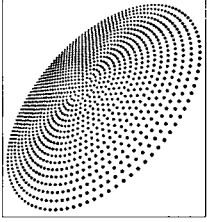


ESA低反応性貧血

著者	原 章規, 和田 隆志
雑誌名	臨床化学 = Japanese Journal of Clinical Chemistry
巻	45
号	2
ページ	110-116
発行年	2016-01-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/46027



ESA 低反応性貧血

原 章規¹⁾ 和田隆志^{1,2)}

はじめに

腎臓病による腎でのエリスロポエチン (erythropoietin: EPO) 産生能の低下を主病態とする腎性貧血の治療には、ヒト遺伝子組換えEPO (recombinant human erythropoietin: rHuEPO) などの赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent: ESA) が使用される。ESAの実用化により、CKD患者に対する輸血の必要性が激減し、患者QOLが改善することも多く報告されている。

一方、ESAを使用しても目標とするヘモグロビン (Hb) 値に到達しない「ESA低反応性」を示す患者群が存在する。ESA低反応性は予後が不良となりやすいことから、本病態を適切に診断して治療にあたることが重要となる。

そこで、本稿では、ESA低反応性に関連する病態やその臨床的意義、診断時の検査指標について概説するとともに、EPOの阻害作用を有する新たな自己抗体である抗EPO受容体抗体に関する知見を提示する。

1. ESA低反応性とその臨床的意義

現在までの欧米および日本の腎性貧血治療に

関するガイドラインにおいて、ESA低反応性に対する明確な定義は存在しない(表1)。2004年のThe European Best Practice Guidelines (EBPG)¹⁾や2006年のThe Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ガイドライン²⁾では、体重あたりのESAを使用しても目標Hb値を達成できない状態あるいは維持できない状態と定義された。しかしながら、これらの定義に記載されている数値は予後を勘案して設定されたものではなかった。2008年に日本で出された「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、EBPGやKDOQIのガイドラインと同様に、一定量のESAを使用しても貧血の改善が得られず、目標Hb濃度が達成できない場合をrHuEPO療法低反応性とする(意見)、とされていた³⁾。また、保存期CKDにおいて、現在使用可能なrHuEPOの用法用量では目標Hb値の達成が困難なことがあるため、現段階でrHuEPO療法低反応性の定義は困難であると考えるべきである、との記載が追記されていた³⁾。

一方、2012年に発表されたThe Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドラインでは、「一定量のESAを投与しても1ヵ月後にHb値が上昇しない場合」をESA低反応性と定義している⁴⁾。これは患者予後との関連においてESA低反応性が定義された最初であり、後述のTREAT試験の二次解析の結果に基づいた定義となっている。最近出され

1) 金沢大学附属病院腎臓内科

2) 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学

た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では、「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。」と同時に、明確な数字をもって定義することは困難であると記載されている⁵⁾。

保存期CKD患者を対象とした腎性貧血に対するESA療法に関するエビデンスとして、欧米において実施された大規模臨床研究であるCHIOR研究⁶⁾やTREAT研究⁷⁾がある。結果は、健康成人の基準値に近いHb濃度(13.0 g/dL以

上)を目標としてESAを使用した群において心血管疾患(cardiovascular disease: CVD)イベント発症率が高かった。しかしながら、その後に出されたCHIOR研究の二次解析において、目標Hb濃度の高低にかかわらず、目標Hbを達成した患者の予後は良好であることが示されている⁸⁾。続いて、TREAT研究の二次解析では、ESA投与初期のHb濃度反応性と予後との関係が検討された⁹⁾。Hb濃度変化率を四分位に分けてESA反応性を分類し比較した結果、ESA反応性が最低であった群はESA使用量が多いにもかかわらず到達平均Hb濃度が低く(図1)。

表1 これまでのESA低反応性の定義

ガイドライン	年	定義
EBPG慢性腎不全患者の貧血管理ガイドライン ¹⁾	2004	エポエチン 300 IU/kg/週またはDA 1.5 mg/kg/週より高用量でも目標Hb値を達成または維持できない場合
KDOQI慢性腎臓病の貧血ガイドライン ²⁾	2006	エポエチン 500 IU/kg/週よりも高用量に相当するESA使用でもHb<11 g/dLの場合
慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン ³⁾	2008	鉄欠乏がない条件下で、下記のESA用量で目標Hbが達成できない場合 HD患者：rHuEPO 9,000単位/週(静注)またはDA 60 mg/週(静注) PD患者：rHuEPO 6,000単位/週(皮下注)またはDA 60 mg/週(静注) ND患者：rHuEPO 6,000単位/週(皮下注)
KDIGO慢性腎臓病における貧血診療ガイドライン ⁴⁾	2012	最初の1ヵ月間のESA治療において、体重換算の至適な投与量にもかかわらず、基礎値からのHb濃度の上昇がみられない場合 Hbが安定していた時期におけるESA使用量より50%までの増量が2回必要になった場合

