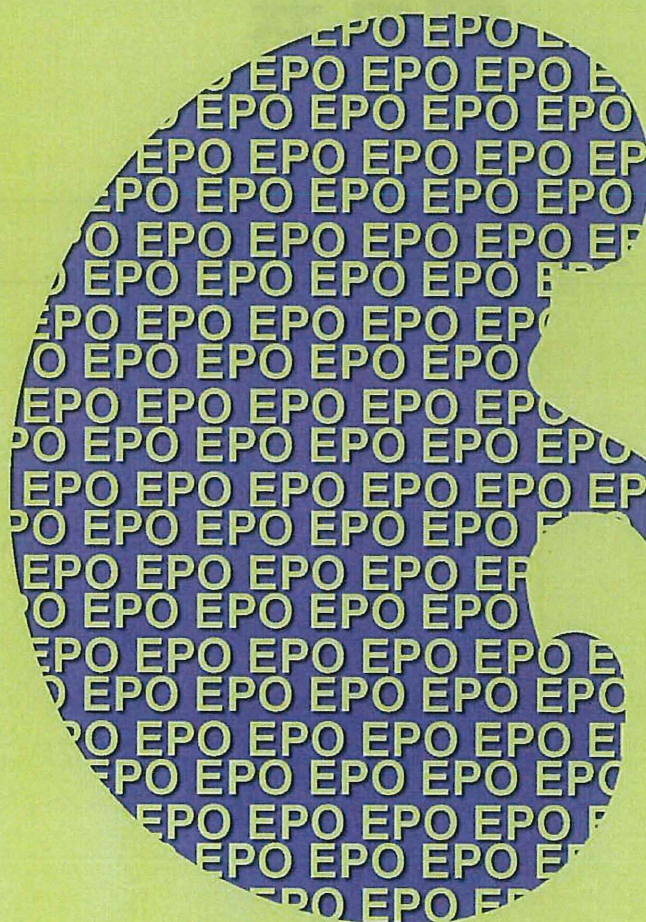


第23回

腎とエリスロポエチン 研究会

プログラム・抄 録 集



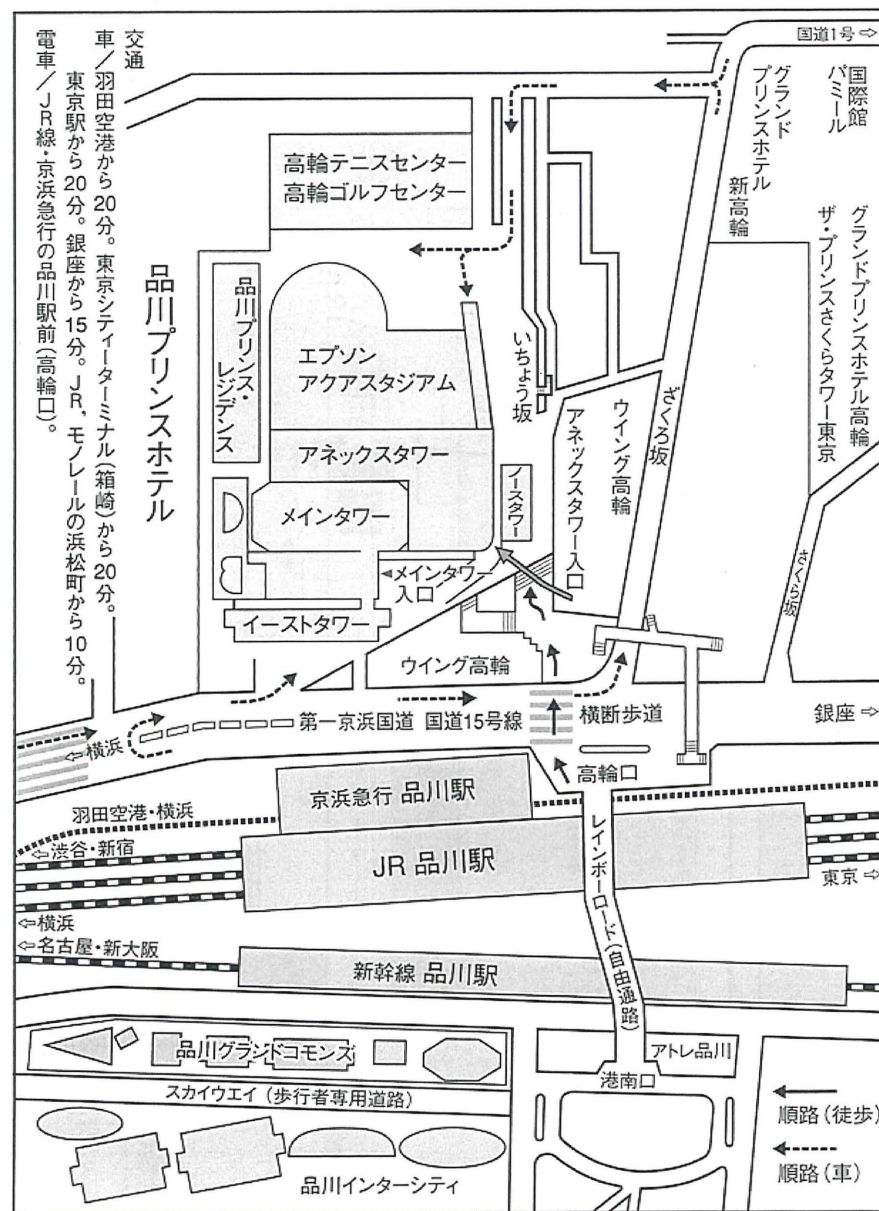
