CAPD 患者の貧血治療におけるエリスロポエチン (EPO) 皮下投与に関する検討

横田 真二 増井 則昭 入江 啓 熊野 和雄
酒井 糾
北里大学泌尿器科 (腎センター)

key words : 腎性貧血, エリスロポエチン, 皮下注射, pharmacokinetics, CAPD

〈要旨〉

CAPD 患者への EPO 投与法は、在宅医療の典型である CAPD の利点を十分活かす意味でも、自己投与のできる皮下注射 (SC) が最適投与経路と考えられる。EPO の SC 後の pharmacokinetics およびその臨床成績と安全性について検討した。

15 名の CAPD 患者 (男性 11 名, 女性 4 名, 平均年齢 31.6 歳) を対象とした。うち 8 名は IV から SC に変更した症例である。EPO 投与は、患者自身で大腿部に SC できるよう教育した。投与量は週 1 回 120 U/kg BW (体重) で開始し、希望 Ht 値 (30~35%) が得られるよう調整した。全例 6 か月以上の経過観察を行った。なお血清 EPO 濃度は RIA 法で測定した。抗 EPO 抗体の出現の有無もチェックした。EPO は SC (120 U/kg BW) 後 13.7 時間でピーク ($C_{max}=209$ mU/ml) に達した後、 $k_{el}=0.029/h$ (血中半減期約 23 時間) で減少した。EPO 週 1 回の SC 自己投与による貧血改善効果は全例に認められた。副作用として、2 名で高血圧増悪のため降圧剤の増量を要した。他に皮膚掻痒感の出現した例が 1 名あったが、SC EPO 投与を中止した症例はなかった。13 名で経口的あるいは IV による鉄剤補充が必要であった。自己注射手技に由来するトラブルは認めなかった。6 か月後も、全例抗 EPO 抗体の出現はなかった。SC EPO 投与法は、CAPD 患者の貧血改善に有効であり、その安全性にも特に問題は認めなかった。腎性貧血改善は、EPO の IV でも SC でも得られるが、積極的社会復帰の実現を目指す CAPD 患者においては、EPO の自己皮下注射が望ましい投与法であると考ええる。

Once-a-week self-administered subcutaneous (SC) erythropoietin (EPO) : the optimal route of EPO administration for CAPD patients

Shinji Yokota, Noriaki Masui, Akira Irie, Kazuo Kumano, Tadasu Sakai
Department of Urology, Kitasato University Hospital (Kidney Center)

Intravenous (IV) administration of EPO twice or thrice weekly has been effective in correcting anemia in ESRD (end-stage renal disease) patients on HD. Poor compliance, however, has resulted in failure to receive frequent IV injections of EPO among patients on CAPD. Thus, an alternative route and schedule, once-a-week SC EPO administration, was investigated with respect to pharmacokinetics and clinical effects.

The pharmacokinetics of SC EPO injection (120 U/kg BW) in 7 CAPD patients revealed a gradual increase and decay ($k_{el}=0.029/h$) in serum concentrations with a peak level ($C_{max}=209$ mU/ml) 13.7 h following SC administration. The bioavailability of EPO given subcutaneously was only 23.4% on the basis of calculations.

Based on the pharmacokinetic results, a once-week SC EPO (120 U/kg BW) protocol was used to treat 15 patients (11 males and 4 females) whose mean age was 31.6 years. A 120 U/kg BW dose of EPO was administered once a week by SC self injection into the thigh. The dose was subsequently adjusted so that the hematocrit (Ht) was maintained between 30~35%. All of the patients exhibited steady improvement in their renal

anemia during 6 months follow-up. Most of the patients experienced improvements in their subjective symptoms and physical performance. They felt better, and they had fewer palpitations, better appetite, less fatigue and felt more self-assured.

No major side effects were noted, nor was there any local induration or problems associated with SC EPO self injection. None of these patients have yet produced anti-EPO antibodies. Two patients required a somewhat higher dose of antihypertensive medication to maintain an appropriate blood pressure level and one patient suffered pruritus following the injection. Thirteen out of 15 patients received an oral iron supplement at some time during the follow-up period.

We believe that SC EPO self-injection is the ideal way to administer EPO to CAPD patients.

