

---

# 透析患者における腎性貧血とその対応

東京女子医科大学 血液浄化療法科

花房規男

## Significance and Management of Renal Anemia in Hemodialysis Patients

Department of Blood Purification, Tokyo Women's Medical University

Norio Hanafusa

### 透析患者における貧血

透析患者における貧血で最も重要なのは、腎臓でのエリスロポエチン（EPO）産生の低下であり、鉄欠乏が続く。その他、回路内残血、赤血球寿命の短縮、造血細胞のEPO反応性の低下など様々な要因が貧血と関連している。こうした貧血は、生命予後、合併症、QOL、運動耐容能、認知機能など様々なアウトカムと関連するが、実際には、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）、鉄の補充が行われる。

EPOは腎臓で産生されていることが従来から明らかになってきたが、実際にEPO産生細胞が同定されたのは2008年のことであった。尿細管周囲に存在するrenal EPO-producing (REP) 細胞は、血中の酸素分圧が低下すると、低酸素誘導因子（HIF）を介して、EPOを発現することが示された<sup>1)</sup>。一方、EPO分子の約4割が糖鎖とされているが、その作用発現には、糖鎖の存在が不可欠である。N結合型糖鎖はその先端にシアル酸をつけているが、糖鎖の数と結合しているシアル酸の数が、EPO受容体への親和性、血中半減期、生物学的活性を決定する上で重要である。シアル酸の数が多いと、EPO受容体への結合は弱まるが、肝臓における分解も低下し、半減期が延長、活性が増加するとされている。2007年に使用可能となったダルベポエチンはその半減期の長さから広く使用されているが、その後発売となったエポエチンベータベゴルも含め、通院頻度が少ない腹膜透析（PD）患者ではこれら二つの長時間作用型のESAがほとんどの患者で使用されている。治療法別のHb値の推移をみると、これらの薬剤が発売前に比較して、PD患者におけるHbの上昇が、血液透析（HD）患者に比較してより大きいことが明らかになっており、とくにこうした患者における長時間作用型ESAの恩恵は大きい<sup>2)</sup>。

一方、HD患者では、年間2 gの鉄を喪失するとされている<sup>3)</sup>。その根拠として、テネシー大学の検討で、定期採血で400ml/年、ダイアライザ・回路の残血として平均9.8ml/回、抜針後の出血として中央値3.8ml/回、透析と関連ない失血も合わせると、年間2.5～5.1Lもの血液を喪失する可能性があるとする報告に準拠している<sup>4)</sup>。このうち、残血と抜針後の出血がHD患者に特有のものであり、実際に治療法別に血清フェリチンを比較すると、PD患者ではHD患者に比較して血清フェリチン値は高値であることが示されている<sup>2)</sup>。さらに、赤血球寿命も腎不全患者では短縮している

---

可能性が示されている。透析患者（PD 22人、HD 18人）、健常成人との比較で、annexin Vを用いて、赤血球死に至る細胞の割合を検討したところ、HD患者、PD患者とも健常成人に比較して有意に赤血球寿命が短い可能性があることが示された<sup>5)</sup>。

### 貧血の改善効果

貧血とアウトカムとの関連については、数多くの報告がみられる。ESAが使用可能となる前の検討でも、心不全・生命予後ともヘモグロビン（Hb）相対的高値（当時の中央値 Hb8.8g/dl以上）の群で予後が良いことが示されている<sup>6)</sup>。さらにDOPPSの検討においても、Hb<8 g/dlが全死亡と、Hb<10g/dlで入院の頻度がそれぞれ上昇することが示されている<sup>7)</sup>。そのため、これらの観察研究をまとめたメタアナリシスでも、Hb10–11g/dlを対照群とした場合、Hb11–12g/dlを対照群とした場合のいずれにおいても、Hb低値は不良な予後と関連することが示されている<sup>8)</sup>。しかし、心不全・虚血性心疾患を伴う1,233人のHD患者を対象とした検討で、ヘマトクリット（Ht）42%と>30%との二群で生命予後・心筋梗塞の発症を比較したNormal Hematocrit（NHCT）スタディの結果からは、統計学的には有意ではなかったが、高Ht群で予後不良な傾向にあり、早期に試験は中断された<sup>9)</sup>。背景因子としての心血管合併症の存在、貧血の正常化を目指したこと、さらにそれに伴いESA、鉄が積極的に使用されたことなどが不良な予後との関連で指摘されている。

