

不応性貧血に対するダルベポエチン投与の効果

大谷 浩、後藤博之、多田光範

秋田組合総合病院 腎臓内科

Effect of Darbepoetin alfa for epoetin resistant anemia

Hiroshi Otani, Hiroyuki Gotoh, Mitsunori Tada

Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita General Hospital

<緒言>

透析患者における貧血に対して、エリスロポエチン製剤として従来、エポエチン α やエポエチン β が使用されていたが、これらの十分量使用によっても、貧血の改善しないいわゆるエリスロポエチン不応性貧血患者をしばしば経験する。表1に不応性貧血の原因を示したが、これらの中には、鉄剤投与や原因薬剤の中止、変更などの処置により貧血が改善される症例も多いが、中には、容易には原因を除去し得ないものや、原因を特定しえない貧血患者も存在する。

今回、我々は、これら従来の治療にて貧血を改善しえない、いわゆる難治性の不応性貧血患者に対して、新たなエリスロポエチン製剤であるダルベポエチンを投与する機会を得たのでその効果につき検討したので報告する。

表1. EPO 抵抗性貧血の原因

- | |
|---------------------------------|
| ① 鉄代謝異常
鉄欠乏(鉄喪失、吸収障害)、利用障害 |
| ② 慢性炎症
感染症、網内系亢進 |
| ③ 悪性腫瘍 |
| ④ 溶血、脾腫 |
| ⑤ 骨髄機能異常
骨髄異形成症候群、骨髄繊維症、赤芽球癆 |
| ⑥ 薬剤性
ACE阻害薬、免疫抑制剤 |
| ⑦ 副甲状腺機能亢進症 |
| ⑧ アルミニウム蓄積 |
| ⑨ 透析不足 |
| ⑩ 抗エリスロポエチン抗体 |

<対象と方法>

1) 対象

当院における維持透析患者約120名より、選定時(ダルベポエチン投与一ヶ月前)に次の①~③に示すEPO抵抗性貧血基準を満たす症例を抽出した。

- ① 血清フェリチン100ng/ml以上で、
- ② EPO 9,000単位/週投与(血液透析)、EPO 6,000単位/週投与(腹膜透析)にても、
- ③ Ht 25%未満を維持できない。

これらを満たす症例は、9例（全透析患者の7.5%）であった。

これらのうち今回、対象とし得たのは、6例（全例血液透析患者）であった。

2) 方法

これら6症例に対し、エポエチン α 、 β 9,000単位/週に対応するダルベポエチン臨床試験でのダルベポエチンへの切り替え推奨容量 40 μ g/週を投与し、投与前後における、Hb、Hctの推移を検討した。検討中、Dry weightは極力変更せず。

降圧剤であるACI-I、ARBの新規投与は行わないこととした。

<結果>

表2に対象患者のプロフィールを示す。平均年齢64.8歳、男性4例、女性2例、原疾患は糖尿病性腎症3例、ADPKD 1例、不明2例であった。合併症に関しては、症例1にて肝硬変あるも脾腫はなし。症例No. 4では、リウマチを、No. 5では、原因不明の慢性胸膜炎を伴っており、持続的にCRP高値を示している。No. 6では、腎嚢胞の感染を繰り返しており、CRPの上昇をときおり認める。透析歴は1～7年と全体的に比較的短い傾向にある。ダイアライザーは6例にポリスルホン膜、1例でPMMA膜を使用。iPTHは89～212と明らかな副甲状腺機能亢進症患者は認めなかった。フェリチンは全例100以上であるが、トランスフェリン飽和度は、低値例が多く、特にNo. 4～No. 6において著しい低値であり、鉄の利用障害が示唆された。

