

第9回日本透析医会シンポジウム

透析医療におけるConsensus Conference'96

—Erythropoietin投与の適切な病態・用法・用量—

日本透析医会研修委員会

委員長 阿岸 鉄三

担当理事 今 忠正

担当理事 工藤 寛昭

日 時 平成8年11月10日(日)

場 所 津田ホール

プログラム・抄録集

Erythropoietin投与による貧血改善・維持目標

1. 脳機能の立場から	九州大学医学部腎疾患治療部	平方 秀樹	209
2. 心機能の立場から	杏雲堂病院循環器科	高元 俊彦	212
3. 内分泌・性腺機能の立場から	富山医科薬科大学第2内科	高田 正信	219
4. 精神・心理的立場から	岐阜大学医学部泌尿器科	栗山 学	222

適正使用(投与ルートを含めて)

5. 血液透析	信楽園病院腎センター内科	鈴木 正司	227
6. CAPD	東海大学医学部内科第7	野本 保夫	229
7. Erythropoietin不応症への対応	大阪府立病院腎臓内科	椿原 美治	233
8. EPOと医療経済	増子記念病院内科	山崎 親雄	238
まとめ	東京慈恵会医科大学内科第2	川口 良人	241

1. 脳機能の立場から

九州大学医学部 腎疾患治療部
平方秀樹

はじめに

エリスロポエチン (EPO) 治療では、貧血改善に伴って心機能や運動能が改善し、患者の quality of life (QOL) が向上する。しかし、頭痛や高血圧などの副作用やブラッド・アクセス閉塞の可能性を危惧し、目標ヘマトクリット (Ht) としては30%以上の上昇を避ける傾向がある。

我々は、慢性透析患者でEPOによる貧血改善の前後で脳血流量を測定した結果¹⁾を用いて、脳への酸素供給量が最大となるHtを算出し、脳機能の観点からEPO治療の目標Htについて検討したので報告する。

対象と方法

(1) 対象症例およびEPO治療

対象は慢性血液透析患者5例(全例女性、原疾患；慢性糸球体腎炎、平均年齢； 52 ± 2 [SEM] 歳、平均透析期間； 98 ± 21 カ月)である。EPO投与前のHtは平均 21 ± 1 %であった。EPOは、一回1,500単位、週3回静注投与し、目標Htは30%とした。

(2) EPO投与前後の脳循環・酸素代謝諸量

EPO投与前と目標Htに達した時期にポジトロンCTを用いて脳血流量 (regional cerebral blood flow; rCBF, ml/100g/分)、脳酸素摂取率 (regional oxygen extraction fraction; rOEF, %)、脳酸素代謝率 (regional cerebral metabolic rate for oxygen; rCMRO₂, ml·O₂/100g/分) を測定した。

(3) 脳酸素供給量の算出

脳酸素供給量 (regional cerebral oxygen supply; rCOS, ml·O₂/100g/分) は動脈血酸素濃度 (CaO₂, ml·O₂/100ml) と rCBF の積で求めた [rCOS = CaO₂ × rCBF (式1)]。CaO₂ は動脈血のヘモグ

ロビン、酸素飽和度、酸素分圧より算出した。

結果

(1) EPO投与による貧血改善時の脳循環・酸素代謝諸量の変動

EPO投与112 ± 4 日後、Htは 31 ± 1 %に有意に上昇した ($p < 0.01$)。大脳半球のrCBFは 40 ± 3 ml/100g/分から 32 ± 1 に、rOEFは 49 ± 1 %から 42 ± 1 に、それぞれ、有意に減少した ($p < 0.01$)。EPO投与前のrCMRO₂は 1.48 ± 0.09 ml·O₂/100g/分と極めて低値で、貧血改善後も 1.58 ± 0.06 ml·O₂/100g/分と有意に変動しなかった。各関心領域においても同様の傾向であったが、前頭葉では、rCMRO₂が 1.48 ± 0.06 ml·O₂/100g/分から 1.60 ± 0.05 に有意に上昇した ($p < 0.05$)。

大脳灰白質の各関心領域でHtとrCBFの間には有意の負の相関関係が認められた [rCBF = $55.7 - 0.8 \times \text{Ht}$; $r = -0.80$, $p < 0.01$] (式2)。

(2) 脳酸素供給量 (rCOS) と至適ヘマトクリットの算出

EPO治療後、Htの上昇に伴ってCaO₂は、 7.7 ± 0.4 ml·O₂/100mlから 11.6 ± 0.3 に有意に上昇し ($p < 0.01$)、大脳半球ではrCOSが、 3.02 ± 0.14 ml·O₂/100g/分から 3.73 ± 0.15 に有意に上昇した ($p < 0.01$)。HtとCaO₂の間には有意の正の相関関係が認められた [CaO₂ = $0.85 + 0.34 \times \text{Ht}$; $r = 0.95$, $p < 0.01$] (式3)。rCOSは、式1のようにCaO₂とrCBFの積(式2と式3の積)であるから、rCOSはHtの関数として表され [rCOS = $47.3 + 18.3 \times \text{Ht} - 0.26 \times \text{Ht}^2$] (式4)、これは図のように上に凸の二次曲線である。この曲線から、大脳半球でrCOSが最大となるHt

は35.2%、最大rCOSは3.7ml・O₂/100g/分であった。大脳灰白質の各領域においてもrCOSはHtの関数として同様の二次曲線として表され、それぞれの関数から算出した各領域における最大rCOS時のHtは、前頭葉で45%、側頭葉で38%、頭頂葉で37%、後頭葉で33%と算出された。

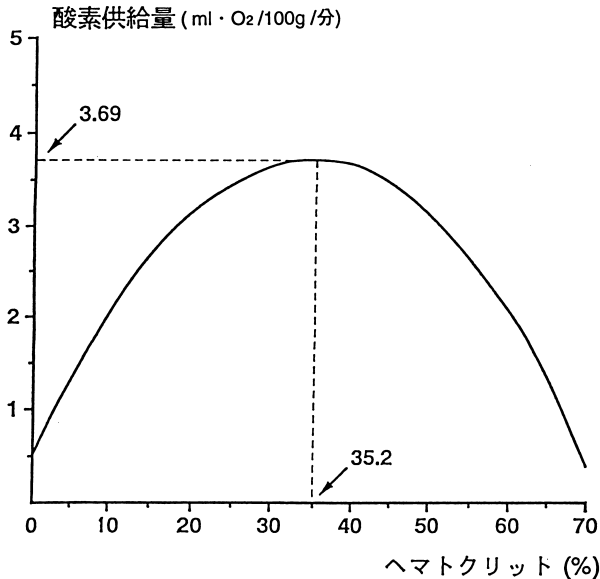


図 大脳半球における酸素供給量(rCOS)とヘマトクリットの関係(予測値)
—大脳半球では、ヘマトクリットが35.2%でrCOSが最大となると予測された—

考察

今回の検討では、大脳半球および大脳灰白質の各部位への脳酸素供給量(rCOS)をHtの関数として表し、rCOSが最大になるときのHtを求め、これを至適Htと考えた。その結果、大脳灰白質における至適Htは灰白質によって異なり、後頭葉の33%から前頭葉の45%までの幅がみられた。Kusunokiら²⁾は、Htが31~53%を示した非透析例の虚血性脳血管障害患者27例でrCBF(¹³³Xe注入法)を測定し、Htが40~45%でrCOSが最大となると報告した。我々の結果は数学的に算出した予測値であるが、その値は、彼らが実測した至適Htの範囲内であった。し

かし、透析患者では、この至適Ht時の最大rCOS値は3.7ml・O₂/100g/分(大脳半球)で、Kusunokiら²⁾の虚血性脳血管障害におけるrCOSの実測値(6.4~7.7ml・O₂/100g/分)の約50%と極めて低い値であった。rCMRO₂はrCOSとrOEFの積であるから、脳細胞のrOEFが一定であればrCMRO₂が最大になるHtは最大rCOS時のHtと考えられる。前回の研究¹⁾では、rCBFとHtの回帰式に対照群のHt値(40%)を代入して求めた透析患者の予測rCBF値が対照群の実測値よりも20%小さかった。すなわち、透析患者では、rCBFが貧血に対して不相応に低いと考えられた。

rCOSはHtの関数として上に凸の二次曲線で表されるので、Htの過剰な上昇はかえってrCOSを低下させる可能性がある。つまり、Htをこの値以上に上昇させても、それ以上のrCMRO₂の改善は困難と考えられた。

Eschbachら³⁾は、安定した慢性透析患者13例で、EPOによりHtを33%から42%にさらに上昇させた際に、最大酸素摂取量が24%増加し、運動能やQOLに著しい改善効果が認められ、血圧上昇、透析効率の低下、ブラッド・アクセスの閉塞率増加などの有害な影響はみられなかったことを報告した。彼らの対象は13例と少なく、若年で、透析間体重増加率が小さい全身状態が良好な症例における成績と考えられ、一般の透析患者にそのまま適用はできない。Postiglioneら⁴⁾は、透析前後で経頭蓋超音波ドップラ法で脳血流量の指標として中大脳動脈血流速度を測定し、透析後には、Htの上昇に伴って血流速度が減少すること、頸動脈に高度の閉塞病変を有する例では透析後の血流速度の低下度が大きいことを報告した。この報告は、動脈硬化症に基づく主幹動脈の閉塞病変が高度な例では、過度のHt上昇は脳血流量を減少させ、この血流低下が神経症候の原因になる可能性を示唆している。今回の検討では、EPO治療の目標Htとし

て、脳機能(脳酸素代謝)を改善させるためには約40%という正常値近くのHt値が必要であると考えられた。しかし、透析患者では、動脈硬化症の進展が非透析例よりも速いことが指摘され、脳内主幹動脈の病変進行が高度な例では、Htの過度の上昇は脳機能障害の原因となる可能性がある。EPO治療では、年齢、透析期間、血圧値などとともに主幹動脈、特に、頸動脈の動脈硬化性変化を評価し、個々の症例毎に目標Htを決定すべきであろう。

Isekiら⁵⁾は、沖縄県においてEPO治療の導入以後、脳血管障害の頻度が増加していると報告した。EPO治療に関連した心血管系合併症の発症機序については、薬剤の直接作用を含めて不明な点が少なくない。EPOが臨床に应用されて5年以上が経過した。EPO投与量、Ht上昇速度、目標Ht値、維持目標および併用降圧療法、また、QOL向上などの利点と心血管系合併症を代表とする不利な点(Risks & Benefits)について、多数例で前向に検討し、これらの点について再評価する必要がある。

文献

- 1) Hirakata H., Yao H., Osato S., et al: CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO. *Am J Physiol* 262 : F737-F743, 1992
- 2) Kusunoki M, Kimura K, Nakamura M, et al: Effects of hematocrit variations on cerebral blood flow and oxygen transport in ischemic cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1: 413-417, 1981
- 3) Eschbach Jw, Glenny R, Robertson T, et al: Normalizing the hematocrit (HCT) in hemodialysis patients (HDP) with EPO improves quality of life (Q/L) and is safe. *J Am Soc Nephrol* 4: 425, 1993 (Abstr)
- 4) Postiglione, A., Faccenda, F., Gallotta, G., et al: Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 22: 1508-1511, 1991
- 5) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al: Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron* 72: 30-36, 1996

2. 心機能の立場から

佐々木研究所附属杏雲堂病院循環器科

高元俊彦

東京医科歯科大学第2内科

広江道昭、秋葉 隆、丸茂文昭

はじめに

慢性透析患者では高度の腎性貧血に伴う心筋酸素輸送障害に加えて、冠動脈疾患、二次性心筋症などの合併が高い頻度で認められ、さらに高血圧や糖尿病などの腎不全に至った疾患背景とも関連して、さまざまなレベルの心機能障害が存在することが推定される。

そこでエリスロポエチンの循環動態に及ぼす影響を検討し、より有効で適切な使用法について検討を行った。ここで示す成績は以下のカテゴリーに準じており、いずれも著者らの施設で施行した心エコー図法、ドプラ法、心筋シンチ、心カテーテル検査の成績を総括したものである。

エリスロポエチンの使用法は3000U×3回/週で、Htの上昇目標値は、厚生省「循環器合併症の実態と対策に関する研究」研究班の治療指針¹⁾に基づき、30～35%の範囲とした。

I 透析患者におけるエリスロポエチンの循環動態に及ぼす影響

a) 心機能正常群における成績

対象：血液透析患者14例(女性7例、男性7例)、平均年齢54歳

NYHA心機能分類 I

b) 心機能障害群(不全心群)における成績

対象：血液透析患者14例(女性6例、男性8例)、平均年齢60歳

NYHA心機能分類 II-III、6例において心カテーテル検査を実施

II 透析導入前の腎不全患者におけるエリスロポエチンの循環動態に及ぼす影響

我々の施設で実施中の中間成績をスライドにて呈示する。

心エコー図検査実施の要点と計測項目

要点1：循環動態の計測は3時点(投与前、目標Ht到達時点、維持期)である。

要点2：2回目からの記録時には、検査直前に前回の画像をチェックし、同一断面での記録を行う。ドプラスケールなどもほぼ同じとする。

要点3：記録は1)断層、2)Mモード、3)僧帽弁部位でのパルスドプラ、4)大動脈弁部位でのパルスドプラの順に記録し、全てのデータをテープ内に残す。計測は10心拍程度の安定した部位で行う。チャート上での計測はしない。

要点4：計測と読影は実施施設担当者(技師/医師)と、中央委員会判定の2回で行いInter-observer accuracyを出す。最終的には中央委員会のデータを採用する。

