

## 第 9 章 腎移植患者の移植後貧血

### 1. 『移植後貧血』の診断と基準

- 1) 移植後貧血 (post transplant anemia : PTA) の診断基準値として Hb 値を用い、その基準値は、成人男性で Hb 値 13 g/dL 未満、成人女性で Hb 値 12 g/dL 未満である。
- 2) 移植後貧血の原因は、移植腎機能、拒絶反応、感染症、鉄欠乏、免疫抑制薬による骨髄抑制など多岐にわたる。このため貧血治療の開始前にこれらの原因検索と加療を十分に行う。
- 3) 移植後貧血の治療は、移植後維持期 (移植後 6 か月以降) を主な対象とする。

### 【解 説】

腎移植患者数は、腹膜透析患者総数を超えて年間 1,600 例以上にまで増加している<sup>33)</sup>。腎移植医療は、わが国の腎代替医療として確立しており、今回の腎性貧血治療のガイドライン改訂に加えられることになった。移植患者における目標 Hb 値をはじめて策定するにあたり、CKD の自然歴を外科的に回復させる特殊性から、まず腎移植後の貧血を診断すべき時期と基準値について、その疫学を中心に調査をした。

移植後貧血 (post transplant anemia : PTA) の定義は、WHO の貧血の定義と同様に、成人男性で Hb 値 13 g/dL 未満、成人女性で Hb 値 12 g/dL 未満としている論文が多く<sup>1-8)</sup>、米国移植学会ガイドライン (移植後貧血)<sup>34)</sup>もこの定義を採用している。CKD に加えて免疫抑制状態が加重される移植患者においては、腎性貧血とは異なった貧血の病態が存在するため、文献上の基準値を今回は採用することとした。

移植後早期 (移植後 6 か月以内) の PTA の原因には、透析期の腎性貧血を基本として周術期の出血が加わり、術後は比較的大量に使用される免疫抑制薬の骨髄抑制や鉄欠乏、遅発性の移植腎機能発現、頻回の採血、鉄欠乏などがある。移植後維持期 (移植後 6 か月以降) の貧血は、感染症、拒絶反応による炎症および移植腎機能障害、免疫抑制薬、降圧薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬 : ACE-I, アンジオテンシン受容体拮抗薬 : ARB)、鉄欠乏、溶血、悪性腫瘍が原因とされる。また感染症の中で Parvovirus B19 が、移植後の赤芽球癆を惹起する<sup>9)</sup>。全経過を通じて、免疫抑制薬では特に核酸合成阻害薬 (ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ミゾリビン) が骨髄抑制をきたす<sup>1)</sup>。これら多岐にわたる貧血の原因をまず鑑別して、可逆性因子があれば、ESA 治療に先行してその加療を進めることが重要である。エリスロポエチンの産生低下が主体である腎性貧血とは区別すべき特殊性において、移植後腎性貧血ではなく、腎移植患者における移植後貧血 (post transplant anemia) という名称を今回用いた。この移植後貧血において、内因性エリスロポエチン濃度と貧血の相関関係は存在しないといわれている<sup>1,4)</sup>。

移植後早期 (移植後 6 か月以内) の貧血は、死亡や心血管障害のリスクになり、移植腎の喪失と相関する<sup>5,10)</sup>、KDIGO<sup>35)</sup>でも欧州ガイドライン : EBP (Expert Group on Renal Transplantation, 2002)<sup>36)</sup>でも、移植前に使用していた ESA の移植後の中止、継続、再開について記載がない。また観察研究<sup>11)</sup>においても、RCT<sup>12)</sup>においても移植後早期の ESA による貧血治療は移植腎予後には影響せず、さらに移植後 8~12 週で貧血は正常化することが多く、この時期は貧血治療よりも拒絶反応や感染症を誘発させない適切な免疫抑制を維持することが重要である。

