

# 腎性貧血治療を再考する

武本佳昭、長沼俊秀

大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

## Renovation of the renal anemia therapy

Yoshiaki Takemoto, Toshihide Naganuma

Department of Artificial Kidney, Osaka City University Medical School

〈はじめに〉

腎性貧血は血液透析患者の合併症において非常に重要なものあり、ESA製剤が開発されるまでは現在以上に重要な合併症であったといえる。ESAが開発される前は腎不全が進行していくと貧血が出現するようになり、全身状態が悪化して早期に血液透析を開始せざる負えないことが多くあった。また、血液透析を開始した後も腎性貧血は患者さんのADLを規定する重要な合併症であり、血液透析中に輸血を繰り返す患者も多数あった。実際に1991年の大阪透析研究会誌ではESA製剤発売前後の透析患者の貧血状況を調べている(図1<sup>1)</sup>)。ESA製剤発売前では実に64.8%の患者がヘマトクリット20%未満になっているのに対して、ESA発売後ではわずか2.5%に激減している。このようにESA発売当初はその貧血改善効果に驚かされ、患者のADLが大きく改善されるのを実感した。ESA発売前の透析患者は頻回に輸血を繰り返す人がおり、感染症の頻度が非常に高い状況であった。大阪透析研究会では、平成11年から透析患者のHCV陽性患者数および陽性率を調査している。図2<sup>2)</sup>にその結果を示すが、HCV陽性率は平成11年には17.6%であったものが平成23年には8.12%と半減している。このように我々腎不全治療に携わる医療者はESAにより多大な貢献をうけてきたが、近年多くの種類のESA製剤が発売されたため、本論文では腎性貧血治療の現状分析を行い新たな治療の方向性を模索したい。

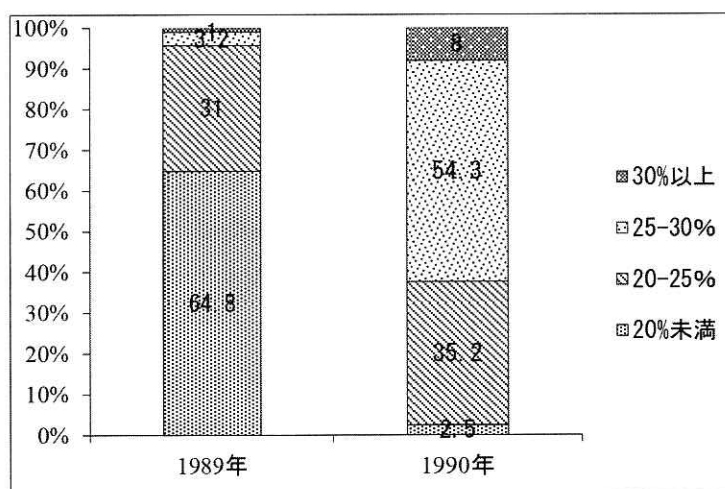


図1 大阪府下におけるESA使用前後のヘマトクリット (大阪透析研究会誌、9巻、2号、289-294、1991)