表2. 患者プロフィール

No.	年齢性	原疾患	合併症	透析歴	Dialyzer	KT/V	iPTH (pg/ml)	CRP (mg/dl)	フェリチン (ng/ml)	TSAT (%)
1	74/F	不明	肝硬変	5年	APS18SA	1.27	89	0.08	124	17
2	55/M	DM腎症	なし	1年	APS18SA	0.81	109	0.03	113	18
3	68/M	DM腎症	なし	3年	APS18SA	1.33	212	0.13	161	25
4	64/F	不明	リウマチ	3年	APS15SA	1.14	145	1.46	145	9
5	71/M	DM腎症	慢性 胸膜炎	2年	APS21SA	1.08	101	2.99	110	12
6	57/M	ADPKD	腎嚢胞の 感染反復	7年	BG2.1U	1.08	115	0.06	142	9

図1に全症例におけるエポエチン β からダルベポエチンへの切り替え前後におけるHb値の推移を示した。Hb増加例、不変例、低下例など一定の傾向は示せなかった。また、図2において、同様にHct値の推移を示すが、投与変更後の推移はさまざまであった。これらの症例をCRP陰性例、陽性例に分けて検討したところ、図3にCRP陰性例におけるHb値の推移を示すが、3例のうち2例において有意にダルベポエチン投与後、Hb値の増加を認めた。一方CRP陽性例でのHbの推移を図4に示すが、有意に増加した症例はなく、症例4では、むしろ漸減傾向を認め、これは、投与前後における関節リウマチ活動性の悪化が影響したものと考えられ、これら3例からは、慢性炎症患者においては、少なくとも、一般腎性貧血患者と同じ切り替え容量では、さらなる改善効果は期待できないと考えられた。症例6は、腎嚢胞への反復感染をきたした症例であるが、感染の再燃時に一致してHbの低下を認めているが、ダルベポエチンへの切り替え以前とより詳細に検討してみると、図5に示すように、炎症時は同程度まで、Hb値は低下するが、

