

高齢透析患者に対する recombinant human erythropoietin の有用性について

—多施設共同研究—

京都市立病院泌尿器科

上 山 秀 磨

西陣病院泌尿器科

中 橋 彌 光

京都大学医学部泌尿器科人工腎臓部

澤 西 謙 次

武田病院泌尿器科

久 世 益 治

桃仁会病院泌尿器科

小 野 利 彦

UTILITY OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ON THE ANEMIA OF ELDERLY HEMODIALYSIS PATIENTS

Hidemaro Ueyama

From the Department of Urology, Kyoto City Hospital

Hisamitsu Nakahashi

From the Department of Urology, Nishijin Hospital

Kenji Sawanishi

From Artificial Kidney Division, Kyoto University Hospital

Masuji Kuze

From the Department of Urology, Takeda Hospital

Toshihiko Ono

From the Department of Urology, Tojinkai Hospital

Recombinant human erythropoietin was administered to 59 patients over 65 years of age receiving maintenance hemodialysis treatment in Kyoto and Shiga district, in order to evaluate its utility on renal anemia.

After 6 months of administration, the hematocrit rose from $20.8 \pm 3.5\%$ to $28.0 \pm 3.7\%$ with concomitant improvement of subjective symptoms related to anemia.

Twelve patients developed side effects, in 10 of whom elevation of blood pressure was observed. We found no clinically significant abnormalities in the laboratory data.

In conclusion, recombinant human erythropoietin is highly useful in the treatment of renal anemia in elderly hemodialysis patients.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1429-1435, 1992)

Key words: Recombinant human erythropoietin, Renal anemia, Elderly hemodialysis patients

結 言

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rhEPO) が、透析施行中の腎性貧血に対して保険適用となつてから1年以上経過し、治験段階での透析患者の貧血および貧血に伴う諸症状の改善が、現実のものとなつてきている。一方、わが国の慢性血液透析患者は年々高齢化が進んできている。透析療学会の現況統計から、最近5年間の65歳以上の新規導入患者の占める割合は増加の一途を辿り、1987年には30%を超え、1990年には35%に達している。

これまでの rhEPO の臨床試験報告では、とくに65歳以上の透析患者だけを対象にしたものは見当たらないため、今回われわれは、透析患者の高齢化を視野に置いて、Table 1 に示した京都、滋賀地区の22施設で、65歳以上の透析患者に対する rhEPO の有用性について検討したので報告する。

Table 1. 参加施設

地区	施設名	主治医
京都	伊東泌尿器科	伊東三喜雄
	右京病院	神田千秋
	岡本医院	岡本博史
	賀茂病院	藤沢朋生
	京都市立病院	上山秀磨, 畑山忠
	京都第一赤十字病院	岩本則幸
	京都南病院	戸津崎茂雄
	小西医院	小西恭禮, 説田武
	寿尚会洛陽病院	松岡慧
	武田病院	久世益治
	桃仁会病院	小野利彦
	西京都病院	佐藤道明
	西陣病院	青木正弘
	松島医院	松島宗弘
	三菱京都病院	土井久人
	洛和会音羽病院	八木澤希樹
滋賀	荒川外科	荒川正夫
	近江八幡市民病院	澤田克徳
	健康保険滋賀病院	西尾利二
	滋賀医科大学第三内科	吉川隆一
	下坂クリニック	下坂幸正
	守山市民病院	林英治

対象および方法

1. 対象患者

投与対象は、65歳以上で慢性腎不全の診断のもとに維持透析療法を受けている患者で、ヘマトクリット値が25%未満の症例、ただし以下の症例は対象から除いた。

1) 失血性貧血、汎血球減少症、アルミニウム蓄積症など他の原因による貧血症。

2) 本剤または他のエリスロポエチン製剤に過敏症の症例。

3) その他、医師が対象として不適当と判断した症例。

なお本試験は平成2年2月から7月の期間に実施した。

2. 投与方法

1) 使用薬剤

1バイアル中に rhEPO (エポチエン・ベータ：エポジン®) として 1,500 IU または 3,000 IU を含有する凍結乾燥注射剤で、使用時に添付溶解液 (日局生理食塩液 2ml) で溶解する。

