

第 5 章 ESA 低反応性

- 1) ESA 低反応性の患者は予後不良である可能性が高い。
- 2) ESA 投与初期に低反応性、あるいは ESA 治療中に反応性が低下した患者については、反応性を低下させる因子を精査すべきである。
- 3) ESA 低反応性は、一定の指標（初期反応性の場合、体重当たり一定量の ESA を投与し、一定期間後の Δ Hb 値から算出）を用いて、予後との関連について検討された前方視的試験の結果で定義されるべきであるが、現時点でそのようなデータが存在しない。したがって、ESA 低反応性を明確な数字をもって定義することは困難である。
- 4) わが国の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」である可能性がある。

【解 説】

① ESA 低反応性と予後

近年、ESA 低反応性を示す患者の予後が不良であることが問題となっている。低反応性の原因となる病態そのものが予後不良の規定因子であるのか、あるいは低反応性の患者に対して目標 Hb 値を達成するために高用量の ESA が投与されることが予後を悪化させるのかについては明らかではないが、ESA 低反応性の患者群を適切に診断できれば、背景にある予後不良に関与すると考えられる病態を改善させ、至適な ESA 投与計画により低反応性患者の予後改善が期待できる。

糖尿病を合併した保存期 CKD 患者 4,038 例を対象とし、ESA による高い目標 Hb 値の心血管イベント発症を含めた予後に対する影響を検証した TREAT 試験の二次解析において、ESA 投与初期低反応性と予後について検討されている。すなわち DA 初期量 $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ を 2 週ごとに計 2 回投与し（0 週と 2 週）、4 週後の Hb 値の変化量で四分位に分けて評価したところ、最も反応性が不良であった患者群では初期反応としての Hb 値の上昇がみられず（Hb 増加量 $< 2\%$ ）、ほかの群に比して観察期間（中央値 29.1 か月）における死亡ならびに心血管イベントの発生が有意に高いことが示された¹⁾。さらに、心不全あるいは虚血性心疾患を合併した HD 患者 1,233 例を対象とした Normal Hematocrit Cardiac Trial の二次解析では、正常 Ht 群に割り付けられた 618 例中 321 例において、epoetin- α 増量後 1~3 週における Ht 増加量/epoetin- α 増加量を ESA 反応性の指標として四分位に分けると、最も反応性の悪い患者群では Hb 値の上昇がほとんど認められず、さらに反応性が最も良好であった患者群と比較して 1 年後の死亡率が有意に高いことが示された²⁾。また、ESA 維持投与期における反応性の指標として ESA resistance index (ERI) の有用性も提唱されている。イタリアの HD 患者 753 名のコホート研究において、ESA 反応性の指標を週当たりの ESA 使用量/体重・Hb 値 (ERI) とすると、ERI を四分位に分け最も低反応を呈した患者群では、ほかの群に比して全死亡ならびに致死性/非致死性心血管イベントのリスクがそれぞれ 1.6 倍、1.4 倍と有意に高いことが示された³⁾。

② ESA 反応性を低下させる因子

CKD 患者において ESA に対する反応性はさまざまであり、一般に反応性不良の患者は約 10% 程度存在するとされる⁴⁾。これは CKD 患者に合併した貧血＝腎性貧血ではないことに由来する。すなわち、腎性貧血の定義は「腎臓においてエリスロポエチン (EPO) 産生の絶対的ならびに相対的低下によって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないもの」であるが、一般に CKD 患者における貧血では、上記以外にも鉄・各種ビタミン欠乏、CKD の合併症（消化管出血、悪性腫瘍、感染症など）、CKD の続発症（二次性副甲状腺機能亢進症など）、さらには透析療法自体に関連した因子（表 6）などにより貧血の程度が修飾される。また、特に高齢者の場合などは MDS など血液疾患の合併を考慮することも必要である。当然のことながら、これらの因子は ESA に対する反応性に大きな影響を与える⁵⁾。したがって、CKD 患者において ESA 治療を開始するにあたり、まずは ESA に対する反応性を低下させる因子を可能な限り除外する必要がある。一方、日常臨床では上記のような低反応性因

表 6 ESA 低反応性の原因と考えられる因子

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, ペリトネアルアクセス感染を含む), 炎症
自己免疫疾患
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
造血管腫瘍, 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

(文献 5 より引用, 一部改変)

子を完全に除外することは困難であるため, ESA 投与開始後反応性が不良であると考えられた場合や, ESA 維持投与期に ESA に対する反応性が低下した場合は, すみやかに低反応性の原因検索を行うべきであり, Hb 値を上げるためにむやみに ESA の増量を優先すべきではないと考えられる。