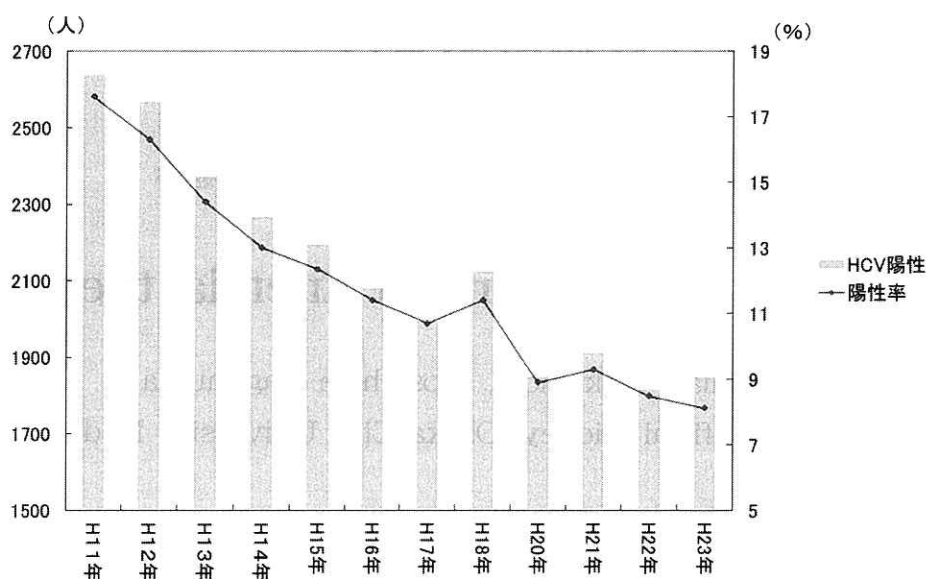


図2 大阪府下HCV抗体陽性患者数の変化

### 1) 透析液が腎性貧血に与える影響

腎性貧血は言うまでもなく、腎不全に伴うエリスロポエチンの相対的な産生低下による造血亢進の相対的な低下および慢性腎不全に伴う赤血球寿命の低下が主たる因子である。透析液は透析膜という薄膜を介して直接血液と接しており、種々の汚染物質が生体内へ侵入して、生体に影響を与えることが知られている。日本透析医学会では透析液の清浄化をめざして「透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008」<sup>3)</sup>を定めて透析液の水質向上に努めてきている。透析液清浄化により透析患者の慢性炎症が抑制され、動脈硬化などの種々の合併症が抑制されると考えられるが、腎性貧血にも大きな影響を与えると考えられる。我々の関連施設で透析液を清浄化した際の腎性貧血の推移を検討したことがあるので結果を示したい。関連施設で61名の患者について透析液を清浄化することで腎性貧血がどのように変化するかを24か月間検討した。この間ESA製剤の投与量は極力変更しないように経過観察し、造血能の指標として網状赤血球数を測定し、赤血球寿命の指標として赤血球内クレアチンを測定した。赤血球内クレアチンは幼弱な赤血球で高値を示し、赤血球の加齢に従い低下する性質がある。すなわち造血能が一定の条件下では赤血球内クレアチンの低下は赤血球寿命の延長を意味することになる。

透析液清浄化後のエンドトキシン濃度を示すとエンドトキシンカットフィルター装着前の濃度は189.4EU/Lであり、エンドトキシンカットフィルター装着後は0.405、6.9、39、1.48、40.5EU/Lと低値で推移し、配管を含めすべてを更新したあとのエンドトキシン値は24か月目まですべて1EU/Lの感度以下を保っていた(図3)。

炎症の指標であるCRPについては透析液清浄化後から有意に低下し、観察期間を通じて低値を維持した。このことから透析液の清浄化は透析患者の慢性炎症状態を改善すると考えられた(図4)。ヘマトクリット値は、透析液清浄化7ヶ月目より有意に上昇しました。さらに、観察終了時まで有意な上昇が継続し、透析液清浄化による貧血改善効果が長期間持続し、エリスロポエチンの投与量

などの条件は変化させなくても、腎性貧血が改善すると考えられた(図5)。ヘモグロビンも同様に、透析液清浄化6ヶ月目より有意に上昇した(図6)。網状赤血球数についても、ヘマトクリット・ヘモグロビンと同様の傾向が観察された。すなわち、透析液清浄化後5ヶ月目より有意な増加が観察され、その増加は観察期間が終了するまで持続した。このことより透析液清浄化による腎性貧血の改善においては、透析液中の汚染物質が低下することによって慢性炎症が抑制され造血能が亢進したことが重要な因子であると考えられた(図7)。赤血球寿命の指標である赤血球内クレアチンはヘマトクリット・ヘモグロビン・網状赤血球数の変化とは異なった動きを示した。透析液清浄化後2-9か月間は有意な上昇を示しその後は透析液清浄化前のレベルまで低下した(図8)。このことは、まず最初に造血能が亢進することによって幼弱な赤血球数が増加して腎性貧血が改善し、長期の腎性貧血の改善には赤血球寿命の延長が寄与していると考えられた。

