

第6章 ESAの副作用と随伴症状

腎性貧血治療は、ESAの登場により著しく改善した。その一方、さまざまな副作用・随伴症状が報告されており、表7に代表的なESAの副作用、随伴症状をまとめた。

これらの中で、臨床的に高いレベルの文献証拠に裏づけされた重要な副作用・随伴症状を取りあげる。また、本章の後半は、臨床的に問題となる代表的質問を設定し、その課題に対する考え方を記した。

【解説】

① 高血压症

ESAの随伴症状に高血压症があり、海外ではrHuEPOで治療中に発症した高血压症や血压が上昇した頻度は20~30%と報告されている。わが国のrHuEPOの臨床試験データや市販後臨床成績では3~7%程度である¹⁾。DAでは国内臨床試験で高血压発症の頻度が11.1%、血压上昇が6.0%であり²⁾、CERAでは高血压の発症頻度が6.0%、血压上昇が1.2%と報告されている³⁾。

ESAによる血压上昇はESAの貧血管理と関係し、メタ解析では高い目標Hb値で管理された患者は高血压の発症頻度が高いことが示されている⁴⁾。貧血は正と高血压発症の機序は、貧血改善に伴う組織低酸素濃度の是正から拡張していた末梢血管が収縮すること、血液粘度の亢進などによる末梢血管抵抗の増加に対する心拍出量の反応性低下の欠如ないしは不十分であることが主因と考えられる。その他の要素として貧血改善に伴う体液量と末梢血管抵抗の関係におけるリセッティング、エンドセリンなどの昇圧物質の関与、アンジオテンシンIIなどの昇圧物質に対する反応性の亢進などの報告がある。家族歴や既往歴に高血压のある患者では、潜在的にこれらの高血压に関連する要因が存在するため血压上昇をきたしやすいとの意見⁵⁾や、高血压上昇の遺伝的素因とアンジオテンシノーゲンM235T遺伝子多型のTアレルとの関連性⁶⁾が報告されている。

ESA使用に伴う高血压症は、特にESA開始時に発症頻度が高い。ESAの使用にあたっては貧血改善速度を緩徐に保ち、血压上昇に注意しながら徐々に貧血を是正することが推奨されている⁷⁾。欧米のガイドラインでは貧血改善は月に1~2g/dLとされ、海外ESAの添付文書においても2週で1g/dLを超えるHb値の増加があった場合には、ESAを減量するよう記載されている。特に高血压の病歴を有する患者では、血压上昇を警戒してより慎重な投与が望まれる。治療は、HD患者では循環血液量増加（体液過剰）があればDWを調節し、効果を確認しながら適切な降圧薬を選択し治療を行う。

rHuEPOが市販された当初は急激な血压上昇に伴う高血压性脳症が疑われる例も報告されていたが、近年は血压が適切に管理される例が多く、出現する頻度は低い。

② 血栓塞栓症

ESA治療中に危惧すべき合併症に血栓塞栓症があげられる。血栓塞栓症発症のリスクは、海外ではHb値の増加

表7 代表的なESAの副作用と随伴症状

高いエビデンスレベルの文献で証明されている副作用

項目	要因
1. 高血压症	・ ESAの直接的、間接的作用により血压が上昇することがある
2. 血栓塞栓症	・ CVD合併例では、過度の貧血改善（Hb値の正常化）により血栓塞栓症の発症率が増加する可能性がある ・ 癌患者へのESA療法で血栓症増加が報告されている
3. 赤芽球癆	・ 抗EPO抗体の出現に起因して発症する

その他のESA治療が関連すると考えられる副作用

項目	要因
1. 体外循環回路内残血量の増加や抗凝固薬必要量の増加	・過度の貧血改善に伴う粘稠度増加が関係すると考えられる
2. 固形癌の発症・進展	・基礎研究では発癌や癌の進展との関係が報告されている

がバスキュラーアクセス閉塞のリスクとなること、死亡や非致死性心筋梗塞発症リスクの増加につながることが報告され、ヘモグロビン値の上昇と関係すると考えられる。また、固形癌患者へのESA投与は血栓症を増加させる可能性がある（代表的質問とその考え方Q2の解説参照）。