緒言

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin) が臨床の現場で利用できるようになり、維持血液透析 (HD) 患者の腎性貧血治療が革命的に確実なものとなってきた¹⁾。エリスロポエチン (EPO) の投与法は、各 HD 終了時に毎回 (通常週 2～3 回) 静脈注射 (IV) にて 1,500～6,000 単位投与することによってヘマトクリット値 (Ht) を 30% 程度に維持することが実際的であるし、有用なことが、すでにわかっている^{2,3)}。

ところで、維持透析として持続性自己管理腹膜透析 (CAPD) を施行している患者における腎性貧血の治療にも EPO が有効であることが報告されているが^{4,5)}、その投与経路について、何が最適であるかの検討は十分にはされていない。HD 患者であれば、週 2～3 回は HD 治療のために必ず通院しなければならない。したがって、各 HD 後に IV すれば好都合である。しかし、CAPD 患者では、週に何度か来院させて IV という経路で EPO を投与するのは社会復帰を妨げることになる。また、CAPD の持つ自己管理透析の良い面が、頻回の来院のため大いに減じられてしまう。

CAPD 患者への EPO 投与経路は、在宅医療の典型である CAPD の利点を十分活かす意味でも、自己投与のできる皮下注射 (SC) が最適投与経路であると思える。今回、我々は EPO の SC 後の pharmacokinetics およびその臨床成績と安全性について検討した。

対象と方法

1 年以上 CAPD を継続している患者で、informed consent の得られた 15 名の患者 (平均年齢：31.6 歳、17～53 歳) 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 11 名、低形成腎 2 名、両側腎摘術後 (両側腎癌のため) 1 名、原因不明 1 名である。そのうち、8 名 (男性 7、女性 1) は EPO の投与を IV から SC に変更した症例であり、他の 7 名 (男性 4、女性 3) では、最初から EPO の投与を SC で開始した。

初めて EPO を使う患者 7 名において、EPO (120 U/

kg BW) 皮下投与後の pharmacokinetics を知るため経時的に血清中の EPO 濃度を測定した。また排液中への EPO の移行を調べた。EPO 濃度は RIA 法 (中外キット使用) で測定した。

臨床成績を見るための SC EPO 投与スケジュールは、週 1 回 (100～120 U/kg BW) の自己皮下注射で始め、目標 Ht 値 (30～35%) に維持されるよう調整し (週 1 回 50～250 U/kg BW)、6 か月以上経過観察した。自己皮下注射の患者指導は、糖尿病患者へのインスリン自己皮下注射指導の要領に沿って、外来通院時、主として看護婦が行った。EPO 製剤は EPOCH (中外製薬) を用い、1.0 ml の生食で溶解して使用した。注射針は 27 G のものを用いた。ただし、注射部位は、施行し易さと安全性を考慮して大腿部を選んだ (図 1)。

各患者は 4 週間毎に外来でルーチンの血液生化学的検査を施行しながら経過観察した。データは原則として、mean±SD または mean±SE で示した。

結果

1. EPO 皮下注後の pharmacokinetics について (図 2)

7 名の CAPD 患者を対象とした、EPO 皮下注射後 (120 U/kg BW) の single-dose pharmacokinetics の結果は図 2 に示してある。SC 後の血清 EPO 濃度はゆっくりと上昇し、13.7 時間後 (t_{max}) に peak concentration (C_{max}) は 209.0 mU/ml に達した。その後血清 EPO 濃度は $k_{el}=0.029/h$ で減少し、半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 23.2 時間、そして、5 日目の血清 EPO 濃度はまだ投与前値より有意 ($p<0.01$) に上昇していたが、144 時間 (6 日) 後には投与前値に復した。AUC (area under the curve, 血清中濃度時間曲線下面積) は 10,541 mU/ml/h であった。

また、EPO 皮下投与 48 時間後までの PD 排液中の EPO 濃度の測定を試みたが、10 倍に濃縮して測定しても、測定感度以下という結果であった。SC 後、EPO の PD 排液への移行はあっても極めて少量と推測された。

Preliminary study における CAPD 患者 3 名での EPO IV 後 (120 U/kg BW) の薬動学的パラメータの

図 1 The patient is injecting EPO subcutaneously in her left thigh without difficulties

図 2 Serum EPO profile after SC EPO (120 U/kg BW) administration (mean $\pm$ SE)

mean は、 C_{max} が 20 分後で 4,150 mU/ml, $t_{1/2\beta}$ = 10.5 h, そして、AUC が 45,047 mU/ml/h であった。SC 後の bioavailability を算出すると 23.4% となった。

2. EPO 週 1 回自己皮下投与の臨床効果について

図 3 に初めから EPO を SC で使用した 7 例での貧血改善効果を示した。投与前 Ht 値 $20.7 \pm 1.3\%$ (mean $\pm$ SD) からゆっくりと 6 か月後 $31.0 \pm 1.5\%$ に改善している。また、極端に血清フェリチン値の高い 1 症例（フェリチン値が 2,034 ng/ml で、頻回の輸血歴があった）を除いた 6 例での血清フェリチン値の推移を図 3 の破線で示した。1 か月後には有意に減少している ($p < 0.05$)。早い症例で 1 か月後から、遅い症例でも 6 か月以内に 6 例全例で経口鉄剤補充が必要であった。