透析液清浄化は造血能の亢進および赤血球寿命の延長により、腎性貧血を改善する可能性があり、透析療法にとって非常に重要な問題であるといえる。

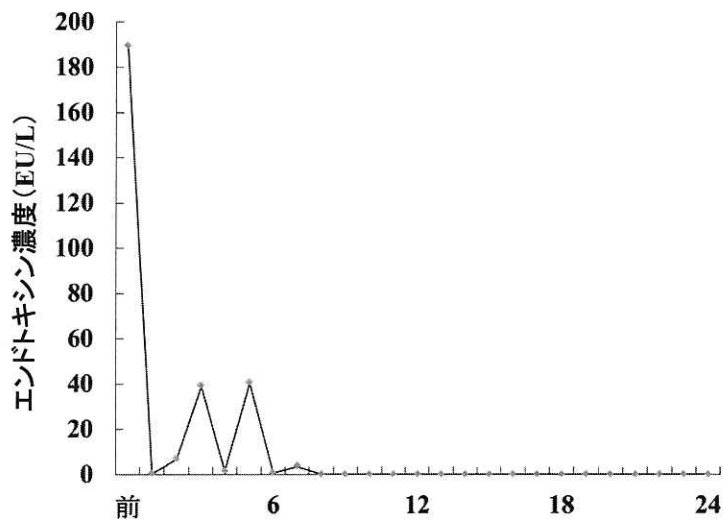


図3 透析液エンドトキシン濃度の推移

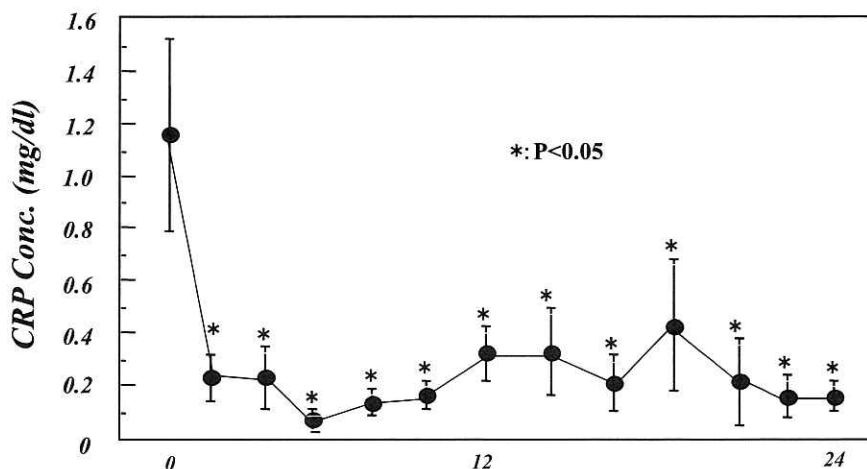


図4 CRPの変化

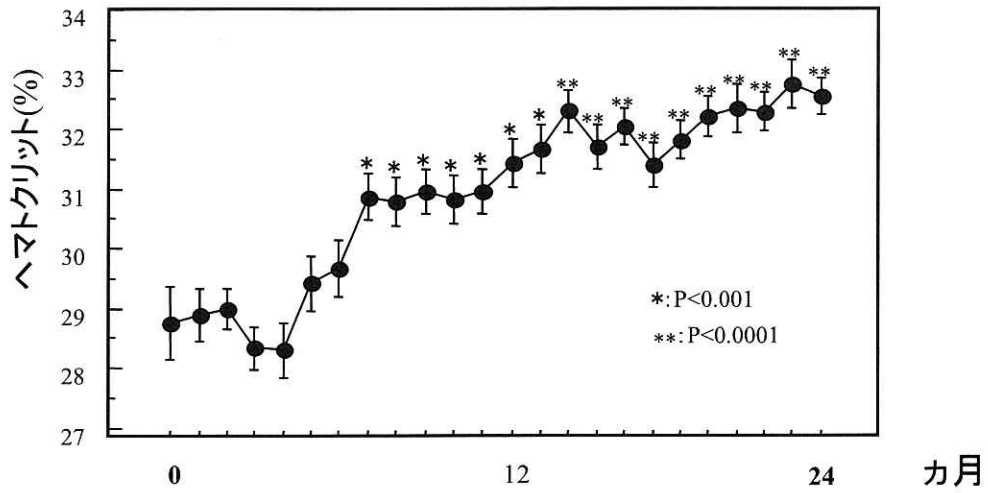


図5 ヘマトクリット値の変化

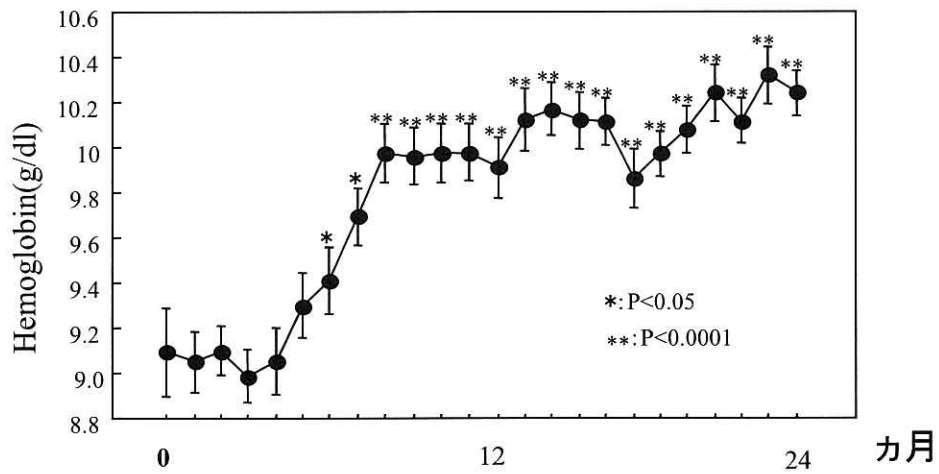


図6 ヘモグロビン濃度の変化

