
ダルベポエチン：その傾向と対策

阿部明彦、富樫寿文、石田俊哉、松尾重樹、佐々木秀平、
松橋満弥^{*}、近藤みか^{*}、川上美和^{*}
市立秋田総合病院 泌尿器科、同 透析室^{*}

Darubepoetin: trends and countermeasures

Akihiko Abe, Hisafumi Togashi, Toshiya Ishida, Shigeki Matsuo, Shuhei Sasaki, Mitsuya
Matsuhashi^{*}, Mika Kondou^{*}, Miwa Kawakami^{*}
Department of Urology, Dialysis Room^{*}, Akita City General Hospital

<はじめに>

1990 年から遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤（recombinant human erythropoietin : rHuEPO）が透析患者に使用されるようになり腎性貧血治療に革新をもたらした。しかしながら rHuEPO は半減期が 4～8 時間と短く腹膜透析患者や保存期腎不全患者では 1～2 週間に 1 回の投与を要し、この注射のためだけに通院する必要があった。また、血液透析患者では目標 Hb の達成まで時間がかかること、またその維持には週に 2～3 回の静脈内投与を必要とし医療安全の面から改善の課題となった。また、rHuEPO 投与でも十分に反応しない病態も存在し、こういった背景から半減期が長く生物学的活性の強い薬剤の開発が求められ、2007 年 持続型赤血球造血刺激因子製剤（Erythropoiesis Stimulating Agent : ESA）Darbepoetin alfa : ネスプが発売された^{1) 2)}。ネスプ投与により最も期待されるメリットの一つはこれまでの rHuEPO で改善困難であった貧血症例の改善である。実際に当院での症例の多くはめざましい改善を見せ³⁾、一部ではその投与量を減量・中止する必要すら出てきた。今回我々はネスプ中止したために急激に貧血がすすんだ 3 症例を経験したので報告する。

<対象と方法>

当院にて血液透析を施行している患者のうち、ネスプを使用している患者が 29 人いる。このうち Hb 上昇を理由にネスプの投与を中止した 3 人の患者に、ネスプ中止後の急激な Hb の減少を認めた。これら 3 人の患者における急激な Hb 減少の原因に関して検討した。貧血の検討は腎性貧血の成因として代表的な炎症・鉄欠乏・尿毒素・栄養の 4 点から行った。

<結果>

CRP, Fe, TIBC, フェリチン, トランスフェリン飽和度 (TSAT), BUN, Cre, TP, Alb, KT/v, Hb, ネスプ, 鉄剤投与に関して表にまとめた。

症例 1 35 歳男性。前月まで Hb が 14.0 g/dl と高値であることから、ネスプ投与を中止したところ、Hb は 9.8 g/dl まで低下した。フェリチンは低値であったものの TSAT は 20% 以上であることから鉄剤を投与していなかった。便潜血検査に異常は見られなかった (表 1)。

表 1

症 例 1

	6月	7月	8月
CRP (mg/dl)	0.02	0.02	0.11
Fe (μ g/dl)	105	82	92
TIBC (μ g/dl)	274	288	298
フェリチン (ng/ml)	31	20	11
TSAT (%)	28	30	9
BUN (mg/dl)	89.4	79.6	72.6
Cre (mg/dl)	15.05	15.96	13.27
TP (g/dl)	6.3	6.7	6.2
Alb (g/dl)	3.6	4.0	3.6
KT/v	0.89	0.83	0.82
Hb (g/dl)	13.5	14.0	9.8
ネスプ (μ g)	15	なし	15
鉄剤	×	×	×

定期採血は4週に1度

症例 2 34 歳男性。Hb が 13.6 g/dl 以上の状態であったことから、鉄剤投与を行わずネスプは隔週投与にしていた。しかし、改善が見られないためネスプ投与を中止したところ、Hb 13.3 g/dl から 11.5 g/dl に減少。4 週間後の再検で Hb 8.8 g/dl まで貧血がすすんでいた。フェリチンに変動はあるものの、TSAT は 20% 以上で推移していた。便潜血は陰性であった (表 2)。

表 2

症 例 2

	2月	3月	4月	5月	6月
CRP (mg/dl)	0.19	0.07	0.20	0.09	0.09
Fe (μ g/dl)	69	113	107	107	117
TIBC (μ g/dl)	283	274	243	234	286
フェリチン (ng/ml)	62	54	118	148	49
TSAT (%)	24	41	44	45	40
BUN (mg/dl)	54.3	52.1	46.5	37.8	41.3
Cre (mg/dl)	13.6	13.17	12.56	12.35	14.19
TP (g/dl)	6.3	6.6	6.7	6.3	6.9
Alb (g/dl)	3.6	4.1	4.3	3.9	4.5
KT/v	0.85	1.12	1.17	1.15	1.17
Hb (g/dl)	13.6	13.3	11.5	8.8	11.0
ネスプ (μ g)	15 1/2w	なし	なし	15	15
鉄剤	×	×	×	×	×

便検査異常なし

症例3 80歳男性。Hbが14.2 g/dlでネスプを中止、4週間後の採血でHb 11.8 g/dlであったため、ネスプ中止を継続しHb 9.6 g/dlまで減少、さらに4週間にはHb 8.9 g/dlまで減少したためネスプ20 μ g投与を行った。また、その後も徐々に改善してきたためHb 13.6 g/dlとなったためネスプを中止。4週間後の採血でHb 12.3 g/dl、さらに4週間後Hb 9.6 g/dlとなったため、ネスプ15 μ g投与を開始した。鉄に関連ではフェリチンが100 ng/mlを下回ることもあったが、TSATは常に20%以上であった。便潜血検査は陽性で大腸内視鏡により大腸ポリープを指摘された(表3)。

