リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン (rHuEPO) の 投与を必要としない血液透析患者の検討

吉 本 忍 大 野 卓 志 清 水 健 司 今 田 聰 雄*

長寿会長寿クリニック 近畿大学医学部堺病院内科*

key words : rHuEPO, 血液透析患者, 腎性貧血

〈要旨〉

血液透析 (HD) 患者の腎性貧血の機序を解明するため, HD 導入期から全く rHuEPO の投与を必要としない症例および一時 rHuEPO が投与されていたが, 貧血改善後投与中止例で, ともにヘマトクリット値 (Ht) が 30% 以上に維持されている患者を非投与群 (14 例) とし, rHuEPO 週 3 回 HD 後静注により 5 か月の観察期間中 Ht が 30% 以上に維持されている患者を投与群 (14 例) として, 両群の比較検討を行った. その結果, 非投与群の赤血球 (RBC), ヘモグロビン (Hb), Ht, 総鉄結合能 (TIBC), 不飽和鉄結合能 (UIBC), およびトランスフェリンは投与群に比して有意に高値を, フェリチンは有意に低値を示した. 非投与群では, フェリチンとトランスフェリンの間, フェリチンと Ht の間にそれぞれ有意な負の相関を, トランスフェリンと Ht の間に有意な正の相関を認めた. トランスフェリンは, HD 患者の栄養状態および貧血の評価として重要である.

Study of hemodialysis patients who do not require administration of recombinant human erythropoietin

Shinobu Yoshimoto, Takashi Oono, Kenji Shimizu, Akio Imada*

Choujukai Chouju Clinic ; Internal Medicine, Sakai Hospital, Department of Medicine, Kinki University*

To clarify the mechanism of renal anemia in hemodialysis patients, we made a comparison between patients not receiving rHuEPO since the start of HD or for 1 year after improvement of anemia due to administration of rHuEPO (non-rHuEPO group, n=14) and patients who had received rHuEPO intravenously three times a week (rHuEPO group, n=14).

The hematocrit of these patients was more than 30% during the 5 months of the observation period.

RBC, Hb, TIBC, UIBC, and transferrin levels were significantly higher in the non-rHuEPO group than in the rHuEPO group, and ferritin was significantly lower in the non-rHuEPO group than in the rHuEPO group.

There were significant negative correlations between ferritin and transferrin, and between ferritin and Ht, respectively. However, there was a significant positive correlation between transferrin and Ht in the non-rHuEPO group alone.

This study suggests that transferrin is an important factor in assessing nutritional status and anemia in hemodialysis patients.

緒 言

rHuEPO は腎性貧血治療剤として高い有用性と安全性を有し¹⁾, 日常生活の向上に貢献していることが

ら²⁾, HD 患者にとって大きな福音となっている.

一方, HD 患者を注意深く観察すると, HD 導入期より全く rHuEPO 投与を必要とせず, 中には正常人に近い Ht 40% を示す症例がある. また, しばらく rHuEPO の投与を受けていたが, 貧血改善後中止しても

吉本 忍 長寿会長寿クリニック 〒590-0104 堺市土佐屋台 1567 (0722-30-2871)

Shinobu Yoshimoto Fax 0722-30-2872

[受付:平成 11 年 4 月 22 日, 受理:平成 11 年 11 月 22 日]

表 1 患者背景

項 目	rHuEPO		有意差
	投与群	非投与群	
例 数 (男/女)	14 (9/5)	14 (12/2)	NS
年 齢 (歳)	51.6±18.7	50.8±9.0	NS
透析歴 (年)	5.9±3.4	8.4±5.8	NS
原疾患			NS
糸球体腎炎	11	11	
腎盂腎炎	3	2	
多嚢胞腎	0	1	
尿 量 (ml/日)	86.4±171.1	346.4±516.1	NS
rHuEPO 1 回投与量 (U)	1232.1±475.0	—	
収縮期血圧 (mmHg)	154.0±24.3	159.4±15.0	NS
拡張期血圧 (mmHg)	83.6±15.6	86.7±8.3	NS

NS : not significant (mean±SD)

