

血液透析患者における 腎性貧血治療と最近の話題

戸井田達典^{1), 2)}, 藤元昭一¹⁾

1) 宮崎大学医学部 血液・血管先端医療学講座

2) 宮崎県立延岡病院 内科

key words

腎性貧血, 血液透析

I. はじめに

腎性貧血は、慢性腎臓病における代表的な合併症の1つであり、末期腎不全患者の多くで認められる頻度の高い疾患である。また、腎性貧血は心血管系疾患や生命予後の危険因子であることに加え、生活の質（quality of life：QOL）にも影響することが知られており、適切な治療介入が必要である。

腎性貧血の主因は、Hb濃度に比して内因性エリスロポエチンが欠乏している状態であることから、赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agents：ESA）により治療される。ESAは、1980年代に開発され、1990年に臨床応用された遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（recombinant human erythropoietin：rHuEPO）が登場し、その後にダルベポエチン α やエポエチン β ペゴルなどの長時間作用型製剤が発売され、国内外で広く使用されている。本稿では、血液透析患者における腎性貧血治療や最近の話題について概説する。

II. わが国における血液透析患者の 貧血治療ガイドラインと目標Hb値

適切な腎性貧血治療を行うため、わが国では日本透析医学会から2004年に血液透析患者を対象としたガイドライン¹⁾が初めて提示された。2008年には腹膜透析患者・保存期CKD患者・小児患者を対象に加えたものへ改訂²⁾され、更に2015年には腎移植患者を加えたガイドライン³⁾が上梓されている。

ガイドラインにおける目標Hb値については、2004年版¹⁾および2008年版²⁾ガイドラインでは、週初め（前透析中2日後）のHD前の仰臥位採血による値でHb値10～11 g/dLが推奨されたが、その後発表されたJ-DOPPS研究⁴⁾やJET study⁵⁾の結果から、2015年版ガイドラインでは、新たなエビデンスや実臨床における管理のしやすさを考慮し、週初めの採血で10 g/dL以上12 g/dL未満が推奨されている。特にCVDの既往や合併のある患者などではHb値12 g/dLを超える場合にはESAを減量・休薬を積極的に考慮すべきである。また、Hb値レベルと死亡リスクの関連は年齢や糖尿病の有無で異なる可能性も示唆されており^{6), 7)}、「適切なHb値は個別の患

表1 2015年版「慢性腎臓患者における腎性貧血治療のガイドライン」における目標Hb値（血液透析患者）

開始基準	複数回の検査でHb値10 g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する（1C）
維持目標	維持すべき目標Hb値は週初めの採血で10 g/dL以上12 g/dL未満とする（1C）
減量休業	実際の診療においては個々の症例の病態に応じ、上記数値を参考として目標Hb値を定め治療することを推奨する（1C）

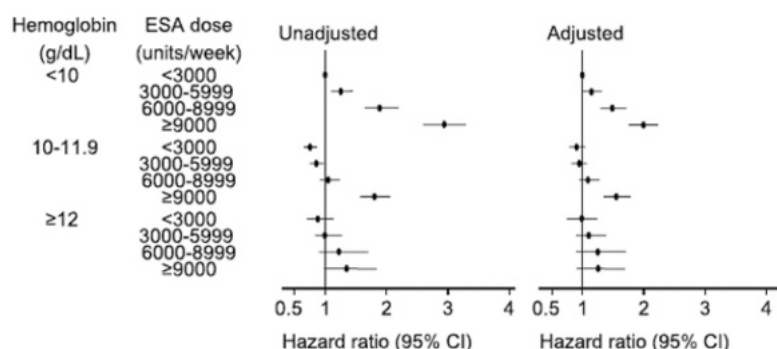


図1 血液透析患者の各Hbレベル群における、ESA用量と死亡リスクの関連（文献8より引用）
同じHbレベル群でも、ESA高用量と死亡リスクは有意に関連する。
Adjusted: 年齢、性、透析期間、血液透析後体重、糖尿病、心血管病の既往、血清アルブミン値、TSATで補正。

