猫の腎性貧血に対する人エリスロポイエチン製剤の応用

須田沖夫 飯田裕子 安田剛士

清水陽子 飯田和美

須田動物病院 (東京都日野市南平 4-30-7, 〒191)

(平成 3 年 9 月 20 日受付・平成 4 年 10 月 16 日受理)

Clinical Effects of Human Erythropoietin on Renal Anemia in Cats
Okio SUDA, Yuko IIDA, Tsuyoshi YASUDA, Yoko SIMIZU and Kazumi IIDA
Suda Animal Hospital, Minamidaira, Hino-shi, Tokyo 191, Japan

SUMMARY

Two cats with chronic renal failure involving renal anemia were successfully treated with human erythropoietin (r-EPO). Intravenous (I.V.) administration of r-EPO at a dose of 100 IU/kg twice a week markedly increased the PCV, RBC, and Hb values. Furthermore, the comparatively favorable hematological condition was maintained for the following 25–85 weeks by continuation of the I.V. administration of r-EPO at a dose of 50–100 IU/kg once a week or every other week. The cats showed alleviation in clinical symptoms as well as an improved appetite, gaining of weight, and a glossier coat, as the anemia improved. No adverse effects were observed due to the long-term, I.V. administration of r-EPO.

—Key Words: cat, erythropoietin, renal anemia.

-----J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 46, 51~53 (1993)

要 約

慢性腎不全で腎性貧血を発症した猫 2 例に人エリスロポイエチン製剤 (r-EPO) を 100 IU/kg 週 2 回静脈内投与したところ、低値を示していた赤血球容積、赤血球数、血色素量に著明な改善が認められた。さらに、r-EPO 50~100 IU/kg をその後週 1 回または隔週 1 回静脈内投与することにより 25~85 週間比較的良好な状態を維持させることができた。症例猫は貧血の改善にともない食欲増進、体重増加、毛づやが良くなり臨床症状の緩和が認められた。なお、r-EPO の長期投与において投与に伴う副作用は認められなかった。

—キーワード: 猫, エリスロポイエチン, 腎性貧血.

-----日獣会誌 46, 51~53 (1993)

慢性腎不全にみられる腎性貧血の治療には、従来、鉄剤のほかアンドロジェン、蛋白同化ホルモンの投与や輸血などが行われてきたが^{1,7)}、必ずしも良好な治療効果は得られていない。最近、遺伝子組換え技術を応用した人エリスロポイエチン製剤 (r-EPO) が開発され、腎性貧血患者に投与し良好な治療効果をあげている^{2,6,13)}ことから、本剤の小動物臨床における効果にも大きな期待が寄せられている。

今回、慢性腎不全から腎性貧血を発症した猫において本剤を投与したところ、著明な貧血改善が認められた。

材 料 お よ び 方 法

症 例

被験猫は慢性腎不全から腎性貧血を発症した 2 頭である。症例 1 は 17 歳の雑種、雄、体重 2.6 kg で、16 歳の時慢性腎不全と診断され、以後保存療法を受けていた。症例 2 は 4 歳の雑種、雄、体重 3.0 kg で、3 歳の時に急

性腎機能障害を発症し慢性腎不全となり保存療法を受けていたものである。

なお、これら 2 症例の他に同様の慢性腎不全症状を呈した猫の 5 症例を r-EPO 非投与群として、以下に述べる検査を行い両群の差異についても検討した。

人エリスロポイエチン製剤

エポジン注 1500*を用いた。本剤の力価は 750 IU/ml であり、投与法は静脈内注射とした。投与量はいずれも 100 IU/kg の週 2 回投与とし、さらに症状の改善がみられた時は 100 IU/kg 週 1 回投与、または 100 IU/kg、50 IU/kg、25 IU/kg の隔週投与も試みた。

血 液 検 査

被験猫は r-EPO 投与開始から週 1 回または隔週間隔で採血を行い、赤血球系パラメーターとして赤血球容積 (PCV)、赤血球数 (RBC)、血色素量 (Hb) の推移を測定

* エポジン注 1500 (CHUGAI®): 中外製薬(株)東京

し、血液化学検査として尿素窒素量 (BUN)、クレアチニンを測定した。

投与期間中、腎不全の対症療法として補液療法 (乳酸加リンゲル液または生理食塩液)、鉄剤、ビタミンADE₃の投与および食餌療法*を行った。

投与群と非投与群との比較

本症例2例とr-EPO非投与の慢性腎不全猫5頭 (雄4頭、雌1頭、平均年齢14.4歳、平均体重3.0kg) について、r-EPO投与後3カ月間の体重、PCV、クレアチニン値の推移について比較した。