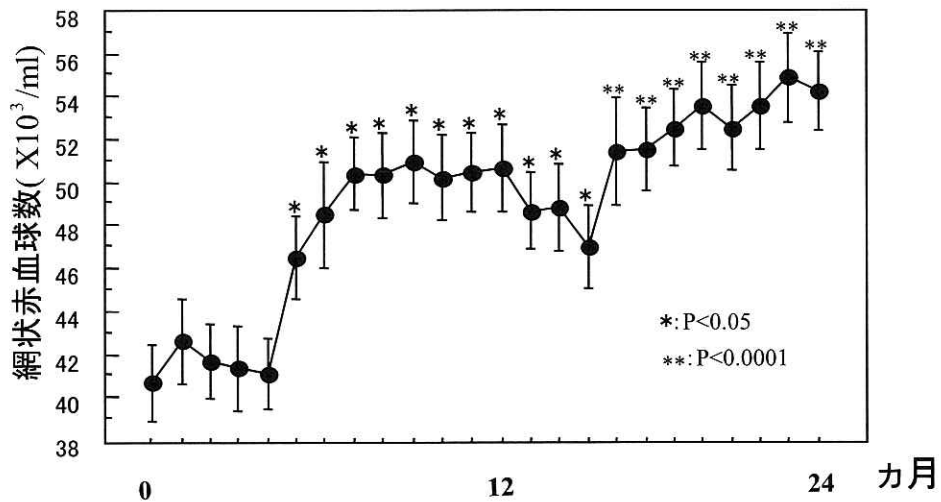


図7 網状赤血球数の変化

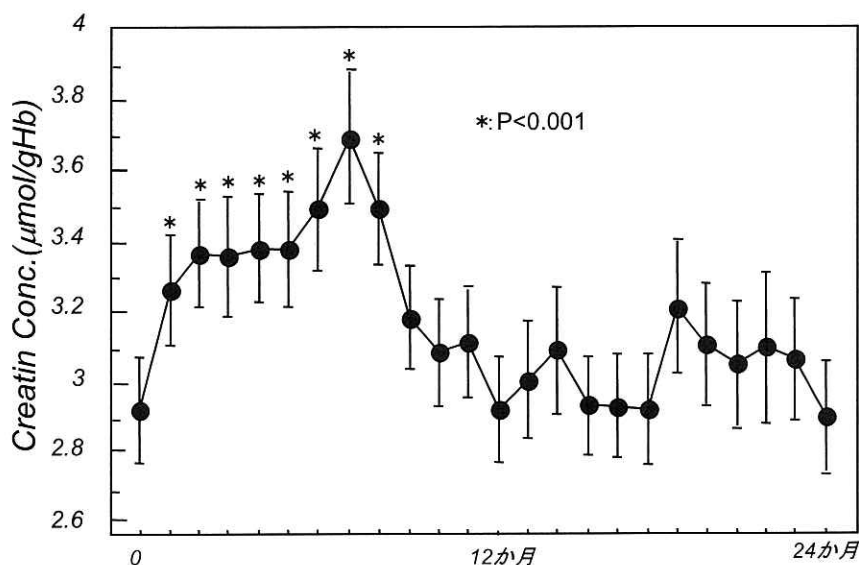


図8 赤血球内クレアチンの変化

## 2) ESA製剤の包括化の影響

2006年の診療報酬の改定においてESA製剤が透析の技術料に包括化された。このことにより透析患者の腎性貧血がどのようになるかが注目を集めたが、腎性貧血のレベルには影響を与えなかったことが日本透析医学会の統計調査より明らかになった。しかし、ESA投与量は低下していることが報告された(図9<sup>4)</sup>)。各透析施設は包括化による影響を小さくするためにESA製剤の使用量を減少させ、鉄剤の投与を増加させることで腎性貧血を適切なレベルに維持したことがTSAT・フェリチンが増加していることから明らかになった。2006年以降のヘモグロビン濃度の変化を見ると、ESA製剤が包括化されたにもかかわらず、腎性貧血ガイドラインの推奨に従ってヘモグロビン10以上の患者の割合が年々増加しており、2012年末では約70%になっている。(図10<sup>5)</sup>)。このようにESA製剤が包括化されることで各施設が利益確保のためにESA製剤の使用量を減らし、腎性貧血が悪化することが懸念されたが、各施設の努力で腎性貧血は適正にコントロールされた。