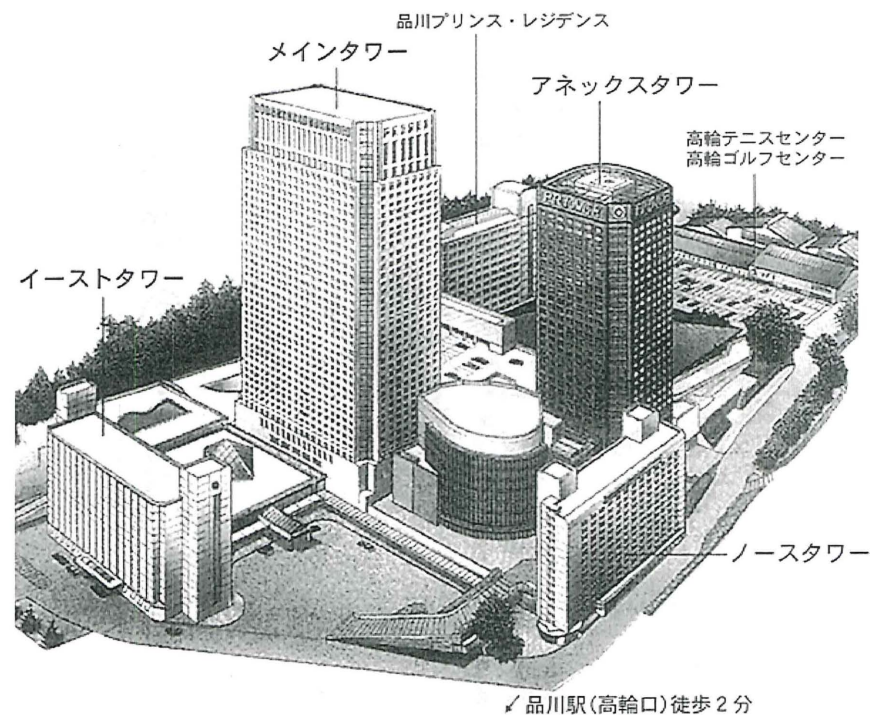
日 時／平成26年11月22日(土) 12:30
会 場／品川プリンスホテル・アネックスタワー
会 長／別所正美(埼玉医科大学)
世話人代表／中西 健(兵庫医科大学)

