原 著

網赤血球数を指標としたエリスロポエチン投与後の貧血改善の予測

大 橋 篤 櫻 井 尚 野 村 昌 代 北 真由美
 秋 山 泰 一 加 藤 政 雄 秋 山 秀 彦 中 上 寧
 柳 井 利 之* 小 島 邦 義* 鹿 野 昌 彦* 水 野 雅 夫*
 川 島 司 郎*
 藤田保健衛生大学腎センター 同腎内科*

key words : EPO, RBC, reticulocyte, anemia

〈要旨〉

エリスロポエチン (EPO) 投与による貧血の改善が、投与前後の網赤血球 (RET) 率と赤血球 (RBC) 数の変動より予測可能かどうか検討した。

対象は、血液透析 (HD) 歴が2年以上の安定期 HD 患者 10 人と、導入期 HD 患者 8 人とした。

まず、EPO 投与前後の RBC 数、RET 率を経時的に測定した著者の成績とこれまでの諸報告に基づきシュミレーションカーブを作成し、EPO 投与 4 週以降 14 週までの期間の RBC の増加を予測する式を作成した。

この予測式に安定期 HD 患者 6 例の EPO 投与後 4 週および 8 週目の RET 数と RBC 数を当てはめ、8 週および 12 週先の RBC 数を予測したところ、実測 RBC 数と近似した結果が得られ、予測は可能と思われた。さらに、この予測式により導入期 HD 患者の EPO 投与後の RBC 数を算出し、実測値と比較したが、実測値がやや高値を示した。また、EPO 投与後 5 週間の平均 RBC 増加数は、導入期 HD 患者で 82 万個、安定期 HD 患者では 46 万個であり、導入期の RBC 増加は、安定期の約 1.8 倍であった。

Using reticulocyte counts to predict increased RBC counts in HD patients after erythropoietin administration

Atsushi Ohashi, Hisashi Sakurai, Masayo Nomura, Mayumi Kita, Yasukazu Akiyama, Masao Kato, Hidehiko Akiyama, Yasushi Nakagami, Toshiyuki Yanai*, Kuniyoshi Kojima*, Masahiko Shikano*, Masao Mizuno*, Shiro Kawashima*

Kidney Center and Department of Nephrology*, Fujita Health University

We assessed whether increased RBC counts in patients with renal anemia, in response to erythropoietin (EPO) therapy, can be predicted on the basis in reticulocyte (RET) counts before and after the treatment.

The subjects consisted of 10 stable hemodialysis (HD) patients who had been on HD for 2 years or more and 8 patients who were in the initial stage of HD.

We devised a simulation curve of RBC counts based on the results of serial RBC counts and RET counts before and after EPO administration and various published reports, and derived a formula for predicting increases in RET counts 2 weeks later, i.e. during the period from 4 to 14 weeks after EPO administration.

When we applied the RET and RBC counts at 4 weeks after EPO administration to this prediction formula in six of the stable HD patients and compared predicted values with the actual values at 8 weeks, they proved to be very similar, suggesting that it was possible to make the predictions.

When the actual values for RBC counts and RET counts were compared with the predicted values in the initial stage HD patients, the actual values were somewhat higher than the predicted values.

The average increase in the RBC count 5 weeks after EPO administration was 460,000 in the stable and

820,000 in the initial stage HD patients. The latter value was approximately 1.8 times higher than that of the stable HD patients.

緒言

腎不全患者の貧血は EPO の登場によって飛躍的に改善され、大部分の患者では貧血によるさまざまな問題は解決されつつある。

腎不全透析患者の EPO による貧血の改善をどのレベルに設定すべきであるかは長期的な予後への影響からは未だ一定の見解が得られていない。性、年齢、合併症の有無などによってヘマトクリット値をどの程度に維持すべきか異なると考えられる^{1,2)}。

他方、EPO の投与に対する反応性は対象によって著しく異なり、性、年齢、腎不全の原疾患、栄養状態、残存腎機能、骨髓の反応性、合併症の有無によって強い影響を受ける。例えば、導入期の患者で EPO 産生能力が残存している場合には、少量、短期の治療にも非常によく反応する。症例によっては貧血が過度に改善され、頭痛を訴えたり、高血圧をきたし、シャントトラブルの原因となることもある¹⁾。また、薬剤の過剰使用は経済的にも問題がある。こうしたことから、過剰な貧血の改善を予防するためには、EPO の造血効果を的確に予測できることが望ましい。我々は EPO 投与による RBC の増加を予め EPO 投与前後の RET 率と RBC 数の変動より予測可能かどうか検討した。

対象と方法

血液透析歴が2年以上で、EPO 開始前2か月以内に輸血歴がなく、体重増加が2 kg 以内で、ヘマトクリット値20%前後の安定期 HD 患者10人と、導入期 HD 患者8人を対象とし、RET 率と RBC 数を、EPO 投与2週前より各週毎に測定した。投与量は、3,000 単位を週3回で始め、目標のヘマトクリット値を30% (目標 RBC 数を350 万/ μ l) に設定した。