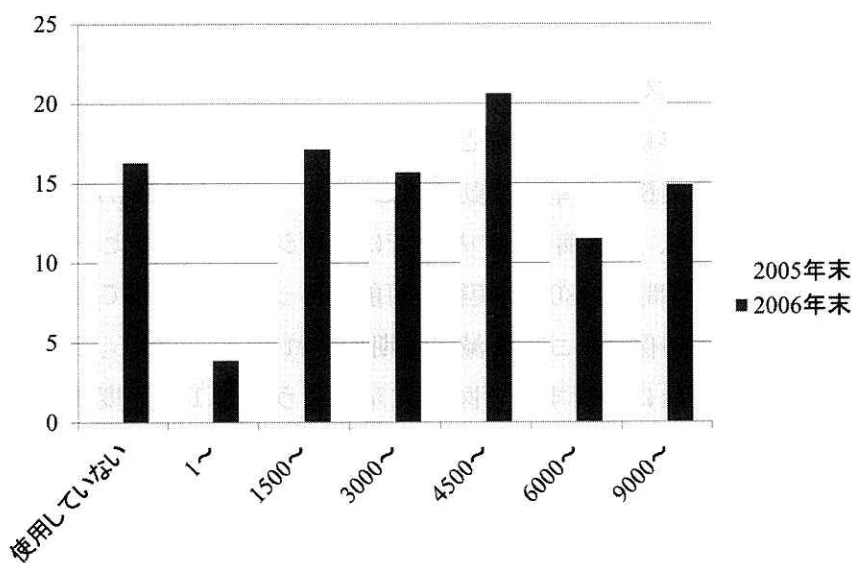


図9 慢性透析患者のエリスロポエチン投与量の分布2005年末と2006年末

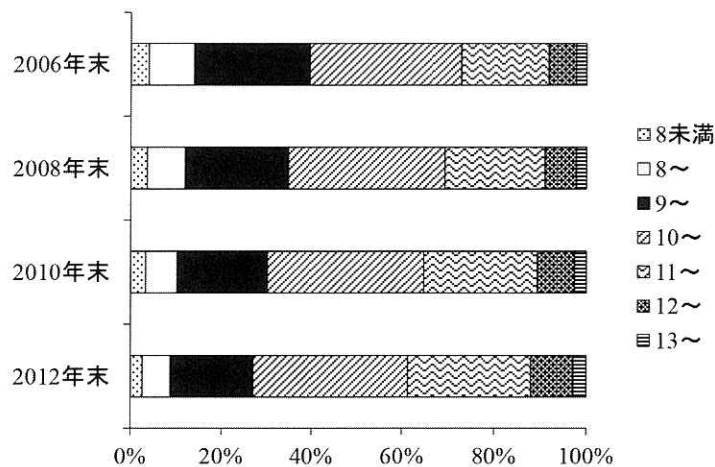


図10 ヘモグロビン濃度の推移

### 3) ESA製剤の最適な投与方法

図説 我が国の慢性透析療法の現況  
2012年12月31日現在によると我が国で使用されているESA製剤は図11<sup>5)</sup>のようになり、半減期の長いダルベポエチンとエポエチンベータペゴルで全体の約60%を占めている。ESA製剤の投与方法をについて検討すると投与自体にかかわるリスクは投与頻度が少なくなると一次関数的に減少する。すなわち図12の点線のように投与間隔が長くなるにしたがってリスクが小さくなる。投与管理に伴うリスクは頻度が

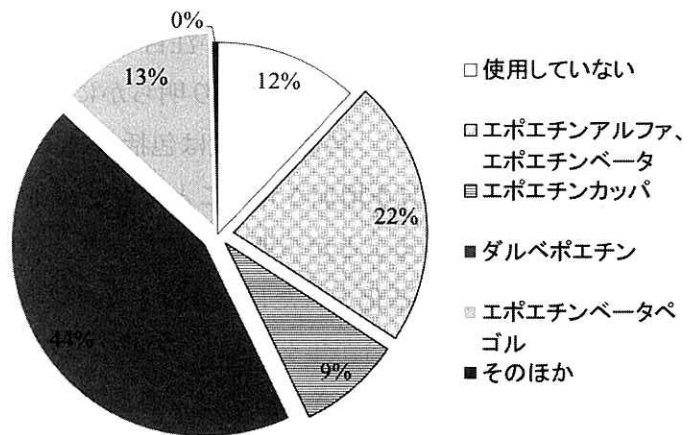


図11 各ESAを使用する患者の割合

多すぎても、少なすぎてもリスクが上昇するので実線のようにリスクが変化する。この二つのリスクを合計したものがESA投与に伴うリスクとして考えられ最適な投与頻度が決定されると考えられる。透析治療においては業務が週単位で動くことが多く、ESA製剤も週単位での投与がリスクを下げると考えられる。一方、川島病院での検討ではエポジンからミルセラに変更した場合、造血刺激因子製剤に関わる業務時間の約80%の短縮が可能であったと報告している。また、保存・管理費やスペースの減少、資源の保護、ゴミの減少も期待されるとしている。ESA製剤の種類による効果についても対象患者ごとに検討すると図13に示すように月1回程度外来通院しているCKD-non dialysis患者ではCERAにより有意にHb濃度が高く維持できており、コントロール良好といえるかもしれない。一方、図14に示す腹膜透析患者では使用感を含めてどのESA製剤でも有意な差は認められていない。

図15に示すHD/HDF患者ではCERAでもっともHb濃度が高かったが、目標Hb濃度10g/dLでは

いずれのESA製剤でも差がなかった。さらに、11g/dLではCERAがもっとも達成率が高かった。

以上のように、現時点では通院頻度が1か月程度のCKD患者では半減期が長いESA製剤が有効である可能性が示されたが、今後さらにリスク面などを考慮して検討していく必要があると考える。

