

透析患者の貧血治療～ESAと鉄，そしてその舞台裏～

福岡赤十字病院 腎臓内科 満生浩司

I. はじめに

透析医療における貧血治療において、現在われわれは赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent：ESA）を日常的に当たり前に使いこなし、ごく当然の薬剤として認識している。鉄剤もまた然りである。しかし、果たして十分に適切に使用できているだろうか。ESA反応性が低い患者の生命予後は悪いと報告されている¹⁾。そしてその原因は患者がかかえるESA低反応性をもたらす身体的な問題であるとされている。果たしてすべてそうだろうか。大部分はそうかもしれないが、一部では、われわれが適切なESAや鉄剤の投与ができていないため、表面上造血効率が悪くなっている症例が存在しているかもしれない。自省の思いも込めて貧血治療の舞台裏を検索し、より良いマネジメントはどうあるべきなのかを再考したい。

ここで私が担当している透析患者のヘモグロビン（Hb）値

の推移をみていただきたい（図1）。これでわかることは治療選択に右往左往している過程で、特に出血の合併症や輸血治療などなく、ESAと鉄剤を適切に使いこなすことができなかったために、患者のHb値は9.6 g/dLから13.3 g/dLの広い振れ幅で大きな上下変動をもたらしてしまったということである。もっと安定したHb値にコントロールするために、果たして私はどうすべきだったのか、その答えを得るためにもこれらから考察を進めていきたい。

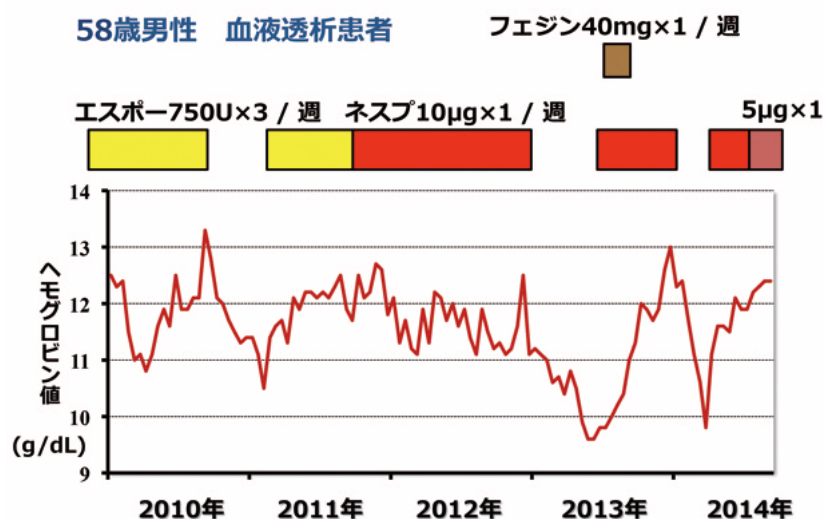


図1 ヘモグロビン値の変動が激しかった透析患者の1例



図2 第58回日本透析医学会学術集会・総会にて宮家隆次先生顕彰（2013年6月22日，福岡）

Ⅱ. エリスロポエチンから HIF-PH 阻害薬へ

1977年熊本大学の血液内科医宮家隆次先生が再生不良性貧血患者の尿2550Lよりエリスロポエチンの純化・精製に成功し²⁾，1990年には腎性貧血治療薬として実用化に至った。このことは輸血に頼らざるを得なかった透析患者に大きな福音となり，確実な貧血改善効果と輸血後肝炎の減少をもたらした。宮家先生の業績は透析医療において偉大な金字塔であり，2013年6月福岡で平方秀樹先生を会長として開催された第58回日本透析医学会学術集会・総会において顕彰が行われた（図2）。このように1990年エポエチンアルファおよびベータとして発売されたエリスロポエチン製剤であるが，その後2007年にダルベポエチンアルファ（DA），2011年にエポエチンベータペゴル（CERA）と新規に長時間作用型の薬剤が発売され，選択肢が一気に拡大した。そしてかつてはエリスロポエチン製剤と称されていたが，エポエチン，DA，CERAを総称してESAと呼ばれるようになった。そして現在，低酸素刺激による造血系の応答機構を利用した低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor：HIF）の安定化により造血を促進するプロリン水酸化酵素（prolyl hydroxylase）阻害薬（HIF-PH 阻害薬）がさらに加わり，使用が開始されようとしている³⁾。