成績

赤血球系パラメーターの変動

症例1はr-EPO 100 IU/kgの週2回投与によりPCV、RBC、Hbはいずれも投与開始翌週から増加傾向を示し、PCV、RBC、Hbは投与前それぞれ22%、 $4.78 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、5.2g/dlであったが4週目に27%、 $7.41 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、9.4g/dlまで増加した (図1)。しかし、PCVはRBC、Hbに比べて増加度が低値であった。

症例2はr-EPO 100 IU/kgの週2回投与によりPCV、RBC、Hbはいずれも投与開始翌週から著明な増加傾向を示し、PCV、RBC、Hbは投与前それぞれ21%、 $4.85 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、7.0g/dlであったのが、3週目にそれぞれ36%、 $8.21 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、11.4g/dlといずれも良好な増加を示した (図2)。

なお、2症例ともPCV、RBC、Hbの増加はr-EPO投与を中止しても2週間維持され、その後再び減少傾向

図1 症例1におけるr-EPO投与に対する赤血球系パラメーターの変動。

PCV: 赤血球容積, RBC: 赤血球数, Hb: 血色素量。図下部の矢印はr-EPOの投与および投与量を示す。

を示した (図1, 2)。

r-EPOの長期投与の効果

症例1ではr-EPOの投与により長期間貧血改善効果がみられ、第25週までPCVは26~31%、RBCは $5.86 \sim 8.95 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hbは8.0~11.3g/dlの間で維持された。しかし、この間のRBC、Hbの増加度に比べ、PCVの増加度は低く、赤血球は小球性を示した。第25週以降は100 IU/kgの週1回投与に対しても造血反応が認められなくなり、第31週に肝障害と循環障害を併発して17歳半で死亡した (図1)。

症例2ではPCV、RBC、Hbはいずれもr-EPOの継続投与により85週間以上増加傾向が維持された。また、第10週から赤血球系パラメーターの観察は週1回から隔週に変更し、r-EPOの投与量はそのつど臨床症状の変化に合わせて決定したが、各検査値はPCVが34~45%、RBCが $6.00 \sim 8.34 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hbが11.1~16.2g/dlとそれぞれほぼ正常の範囲で変動した (図2)。本症例は第85週現在、存命中である。

人エリスロポイエチン製剤投与の比較

投与群ではPCVと体重が増加しクレアチニン値の変動は少なかったのに対して、非投与群ではPCVと体重は減少しクレアチニン値の上昇が認められた。

考察

本研究の結果から、腎性貧血を発症した慢性腎不全の猫2症例にr-EPOを間欠的の投与したところPCV、RBC、Hbの著明な増加がみられ、明らかな貧血改善効果が得られた。長期投与により症例1では約7カ月間、症例2では1年半にわたり貧血改善効果が持続し、食欲増進、体重増加、毛づやが良くなるなど臨床症状の緩和

図2 症例2におけるr-EPO投与に対する赤血球系パラメーターの変動。

PCV: 赤血球容積, RBC: 赤血球数, Hb: 血色素量。図下部の矢印はr-EPOの投与および投与量を示す。

* 食餌療法 (F-K/d ヒルズ特別療法食) 日本ヒルズ・コルゲート (株) 東京

が認められた。今回の投与プログラムは人で用いられている投与量、投与法を参考にした^{3,9,16)}が、本研究の結果からは猫においては、1回投与量が100IU/kgで、週2回の投与が必要であった。さらに、一度増加したPCV, RBC, Hbは50~100IU/kgを週1回または隔週間隔の投与により維持させることができ、この点も人で行われている方法⁹⁾とほぼ同様であり、猫においても同様の方法で効果の得られることが示唆された。

いっぽう、著者らの経験では臨床で貧血のない健康な猫3頭(雄2頭、雌1頭、平均年齢5.3歳、平均体重3.5kg)にr-EPOを投与したところ、投与後4週間でPCV, RBC, Hbはそれぞれ平均115.6%, 136.7%, 115.1%の増加率を認めた。投与を中止すると1週間で元のレベルまですみやかに減少し、このうちあるものは一時的に元のレベル以下(PCV, RBC, Hbでそれぞれ最大81.2%, 81.0%, 93.8%の減少率)に減少するリバウンド効果¹⁰⁾を示すものもあったが、この減少は2週間で回復した。しかし、今回の症例ではいずれもリバウンド効果は認められず、増加したPCV, RBC, Hbは2週間維持した。