一方、QOL、身体機能などについては、その改善効果が貧血改善により示されている。513人のHD患者をエポエチンからダルベポエチンへ変更し、1年間観察した検討では、観察開始時点のHb値によらず、Hbが上昇することで、健康関連QOLの指標であるSF-36のvitalityが改善することが示された<sup>10)</sup>。同様に、Hb値とSF-36の総スコア、physical component summary, mental component summaryとの関連をみた検討では、Hb値はそれぞれのスコアと有意な正の相関がみられることが示された<sup>11)</sup>。さらに、ESA投与によるHb値の改善と、患者自身による倦怠感の改善効果との関連をみた質的メタ解析が行われている。その結果、Hbの基礎値が10g/dl未満で、ESA投与により10g/dl以上へ改善した群でより自覚症状の改善を認めた<sup>12)</sup>。さらに身体機能についても、ごく初期の検討ではあるが、貧血の改善によって、運動耐容能、身体機能が有意に改善する可能性が示されている<sup>13,14)</sup>。介入試験による貧血の正常化は、特に心血管疾患を合併する患者では予後を改善しないが、Hb低値は観察研究では不良な予後と関連。特に、QOL、身体機能・運動耐容能においてその効果がみられた。

2015年のガイドラインでは、これらのエビデンスや我が国からの検討も含め、表1に示すような目標値が設定されている<sup>15)</sup>。一方、KDIGOガイドライン<sup>16)</sup>では、様相が異なり、NHCTスタディ後に公表された複数の保存期腎不全に対する貧血の正常化が予後改善につながらなかったとする報告<sup>17-19)</sup>を踏まえ、輸血予防を目的として、表2に示すようなわが国のガイドラインに比較すると、控えめな目標値が設定されている。しかし、海外の患者背景を考慮すると、我が国に比較して心血管疾患の合併を認める患者が高率に存在すること、また血圧コントロールが不良であること、さらには透析導入時期に相違がみられることなど様々な点で異なることが示されている。目標Hb値についても、海外の介入試験の対照群は、我が国のガイドラインの目標値に近い値であることなどが、

KDIGOガイドラインと透析医学会のガイドラインの目標値の間に差が見られたことの理由として考えられる<sup>20)</sup>。

表1 Hbの目標値と治療開始基準

	血液透析	腹膜透析・保存期
開始基準	10g/dl未満	11g/dl未満
目標値	10～12g/dl	11～13g/dl
減量・休薬基準	-	重篤な心・血管疾患の既往・合併、医学的に必要な場合：12g/dlを超える場合

表2 KDIGOガイドラインにおけるHbの目標値と治療開始基準

	保存期	透析患者
開始基準	<10g/dl	9.0～10.0g/dl
目標値	一般には11.5g/dlを超えないことを提案	
減量・休薬基準	13.0g/dlを意図的に超えないことを推奨	

### 貧血管理の課題

貧血管理において、現在いくつかの課題が提起されている。一つはESA低反応性であり、そのほかにも鉄の使用法、さらに貧血管理における個別化がある。

Fukumaらは、透析医学会の統計調査データを用いて、Hb値、ESA投与量によって12群に分け、1年間の生命予後を検討した。その結果、Hb<10g/dlでESA投与量が多い。つまり多くのESAを使用してもHbが低値である患者において、不良な予後と関連することが示され、ESA反応性の重要性が示された<sup>21)</sup>。同様に、オランダのNECOSADに参加した透析導入患者においても、HD、PD患者いずれにおいても、Hb低値、ESA使用量高値の患者の予後が不良であり、体重当たりESA使用量をHb値で除したerythropoiesis resistance index (ERI) も高値が不良な予後と関連する傾向にあった<sup>22)</sup>。なお、米国USRDSの検討で、透析導入患者において、標高とHb値との間には関連があることが示されており、高地の患者ほどESA使用量が少なく、Ht値は高値であったとしている<sup>23)</sup>。さらに、生命予後についても、高地の患者ほど生命予後が良好であったことが示されており<sup>24)</sup>、低酸素が貧血あるいは予後に対して何らかの好影響を持つ可能性が示唆される。

