

【総論：CKD 患者の貧血治療の変遷】
ESA 治療の効果と問題点
—HIF-PH 阻害薬への期待*

竜崎崇和**

はじめに

総論全体のテーマである、腎性貧血の治療の変遷について述べてみたい。

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、貧血の主因が腎障害以外に求められないものをいう。現在でも、必ず鉄の状態をチェックし、トランスフェリン飽和度 (TSAT) や血清フェリチンが低値の場合は鉄剤での補充を考える。蛋白同化ホルモンには EPO 産生促進効果があり、EPO 発売以前は、本薬しか主病態を改善させる薬は存在しなかった。当時の記述では、ヘマトクリット値 (Ht) が 15~20% を下回った場合は輸血で対処するとある¹⁾。当時は Ht 20% を目標に管理していた記憶がある。主に輸血でコントロールされていたため、透析患者は一目でわかるどす黒い色の皮膚をしていた。輸血によるヘモクロマトーシスが原因である。1985年に EPO がクローニングされ、1990年に発売、1994年には保存期腎不全 (ND) にも適応がひろがった。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、今では透析患者を見た目で判断することは困難となった。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、わが国の死亡原因における心不全の割合

は 1988 年の 36.5% が最も高く、以降減少傾向となり、2020 年には 22.4% まで低下した²⁾。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。

腎性貧血に関するガイドラインでは、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ガイドラインが 1997 年にはじめて世に出て、2001 年、2006 年に改訂され、2007 年に Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) が新たにガイドラインを作成、2012 年に改訂し、KDOQI がこれに対して 2013 年に commentary を発表した。わが国では、2004 年に血液透析 (HD) 患者用ガイドラインのみを作成、2008 年に ND、腹膜透析 (PD)、小児も加え、2015 年に最終改訂を行った。腎性貧血治療は診療報酬により大きく影響を受ける。米国では 2011 年に erythropoiesis-stimulating agents (ESA) を含む、透析に関連する全注射薬、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、その後急速に透析患者の Hb 値が低下した (Hb 11.5 g/dL 程度から 10.7 g/dL 程度まで低下)。日本では 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 程度まで緩やかに上昇しており、両国間の差異は興味を引く。

* Changes in treatment of renal anemia—the effect and problem in treatment with ESA

key words : 腎性貧血治療, ESA, HIF-PH 阻害薬

** 東京都済生会中央病院 腎臓内科 RYUZAKI Munekazu

	サイエンス	腎性貧血治療薬			エビデンス (主要 RCT)		ガイドライン		行政	
		短時間作用 ESA	長時間作用 ESA	HIF-PHI	海外	国内	海外	国内	海外	国内
1980年代	・EPO クローニング(85)									
1990年代	・HIF 発見(92) ・HIF 同定(95) 低酸素応答機構	・EPO 発売(90) ND適応拡大(94)					・KDOQI(97)			
2000年代	・ヘプシジン 同定(01) 鉄代謝調整機構	・ダルベポエチンアルファ(DA)発売(07)		・NHT(98) HD	・CHOIR, CREATE(06) ND ・TREAT(09) ND		改訂(01) 改訂(06) 改訂(07) 改訂(08) 改訂(12) Commentary(13) 改訂(15)	・JSDT(04) HDのみ ND, PD, 小児追加	・医薬品費の増加 ・包括化(06) HD ・Boxed warning (FDA, 07)	
2010年代	・エリスロフェロン 同定(14) ノーベル賞(19)	・EPO-BS 発売(10) ND 適応拡大(10) ・CERA 発売(11) ・DA-AG/BS 発売(19) ・HIF-PHI 発売(19) HD			・SEASCAN ・A21(12) ND				・包括化 (FDA, 11) 医療費抑制 (医薬品削減)	
2020年代以降		ND 適応拡大		HIF 関連 ROCKIES PRO ₂ TCT ASCEND	ESA 関連 PREDICT RADIANCE BRGHTEN		改訂 ?	改訂 ?	診療報酬改定 (20)	

図 腎性貧血の年代ごとのトピックスの推移

2019 年, HIF-prolyl hydroxylase (PH) 阻害薬が市販開始され, ついに ESA 抵抗性腎性貧血に対する有効な治療を得るに至った。今後, どのように腎性貧血治療が変遷していくか非常に楽しみである。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。

I HD 患者における EPO 療法の効果と問題点

EPO 発売により, 貧血管理は一変した。透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。貧血を正常化することにより生命予後や生活の質 (QOL) の改善を目指した 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。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発症率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⁾。これにより, EPO にて Hb 値を正常に

近づけても生命予後は改善されないことが認識されはじめた。しかし, HD 患者では週 3 回急激な除水を行う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 患者ではどうか」という疑問を解決するべく, 下記の研究を施行することとなった。

II ND 患者での適正 Hb 値の探索から みえてきた ESA 治療の効果と課題

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, 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, 米国食品医薬品局 (FDA) は boxed warning を出し (図), EPO 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 年の「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⁾。

同時に報告された、欧州を中心に行われたND患者603名を対象にEPOにて治療した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(CV)イベント発現には有意な差は認められず、推算糸球体濾過量(eGFR)の変化においても両群間で差がなかったが、透析導入率は高Hb群で高かった。その後、これら3研究を含むメタ解析において、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、CHOIR研究のサブ解析では、到達したHb値と、使用したEPO量での関係を検討し、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がなくなることが示された⁸⁾。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患者を対象としてダルベポエチンアルファ(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以下になった時に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CVイベント(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、脳卒中がハザード比1.92〔95%信頼区間(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群(目標Hb値11.0~13.0 g/dL, DA投与)と低Hb群(目標Hb値9.0~11.0 g/dL, EPO投与)を比較している。一次アウトカムである腎アウトカム(透析導入、腎移植、クレアチン倍化、