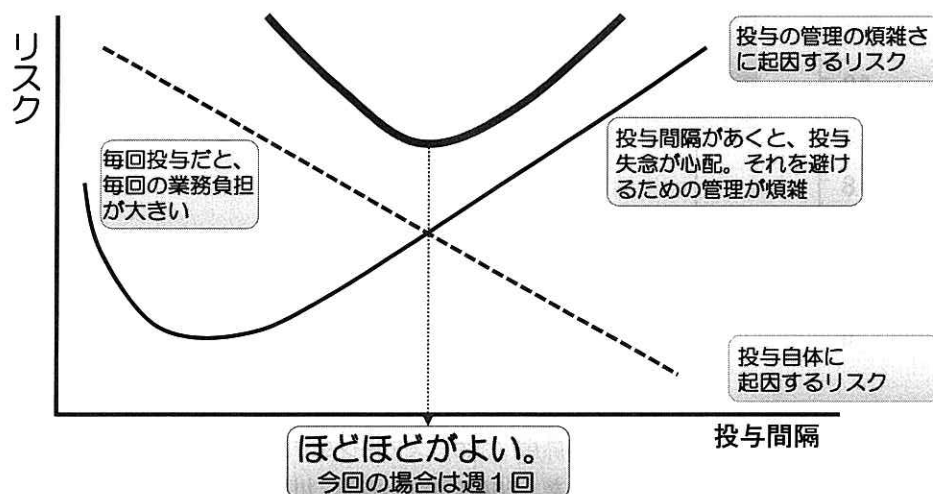


図12 投与業務に伴う投与頻度のリスクイメージ（早稲田大学 小松原明哲先生ご提供）

表1 業務時間の調査結果(延べ時間/4週)：川島病院土田健司先生より供与

時間の内訳

業務内容	エポジン	ミルセラ	時間減
ESA指示受け(記入・PC)	3時間45分	→ 1時間30分	2時間15分
注射準備	1時間25分	→ 8分	1時間17分
注射配布	1時間25分	→ 8分	1時間17分
注射注入	6時間	→ 45分	5時間15分
	12時間35分	→ 2時間31分	10時間4分

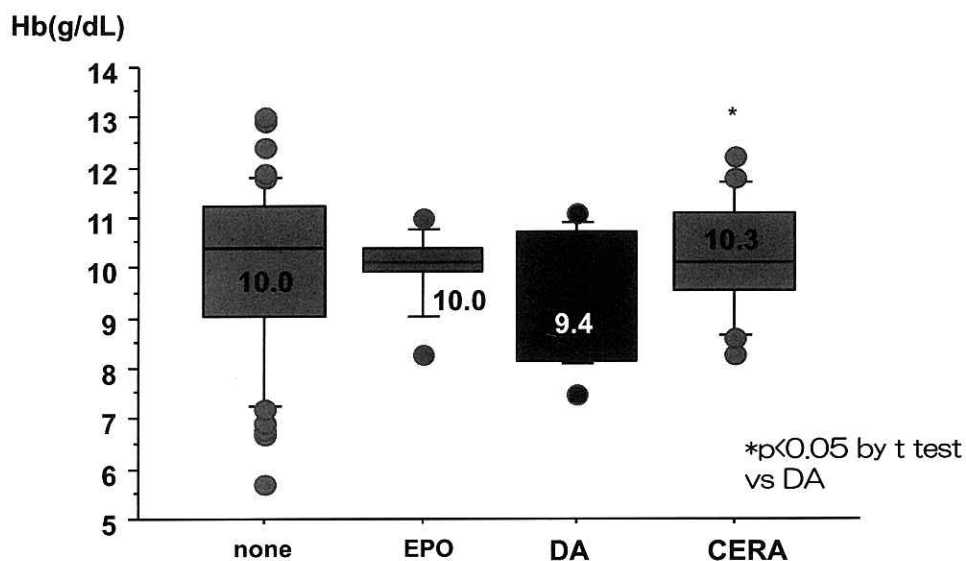


図13 川島病院グループの外来で慢性腎臓病（CKD）ステージ5であるが、まだ、透析療法を導入していない95名の患者を対象とした、ESA種類別Hb濃度：川島病院土田健司先生より供与