炎症鎮静化時は、明らかにダルベポエチン投与後、Hb値は高値を示した。

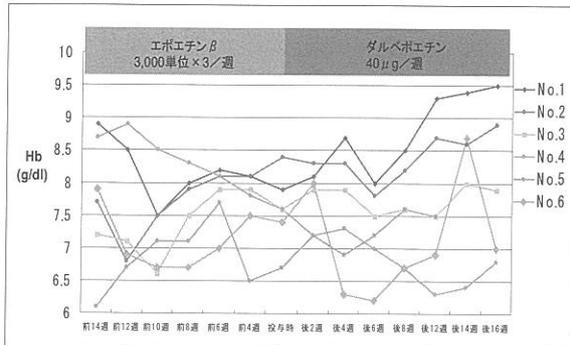


図1. Hbの推移

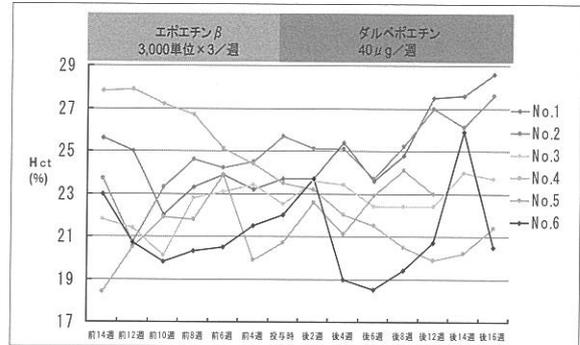


図2. Hct値の推移

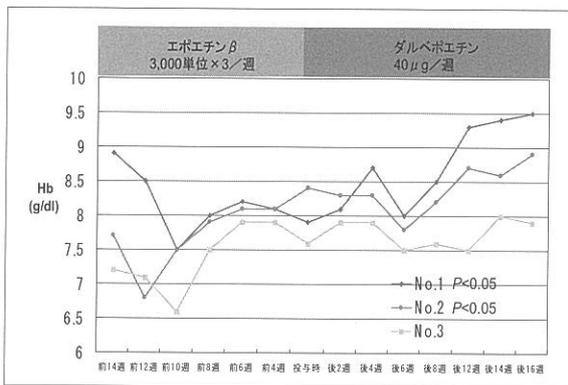


図3. CRP陰性例におけるHb値の推移

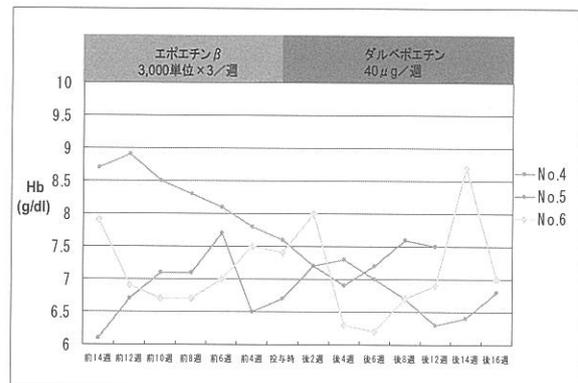


図4. CRP陽性例におけるHb値の推移

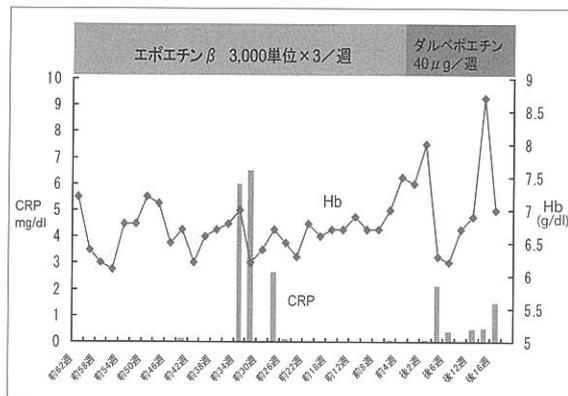


図5. CRP陽性例 (No. 6) におけるHb値の推移

<考察>

不応性貧血患者6例に対してエポエチンαからダルベポエチンへ変更し、2例において有意にダルベポエチン変更後、Hb値の上昇を認め、1例において増加傾向を認めた。このことは、不応性貧血患者の中には、ダルベポエチンに反応する症例が存在すると考えられ、不応性貧血患者では、試みる価値があると考えられた。

一方、不応性貧血患者でも、慢性炎症や感染症で認められる二次性貧血を合併した症例では、ダルベポエチンの投与にても貧血の改善は得られなかった。同疾患では、今後、原疾患の治療に

加え、ダルベポエチンの投与量を増加することによりその反応を検討する必要があると考えられた。

ダルベポエチンの作用機序は、エポエチンと同様に、後期赤芽球前駆細胞に対する分化増殖刺激作用である¹⁾から、不応性貧血患者への効果は、その長期持続高血中濃度による、持続刺激が有効に働いたものと考えられる。一方、慢性炎症例における不応反応については、慢性炎症では、IL-6やTNF α などの炎症性サイトカインによる造血抑制²⁾、赤芽球前駆細胞の反応性低下に加え³⁾、網内系への鉄貯留亢進が貧血の原因と考えられている⁴⁾。今回慢性炎症患者でも、ダルベポエチンにより赤芽球前駆細胞への刺激は増強されていると推定すると、それにもかかわらず貧血の改善が得られなかったことは、網内系における鉄の囲い込み、鉄の利用障害が、ダルベポエチン不応の原因ではないかと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 永野伸郎：新世代貧血治療薬（KRN321、ダルベポエチン アルファ）の基礎特性. 腎と透析：1039-1046、2006
- 2) Pertosa G, Glandaliano G, Gesualdo L, Schena FP: Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int*, 76 Suppl: S104-S111, 2000
- 3) Freedman MH, Cattran DC, Saunders EF: Anemia of chronic renal failure: inhibition of erythropoiesis by uremic serum. *Nephron*, 35: 15-19, 1983
- 4) Krischbaum B: Hypotransferrinemia of chronically hemodialyzed patients. *Artifi Organ*, 23: 1047-1054, 1999