死亡)に、log-rank解析による両群間の差は認められなかったが($p=0.11$)、Cox比例ハザードによる解析では、年齢、性別、糖尿病、血清クレアチニン値、Hbで補正すると、高Hb群で腎アウトカムが改善した〔ハザード比0.71(95%CI 0.52~0.98)]¹⁰⁾。さらにA21のpost-hoc解析では、低Hb群と比較し高Hb群で利点があるのは、非糖尿病($p=0.014$)、慢性腎臓病(CKD)ステージではステージG4($p=0.742$)よりステージG5($p=0.012$)で利点大きいことが報告された¹¹⁾。

III 日本のガイドラインとESA治療の課題 —ESA低反応性

これら(A21, TREAT, CHOIR, CREATE, NHCTなど)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』(JSDTガイドライン)¹²⁾が作成された。腎性貧血治療の目標Hb値と開始基準として、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ND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低反応性について、ガイドラインでは第5章で詳述されている。TREAT研究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、DA初期量0.75 $\mu\text{g/kg}$ 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CVイベントの発生が有意に多かった¹³⁾。また、NHCT研究の二次解析では、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¹⁴⁾。

JSDTガイドラインの後、日本でPREDICT研究¹⁵⁾、RADIANCE-CKD研究¹⁶⁾、BRIGHTEN研究¹⁷⁾が施行された。PREDICT研究では、先述のA21研究において非糖尿病がCKDステージG5の患者で有益性が高かった点を検証するために、対象をほぼそれらの患者に限定し、DAにて高Hb群(11~13 g/dL)と低Hb群(9~11 g/dL)にコントロールして、平均観察期間73.5カ月で主に腎アウトカムをCox比例ハザードモデルにて調査した。その結果、副次エンドポイントであるeGFRの50%以上の低下において高Hb群が優った($p=0.02$)が、そのほかの腎代替療法導入、eGFR 6 mL/min/1.73 m²未満への低下などの複合腎エンドポイント・複合CVイベント・死亡には差がなかった。よって、非糖尿病の進行したND患者でHb 11~13 g/dLを目標とすることは、Hb 9~11 g/dLと同等の安全性が確認できた。RADIANCE-CKD研究では、ESA低反応性をもつND患者362名において、目標Hb値による腎アウトカムなどを検討した。エポエチンベータペゴル(CERA)を用いて、Hb 11 g/dL以上にコントロールした群と、前値と±1 g/dL以内にコントロールした群において、腎生存率・CVイベントでは差を認めなかった。BRIGHTEN研究では、1,695名のND患者の12週間のDA治療に対する反応性を検討し、13.3%が無反応であり、鉄補充・C反応性蛋白(CRP)低値・ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)低値・尿蛋白/クレアチニン低値が反応性を向上させていたことを報告した。透析患者において、DAやCERAの長時間作用型ESA治療よりEPO治療の生命予後がよいとの観察研究が、日本透析医学会の統計調査委員会のデータをもとに報告されたが¹⁸⁾、両群の3分割群間でのESA抵抗性がかなり異なり簡単には比較ができないなどとの指摘¹⁹⁾もあり、ESAの生命予後への効果の差はいまだ不明と考えられている。

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, HIF-PH阻害薬の投与
- ・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するため注意), ビタミンE(EPOの抗酸化), カルニチン
- ・亜鉛, 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

- ・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る脾機能亢進症
- ・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(H₂受容体拮抗薬過量など)

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

ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬

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低反応性の原因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 HIF-PH阻害薬への期待

2019年にHIF-PH阻害薬が発売され、それらはEPO産生に呼応してヘプシジンを抑制し、また、フェロポーチンなど貯蔵鉄動員にかかわる因子を調節・増加させ、ESA低反応性の主な原因である

鉄の囲い込みによる機能的鉄欠乏を改善することが期待されている。

◆ おわりに

腎性貧血の治療では、EPO 不足以外の原因で貧血になっていないかを常に考えることが最も重要であり(表), そのうえで、ESA や HIF-PH 阻害薬、輸血などにより対処する。表をご参照のうえ、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-PH 阻害薬の腎性貧血治療における役割が明確化され、選択肢がひろがり、十分な恩恵がもたらされることを期待する。

文 献

- 1) 斎藤 博: 貧血. 武内重五郎(編): 新臨床腎臓病学, p564. 南江堂, 東京, 1985
- 2) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 他: わが国の慢性透析療法の現況(2020年12月31日現在). 透析会誌 **54**: 611-657, 2021
- 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; National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **47** (Suppl 3): S11-S85, 2006
- 5) KDOQI: KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* **50**: 471-530, 2007
- 6) Drüeke 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, Elvik M, et al: Mortality and target haemoglobin 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) Tsubakihara Y, Akizawa T, Iwasaki M, et al: High hemoglobin levels maintained by an erythropoiesis stimulating agent improve renal survival in patients with severe renal impairment. *Ther Apher Dial* **19**: 457-465, 2015
- 12) 日本透析医学会: 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
- 13) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al: Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363**: 1146-1155, 2010
- 14) 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
- 15) Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, et al: Darbepoetin alfa in patients with advanced CKD without diabetes: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15**: 608-615, 2020
- 16) Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, et al: Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol* **25**: 456-466, 2021
- 17) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al: Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* **25**: 110-119, 2021
- 18) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al: Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **30**: 1037-1048, 2019
- 19) Hanafusa N, Tsuchiya K: Equivalent doses matter, rather than types. *J Am Soc Nephrol* **30**: 1772-1773, 2019

* * *