 EPO 濃度をある有効濃度に保つことが EPO の標的細胞である後期赤芽球前駆細胞 (CFU-E) およびそれ以前の幼弱が赤血球系幹細胞の分化誘導の持続に重要であることを示唆しているも

のと考えられる。何れにしても、1週あたりの投与量の比較もふくめ今後検討すべき課題である。

このように、透析患者において重大な合併症を回避しつつ、rEPO 投与による貧血の改善が最大限の体力とくに持久力の回復ももたらすに可能な貧血の至適レベルをどの様に設定するか、また、それを一定に維持する最善の投与方法については今後も症例を重ね、長期的に検討されるべきである。しかしながら、今回検討したような画一的なスケジュールで投与することが貧血の設定レベル維持に最適かどうかは疑問の残る点であり、その投与方法の選択については長期の観察により個々の症例に応じてはなされるべきかも知れない。

透析患者の貧血に対する rEPO の投与が我が国において近くに臨床応用されようとしているが、それによりもたらされる貧血改善がこれら患者の社会復帰の一助となることが益々期待される。

結論

著明な貧血を呈する慢性腎不全血液透析患者にリコンビナント・ヒト・エリスロポエチンを初期投与として3,000 IU 週3回で行い、ヘマトクリット (Ht) 値27%達した時点から27%~33%に維持するように投与量あるいは投与回数の増減を行い以下の結果を得た。

1) 初期投与で1週後より有意の上昇を認め、3~12週で Ht 値27%に達した。

2) 維持投与方法としては投与間隔を変えず、1回投与量を増減する方法が Ht の一定レベル維持に有効であるとの感触が得られたが、週当りの総投与量が異なることも考慮する必要がある。

3) 副作用は4例において認められ、いずれも血圧上昇、頭痛で投与を継続することが可能であった。その他、貧血改善に伴う血栓症、シャントトラブルは認められなかった。

本論文の要旨は第34回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) Barner N, Drory Y, Lapidot C, Reisin E, Eliahou H, Kellermann JJ : Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Israel J Med Sci* 16 : 17-21, 1980
- 2) 秋沢忠男, 穴戸寛治, 高橋 健, 越川昭三 : 腎性貧血の成因と治療. *臨床成人病* 15 : 1851-1853, 1985
- 3) Eschbach JW, Mladenovic J, Garcia JF, Wahl PW, Adamson JW : The anemia of chronic renal failure in sheep. Response to erythropoietin in plasma in vivo. *J Clin Invest* 74 : 434-441, 1984
- 4) Masunaga H, Goto M, Ueda M : Effect of purified erythropoietin in partially nephrectomized rats. *Acta Haematol Jpn* 49 : 807-815, 1986
- 5) Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L : Role of kidney in erythropoiesis. *Nature* 179 : 633-643, 1957
- 6) Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Niell SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Fritsch EF, Kawakita M, Shimizu T, Miyake T : Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 313 : 806-810, 1985
- 7) Wineals CC, Oliver DO, Downing MR, Cotes PM : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii : 1175-1177, 1986
- 8) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 9) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, 小高通夫, 小椋陽介, 吉川康行, 佐中 孜, 篠田 晤, 森井浩世, 鈴木正司, 大平整爾, 千葉栄市, 高橋 寿, 金田 浩, 前多隆吉, 山形 陽, 浅野 泰, 武藤重明, 内田信一, 下条文武, 栗原 怜, 田畑陽一郎, 藤井京子, 嶋田俊恒, 中澤一, 吉田豊彦, 波多野道信, 高橋進, 井上通泰, 小出 輝, 窪田 実, 中山秀英, 吉山直樹, 秋葉 隆, 黒川 清, 星野正信, 猿田享男, 鈴木洋通, 小路 良, 佐藤哲平, 杉野信博, 石田尚志, 大和田滋, 杉山 誠, 越川昭三, 高橋 健, 磯田和男, 今村典嗣, 菅 英育, 丸茂文昭, 塚本雄介, 坂本信夫, 渡辺有三, 出崎親雄, 澤西謙次, 小野利彦, 折田義正, 飯田喜俊, 椿原美治, 岡田倫之, 井上 隆, 日野雅之, 前川正信, 田中 寛, 白井大祿, 藤田嘉一, 井上聖士, 坂井瑠実, 小野山薫, 中村定敏, 藤見 惺, 保利 敬, 中山真人, 出口隆志, 小川暢也 : 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin の臨床的検討. *臨床透析* 5 : 585-602, 1989
- 10) Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H : Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 38 : 525-528, 1988
- 11) Bommer J, Müller-Bühl E, Ritz E, Eifers J :

- Recombinant human erythropoietin in anaemic patients on haemodialysis. *Lancet* i : 392, 1987
- 12) Clark DA, Dessypris EN : Effects of recombinant erythropoietin on murine megakaryocytic colony formation in vitro. *J Lab Clin Med* 108 : 423-429, 1986
- 13) Dessypris, EN, Gleaton JH, Armstrong OL : Effect of human erythropoietin on human marrow megakaryocyte colony formation in vitro. *Br J Haemat* 65 : 265-269, 1987
- 14) 平沢由平：エリスロポエチンの今後の問題。腎と透析 26 : 65-70, 1989
- 15) 平沢由平, 平嶋邦猛, 小椋陽介, 小高通夫, 嶋田俊恒, 吉川康行, 荒川正昭, 下条文武, 二宮 裕, 藤原敬人, 近 幸吉, 鈴木正司, 佐藤哲平, 篠田 晤, 森本幸子, 四蔵直人, 桝崎繁喜, 森井浩世, 日野雅之：血液透析患者に対する recombinant human erythropoietin の単回投与試験。臨牀透析 5 : 453-460, 1989