RBC 数の測定にはテクニコン社 H * 1、RET 率にはコールター社、EPICS にて RBC を3万個カウントさせた。また、RET 数は、RBC 数に RET 率を乗じた値とした (表1)。

結果

EPO 投与前と投与後の RBC 数、RET 率、RET 数を経時的に実測した成績と、これまでの諸家の同様の報告¹⁾に基づいてシュミレーションカーブを作成した (図1)。

ここでは RBC 寿命を約90日³⁾、流血中の RET が成熟 RBC となるのを2日³⁾と設定した。この場合、EPO 投与前の RBC 数が200万個、RET 数が3万個で安定していると仮定すると、RBC は1日当たりそれぞれ1.5万個

表 1 EPO 投与前の患者背景

	安定期 HD 患者	導入期 HD 患者
例 数 (人)	10	8
HD 歴 (年)	6.2 $\pm$ 3.8	0
年 齢 (歳)	61.1 $\pm$ 10.8	50.8 $\pm$ 10.2
性 別 男、女 (人)	男3、女7	男4、女4
体 重 (kg)	44.0 $\pm$ 5.0	50.2 $\pm$ 10.5
体重増加 (kg)	2.0 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 1.0
赤血球数 ($\times 10^4/\mu$ l)	212.0 $\pm$ 10.3	236.5 $\pm$ 19.4
網赤血球率 (%)	12.6 $\pm$ 2.5	29.4 $\pm$ 9.0
網赤血球数 ($\times 10^4/\mu$ l)	2.9 $\pm$ 0.6	7.4 $\pm$ 2.0
ヘマトクリット値 (%)	19.1 $\pm$ 0.9	20.0 $\pm$ 0.8

図 1 赤血球数と網赤血球数および網赤血球率の変動シュミレーション

ずつ生産と消失を繰り返す、バランスを保っていることになる。

この条件下で EPO の投与により1日当たり RBC が1万個増産されると、併せて生産される RBC は2.5万個となる。従って、RBC の寿命が保たれる90日間に限ってみると、1日1.5万個の消失が続けば、差し引き1日当たり1万個増加し、100日間では100万個の RBC が増加することとなる。

図1で示したように RET 率は EPO 投与後1～2週で急激に上昇するが、それ以降は次第に減少する。一方、REC 数は2～4週からはほぼ一定レベルで推移する。

前述のシュミレーションカーブに基づいて、EPO 投与4週以降14週までの期間における RBC の増加を予測する式を作成すると次のようになる。

EPO 投与前の RET 数を K、投与後4週目の RET 数を X、RBC 数を Y とすると、投与後 X' 日目の予測 RBC 数 Y' は

$$Y' = Y + (X - K) \times (X' \text{ 日数}) \div 2 \text{ となる (図2)}.$$

表2は、EPO を3,000単位、週3回投与時における

RBC 数と RET 率を測定し、投与後 4 週毎の RET 数と RBC 数を予測式に代入し、その 4 週後の予測値を求め、実測値と比較したものである。

6 症例における EPO 投与前の RET 数は、平均 2.8 ± 0.4 (m±SD) 万/ μ l であり、EPO 投与後 4 週目の RET 数は、 6.6 ± 1.4 万/ μ l、EPO 投与後 8 週では 6.6 ± 1.2

図 2 EPO 投与後 X' 日目の赤血球数の予測式

万/ μ l、さらに投与後 12 週でも 5.9 ± 1.2 万/ μ l と投与前の約 2 倍に増加し、持続した。

図 3 の実線は、表 2 で示した 6 症例における EPO 投与前後の RBC 数の変動を示し、投与 8 週以後の点線は、投与後 4 週と 8 週および 12 週の RBC 数と RET 数を予測式に代入し算出した 8 週後と 12 週後および 16 週後の予測 RBC 数の変化を示す。RBC 数は EPO の投与により、投与開始時平均 207 万/ μ l より投与後 4 週で 236 万/ μ l に増加した。そして、投与後 8 週の RBC 数を算出したところ予測 RBC 数は 288 ± 19 (m±SD) 万/ μ l で、実