ダルベポエチン アルファ：DA、ヘモグロビン：Hb、hemodialysis(血液透析)：HD、peritoneal dialysis(腹膜透析)：PD、non-dialysis(非透析)：ND、ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン：rHuEPO

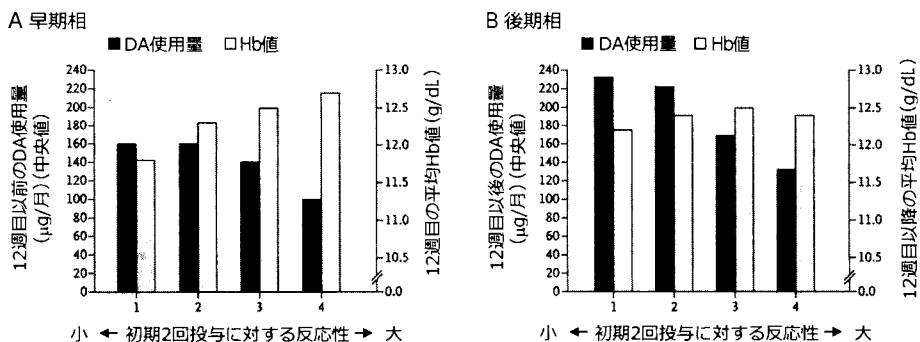


図1 治療初期2回投与に対する反応性別によるHb値とESA使用量との関係

ダルベポエチン アルファ：DA、ヘモグロビン：Hb (文献9より改変・引用)

表2 エンドポイント発症率と補正ハザード比

	プラセボ (N=1889)	反応性不良 (N=471)	反応性良好 (N=1401)	補正ハザード比 (95%CI)
	発生率/100人年(95%CI)			
心血管イベント	12.3(11.3~13.4)	16.3(14.0~18.9)	12.4(11.2~13.6)	1.31(1.09~1.59)
総死亡	7.5(6.8~8.3)	9.9(8.3~11.9)	7.5(6.7~8.5)	1.41(1.12~1.78)
脳卒中	1.0(0.8~1.4)	2.3(1.6~3.4)	2.0(1.6~2.6)	1.26(0.78~2.02)

confidence interval : CI (文献9より改変・引用)

表3 本邦の血液透析患者における
ESA使用量と総死亡リスクとの関連

		ESA使用量(U/週)	
		低 (< 6000)	高 (≥ 6000)
Hb値	< 10	1.18(1.09~1.27)	1.94(1.82~2.07)
(g/dL)	10~11.9	Ref.	1.44(1.34~1.55)

ヘモグロビン：Hb, リファレンス：Ref
(文献12の結果に基づいて作成)

さらには、CVDイベントおよび死亡の発症頻度が高いことが判明した(表2)⁹⁾。海外の血液透析患者を対象としたNormal Hematocrit Cardiac試験の二次解析(N=321)でも同様の結果が報告されている¹⁰⁾。

また、ESA使用量と予後との関連についても検討されている。CHIOR研究に関するデータを用いた別の二次解析では、治療開始4ヵ月以内に到達したHb値にかかわらず、10,095単位/週を超える用量のESA(エポエチン α)を使用することは、死亡、心不全による入院、脳卒中または心筋梗塞による複合イベントの発症と関連することが示された¹¹⁾。このリスクは到達したHb値のほか、アルブミン、コレステロール、年齢などで補正しても有意であった(相対危険度：エポエチン α 1,000単位あたり1.067, $p=0.005$)¹¹⁾。同様の結果が本邦における血液透析患者を対象とした検討でも示されている。2005年から2006年に日本透析医学会のデータベースに登録された血液透析患者95,460例において、ESA(エポエチン α)使用量が1年後の全死亡および心血管死亡の独立した予後予測因子であり、ESA低反応性に相当するエポエチン