者背景に大きく左右されていると考えられ、エリスロポエチン低反応性、脳卒中の既往、糖尿病の有無、CVDの有無、輸血の必要性、貧血の身体能力やQOLへの影響などに応じて個別に判断する必要がある」と個々の症例の背景や病態に応じて目標Hb値を個別に決定することの重要性が強調されている（表1）。

Ⅲ. ESA低反応

ESA低反応性の定義・診断について、現段階で明確な基準はないが、本邦では「保険診療上認可されている用法・用量でHb値が上昇しないか、あるいは目標Hb値が維持できない場合は『ESA低反応性』である可能性」³⁾とされる。ESA低反応症例に高用量のESAを投与し続けると生命予後悪化の危険性が高まることが知られている。Fukumaらの日本透析医学会年末調査データベースからの解析⁸⁾では、同じHb値10.0～11.9 g/dL達成群でもESAを9000単位/週と高用量で用いる群で死亡リスクと有意に関連し、更に目標Hb値10 g/dLを達成しない群でもESAの増加と死亡リスクとは有意な関連が示されている（図1）。

ESA低反応性には何らかの原因が存在している可能性が高く、関与する因子も多岐にわたる³⁾（表2）。その因子を精査し、病態に即した治療を行うことでESA低反応性の原因を可能な限り除去することが重要である。代表的なESA低反応性の原因として、鉄欠乏があげられる。Hamanoらはフェリチン値にかかわらずトランスフェリン飽和度（transferrin saturation: TSAT）が30%まではTSAT上昇に伴ってESAの反応性が上昇することを報告している⁹⁾。鉄欠乏は頻度が高くかつ重要な要因であるが、補充療法による鉄過剰症は感染リスクや心血管イベントを増加させる可能性は指摘されているため、ESA使用時には定期的な検査・評価と適切な介入が推奨される。また、最近の話題として、2017年より亜鉛欠乏症に対して「酢酸亜鉛（ノベルジン®）」が使用可能となった。Hosokawaらは血液透析患者の血清亜鉛濃度が低いことを報告¹⁰⁾し、亜鉛補充により貧血が改善する報告^{11), 12)}があることから、ESA抵抗性の一因に低亜鉛血症が関与している可能性があり、低亜鉛血症を呈する患者については補充療法を考慮する。

表2 ESA 低反応性の原因と考えられる因子（文献3より引用）

出血・失血 消化管出血，月経などの出血 ダイアライザ残血
造血障害 感染症（ブラッドアクセス，ペネトリルアルアクセス感染を含む），炎症 自己免疫性疾患 アルミニウム中毒，鉛中毒，高度の副甲状腺機能亢進症（線維性骨炎） 透析不足 RAS系阻害薬 悪性腫瘍
造血に必要な要素の不足 鉄欠乏（銅欠乏，ビタミンC欠乏），葉酸・ビタミンB12欠乏
造血器腫瘍，血液疾患 多発性骨髄腫，溶血，異常ヘモグロビン症
脾機能亢進症
抗EPO抗体
その他の因子 亜鉛・カルニチン欠乏，ビタミンE欠乏

Ⅳ. 既存ESAの使用方法和新規PHD阻害薬への期待

ESAは，1990年よりrHuEPO製剤（rHuEPO- α ；エスポー[®]，rHuEPO- β ；エポジン[®]）が血液透析患者に対して使用可能となり，貧血の治療は劇的に改善した．その後に新規赤血球造血刺激蛋白（novel erythropoiesis stimulating protein：NESP）のダルベポエチン α （ネスプ[®]）や持続性EPO受容体アクチベーター（continuous erythropoietin receptor activator：CERA）のエポエチン β ペゴル（ミルセラ[®]）などの長時間作用型製剤が発売され，国内外で広く使用されている．長時間作用型製剤は投与間隔を長く設定でき，使用量も少なくなり，実際に投与に携わるスタッフの仕事量軽減にもつながった．

海外の大規模臨床試験での報告によると，rHuEPOからCERAへの切替えを検討したMAXIMA study¹³⁾やPROTOS study¹⁴⁾において，CERAは2～4週に1回の投与間隔でHb値を維持可能であることが報告されている．しかしながら，両報告ともに4週に1回投与での切り替えにおいて維持投与量が多かったことが示された．本邦においても，長時間作用型製剤の使用において，CERAの4週に1回投与でのHb値の維持効果が思わしくない症例が存在することが