2) 投与方法

投与前にショックなどの反応を予測するために十分な間診を行い、投与時は本剤の少量 (0.1 ml) を静脈内あるいは静脈側血液回路に注入、30分程度異常反応の発現しないことを確認した後、透析終了直前に全量を投与した。

3) 投与スケジュール

以上の方法を参考に、各患者ごとに主治医が投与量を決めることとした。

① 初期投与

3,000 IU を週3回、4週間投与する。4週間投与終了時点で、投与前と比較してヘマトクリット値が3%以上増加した症例では、同一用量で投与を継続する。ヘマトクリット値の上昇が3%以下の症例は、増量して 4,500~6,000 IU を週3回、4週間投与する。

② 維持投与

貧血改善効果がえられたら、維持量として 1,500 IU を週2~3回、あるいは 3,000 IU を週2回投与する。維持投与期間中にヘマトクリット値が30%を超えた場合は、減量するか投与回数を減らして30%前後を維持するように調整する。

4) 投与期間

6カ月間とする。

5) 投与中止

投与を中止する症例についてはその理由を記載し、中止時点での効果判定を行う。

3. 併用薬剤

1) 投与期間中に鉄欠乏状態が生じた場合 (血清鉄 70 µg/dl 以下、血清フェリチン 100 ng/ml 以下を目安) は、鉄剤の投与をすすめた。

2) 投与中血圧が上昇した場合は降圧剤の使用を許可した。

4. 検査項目および観察期間とその実施時期

1) vital signs

血圧, 脈拍数, 体温, 体重を透析前・後に測定した。血圧については投与前および投与1, 2, 3, 6ヵ月後の透析前値で評価した。

2) 自覚症状

労作意欲・活力の低下, 倦怠感, 動悸, 息切れ, 食欲, 頭痛について, 投与前と投与後3ヵ月ごとに評価した。

3) 臨床検査

赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量については, 投与前と投与後1, 2, 3, 6ヵ月後の透析前値で比較した。血小板数, 白血球数, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 総蛋白, 総コレステロール, BUN, クレアチニン, 尿酸, 血清鉄, フェリチン, UIBC, Na, K, Ca, P は, 投与前, 投与後3ヵ月毎の透析前値を比較した。

5. 副作用

投与期間中に副作用または検査値に異常変動が発生した場合は, その症状, 程度, 発生時期, 処置, 転帰とその時期および本剤との因果関係について記載することとした。

6. 評価項目および方法

評価時期は最終投与終了時あるいは投与中止時におこなった。

1) 貧血改善度は, 投与前と評価時点での Ht 値の差 (ΔHt) によってつぎの5段階で評価した。

著名改善: $5\% \leq \Delta Ht$

改善: $3\% \leq \Delta Ht < 5\%$

やや改善: $1.5\% \leq \Delta Ht < 3\%$

不変: $-1.5\% \leq \Delta Ht < 1.5\%$

悪化: $\Delta Ht < -1.5\%$

2) 自覚症状改善度は, 症状の程度を, 高度, 中等度, 軽度, なしの4つに分類, 症状の改善の程度によってつぎの5段階で評価した。

著明改善: 投与前にくらべて3段階以上の改善。

改善: 投与前にくらべて2段階の改善。

やや改善: 投与前にくらべて1段階の改善。

不変: 投与前にくらべて変化なし。

悪化: 投与前にくらべて1段階以上の悪化。

3) 全般改善度は, 貧血改善度および自覚症状改善度を総合的に考慮して, 5段階(著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化)で評価した。

4) 有用性は, 全般改善度に, 副作用や臨床検査値の異常を考慮した上で総合的に判断して, 5段階(きわめて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有