計測項目1.断層・Mモード法：大動脈径、右房径、左房径、左室径

左室・心室中隔壁厚

計測項目2.ドプラ法：僧帽弁尖部位での左室流入波形(パルスドプラ法)：A/E

計測項目3.心拍出量：大動脈弁部位での左室駆出血流、心尖部4腔像において求める。

心拍出量 = mean AoV × ET × AoD ×
($\pi/2$) × HR となる。

心カテーテル検査の計測項目

不全心群 6 例において右心カテーテルを実施し、平均右房圧、平均肺動脈圧、平均肺動脈楔入圧を測定した。

結語 1

正常心機能(正常心群: NYHA分類 I)あるいは心機能障害を有する(不全心群: NYHA分類 II-III)維持血液透析患者では、エリスロポエチンの投与による貧血改善とともに正常心群で

は左室径、左房容積、心拍出量は有意に減少した。一方、不全心群では左室径の有意な減少は認められなかったが、平均肺動脈圧、平均肺動脈楔入圧の有意な減少があり、エリスロポエチン投与による前負荷の軽減は両群において認められた。また、エリスロポエチン投与は正常心群では心拍出量の低下をきたし、高送血状態(hyperdynamic state)が是正される。

結語 2

保存期(非透析患者)におけるエリスロポエチンの投与による心機能に及ぼす影響は正常心群によりそう成績を示す。

表 1 患者背景

		正常心群	不全心群
症 例 数		214	14
性 別	男	6 (43%)	9 (64%)
	女	8 (57%)	5 (36%)
年 齢 (才)	50才未満	3 (21%)	3 (21%)
	50 ~ 60	9 (64%)	3 (21%)
	60 ~ 70	2 (14%)	5 (36%)
	70 ~	0 (0%)	3 (21%)
	平均±S. D.	53.8±6.5	60.0±9.8
体 重 (kg)	40kg未満	0 (0%)	0 (0%)
	40 ~ 50	7 (50%)	9 (64%)
	50 ~ 60	5 (36%)	3 (21%)
	60 ~ 70	1 (7%)	2 (14%)
	70 ~	1 (7%)	0 (0%)
平均±S. D.	51.7±8.7	48.7±7.6	
入院・外来	入 院	0 (0%)	0 (0%)
	外 来	14(100%)	14(100%)
既往症	無	11 (79%)	10 (71%)
	有	3 (21%)	4 (29%)
合併症	無	9 (64%)	5 (36%)
	有	5 (36%)	9 (64%)
透 析 期 間 (年)	1年未満	1 (7%)	2 (14%)
	1 ~ 2	0 (0%)	3 (21%)
	2 ~ 5	10 (71%)	3 (21%)
	5 ~ 10	1 (7%)	3 (21%)
	10 ~	2 (14%)	3 (21%)
腎摘出	無	14(100%)	14(100%)
	有	0 (0%)	0 (0%)
開始時Ht値 (%)	15%未満	0 (0%)	1 (7%)
	15 ~ 20	6 (43%)	7 (50%)
	20 ~ 25	8 (57%)	6 (43%)
	25 ~	0 (0%)	0 (0%)
	平均±S. D.	20.1±2.7	19.0±3.3
3ヵ月以内 の輸血歴	無	13 (93%)	13 (93%)
	有	1 (7%)	1 (7%)

表 2 血圧の変化

〈正常心〉

前 \ 後	正常血圧	境界域高血圧	高血圧
	正常血圧	1	1
境界域高血圧	1	2	2
高血圧	0	1	4

〈不全心〉

前 \ 後	正常血圧	境界域高血圧	高血圧
	正常血圧	0	0
境界域高血圧	0	3	1
高血圧	2	3	2

表3 心エコー図及びドップラー法による循環指標計測

正常心群

項 目	投 与 前	目標Ht値到達時	安 定 期
大動脈径(AOD) (cm)	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.3
左室拡張期径(LVDd) (cm)	5.2 ± 0.5	4.9 ± 0.6**	4.7 ± 0.4**
左室収縮期径(LVDs) (cm)	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.5*	2.8 ± 0.3*
心室中隔厚(IVST) (cm)	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1*	1.3 ± 0.1**
左室後壁厚(PWT) (cm)	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1**	1.3 ± 0.2*
短縮率(%FS) (%)	39.8 ± 5.5	40.1 ± 4.4	40.9 ± 3.3
右房径(RAD) (cm)	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.7	1.6 ± 0.3
左房径(LAD) (cm)	4.0 ± 0.6	4.0 ± 0.4	3.6 ± 0.5
左房容積(LAV) (ml)	73.3 ± 25.1	60.6 ± 25.1	61.7 ± 23.9*
左室流入速度(LVfV) (m/sec)	0.67 ± 0.11	0.53 ± 0.11**	0.47 ± 0.14**
最大大動脈駆出速度(max AoV) (m/sec)	1.30 ± 0.19	1.22 ± 0.14	1.18 ± 0.16**
最大大動脈駆出加速度(max AcT) (m/sec ²)	17.3 ± 4.1	15.8 ± 3.0**	14.9 ± 3.1*
大動脈駆出時間(ET) (m/sec)	296 ± 27	289 ± 35	298 ± 42
A/R	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.5**
心拍出量(CO) (l/min)	5.6 ± 1.3	5.2 ± 1.3**	4.7 ± 0.9*

P < 0.05, ** P < 0.01 (mean ± SD)

不全心群

項 目	投 与 前	安 定 期
大動脈径(AOD) (cm)	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.3
左室拡張期径(LVDd) (cm)	5.5 ± 0.4	5.2 ± 0.6
左室収縮期径(LVDs) (cm)	3.7 ± 0.6	3.4 ± 0.9
心室中隔厚(IVST) (cm)	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3
左室後壁厚(PWT) (cm)	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2
短縮率(%FS) (%)	33.9 ± 7.3	35.6 ± 10.6
右房径(RAD) (cm)	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.4
左房径(LAD) (cm)	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.6
左房容積(LAV) (ml)	126.6 ± 38.9	116.7 ± 45.2*
左室流入速度(LVfV) (m/sec)	0.61 ± 0.22	0.46 ± 0.15
最大大動脈駆出速度(max AoV) (m/sec)	1.25 ± 0.35	1.16 ± 0.21
最大大動脈駆出加速度(max AcT) (m/sec ²)	13.2 ± 3.8	12.0 ± 5.6
大動脈駆出時間(ET) (m/sec)	329 ± 36	309 ± 25*
A/R	1.3 ± 0.4	1.7 ± 0.4*
心拍出量(CO) (l/min)	5.8 ± 2.2	5.6 ± 1.3

* P < 0.05 (mean ± SD)

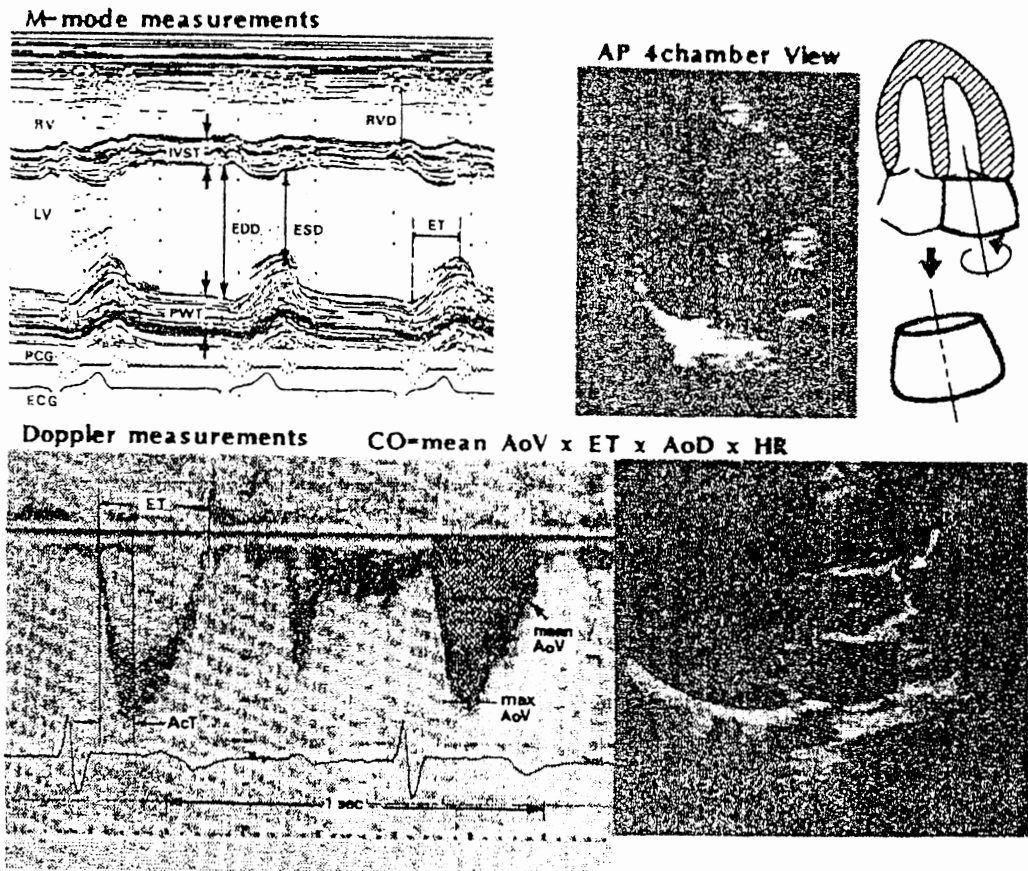


図1 心エコー図及びドップラー法による循環諸指標の計測方法

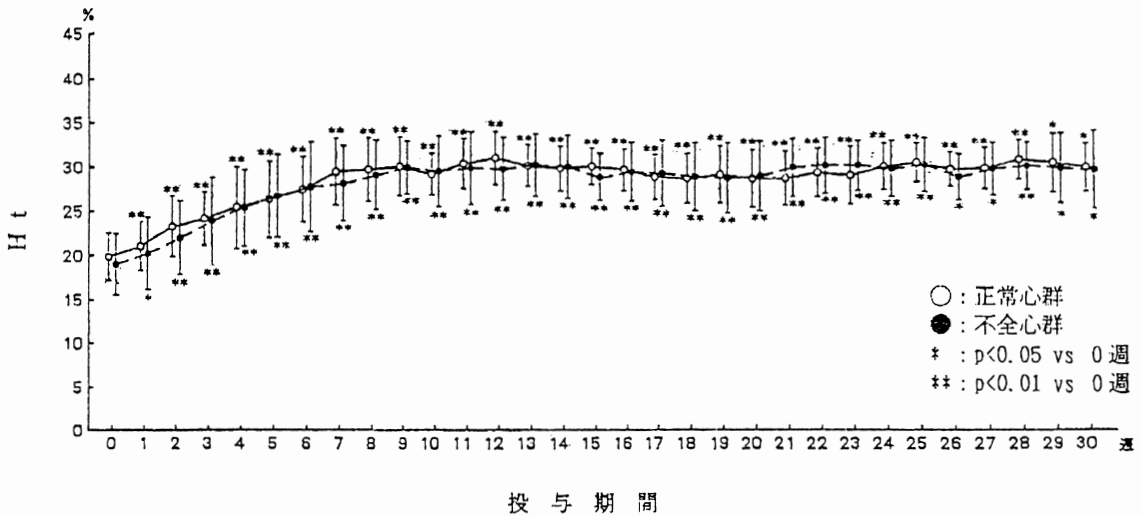


図2 Htの推移

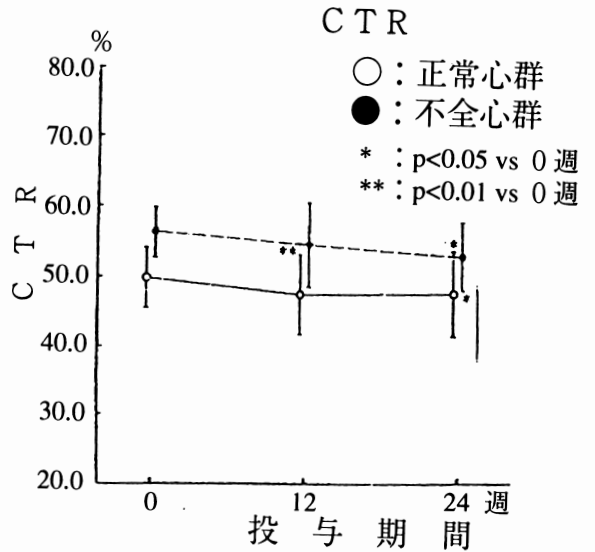
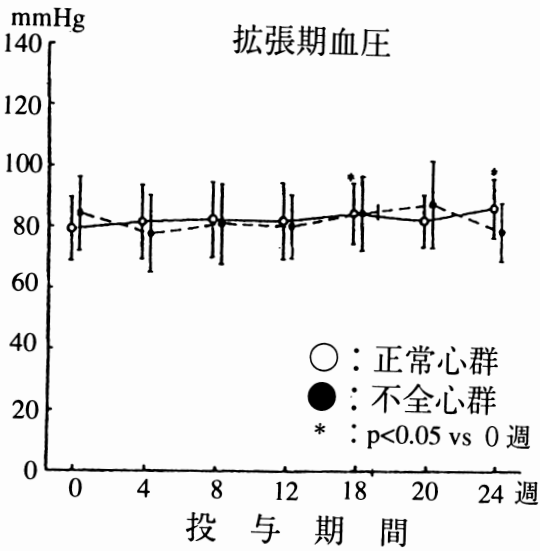
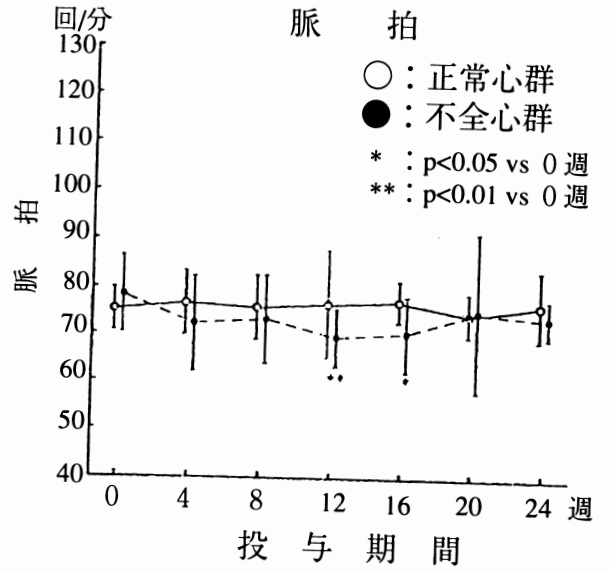
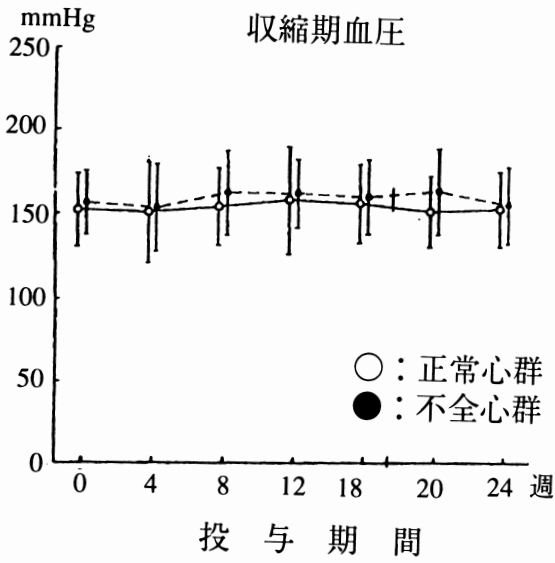


