原 著

慢性血液透析症例における recombinant human erythropoietin (rEPO) の赤血球機能に与える影響

千葉 栄市 沢岡 憲一 大村 清隆 菅原 剛太郎
市立三笠総合病院腎臓病センター

key words : 貧血, エリスロポエチン, 鉄回転, 赤血球寿命

〈要旨〉

慢性血液透析症例 (26 例) に rEPO を投与し, 赤血球機能に及ぼす影響を検討した。

rEPO 投与により貧血が改善安定した症例で血清鉄 $60 \mu\text{g/dl}$ 以下の症例に鉄剤を投与したところ, さらなる貧血の改善が認められた。鉄欠乏状態で rEPO を投与すると小球性低色素性赤血球が産生される危険が考えられた。鉄回転においては, rEPO 投与により %rcu は上昇, PIDT1/2 は短縮し, 鉄利用率の増加が認められた。赤血球寿命では rEPO 投与により有意の変化は認められなかったが, 貧血改善程度と赤血球寿命延長との間には負の相関を認め, 貧血改善程度の大きい症例ほど赤血球寿命は短縮することが認められた。rEPO 投与により赤血球膜脆弱性には変化は認められなかった。rEPO は貧血の改善効果は著明であるが鉄欠乏状態では小球性低色素性赤血球の産生や, 時には幼若な赤血球の産生が刺激される危険が推測された。

The effects of rEPO on erythrocyte function in patients on maintenance hemodialysis

Eiichi Chiba, Kenichi Sawaoka, Kiyotaka Ohmura, Gohtaro Sugawara
Mikasa Municipal Hospital Kidney Center

We studied the influence of rEPO on erythrocyte function in patients (26 cases) on maintenance hemodialysis.

We recognized that anemia was ameliorated by iron supplementation in anemic patients whose anemia had been improved and stabilized by the administration of rEPO. It is assumed that the administration of rEPO may stimulate production of microcytic and hypochromic erythrocytes in the condition of iron deficiency. In terms of ferrokinetics, %rcu was increased and PIDT1/2 was shortened by administration of rEPO, therefore, the utilization of iron was increased by administration of rEPO. The life span of the erythrocyte was not significantly changed by the administration of rEPO. But there was a significant negative correlation between the improvement in anemia and the life span of erythrocytes, ie in proportion to the improvement in anemia the life span of erythrocytes becomes shorter. The fragility of erythrocytes did not change significantly with administration of rEPO. rEPO is the most effective agent for treatment of anemia in hemodialysis patients. It is, however, postulated that rEPO stimulates the production of abnormal erythrocytes, ie microcytic, hypochromic or immature erythrocytes, in a condition of iron deficiency.

緒言

慢性血液透析症例の貧血に対する recombinant human erythropoietin (rEPO) の効果は貧血の改善効果のみならず, 症例の全身状態の改善, 日常活動性の向

上などに著明な効果が認められている。

しかし rEPO 貧血の著明な改善のほかに鉄欠乏状態における低色素性小球性赤血球の産生などの危険が考えられる。

千葉 栄市 市立三笠総合病院腎臓病センター 〒068-21 三笠市宮本町 489-1 (01267-2-3131)

(受付:平成2年7月16日, 受理:平成3年2月20日)

今回我々は慢性血液透析症例に rEPO を投与し、赤血球の形態および機能に対する影響を検討したので報告する。

対象と方法

対象は安定透析施行中の慢性血液透析症例 26 症例とした。

rEPO は 1,500U, 3,000U を投与しヘマトクリット値を 25~30% に維持するようにした。

血液透析は high performance 膜、重曹透析液を使用し週 3 回、1 回 5 時間透析とした。

検討内容

rEPO 投与前、投与 8~16 週後に ^{59}Fe を用いた鉄回転、 ^{51}Cr を用いた赤血球寿命、CPC 法による赤血球膜脆弱性などを検討した。

結果

1. rEPO 投与症例に対する鉄剤の効果

rEPO 投与後貧血状態が改善安定した症例で、血清鉄が $60\text{ }\mu\text{g/dl}$ 未満の症例に対し、鉄剤を $20\sim 40\text{ mg/HD}$ を 4 週間静注投与して、鉄剤の効果を検討した。

rEPO 投与前は赤血球数 $212\pm 40\times 10^4$ 、ヘマトクリット (Ht) $19.6\pm 3.8\%$ 、ヘモグロビン (Hb) $6.6\pm 1.2\text{ g/dl}$ 、赤血球容積恒数 (MCV) $92\pm 6\text{ }\mu^3$ 、血小板数 13.6 ± 5.1