表 1 は EPO の IV 投与（6～12 か月間）から SC 投与（6 か月間）に切り替えた 8 症例での貧血改善効果を示したものである。SC に替える前から 7 例ですでに経口鉄剤補充が始められていた。そのうち 2 例では一時的に鉄剤の静脈内投与が必要であった。IV EPO, SC EPO どちらの投与経路でも十分な効果が得られた。

1 週に 1 度の SC EPO では、週 1 回 IV 投与をしてい

図 3 The clinical effects of weekly SC EPO self administration (mean $\pm$ SD)

表 1 The clinical effects of weekly SC EPO self administration following IV EPO therapy (mean $\pm$ SD, n=8)

	Before treatment	IV EPO (100~300 U/kg BW)	SC EPO (100~300 U/kg BW)
Hemoglobin (g/dl)	6.3 ± 1.2	9.4 ± 1.9	10.1 ± 1.7
Hematocrit (%)	19.1 ± 2.5	29.1 ± 5.1	31.0 ± 5.2

た時に比べて、臨床明らかなに投与量を減量、節約できた症例は認められなかったが、少なくとも同程度の効果が認められた。具体的な症例で IV 投与から SC 投与に切り替えたときの臨床効果について示す。

症例 1（図 4）：IV EPO 週 1 回 6,000 U で有効であった例に、同量を週 1 回の SC で投与したが、ほぼ同程度の貧血改善効果が認められた。

症例 2（図 5）：IV EPO 週 2 回各 6,000 U ずつの投与で有効であった例に、週 1 回 6,000 U を SC で投与したが、十分な効果が持続できなかった。SC EPO 6,000 U 週 2 回の投与で再び良好な反応を得ている。

症例 3（図 6）：この症例は、compliance が悪く、週 1 回の IV EPO を定期的に受けなかった症例である。EPO 自己皮下注射指導を開始してから、compliance が良くなり、確実に EPO 投与がなされるようになり良好な反応が持続する結果となった。

3. 自覚症状の改善について（表 2）

自覚症状については、SC で初めて EPO 投与を開始した 7 例で、健康感、食欲、労作時の動悸と息切れ、易疲労感の 4 項目についてアンケート調査を毎月行った。表 2 は 6 か月後の自覚症状の改善状況であるが、概して Ht 値が 25～30% に達した段階（だいたい 2 か月前後）で各症例で顕著な自覚症状の改善を示した。

図 4 Case 1. 28 year-old male, BW=57 kg

図 6 Case 3. 21 year-old female, BW=47 kg

図 5 Case 2. 40 year-old male, BW=60 kg

表 2 Improvements of subjective symptoms

More health satisfaction	6/7=86%
More appetite	6/7=86%
Less palpitation during exercise	7/7=100%
Less fatigue	5/7=71%

使用した 7 例で検討してみた。血清 EPO 濃度は、初回投与前値で 17.0 ± 2.5 (SE), 10 回投与後 7 日目で 19.5 ± 5.7 (SE) であった。両値の間に有意差は認められず、連続投与による EPO の蓄積性はないものと判定された。

考察

CAPD 患者における EPO 投与経路としては、経静脈投与 (IV), 皮下投与 (SC), 経腹膜の投与 (IP) の 3 通りが実践的可能性として考えられる。IV のためには頻回 (少なくとも週 1 回以上) の医療機関への通院が必要である不便さがあり、このことは在宅医療のモデルでもある CAPD の良さを損なうことにもなりかねない。IP の場合、その非常に低い bioavailability のため⁶⁾ 経済効率が悪すぎる。また、透析液バッグ中に EPO を注入するという余分な行為で腹膜炎合併の可能性が少しでも増加するのではないかと懸念から、我々は IP を現段階では適正な EPO 投与経路として考えていない。一方、Frenken ら⁷⁾ は、IP EPO 投与の有用性を強調している。

CAPD 患者における EPO の皮下注射 (SC) 後の pharmacokinetics のパラメータを見ると、IV 投与に比べて大きく異なっていることがわかる。SC 投与後血清 EPO 濃度はゆるやかに上昇し、 t_{max} も約 14 時間後であり吸収が遅いことが示されている。 C_{max} を見ると SC では IV の 1/20 程度にしかならず、AUC が IV の 1/4 程度であることから血中への吸収が SC では低く、