図3 血圧の推移

図4 脈拍およびCTRの推移

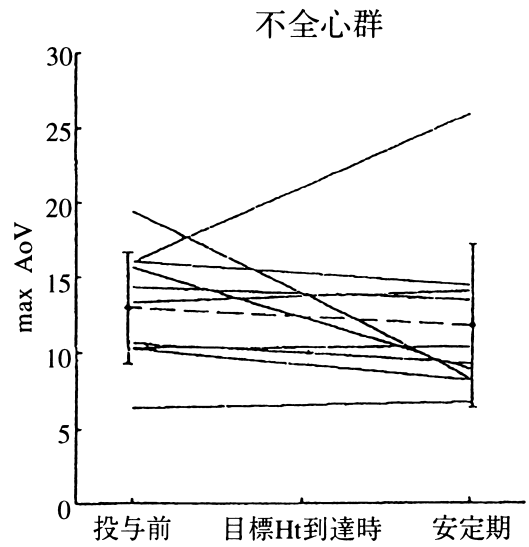
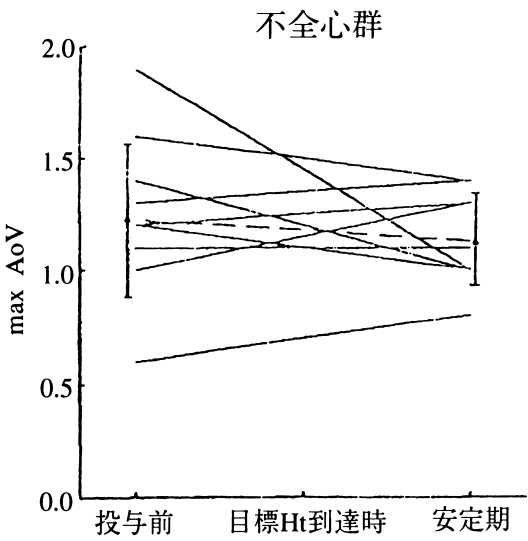
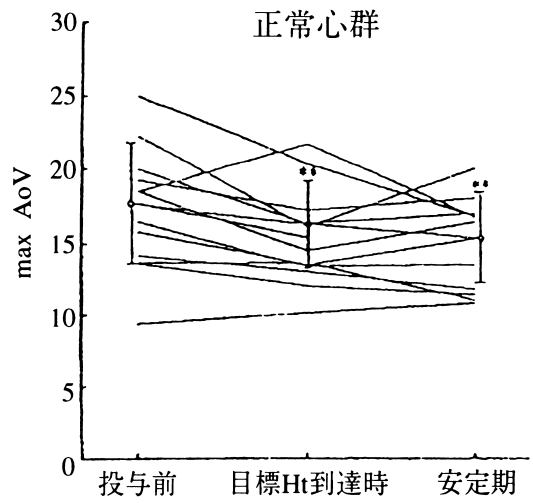
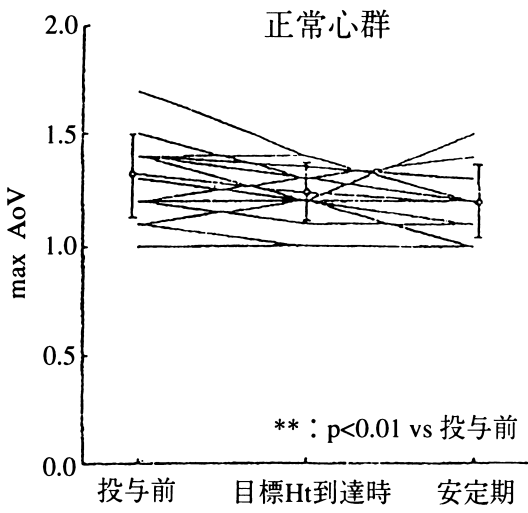


図5-1 最大大動脈駆出速度(max AoV)

図5-2 最大大動脈駆出速度(max AcT)

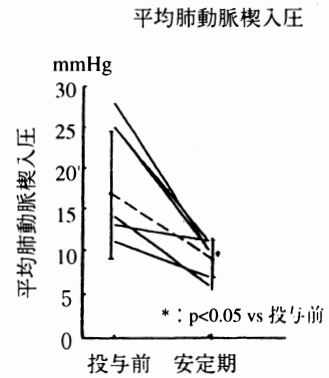
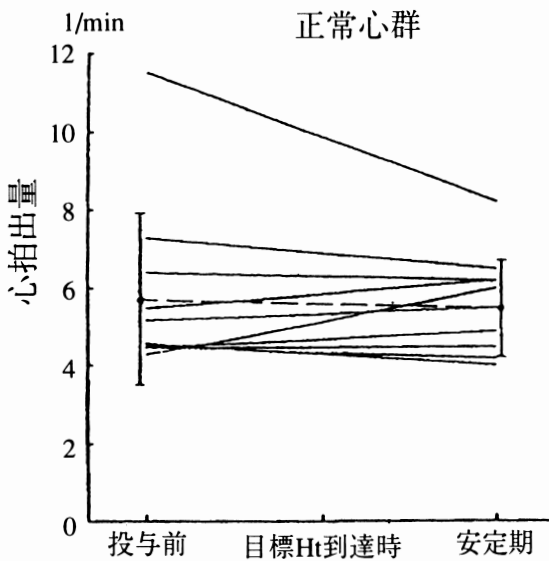
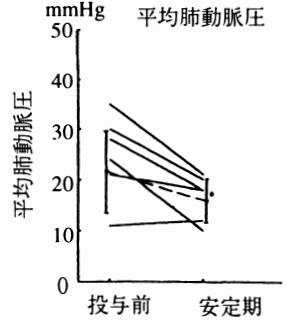
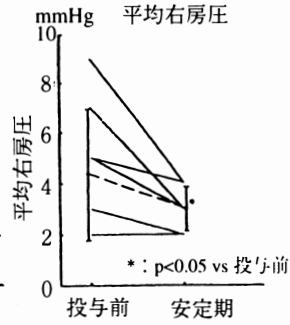
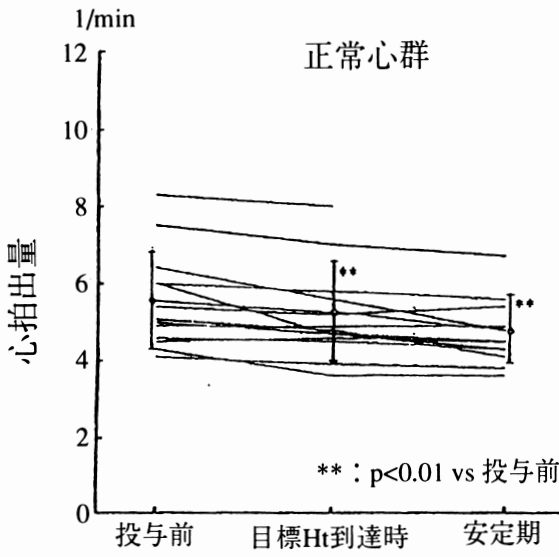


図6 心拍出量(ドップラー法)

図7 心カテーテル検査(不全心群)

3. 内分泌・性腺機能の立場から

富山医科薬科大学第2内科

高田正信

1. はじめに

慢性透析患者には甲状腺機能などの内分泌機能あるいは性腺機能などの異常がみられる¹⁾。リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン(rHuEpo)投与後、透析患者の腎性貧血の改善に伴い心機能、運動耐容能、栄養状態、生活の質(QOL)等が改善することはよく知られている²⁾が、最近甲状腺機能などの内分泌機能や性腺機能などの異常も正常化することがあることも報告され注目されている。この報告では透析患者におけるrHuEpo投与による内分泌機能(特に甲状腺機能)および性腺機能への影響について概説する。

2. 透析患者の甲状腺機能に対するrHuEpoの影響

透析患者ではしばしば甲状腺機能に異常が見られ、T4、T3、free T4、free T3の低下、TSHの軽度上昇の傾向がある。この原因として低栄養状態、代謝の変化等が挙げられており、rHuEpo投与後貧血に伴う内部環境の改善あるいはrHuEpoの直接作用などにより内分泌機能が改善することが予想される。

我々は血液透析患者におけるrHuEpoの甲状腺機能に及ぼす影響をHt25%未満の血液透析患者22例で調べた³⁾。rHuEpo開始6ヵ月後、全例でrHuEpo投与後Htは上昇したが、個々の症例ではその変化にかなりの差が見られた。そこで、症例をrHuEpo投与後Htが5%以上増加した反応良好群11例(I群: $31.3 \pm 1.0\%$)とその上昇が5%未満にとどまった反応不良群11例(II群: $25.2 \pm 0.7\%$)に分け、成績を比較検討した。rHuEpo投与前、多くの症例ではTSH、

TBGに異常はなかったが、甲状腺ホルモンは正常値以下であり、I群で10例、II群で10例がいわゆるlow T4またはlow T3症候群の状態を呈し、両群間で差がなかった(図1)。rHuEpo投与後、I群ではTSHとTBGには変化はなかったが、total T4、total T3、free T4、free T3が有意に上昇した。その結果、5例でfree T4が、また4例でfree T3が正常化した。一方、II群では、rHuEpo投与後甲状腺ホルモン、TSH、TBGには変化はなかった。さらに、全例におけるrHuEpo投与後のHtの増加とfree T3の変化との間に $r=0.603$ ($p<0.05$)の有意な相関が見られた。

以前より、末期腎不全患者では高率に甲状腺機能異常、なかでもlow T4、T3症候群を合併することが知られている。この報告においても同様な異常がrHuEpo投与前にみられ、その機序に関しては、低栄養状態、下垂体の異常、末梢でのT4からT3への変換障害、甲状腺ホルモンの蛋白結合能の問題や甲状腺自体のホルモン合成や分泌に関わる異常が挙げられる。rHuEpo投与後貧血の改善に伴って甲状腺ホルモンが上昇した際、TSH、TBGやBUN、血清アルブミン等の生化学データに変化はなく、またT4からT3への変化の指標であるtotal T3/total T4比や甲状腺ホルモンの蛋白結合能を示すfree T4/total T4比も同様にエリスロポエチン投与前後で変化はなかった。従って、エリスロポエチン投与後一部の症例で見られた甲状腺機能の改善は、栄養状態や下垂体の変化によるものではなく、主に貧血の是正に伴う甲状腺自体の一連の現象に基づくものと考えられた。

またTRHに対するTSHの反応は腎不全で低下

しているが、RamiretzらはrHuEpoによる貧血の改善後、TRHに対するTSHの反応が正常化したと報告している⁴⁾。

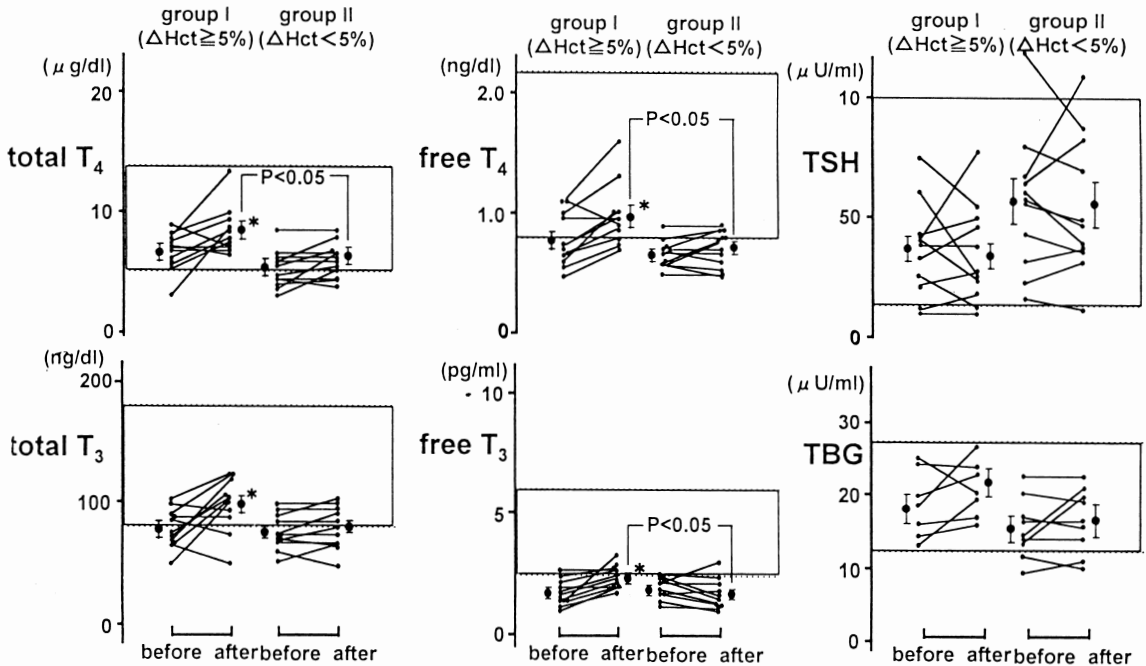


図1 透析患者におけるリコンビナント・ヒト・エリスロポエチン長期投与の甲状腺機能に及ぼす影響

3. 透析患者におけるrHuEpoの性機能への影響

男性の慢性透析患者では性欲の低下、勃起不全(勃起不能、勃起時間の短縮、勃起硬度の低下)、睾丸の萎縮、精子形成不全、男性不妊症、女性化乳房などがある。下垂体-性腺ホルモンでは透析患者の血中テストステロン濃度は、一般に低値であることが多い。また黄体ホルモン(LH)の上昇、卵胞刺激ホルモン(FSH)の軽度の上昇がある。