であったが、rEPO 投与後は赤血球数 $236\pm 49\times 10^4$ 、Ht $21.6\pm 4.7\%$ 、Hb $7.1\pm 1.6\text{ g/dl}$ 、MCV $91\pm 8\text{ }\mu^3$ 、血小板数 18.2 ± 5.9 と赤血球数、Ht、Hb、血小板数に有意の増加が認められたが、MCV は有意の変化は認められなかったが、7/17 例に低下 9/17 例に増加が認められた。rEPO を投与後貧血状態が改善安定した状態にさらに鉄剤併用投与したところ、赤血球数 $261\pm 44\times 10^4$ 、Ht $24.5\pm 3.9\%$ 、Hb $8.1\pm 1.2\text{ g/dl}$ 、MCV $94\pm 5\text{ }\mu^3$ 、血小板数 21.2 ± 10.3 と鉄剤投与により貧血状態のさらなる改善が認められた (図 1)。

2. rEPO の鉄回転に与える影響

rEPO 投与前、16 週後に血漿鉄消失時間 (PIDT1/2)、鉄利用率 (%rcu)、血漿鉄回転 (PIT)、赤血球鉄回転 (RIT) を測定し検討した。

PIDT1/2 は rEPO 投与前 218 ± 62 分、投与後 159 ± 50 分で短縮改善を、%rcu は rEPO 投与前 $81.0\pm 24.8\%$ 、投与後 $100.4\pm 25.0\%$ で増加改善を、PIT は rEPO 投与前 $12.8\pm 9.4\text{ mg/day}$ 投与後 $10.1\pm 6.3\text{ mg/day}$ と減少を認めたが、RIT は rEPO 投与前 $9.1\pm 5.0\text{ mg/day}$ 投与後 $9.3\pm 5.1\text{ mg/day}$ と差は認められなかったが、増加する症例が認められた (図 2)。

図 1 rEPO と鉄剤の効果 (n=17)

図 2 rEPO 投与前後の鉄回転

図 3 rEPO 投与後の Hb 変化率と %rcu 変化率

図 5 rEPO 投与後の Hb 変化量と RIT 変化量

図 4 rEPO 投与後の Hb 変化量と PIT 変化量

図 6 rEPO の赤血球寿命に与える影響

rEPO 投与による貧血改善状態と鉄回転の変化率に関しては、%rcu 変化率と Hb 変化率との間には $r=0.60$ (図 3)，赤血球数変化率との間には $r=0.65$ ，Ht 変化率との間には $r=0.53$ の正相関が認められた。PIDT1/2 の変化率と赤血球，Ht，Hb の各変化率との間には有意の関係が認められなかった。PIT の変化率と赤血球変化率との間には $r=-0.41$ ，Ht 変化量との間には $r=-0.41$ ，Hb 変化量との間には $r=-0.41$ (図 4) の負の相関が認められた。RIT の変化量と赤血球変化量との間には $r=0.36$ ，Ht 変化量との間には $r=0.36$ ，Hb 変化量との間には $r=0.39$ (図 5) の正の相関が認められた。

3. rEPO の赤血球寿命に与える影響

rEPO 投与前と投与 16 週後に赤血球寿命を検討した (図 6)。

rEPO 投与前の赤血球寿命 (T1/2) は 27.1 ± 5.4 日で、投与 16 週後では 25.8 ± 2.8 日で、rEPO 投与前後では差は認められなかった。また rEPO の投与量 1,500U と 3,000U にても差は認められなかった。

rEPO 投与後の赤血球寿命変化量と Hb 変化量との間には $r=-0.42$ (図 7)，赤血球数変化量との間には $r=$

-0.46 (図 8)，Ht 変化量との間には $r=-0.37$ の負の相関が認められた。

4. rEPO の赤血球膜脆弱性に与える影響

rEPO 投与前，投与後 8 週，16 週に赤血球膜脆弱性を測定し，検討した。

HSP は rEPO 投与前 97.8 ± 5.4 mOsm，8 週 97.9 ± 4.8 mOsm，16 週 97.0 ± 4.6 mOsm，HMP は投与前 81.2 ± 5.9 mOsm，8 週 81.2 ± 5.1 mOsm，16 週 81.1 ± 5.1 mOsm，HEP は投与前 64.9 ± 5.4 mOsm，8 週 64.2 ± 5.0 mOsm，16 週 63.6 ± 4.3 mOsm で rEPO 投与にて有意の変化は認められなかった (図 9)。