報告されている¹⁵⁾．田端¹⁶⁾らはCERAの月1回（4～5週に1回）投与でコントロール困難と思われる症例を月2回（2～3週に1回）投与に変更し，半年後のCERA投与量が減量したことを報告し，2週に1回投与の有用性が示唆された．

そこで我々は，rHuEPOからCERAへの切り替えについて，2週に1回投与と4週に1回投与の有用性をRCTで比較検討した¹⁷⁾．4週に1回投与では，切り替え後一定期間Hb値の低下が認められたのに対し，2週に1回投与では認められなかった．CERA投与後のヘプシジンの血中動態に関して，4週に1回投与では，1週後に低下したヘプシジンが4週間にはベースラインよりも上昇するリバウンド現象を起こすことが示され，鉄利用の面においても，2週に1回投与の有用性が示唆された．添付文書上，切り替えについてはそれまでのrHuEPOの投与量に応じて「4週に1回，100または150 μ g投与」が推奨されているが，「2週に1回，50または75 μ g投与も治療選択肢として検討する必要がある．

新規腎性貧血治療薬として開発中であるプロリン水酸化酵素（prolyl hydroxylase domain：PHD）阻害薬は，現在，国内で5種類が臨床第Ⅱ相・第Ⅲ相試験に進んでいる．PHD阻害薬は，細胞への酸素供給が不足状態に陥ると誘導されるエリ

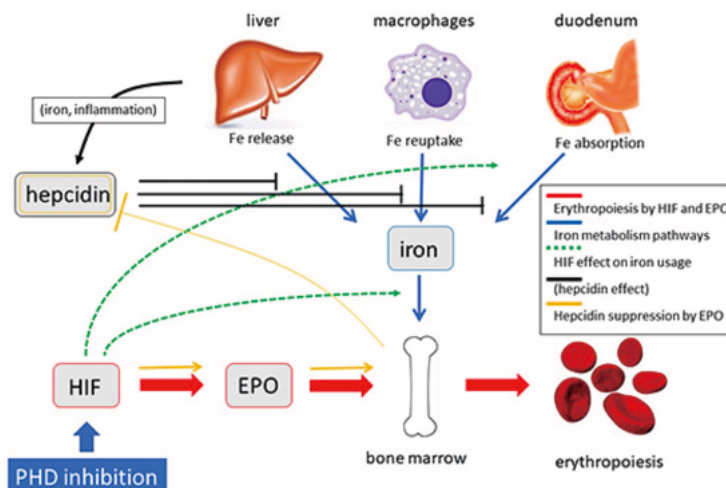


図2 PHD 阻害薬の作用（文献 18 より引用）
PHD 阻害薬は HIF の EPO 産生を増加させるとともに、鉄の利用効率を高めて赤血球の産生を増加させる。

スロポエチン転写因子「低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor：HIF）」を安定化させ、腎臓の間質に存在する EPO 産生線維芽細胞に作用してエリスロポエチンの産生を増やすとともに、鉄の利用効率を高めて赤血球の産生を増加させる¹⁸⁾（図 2）。既存の ESA は注射製剤であることに加え、低反応性により効果が得られない患者がいることや長期時間作用製剤の問題点についても指摘されている¹⁹⁾。経口剤である PHD 阻害薬は、ESA 低反応性の患者にも効果がある可能性があり、次世代を担う腎性貧血治療薬として期待が寄せられている。

V. 透析間体重増加を考慮した貧血管理

本邦では、前述のガイドラインの Hb 目標値において、「週初め（前透析中 2 日後）の血液透析前の仰臥位採血」の値が推奨されている。Hb 値は体位による変動を生じるため、「仰臥位」での採血が推奨されている。また、維持血液透析患者においては通常週 3 回の透析を行い、本邦では週初めに採血をすることが多く、「週初め（前透析中 2 日後）の血液透析前」が推奨されている。Hb 値は体液量による希釈や濃縮の影響を受けることが知られているが、推奨される採血のタイミ