4. 副作用について

EPO の SC を中止しなければならないような大きな副作用はなかった。

長期にわたる自己皮下注射手技に由来する注射部位の硬結や感染等の合併症は 1 例も観察されなかった。皮下注射手技によると思われる皮下の紫斑を見た症例もあったが、臨床上的問題のないものであった。2 例 (2/15=13.3%) で高血圧増悪のため降圧剤の増量を要した (逆に降圧剤の減量ができた症例が 1 名いた)。他に皮膚掻痒感の出現した例が 1 名あった。

5. 鉄剤補充について

15 名中 13 名で、良好な EPO の効果を持続させるために、経口的あるいは IV による鉄剤補充が必要であった。

6. 抗 EPO 抗体産生、その他について

SC 開始後あるいは IV から SC へのスイッチ後 6 か月経っても、全例抗 EPO 抗体の出現はなかった。また、連続投与後の蓄積性については、初めて SC で EPO を

bioavailability を求めると 24%位にしかならない。以上のような薬動学的データから見ると、SC EPO 投与法は IV EPO 投与法に比べてより効果が低いと思われるかもしれないが、実際の臨床成績ではどちらも同程度の効果が得られた（表 2）。また、SC の方が IV よりも少量（50～60%）で同じ効果があるという報告もある⁸⁾。SC 後の血清 EPO 濃度の変化が IV に比べ、より生理的なものであり、比較的高い濃度が長時間持続することが赤血球産生のよりよい刺激となっていると思われる。不足したホルモンを補うという観点から見ても、より生理的な形で EPO を補充できる SC 投与の妥当性が支持される。

鉄剤補給については、EPO を使用し続けていく限り遅かれ早かれ必要になると思われる。経口投与（Fe として 100～200 mg/day 程度）が原則的には採用されるべきであるが、経口投与で不十分あるいは消化器症状が強い症例では、月 1 回外来診察時に Fe として 80～120 mg 程度の IV による鉄剤補給を行って成功している。経口投与だけでは必ずしも EPO 使用時の鉄需要を満たすものではなく⁹⁾、鉄注射剤過敏症がなければ、定期的鉄剤補充は IV による投与が確実に有効な方法であろう¹⁰⁾。

副作用として高血圧あるいは高血圧の増悪が報告されており^{11,12)}、今回の検討でも 15 名中 2 名（約 13%）で明らかな高血圧の増悪を認めたが、降圧剤の増量で対処できている。しかし、貧血改善後むしろ降圧剤を減量できた 1 例もある。この例では自己皮下注射の指導開始後、貧血が改善するにつれて compliance が良くなり、食生活も改善され塩分制限も遵守され始めたことが幸しいものと見ている。高血圧合併の病態生理については、Ht 値上昇による全血粘度の増加および末梢組織の oxygenation 改善のため、末梢血管抵抗が高くなるためという仮説も出されているが¹³⁾、まだ不明な点が多い¹⁴⁾。

IV から SC に切り替えるときは、週 1 回の SC 投与として、IV での週当りの投与量と同等量（100～120 U/kg BW 程度）で再開すれば Ht 値に著変を生ずることなく経過観察できるようである。個々の症例の反応によってそれぞれ維持投与量を見つけて行くことが重要である。外来通院の頻度も月 1 回で十分対処していける。

自己皮下注射の患者指導については、SC 開始から毎週 1 回来院してもらい、具体的な手技を生食を使って実践練習させた。3 週目にはほとんどの症例が問題なく自分で皮下注射できるようになった。この指導は主として看護婦が行った。我々の施設では、CAPD 患者はヘパリンや抗生剤の透析液バッグ内投与について教育を受けており、清潔操作や注射器の扱い等に慣れていたことが SC に対する受け入れの良かった一つの理由であろう。患者が SC に十分慣れてくれば、週 2 回の自己 SC も容

図 7 The difference between once-a-week and twice-a-week SC EPO administration

易に受け入れてもらえるようになる。1 週当りの EPO 総投与量を変えずに 2 分割投与することでより有効な貧血改善が得られる可能性があり、その 1 例を図 7 に示す。また、同じ臨床効果を得たい場合にも、週 2 回の SC の方が週 1 回の SC よりも週当りの投与量を節約できる可能性がある。インスリンのように毎日投与すれば、より大きな節約効果を期待できるが⁸⁾、実際に自己管理していく患者サイドとしては、SC の良さを十分理解しているにもかかわらず、15 例全例が、毎日注射するのは避けたいという意見である。現在のところ、週 1 回ないし 2 回の自己皮下注射による EPO 投与法が CAPD 患者には妥当であると考えている。