鉄については、先述のとおりHD患者においては欠乏状態に陥り、貧血と関連することが示唆される。透析医学会の結果からは、血清フェリチン値とERIの間にはJ字型の関連がみられることが示されており、血清フェリチン値の低値は貧血と関連する可能性があり補充する必要がある<sup>25)</sup>。さらに、DOPPSの検討において、血清フェリチン値と生命予後との関連においても、わが国では、J字型の関連がみられ、生命予後の観点からも、鉄欠乏は不利である可能性はある<sup>26)</sup>。この検討では、血清フェリチン値100～250ng/mlが最も予後がよい範囲として示されている。一方、我が国では従来、鉄過剰の懸念があり、血清フェリチン高値 (>100ng/ml) が不良な予後と関連するという検討が引用されてきた<sup>27)</sup>。さらに、DOPPSの検討でも、月当たりの鉄剤使用量が300mgを超えると、不良な予後、特に心血管死亡との関連が見られることが示されてきており<sup>28)</sup>、鉄の過剰使用への懸念は大きい。こうした鉄代謝で新たなプレーヤーとして注目されているのが、ヘプシジンである。ヘプシジンは肝臓で合成されるペプチドホルモンで、腸管、肝細胞、網内系マクロファージに発現しているフェロポーチンの作用を抑制する。その結果、鉄の囲い込みから造血に利用可能な鉄が低下し、ESA低反応性と関連する可能性が示唆されている。ヘプシジンは図1に示すように、様々な因子によって調整されているが<sup>29)</sup>、貧血治療薬である鉄とESAとはヘプシジンの調整に

においては逆の作用をもち、鉄はヘプシジンを増加させる<sup>30)</sup> 一方、ESAは赤血球造血さらには赤芽球から分泌されるエリスロフェロンを介してヘプシジンを抑制する<sup>31,32)</sup>。ダルベポエチンは、エポエチンに比較して、より高度にヘプシジンを抑制する可能性が示唆されている<sup>32)</sup>。我が国は、米国に比較して、ESAの使用量が少ないという特徴がある。一方、現在は米国とHD患者のHb値自体はほとんど差がみられない。我が国では炎症が軽微であるという他、鉄の使用量が少なく、フェリチン値も低値である<sup>26)</sup> ことが、ヘプシジンを介してESA反応性の維持につながっているのかもしれない。いずれにしても、図2に示すように、鉄・ESAの適正な使用、さらにはその背景に存在する炎症・消耗への対策が求められる。

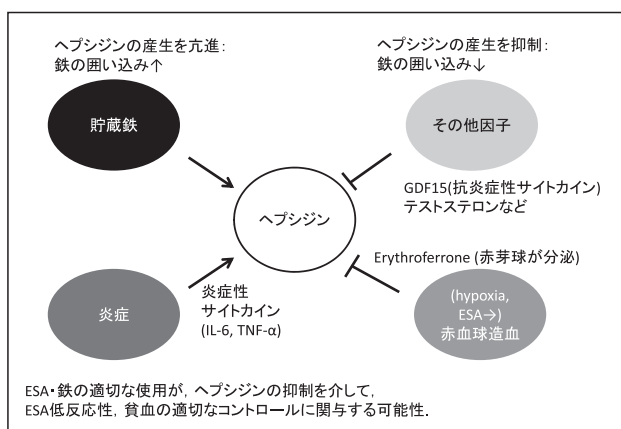


図1 ヘプシジンの調整因子

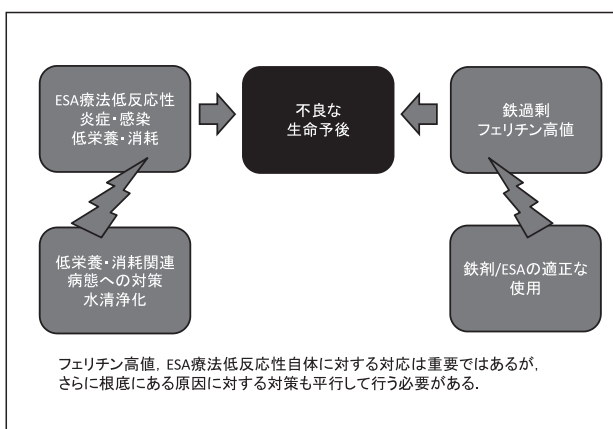


図2 貧血管理、鉄代謝に関して必要とされる対策

患者背景因子が、Hb値と予後との間の関連に影響を与える可能性がある。原疾患については、糖尿病の有無により非糖尿病患者ではHt高値が良好な予後と関連した一方、糖尿病ではそうした関連が見られなかったとする報告<sup>33)</sup>。高齢者では、非高齢者と異なり、Hb値がやや低め（9～10 g/dl）の患者が必ずしも不良な予後と関連しない可能性<sup>34,35)</sup>。さらには性別についての影響も推測されており、貧血コントロールにおいては、患者背景を考慮する必要があるのかもしれない。さらには、生命予後と貧血、QOL、運動耐容能と貧血、さらには認知機能と貧血との関連<sup>36)</sup> など何を治療目標にするのかによっても、目標値は考慮する必要があるのかもしれない。