Ⅲ. ESA の特徴 ～持続性と親和性のバランス

エポエチンに続いて登場したDAとCERAの最大の特徴は血中半減期の長さであり，DAはエポエチンの約3倍，CERAは約7倍と著明に延長した。しかし注意すべき点は単純にそれに比例して造血刺激作用が増加したわけではなく，細胞膜上に発現するエリスロポエチン受容体との親和性はDAで約1/5，CERAで約1/50と逆に低下していることである。例えるなら，エポエチンは短く強く，CERAは長く弱く受容体に作用し，DAはその中間に位置するものと理解される。このような特性を踏まえた上で，症例や治療場面ごとに熟慮し，治療薬の選択や投与方法を検討すべきである。また当然ESA投与により造血が促進されHb値が上昇するわけであるが，生体の内部バランスを保つ目的で以下のような機構が同時に作動していることも認識しておくべきだろう。

Ⅳ. Neocytolysis

Riceら⁴⁾は普段標高4380mの高地で居住する住民9名を標高0mの平地に移動させて，その前後での赤血球量と血清フェリチン値を測定し，うち3名には平地へ到着時にESAを投与するという研究を報告した。その結果ESA投与を受け

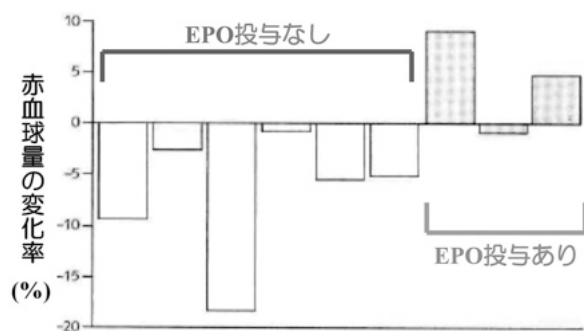


図3 高地から低地への移動による赤血球量の変化
(文献4より引用)

なかった6名は赤血球量の減少と血清フェリチン値の上昇が観察されたが、ESAを投与された3名の赤血球量は減少せず、血清フェリチン値も上昇しなかった(図3)。その機序は、低圧酸素から常圧酸素への環境変化に対する対応として赤血球量を減少させるために内因性エリスロポエチンの発現は減少し、結果骨髓から放出されて間もない幼若な赤血球のアポトーシスが誘発されるというものであり、この現象をneocytolysisと呼ぶ。そしてESAを投与された住民はアポトーシスが防止されたことになる。この報告が示唆することは、普段の貧血治療においてもESAによる造血促進のシグナルが途絶えることで、生体はあたかも低圧酸素環境から常圧酸素環境に移動したという認識をもち、その反応として様々な程度のneocytolysisを引き起こしているものと推測される。すなわちESAを投与するという事は、当然造血は促進される一方、ESAが血中から消失するタイミングで反対に赤血球量は減少に転じてしまう現象を繰り返していることになる。

V. ヘプシジン

ヘプシジンは肝臓で産生されるペプチドホルモンで、細胞膜上の鉄受容体であるフェロポルチンの発現を減少させることにより、細胞内外の鉄の移動を阻害する作用をもつ。ヘプシジンが増加すれば主にフェロポルチンが発現する十二指腸や肝臓、マクロファージから血中への鉄の移動が低下することになる。すなわちヘプシジンは血清鉄の