ングは、透析間体重増加（≡ドライウエイトからの体液量の変化）が最も多い時点である。当然ながら個々の症例や同じ症例でも水分や食事などによって体重増加には差があり、Hb 値はこの影響を受けていることが予想される。我々は、採血時の透析間体重増加を考慮した Hb 値と生命予後との関係を検討した²⁰⁾。宮崎透析患者コホート研究（MID study）に登録された 1551 名のうち、Hb 値と採血時の透析間体重増加が測定された 1375 名を対象とした。3 年の観察期間で 112 名の心血管関連死を含む 246 名の死亡を認めた。Cox 回帰分析を用いて、採血時の透析間体重増加率の中央値（5.4%）で 2 群に層別し、Hb 値 9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の群を対照とし、総死亡、心血管関連死をアウトカムとしてハザード比を推定した。透析間体重増加が少ない群では Hb 値 9 g/dL 未満の群で有意に予後不良であったが、透析間体重増加が多い群では関連が消失した。心血管関連死については、透析間体重増加が少ない群では Hb 値 9 g/dL 未満の群で、透析間体重増加が多い群では Hb 値 12 g/dL 以上の群で有意に多かった（図 3 a, b）。以上の結果から、維持血液透析患者における貧血治療において、採血時の体重増加を考慮することは重要であると考えられる。実際に臨床の場で貧血治療を行う際には、採血時の体重増加をみて¹⁾、体重増加少ないかつ Hb 値が低い場合は ESA の増量²⁾、体重増加多いかつ

図 3 a

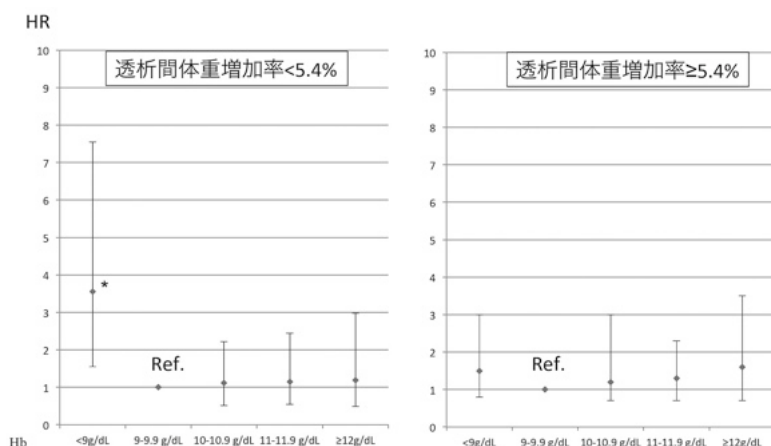


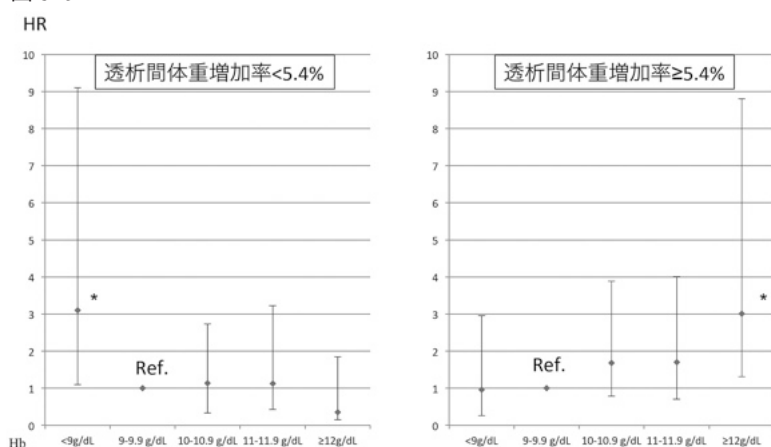
図 3 a, b 各Hbレベルにおける総死亡(a)と心血管死(b)のハザード比(95% Confidence interval) (文献 20 をもとに作成)

3 a: 透析間体重増加率の中央値で層別すると, 増加率が大きい群では Hb と総死亡の関係は消失する.