用でない)で評価した。

結 果

1. 対象患例の背景因子

Table 2 に, 今回の対象となった患者の性別, 年齢, 原疾患, 透析期間, 既往歴および合併症の有無について示した。男性患者31名, 平均年齢 73.7 ± 1.3 歳, 女性患者28例, 平均年齢 71.5 ± 1.4 歳で, 男女間に有意の差はなかった。原疾患は慢性糸球体腎炎が43例と大半を占め, 最近増加傾向の著しい糖尿病性腎症は4例と少なかった。透析期間は1年未満が50例と圧倒的に多かった。高齢層の割合に合併症のある症例は少なかった。

2. Hb 濃度および Ht 値の変化

Fig. 1 と Fig. 2 に Hb 濃度と Ht 値の推移を示したが, 両者とも, 投与12週目までは増加の一途を辿っている。24週目の変化は, 投与量の変更による影響と考えられる。

3. 貧血改善度

Table 3 に貧血改善度を示してあるが, 「著明改善」72.9%, 「改善」13.4%, 「やや改善」8.5%, 「不変」5.1%であった。

4. 末梢血液像の変化

Hb 濃度, Ht 値以外の末梢血液像の変化を赤血球数, 血小板数, 白血球数についてみたものを Fig. 3 に示した。赤血球数は, Hb, Ht と同様の有意の変化

Table 2. 患者背景

背 景 因 子		症例数
性 別	男	31
	女	28
年 齢	65~69歳	24
	70~	35
入院・外来	入 院	6
	外 来	44
	入院→外来	7
	不 明	2
原 疾 患	慢性糸球体腎炎	43
	腎硬化症	5
	糖尿病性腎症	4
	嚢胞腎	2
	その他	4
	不 明	1
透 析 期 間	1年未満	50
	1~5年	0
	5~10年	4
	10年以上	4
	不 明	1

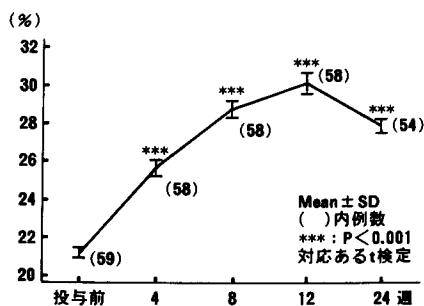


Fig. 1. Ht 値の変動

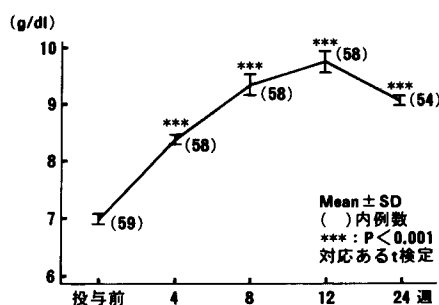


Fig. 2. Hb 濃度の変動

Table 3. 貧血改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計
48	8	5	3	0	59
(72.9%)	(13.4%)	(8.5%)	(5.1%)		

を示したが、血小板数と白血球数には有意の変化はみられなかった。

5. 自覚症状改善度

結果を Table 4 に示す。項目別にみると、労作意欲・活力の低下、倦怠感、息切れ、食欲については、投与3カ月ではほぼ無症状に近い改善がみられるが、動悸は6カ月目で軽度の改善で以後横這い、頭痛は全経過を通じて軽度の症状が続いた。

6. 臨床検査値の変化 (Table 5)

投与12週目の検査で、血清クレアチニンとKの有意な増加とNaの有意な低下がみられた。また24週目でBUNの有意な低下と血清鉄の有意な上昇がみられた。いずれの変化も临床上とくに問題になるものではなかった。

7. 血圧の変化 (Fig. 4)