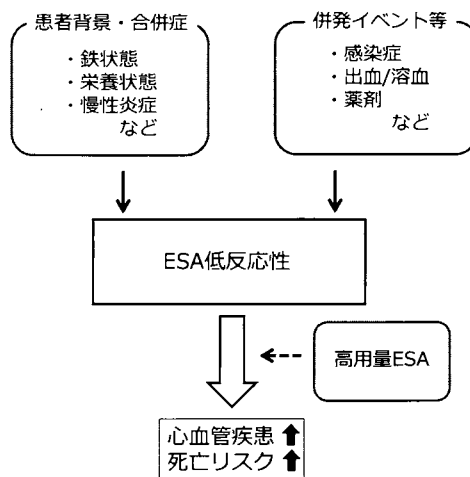


図2 ESA低反応性の病態
(文献9-12の結果を参考に作成)

6,000単位/週以上の用量下でHb < 10 g/dLの群では、総死亡リスクおよび心血管死亡のリスクがそれぞれ1.94および2.02倍となった(表3)¹²⁾。さらに、Hb値が10~11.9 g/dLに到達していた場合であっても、ESA(エポエチン α)使用量が6,000単位/週以上であるときには総死亡リスクが高値であった(ハザード比1.44, 95%信頼区間1.34~1.55)(表3)¹²⁾。

以上の結果は、高い目標Hb値に問題があるのではなく、ESAに低反応を示す病態やこうした病態とともに高用量のESAを使用することが予後を増悪させる可能性を示している(図2)。腎性貧血治療では、目標Hb濃度のほか、ESAに対する反応性やESA投与量についても留意が必要であると考えられる。

これまで述べてきたESA低反応性と予後に

表4 ESA低反応性に関与すると考えられる因子

治療介入可能	治療介入できる可能性	治療介入困難
鉄欠乏	感染症/炎症	Hb症
ビタミンB ₁₂ /葉酸欠乏	透析不足	骨髄疾患
甲状腺機能低下症	溶血	
ACE阻害薬/ARB	出血	
アドヒアランス不足	副甲状腺機能亢進症	
	赤芽球癆	
	悪性腫瘍	
	栄養不足	

angiotensin converting enzyme : ACE, angiotensin II type 1 receptor blocker : ARB
(文献4より改変・引用)

表5 ESA低反応性に対する診療アプローチ

検査項目	所見と治療選択
網赤血球数	増加→出血や溶血の検索 (内視鏡検査, 溶血スクリーニング)
ビタミンB ₁₂ , 葉酸	低値→補充
鉄状況	低値→鉄補充
PTH	高値→副甲状腺機能亢進症に対する治療
CRP	高値→感染症や炎症の評価と治療
透析量不足	あり→透析効率の改善
ACE阻害薬/ARBの使用	あり→減量や中止を考慮
骨髄穿刺・生検	異形成症, 細胞浸潤, 線維化などの病態の評価・治療

parathyroid hormone : PTH, C reactive protein : CRP
angiotensin converting enzyme : ACE, angiotensin II type 1 receptor blocker : ARB
(文献4より改変・引用)

関するエビデンスは、欧米人を対象としたものがほとんどである。欧米と本邦ではCKD患者の背景因子やESA使用量を含む治療内容の違いが想定されるため、今後、本邦におけるエビデンスの構築が重要とされている。

2. ESA低反応性に関連する因子とその診断

ESA低反応性のある患者では、鉄欠乏ほか原因となりうる因子を鑑別することが重要となる。これまでに知られているESA低反応性に関わる因子は治療が可能なものも多く含む。治療によって可逆的であるかどうかの観点でESA低反応性に関与すると考えられる因子を

表4に示す。日常診療では、表5に示す内容を含む臨床検査が行われる⁴⁾。診断のためには、ESAの種類、投与量のほか観察期間にも留意する必要がある。ESAは、主に赤芽球系前駆細胞(BFU-E, CFU-E)に作用して赤芽球から赤血球に分化成熟を促進する。この期間は10～14日間程度を要するとされている¹³⁾。鉄動態からの推算では、ESAを投与・増量した場合、Hb値が安定するまでには3、4週間程度を要すると考えられる¹³⁾。骨髄異形成症候群など1ヵ月以上にわたる評価が必要な病態も一部にあるが⁴⁾、こうした赤血球の分化・成熟過程を踏まえ、ESA低反応性はESA投与・増量後1ヵ月程度観察した上で評価を行うことが望ましいと考えられる。