一方、移植後維持期 (移植後 6 か月以降) の貧血は、移植患者の 30~40% と高率にみられ<sup>13)</sup>、移植後経過の中で継続して存在する。PTA の有病率は、献腎と生体腎で差異はなく<sup>4,6)</sup>、性差も少なく、CKD ステージを合わせた保存期腎不全患者の 10 倍である<sup>13)</sup>。また腎機能が悪いほど、移植患者での貧血有病率は非移植患者に比して大きい。

移植後貧血の数々の臨床疫学研究はこれら移植後維持期の貧血を対象に行われており<sup>1,4,6,13,14)</sup>、本ガイドラインにおける貧血の対象も移植後維持期を基本として設定することとした。

**CQ9. 『移植後貧血』 において維持すべき目標 Hb 値は何か？****ステートメント 9**

- 1) ESA を投与する腎移植患者の場合、移植後維持期の貧血治療として維持すべき目標 Hb 値は 13 g/dL 未満を提案する。(2D)
- 2) ESA を投与する腎移植患者の場合、実際の診療においては個々の症例の病態に応じ、上記 Hb 値を参考に目標 Hb 値を定め治療することを提案する。(2C)

**【解 説】**

移植後維持期に対する ESA 使用の代表的な臨床研究は、2009 年の後ろ向き観察研究と 2012 年の RCT の二つがある。後ろ向き観察研究<sup>7)</sup>では、1,794 人の移植患者を移植日を基準として ESA 使用群と非使用群に分けて平均 5 年半の経過観察をした。その結果 Hb 値 12.5 g/dL を低リスクの reference level として、ESA 使用患者では、14 g/dL 以上での Hb 値上昇による有意な死亡リスク増加があり、ESA 非使用患者ではこの影響がなかったことから、従来の大規模研究同様に ESA の副作用に帰着した結果と考えられる。また、この解析では、ESA 未使用の群を対照群として ESA 使用患者の死亡のハザードリスクを検討しているが、これによると概ね Hb 値 13 g/dL を超えると死亡リスクが 1 以上になることから、移植後貧血の ESA 治療の目標値は Hb 13 g/dL を超えない範囲に存在すると考えられた。本研究は、移植後に ESA を新たに使用せねばならなくなった ESA 非使用症例 (989 例中 284 例) も ESA 使用症例として計上され、ESA 総使用量や ESA 有無による 2 群の腎機能も記されていない。これら limitation のある中での、spline curve 解析であり、Hb 値 13 g/dL を正確に目標値と読み取ることはできない。

前向き研究の CAPRIT 研究<sup>15)</sup>は、フランスの多施設 RCT による移植維持期の ESA 治療介入調査である。125 例の鉄欠乏でない移植後貧血症例が対象であった。目標 Hb 値を高 Hb 値群 (13~15 g/dL : 到達平均 Hb 値は 13 g/dL) と低 Hb 値群 (10.5~11.5 g/dL : 到達平均 Hb 値は 11 g/dL) に分けて、2 年間の経過観察を行った。その結果、高 Hb 値群は有意に GFR が高く維持された。このとき高 Hb 値群の到達 Hb 値は 13 g/dL であったことから、Hb 値 13 g/dL を ESA 治療の目標値上限と考えた。本研究は前向き RCT であるが、エンドポイントは GFR の維持であり、短期間 (2 年間) の観察にすぎず、移植後貧血の目標 Hb 値の根拠とするエビデンスレベルは弱い。