表 2 臨床検査成績 (1)

項 目	rHuEPO		有意差
	投与群	非投与群	
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	322.5±22.0	388.3±34.7	p<0.01
Hb (g/dl)	10.3±0.5	11.8±1.0	p<0.01
Ht (%)	31.4±0.9	36.1±3.2	p<0.01
TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	219.4±40.3	267.2±48.6	p<0.01
UIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	142.4±44.7	198.8±54.6	p<0.01
Transferrin (mg/dl)	232.4±26.8	284.8±38.2	p<0.01
Ferritin (ng/ml)	156.1±117.0	32.5±30.2	p<0.01

(mean±SD)

30%以上の Ht を維持している症例を認めるが、これらに対する研究報告はあまりみられない。

そこで著者らは、このような患者はなぜ rHuEPO 投与をしなくてよいのかについて、その原因を究明するため検討を行った。

I. 対象と方法

対象は、当施設において週 3 回 (1 回 4 時間) HD を受けている安定期腎不全患者で、rHuEPO の投与群と非投与群に分け、各々 14 例の症例を選び、5 か月間経過観察を行った。投与群は、rHuEPO としてエリスロポエチンベータ (エポジン[®], 中外) を用い、毎 HD 後静注により観察期間中 Ht 30% 以上に維持されている症例であり、非投与群は HD 導入期から現在まで全く rHuEPO の投与がなく (5 例)、あるいは一時 rHuEPO を投与されていたがその後 1 年以上投与中止され (9 例)、いずれも Ht が 30% 以上持続している症例である。

血液検査は、毎月 1 回 HD 前に採血し、血漿エリスロポエチン値 (EPO), RBC, Hb, Ht, 血清鉄 (Fe), TIBC, UIBC, トランスフェリン, フェリチン, 網状

赤血球, 血小板, 総蛋白 (T-P), アルブミン (ALB), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr), 総コレステロール (T-Chol), 中性脂肪 (TG), 高感度副甲状腺ホルモン (HS-PTH), アルミニウム (Al) および Body Mass Index (BMI) を測定し、5 か月の平均値を算出した。なお、各群 (14 例) のフェリチンとトランスフェリン, フェリチンと Ht およびトランスフェリンと Ht の相関は、単月の各測定値 14 例について分析を行った。なお、観察期間中、鉄動態が安定していたので特に鉄剤投与を行わなかった。

統計学的解析は、*t* 検定、 χ^2 検定を行い、危険率 5% 未満を有意差ありとし、数値は mean±SD で示した。

II. 結 果

表 1 に、投与群および非投与群の患者背景を示す。例数はともに 14 例であり、男女差は非投与群の男性が少し多かったが、年齢、透析歴、原疾患、尿量および血圧とともに両群間で有意差を認めなかった。rHuEPO 1 回投与量は 1232.1±475.0 U で平均的維持投与量であった。

臨床検査成績で、両群間で有意差のあった項目を表

表 3 臨床検査成績 (2)

項 目	rHuEPO		有意差
	投与群	非投与群	
MCV (fl)	98.1±6.9	93.6±4.0	NS
MCH (pg)	31.9±2.2	30.6±1.4	NS
MCHC (%)	32.6±1.6	32.7±1.2	NS
Reticulocyte (‰)	10.6±2.8	12.2±3.5	NS
Platelet ($\times 10^4/\mu l$)	18.1±5.5	22.8±6.2	NS
Fe ($\mu g/dl$)	77.1±51.3	68.4±38.1	NS
Transferrin sat. (%)	33.9±19.0	25.7±13.4	NS
T-P (g/dl)	6.6±0.4	6.8±0.5	NS
ALB (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.2	NS
BUN (mg/dl)	85.1±20.8	75.1±16.3	NS
Cr (mg/dl)	12.2±2.8	11.8±3.1	NS
T-Chol (mg/dl)	148±19.7	167.5±36.5	NS
TG (mg/dl)	121.6±44.2	123±45.2	NS
HS-PTH (pg/ml)	12992.9±16795.4	10354.3±13135.5	NS
Al ($\mu g/ml$)	14.1±5.7	12.9±4.4	NS
EPO (mU/ml)	13.9±3.2	16.9±5.0	NS
BMI	20.4±1.8	20.2±2.1	NS