第23回 腎とエリスロポエチン 研究会

プログラム・抄録集

薬剤のご使用にあたっては各薬剤の添付文書をご参照ください。

品川プリンスホテル ご案内

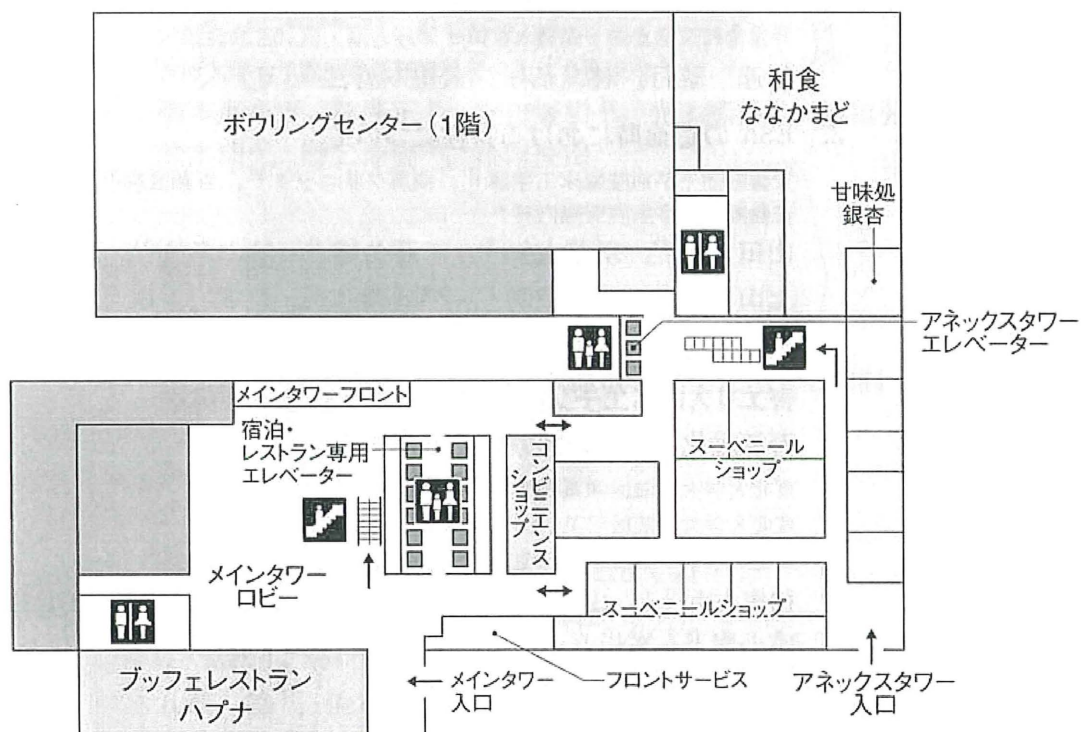


会場案内図

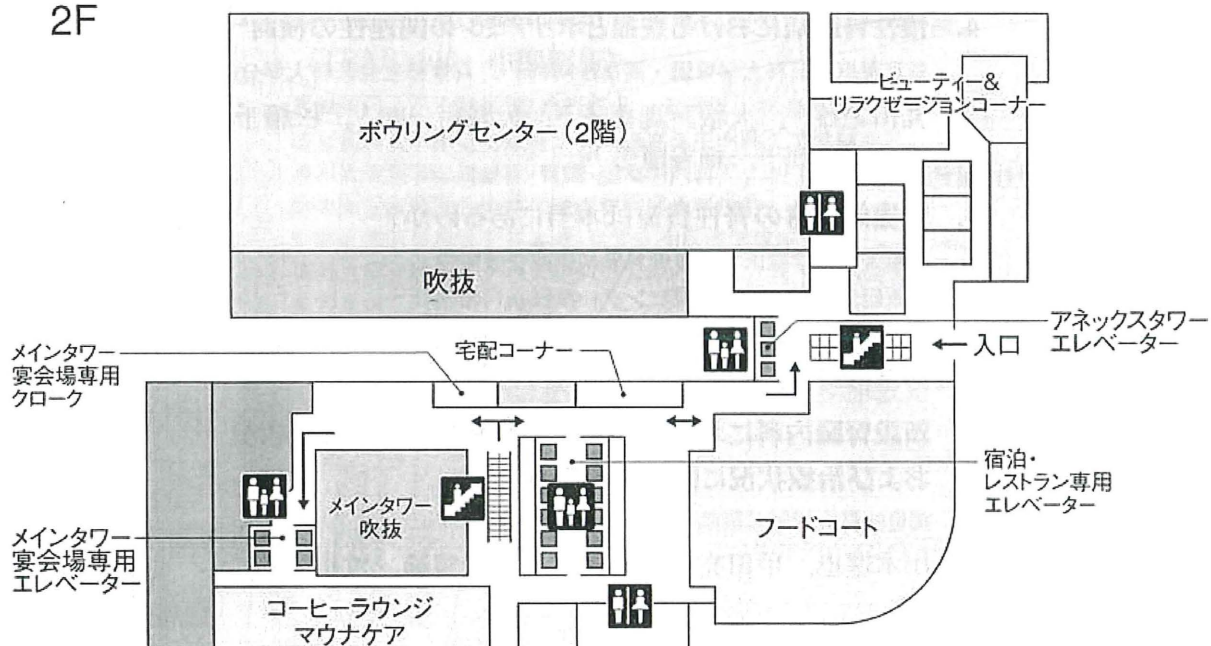
会場：品川プリンスホテル・アネックスタワー 5 階
「プリンスホール」

アネックスタワー プリンスホールへの御案内

1F



2F



プログラム

12:30～12:35 開会の挨拶

研究会会長 別所正美(埼玉医科大学)