上記の後ろ向き、前向き研究の対象移植患者は活動性の高い比較的若年者である。わが国では欧米との違いとして、長い透析歴からの腎移植が特徴的で、特に献腎移植においては平均待機期間が 15.4 年である (日本移植学会ファクトブック)<sup>33)</sup>。わが国において低リスクと考えられる先行的腎移植を含む 10 年以内の透析歴からの移植において<sup>16)</sup>、より高い Hb 値が QOL を改善するうえで必要と想定される場合もある。よって透析歴による腎移植後の死亡リスク<sup>16~18)</sup>、あるいは糖尿病の有無による腎移植後の死亡リスク<sup>19)</sup>などの個人リスクによる貧血治療の層別化を試みたが、現時点では、層別化を行うに有用なエビデンスはなく、一定の目標値設定にとどめることとした。さらに移植患者の特性として、拒絶反応は慢性炎症であり、免疫抑制薬の存在下では目標 Hb 値の上限に達することが現実には困難なことが多い。したがって実際の診療においては、透析歴、末期腎不全に至った原疾患、個々の症例の自覚症状、心血管合併症、移植腎機能低下、免疫抑制薬の投与量を含む各病態に応じ、ESA を投与する場合の目標 Hb 値を定め治療することを提案した。

**CQ10. 『移植後貧血』 において貧血治療の開始基準は何か？****ステートメント 10**

- 1) 移植後維持期の患者の場合、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で貧血治療を開始することを提案する。(2D)
- 2) 臨床的に回避できない場合を除き、赤血球輸血療法による不要な抗体産生 (同種感作による拒絶反応惹起) を避けることを推奨する。(1C)

**【解 説】**

移植患者の特徴として、Hb 下限値設定には輸血回避という側面が存在する。移植後透析再導入例では重症貧血例が多く、やむを得ない輸血療法の結果、拒絶反応を惹起する不要な抗体産生（感作）をきたすことが二次移植成績の大きな妨げになる。移植が予定されている保存期 CKD、透析患者も同様に、輸血を可及的に回避すべきである。特に 2 回以上の経産婦、過去の腎移植例では、赤血球輸血療法後の HLA 感作のリスクは高い<sup>20)</sup>。このため、Hb 下限値の高め設定も考慮されるべきであろうが、臨床的に要否が判断されるべき輸血療法がどの Hb 値で不要になるというコンセンサスはない。保存期 CKD 大規模研究である TRAET 試験では平均 Hb 値 10.6 g/dL の placebo 群で輸血率は上昇することがわかっており<sup>37)</sup>、平均 Hb 値 12.5 g/dL の ESA 投与群で輸血頻度は 10% 減少した。このときの placebo 群は Hb 値 9 g/dL 未満で ESA による rescue 治療が開始されていたが、輸血を避ける意味では、この Hb の下限値（9 g/dL 未満）に及んでから貧血治療を開始することは現実的でない。

前述の前向き研究の CAPRIT 研究<sup>15)</sup>において、低 Hb 値群（n=59）での輸血を要した患者は 5 名、高 Hb 値群（n=61）では 1 名であった。このときの高 Hb 値群の到達 Hb 値は 13 g/dL、低 Hb 値群では到達 Hb 値 11 g/dL であり、少なくとも下限値設定は輸血回避の側面から 11 g/dL 以上を目標とすべきであろう。ほかの観察研究においても、Hb 値 11 g/dL 未満を移植腎喪失および死亡のリスクとしており<sup>5,10,21,22)</sup>、輸血回避および移植腎喪失・死亡リスク回避の観点から Hb 値 11 g/dL 未満を貧血治療の開始基準とした。

なお、輸血療法はいかなる Hb 値にも依存せず、移植後のさまざまな合併症の経過（消化管出血、悪性腫瘍など）の中で貧血の臨床症状により適切に選択されていくべきである。

**2. 『移植後貧血』における鉄補充療法について**

1) 鉄の評価と補充療法は、第 4 章に準ずる。

**【解 説】**

移植後早期の PTA のなかで、鉄欠乏性貧血は最もよくみられる病態である<sup>23)</sup>。特に移植直後は手術侵襲による出血に加え、透析期の鉄補充も中断されることが多く、これに入院中の採血性鉄欠乏が加わる。また移植後の内分泌環境の変化にて、女性では月経再開がみられて、鉄欠乏性貧血が顕在化する。鉄代謝に関して定期的な評価が必要である。