NS : not significant (mean±SD)

図 1 rHuEPO 非投与群での ferritin と transferrin の関係

図 3 rHuEPO 非投与群での transferrin と hematocrit の関係

図 2 rHuEPO 非投与群での ferritin と hematocrit の関係

に低値であった ($p < 0.01$)。その他の検査項目すなわち、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロブリン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロブリン濃度 (MCHC)、網状赤血球、血小板、Fe、鉄飽和率 (transferrin sat)、T-P、ALB、BUN、Cr、T-Chol、TG、HS-PTH、Al、EPO 濃度および BMI に両群間で有意差を認めなかった。

次に、鉄代謝としてトランスフェリン、フェリチンおよび Ht の間での関係について分析を行った。非投与群では、フェリチンとトランスフェリンの間 (図 1, $r = -0.59$, $p < 0.05$) およびフェリチンと Ht の間 (図 2, $r = -0.58$, $p < 0.05$) にそれぞれ有意な負の相関がみられた。さらに、トランスフェリンと Ht の間 (図 3, $r = 0.67$, $p < 0.02$) には有意な正の相関がみられた。しかし、投与群ではこのような相関はみられなかった。

2. 有意差を認めなかった項目を表 3 にまとめて示した。その結果、非投与群の RBC、Hb、Ht、TIBC、UIBC およびトランスフェリンは投与群に比して有意に高値であり、非投与群のフェリチンは投与群に比して有意

III. 考 察

HD 患者には、rHuEPO の投与を全く必要としない症例、さらにしばらく rHuEPO 投与を受けていたが、貧血改善後 rHuEPO 投与中止しても 30%以上の Ht を維持している症例が存在する。しかし、これらの症例に対する報告は少なく、その機序は不明である。

そこで、本研究ではこれらの rHuEPO 非投与群に対して、rHuEPO 投与により 5 か月の観察期間中 Ht 30%以上持続している症例を対照として比較検討を行った。非投与群は投与群に比して有意な RBC, Hb, Ht, TIBC, UIBC およびトランスフェリンの上昇、フェリチンの有意な低下を認めた。すなわち、投与群の Ht は $31.4 \pm 0.9\%$ で 30%以上あったが、非投与群の Ht $36.1 \pm 3.2\%$ に比してなお貧血の程度が強いといえる。

血清鉄は両群間で有意差はなかったが、これはほとんどトランスフェリンと結合していることから、たとえフェリチンが低値であってもトランスフェリンが高値の方が鉄運搬に有利である。トランスフェリンは主に肝臓で合成されるが、HD 患者でフェリチンとトランスフェリンの間³⁾およびフェリチンと Ht の間⁴⁾に負の相関そしてトランスフェリンは鉄欠乏により増加し、鉄負荷により減少するという報告がある⁵⁾。さらに Fernandez-Rodriguez ら⁶⁾は rHuEPO 投与中止 3 か月後トランスフェリンの変化に相当する TIBC とフェリチンの間で負の相関を確認している。しかし、これらの報告はいずれも rHuEPO 非投与の状態での分析であり、rHuEPO 投与例について検討を加えていない。今回、著者らの成績から、非投与群でフェリチンとトランスフェリンの間およびフェリチンと Ht の間にそれぞれ負の相関、トランスフェリンと Ht の間に正の相関を有意に認めたが、このような相関は投与群では全く認められなかった。その原因については不明であるが、非投与群では鉄欠乏性貧血に対する反応、すなわちフェリチン低下に伴ったトランスフェリンの合成促進というフィードバック機構が存在し、貧血改善に役立っているが、投与群ではこれが十分に機能していないと推定される。通常、鉄欠乏性貧血を除外するためフェリチンを 100 ng/ml 以上維持することが必要であるとされている^{7,8)}。非投与群のフェリチンは 32.5 ng/ml と血液透析患者としては低値であることから鉄欠乏性貧血の可能性があり、それによってトランスフェリンが代償性に高値を呈したと推定されるが、トランスフェリンの基準値 15~240 ng/ml 以内に