表3
症例3

	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月
CRP (mg/dl)	0.13	0.05	0.03	0.04	0.29	0.02	0.03	0.02	0.03	0.04	0.05	0.03
Fe (μ g/dl)	52	84	119	68	63	56	63	83	100	122	102	66
TIBC (μ g/dl)	195	190	183	171	178	205	205	220	197	197	187	201
フェリチン (ng/ml)	136	318	456	365	271	171	96	91	213	363	279	161
TSAT (%)	44.21	65.03	39.77	35.39	27.32	30.73	37.73	50.76	61.93	64.55	32.84	32.83
BUN (mg/dl)	51.4	59.3	53.7	54.7	73.5	62.2	97.7	78.6	77.0	87.7	85.4	73.8
Cre (mg/dl)	6.38	6.37	6.12	6.36	6.38	6.68	7.28	8.17	8.46	7.85	8.41	8.84
TP (g/dl)	6.1	5.9	6.2	6.0	6.2	6.3	6.1	6.4	6.1	6.1	6.0	5.9
Alb (g/dl)	3.4	3.5	3.6	3.4	3.3	3.5	3.5	3.7	3.4	3.4	3.3	3.2
KT/v	0.89	0.84	0.91	0.82	0.89	0.85	0.86	0.86	0.97	0.99	0.76	0.88
Hb (g/dl)	14.2	11.8	9.6	8.9	10.1	12.0	12.5	13.6	12.3	9.6	9.1	10.2
ネスプ (μ g)	なし	なし	なし	20	20	20	15	なし	なし	15	30	30
鉄剤	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

便検査：大腸ポリープ

<考察>

貼付文書にはネスプ使用上の注意点として「用量調整が必要な場合には投与量を増減すること」、「投与間隔を延長する場合は週1回から2週間に1回あるいは2週間に1回から4週間に1回に変更すること」と書かれている。また、重要な基本的注意として「本剤の効果発現には鉄剤の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと」と記載されている。米国の貼付文書には「増量の場合には月1回の調整」「Hb 12 g/dlに近づく場合と2週間でHb 1 g/dl以上増加する場合25%減量し、それでも上昇する場合は中止する。再開は中止時の投与量の25%減量」「2週間でHb 1 g/dl以上上昇する場合も25%減量」「鉄が十分であり、Hb上昇が4週間で1 g/dl未満の場合25%増量」と記載してある。両方とも内容に具体性の差はあるが、減量方法と鉄供給の重要性を指摘している。このことを踏まえた上で3症例のデータを検討すると、炎症、透析効率、栄養に関しては大きな変動や問題はなかった。ネスプを中止することによって急激に貧血が進行するケースがあることが確認できた。減量時はこのことを念頭に置き2週間毎の採血を施行し厳重管理をする必要性があると考えられた。

症例1からは鉄剤が不足するとさらに貧血が進行する可能性が示唆された。現在、鉄代謝に関する詳細は分からない部分が多く、その指標に関しても確立されたものはまだない。日本透析医学会の貧血に関するガイドラインによれば「ESA治療を行われている患者の鉄の評価には

TSAT と血清フェリチン濃度を標準として用いる。」「鉄補充療法の開始基準は TSAT 20% 以下、および血清フェリチン濃度 100 ng/ml 以下とする⁴⁾とある。鉄投与の指標とされるフェリチン、TSAT に関しては 3 症例とも TSAT に問題はないことから鉄剤の投与を行っていなかった。しかしながら症例 1 において Hb 9.8 g/dl 時の血清フェリチン濃度は 11 ng/ml で、TSAT は 9.0 % であった。この 3 症例に関して Hb 低下率 (表 4) は症例 1 を入れると 30.0 %、症例 2 では 13.5 %、23.5 %、症例 3 では 16.9 %、18.6 %、22.0 % で平均 21.7 % である。これに比べ症例 1 の低下率は著しく鉄剤不足が貧血に対して影響力が大きい可能性を示唆している。このことから、ネスプ減量時にも鉄欠乏に十分な注意を払うことが安全性には不可欠であると思われた。

表 4

Hb低下率

症例 1	14.0	→	9.8	30.0%
症例 2	13.3	→	11.5	13.5%
	11.5	→	8.8	23.5%
症例 3	14.2	→	11.8	16.9%
	11.8	→	9.6	18.6%
	12.3	→	9.6	22.0%
平均低下率	21.7 %			

参 考 文 献

- 1) 渡辺誠、平井優紀、秋澤忠男：ネスプの開発と特性、透析療法ネクストIV：141-149、2008
- 2) 高津千裕、古久保拓、和泉智、松永千春、根来早紀子、前川きよし、山川智之、田中一彦：rHuEPO 最大量投与患者における darbepoetin alfa の有用性に関する検討 大阪透析研究会誌、第 26 巻 2 号、187-191、2008
- 3) 阿部明彦、富樫寿文、石田俊哉、松尾重樹、佐々木秀平、松橋満弥^{*}、近藤みか^{*}、川上美和^{*}、鎌田雅子^{*}：ダルベポエチン（ネスプ）に変更後の血液データの推移、秋田腎不全研究会誌、12：117-119、2009