近年のカルシニューリン阻害薬（CNI）に代わって、mTOR 阻害薬（mTORi）のエベロリムスが登場した。同じ mTORi のシロリムスでは、メタ解析において、CNI よりも貧血を惹起することがわかっている<sup>24)</sup>。その機序として鉄欠乏（ヘプシジンとの相互作用としての鉄吸収抑制）を介して小球性貧血になるといわれており<sup>25)</sup>、わが国で上市されているエベロリムスも小球性貧血になることが報告されている<sup>26)</sup>。

鉄の評価はほかの CKD 同様に PTA においても重要である。感染症や拒絶反応などによる炎症性環境の中で、TSAT や血清フェリチン値の有用性は疑問視されるが、実際の鉄代謝マーカーとして、移植領域でもほかの CKD 同様の基準にて用いられている<sup>27,28)</sup>。なお PTA に対する鉄補充方法は、経口でも静脈注射でもその効果に違いはないと報告されているが<sup>29)</sup>、その投与方法は本ガイドラインの「第 4 章 鉄の評価と補充療法」を参照していただきたい。ただし、感染症を惹起する可能性のある鉄投与に関して、CKD と CKD-T を同様に扱ってよいかに関しては、今後の検討が待たれる。

**3. 『移植後貧血』における ESA の投与方法**

- 1) ESA の投与方法は皮下注射が主に用いられる
- 2) ESA の投与経路、投与量は、第 3 章に準ずる。

**【解 説】**

移植後維持期において高度の貧血（男性 Hb 値 11 g/dL 以下，女性 Hb 値 10 g/dL 以下）を有する移植後患者であっても，約 10～20% しか ESA が使用されていない現状がある<sup>1,6,7)</sup>。欧米の腎移植ガイドラインでは ESA 使用についての記載は限局的であるが<sup>34～36)</sup>，可逆的要因および絶対的鉄欠乏の双方がない状態を確認後，貧血治療が必要な場合，ESA 使用を検討すべきである。移植医療は社会復帰を前提としており，外来における ESA 皮下注射が基本になる。このため長時間作用型の DA<sup>30)</sup>や CERA<sup>31)</sup>の皮下注が用いられることが多い。ESA の投与方法の実際は本ガイドラインの「第 3 章 ESA 投与方法—投与経路，投与量—」を参照していただきたい。

**4. 『移植後貧血』における ESA 低反応性について**

- 1) 多元的要因をもつ移植後貧血では，ESA 低反応性がみられた場合，原因検索とその加療を先行すべきである。

**【解 説】**

DA の PTA における報告では，標準的な用量（0.75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ：2 週間に 1 回投与）を 3 か月間使用したところ，全体の 68% が比較的 EPO 低反応性貧血の状態であったという<sup>30)</sup>。このとき ESA 治療に低反応の患者特徴として，移植腎機能低下や新たに生じた鉄欠乏が指摘されている。初期の ESA 加療において，至適な投与量にもかかわらず，Hb 基礎値からの増加がない場合は ESA 低反応の可能性がある。この低反応においては，移植患者においても心血管リスクおよび死亡の強力な予測因子であることがわかっている<sup>32)</sup>。多元的要因をもつ PTA では，ESA 低反応性がみられた場合，原因検索とその加療を先行すべきである。