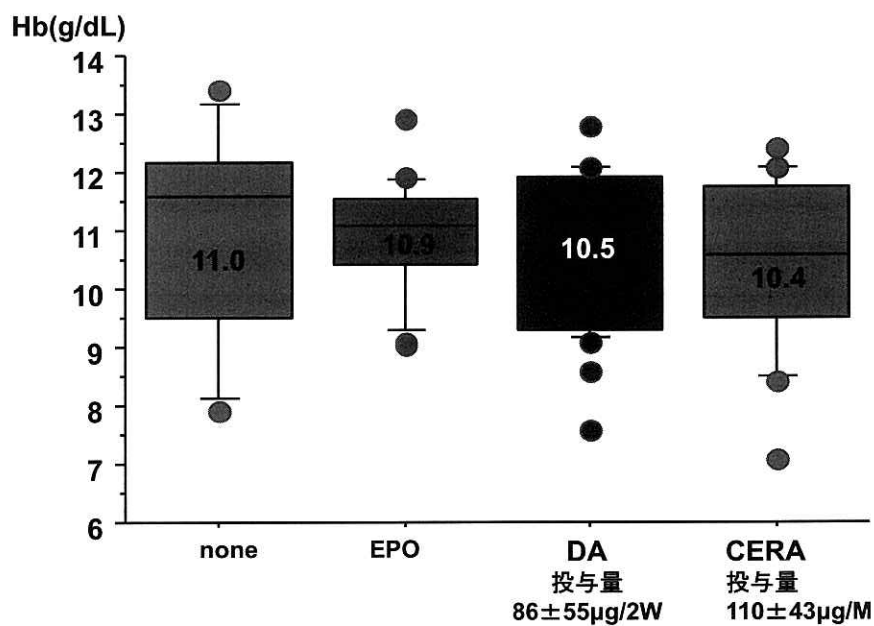


図14 川島病院グループ外来で腹膜透析(PD)患者72名の患者を対象としたESA種類別Hb濃度：川島病院土田健司先生より供与



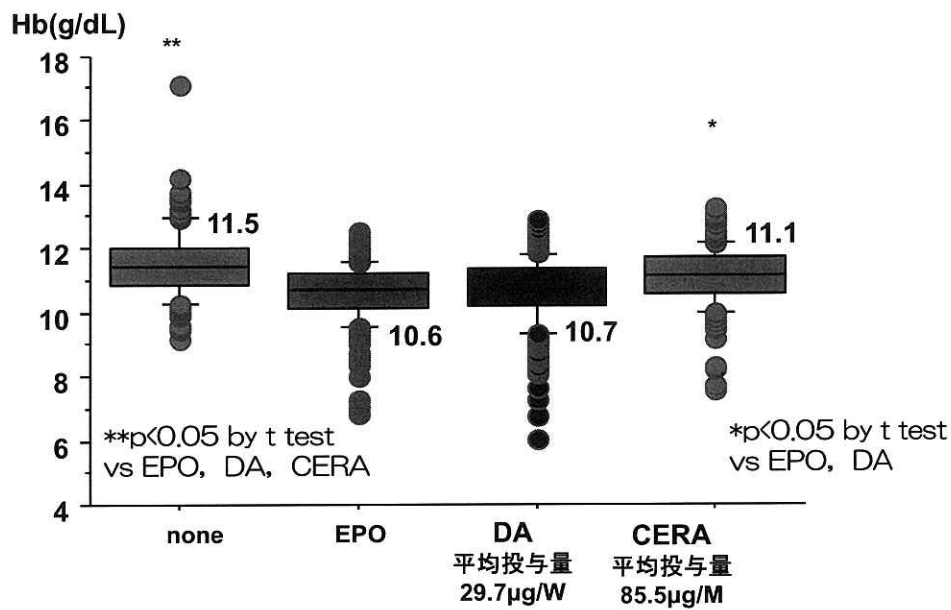


図15 川島病院グループで慢性腎臓病（CKD）ステージ5 dにてHDないしはHDF療法を施行している903名の患者を対象としたESA種類別Hb濃度：川島病院土田健司先生より供与

#### 参考文献

- 1) 吉原秀高、岸本武利、前川正信：平成2年度大阪府下慢性腎不全患者の実態調査、大阪透析研究会会誌 9巻 2号：289-294、1991
- 2) 長沼俊秀、武本佳昭、南 彰紀、壁井和也、香山侑弘、岩本勝来、前田 覚、仲谷達也：平成23年度大阪府下慢性透析患者の実態調査、大阪透析研究会会誌 30(2)：165-180、2012
- 3) 秋葉 隆、川西秀樹、峰島三千男、政金生人、友 雅司、川崎忠行、西沢良記：透析液水質基準と血液浄化器性能評価基準2008、透析会誌41：159-167、2008
- 4) 図説 我が国の慢性透析療法の現況2006年12月31日現在
- 5) 図説 我が国の慢性透析療法の現況2012年12月31日現在