

【総論】

わが国の腎性貧血治療の変遷： 今世紀に何が変わり、何が変わらなかったのか？*

竜崎崇和**

はじめに

腎性貧血とは、ヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が腎臓において産生されないことによって引き起こされる貧血である。さらに、貧血の主因が腎障害以外に求められないものをいう。1985年にEPOがクローニングされ、1990年には発売、1994年には保存期腎不全 (ND) にも適応が広がった。1990年のEPO発売以前は、腎性貧血の治療といえば、蛋白同化ステロイドホルモンの内服と輸血に頼らざるをえず、ヘマトクリット値 (Ht) が20%もあればコントロール良好とされていた。EPOの発売とともに、過度の輸血によるヘモクロマトーシスが減少し、一目で透析患者とわかるヘモクロマトーシスによる浅黒い皮膚も今ではみられず、透析患者をみただけで判断することは困難になった。最も患者の恩恵となったのは、心不全の減少であろう。今でも透析患者の死亡原因の筆頭は心不全であるが、その占める割合は1988年の36.5%が最も高く、以降減少傾向となり、2018年は23.5%まで低下した¹⁾。一方、2019年のノーベル医学生理学賞で一躍注目を浴びたhypoxia inducible factor (HIF) も1992年に発見、1995年に同定された。鉄代謝に大きなインパクトを与えたヘプシジンは2001年、エリスロフェロンは2014年に同定され

た。

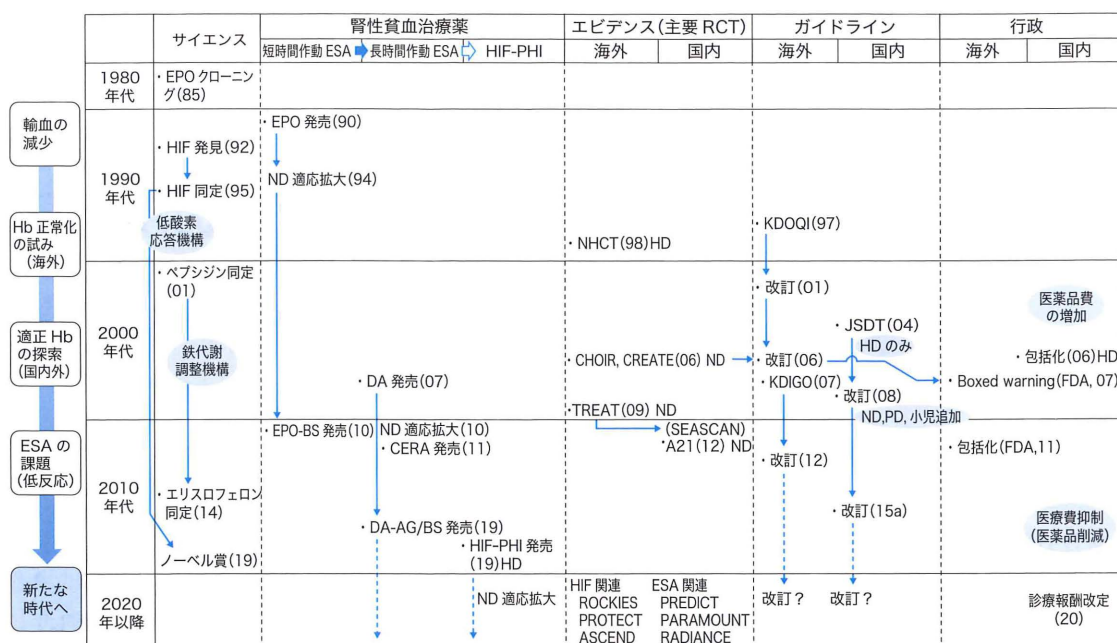
ガイドラインでは、KDOQIガイドラインが1997年に初めて世に出て、2001年、2006年に改訂。2007年にKDIGOが新たにガイドラインを作成し、2012年に改訂した。わが国では、2004年に血液透析 (HD) 患者用のみ作成、2008年にND、腹膜透析 (PD)、小児も加え、2015年に最終改訂した。腎性貧血治療は診療報酬により大きく影響を受ける。アメリカでは、2011年にerythropoiesis-stimulating agents (ESA) を含む、透析に関連する全注射薬と注射薬と同効の内服薬、多くの透析関連検査が包括化され、その後、一気に透析患者のHbが低下した (Hb 11.5 g/dL程度から10.7 g/dL程度まで低下)。日本は、2006年から包括化されていたが、Hb値は10.5 g/dLから11 g/dLほどまで緩やかに上昇しており、両国間の差異は興味を引く。