収縮期血圧の変動は、投与前が 143.9 ± 22.4 mmHg, 6カ月後 143.8 ± 20.7 mmHg, 8週後に $145.7 \pm$

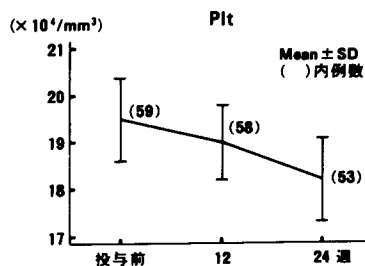
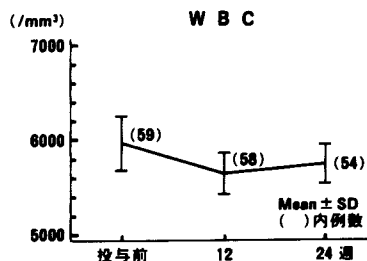
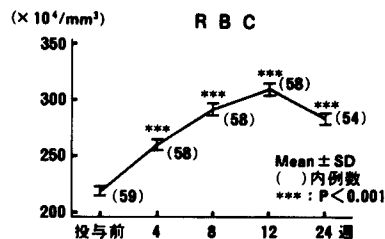


Fig. 3. 末梢血液像の変動

Table 4. 自覚症状改善度

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計
22	12	11	9	0	54
(40.7%)	(22.2%)	(20.4%)	(16.7%)		

21.4 mmHg と最高値を示したが、各測定時点の間での有意差はみられなかった。拡張期血圧の変動は、投与前が 66.7 ± 11.3 mmHg で、6カ月後 66.8 ± 11.9 mmHg, 4週後に 70.3 ± 13.4 mmHg と最高値を示したが、収縮期血圧と同様各測定時点の間での有意の変化はみられなかった。

8. 投与中止症例

5例の投与中止症例があった。投与中止理由は、5例中2例がHt値上昇のため、あとは、血圧上昇、転院、脱落が各1例である。なお、投与中止時点での総合評価は、全般改善度で「改善」以上が4例、有用性で「有用」以上が同じく4例であった。

9. 副作用症例

59例中12例 (20.3%) に副作用の発現がみられた。12例中10例が血圧の上昇で、副作用のほとんどを占め

Table 5. 臨床検査値の変動

項 目	投 与 前	投与3カ月後		投与6カ月後	
	mean±SD	mean±SD	検定	mean±SD	検定
GOT (IU)	19.3±2.2	19.8±2.7		19.1±2.8	
GOT (KU)	17.2±1.6	14.8±2.2		15.8±2.0	
GPT (IU)	17.4±3.0	23.6±8.3		18.1±3.5	
GPT (KU)	12.4±1.7	14.5±2.5		14.6±3.1	
ALP (IU)	171.0±21.2	151.7±11.0		165.4±14.9	
ALP (KAU)	8.9±0.7	8.8±0.6		9.2±1.0	
総蛋白 (g/dl)	6.6±0.1	6.5±0.1		6.4±0.1	
BUN (mg/dl)	76.5±2.4	78.5±2.0		72.6±2.5	*
クレアチニン (mg/dl)	10.9±0.3	11.4±0.3	*	11.0±0.3	
尿酸 (mg/dl)	7.6±0.2	7.9±0.2		7.8±0.2	
Na (mEq/l)	139.4±0.5	138.4±0.5	*	138.6±0.7	
K (mEq/l)	4.9±0.1	5.1±0.1	*	4.9±0.1	
P (mg/dl)	5.8±0.2	6.3±0.3		5.8±0.3	
血清鉄 (μg/dl)	80.3±5.0	79.6±5.1		100.3±6.0	*
UIBC (μg/dl)	157.8±10.8	150.2±8.2		165.5±9.9	
フェリチン (ng/ml)	456.0±93.9	394.2±66.2		418.5±71.2	

* 投与前値に対する paired-t 検定 (P<0.05)

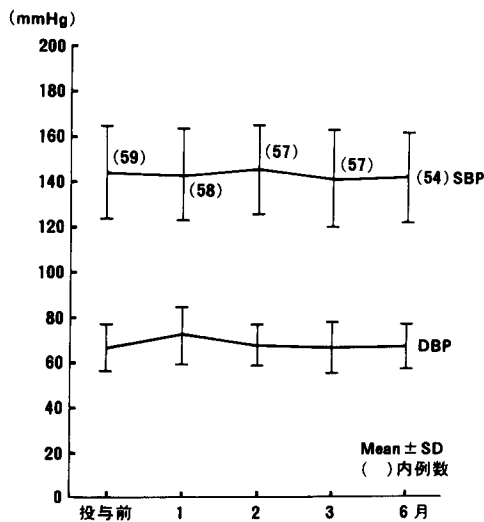


Fig. 4. 血圧の変化

Table 6. 全般改善度

著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪化	計
38 (64.4%)	19 (32.2%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	0	59