③ ESA 低反応性の定義

本来 ESA 低反応性は, 一定の指標 (ESA 初期投与の場合, 体重当たり一定量の ESA を投与し, 一定期間後の Hb 変化値から算出) を用いて, 予後との関連について評価された前方視的試験の結果で定義されるべきであると考えられる。残念ながら従来ガイドラインにおける ESA 低反応性の定義は, 予後との関連において導き出されたものではない。

たとえば 2004 年 EBPg 貧血ガイドラインにおいて, ESA 低反応性は「週当たり 300 単位/kg (20,000 単位/週) の epoetin あるいは週当たり 1.5 μ g/kg (100 μ g/週) の DA を投与しても目標 Hb 値 (11~12 g/dL) を達成できないかあるいは維持できない状態」と定義され⁶⁾, 2006 年 KDOQI のガイドラインにおいても, 「epoetin を週当たり 500 単位/kg 投与にもかかわらず, ヘモグロビン値が 11 g/dL を超えない場合」のように定義されたが⁷⁾, それぞれの数字は予後との関連から導き出されたものではない。また, 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」においても, ESA 低反応性は ESA 添付文書の記載内容に準じ, 鉄欠乏がない条件下で, 「HD 患者では rHuEPO は 1 回 3,000 単位を週 3 回 (週当たり 9,000 単位), DA では 60 μ g を週 1 回静注使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合」とされ, PD 患者では rHuEPO は 1 回 6,000 単位を週 1 回 (週当たり 6,000 単位) 皮下注で使用, DA は 60 μ g を週 1 回静注で使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合とし, 保存期 CKD 患者では rHuEPO を 1 回 6,000 単位, 週 1 回 (週当たり 6,000 単位) 皮下注で使用しても貧血の改善が得られず, 目標 Hb 値が達成できない場合」と定義されているが⁵⁾, EBPg や KDOQI ガイドライン同様, それぞれの数字に予後に基づいた根拠があるわけではない。2012 年に発表された KDIGO ガイドラインでは, 「一定量 (体重当たりの量) の ESA を投与しても 1 か月後に Hb 値が上昇しない場合」を ESA 低反応性と定義しており⁸⁾, これは患者予後との関連において ESA 低反応性が絶対的に定義された最初であり, 前述の TREAT 試験の二次解析の結果に基づいた定義となっている。

一方, TREAT 試験や Normal Hematocrit Cardiac Trial に登録された患者の背景は, わが国の CKD 患者のそれとは大いに異なっているため, これら二次解析の結果をわが国の CKD 患者における腎性貧血治療に外挿することは困難である。たとえば TREAT 試験に登録された患者は, 腎機能が Cr 1.8 mg/dL 程度にもかかわらず尿蛋白は 0.4 g/gCr と少なく, 約 65% に心血管合併症を有していることから, 糖尿病による全身の動脈硬化がかなり進行し, その結果として CKD に至った可能性が高いと考えられる。同様に, Normal Hematocrit Cardiac Trial の登録患者も, 虚血性心疾患あるいは心不全を合併しており, さらにバスキュラーアクセスの 66% がグラフトであり, epoetin

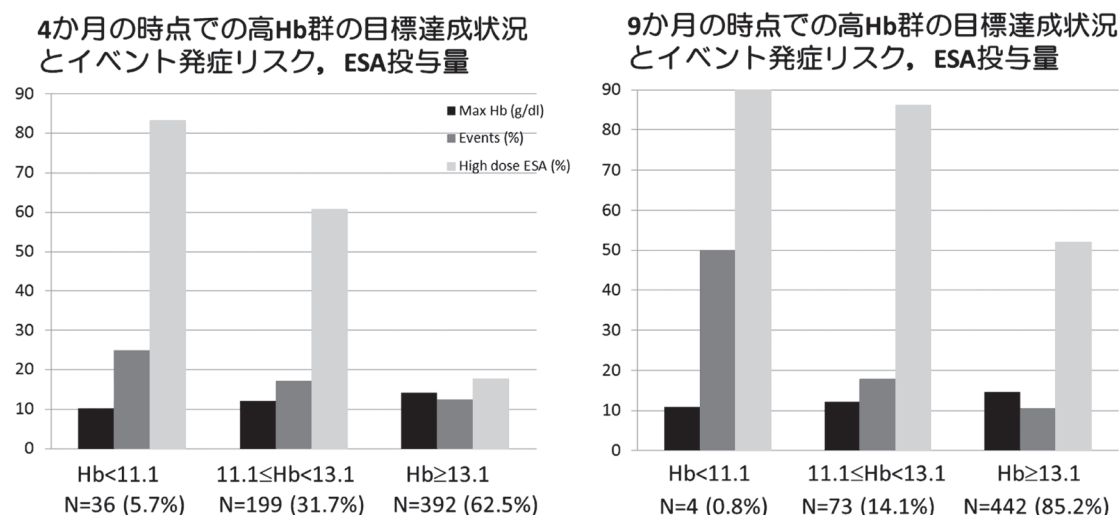


図 2 CHOIR 試験の二次解析：ESA 投与量と予後
(文献 9 より引用，一部改変)