図 3 EPO9,000U/週投与後の予測 RBC 数と実測 RBC 数の比較

表 2 各症例の EPO9,000U/週投与前後の RBC 数、RET 率の変化および予測 RBC 数との比較

		投与 4 週前	投与開始	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 16 週後
症例 1	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	185	181	216	(予測) 実測 (256) 253	(予測) 実測 (289) 284	(予測) 実測 (315) 303
	RET 率 (%)	17	18	31	23	19	17
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	3.1	3.3	6.7	5.8	5.4	5.2
43 歳 F							
症例 2	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	228	206	254	(304) 283	(319) 309	(330) 337
	RET 率 (%)	11	12	24	18	13	12
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	2.5	2.5	6.1	5.1	4.0	4.0
59 歳 F							
症例 3	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	211	210	225	(284) 272	(335) 325	(363) 361
	RET 率 (%)	10	12	29	25	18	11
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	2.1	2.5	6.5	6.8	5.9	4.0
57 歳 F							
症例 4	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	222	218	230	(280) 257	(310) 327	(377) 389
	RET 率 (%)	13	11	27	25	19	13
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	2.9	2.4	6.2	6.4	6.2	5.1
58 歳 F							
症例 5	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	216	198	220	(307) 294	(371) 284	(450) 345
	RET 率 (%)	14	15	42	29	20	11
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	3.0	3.0	9.2	8.5	7.7	3.8
67 歳 F							
症例 6	RBC 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	204	229	270	(297) 315	(372) 327	(370) 350
	RET 率 (%)	15	14	19	23	19	18
	RET 数 ($\times 10^4/\mu$ l)	3.1	3.2	5.1	7.2	6.2	6.3
69 歳 M							
平均 (m±SD)

図4 EPO9,000U/週投与後の導入期 HD 患者と安定期 HD 患者の網赤血球率と網赤血球数の変化

測値は 279 ± 23 万/ μ l、また、投与後 12 週での予測 RBC 数は 333 ± 34 万/ μ l で、実測値は 326 ± 34 万/ μ l であり、8 週および 12 週目の予測 RBC 数と実測 RBC 数はほぼ一致した。

さらに、投与後 12 週の時点で 16 週後の RBC 数を予測し、目標 RBC 数の 350 万/ μ l を越えそうな症例 3, 4 では投与量を 1,500 単位、週 2 回に減量し、症例 5 では、EPO の投与を中止した。この結果、投与 16 週後の予測 RBC 数 367 ± 43 万/ μ l に対し、実測 RBC 数は 348 ± 26 万/ μ l で目標 RBC 数の 350 万/ μ l とほぼ一致した。

図 4 は、導入期 HD 患者と安定期 HD 患者の EPO 投与後の RET 率と RET 数の変化である。安定期 HD 患者では表 2 とほぼ同様の変動を示したが、導入期 HD 患者では、EPO 投与前の RET 率は、平均 30 プロミレで、安定期 HD 患者の平均 13 プロミレに比べ著しく高値を示した。また、EPO 投与前における導入期 HD 患者の RET 数は、平均 7.4 万/ μ l と安定期 HD 患者の 2.9 万/ μ l と比べ高値であったが、さらに EPO 投与後 1 週目では平均 11.8 万/ μ l と急激に増加し、以後も 10 万/ μ l 前後の増加を示した。

そして、導入期 HD 患者と安定期 HD 患者の EPO 投与後第 2 週の RET 数と RBC 数を予測式に代入し、5 週目の予測値を求め、実測値と比較すると、安定期 HD 患者の予測 RBC 数は 256 ± 15 万/ μ l で、実測値の 258 ± 14 万/ μ l に近似していた。

これに対し、導入期 HD 患者では予測値 306 ± 26 万/ μ l、実測値 319 ± 22 万/ μ l であり、実測値の方が高値を示した。これは、HD 導入の結果、尿毒症症状や、栄養状態の改善が貧血の改善に影響したものと考えられた。また、EPO 投与後 5 週間の RBC 増加数は導入期 HD 患者で 82 万/ μ l、安定期 HD 患者では 46 万/ μ l であり、導入期

図5 EPO9,000U/週投与後の導入期 HD 患者と安定期 HD 患者の赤血球数の変化と予測値の比較

HD 患者の RBC 増加数は、安定期 HD 患者に比べほぼ 1.8 倍であった (図 5)。

考案

これまでの EPO の試験成績をみると、EPO 投与後の RBC の増加速度は投与量が同じであれば、8 週後まではほぼ直線的に増加し、EPO の投与量に比例してその増加率も大きくなることが明らかとなっている^{4,5)}。

正常の造血では前赤芽球から RET になるのに約 5 日⁹⁾を要し、RET の期間は 2 日⁹⁾とされている。EPO を投与すると赤芽球系前駆細胞が増加し、骨髓から RET の放出が高まる。RET 率は 1 週目の終わりに急激に増加してピークに達したのち漸減するが、2～3 週以降は高値のまま一定に推移し、RET 数でみても、EPO の量が一定ならば、その値は一定に経過する。