これらの検査によってESA低反応性に関連する上記の病態が診断された場合は、個々の病態に応じて適切な治療を行う(表5)。

3. ESA反応性を評価するための指標：ERI

これまでの観察研究において、ESA使用量は、IU/kg/週やIU/週など種々の単位で評価・報告されてきた。そのため、ESA維持投与期における反応性の標準的指標として、最近、ESA resistance index(ERI)が提唱されている。ERIは、週あたりのESA使用量(単位)/体重(kg)・Hb(g/L)で表される。イタリアの血液透析患者において、ERIを四分位に分けた結果、最も低反応を示した患者群では、他の群に比較して全死亡および致死性/非致死性心血管イベントのリスクがそれぞれ1.6倍および1.4倍と高いことが報告された¹⁴⁾。また、ESA低反応性患者を対象とした臨床試験においても、登録基準の一つとしてERIが使用されるようになってきている¹⁵⁾。次に示す本邦の臨床研究においても患者予後と関連する新たなERIが検討される予定であり、今後の解析結果が待たれる。

4. ESA低反応性に関する臨床研究 —日本のエビデンス構築に向けて

ESA低反応性に関する上述の課題を踏まえ、ESA低反応性に関する全国的な臨床研究が実施されている。

(1)保存期慢性腎臓病患者を対象とした臨床研究—ダルベポエチンアルファ製剤低反応に関する検討—

BRIGHTEN研究(UMIN000013464)

本研究は、保存期CKD患者のうち、腎性貧血と診断され、ESAを投与された患者の実態を調査し、腎機能悪化およびCVDイベント発現に関する新たなERIを探索することを目的としている。20歳以上、eGFR<60 mL/min/1.73 m²未満のCKD患者であって、Hb<11 g/dLの患者に対して、添付文書に基づくダルベポエチンアルファを使用する多施設共同前向き観察研究である。2016年9月までの登録期間に2,000例を目標とし、治療開始後96週の経過時におけ

る腎機能悪化およびCVDイベントが調査される予定である。

(2)保存期慢性腎臓病のerythropoiesis stimulating agent低反応性腎性貧血患者に対するエポエチンペータペゴル製剤投与時の維持Hb値による腎予後の評価—

RADIANCE-CKD研究(UMIN 000008617)

RADIANCE-CKD Studyは、ESA低反応性の保存期CKD患者を対象に、ESA投与時の目標Hb値の違いによる腎予後を評価することにより、ESA低反応性の腎性貧血患者に対するESA投与時に目標とすべきHb値を明らかにすることを目的としている。20歳以上の保存期CKD患者であって、本試験で定義されたESA低反応性の腎性貧血患者が対象である。21ヵ月間のエポエチンペータペゴルの使用により、Hb値11 g/dL以上を目標とする積極的治療群と各被験者の登録時のHb値(±1 g/dLの範囲)を維持するようにする維持治療群に割付を行う多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。2015年12月までの登録期間に500例を目標とし、治療開始後21ヵ月時における腎予後が評価される予定である。

5. ESA低反応性に関する 新たな臨床検査の可能性 —抗EPO受容体抗体の意義—

腎臓病の経過中にみられる貧血には、腎性貧血のほか表4に示されるような様々な原因が知られている。一方、日常診療において、原因が明らかでない貧血も経験する機会がある。我々は貧血を示す症例から新規の抗EPO受容体抗体を見出し、その測定系を樹立した¹⁶⁾。その力価は網赤血球数、骨髄赤芽球数と逆相関する(図3)。本抗体は、我々が検討したループス腎炎をはじめとするCKD症例の一部に陽性となる(図4)。筆者らは最近、糖尿病性腎症コホートにおいて抗EPO受容体抗体の臨床的意義について検討を進める中で、抗体の陽性群は、陰性群に比較してHb値が低く、ESA使用量が多い傾向にあるというESA低反応性との関連を示唆する結果を得た。現在、腎などの臓器合併症、生命予後と抗EPO受容体抗体との関連を検討