は収まっている。このような低値にかかわらず非投与群の Ht が $36.1 \pm 3.2\%$ と投与群に比して有意に高値であることが重要である。これは鉄代謝が効率良く回転しているためで、その後 Ht の低下をみない限り、さらに鉄剤の投与は不要であると考えられる。なお、本研究ではトランスフェリン低値をきたす鉄過剰症、先天性トランスフェリン欠損症、炎症性疾患、悪性腫瘍、溶血性貧血等の原因は認められなかった。両群のトランスフェリン値は測定法（免疫比濁法）の基準値 230~380 mg/dl 範囲内にあったが、投与群のトランスフェリンは非投与群に比して有意に低値であった。このことは投与群のフェリチンが非投与群に比して有意に高値であったことが一部関係しているものと想像されるが、投与群のフェリチンとトランスフェリンとの間に非投与群におけるような逆相関関係が見られなかったことから、すべてを説明できるとは考えにくい。

一方、トランスフェリンは、その半減期が 8~9 日でアルブミンの 19~20 日より短く、さらに慢性腎不全患者では、アルブミンが正常者と変わらない状態でトランスフェリンは有意に減少していることから⁹⁾、アルブミンより鋭敏な栄養状態の評価に用いられる。HD 患者でトランスフェリン濃度が 200 mg/dl 以下では栄養不良状態であり¹⁰⁾、このような状態では rHuEPO 治療に抵抗を示すとされ¹¹⁾、さらに 1 年間平均 KT/V が高い HD 患者はアルブミン、トランスフェリン濃度も高いとされている¹²⁾。

本研究では、投与群および非投与群ともに蛋白質、アルブミン濃度は正常範囲内にあり、両群で有意差を認めない状態で非投与群のトランスフェリンが投与群に比して有意に高値であったことは重要である。今後、HD 患者の栄養状態および鉄代謝の指標としてトランスフェリンは役立つものと考えられる。

結 論

安定期 HD 患者で rHuEPO 非投与群と投与群について比較検討を行ったところ、非投与群の RBC, Hb, Ht, TIBC, UIBC およびトランスフェリンは投与群に比して有意に高値を、フェリチンは有意に低値を示した。さらに、非投与群でのみフェリチンとトランスフェリンの間、フェリチンと Ht の間にそれぞれ有意な負の相関を、トランスフェリンと Ht の間に有意な正の相関を認めた。

文献

- 1) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK,

- Adamson JW : Correction of the anaemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin : Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316 : 73-78, 1987
- 2) Evans RW, Rader B, Manninen DL : The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263 : 825-830, 1990
- 3) Bilbrey GL, Cohen TL : Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dialysis and transplantation* 18 : 669-678, 1989
- 4) Goldwasser P, Koutelos T, Abraham S, Avram MM : Serum ferritin, hematocrit and mean corpuscular volume in hemodialysis. *Nephron* 67 : 30-35, 1994
- 5) Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, Chan YK, Barbour GL, Roberts C, Shen FH, Gandhi VC, Tucker CT, Curtis FK, Coburn JW : Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 33 : 1567-1585, 1980
- 6) Fernández-Rodríguez AM, Guindeo-Casasús MC, Molero-Labarta T, Dominguez-Cabrera C, Hortal-Cascón L, Pérez-Borges P, Vega-Díaz N, Saavedra-Santana P, Palop-Cubillo L : Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 34 : 508-513, 1999
- 7) Fishbane S, Maesaka JK : Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 29 : 319-333, 1997
- 8) Hörl WH : Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin?. *Nephrol Dial Transplant* 14(Suppl 2) : 50-60, 1999
- 9) Ooi BS, Darocy AF, Pollak VE : Serum transferrin levels in chronic renal failure. *Nephron* 9 : 200-207, 1972
- 10) Hakim RM, Levin N : Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 21 : 125-137, 1993
- 11) Ozono Y, Harada T, Taura K, Kawatomi M, Hara K : rHuEPO-resistant anemia in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 872-874, 1994
- 12) Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G : Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23 : 661-669, 1994