女性の慢性透析患者の性機能障害には受胎能の低下、月経異常(月経不順、無月経、機能性子宮出血)、性欲の減退、オルガスムスの減退、乳漏などがある。性腺ホルモンではエストロゲン、プロゲステロンの分泌は低下し、LHは上昇し、FSHは正常または上昇している。

男女ともに血中プロラクチン濃度は上昇している報告が多い。プロモクリプチンを投与し、

血中プロラクチン濃度を低下させると、性機能が改善した報告がある。またrHuEpo投与後、血中プロラクチン濃度の低下とともに性機能が改善したという報告があるが、これに否定的な報告もある。

太田ら⁵⁾は25例の透析患者にrHuEpoを12週間投与し、ヘマトクリットが20.5%から29.3%に上昇したのに伴い、性機能に異常があった18例中3例が改善したと報告している。Imagawaら⁶⁾は透析患者4例において、rHuEpo投与3カ月後性交能力が増大したとし、これらにヘマトクリットの上昇と、陰茎周の有意な増大がみられたと報告している。rHuEpoは主に貧血の改善により、性機能の改善をもたらすものと考えられるが、男性で直接的にLeidig細胞機能を刺激することも報告されている⁷⁾。

4. 透析患者における他の内分泌機能へのrHuEpoの影響

透析患者では成長ホルモンは正常か高値を示すことが多く、インスリン様成長因子の濃度も高値を示すことが多い。透析患者にrHuEpo投与後、成長ホルモンは低下し、インスリン様成長因子は不変という報告がある⁸⁾。

透析患者において下垂体-副腎系には大きな異常は見られない。透析患者にrHuEpo投与後もコルチゾールの大きな変化はみられない。

透析患者のレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系はNa-水分量の状態により影響を受けるが、透析前値で血漿レニン活性は正常-高値、血中アルドステロン値は正常-高値である。rHuEpo投与後、両者は低下あるいは不変との報告があるが、rHuEpo投与前後の血圧の変化とこれらのホルモンの変化とは特に関連しない。

5. おわりに

透析患者の内分泌・性腺機能の異常には幾つもの因子が関与していると考えられているが、rHuEpoを長期投与後に貧血の改善とともに、一部の症例でこれらが改善することから、内分泌・性腺機能の異常の成因の一部に腎性貧血が関与していることが判ってきた。しかし、この面の報告には対象年齢、対象数、性差、個体差、subclinicalなホルモン異常の意義などの問題があり、評価は単純でない。本邦ではrHuEpo投与後の目標値は28~30%とされるが、高血圧のコントロール、ブラッド・アクセスの閉塞などへの十分な配慮により、より高い目標ヘマトクリット値の維持を得られれば⁹⁾、透析患者の内分泌環境にはより望ましいものと思われる。

文献

- 1) Lim VA, Flanigan MJ: Organ and metabolic complication -Abnormal endocrine function in chronic renal failure. In Replacement of renal function by dialysis (Forth revised edition) edited by Jacobs C et al. Kluwer Academic Publishers p1236-1242, 1996.
- 2) Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfley P: Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. Am J Kid Dis 26 (Suppl 1): S1-S24, 1995.
- 3) Tomoda F., Takata M., Izumino K., Ohhashi S., Ueno H., and Iida H.: Effects of erythropoietin treatment on thyroid dysfunction in hemodialysis patients with renal anemia. Nephron, 66: 307-311, 1994.
- 4) Ramirez G., BittlePa, Sanders H, et al: Hypothalamo-hypophyseal thyroid and gonadal function before and after erythropoietin therapy in dialysis patients. J Clin Endocrinol Metab 74: 517-524, 1992.
- 5) 太田博真、内藤毅郎、小林健一：エリスロポエチンとQOL：エリスロポエチン投与による性機能改善。臨牀透析、8：1492-1496, 1992.
- 6) Imagawa A, Kawanishi Y, Numata A: Is erythropoietin effective for impotence in dialysis patients? Nephron: 54: 95-96, 1990.
- 7) Foresta C, Mioni R, Bordon P, Miotto D, Montini G, Varatto A: Erythropoietin stimulates testosterone production in man. J Clin Endocrinol Metab 78: 753-756, 1994.
- 8) Carlson HE, Graber ML, Gelato MC, Hershman JM: Endocrine effects of erythropoietin. Int J Artif Organs 15: 585-589, 1992
- 9) Walls J: Haemoglobin is more better? Nephrol Dial Transplant 10 (Suppl 2): 56-61, 1995

4. 精神・心理的立場から

岐阜大学医学部泌尿器科
栗山 学

はじめに

末期腎不全患者の腎性貧血に対するrecombinant human erythropoietin (r-HuEPO)投与は、透析導入以前の症例にも使用可能になり、大きな福音となっている^{1,2)}。臨床症例の積み重ねによって無効症例や最大の副作用である高血圧の病態の解析も進んでいる。今日、r-HuEPO投与に関して解決または検討すべき問題点として、①目標となるhemoglobin濃度の設定、②至適なr-HuEPO投与ルートの設定、③鉄代謝の評価と維持、④症例のモニターリングの方法の確立などが挙げられている³⁾。

これらの問題点の解決に際して、r-HuEPO投与がquality of life (QOL)に及ぼす影響も極めて重要な決定因子の1つであることは周知である。本稿では、QOL評価の一部である心理・精神面への影響と自検例を中心としたQOL評価について現状を解説する。

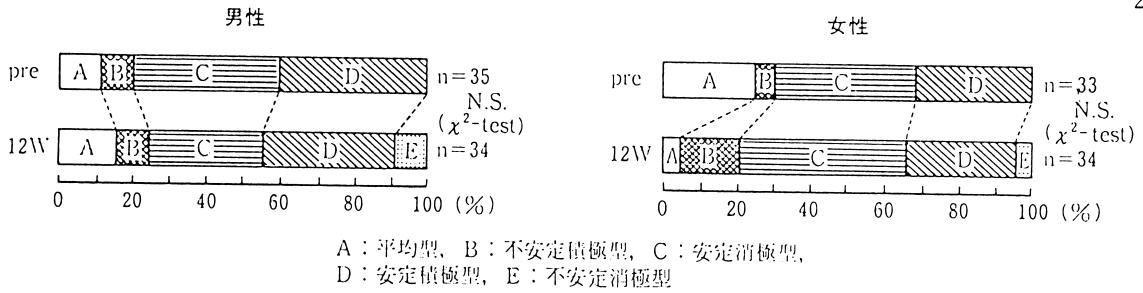
EPO投与の精神・心理面におよぼす影響

透析患者の心理的特性は⁴⁾、十束らによれば、Cornell Medical Index (CMI)で約半数が神経症またはその傾向が強い領域に属し、中川らの報告では、CMIで77%が神経症的傾向にあり、谷田部-ギルフォード性格検査(YG)では37%が心理的に問題が多く、Manifest Anxiety Scaleでも高い不安を示す症例が多くみられている。さらに、透析患者への精神的負荷の問題の1つとして肉体的能力の低下が挙げられており、貧血改善がこれらの肉体的能力の維持または良化をきたすことで、上記の心理的特性の改善が期待されている。

r-HuEPOによる貧血改善効果が患者の心理

面に与える影響に関する検討は少なく、QOL検討の一部として精神・心理面の検討がなされている^{5,6)}。打田らは、安定した維持血液透析患者90例を対象として、epoetin- β でHb 10g/dl、Ht30%を維持目標として、12週の観察期間の前後でYGおよびCMIテストを施行して検討している⁴⁾。

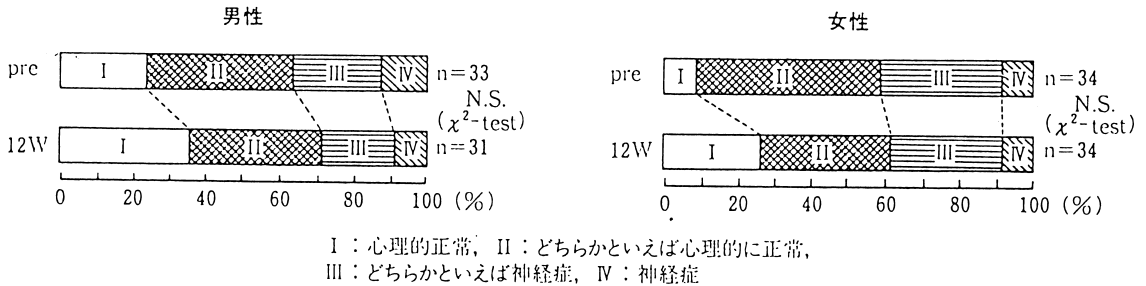
図1は、YG性格検査プロフィールの変化を貧血改善効果とともに掲げたものであるが、r-HuEPO投与前に心理的に問題点を有するB、E方の和は男性9%、女性5%と少なく、投与後12週でも有意な改善効果は得られなかった。また、CMIの領域分布の比較(図2)では、男女ともr-HuEPO投与後に心理的正常群の占める割合が増加しているが、有意ではなかった。一方、全18項目の設問から、身体的自覚症のうちのC、I、Jの合計点を縦軸、精神的自覚症のM~Rの合計点を横軸にしたCMI神経症判別図(図3)では、男女とも投与前領域Ⅲの「どちらかといえば神経症」から、領域Ⅱの「どちらかといえば正常」にシフトしていた。



		投与前 mean±SD(n)	投与12週後 mean±SD(n)
男性	Hb (g/dl)	6.89±0.56 (25)	*9.29±1.21 (24)
	Ht (%)	20.78±1.88 (25)	*29.12±3.64 (24)
女性	Hb (g/dl)	6.74±0.65 (23)	*9.09±1.04 (24)
	Ht (%)	20.47±2.06 (23)	*29.05±5.09 (24)

* p<0.0001 (T-test)

図1 rHuEPO投与前、投与12週後のYG性格検査プロフィールの変化(文献4)から



		投与前 mean±SD(n)	投与12週後 mean±SD(n)
男性	Hb (g/dl)	7.06±0.83 (33)	*9.30±1.09 (31)
	Ht (%)	21.61±2.68 (33)	*29.73±3.55 (31)
女性	Hb (g/dl)	6.75±0.69 (34)	*9.18±1.12 (34)
	Ht (%)	20.66±2.33 (34)	*29.19±4.15 (34)

* p<0.0001 (T-test)

図2 rHuEPO投与前、投与12週後のCMI領域分布の変化(文献4)から

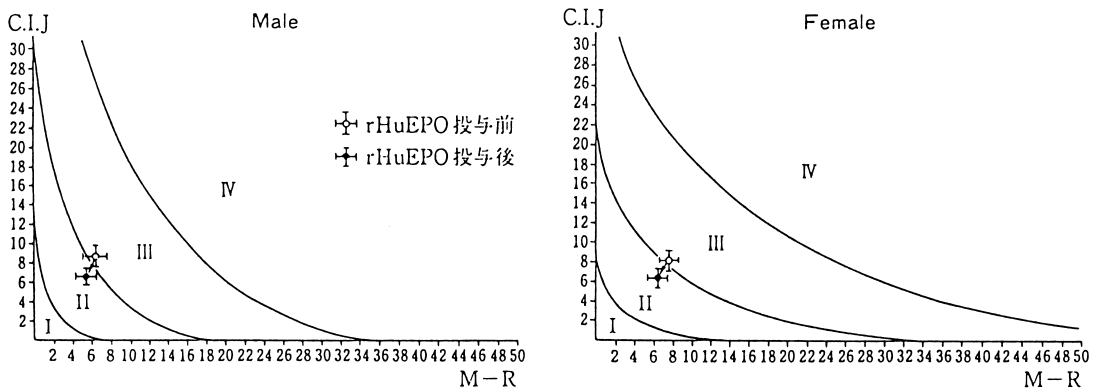


図3 rHuEPO投与前、投与12週後のCMI神経症判別図の変化(文献4)から

筆者らは、上記の著明な改善の得られなかった原因として、①r-HuEPO投与前に心理的問題のある型や領域に属する症例が少なく、②これとあまって12週という短期間では明らかな変化が出現しにくかったと推測している。さらに、透析療法自体の進歩と透析医療の社会からの認知度の相対的な向上が、患者の不安感の是正に影響しているとも述べており、長期間にわたる観察とともに、現在における精神・心理的背景の再検討が望まれる。