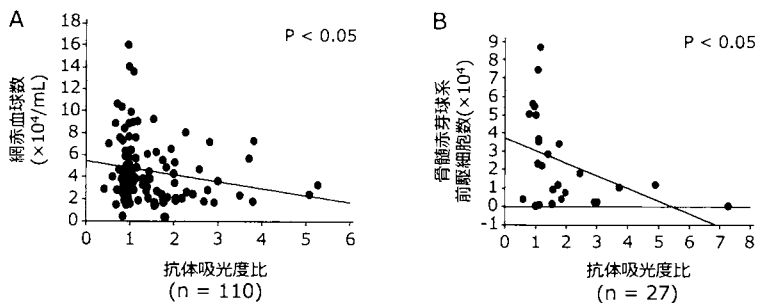


図3 抗EPO受容体抗体力の価と網赤血球数および骨髄赤芽球数との関連

A：網赤血球数と抗体吸光度比との関係、

B：骨髄赤芽球系前駆細胞数と抗体吸光度比との関係（文献16より改変・引用）

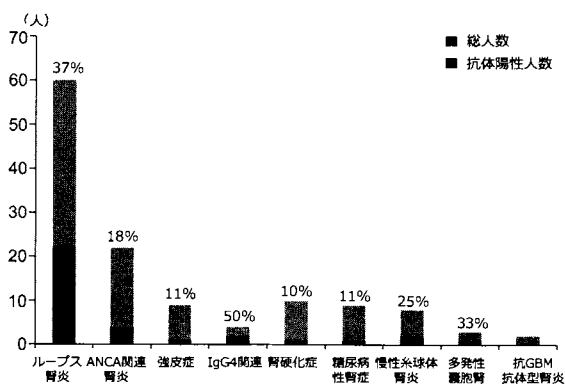


図4 腎臓病の原因別に見た抗EPO受容体抗体の陽性頻度

anti-neutrophil cytoplasmic antibody：ANCA,

glomerular basement membrane：GBM

(文献16の結果に基づいて作成)

している。この解析を通じて、貧血および臓器障害への新たな視点につながることを期待している。

おわりに

ESA低反応性の病態とその臨床的意義、診断のための臨床検査などについて概説した。本邦におけるESA低反応性の実態が明らかとなり、その実態に基づく評価指標や治療管理目標などが確立され、ESA低反応性患者の予後改善につながることを期待される。

謝辞

本特集で紹介した研究の一部は、日本医療研究開発機構研究費(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業))「糖尿病性腎症の進展予防にむけた病期分類-病理-バイオマーカーを統合した診断法の開発」(研究代表者 和田隆志)の支援を受けている。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文献

- 1) Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in

- patients with chronic renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, **19**(Suppl 2): iii1-47, 2004.
- 2) 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.
 - 3) 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」, *透析会誌*, **41**: 661-716, 2008.
 - 4) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO clinical practice guideline for anemia in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int*, **2**(Suppl): 279-335, 2012.
 - 5) 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.
 - 6) Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.: CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease, *N Engl J Med*, **355**: 2085-2098, 2006.
 - 7) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al.: TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease, *N Engl J Med*, **361**: 2019-2032, 2009.
 - 8) Szczec LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al.: Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes, *Kidney Int*, **74**: 791-798, 2008.
 - 9) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al.: Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes, *N Engl J Med*, **363**: 1146-1155, 2010.
 - 10) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, et al.: Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients, *Clin J Am Soc Nephrol*, **3**: 1077-1083, 2008.
 - 11) McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al.: Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease, *Am J Nephrol*, **37**: 549-558, 2013.
 - 12) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al.: Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan, *Am J Kidney Dis*, **59**: 108-116, 2012.
 - 13) Josef T. Prchal: Production of erythrocytes. Williams HEMATOLOGY, 7th ed, p.393-403, McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2005.
 - 14) Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano E, Beati S, et al.: Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study, *Nephrol Dial Transplant*, **26**: 2641-2648, 2011.
 - 15) Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, Dalziel K, Cass A, Clarke P, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: the Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) trial, *Am J Kidney Dis*, **65**: 49-57, 2015.
 - 16) Hara A, Furuichi K, Higuchi M, Iwata Y, Sakai N, Kaneko S, et al.: Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia, *Br J Haematol*, **160**: 244-250, 2013.

ESA-hyporesponsive anemia

Akinori Hara¹⁾, Takashi Wada^{1,2)}

1) *Division of Nephrology,*

Kanazawa University Hospital

2) *Department of Laboratory Medicine,*

Institute of Medical,

Pharmaceutical and Health Sciences,

Faculty of Medicine,

Kanazawa University