3 b: 透析間体重増加率の中央値で層別すると, 心血管関連死については, 透析間体重増加が少ない群では Hb 9 g/dL 未満の群で, 透析間体重増加が多い群では Hb 12 g/dL 以上の群で有意に多かった.

年齢, 性別, ESA 量, 透析歴, 糖尿病, 心血管イベントの既往, single pool Kt/V, 血清アルブミン値, 血清フェリチン値, 血清 CRP 値, 降圧薬の使用で補正. (*pvalue <0.05)

図 3 b



Hb 値が高い場合は ESA 減量などの対応が必要と考えられる。体重増加が多く Hb 値が低い場合などには, ESA の変更は行わずに経過をみても良いかもしれない。

VI. おわりに

血液透析患者における貧血治療について, ESA 低反応性や透析間体重増加を考慮した貧血管理について, その対策や治療方法を含めて概説した。これまでの様々な臨床研究の結果, 血液透析患者では Hb 値 10~12 g/dL を目標に ESA で治

療することが推奨されている。注意すべきは ESA 治療抵抗性患者の存在で, そのような患者に対しては ESA 治療抵抗性の原因を検索しそれに対処することが重要である。また, Hb 値は体液量による希釈や濃縮の影響を受けることから, 透析間体重増加を考慮して目標 Hb 値を個別に設定することが必要である。患者背景の違いにおける適切な目標 Hb 値の設定について, 生命予後の改善のみならず, 健康寿命の延伸や生活の質の観点からも検討することが重要であり, 近々新規薬剤も登場することから更なるエビデンスの創出が期待される。

参考文献

- 1) 日本透析医学会. 2004年版「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌37: 1737-1763, 2004.

- 2) 日本透析医学会. 2008年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌41: 661-716, 2008.
- 3) 日本透析医学会. 2015年版「慢性腎臓患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌49: 89-158, 2016.
- 4) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes(1999-2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*23: 3643-53, 2008.
- 5) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. JET Study Group. Low Hemoglobin Levels and Hypo-Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agent Associated With Poor Survival in Incident Japanese Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*18:404-13, 2014.
- 6) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and non elderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 29: 2316-2326, 2014.
- 7) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract* 120:c91-c100, 2012.
- 8) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 59: 108-116, 2012.
- 9) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl* (2011) 5: 23-32, 2015.
- 10) Hosokawa S, Yoshida O. Effect of erythropoietin on trace elements in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Nephron* 65: 414-417, 1993.
- 11) Kobayashi H, Abe M, Okada K, et al. Oral zinc supplementation reduces the erythropoietin responsiveness index in patients on hemodialysis. *Nutrients*. 7: 3783-3795, 2015.
- 12) Fukushima T, Horike H, Fujiki S, Kitada S, Sasaki T, Kashiwara N. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 13:213-219, 2009
- 13) Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet* 370:1415-1421, 2007.
- 14) Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP et al. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 637-646, 2007
- 15) 石黒望, 布川健康, 山本智, 他. 血液透析患者の腎性貧血治療における持続型赤血球造血刺激因子製剤の切り替えに関する検討. 腎と透析75:595-598, 2013.
- 16) 田端作好, 八尾隆治, 長谷川りか, 阿部弘一, 福田豊史, 矢嶋息吹. 維持HD患者へのErythropoiesis Stimulating Agent (ESA) 至適投与法の検討 エポエチンベータベゴル (C. E. R. A.) について. 腎と透析75:287-293, 2013.
- 17) Toida T, Sato Y, Shibata N, Kitamura K, Fujimoto S. A randomized control study on the procedure for switching epoetin beta (EPO) to epoetin beta pegol (CERA) in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients. *Blood Purif* 38:174-179, 2014.
- 18) Tanaka T, Eckardt KU. HIF activation against CVD in CKD: Novel treatment opportunities *Semin Nephrol*38: 267-276, 2018
- 19) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 30: 1037-1048, 2019.
- 20) Toida T, Iwakiri T, Sato Y, Komatsu H, Kitamura K, Fujimoto S. Relationship between hemoglobin levels corrected by interdialytic weight gain and mortality in Japanese hemodialysis patients: Miyazaki Dialysis Cohort Study. *PLoS One*.12: e0169117, 2017.