**文献**

- 1) Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in kidney transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003; 3: 835-45.
- 2) Shibagaki Y, Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2368.
- 3) Kadambi PV, Javadi B. Cardiovascular diseases in kidney transplant recipients: the role of anemia. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11: 328.
- 4) Zadrazil J, Horak P, Horcicka V, Zahalkova J, Strebl P, Hruby M. Endogenous erythropoietin levels and anemia in long-term renal transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30: 108-16.
- 5) Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—a prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7: 818.
- 6) Unal A, Sipahioglu MH, Akcakaya M, et al. An underappreciated problem in renal transplant recipients: Anemia. *Transplant Proc* 2008; 40: 1399-403.
- 7) Heinze G, Kainz A, Hörl WH, Oberbauer R. Mortality in renal transplant recipients given erythropoietins to increase haemoglobin concentration: cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4018.
- 8) Molnar MZ, Mucsi I, Macdougall IC, et al. Prevalence and management of anaemia in renal transplant recipients: data from ten European centres. *Nephron Clin Pract* 2011; 117: c127-34.
- 9) Capenko S, Lozireva S, Folkmane I, Bernarde K, Rosentals R, Murovska M. Anemia as a complication of a parvovirus B infection in renal transplant recipients. *Medicina* 2012; 48: 299-304.
- 10) Chhabra D, Grafals M, Skaro AI, et al. Impact of anemia after renal transplantation on patients and graft survival and on rate of acute rejection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1168.
- 11) Mohiuddin MK, El-Asir L, Gupta A, et al. Perioperative erythropoietin efficiency in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 132-4.
- 12) Martinez F, Kamar N, Pallet N, et al. NeoPDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study. *Am J Transplant* 2010; 10: 1695-700.
- 13) Chadban S, Baines L, Polkinghome K, et al. Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced



kidney function. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 301-9.

- 14) Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, et al. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2000-6.
- 15) Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al.; CAPRIT study Investigators. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360-8.
- 16) 石橋道男. 生体腎および献腎移植の成績におよぼす透析期間の検討. *移植* 2012; 47: 205-18.
- 17) Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg A, McDonald SP. Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. *Transplantation* 2006; 82: 1046-50.
- 18) Goldfarb AG, Hurdle JF, Scandling J, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 167-75.
- 19) Tsai JP, Lian JD, Wu SW, et al. Long term impact of pretransplant and posttransplant diabetes mellitus on kidney transplant outcomes. *World J Surg* 2011; 35: 2818-25.
- 20) Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-7.
- 21) Winkelmayer WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559-66.
- 22) Lorenz M, Winkelmayer WC, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Anaemia after renal transplantation. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(Suppl. 3): 89-94.
- 23) Iwamoto H, Nakamura Y, Konno O, et al. Correlation between post kidney transplant anemia and kidney graft function. *Transplant Proc* 2014; 46: 496-8.
- 24) Webstar AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and evelolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234-48.
- 25) Sofroniadou S, Kassimatis T, Goldsmith D. Anaemia, microcytosis and sirolimus-is iron the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1667-75.
- 26) Sanchez Fructuoso A, Calvo N, Moreno MA, Giorgi M, Barrientos A. Study of anemia after late introduction of everolimus in the immunosuppressive treatment of renal transplant patients. *Transplant Proc* 2007; 39: 2242-4.
- 27) Zheng S, Coyne DW, Joist H, et al. Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation. *Transplant Int* 2009; 22: 434-40.
- 28) Przybylowski P, Malyszko J, Glowinska I, Malyszko J, Kozłowska S, Mysliwiec M. Prevalence of iron deficiency in heart and kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2011; 43: 3885-7.
- 29) Mudge DW, Tan KS, Miles R, et al. A randomized controlled trial of intravenous or oral iron for posttransplant anemia in kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 822-6.
- 30) Prospective Protocol-Based Trial of Darbepoetin Alfa Therapy to Correct the Early Anemia Following. Pankewycz O, KuA Renal Transplantation 2010. 2010; 42: 3537-41.
- 31) Sanchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Torregrosa JV, et al. Anemia control in renal transplant recipients receiving continuous erythropoietin receptor activator (CERA) treatment: The anemia Trans study. *Adv Ther* 2012; 29: 979-91.
- 32) Costa NA, Kshirsager AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplant erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation* 2013; 96: 807-13.

#### 【参考資料】

- 33) 日本移植学会ファクトブック (日本移植学会 <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>)
- 34) Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(Suppl. 15): S1-S86.
- 35) Kasiske BL, Zeier MG, Craig JC, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(Suppl. 3): S1-S155.
- 36) EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 9.1. Haematological complications. Anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl. 4): 48-9.
- 37) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.