また、今回の症例では、間欠投与が長期間効果を示したが、一般に腎性貧血患者では、投与されたr-EPOの血中濃度半減期は健康個体に比べ延長すること¹²⁾、r-EPOの投与により赤血球の寿命が延長すること⁵⁾が示されている。またr-EPOは髄外造血も促進する¹⁴⁾ことも知られている。これらのことから本剤を間欠的に投与する方法は造血効果を維持する方法として適していると思われる。

r-EPOは骨髓の赤芽球系前駆細胞に作用しその赤血球への分化と増殖を促進する¹⁵⁾。したがって、r-EPOが効果を発現するためには骨髓に十分な赤芽球系細胞が存在し、それが分化増殖するに足りだけの鉄が体内に保有されていることが必要である³⁾。そのため今回の症例では、正色素性貧血の症例2の方が低色素性貧血の症例1よりr-EPOに対する反応が良好であったことは、このことに関連していると思われる。r-EPOは過剰投与により過度の赤血球増加を引き起こし循環障害を招く⁸⁾ことがあり、死亡例も報告されている⁴⁾。しかし、この副作用は定期的な血液検査を実施することで回避できるとと思われる。そのほかの副作用として本剤が人体薬であり猫にとって抗原となりうることから、アナフィラキシ

ーショックや抗体産生¹¹⁾による効果低下が予想されたが、本症例およびその他の著者らの使用経験症例では現在までのところそのような副作用の発現はみえていない。なお症例1では25週以降r-EPOによる貧血改善効果が認められなくなったが、これは腎不全症の悪化と老齢による体力の低下が大きく関与したものと思われる。

以上のように腎性貧血症猫へのr-EPOの投与により明らかな造血効果と症状の軽減が認められ、著明な延命効果が得られた。ただし、著者らの使用経験では本剤が貧血改善効果を発現するためには輸液療法、腹膜透析法、血液透析法、薬物療法、食餌療法により高窒素血症をあらかじめコントロールしておくことが重要⁹⁾であった。今後、さらに症例を集めて本剤の有効性および安全な使用方法について検討を続けたい。

引用文献

- 1) BOVEE KC: Canine Nephrology, Harwa publ, 166-167 (1984)
- 2) ESCHBACH JW, EGRIE JC, DOWNING MR et al: New Engl J Med, 316, 73-78 (1987)
- 3) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭ほか: 腎と透析, 27, 367-380 (1989)
- 4) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭ほか: 腎と透析, 28, 303-315 (1990)
- 5) 平嶋邦猛: 臨床と研究, 67, 783-789 (1990)
- 6) 本間憲夫, 松沢忠紀, 伊藤恒夫ほか: 臨床医薬, 6, Suppl 2, 208-289 (1990)
- 7) 岩田次郎, 森 茂雄, 林 弘ほか: 日本腎臓学会誌, 31, 59-65 (1989)
- 8) 小出桂三, 犬丸達也, 新井貴士ほか: 日本臨床, 49, 670-678 (1991)
- 9) 小出桂三, 新井貴士: 日本臨床, 49, 679-687 (1991)
- 10) 河村明典, 大泉厳雄, 佐藤 功ほか: 臨床医薬, 6, Suppl 2, 498-506 (1990)
- 11) 松沢忠紀, 本間憲夫, 伊藤恒夫ほか: 臨床医薬, 6, Suppl 2, 346-410 (1990)
- 12) 守尾一昭, 小出桂三: 日本臨床, 49, 663-669 (1991)
- 13) 西谷 博, 西沢良紀, 山川 真ほか: 腎と透析, 27, 384-386 (1989)
- 14) 小田部耕二, 肥後伸一郎, 三好昌夫ほか: 臨床医薬, 6, Suppl 2, 143-207 (1990)
- 15) 岡田誠治, 須田年生, 三浦恭定: 臨床医薬, 6, Suppl 2, 58-61 (1990)
- 16) 杉野信博, 安藤利明, 平沢由平ほか: 腎と透析, 32, 795-813 (1992)