2019年HIF-PHIが市販開始され、ESA抵抗性腎性貧血に対する有効な治療をついに得るに至った。今後どのように腎性貧血治療が変遷していくか、たいへん楽しみである。腎性貧血の年代ごとのトピックス (腎性貧血治療薬、エビデンス、ガイドライン、行政) の推移を図にまとめた。

* Changes in treatment for renal anemia : which treatment has changed in this century?

key words : 腎性貧血治療, ESA, HIF-PHI

** 東京都済生会中央病院腎臓内科 RYUZAKI Munekazu
(〒108-0073 東京都港区三田 1-4-17)



腎性貧血の年代ごとのトピックス（腎性貧血治療薬、エビデンス、ガイドライン、行政）の推移を海外・国内に分けてまとめた。EPO の発売とともに輸血が減少。20 世紀から 21 世紀初頭にかけて Hb 正常化の試み。その後、適正 Hb 値の探索、ESA の課題として ESA 低反応、ESA の効果長時間化が起きた。2019 年から HIF-PHI も登場して、新しい時代に突入した。

I EPO 発売以前

1980 年発売の教科書²⁾をひもとく。糸球体濾過量 (GFR) が 25~30% に低下すると、貧血が出現してくる（現在は GFR が 60 mL/分未満になると出現するという記述が多い）。その原因は、荒廃した腎臓による EPO 産生低下である。しかし、腎機能低下度と貧血の程度の相関性は高くなく、①尿毒素による骨髄での赤血球造血機能障害、②赤血球寿命短縮と溶血、③食事制限や尿毒症による栄養障害も影響しているもの、との記述がある。HD 患者の貧血の項では、原因は EPO 産生低下以外にもアミノ酸やビタミンの透析による喪失、副甲状腺ホルモンによる赤血球産生抑制、透析による溶血、失血、脾機能亢進症などが原因として挙げられていた。治療としては、血清鉄や血清フェリチンが低値の場合は鉄剤の補充を考える。蛋白同化ホルモンには EPO 産生促進効果があるとの記述であり、薬剤としては本薬しか主病態を改善

させる薬は存在しなかった。Ht 15~20% を切ったときには輸血で対処するとある。実際、Ht 20% を目標に管理していた。主に輸血でコントロールされていたため、当時の透析患者は一目でそれとわかる、どす黒い皮膚をしていた。頻回輸血によるヘモクロマトーシスが原因である。それを鉄のキレート薬であるデフェロキサミンにて治療していた。また、腎性貧血の原因は EPO 産生低下が主因だが、そのほかの因子も多くかわり、病態は複雑である。臨床医としては種々の病態の合併を考え対処すべきで、これらは ESA 低反応性貧血の鑑別・治療であり、EPO を手に入れる前の腎性貧血の治療そのものであった。それらの治療を表にまとめ、EPO 発売後のものは下線を入れた。