増量前の段階で約 160 単位/kg/週の投与にもかかわらず Ht 値は 30% 程度に留まっており，もともと反応性が不良な患者群であったことがうかがえる．したがってこれら二次解析の結果からは，ESA に対する低反応性そのものが予後不良である可能性は高いが，特殊な背景因子を有する患者に対して，わが国と比較して多量の ESA を投与し (TREAT 試験：約 230 μ g/月，Normal Hematocrit Cardiac Trial：約 450 単位/kg/週)，かつ高い目標 Hb 値を維持したことが予後に影響を与えた可能性を否定することができない．

さらに ESA 投与量に関して，心血管系疾患の合併率が 35% である保存期 CKD 患者 1,432 例を対象とし，ESA による Hb 正常化群と従来の目標 Hb 群との間で心血管疾患発症を含めた予後の差を検証した CHOIR 試験の二次解析の結果，試験開始後 4 か月と 9 か月の時点で達成された Hb 値別にみた心血管イベント発症率や高用量 ESA (epoetin- α 20,000 単位/週以上) の使用頻度をみたところ，Hb 正常化群において，目標 Hb 値が達成された患者では心血管イベント発症率や高用量 ESA の使用頻度は低く，一方で目標 Hb 値が達成されていない患者では，むしろ心血管イベント発症率が高く，高用量 ESA の使用頻度も高いことが明らかとなった⁹⁾ (図 2)．さらに同じ CHOIR 試験のデータベースを使用した別の二次解析の結果，4 か月の時点で達成された Hb 値にかかわらず，週当たり 10,095 単位を超える ESA の使用は，心血管イベントならびに死亡と関連し，ESA の使用量こそが予後を規定する最も重要な因子であることが示された¹⁰⁾．

CKD 患者における ESA 投与量と予後に関するメタ解析においても，ESA 開始当初の 3 か月間の週当たり 10,000 単位を超える ESA 投与量 (epoetin- α 換算) は全死亡に対する独立した予測因子であることが明らかとなっており [incidence rate ratio (IRR), 1.42; 95%CI, 1.10-1.83]，全治療期間における ESA 投与量と予後との関係も同様であった (IRR, 1.09; 95%CI, 1.02-1.18)．また，これらのリスクは目標 Hb 値で補正をしても全く変わらなかったと報告されている¹¹⁾．また，わが国における透析患者のレジストリデータから，ESA 投与量は 1 年後の全死亡ならびに心血管死亡の独立した予後予測因子であり，特に Hb 値が低い群においてその関係が顕著であり，Hb 値 < 10 g/dL 群において週当たり 6,000 単位以上の ESA (epoetin 換算) 投与は全死亡のリスクを 1.94 倍，心血管死亡のリスクを 2.02 倍増加させたとしている¹²⁾．これらの報告から，ESA 投与量と予後は関連している可能性が高いと考えられるが，CHOIR 試験の解析対象となった患者の背景もまたわが国の CKD 患者のそれとは大きく異なっており，結果をそのままわが国の CKD 患者の腎性貧血治療に外挿することはできない．しかしながら，少なくとも糖尿病を含めた動脈硬化性疾患を合併した患者では，ESA 投与量を目標 Hb 値との兼ね合いのなかで，できるだけ低く抑えることの妥当性は示されていると考えられる．また，近年 ESA も従来の rHuEPO 製剤から持続型製剤 (DA, CERA) に切り替わってきており，単に epoetin に対する換算比率で決定された相当量が，造血系やそれ以外の細胞に対して同等の影響であると仮定することも適切ではない．

上記のごとく，欧米とわが国における CKD 患者の背景因子の差や腎性貧血治療そのものの違い (ESA 投与量など)，さらには ESA に対する反応性に関して一定の評価方法 (ESA 投与量や評価期間など) が存在しないことに加

えて ESA 間での差異などを考慮すると、現時点で ESA 低反応性や高用量の ESA について明確な数字をもって定義することは困難と言わざるを得ない。

文献

- 1) Solomon SD, Uno Hajime, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146-55.
- 2) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
- 3) Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2641-8.
- 4) Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 11): 39-43.
- 5) 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 2008; 41: 661-716.
- 6) Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl. 2): iii1-47.
- 7) KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530.
- 8) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; Suppl. 2: S279-S335.
- 9) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
- 10) McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37: 549-58.
- 11) Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 44-56.
- 12) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: Results from a cohort study from the registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 108-16.