### 低栄養・消耗関連病態と貧血

我が国の透析患者において高齢化は顕著である。こうした高齢者においては、様々な病態が認められるが、低栄養・消耗関連病態に近年注目が集まっている<sup>37)</sup>。これらには、フレイル、サルコペニア、protein energy wasting (PEW) が含まれる。こうした低栄養・消耗関連病態の指標とESA低反応性との間には関連があることが示されていて、CRP高値、血清アルブミン、BMI低値はいずれもESA低反応性と有意な関連があることが677人の透析患者を対象とした検討で示されている<sup>38)</sup>。さらに、ESA反応性とアルブミン、プレアルブミン、低栄養・炎症スコア (MICS)、リンパ球数との関連を検討すると、いずれも低栄養・消耗と関連する指標がESA低反応性と関連することが示された<sup>39)</sup>。一方、低栄養・消耗関連病態の対策では栄養の十分な摂取が重要である。高齢者においては、食欲が低下していることが示されているが<sup>40)</sup>、331人のHD患者の検討で、貧血の存



在、ESA低反応性の存在はいずれも独立して食欲低下と有意な関連を持つことが示された<sup>41)</sup>。介入試験として、40人の低栄養を伴うHD患者において、透析中の栄養輸液を行うことで、栄養状態を改善させると、Hb値も3～6か月の経過で改善することが示され<sup>42)</sup>、貧血管理においても、低栄養・消耗関連病態への対策が重要であることが示された。

低栄養・消耗関連病態という軸で考えると、こうした病態をもたない患者と、消耗状態にある患者とでは、表3に示すようにおのずと治療の目的も異なってくる可能性がある<sup>43)</sup>。長期的な合併症を対象とするのか、あるいは目下のQOL、ADLを改善目標とするのか、前の項で述べたような個別性がこうした観点でも求められている。

#### ダルベポエチンの新たな展開

ダルベポエチンは、2007年に発売され、10年以上の歴史を持つ薬剤である。2019年にはAG (authorized generic) も発売され、新たな展開がみられている。1994年にWHOは、Personal drugs (P-drugs) という概念を提唱した<sup>44)</sup>。エビデンスに基づき、理にかなった治療で、効果・副作用について熟知した、使い慣れた薬という意味を持つ。医療の高度化に従い、P-drugsだけでは治療が困難となってきており、現在では用いられることはない概念となってしまったが、慣れ親しむことにより、安全・確実な医療が可能となるばかりではなく、異常を早めに察知することも可能となり、医療安全の観点からも重要な概念である。そのような観点から、ダルベポエチンは、腎性貧血治療におけるP-drugとしての位置づけを確立しているといえよう。

#### <文献>

- 1) Obara N, Suzuki N, Kim K, et al.: Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood*. 111: 5223-5232, 2008.
- 2) 日本透析医学会、わが国の慢性透析療法の現況 2012年12月31日現在  
<https://member.jsdt.or.jp/member/contents/cdrom/2012/Main.html>.
- 3) 椿原美治、西 慎一、秋葉 隆、他：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」、日本透析医学会雑誌 41：661-716、2008.
- 4) Sargent JA, Acchiardo SR: Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif*. 22: 112-123, 2004.
- 5) Bissinger R, Artunc F, Qadri SM, Lang F: Reduced Erythrocyte Survival in Uremic Patients Under Hemodialysis or Peritoneal Dialysis. *Kidney Blood Press Res*. 41: 966-977, 2016.