EPO投与によるQOLの改善効果

r-HuEPO投与による腎性貧血改善とQOL変化の大規模な検討は、R. Evansらの報告⁵⁾が嚆矢であり、彼らは9施設からの333例の血液透析患者を対象として多岐にわたるQOL解析を行っている。彼らの検討では、Karnofsky indexによるfunctional ability, energy level, sleep behavior, disease symptom, Nottingham Health Profile Resultsによるhealth statusと後述するsubjective QOLに関しては、投与前のHt<30%から平均34%になった10.3ヶ月後には有意な改善が得られていた。しかし、employment statusには唯一変化が認められなかった。表1に主観的QOL指標として、well-being、心理面への影響、生活の満足度の変化を掲げたが、いずれも投与前に比して有意な改善が得られていた。

表1 r-HuEPO投与後の主観的QOLの変化
(文献⁵⁾から引用)

時期	Ht(%)	主観的QOL指標 (平均±S.D.)		
		well-being	心理面への影響	生活の満足度
投与前	<30	11.24±3.13	5.05±1.35	5.63±1.77
第1観察期		11.81±2.66	5.30±1.07	5.92±1.61
第2観察期	34	11.87±2.70	5.25±1.20	6.02±1.59
	<i>p</i> *	0.004	0.003	0.017

※：投与前と第2観察期との比較 (paired t test)

一方、本邦では、平沢らがepoetin-β投与のQOLに及ぼす影響を多施設全国調査の形で報告している⁶⁾。彼らは、全国80施設から得られた、

Hb 8g/dl以下またはHt25%以下でr-HuEPO投与によって貧血改善効果の得られた126例を対象として、独自に作成した①将来への期待感、②満足感、③病気への不安感、④臨床症状に関する48項目のアンケートと活動性・就労状況について検討している。その結果、活動度は平均35週の観察終了時には有意な改善を認め、就労率が46→61%へと向上していた。図4は、投与前(時期Ⅰ)、貧血改善の目標到達時(時期Ⅱ)、継続投与終了時(時期Ⅲ)別に検討したQOLの推移であるが、まず臨床症状の改善が得られ、維持期でも改善したままであった。同様に初期から改善された満足感や不安感は、維持期になってもさらに改善しているのが特徴であり、将来への期待感は、遅れて改善する傾向であった。

筆者らも、Ht<25%の透析症例196例を用いて同様な検討を行なった⁷⁾。目標Ht値は、30%とし、24週間の観察期間中の4、8、12、24週目にDelanoのQOLアンケート⁸⁾に雇用・家事を加えた9項目について検討した(図5)。貧血の改善は約10週で目標値に達し、以降は漸減していた。QOL総スコアは、第4週目から有意な改善を示し、8週目にピークを認め以降もほぼ同レベルを維持していた。個々の項目別に経時的に検討できた95例について図6に示した。初期(4週)で有意な改善が得られたのは、食欲・皮膚の色調・労働家事能力であり、well-being・睡眠・毛髪の性状は遅れて8週目に有意水準に改善した。しかし、社交性・性生活・雇用に關しての改善は得られなかった。なお、貧血改善度(ΔHt値)とQOLの改善度を8週時点で比較すると、①ΔHtの上昇とQOL改善度が平行していることと、②QOL改善が得られるtarget Ht値が28%以上であることが判明した。

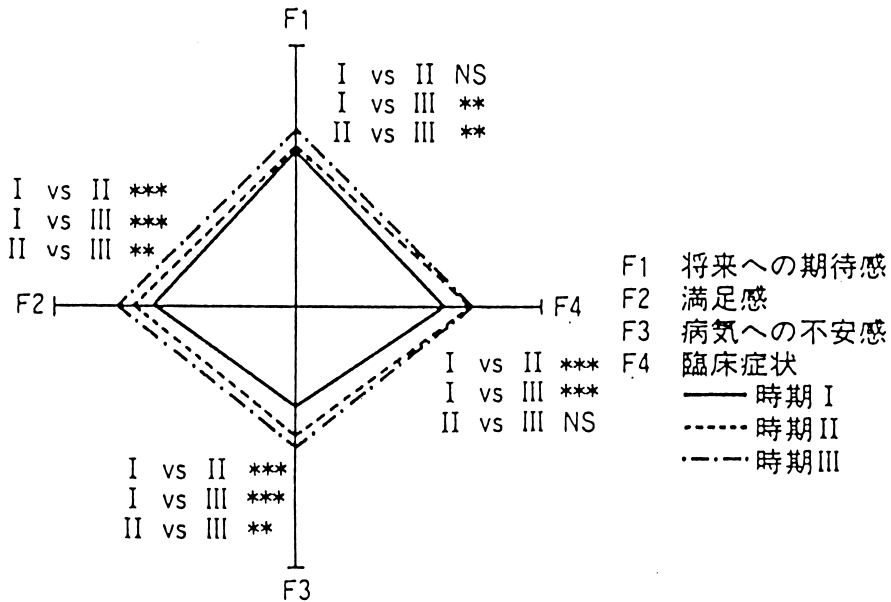


図4 r-HuEPO投与によるQOLの推移(全例：n=112~132) (文献6)から)

「エリスロポチン投与による QOL 改善度」アンケート
(投与前・投与後 週)

患者氏名 (), 記入日 (19 年 月 日)
施設名・記入者 (病院)

1. Sense of well-being (全般的幸福 感)	毎日が充実している, 幸福である (普通)	3 2 1	6. Sex life (性生活)	満足している (適当にしている)	3 2 1
	おっくう, 死んだ方がまし	1		余裕なし, 全くなし	1
	評点			評点	
2. Appetite (食欲)	大変おいしい (変らない)	3 2 1	7. Exercise capacity (労働・家 事)	快調に十分行える (普段と同じ)	3 2 1
	食べられない, 体重が減少	1		調子悪く他人に迷惑を かけている	1
	評点			評点	
3. Sleep habit (睡眠)	寝つきが良く, 目覚め もよい (ほとんど 時々睡眠薬が必要)	3 2 1	8. Socializing (社交性・ 会合)	積極的に参加している (時々参加 全く参加していない)	3 2 1
	評点			評点	
4. Skin color (皮膚の色)	血色よく良好 (変らない)	3 2 1	9. Employment (雇用・家 事)	完全就業, 一人で総 行っている (他人の半分位 失業, 何もしていない)	3 2 1
	かさつく, 黒ずんできた	1		評点	
	評点			QOL 点数	
5. Hair texture & grow (毛髪)	良く伸び, 脱毛も少ない (普通)	3 2 1			
	脱毛や変色が激しい	1			
	評点				

(B.G. Delano : Am. J. Kidney Dis. 14 (S1) : 14, 1989 を改変)

図5 r-HuEPO投与によるQOL改善度アンケート

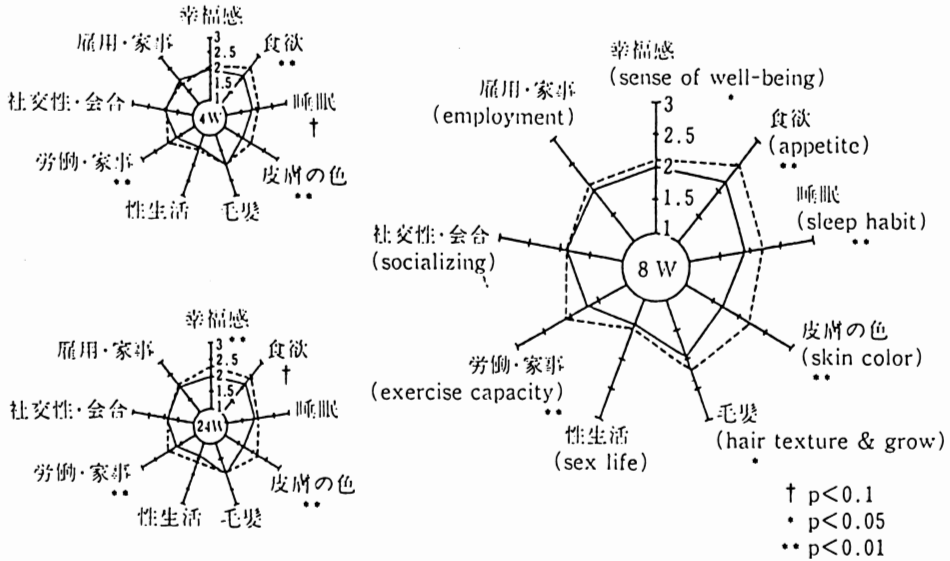


図6 r-HuEPO投与によるQOLスコアの経時的変化(n=95)

一方、r-HuEPO投与による貧血改善によるQOL評価の1つである運動能の改善については、否定的な意見⁹⁾もあり、単に貧血の改善のみでは得られないQOLファクターの存在することにも留意する必要があるだろう。

文献

- 1) Eschbach JW: Erythropoietin: The promise and the facts. *Kidney Internatl* 45: S76-S76, 1994.
- 2) Eschbach JW: The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10(S2): 96-109, 1995.
- 3) Muirhead N, Bargman J, Burgess E, et al.: Evidence-based recommendation for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26: S1-S24, 1995.
- 4) 打田和宏、根木茂雄、阿部富弥: Recombinant human erythropoietinの腎性貧血改善効果と心理面に対する影響について。透析会誌 25: 1307-1313, 1992.
- 5) Evans RW, Rader B, Manninen DL, et al.: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263: 825-830, 1990.
- 6) 平沢由平、杉野信博、阿部富弥、他: 血液透析患者のQOLに及ぼすrHuEPO投与の影響—多施設全国調査結果—。腎と透析40: 651-656, 1996.
- 7) 栗山 学、河田幸道: エリスロポエチン投与によるQOLの改善。臨床透析8: 1481-1486, 1992.
- 8) Delano BG: Improvement in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 14 (S): 14-18, 1989.
- 9) Suzuki M, Tsutsumi M, Yokoyama A, Hirasawa Y: Normalization of hematocrit with recombinant human erythropoietin in chronic hemodialysis patients does not fully improve their exercise tolerance abilities. *Artificial Organs* 19: 1258-1261, 1995.

5. 血液透析

信楽園病院 腎センター 内科
鈴木正司

はじめに

血液透析患者に対し現在認可されて使用されているエリスロポエチン (EPO) 製剤はEpoetin- α (EPO- α)、Epoetin- β (EPO- β) の2種であるが、いずれも静脈内投与を原則とし、過去のクロスオーバー試験から両者の造血効果は同一患者においては同等であることが証明されている。

またこの2種のEPO製剤とも、その「用法用量」によれば初期投与量は1回3,000国際単位 (IU) を週3回で開始する。そして貧血改善効果が得られたら、維持量に変更し、通常1,500IUを週2~3回、あるいは3,000IUを週2回投与することを原則とすると明記されている。なお、維持量の最高投与量は、1回3,000IU、週3回である。また貧血改善の目標値はヘモグロビン (Hb) 濃度で10g/dl、ヘマトクリット値で30%前後とされている。

1. 初期投与量の再検討

初期投与量を1,500IU、3,000IUで比較検討した過去の臨床データを分析すると、鉄欠乏がない条件下では、当然ながら3,000IU、週3回投与法が貧血改善効果は急速である。例えばEPO- β の1,500IU群 (30例) と3,000IU群 (30例) との8週間の二重盲検比較試験では、3週目ですでに3,000IU群 (Ht19.4→23.0%) が1,500IU (19.3→21.3%) よりも有意にHtの増加が大きく、7週目では3,000IU群 (19.4→25.6%)、1,500IU群 (19.3→23.9%) とその差が最大となった。この時の Δ Ht/Weekはそれぞれ0.88%/W、0.65%/Wであった。さらに8週の検討期間中に規定以上の造血 (Hb11g/dl以上、Ht33%以上) のため試験を中止した症例が3,000IU投与群で

のみ3例出現した。しかし収縮期血圧が30mmHg以上の上昇例はそれぞれ3例、5例で群間には有意差はなかった。

しかしEPOが広く使用されるようになってから、EPO投与による血圧上昇の頻度は無視しえない実態が明らかになってきた。

平成4年の厚生科学研究班の調査によると、147投与例の観察では、29%に血圧上昇 (平均血圧で10mmHg以上の上昇、または降圧剤の開始あるいは増量) が認められた。初期投与量による比較では1,500IU週3回群で19.5%、3,000IU週3回群で41.3%で、明らかに3,000IU群での血圧上昇への影響が大きかった。

この様な事実から考えれば、EPOの初期投与に際しては、急速なHtの上昇は血圧上昇の面から好ましくない。すなわち、EPOの初期投与は3,000IUで週3回よりも、1,500IUで週3回のほうが望ましいと言えよう。

2. 高血圧患者でのEPO投与による血圧上昇

同様に平成4年の厚生科学研究班の調査によると、投与以前から高血圧を有する例では38.2%、正常血圧群では14.3%に血圧上昇が認められ、高血圧群での血圧悪化頻度が高い。この事実は基礎に高血圧を有する例では、EPO投与による血圧上昇への影響が大きいことを示唆する。

この様な結果から、特に高血圧を有する例でのEPO投与は1,500IUで開始すべきであろう。但し高血圧群での血圧悪化頻度はもともと Δ Ht/Weekに依存しないで高いため、血圧の管理には特に注意が必要である。