Table 7. 有用性

きわめて 有 用	有 用	やや有用	どちらとも いえない	有用で ない	計
40 (67.8%)	17 (28.8%)	1 (1.7%)	0	1 (1.7%)	59

メントによると, rhEPO 投与後1カ月で血圧が上昇, 降圧剤の投与が必要となり, rhEPO 投与後も3カ月間に1,800 ml の輸血が必要であったからということであった。

考 察

腎性貧血の原因はエリスロポエチンの欠乏が主たるもので¹⁾, その治療薬としての製剤の出現が待たれていたが, 1990年4月によりやく遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤が保険適用となり, 広く使用されるようになった。現在までにいくつかの臨床試験が行われたが, その報告によると²⁻⁵⁾, 腎性貧血に対する効果は期待どおり高く, きわめて有用な薬剤との評価が下されている。

一方, わが国の慢性透析患者に占める65歳以上の「高齢者」の割合は, 年々増加の一途を辿っており,

た。

10. 総合評価

1) 全般改善度

貧血改善度および自觉症状改善度を総合的に考慮して5段階で評価した結果を Table 6 に示す。「改善」以上で96.6%を占めた。

2) 有用性

結果を Table 7 に示す。「有用」以上で96.6%と高い値を示した。「有用でない」が1例あったが, この例は, 全般改善度が「不変」と同一例で, 主治医のコ

1990年末現在での割合は24.1%となっている⁹⁾。ちなみに、65歳以上の人口が全人口の7%以上を占めれば「高齢化社会」と呼ばれるが¹⁰⁾、透析患者によって構成される集団は、まさに「超高齢化社会」といってよいであろう。

これまでの rhEPO の試験報告では、とくに高齢者だけを対象にしたものは見当たらないため、今回われわれは、上述のような現在のわが国の慢性透析患者群の「高齢化」を考慮して、65歳以上の透析患者を対象を絞って rhEPO の効果を検討することにしたものである。

その結果は、上述のように、貧血改善度、全般改善度とともに「やや改善」以上の評価が90%を超える改善率がえられ、これまでの報告の結果と同様の成績であった。

副作用は、血圧上昇が12例中10例と大半を占め、内1例で rhEPO の投与を中止したが、この結果も各報告と同様のものではあった。

臨床検査値では、試験の前後で、臨床的に問題となるような異常な変化はみられなかった。ただ、これまでの報告に散見される血清KおよびP値の上昇(われわれの症例ではK値)がみられたが、その理由は Eschbach ら¹¹⁾が指摘しているように、貧血の改善によって食欲が増進し、食事摂取量が増加したためと推測される。

今回のわれわれの試験では、高齢者群だけを対象としたため若年者群だけを対象にした成績との比較はできなかったが、これまでに発表された報告の中から、60歳以下の患者が多数を占めている平沢らの報告⁴⁾から、Ht 値の経時的変動を取り上げ、今回のわれわれの結果と比較してみた。投与前と投与4週目および8週目の Ht 値は、平沢らの症例でそれぞれ19.4%、23.7%、26.8%、自験例で21.2%、25.8%、28.9%で、われわれの症例が若干高めであった。一方、投与前、4週目、8週目の Ht 値から計算した週当りの Ht 値の上昇の割合は、平沢らの例で4週目までで1.1%、4週目から8週目で0.9%、自験例でそれぞれの1.2%、1.0%で、略同様の値を示した。なおこの間の rhEPO の投与量は、いずれも3,000単位×3回/週である。この単純な比較から、エリスロポエチンの骨髄でのレセプターである後期赤芽球前駆細胞(GFU-E)の感受性は、加齢によっても低下していないことが想像される。一方、慢性透析患者の骨髄細胞による in vitro の実験では、rhEPO に対する赤芽球前駆細胞の反応の程度は患者の年齢と関連し、高齢者で rhEPO への反応が遅かったとの報告⁹⁾があるが、今回われわ