我々の施設では、通常の治療目標は Ht 値で 30% を維持することであり、特に活動的な日常生活を送ろうとしている患者では、Ht 値で 35% を維持目標値としている。しかし本来、治療目標の設定は個々の患者の状態に応じて異なるのが自然であり、老若男女、ADL (activity of daily life) 等を考慮せずに一律の目標設定を決めるというのは妥当ではないといえる。Ht 値 25～40% の幅で、個々の症例ごとに目標を設定して行く必要がある。これからは、EPO 投与のさじ加減が重要になってくると思われる。

我々は、SC EPO 投与法が CAPD 患者における腎性貧血改善に有効であり、安全な投与経路であると評価する。CAPD 患者への EPO 投与法は、在宅医療のモデルの一つである CAPD の利点を十分活かす意味でも、自己投与のできる皮下注射が現在のところ最適投与経路と考えられる。

結論

1. SC 投与後の EPO (120 U/kg BW) の pharmacokinetics の結果：13.7 時間後に $C_{max} = 209 \text{ mU/ml}$ に達し、 $k_{el} = 0.029/\text{h}$ で血中から消失していった。SC による

bioavailability は 23.4%と算出された。

2. 1週間に1度のEPO皮下注射では、週1回のIVに比べて、投与量の減量節約効果は認められなかったが、少なくとも同程度以上の臨床効果があると考えられる。

3. 大きな副作用は見られなかったが、1名(1/15=7%)に皮膚掻痒感を認め、2名(2/15=13%)で降圧剤の増量を必要とした。また、抗EPO抗体を検出した患者は皆無であった。

4. 十分なEPOの効果を持続させるために、13名(13/15=87%)で経口鉄剤補充が必要となり、うち2名では一時的にIVによる鉄補充が必要であった。

5. 週1回のEPO自己皮下注射はCAPD患者における腎性貧血の改善に有用であり、患者のcomplianceやquality of lifeを向上させるのに役立つ。CAPD患者へのEPO投与法は、自己皮下注射(SC)による方法が最適であると思われる。

本稿の要旨は第35回日本透析療法学会で発表した。

文献

- 1) Winearls C, Oliver D, Pippard M, Reid C, Downing M, Cotes P : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* ii : 1175-1178, 1986
- 2) Eshbach J, Egrie J, Downing M, Browne J, Adamson J : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 3) 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
- 4) 前田貞亮, 瀬在義則, 高久史麿, 三村信英, 清水直容, 宮崎 保, 片岡是充, 山本 実, 三浦 亮, 浦部晶夫, 黒川 清, 秋山暢夫, 大坪 修, 丸茂文昭, 鈴木好夫, 太田和夫, 久保和雄, 溝口秀昭, 川口良人, 越川昭三, 秋沢忠男, 柴田 昭, 荒川正昭, 斎藤英彦, 柴田昌雄, 内野治人, 澤西謙次, 前川正信, 森井浩世, 永井清保, 木村郁郎, 千葉省三, 仁保喜之, 藤見 惺, 大沢 炯：リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン (KRN 5702) の透析患者の腎性貧血に対する臨床的有用性の検討。腎と透析 26 : 1115-1136, 1989
- 5) Stevens JM, Strong CA, Oliver DO, Winearls CG, Cotes PM : Subcutaneous erythropoietin and peritoneal dialysis. *Lancet* i : 1388-1389, 1989
- 6) Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA, Williams JD : Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* i : 425-427, 1989
- 7) Frenken L, Coppens P, Tiggeler R, Koene R : Intraperitoneal erythropoietin. *Lancet* ii : 1495, 1988
- 8) Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T : Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* ii : 406, 1988
- 9) Van Wyck K, Stivelman J, Ruiz J, Kirilin L, Katz M, Ogden D : Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis associated anemia. *Kidney Int* 35 : 712-716, 1989
- 10) Macdougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD : Poor response to treatment of renal anaemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 299 : 157-158, 1989
- 11) Casati S, Pasettin P, Campise M, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Ponticelli C : Benefits and risks of protracted treatment with recombinant human erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* ii : 1017-1020, 1987
- 12) Samtleben W, Baladamas C, Bommer J, Fassbinder W, Nonnast-Daniel B, Gurland H : Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol* 66 : 114-122, 1988
- 13) Williams B, Edmunds ME, Thompson J, Burton P, Feehally J, Walls J : Does increasing haemoglobin concentration and hematocrit have a pressor effect in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 4 : 787-791, 1989