また血圧の上昇幅 (Δ BP) とHtの上昇幅 (Δ Ht) から、Ht増加に対する血圧上昇感受性 (Δ BP/

△Ht)を検討すると、高血圧群では収縮期圧、拡張期圧、平均圧のいずれも高血圧群が正常血圧群よりも有意に高かった。

3. 正常血圧患者でのEPO投与による血圧上昇

高血圧群での△Ht/Weekは、血圧悪化群(0.84)、血圧不変群(0.73)で両群に差はない。しかし正常血圧群ではEPO投与による血圧悪化は△Ht/Weekと関連が強く、血圧不変群の△Ht/Weekは0.79であり、血圧悪化群の△Ht/Week値1.33と比較して有意に低かった。また正常血圧群でのみ△Ht/Week値は血圧上昇頻度と正相関することが確認されている。

以上のことから、高血圧群での血圧悪化頻度はもともと△Ht/Weekに依存しないで高いが、正常血圧群でのEPO投与に際しては、△Ht/Week値を1.0%/Week以下に保つことで、血圧上昇を効果的に抑制できることが示唆された。

4. EPOの維持投与量の再検討

初期投与期を過ぎて目標Htレベルに到達した後の維持投与方法には、1回投与量を変えないで投与頻度を減少する方法と、投与頻度を変えないで投与量を増減する方法とがある。

3,000IU×3/Wの投与で目標Htレベルに到達した時点から、3,000IUのままで投与頻度を減少(週当たり量で9,000IU→6,000IU→3,000IU)させる場合と、週3回の頻度のままで1回投与量を3,000IU→1,500IU→750IUと減少させる場合(週当たり9,000IU→4,500IU→2,250IU)を比較した報告がある。それによると投与間隔を広げるよりも、1回投与量を減ずる方がHtの安定維持には有効であることが示されている。

また750IUの低含量製剤を応用する別の検討でも、8週間の前維持観察期のEPO投与量は2,534±931IU/Weekであったが、低含量製剤を応用して同等のHb(10g/dl前後)を維持した場合の8週後のEPO投与量は2,270±104IU/Week

と有意に少なかった。この様にEPOによる貧血改善の維持は、低含量でも頻回(週3回)投与の方が有利であり、医療経済の面からも推奨されるべきであろう。

5. EPOの投与ルート：皮下注射法

血液透析患者に対するEPOの投与ルートは、血液回路を介した静脈内投与(IV)が一般的である。しかし保存期およびCAPD患者ではもともと来院頻度が2～4週に一度と少ないため、週3回のIV法は不可能であり、IVに替わって皮下注射(SC)によるEPO投与を行う方がむしろ適切と考えられる。

事実、保存期慢性腎不全患者では、通常は毎週1回6,000IUあるいは2週に1回6,000IU～12,000IUのSC投与でも、Ht30%の維持が可能である。文献的には自己注射による連日SC法では、IVに比較して週当たりのEPO投与量は半減も可能とされる。

6. 特殊病態でのEPO投与量

鉄欠乏は当然ながら、悪性腫瘍、慢性感染症、高度のアルミニウム中毒症、ACE阻害剤、溶血亢進、脾臓機能亢進症などでもEPOの効果は減弱ないし抑制されることはよく知られている。しかし最近になって、妊娠した透析例でもEPOの必要量が著しく増加するが、投与量の増加に対応して増血も認められることが知られる様になった。透析患者の妊娠・出産も珍しいことではなくなった現在、このような病態下ではEPOの投与量を最大で3,000IU×3/Weekと制限することは誤りと言わざるを得ない。

6. CAPD

東海大学医学部内科第7

野本保夫

■各国でのHD、CAPDにおけるr-HuEPOの使用状況

CAPD患者ではHD患者に比べてEPOで治療されている割合は概ね少ない(1、2)(図1)。

また、r-HuEPOが投与されている患者の割合はその国情によって大きく異なっている。

米国ではHD患者では最も多くの割合(88.1%)を示しているが、CAPD患者では52.1%と日本、オーストラリアの割合ほどには達していない。北欧では日本、米国につぐ割合の患者が投与をうけている。一般的に欧州ではその割合は低い。イタリアではHD患者では26.1%にCAPD患者では12.8%にしか投与されていない。本邦ではHD患者では84.7%、CAPD患者では73.8%と使用頻度が高い。

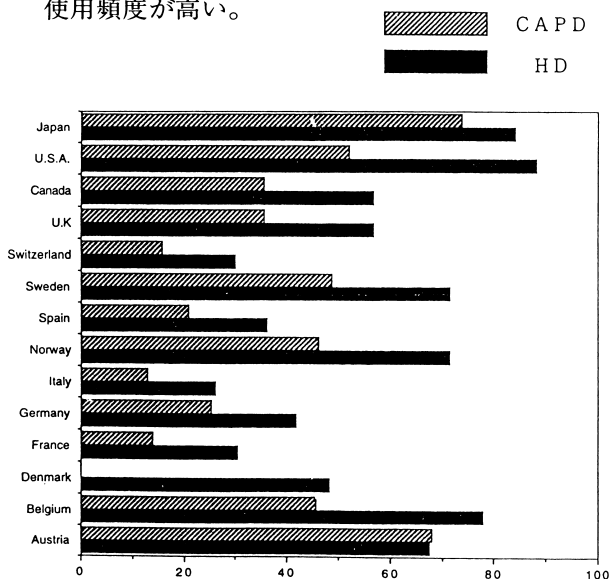


図1 国別EPOの使用頻度(文献1,2)

■投与の適応と対象患者

r-HuEPOの投与は一般的にCAPD患者でもHD患者と本質的に同様な効果を示す。その臨床的

効果としてヘマトクリットの上昇に伴うQOLの改善、運動能力の改善、well-being感の改善などである。我が国では通常、ヘマトクリット25%以下の症例を対象とし、目標ヘマトクリットは30%とされているが科学的根拠によって投与量が決定されているとは言い難い(3)。

当然のことながら、貧血の改善度のみでr-HuEPOの適応を考えるべきではない。即ち、貧血に随伴する症状—鬱血性心不全、狭心症、運動能力の低下、易疲労性なども個々の症例において検討されるべきである。ヘマトクリットはたとえ30%以上であっても投与の対象と適応となりうる事例もあると思われる。ヘマトクリット値のみでの短絡的な投与決定の判断はさけるべきである。

■CAPDと腎性貧血

既に優れた総説(1、3)にまとめられているようにCAPD患者ではHD患者より貧血の程度はより軽い。また、CAPD患者ではHD患者に比べてEPO濃度が上昇している。その理由として①EPO産生が活性化腹腔マクロファージよりもおこる、②尿毒症性インヒビターがよりおおく除去されるためEPO産生が増加する—など考えられている。また、CAPDではHDのように残血をおこすことがないことも一因であろう。加えて蛋白代謝もHDに比べて有利であるという。CAPD患者ではHD患者に比べて中分子物質の除去が多く赤血球寿命が延長していることも観察される。preEPO期でさえCAPD患者ではHD患者に比べて輸血の頻度は遙かに少ないことも知られる。

■CAPDでの最適投与ルートはどれか

投与方法に関しては経静脈的、皮下、経腹膜的投与の報告は多数(4-10)みられる。投与ルートにより生物学的利用率が著しく異なる(図2)(5)。Ateshkadiらの報告(5)によれば経静脈的では100%利用されるが、皮下投与では組織ペプチダーゼの働きなどにより利用率は22.8%と低下する。また経腹膜的投与では透析液に混注したのではリンパ管による吸収もあり僅か3.95%しか利用されない。しかし腹腔を空にして投与すると11.4%と皮下投与に近い利用率をみる。また図3に最大濃度(Tmax)に達する時間および半減期(T_{1/2})を示す。経静脈的ではTmaxは僅か1時間で、T_{1/2}も7.91時間と短い。皮下投与のTmaxは17.1時間で、T_{1/2}も24.4時間と比較的長時間の有効濃度を保ちうる。また経腹膜的投与ではTmaxは9.43時間で、T_{1/2}も9.33時間と皮下注には及ばないにしろ一定の効果を期待できる濃度を保ちうる。実際、皮下投与のあと55時間ではr-HuEPOの血中濃度は経静脈的に投与した場合に比べて2倍の濃度がみられた(1)。加えて経静脈的に投与した場合と比べると投与量も30-50%減らすことが出来るという経済的効果もある(1)。

以上の理由から多くの国々において皮下投与が第一選択となっている。米国だけが例外で皮下投与の割合は20%以下である。経腹膜的投与はCAPD患者にあまり実際的ではないが、出血傾向をもつ患者やワーファリン投与の患者では皮下投与を行うと出血斑を誘発してしまう。このような症例では経静脈的ないし経腹膜的に投与する。経腹膜的の投与では腹腔を空にしたときに投与すれば生物学的利用率では皮下投与に近い域に達する(2)。そこで皮下注射の疼痛に耐えられない患者、特に小児などでは2-3/週の腹腔を空にした状態での腹腔内投与も考慮されるべきである。

CAPD患者では社会復帰を支援する必要から

頻回の外来受診をさけるべきであり、r-HuEPOの在宅自己注射が認可されていない現在、結論的には皮下投与が最適投与ルートといえる。皮下投与に際しては疼痛も製剤上の工夫などにより軽減される(6)。

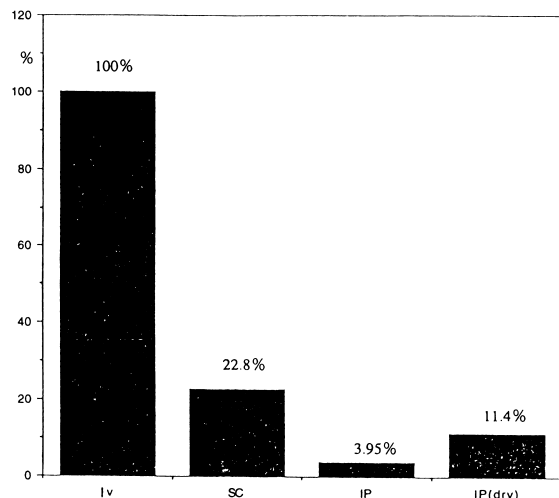


図2 EPOの投与ルートと生物学的利用率(文献5)

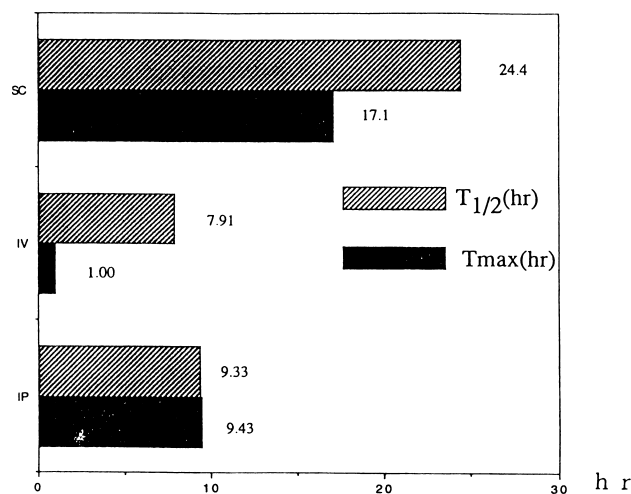


図3 投与ルートによるTmax(hr)とT_{1/2}(hr)(文献5)

■CAPDでの適正投与量

本薬の開発初期は貧血是正に経静脈的でも大量のr-HuEPOが必要とされたが最近では50U/kg週3回程度で90%の患者は8-12週で貧血は改善されることが判明してきている(1)。また、

CAPD患者ではHD患者と同様な貧血改善効果やQOL改善効果をもつ(11)。

また栄養改善効果(12-14)をもつ。我々の成績(図4)でも皮下投与の場合は、6,000単位を1/週で投与するとその有効率は81.3%、9,000単位、1/週では有効率は84.6%、12,000単位、1/週では100%に有効率を示した。1/2週の間隔の投与でも6,000単位での有効率は53.8%、9,000単位では有効率は63.6%、12,000単位では90.9%に有効を示した。

即ち可及的に皮下投与で6,000単位よりを1/1～2週に投与から開始し漸次12,000単位まで増量を考慮するべきである。やむなく腹腔内(空の状態)で投与する場合では6,000単位、2～3/週の投与が必要であろう。

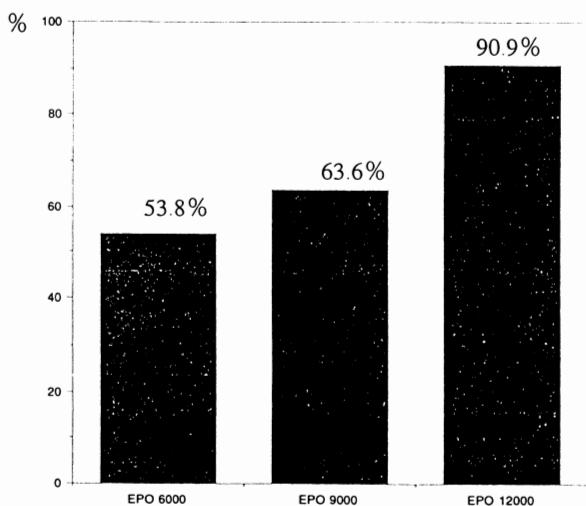


図4 EPOの用量と有効率(1回/週皮下投与)(文献4)

■副作用

r-HuEPOの投与に際し、腹膜透析特有な副作用は知られていない。

■r-HuEPOの腹膜での溶質輸送能に対する影響

腹膜の溶質・水輸送の変化については議論のあるところである。EPO投与により直接的に血

管を収縮させたり、ヘマトクリットが上昇することから間接的影響により腹膜輸送のカイネティクスを変化させることは十分可能性がある。r-HuEPO投与のあと小分子量の腹膜輸送が低下傾向を示したクレアチニン輸送の面から検討した報告(16)もみられる。加えてr-HuEPO投与のあと溶質輸送の軽度の低下と限外濾過量の増加がPDの患者にみられた報告(17,18)もある。この作用はLow transporterの変化と類似している。更にこの点に関しては長期間の経過観察の上確認する必要がある。