れの症例では、これを裏付ける結果はえられなかった。また、rhEPO に対する反応性は、投与対象患者の体重とは関連がないとし、高齢者での反応の遅さを否定する報告⁹⁾もある。今回のわれわれの試験では体重についての検討は行っていないが、貧血の改善状態からみると、関連は薄いように思われる。このほかにも、rhEPO に対する反応性は、若年者と高齢者の間には大きな差はないとする報告があり¹⁰⁾、その中でわれわれの学会発表も紹介されている。

以上から、エリスロポエチンへの反応を減少させるといわれている鉄欠乏、感染症、悪性腫瘍などの因子がなければ¹¹⁾、rhEPO は高齢患者の腎性貧血に対しても、若年患者同様の高い有用性が期待できると考えられる。

結 語

京都および滋賀地区の22施設で、慢性腎不全による血液透析を受けている65歳以上の患者に対して、rhEPO を投与しその有用性を検討した結果は以下の通りである。

- 1) 貧血改善度は「著明改善」72.9%、「改善」と「やや改善」合わせて21.9%であった。
- 2) 自他覚症状の改善を加味した全般改善度では、「著明改善」64.4%、「改善」と「やや改善」合わせて33.9%であった。
- 3) 副作用は12例(20.3%)にみられ、血圧上昇が10例と大半を占めた。
- 4) 臨床検査値は、臨床的に問題となるような異常値はみられなかった。
- 5) 有用性は、「きわめて有用」67.8%、「有用」と「やや有用」合わせて30.5%であった。

以上の結果から、65歳以上の高齢透析患者に対しても、rhEPO はきわめて有用性の高い薬剤であると考えられる。

本論文の要旨は、第36回日本透析療法学会で発表した。

文 献

- 1) Basarab A: Recombinant human erythropoietin: Physiology, pathophysiology of anemia in renal failure, and economic aspects related to dosing. *Am J Nephrol* 10 (suppl 2): 2-6, 1990
- 2) 高久史磨, 三村信英, 前田貞亮, ほか: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin 製剤 KRN5702 の効果。一多施設共同臨床試験。腎と透析 24: 1009-1025, 1988

- 3) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, ほか: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin の臨床的検討—透析例での多施設共同研究. 臨透析 5: 585-602, 1989
- 4) 平沢由平, 平嶋邦猛, 荒川正昭, ほか: 腎性貧血患者に対する recombinant human erythropoietin (EPOCH) 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
- 5) 本田西男, 前川正信, 山田一正, ほか: 透析患者の腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin (TYB-5220) の臨床評価 — プラセボを対象とした二重盲検比較試験. 透析会誌 23: 743-757, 1990
- 6) 日本透析療法学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 [1990年12月31日現在], p. 52, 日本透析療法学会. 1991
- 7) 伊東光晴: 老いの政治経済学. 老いの発見 — 5 老いと社会システム. 伊東光晴, 河合隼雄, 副田義也, ほか編. pp. 13-19, 岩波書店, 東京, 1987
- 8) Eschbach JW and Adamson JW: The pathophysiology and treatment of the anemia of chronic renal failure. In: Current Nephrology Vol 14. Edited by Gonick HC, pp. 259-291, Mosby-Year Book, St Louis, 1991
- 9) Rodriguez HJ: Renal hematology. In: Current Nephrology, Vol 15. Edited by Gonick HC, pp. 370-374, Mosby-Year Book, St Louis, 1992
- 10) 池谷直樹, 菱田 明, 古橋三義, ほか: エリスロポエチン出現後の高齢者の貧血. 臨透析 8: 433-437, 1992
- 11) Drueke TB: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. Am J Nephrol 10 (suppl 2): 34-39, 1990

(Received on June 26, 1992)

(Accepted on July 25, 1992)