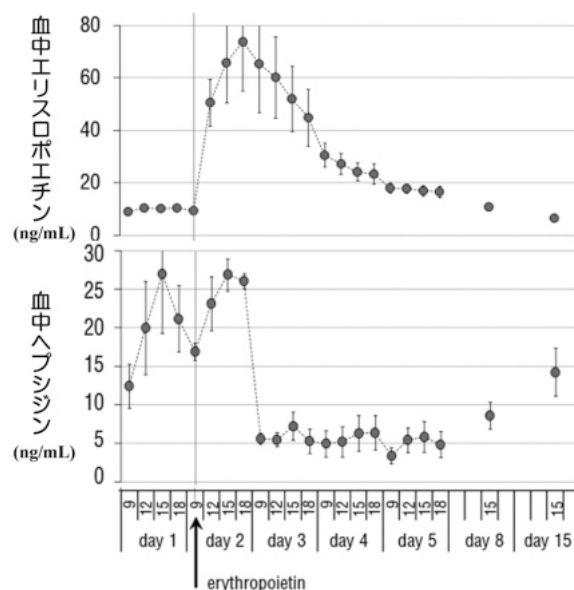


図4 エリスロポエチン投与によるヘプシジンの変化
(文献5より引用)

上昇や感染により増加して鉄の腸管からの吸収や貯蔵鉄からの放出を抑制し、逆に血清鉄の低下や出血の際には低下して血清鉄を増加させるように振る舞う。すなわちヘプシジンは血中の鉄過剰を防止し、適切な鉄動態を維持するための唯一の制御因子である。エリスロポエチンはヘプシジンを抑制する作用をもち、結果流通鉄が増加、骨髓での鉄利用が促進され造血に有利な環境を提供している。ESAを投与した際も同様で、血中エリスロポエチン濃度上昇に引き続き血中ヘプシジン濃度の低下が観察され、やがてエリスロポエチン濃度が低下すると元のレベルへと上昇する(図4)⁵⁾。よってESA治療においてはよりヘプシジンが低下し、抑制されている時間が長いほど、流通鉄は増加して造血効率は良くなる。しかしCKD患者では腎機能悪化とともにヘプシジンは高値となり透析患者ではさらに上昇するため(図5)⁶⁾、ESA治療効率に影響する重大な因子である。このヘプシジンの抑制効果の長短と大小がESAの特性として重要な側面であり、製剤により異なることが報告されている。特に注目されるのは抑制の持続期間であり、エポエチンで約1～2日、DAで約1週間、CERAで約2週間と推測される^{7), 8)}。

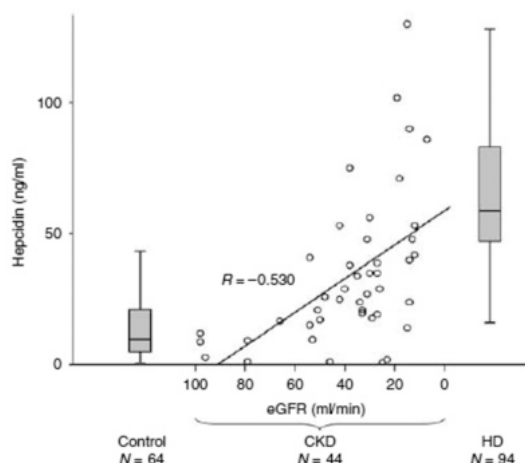


図5 CKD・透析患者におけるヘプシジン
(文献6より引用)