II EPO 発売後から 20 世紀最後（心不全予後改善、Hb 正常化黎明期）

EPO 発売にて、貧血管理は一気に改善した。透

表 腎性貧血治療（各種の病態の観点から）

1. 内因性 EPO 産生抑制に対する治療
EPO ESA 製剤の投与
L-arginine（アルギニンの投与）
2. 透析で除去される（失われる）物質の補充
鉄（透析での失血，消化管出血など）
ビタミン B₁₂，葉酸，ビタミン C（多量はシュウ酸塩が沈着し注意），ビタミン E（EPO の抗酸化）
亜鉛，カルニチン，銅，セレンなどの微量元素
3. 炎症に対する治療
透析液の清浄化
炎症性サイトカインの産生抑制と除去，悪性腫瘍，感染症
4. 合併症からくるもの
低栄養の改善
二次性副甲状腺機能亢進症の治療
C 型肝炎などによる肝硬変により脾機能亢進症
制酸薬などに含まれるアルミニウムの除去
ACEI，ARB などのレニン-アンジオテンシン系阻害薬の中止，貧血の原因となるその他の薬剤
5. 透析不足の改善，蓄積中毒（アルミニウム，鉛など）
6. 血液疾患の合併治療（多発性骨髄腫，溶血性貧血，再生不良性貧血，骨髄異形成症候群，異常 Hb 症など）
7. 抗 EPO 抗体による真性赤芽球癆の治療

下線は EPO 発売以降に明らかとなった概念治療。

析患者死亡原因で最も多い心不全は，前述のように減少した。海外では，貧血を正常化することにより生命予後や生活の質（QOL）が改善することを目指した Normal Hematocrit 研究（NHCT）が，心不全や虚血性心疾患を合併する HD 患者を対象に施行された。結果は，中間解析で HD 前の Hb 値を 14 g/dL（Ht 42%）前後に設定した群が，10 g/dL（Ht 30%）前後に設定した群に比べて死亡率や非致死性心筋梗塞の発症が高い傾向を示したことから，途中で試験が中止された³⁾。このことより，EPO にて Hb 値を正常に近づけても生命予後は改善されることが認識され始めた。しかし，動脈硬化が HD 患者では著しく，HD にて週 3 回急激な除水をするために末梢や重要臓器の循環不全を起こしやすくなり，そのために生命予後が悪化することも予測された。急激な除水の因子がない ND ではどうか？ というテーマは未解決であり，このテーマを解決するべく下記の研究を，次の世紀に施行することとなった。

III 21 世紀 CHOIR CREAT TREAT（適正 Hb 値の探索）から ESA の課題

CHOIR 研究においては，1,432 名の ND 患者を対象として目標 Hb 値を 13.5 g/dL に設定した群のほうが，11.3 g/dL に設定した群と比較して intention to treat 解析をするとイベント（死亡，心筋梗塞，心不全による入院，脳卒中による複合エンドポイント）の発現率が高かった。これを受けて米国 FDA は boxed warning を出して，ESA 使用時の Hb 上限値を 12 g/dL にすべきとの勧告を行った。KDOQI ガイドラインの Hb 値の上限に関しても，2006 年では「Hb 値を 13 g/dL 以上にする根拠はない」⁴⁾から，2007 年には「患者個別の状況を考慮して設定するものである。一般には 11~12 g/dL とされ，13 g/dL を超えるべきではない」と変更された⁵⁾。

しかし，同時に報告されたヨーロッパを中心に行われた ND 患者 603 名を対象とした CREATE 研究⁶⁾では，目標 Hb 値 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL に設定された群を比較すると心血管系イベント発現には有意な差は認められず，推算 GFR の変化においても両群間で差がなかった。しかし，透析導入率では高 Hb 群で高かった。その後，これら 3 研究を含むメタ解析では，高 Hb 目標設定群（12 g/dL 以上）では死亡，血管アクセス閉塞，血圧管理不良のリスクが高まることが報告された⁷⁾。

さらに，その翌年には CHOIR 研究のサブ解析が行われ，到達した Hb 値と，使用した EPO 量での関係では，高 Hb 設定群に割り付けられた患者のなかでも，到達した Hb 値が高い患者のほうが予後がよいこと，1 回投与量が多い群（20,000 IU 以上）が少ない群（20,000 IU 未満）と比較して予後が悪いこと，これらの因子で調整した COX 比例ハザードモデル解析では，割り付けられた目標 Hb 値群と予後との関連性はなくなった⁸⁾。特筆すべきは，高用量 EPO 使用が予後悪化との関連性を最もよく反映する因子であることが報告された。つまり，EPO 抵抗性（ESA 低反応性）が予後悪化因子であることが証明されたわけである。