大規模観察研究によるESA投与に伴う血栓塞栓症発症に関する報告は、日本人透析患者2,116人を対象とした臨床研究においてrHuEPO使用でリスクが増加することが報告されている⁸⁾。また、少数ではあるがESA治療と血栓塞栓症発症の因果関係を否定できない症例が報告されている。海外の成績ではバスキュラーアクセス（特に人工血管グラフト）閉塞リスクの増加が報告されているが⁹⁾、そのリスクはHb値の正常化に伴い増加する^{9~11)}。虚血性心疾患や心不全、コントロール不良の高血圧を合併した透析患者では、Hb値の正常化が死亡や非致死性心筋梗塞発症リスクの増加につながることが報告されている^{9~11)}。

一方、わが国のDA投与に伴う血栓塞栓症発症の検討では、Hb値の増加と血栓塞栓症増加に関連性は認められていない¹²⁾。この結果を踏まえると、ESA治療中の合併症として血栓塞栓症が発症することについて、わが国の透析患者全般に該当する医学的根拠はない。

保存期CKD患者では、目標Hb値を13.5g/dLと11.3g/dLとしたCHOIR試験において13.5g/dL群で死亡、心筋梗塞などの複合エンドポイントが有意に増加したことが報告され¹³⁾、また、TREAT試験では高Hb群でストロークの頻度が有意に増加した結果であった¹⁴⁾。これら研究では脳・心血管病の既往を有する患者が多く含まれており、わが国の患者背景¹⁵⁾と異なることを考慮する必要があるが、特に血管疾患の既往あるいは合併症を有するハイリスク患者に対するESA投与の際は、過度な造血にならないよう注意を要する。

③赤芽球瘍（pure red cell aplasia: PRCA）

ESAは抗EPO抗体（中和抗体）によりPRCAを発生した症例がある。1998年以降、ヨーロッパを中心に主にEPREX®（エポエチンアルファ：Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC）投与例で抗EPO抗体形成に伴う続発性PRCA合併例が発生した¹⁶⁾。全世界のrHuEPOの投与総数に対するPRCAの発症頻度はきわめて低いが、rHuEPOによるPRCAは皮下注例の発症頻度が静注製剤の33倍高いことが報告された¹⁷⁾。PRCAの成因機序は明らかではないが、内因性EPOの抗原性の問題というよりもシリソジ製剤の欠陥と投与方法（皮下投与）に原因があった可能性が高い。

一方、EPREX製剤以外でもPRCAの報告があり、その頻度は皮下投与で1万人当たり0.02~0.16人、静脈内投与では0.02人である¹⁸⁾。わが国で市販されているエポエチンアルファおよびエポエチンベータのいずれにおいても、きわめて少数であるがPRCA合併例が報告されている^{19~21)}。rHuEPO以外のESAでは、現在のところ海外においてDAでの発症例が報告されている^{22,23)}。さらに、タイにおいてバイオシミラーESAでPRCAが急激に発症したことが報告されている²⁴⁾。このような状況を考慮すると、わが国においても新たなESAに対する抗体産生による有害事象が発生する可能性があり、厳重な監視が必要である。

CQ5：血栓症の既往歴のあるCKD患者の腎性貧血にESAを使用する場合は抗凝固薬や抗血小板薬を併用すべきか？

ステートメント5

- 1) ESA治療に抗凝固薬や抗血小板薬を併用することが、血栓塞栓症の発症リスクを軽減させることを検証したエビデンスはない。（not graded）
- 2) 一方、目標Hb値10~11g/dLの管理において、アスピリンの併用が血栓形成を軽減させる可能性がある。（not graded）

【解説】

血栓症の既往のある腎性貧血患者において、抗凝固薬や抗血小板薬のESA治療による血栓塞栓症の予防をアウトカムにおいて臨床試験は行われていないため、その有効性は明らかではない。