岩田ら⁹⁾の ^{51}Cr を用いた HD 患者の平均 RBC 寿命は、約 22 日であり、健常者の 30 日と比べると約 27% 短縮しており、DFP 法による健常者の RBC 寿命 120 日に換算すると、HD 患者では約 90 日となる。よって、EPO 投与後に産生された RBC 寿命は約 90 日間、この期間は安定した産生と一定の消失の上に RBC 数は保たれ、EPO の投与量が一定ならばその 2 週間後の RBC 数は RET の増加率から算出可能と考えた。

一方、RET の自動測定装置の進歩により、RET 率の算定は正確、かつ、再現性の高いものとなり^{7,8)}、RET 数の変動を指標として RBC の増加を予測することが可能と考えた。

以上の事実に基づいて、まず、EPO 投与時の末梢 RBC 数の変動を示すシュミレーションカーブを作成した。次に、実際の臨床で、このシュミレーションカーブに一致した造血が行われているかどうかを確かめるために出血や、鉄欠乏性貧血など EPO の効果に影響を与える要因のない HD 患者に EPO を投与し、その前後の RET、

RBC の変動を観察したところ、ほぼ、このシュミレーションカーブに一致することが判明した。この結果によると RET の増加数から 2 週後の RBC 数を算出することが可能であると考えた。

EPO 投与量を減量した時には造血が鈍化するが、この場合も RET に直ちに反映し、増加率が低下するため 2 週後の RBC 数の減少を予測することが可能となる。

EPO に対する反応が不良な場合として、RBC の産生に必要な鉄、葉酸の欠乏や、重症感染の存在、ACE 阻害剤による内因性の EPO の産生抑制、Al の蓄積などがあるが、こうした症例では EPO による正常な造血効果は十分には期待できない。一方、造血は正常に行われていても消化管からの出血や、HD 回路への残血、検査のための大量採血などによる失血が多い場合には、この予測式による造血の予測は当然、一致しないこととなる。逆にいえば EPO 治療にも拘わらず、予測されるような効果が得られないときには何らかの造血障害の原因の存在を疑って検索を進める必要があることとなり、今後、症例を重ねてこうした面からも検討して行きたい。

結語

1. EPO 投与前後の RBC 数、RET 率の経時的な測定結果から作成されたシュミレーショングラフに基づき、EPO 投与 4 週以降 14 週までの期間の赤血球の増加を予測する式を作成した。

2. 安定期 HD 患者 6 例で EPO 投与後 4 週および 8 週目の RET 数と RBC 数を予測式に当てはめ、8 週および 12 週先の予測 RBC 数と実測 RBC 数を比較したところ近似しており、予測は可能と思われた。

3. 導入期 HD 患者の EPO 投与後の RBC 数についても予測式より算出された値と実測値を比べると、実測値がやや高値を示した。また、EPO 投与後 5 週間の RBC 増加数は、導入期 HD 患者では、安定期 HD 患者の約 1.8 倍であった。

文献

- 1) 中塚喜義, 日野雅之, 三木隆巳, 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のリコンビナント・エリスロポエチンの維持投与の検討. 透析会誌 22 : 1365-1371, 1989
- 2) 岸本武利, 秋澤忠男: Erythropoietin をめぐる諸問題. 透析会誌 25 : 120-158, 1992
- 3) 窪田 実, 濱田千江子, 前田国見, 斉藤絹子, 畑村東一, 吉田美代子, 小出 輝: 腎性貧血患者に対するエリスロポエチンの効果. 治療 71 : 177-180, 1989
- 4) 小嶋和英, 伊藤周二, 巽 典之, 山上征二: 遺伝子組換えエリスロポエチンを投与した透析患者に網赤血球の変動. 医学と生物学 119 : 157-159, 1989
- 5) 三浦恭定: 貧血の診断の進め方. 臨床と研究 67 : 690-695, 1990
- 6) 小嶋和英, 二里ますみ, 巽 典之: 網血球動態より見た透析患者の貧血. 医学と生物学 117 : 397-399, 1988
- 7) 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, 波多野道康, 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 の臨床的研究. 腎と透析 27 : 157-177, 1989
- 8) Rifkind RA, Luzzatto L, Marks PA : Size of polyribosomes in intact reticulocyte. Proc Nat Acad Sci 52 : 1227-1232, 1965
- 9) 日比野進編: 血液学. 丸善, 東京, 38-41, 1985
- 10) 小嶋和英, 津田 泉, 任 太性, 巽 典之: 光学的自動網赤血球血球測定装置の基礎的検討. 臨床病理 37 : 692-696, 1989
- 11) 新谷松知子, 清水長子, 武内 恵, 山本美保子, 川合陽子, 渡辺清明, 入 久巳: レーザーフローサイトメトリーによる網赤血球自動測定の検討. 臨床病理 37 : 697-701, 1989
- 12) 岩田次郎, 森 茂雄, 市川毅彦, 石倉紀男, 中野 起, 内田哲史, 林 弘: 血液透析患者の溶血に関する検討. 日腎誌 31 : 757-763, 1989