考察

慢性血液透析症例の貧血の原因の 1 つとしてエリスロポエチンの分泌能低下が考えられているが，その分泌能低下に関しても，生物学的活性エリスロポエチンの低下なのか，相対的なエリスロポエチン欠乏なのか意見の分かれているところである¹⁾。しかし貧血状態に応じたエリスロポエチンの造血刺激が低下していることは事実で

あり、わが国でも最近 rEPO の臨床使用が開始された。

平沢ら²⁾は rEPO の腎性貧血の改善効果が大きいと報告している。しかし慢性血液透析症例に rEPO を投与したときには、造血に対する急激な刺激が加わるわけであ

り、赤血球産生に必要な材料が不足していたり、その環境が整備されていない状況下では正常な赤血球が産生されなかったり、rEPO の効果が十分に発現されない危険がある。そのためには造血環境を整備し、より良い生理的条件下で rEPO を使用することが必要であると考えられる。

Grutzmacher³⁾, Mohini⁴⁾ らは rEPO 投与にて貧血状態は改善し、貯蔵鉄が減少し、鉄欠乏状態となる、Kuhn⁵⁾ は rEPO の無効症例に鉄剤を投与したところ貧血の改善が認められ、rEPO に対する貧血改善効果の低下は鉄欠乏による、Van Wyck⁶⁾ は rEPO 投与時の必要鉄補充量、ノモグラムから治療前のヘモグロビン量を基に算出し、投与することが必要であると報告している。Bommer⁷⁾ は rEPO 投与中は血清鉄とフェリチンは減少を続ける、Verbeelen⁸⁾ は rEPO 投与により体内に蓄積した鉄を除去することができ、Bommer⁹⁾ は rEPO 投与にてフェリチンが低下することはヘモジデロシスを改善させると報告している。

我々の結果でも鉄欠乏状態では rEPO の効果が少なく、赤血球数の増加を認めても MCV の増大が認められていない。そして鉄欠乏状態の rEPO 投与中に鉄剤の補充を施行するとさらなる貧血の改善と MCV の増大が認められた。このことは rEPO 投与中の鉄欠乏状態には鉄の補充が必要であり、慢性血液透析症例においては赤血球を産生するのに必要な鉄が確保されていず、慢性的な鉄欠乏状態にあるとも考えられる。

rEPO の鉄回転に与える影響としては rEPO 投与により、赤血球産生量が急速に増加するため、鉄利用率が増大し、血清鉄の減少により血漿鉄回転は低下する。また赤血球の増加に比例して鉄利用率が増加することが認められた。Adamson¹¹⁾ は rEPO 投与により赤血球が増加

図 7 rEPO 投与後の Hb 変化量と赤血球寿命変化量

図 8 rEPO 投与後の赤血球変化量と赤血球寿命変化量

図 9 rEPO の投与後の赤血球膜脆弱性 (cpc法) の経過

する以前から鉄回転が増加し、赤血球の増加に伴い体内貯蔵鉄は赤血球内へ移行する、Eschbach¹²⁾ は rEPO 投与により鉄利用は 3.6 倍に増加し鉄欠乏状態になると報告している。これらのことから rEPO 投与により鉄利用率は増加し、さらに鉄の需要も増加するため鉄欠乏状態になることがあり、rEPO 投与時には正常な赤血球を産生させるために血清鉄の適正管理が重要であると考えられる。

rEPO の赤血球寿命に与える影響としては Waters¹³⁾ は赤血球寿命は延長した、Schwartz¹⁴⁾ は幼若赤血球が産生されることにより赤血球寿命は 3～4 日延長したと報告している。しかし Zehnder¹⁵⁾、Winearls¹⁶⁾、Eschbach^{17,18)} らは rEPO 投与によっても短縮している赤血球寿命は改善されないと報告している。我々の結果では rEPO 投与により赤血球寿命が延長する症例も短縮する症例も認められ、全体としては有意の変化は認められなかった。しかし赤血球や Hb 量の増加が多い症例ほど赤血球寿命が短縮しており、rEPO 投与により、尿毒症の環境変化に弱い幼若な赤血球が産生される危険が推測された。鈴木¹⁹⁾ も赤血球内酵素を測定し、赤血球日齢依存性酵素の上昇からみて幼若な赤血球が産生されていると報告している。

赤血球寿命に関しては赤血球が存在する末梢血の尿毒症状態に大きく影響されるものと考えられ、rEPO の効果をより高くするために、成熟な赤血球を産生させることと、十分な血液透析を施行して尿毒症状態をより改善させておくことが重要である。

rEPO の赤血球膜脆弱性に与える影響に関しては全体としては有意の変化は認められなかったが、rEPO 投与後 8 週にて HSP と HMP とにおいて赤血球膜脆弱性が低下する症例が認められた。このことは rEPO により幼若な弱い赤血球が産生された結果とも推測された。