表3 低栄養・消耗関連病態と多様性を基にした透析医療

	消耗のない透析患者	フレイルな透析患者
年齢	若年	高齢
原疾患	糸球体腎炎	腎硬化症
BMI, 体重増加	多い	少ない
食欲	旺盛	不振
身体活動度	高い	低い
勤務状況	就労	退職
透析時間	夜間	昼間
通院	自立	介助・送迎
QOL	高い	低い
合併症	なし	複数あり(CVD, 癌, 炎症)
BUN, Cre, リン, カリウム	高い	低い
対策	従来型の管理 過栄養対策	新たな管理 低栄養対策
治療の目的	長期的な生命予後	目下の合併症予防・対策 QOLの維持・改善

- 
- 6) Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al.: The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 28: 53-61, 1996.
  - 7) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. : Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 44: 94-111, 2004.
  - 8) Volkova N, Arab L: Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 47: 24-36, 2006.
  - 9) 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.
  - 10) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S: Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial.* 12: 72-77, 2008.
  - 11) Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH: Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 12: 2797-2806, 2001.
  - 12) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. : Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 27: 2418-2425, 2012.
  - 13) Grunze M, Kohlmann M, Mulligan M, et al. : Mechanisms of improved physical performance of chronic hemodialysis patients after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol.* 10 Suppl 2: 15-18; discussion 18-23, 1990.
  - 14) McMahon LP, McKenna MJ, Sangkabutra T, et al. : Physical performance and associated electrolyte changes after haemoglobin normalization: a comparative study in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 14: 1182-1187, 1999.
  - 15) 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、*日本透析医学会雑誌* 49 : 89-158、2016.
  - 16) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease: Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 2: 288-291, 2012.
  - 17) 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.
  - 18) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 355: 2085-2098, 2006.
  - 19) 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.
- 20) 秋澤忠男、下条文武、西 慎一、他：保存期慢性腎臓病患者の腎機能保持 ESAによる高い目標ヘモグロビン維持の効果、腎と透析 76 : 119-128, 2014.
  - 21) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, 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.
  - 22) Suttorp MM, Hoekstra T, Rotmans JI, et al. : Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol.* 14: 200, 2013.
  - 23) Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, et al. : The effect of altitude on dosing and response to erythropoietin in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 19: 1389-1395, 2008.
  - 24) Winkelmayr WC, Liu J, Brookhart MA: Altitude and all-cause mortality in incident dialysis patients. *Jama.* 301: 508-512, 2009.
  - 25) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. : Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl (2011).* 5: 23-32, 2015.
  - 26) Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni RL, et al.: Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 33: 2234-2244, 2018.
  - 27) Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. : Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients: the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol.* 14: 349-355, 2010.
  - 28) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. : Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 87: 162-168, 2015.
  - 29) Huang H, Constante M, Layoun A, Santos MM: Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli. *Blood.* 113: 3593-3599, 2009.
  - 30) Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M: Serum prohepcidin and hepcidin in hemodialyzed patients undergoing iron therapy. *Kidney Blood Press Res.* 32: 235-238, 2009.
  - 31) Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. : Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica.* 95: 505-508, 2010.
  - 32) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. : Greater potency of darbepoetin-alpha than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol.* 90: 237-244, 2013.

- 
- 33) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. : Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract.* 120: c91-c100, 2012.
- 34) Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M: Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 29: 2316-2326, 2014.
- 35) Kwon O, Jang HM, Jung HY, et al. : The Korean Clinical Research Center for End-Stage Renal Disease Study Validates the Association of Hemoglobin and Erythropoiesis-Stimulating Agent Dose with Mortality in Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 10: e0140241, 2015.
- 36) Kurella M, Mapes DL, Port FK, Chertow GM: Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 21: 2543-2548, 2006.
- 37) Hanafusa N, Tsuchiya K, Nitta K: Malnutrition-Wasting Conditions in Older Dialysis Patients: An Individualized Approach. *Contrib Nephrol.* 198: 12-20, 2019.
- 38) Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, et al. : Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 21: 991-998, 2006.
- 39) Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, et al. : Association of malnutrition-inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 28: 1936-1945, 2013.
- 40) Lopes AA, Elder SJ, Ginsberg N, et al. : Lack of appetite in haemodialysis patients--associations with patient characteristics, indicators of nutritional status and outcomes in the international DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 22: 3538-3546, 2007.
- 41) Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, et al.: Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 80: 299-307, 2004.
- 42) Thabet AF, Moeen SM, Labiqe MO, Saleh MA: Could intradialytic nutrition improve refractory anaemia in patients undergoing haemodialysis? *J Ren Care.* 43: 183-191, 2017.
- 43) 花房規男、新田孝作、土谷 健：高齢透析患者の問題点と低栄養・消耗関連病態に対する個別性をもとにした対策、*日本透析医会雑誌* 33：118-124、2018.
- 44) Organization WH. *Guide to Good Prescribing-A Practical Manual.* Geneva, Switzerland; 1994.