その後も TREAT 研究では、2 型糖尿病の ND を対象として darbepoetin (DA) にて治療し目標 Hb 値を 13 g/dL とした群と、プラセボ (Hb 値が 9 g/dL 以下になったときに rescue する) 群に設定して 4 年間の観察が実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象 (死亡, 心筋梗塞, 心不全, 脳卒中, 心筋虚血による入院) の発現に有意差はなかった。ただし、脳卒中が hazard ratio 1.92 (95%CI 1.38~2.68; $p<0.001$) で DA を投与した群に多かった⁹⁾。

わが国の ND 患者を対象とした A21 研究では、高 Hb 値群 (目標 Hb 値 11.0~13.0 g/dL, DA 投与) と低 Hb 値群 (目標 Hb 値 9.0~11.0 g/dL, エポエチンアルファ投与) を比較しているが、有害事象に両群間で差は認められなかった¹⁰⁾。

これらの成績に基づき、現在の「2015 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」¹¹⁾が作成され、腎性貧血治療の目標 Hb 値を開始基準として、成人の HD 患者の場合、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 未満とし、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)。成人の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 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提案する (2C)。ただし、重篤な心・血管系疾患 (CVD) の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する (not graded) とされた。

ESA の課題として最も重要なものは ESA 低反応性であり、ガイドラインでは第 5 章で詳述されている。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。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 値の変化量で評価したところ、最も反応性が不良であった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%), 他群に比して死亡ならびに心血管イベントの発生が有意に多かった¹²⁾。また NHCT 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、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¹³⁾。

ESA 低反応性を示す患者の予後が不良であることは明白だが、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。しかし、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。

IV 2019 年以降

2019 年に HIF-PHI が発売され、ESA 低反応性が克服される可能性が出てきた。

ただし、本特集にもあるが、HIF の悪性腫瘍への関与も知られており、HIF-PHI により HIF 活性化状態が続くと悪性腫瘍へ影響を及ぼす可能性もあるため、慎重に投与・観察する必要がある。

■ おわりに

腎性貧血の治療は、EPO 不足以外の原因で貧血になっていないかを常に考え (表参照), そのうえで ESA や HIF-PHI, 輸血などで対処することが最も大事であり、前世紀からずっと続いている王道である。本稿の表を参照のうえ、実臨床にお役立ていただきたい。変革期にある腎性貧血治療の詳細を学び、HIF-PHI の腎性貧血治療における役割が明確化され、その適応などの選択肢が広がり、患者に十分な恩恵がもたらされることを期待する。

文 献

- 1) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他: わが国の慢性透

- 析療法の現況(2018年12月31日現在). 透析会誌 52 : 679-754, 2019
- 2) 武内重五郎 (編): 新臨床腎臓病学, p128, p564, 南江堂, 東京, 1985
 - 3) 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* **339** : 584-590, 1998
 - 4) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* **47** (Suppl 3) : S11-85, 2006
 - 5) KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Anemia in Chronic Kidney Disease : 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* **50** : 471-530, 2007
 - 6) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* **355** : 2071-2084, 2006
 - 7) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, et al : Mortality and target hemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet* **369** : 381-388, 2007
 - 8) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* **74** : 791-798, 2008
 - 9) 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* **361** : 2019-2032, 2009
 - 10) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al : High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* **16** : 529-540, 2012
 - 11) 山本裕康, 西 慎一, 友 雅司, 他 : 2015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. 透析会誌 **49** : 89-158, 2016
 - 12) Solomon SD, Uno Hajime, Lewis EF, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363** : 1146-1155, 2010
 - 13) 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* **3** : 1077-1083, 2008

* * *