結論

慢性血液透析症例の貧血に対し rEPO を投与して赤血球機能に与える影響を検討した。

rEPO 投与にて貧血状態が改善安定した症例に鉄剤を投与したところ、さらなる貧血の改善が認められた。

rEPO 投与により鉄利用率が改善し、鉄需要量が増加した。rEPO 投与した時鉄欠乏状態では小球形低色素性赤血球が産生される危険が推測された。

rEPO 投与により赤血球寿命には有意の変化は認められなかったが、貧血改善程度が大きな症例ほど赤血球寿命の短縮が認められた。rEPO 投与により赤血球膜脆弱性には変化は認められなかった。

rEPO 投与により幼若な未熟赤血球が産生される危険が推測された。

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) 越川昭三, 大野恭子: 腎性貧血の成因. 臨床透析 5: 777-796, 1989
- 2) 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, 千葉栄市, 高橋 寿, 金田 浩, 前多隆吉, 内田信一, 山形 陽, 浅野 泰, 武藤重明, 奥田健二, 板倉行宏, 嶋田俊恒, 中澤了一, 栗原 怜, 小出 輝, 窪田 実, 黒川 清, 星野正信, 猿田享男, 鈴木洋通, 小路 良, 杉野信博, 波多野道信, 窪田研二, 佐藤孝子, 石田尚志, 大和田 滋, 越川昭三, 高橋 健, 丸茂文昭, 鎌田貢壽, 坂本信夫, 渡辺有三, 山崎親雄, 澤西謙次, 小野利彦, 折田義正, 北岡利雄, 岡村克章, 横川朋子, 井上 隆, 日野雅之, 前川正信, 田中 寛, 飯田喜俊, 赤垣洋二, 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, 小川暢也: 腎性貧血患者に対する recombinant human erythropoietin (EPO) の臨床的研究—二重盲検法による用量比較試験—。腎と透析 27: 157-177, 1989
- 3) Grutzmacher P, Bergmann M, Weich T, Nattermann U, Reimers E, Pollok M: Beneficial and adverse effects of correction of anemia by recombinant human erythropoietin in patients on maintenance haemodialysis. Contrib Nephrol 66: 104-113, 1988
- 4) Mohini R: Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. Semin Nephrol 9 (Suppl): 16-21, 1989
- 5) Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Grutzmacher P, Gruner J, Pfaffl W, Baldamus CA, Scigalla P: Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. Contrib Nephrol 66: 94-103, 1988
- 6) Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J, Kirilin LF, Katz MA, Ogden DA: Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. Kidney Int 35: 712-716, 1989
- 7) Bommer J, Alexion C, Muller-Buhl U, Eifert J, Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients—Dose determination and clinical experience. Nephrol Dial Transplant 2: 238-242, 1987

- 8) Verbeeln D, Haudlustaine D, Stennesael J : Treatment of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *Neth J Med* 33 : 60-67, 1988
- 9) Bommer J, Huber W, Tewes G, Ritz E, VonWedel S, Kuppers S, Weinreich T, Bommer G : Treatment of polytransfused hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 66 : 131-138, 1988
- 10) 千葉栄市, 野呂文江, 大庭志摩子, 畠山義典, 安藤学, 菅原剛太郎 : 慢性血液透析症例における recombinant human erythropoietin の臨床効果. *腎と透析* 26 : 765-773, 1989
- 11) Adamson JW, Egrie JC, Browne JK, Downing MR, Eschbach W : The use of recombinant human erythropoietin (EPO) to correct the anemia of end-stage renal disease : A progress report. *Behring Inst Mitt* 83 : 188-192, 1988
- 12) Eschbach JW, Egrie JD, Downing MR, Brown JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 13) Waters W, Wellner V, Baldamus CA, Bramsiepe P, Schicha H : Effect of erythropoietin on iron kinetics in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 66 : 154-164, 1988
- 14) Schwartz AB : Erythropoietin for the anemia of chronic renal failure. *Am Fam Physician* 37 : 211-215, 1988
- 15) Zehnder C, Blumberg A : Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 31 : 55-59, 1989
- 16) Winearls CG : Treatment of anemia in haemodialysis patients with recombinant erythropoietin. *Nephron* 51 (Suppl) : 26-28, 1989
- 17) Eschbach JW : The anemia of chronic renal failure : Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35 : 134-148, 1989
- 18) Eschbach JW, Adamson JW : Recombinant human erythropoietin : Implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11 : 203-209, 1988
- 19) 鈴木好夫, 小椋陽介 : EPO の体内生化学的作用. *臨床透析* 5 : 843-850, 1989