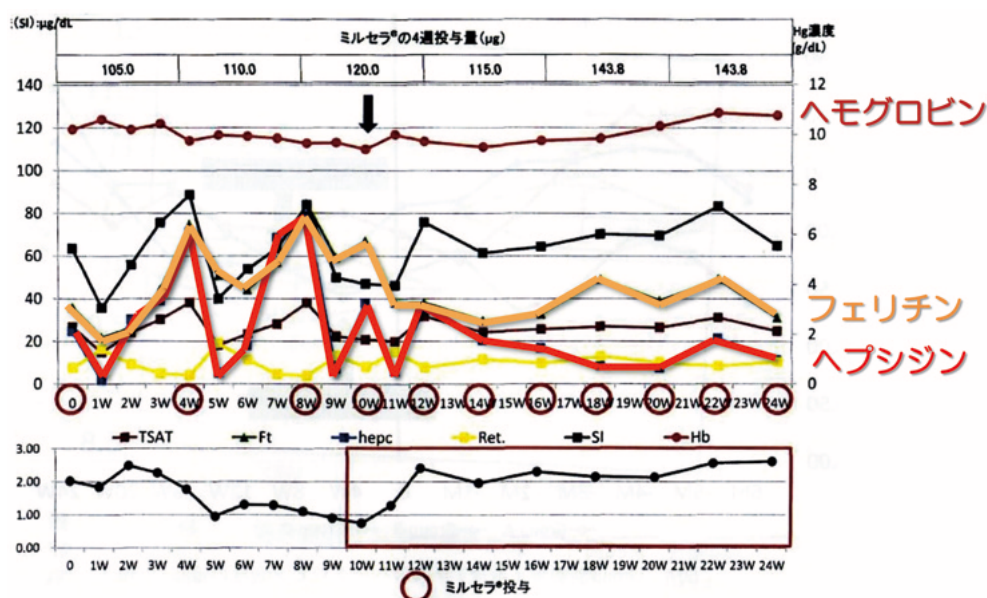


図6 CERA4週に1回投与から2週に1回投与への変更による変化
(文献9より引用)

VI. ESA 治療の舞台裏

ESAの作用期間を過ぎても次のESAが投与されない場合は、ヘプシジンの抑制解除や neocytolysisにより造血効率は悪化するものと思われる。神田ら⁹⁾は、4週に1回の頻度でCERA投与中の血液透析患者において、投与頻度を2週に1回に変更した前後のヘモグロビンやフェリチン、ヘプシジンの推移を示した(図6)。大変興味深い点は、4週に1回の投与期間ではヘモグロビンは一見安定し、変動もごく緩やかであるのに対し、

フェリチンとヘプシジンはCERA投与直後の1週間で低下するが、その後の2～4週間で反動的に急激な上昇がみられ、投与ごとにこの変動を繰り返していた。一方2週間に1回の頻度に変更後はこのような急激な上下変動は消失し、安定してフェリチン、ヘプシジンは低下傾向となり、さらにヘモグロビン値も緩徐に上昇傾向となった。この症例に代表されるように、表面上ヘモグロビン値は安定していてもESAの作用期間と投与間隔にずれがある場合は、その舞台裏でヘプシジンの変動や neocytolysis といった造血効率にマイナス

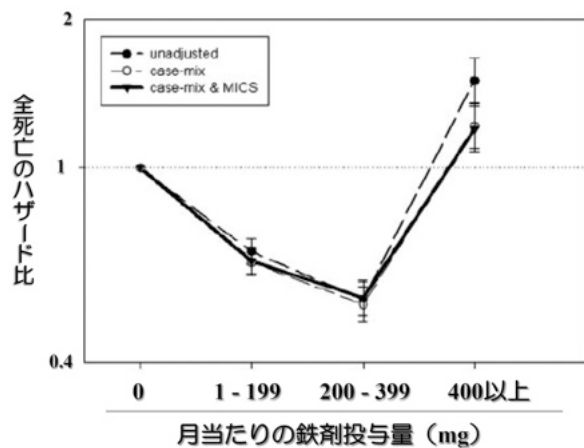


図7 鉄投与量による死亡リスク（血液透析患者）
（13より引用）

に影響する現象が繰り返されている可能性がある。よって安定かつ効率の良い貧血治療を目指すには、それぞれのESAの特性に応じた投与間隔を選択することが重要となる。

VII. 鉄欠乏と鉄過剰

血液透析患者はダイアライザーの残血や定期的な血液検査などにより年間に約2000 mgの鉄を喪失するとされており¹⁰⁾、個人差はあるものの一般的に鉄欠乏状態に陥りやすい特性がある。この喪失量は週に1回含糖酸化鉄40 mgの継続投与に相当する。鉄供給に関しては、欧米や同じアジアの台湾などでは積極的な鉄投与が推奨されているが、わが国においては依然一定の見解が得られていないのが現状である。Kuraganoら¹¹⁾は、本邦の血液透析患者1086名の観察研究において、血清フェリチン値100 ng/mL以上の患者は心血管合併症や感染症のリスクが有意に上昇すると報告した。こういった鉄剤投与による合併症を懸念する傾向の強いわが国では、鉄欠乏は避けるべきという意見も認められている一方で、現在のガイドラインで設定されている鉄補充が推奨されるカットオフ値に関しては賛否両論であるのが現状である¹²⁾。一方欧米では、米国の58,058名の血