非CKD患者を対象とした検討では、小規模で追跡期間が短期間のRCTではあるが、急性心筋梗塞に心保護目的

にエポエチン（rHuEPO）を投与した研究が行われている²⁵⁾。本試験では抗血小板薬併用下で rHuEPO 投与と血栓症に関連する因子について検討され、抗血小板薬併用下では rHuEPO 投与は血栓症に関する血小板や血管内皮細胞の活性化に影響しない結果が報告されている。また、DOPPS 研究では 2,815 名の HD 患者を対象にアスピリン使用と内シャント開存率に関する報告がある²⁶⁾。本研究では ESA 使用の詳細は不明であったが、アスピリン使用群の Hb 値は 10.4 g/dL と非使用群（Hb 値 9.9 g/dL）よりやや高めに管理され、内シャントの開存率を有意に改善することが報告されている。

以上の報告から血栓症や脳・心血管病の既往歴のある腎性貧血患者の ESA 療法中に抗凝固薬や抗血小板薬を併用することが、血栓症予防に一定の効果を発揮する可能性はある。しかし、持続的な抗凝固薬や抗血小板薬の併用に伴い出血傾向となること、消化管出血などの合併症のリスクが上昇することなどの問題が懸念される。ESA 投与による血栓塞栓症のリスクが高いと考えられる症例では、血栓塞栓症の発症を避けるために過度の造血を避けることが第一である。そのうえで、抗凝固薬、抗血小板薬の使用が検討される場合は、同薬剤併用に伴う合併症リスクも考慮して慎重に投与することが求められる。

CQ6：担癌患者の腎性貧血治療に ESA は使用すべきか？

ステートメント 6

- 1) 貧血を合併した担癌患者に対する ESA 治療は、特に化学療法中の患者において、血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある。(not graded)
- 2) 担癌患者の腎性貧血に対し ESA で治療することは、血栓症や死亡のリスクを増加させる可能性がある。(not graded)

【解説】

固型癌を発症した患者の約半数が貧血を合併する。貧血の原因は栄養障害や出血、溶血、骨髄への腫瘍細胞増殖などさまざまである。癌患者の貧血に対し ESA での治療が試みられているが、生存期間の短縮が認められるなど必ずしも有効性は示されていない。

基礎研究ではエリスロポエチン（EPO）受容体は造血幹細胞だけではなく腫瘍細胞上にも発現する可能性が報告されている^{27,28)}。EPO 受容体を介した直接的な EPO 刺激により、あるいは腫瘍細胞への酸素供給の増加などの間接的な機序により、腫瘍の増殖・浸潤や細胞寿命、抗アポトーシス作用に関係し、放射線療法の感受性に影響することなどが懸念されている^{27,28)}。

最近のメタ解析結果では癌患者への ESA 治療が死亡リスクの増加や血栓症の発症頻度を増加させることが報告されている^{29,30)}。これらの結果を踏まえて米国 FDA は担癌患者への ESA 使用に対し注意を喚起している。また、米国血液学会や米国臨床腫瘍学会では 2007 年から 2009 年発行されたメタ解析や RCT 試験結果より担癌患者の ESA 治療に関するガイドラインを改訂した。その内容には、MDS を除き、化学療法中の担癌患者では貧血治療に ESA は使用すべきではなく、血栓症発症のリスクが増大することに注意を払うことが明記された³¹⁾。

癌合併 CKD 患者を対象とした ESA 療法による癌の発症・進展をアウトカムにおいた臨床試験は実施されていないため、担癌患者の腎性貧血に ESA を使用すべきかは明らかではない。しかし、2 型糖尿病合併 CKD 患者を対象とした DA とプラセボ群での腎性貧血治療に関するランダム化試験（TREAT 試験）では、ESA 治療群でストロークの発症とともに癌の既往のある患者で、癌死亡率が増加したことが報告されている¹⁴⁾。この試験では患者登録の除外基準に担癌患者が含まれていたが、登録の時点で未確認の癌合併患者がエントリーしていたのか、ESA 使用により新規に癌を発症したのかは不明である。また、Seliger ら³²⁾は CKD 患者、特に担癌患者では ESA 使用によりストロークの発症リスクが増加することを報告している。この研究では担癌患者と非癌患者間の平均 Hb 値は同等であったが、担癌患者では高用量の ESA が投与されていたことから、高用量の ESA 使用がストロークのリスク上昇に関係することが推測される。

わが国では、TREAT 試験の結果を踏まえて CKD ステージ 4-5 を対象にエポエチン（rHuEPO）使用期間（rHuEPO

使用<6か月, rHuEPO 使用≥6か月)と血栓症, 発癌との関係が検証され, ESA 治療と血栓症, 発癌との間に明らかな関係は認められない結果が報告された³³⁾. しかし, この研究デザインは横断研究であること, ESA 治療歴が6か月間あるいは6か月未満と未投与群で群間比較した結果であるなどの問題があるため, 担癌患者の腎性貧血に対するESA治療の安全性と有効性を十分に示したエビデンスとはいえない.