参考文献

1. Muirhead N, Bargman J, Burgess E et al : Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J kidney Dis*, 26: Suppl 1, S1-S24, 1995
2. 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況。1995年12月31日現在、透析医学会、東京、1996
3. 川口良人、CAPDにおける貧血対策。CAPDの臨床、太田和夫、中川成之輔、川口良人編、南江堂、東京、179-182 頁、1994
4. Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubota M et al : A multicenter study with once a week or once every two weeks high-dose subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*, 14: 56-60, 1994
5. Ateshkadi A, Pharm D, Curtis A et al: Pharmacokinetics of intraperitoneal, intravenous, and subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 21: 635-642. 1993
6. 藤見惺、保利敬、平沢由平、川口良人 他

- : CAPD患者におけるエポエチンベータ皮下投与法の検討。臨床透析, 10: 1849-1864, 1994
7. Faller B, Slingeneyer A, Waller M et al : Daily subcutaneous administrations of recombinant human erythropoietin (rhEPO) in peritoneal dialysis patients: A European dose response study. Clin Nephrol 40: 168-175, 1993
 8. DiPaolo B, Marini A, Fiederling B, et al : Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 13: S538-S540, 1993
 9. Eisler G, Ballie GR, Clement C: Erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis : experience with subcutaneous administration. Perit Dial Int 12: 34-36, 1992
 10. Stevens JM, Auer J, Strong CA et al: Stepwise correction of anaemia by subcutaneous administration or human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal failure maintained by continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 6: 487-494, 1991
 11. Auer J, Simon G, Stevens J et al: Quality of life improvements in CAPD patients treated with subcutaneously administered erythropoietin for anemia. Perit Dial Int 12 : 40-42, 1992
 12. Balaskas EV, Melamed IR, Gupta A, : Effect of erythropoietin treatment on nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 13: s544-s549, 1993
 13. Barany P. Ahberg M, Pettersson E et al : Effect of anemia correction with erythropoietin (EPO) on nutritional parameters in continuous peritoneal (PD) and hemodialysis (HD) patients. Perit Dial Int, 12: S98, 1992
 14. Nissenson AR, Korbet S, Faber M et al : Multicentre trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 5: 1517-1529, 1995
 15. Korbet SM, Vonesh EF, Firanek CA: The effect of hematocrit on peritoneal transport. Am J Kidney Dis 18: 573-578, 1991
 16. Richmond D, Broyan P, Shea S et al: How does r-HuEPO affect D/P Cr ratios ? Adv Perit Dial 8: 457-459. 1992
 17. Vegii N, Fernandez A. Hortal L et al: Peritoneal dialysis efficiency in CAPD patients on treatment with rHuEPO. Adv Perit Dial 8; 467-470, 1991
 18. Hutchinson AJ, Ofsthun NJ, Howarth D et al: The effect of hemoglobin concentration on peritoneal mass transfer and drain volumes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 12: 230-233, 1992

7. Erythropoietin不応症への対応

大阪府立病院 腎臓内科
椿原美治

I. 通常のrHuEPO使用法と不応症の定義

週3回HDでは、各透析終了時に1,500単位から開始し、目標Ht値30%前後となるように増減するのが通常の使用法とされている。厚生省の腎不全医療研究班のガイドラインでは、1回6,000単位を週3回投与しても十分な造血反応が得られない場合を低反応と定義している¹⁾。しかし一般には、1回3,000単位、週3回投与によっても十分な反応の無い場合は相対的低反応と扱われている。CAPD患者における明確な定義は無いが、HD患者と同様に考えれば、週当たり9,000~12,000単位の静注や皮下注(週1回の投与では皮下注の方が有効)によっても目標Ht値を到達できない場合、低反応と考えられる。貧血改善速度から見た反応性では、200単位/kg/週の投与で、Hb値の上昇が1g/dl/月以下を低反応と考えられている²⁾。また、150単位/kg/週投与で25~27%を維持できなくなった場合も反応性の低下と解される。

II. rHuEPO不応症の頻度と原因

上のような基準に基づく、rHuEPO不応症は約5%と報告されている。その原因を表1に示した。この内約75%が鉄欠乏である。鉄は造血に必須なhemoglobinの構成成分であり、透析患者では様々な原因により欠乏を呈する。図は不応症の鑑別診断である³⁾。

表1 rHuEPO不応症の原因

- | |
|--|
| 1、鉄欠乏 |
| 2、感染症 |
| 3、膠原病 |
| 4、透析不足 |
| 5、溶血亢進状態 |
| 6、失血 |
| 7、アルミニウム蓄積 |
| 8、高度の副甲状腺機能亢進症 |
| 9、悪性腫瘍 |
| 10、骨髄疾患 |
| 11、血液疾患 |
| 12、栄養障害 |
| 13、葉酸、VB ₆ 、VB ₁₂ 欠乏 |
| 14、脾機能亢進 |
| 15、免疫抑制剤・化学療法 |
| 16、ACI やテオフィリン投与? |
| 17、Oxalosis |
| 18、甲状腺機能低下 |
| 19、妊娠 |

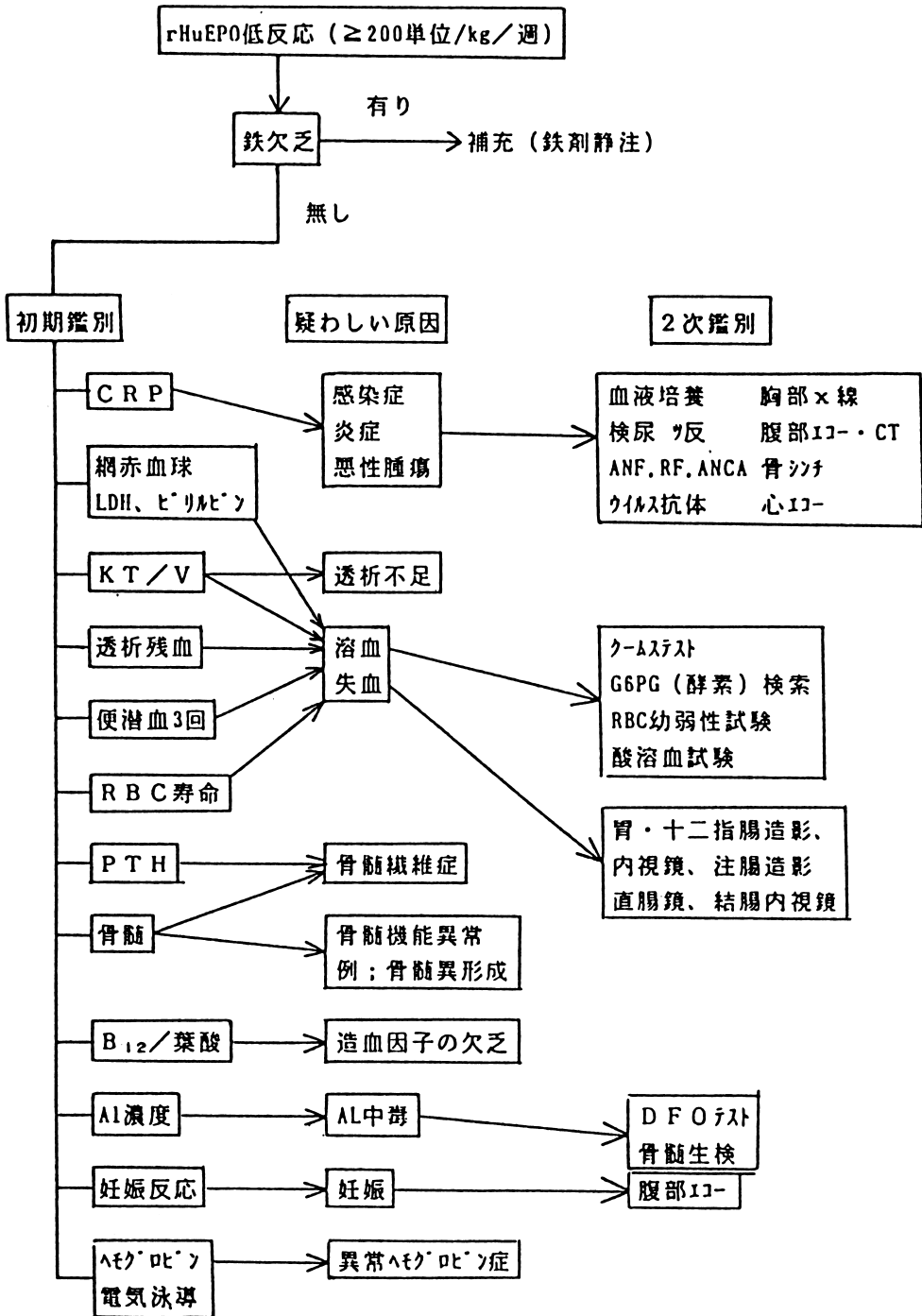


図 rHuEPO不応性の鑑別
(Macdougall IC: Nephrol Dial Transplant, 10: 607, 1995. を改変)

Ⅲ. 診断と対策

1) 鉄欠乏

rHuEPO不応症の大部分は鉄欠乏であるが、rHuEPO使用時の鉄欠乏の指標は確立されていない。一般臨床的な指標としては、表2に示すように血清ferritin値が最も有用であると報告されているが⁹⁾、炎症や肝疾患時にも上昇するため、transferrin飽和度も同時に指標にすべきである。透析患者では肝炎やその他の炎症を併発することが多いが、一般に潜在性であることも多く注意が必要である。

ferritin値についても、鉄剤を併用する基準値は50~100 μ g/lの間で様々であるが、我々がrHuEPO投与開始時に、ferritin値が100 μ g/l以下の症例を対象に、鉄剤の静注と経口投与を比較した検討では、明らかに静注投与の方が有効であった。この事実は鉄剤の投与経路として、静注の方が経口投与より有効であるとともに、ferritin値を100 μ g/l以上に保持した方が、より良好な造血反応が得られることを示している。transferrin飽和度は20%以上に保持する必要がある。

鉄剤の投与方法としては、経口投与が生理的であると考えられる。しかし、透析患者は消化管における鉄吸収能が低下しており、経口鉄剤の副作用(主に消化器症状)から服薬コンプライアンスも悪い。以上より、rHuEPO投与前に鉄欠乏性貧血の鑑別が必要であり、上の条件を満たしても十分な造血の得られない場合にrHuEPOの投与を開始する。不応症の場合には、もう一度この基準に沿って鑑別する。rHuEPO投与開始時には鉄剤の静注投与を併用し、維持期には経口投与によりferritin値などを維持すべきであるが、維持困難な場合には静注投与に変更すべきである。一方、鉄過剰投与の問題がある。ferritin値が250 μ g/l以上では肝臓などに鉄沈着が認められるとの報告もあり、これを越えないことが必要である。

表2 骨髄可染鉄より評価した骨髄貯蔵鉄量と各種血液検査成績の相関¹⁾

検査値	相関係数
ヘマトクリット	0.312
血清鉄	0.543
総鉄結合能	0.460
鉄飽和度	0.647
血清フェリチン	0.884

2) その他の原因

表1に列記したように鉄欠乏以外にも様々な原因が存在し、これらの原因を鑑別する必要がある(図)。また、これらが複合的に作用していることも多い。主要な因子と、その対策を概説する。

- ① 感染症：鉄欠乏以外で頻度の高いのは感染症である。貯蔵鉄の利用障害や、rHuEPOの作用を阻害するサイトカインの関与などが推測されている。長期化すると栄養障害も加味され悪循環となるため、原因治療とともにrHuEPOの増量で対応すべきである。
- ② 膠原病：慢性関節リウマチやSLEに代表される膠原病が活動性である場合、感染症と同様な機序でrHuEPO不応を呈する。しかし治療に用いられるステロイド剤や免疫抑制剤などは、異化亢進や造血を抑制することがあるので注意を要する。
- ③ 透析不足：保存期慢性腎不全患者に対するrHuEPO投与時に、腎不全の進行とともにrHuEPO抵抗性を呈することは周知の事実である。これには内因性EPO産生障害、uremic toxinによる赤血球寿命の短縮、食欲低下による栄養障害なども加味されるが、尿毒症病態による骨髄でのEPO不応性も大きな要因である。透析患者でも同様に透析

不足となるとrHuEPO不応性を呈する。客観的な透析量の評価を行い、十分な透析量を確保する。

- ④ 溶血亢進状態：透析患者の赤血球寿命は健常人の約1/2に短縮しているとされている。さらに糖尿病性腎症患者などの一部にはmicroangiopathic hemolytic anemiaの病態を呈する場合がある。透析不足や、体外循環による機械的ストレスも溶血を助長する。
- ⑤ 悪性腫瘍：造血系の悪性腫瘍や、消化管からの失血を伴う悪性腫瘍は当然として、機序は不明であるが、これら以外でもrHuEPO不応性に悪性腫瘍の関与していることが報告されている。rHuEPO不応性は悪性腫瘍存在の警鐘として検索すべき病態と考えられる。
- ⑥ アルミニウム (Al) 蓄積：Al中毒は低色素性貧血の原因となる。透析患者でもAl蓄積(100 μ g/l以上)が問題となり、DFO治療が行われている。rHuEPO不応性でDFO試験陽性例では治療の対象となるが、rHuEPO不応性の改善する症例は少ないとされている。一方、DFO自体が貯蔵鉄の放出を促したり、Al結合transferrinを減少させるなどの機序で、直接不応性を改善する可能性も指摘されている。
- ⑦ 高度の副甲状腺機能亢進症 (HP)：HPは骨髄の繊維化を促進する、赤血球寿命を短縮する等の機序により、rHuEPO不応性を呈するとされるが、その程度は軽度である。摘出術やVDパルス療法によりHPが軽快すればrHuEPO不応性も改善する。
- ⑧ 栄養障害：栄養障害は明かにrHuEPO不応性の因子である。しかし、rHuEPO不応性を呈するほどの栄養障害例では、炎症疾患、悪性腫瘍などの他の要因が関連している場合が多い。経口摂取困難な例には経管