液透析患者の観察研究において、鉄剤の投与を受けていない患者に比べ、月当たり400 mg以上の鉄剤大量投与を受けている患者の生命予後はより悪かった。しかし、より少量の鉄剤投与を受けた患者は投与なしの患者より生命予後が良かったことが示された（図7）¹³⁾。また鉄欠乏は貧血の有無とは無関係に心不全の予後不良因子であると報告され¹⁴⁾、iron deficiency without anemia (IDWA) という概念で近年注目されている。つまり鉄過剰もさることながら、より鉄欠乏を懸念し積極的な鉄投与が推奨される傾向となっている。

VIII. 鉄の安定供給

ESA治療により貧血が改善することで鉄が消費されると鉄欠乏の可能性はより増加する。仮に鉄剤投与なしの状態でフェリチン値が50 ng/mL前後のESA投与中の患者においてHb値が低下した場合、われわれはどのような対応が適切であろうか。ESAの増量か、鉄剤の新規投与か、それとも両者だろうか。こういった判断に迷う場面や、思わぬHb値の急上昇を経験した臨床家は多いものと推測する。2015年の腎性貧血治療ガイドライン¹²⁾では、新たに血清フェリチン値が300 ng/mLを超える鉄補充療法は推奨しないことが提案された。患者にとってHb変動はリスクとなり、透析医はより安定した貧血管理を目指すことが重要な課題である。そのために鉄の過剰投与に注意を払いながら、鉄欠乏状態を常に回避できる鉄補充療法を意識するべきと考える。ガイドラインでは鉄評価を行いながら静注鉄剤の週1回投与が推奨されている¹²⁾。しかし貯蔵鉄過剰となれば一旦投与は中止し、そして長期的には再び鉄補充療法が必要となることもしばしば経験する。鉄含有リン吸着薬は投与量によっては鉄過剰を回避しながら常時鉄補充が可能となることが報告され¹⁵⁾、同時にHb値の安定化とESA投与量の減少も期待されている¹⁵⁾。

IX. おわりに

冒頭に提示した Hb 値の変動をきたした患者の貧血管理はどうすれば良かったのだろうか。これまで考察してきたことをまとめると、まず ESA は生体内でそのシグナルが途絶えると、neocytolysis やヘプシジン抑制解除といった造血によってマイナスとなる反応が生じるため、ESA 作用の空白期間を極力短くする投与間隔を製剤ごとに

十分に意識することが必要だろう。また鉄剤に関しては、鉄の不足と過剰という両極端を避け、安定した持続的な供給ができれば Hb 値の変動もより少なくなるだろう。患者の高齢化、多合併症化、ADL 低下が著しい現在ではあるが、同時に新規薬剤も増加し治療選択肢も著しく増している。これらを十分な考察を基に適切に使いこなせば、脆弱化が進む透析患者たちに対してより安定したマネジメントが行えるものと考ええる。

参考文献

- 1) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol* 28: 217-225, 2015
- 2) Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 252: 5558-5564, 1977
- 3) Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 92: 306-312, 2017
- 4) Rice L, Ruiz W, Driscoll T, et al. Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med* 134: 652-656, 2001
- 5) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica* 95: 505-508, 2010
- 6) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma hepcidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 75: 976-981, 2009
- 7) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. Greater potency of darbepoetin- α than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol* 90: 237-244, 2013
- 8) Kakimoto-Shino M, Toya Y, Kuji T, et al. Changes in hepcidin and reticulocyte hemoglobin equivalent levels in response to continuous erythropoietin receptor activator administration in hemodialysis patients: a randomized study. *Ther Apher Dial* 18: 421-426, 2014
- 9) 神田文義, 前田貞亮, 村上辰和嘉他. 透析患者における epoetin beta pegol (ミルセラ®) への切替えに関する検討. *細胞* 44:261-268,2012
- 10) 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
- 11) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 86: 845-854, 2014
- 12) 日本透析医学会. 2015 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* 49:89-158,2016
- 13) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnok DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3070-3080, 2005
- 14) Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 165: 575-582, 2013
- 15) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 24: 261-267, 2014