頻繁な輸血を防ぐなどの目的で担癌患者の腎性貧血にESAを使用する場合は, 過量なESAを避けるなどの配慮をし, 貧血の改善と血栓症などの合併症リスクを勘案して使用することが望ましい.

文献

- 1) 草野英二, 秋元哲. エリスロポエチン使用と高血圧透析療法における血液学的問題. 臨牞性透析 1998; 14: 1139-48.
- 2) 医薬品インタビューフォーム 持続型赤血球造血刺激因子製剤 ネスプ[®]静注用, Nesp, キリンファーマ株式会社, 2007.
- 3) 医薬品インタビューフォーム 持続型赤血球造血刺激因子製剤 ミルセラ注シリンジ Mircera 中外製薬株式会社, 2011.
- 4) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2010; 153: 23-33.
- 5) Ishimitsu T, Tsukada H, Ogawa Y, Numabe A, Yagi S. Genetic predisposition to hypertension facilitates blood pressure evaluation in hemodialysis patients treated with erythropoietin. Am J Med 1993; 94: 401-6.
- 6) Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, et al. Association of angiotensinogen gene polymorphism with erythropoietin-induced hypertension: a preliminary report. Hypertens Res 2001; 24: 501-5.
- 7) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2012; 2: 299-319.
- 8) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. Nephron 1996; 72: 30-6.
- 9) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339: 584-90.
- 10) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2010; 153: 23-33.
- 11) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 381-8.
- 12) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M. Darbepoetin alfa (KRN321) effectively maintains Hb concentrations at extended intervals relative intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. Ther Apher Dial 2007; 11: 220-6.
- 13) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085-98.
- 14) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361: 2019-32.
- 15) 鈴木正司, 斎藤明, 下条文武, 他. 血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. 透析会誌 2008; 41: 251-4.
- 16) Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75.
- 17) Summary of PRCA case reports. As of October 31, 2002 <http://www.jnj.com/news/>
- 18) Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, et al.; Canadian PRCA Focus Group: Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 2728-34.
- 19) Shinohara K, Mitani N, Miyazaki M, et al. Pure red-cell aplasia caused by the antibody to recombinant erythropoietin, epoetin-b, in a Japanese patient with chronic renal failure. Am J Hematol 2005; 78: 15-20.
- 20) Shimizu H, Saitoh T, Ota F, et al. Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin. Acta Haematol 2011; 126: 114-8.
- 21) Shinohara K. Pure red cell aplasia caused by antibody to erythropoietin successfully treated by cyclosporine administration. Am J Hematol 2007; 82: 247-8.
- 22) Howman R, Kulkarni H. Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) After treatment with darbepoetin. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1462-4.
- 23) Jacob A, Sandhu K, Nicholas J, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2963-5.
- 24) Praditpornsilpa K, Tiranathagul K, Kupatawintu P, et al. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. Kidney Int 2011; 80: 88-92.

- 25) Tang YD, Hasan F, Giordano FJ, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on platelet activation in acute myocardial infarction: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Am Heart J* 2009; 158: 941.
- 26) Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, et al. Consistent aspirin use associated with improved arteriovenous fistula survival among incident hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1373-8.
- 27) Nayak-Bao, McCormick B. Erythropoietin use in CKD patients with cancer: to tread with caution? *J Nephrol* 2013; 26: 829.
- 28) Hazzan AD, Shah HH, Hong S, et al. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents in chronic kidney disease patients with cancer. *Kidney Int* 2014; 86: 34-9.
- 29) Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914-24.
- 30) Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010; 102: 301-15.
- 31) Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996-5010.
- 32) Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 288-94.
- 33) Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, Watanabe T. Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 445-52.