さらには経静脈栄養も必要である。

- ⑨ 葉酸、VB₆、VB₁₂欠乏：通常の摂食状況にある患者で、これらが欠乏することは稀である。TPN施行例などでは考慮すべきである。
- ⑩ 脾機能亢進：稀に脾腫に伴う赤血球寿命の短縮によるrHuEPO抵抗性を示す例がある。この場合、rHuEPOによる網赤血球の増加は認められる。摘脾により改善する例がある。
- ⑪ 妊娠：rHuEPO療法の普及に伴い、妊娠機会が増加している。しかし、自覚も乏しく、尿による妊娠反応も不可能であるため、rHuEPO不応性の貧血の増悪によって疑われることも多い。超音波検査によって診断は容易である。不応性の機序としては鉄、B₁₂、葉酸など欠乏とともに、サイトカインによるrHuEPO不応性の関与も想定されている。

IV. 輸血の適応

rHuEPO無効例に対する輸血の適応には明確な指標はない。実際にはrHuEPO投与量をさらに増量することによって、ある程度の反応性が期待される。しかし、保険診療の現実から困難なことも多く、Ht値を20%以上に保持するように適時輸血を行うこともやむを得ない。

V. おわりに

慢性腎不全でrHuEPO治療を必要とする病態として糖尿病性腎症などの患者や、高齢者などが予想されるが、統計的には差はない。しかし、rHuEPOを要するこれらの患者は相対的な不応性を示す。このような不応性の原因は明確でない場合も多く、鉄欠乏も含めた不応病態を念頭に置き、安易にrHuEPOを増量することなく、鑑別を行う必要がある。

引用文献

1. 厚生科学研究・腎不全医療研究班：リコンビナント・エリスロポエチンによる腎性貧血治療ガイドライン。平成元年度厚生科学研究：腎不全医療研究事業研究報告書、1990、p59
2. Macdougall IC: Poor response to erythropoietin. *BMJ*, 310: 1424, 1995.
3. Macdougall IC: Poor response to erythropoietin : practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant*, 10: 607, 1995.
4. Bell JD., et al: Serum ferritin assay and bone marrow iron stores in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 17: 237, 1980.

8. EPOと医療経済

増子記念病院内科
山崎親雄

はじめに

今回のコンセンサスカンファランスでは、EPO使用の実態と、これが保険診療に及ぼした影響について述べ、今後の透析経済に関する問題点を提示する。

I. EPO使用状況

1994年の日本透析医学会調査では、全患者の72%にEPOが使用されており、透析歴と共に使用頻度は減少し、15年以上では55%となる。この使用条件下で平均Hct値は約28%であった。同様に、1993年の米国USRDSの報告では、80%以上の患者にEPOが使用され、平均使用量は11,768IU/W、平均Hct値は30.1%であった。また、当院では、全患者の71%に使用され、平均使用量は4,632IU/Wであった。

米国とわが国の使用量の差は、患者の平均体重にも差があるものと考えるが、更に大きな要素は、目標とするHct値の差であろう。

II. EPOが透析の保険点数に与えた影響

EPOの国内販売は、1995年度には薬価ベースで969億円に達し、そのうち透析で使用されるものは852億円とされている。EPOが初めて市場に登場した1990年度は342億円であり、透析患者の増加に比例して販売量は増加していることになる。

ところで、当院の1996年7月の透析一回当たりのレセプト請求内容を、10年前のそれと比較した結果を図1に示した。これで明らかなように、総点数は約7.6%増加しているものの、ダイアライザーを含めた技術料は5.3%低下し、薬剤比率が3.5倍に増加している。一方、外来

透析のみを扱う当院サテライトにおける1996年7月分(慢性維持透析外来医学管理料が請求された80人を対象とした)のレセプトでは、薬剤比率が13%を占め、特にEPOが全体の7%を占めている(図2)。詳細な対比分析は省略するが、図1と考え併せてみると、10年間の間に増加した約7%の透析に関する請求分はほぼEPOに該当するといえる。ダイアライザーの価格低下と、EPO使用量の増加を比較すれば、いわゆる潜在技術料を多く内包するダイアライザー価格の低下が、透析施設の経営にとって深刻な問題であることは論を待たない。

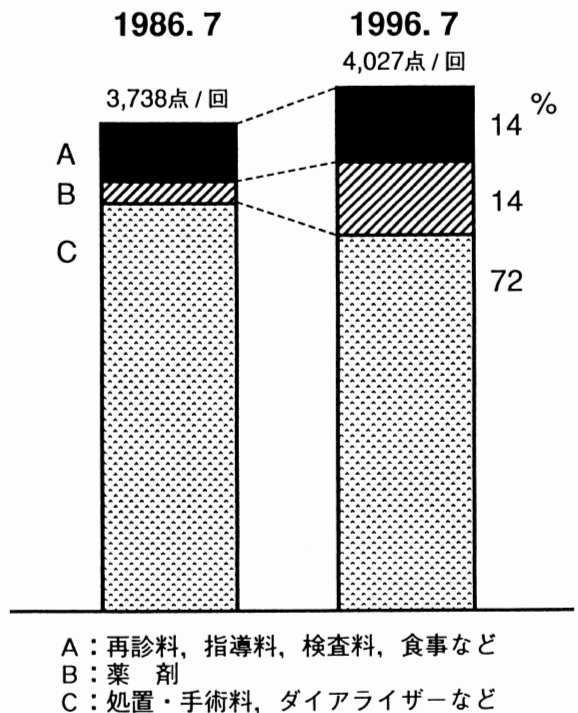
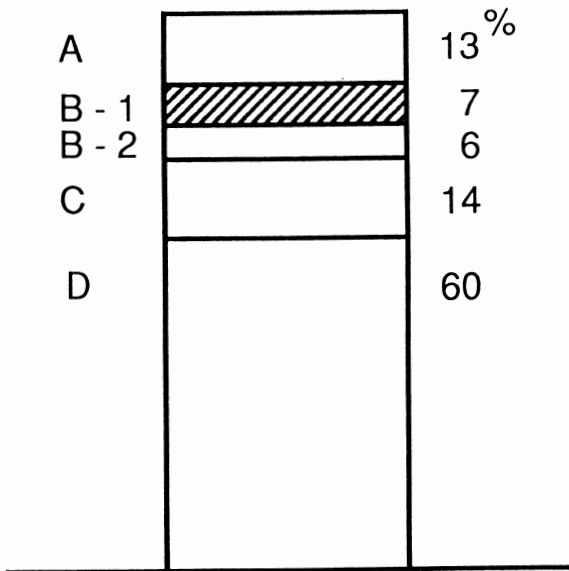


図1 透析1回当たりの請求内訳比較(外来分)
(n: 1986, 285; 1996, 431)



- A : 再診料, 指導管理料, 食事, 検査など
 B-1 : EPO
 B-2 : EPO以外の薬剤
 C : ダイアライザー他
 D : 処置料, 手術料

図2 透析保険請求内訳
 (A診療所分)

Ⅲ. EPOと保険審査

透析患者に対するEPO使用と保険審査については、各県の事情が大いに異なる。原則的には薬剤添付文書よりはるかに厳しい審査が行われている県も少なくない。35都道府県よりのアンケート回答によれば、Hct値の記入を義務付けている県が5県(この中にはHct値30%以上で査定を受けるとした県もある)、週当たり9,000IU以上の使用を認めない県が10県などがそれに当たる。この他、初期投与を1,500×3/Wのみとする県や、維持投与を通院患者のみに認める県もある。

Ⅳ. 考察と問題点

透析患者に対するEPO使用量については、最終の目標Hct値をどこに置くかで異なり、この

問題に関しては、科学的にも一定の条件下(たとえば虚血性心疾患を有する場合や、脳代謝よりみた)での研究を除き、結論の出していない部分である。印象として、QOLが高くなることは間違いないと考えるが、果たして生存率が改善するかは疑問である。いずれにしてもこれからの研究を待つべきではあるが、こうしたトライアルをメーカーが正式な手続きを経て実施(そのためには相当の費用負担が必要)する可能性は少ない。一方、民間の医療機関が独自にトライアルを実施することも、もし規定量を越えたEPOの投与を前提とするなら、保険診療上の問題でほとんど不可能であろう。同様の問題は、医学的かつ経済的に効率の良いEPO使用に関する研究を考える中にも存在する。たとえば保存期の治療で、750単位連日投与が可能となれば、EPOの総使用量は減少し、経済的にも効率の良いという結果が予想されるが、メーカーにとってみれば売上が減少したり、自己注射に関連するPL法より考え、さしあたって必要性のないことであろう。

EPOと保険点数の問題は、単純にはその価格にある。表1にEPOの国際価格比較を示したが、わが国では比較的高価となっていることが理解できる。経済論理や、わが国の新薬に対する価格決定の仕組みからすれば当然のことと理解できるが、EPOを含めた総点数が透析費用とみなされる可能性もあり、透析に関する保険点数設定の場面では、大いなる影響をあたえることも容易に想像できる。これを使用する医師の立場からは、価格が下がる→薬価差益分を技術料に上乘せするという図式が望ましいことは言うまでもない。

保険審査上の問題については、審査に地域格差が存在することはEPOに限ったことではない。しかし、薬剤単価が高いというだけで、必要以上の使用制限(規定以上に厳しい審査)が存在するという不条理は認め難い。たとえば先に述べ

た750IU連日使用は、週当たり6,000単位以下であり、若干保険点数は上がるが、薬剤の使用にはつきものの「適宜増減」を考慮するなら、注射手技料が請求できない入院に限って認められて然るべきと考える。一方で、たとえば消化管出血が持続し、繰り返し輸血を実施しながら、大量のEPO投与を試みるという無駄とも思える投与は、自ら戒めるべきであろう。

表1 EPO価格の国際比較(3000IU)

日本	¥7,397	
米国	¥4,077	(1 US\$ = ¥113.25)
ドイツ	¥8,613	(1 DM = ¥73.67)
英国	¥4,782※	(1 STG = ¥181.64)
フランス	¥7,019※	(1 FF = ¥21.97)
台湾	¥4,376※※	(1 NT\$ = ¥4.08)
韓国	¥4,839※	(1 W = ¥0.1363)
中国	¥6,223	(1元 = ¥13.86)

※ 1,000 IU + 2,000 IUとして算出

※※ 2,000 IU × 1.5として算出

おわりに

EPO使用に関するコンセンサスカンファレンスに際し、私に与えられたテーマは、EPOが透析医療経済に与えた影響(いわゆるCOST BENEFIT)と、経済効率を考えたEPOの使用を考察することにあつたと考える。

しかしながら、EPOの使用により貧血が改善し、医学的にはたとえば輸血とそれによる感染症が減少したことによる経済効果や、社会・経済学的にはQOLが改善し、これによる経済効果を算出するためにはかなりの時間と力量が必要で、上記のような報告になったことを座長にお詫び申し上げる次第である。

まとめ

東京慈恵会医科大学 内科第2

川口良人

腎性貧血の治療薬として遺伝子組み替え法により作成されたヒト・エリスロポエチン製剤は慢性腎不全治療体系に大きな革命の変革をもたらした。それは頻回の輸血からの解放、日常活動力の増加、貧血に起因する諸臓器における機能障害の予防、また付随的に輸血関連感染症の減少、異常抗体の産生の機会を減らし、さらに貴重な輸血資源の節約にもつながっている。

本カンファレンスにおいて透析医療の現場での本剤による腎性貧血の改善目標はどこに置くべきか、望ましい投与方法として選択されうるものはどれかの2点に集約して討議された。

腎性貧血改善の目標Ht値

大脳機能：37%

但し糖尿病、起立性低血圧患者、高度の脳血管障害を有するものについてはこの目標値は適正であるとは言えず、透析後のHt値も参考にし、必要により血小板機能抑制薬の使用も考慮する。

心機能：第一段階として30%

第二段階として35%

透析導入前からの本剤使用による腎性貧血の改善が透析導入後の心機能維持に有用である。

性機能・内分泌機能：

男性性機能：35%

妊娠・分娩：30%以上を維持することが必要

精神・心理面：

30%以上が必要

但しこれ以上の改善が「さらに病識の軽減をもたらすか」については検討課題

適正使用法

血液透析患者：1,500単位、週3回、静注

3,000単位、週3回を限度とし、これ以上の必要量がある状況は本剤低反応(抵抗性)と考え原因を探ること。

維持量については一回の投与量を減らし(参考として、最少単位750単位)、投与頻度は減じない。更に必要がある場合には回数減らす。一週間1%以内のHt値の上昇は高血圧の発症頻度を抑制する。

CAPD患者：週1回ないし2週に1度、6,000単位から開始、9,000単位、12,000単位に皮下投与を行う。

但し頻回、少量の皮下注射が望ましく、週あたりの総投与量を減少させることができる。

この目的から自己注射が認可されるよう厚生省に対し本会からも強く要望し、同時にメーカーサイドからの働きかけを期待する。

エリスロポエチン不応をきたす病態

鉄欠乏(血清鉄/飽和鉄結合能：20%以下)

炎症(感染症、膠原病など)

透析不足

溶血亢進

失血

アルミニウムの蓄積

高度の副甲状腺(上皮小体)機能亢進症

悪性腫瘍

骨髄疾患(薬剤によるものも含む)

血液疾患

栄養障害

葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂欠乏

脾機能亢進

免疫抑制薬、化学療法薬

アンギオテンシン変換酵素阻害薬

テオフィリン

オキサローシス

甲状腺機能低下症

妊娠