12:35～16:20 一般演題

〈12:35～13:15〉(1)EPO反応性・臓器保護①

座長：衣笠えり子(昭和大学横浜市北部病院)

1. 透析導入期における腎性貧血とESA治療の現況および ESA抵抗性からみた透析導入時期に関する検討

獨協医科大学越谷病院 腎臓内科

川本進也, 長堀克弘, 北澤篤志, 太田茂之, 今西優仁,
甲田亮, 吉野篤範, 竹田徹朗

2. 保存期腎不全患者におけるESA反応性と腎予後ならびに 生命予後との関連についての検討

大阪府立急性期・総合医療センター 腎臓高血圧内科

橋本展洋, 島田果林 今井洋輔, 安田慶明, 光本憲祐,
富田弘道, 鈴木朗, 勝二達也, 林晃正

3. 保存期CKDおよび透析患者における血管内皮機能とESAの関連

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科

木村 浩, 菅野真理, 渡邊公雄, 田中健一, 林 義満,
寺脇博之, 旭 浩一, 中山昌明, 渡辺 毅

4. エポエチン ベータ ペゴル造血能の検討

近森病院 臨床工学部

近森正昭

〈13:15～13:55〉(2)EPO反応性・臓器保護②

座長：中山昌明(福島県立医科大学)

5. HHDにおけるエポエチン ベータ ペゴル(C.E.R.A.)の有用性

埼玉医科大学病院血液浄化部¹⁾, 埼玉医科大学病院腎臓内科²⁾

大橋直人¹⁾, 藤江遼平¹⁾, 本多仁¹⁾, 大浜和也¹⁾, 高根裕史²⁾,
岡田浩一²⁾

6. エポエチン カッパ(BS)から

エポエチン ベータ ペゴル(C.E.R.A.)への変更は

下肢虚血を改善しうるか

—皮膚灌流圧(SPP)による検討—

(医)桑園中央病院 救肢・創傷治療センター・血液透析センター

松井 傑

7. 同一アルゴリズムを用いたEpoetin β pegol (C.E.R.A.) 投与頻度の比較検討

社会医療法人母恋 日鋼記念病院 臨床工学室¹⁾,
社会医療法人母恋 日鋼記念病院 腎センター²⁾
植村進¹⁾, 湊千笑¹⁾, 常山一志¹⁾, 伊丹儀友²⁾

8. 血液透析患者へのエポエチン β ペゴル (C.E.R.A.)

2週に1回投与の2年間にわたる長期使用成績

(医)あさお会あさおクリニック
前波 輝彦, 吉澤 亮, 大和田 滋

13:55~14:10 休 憩 (15 分)

〈14:10~15:00〉 (3) 保存期腎性貧血

座長：安藤亮一(武蔵野赤十字病院)

9. 保存期慢性腎臓病患者の貧血と予後：宮城県CKD研究

東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野¹⁾,
福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座²⁾,
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター・臨床疫学研究室³⁾,
JCHO 仙台病院腎臓疾患臨床研究センター⁴⁾,
東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野⁵⁾
山本多恵¹⁾, 宮崎真理子¹⁾, 中山昌明²⁾, 山田元¹⁾, 松島雅人³⁾,
佐藤壽伸⁴⁾, 田熊淑男⁴⁾, 佐藤博⁵⁾, 伊藤貞嘉¹⁾

10. 糖尿病専門医が診る貧血患者では、腎機能が正常でも腎性貧血の頻度が高い

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学¹⁾,
大阪府急性期・総合医療センター糖尿病代謝内科²⁾,
大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学³⁾
濱野高行¹⁾, 椿原美治¹⁾, 藤田洋平²⁾, 畑崎 聖弘²⁾,
馬屋原 豊²⁾, 猪阪善隆³⁾, 楽木宏実³⁾

11. 保存期慢性腎臓病患者における長時間型ESA治療による有効性・有用性の検討

自治医科大学腎臓内科¹⁾, 芳賀赤十字病院第3内科²⁾, 古河赤十字病院腎・高血圧科³⁾
伊藤千春¹⁾, 秋元哲¹⁾, 森下義幸²⁾, 山本尚史³⁾, 小倉学²⁾,
山崎智行³⁾, 三木敦史²⁾, 本間寿美子³⁾, 草野英二¹⁾, 浅野泰³⁾,
長田太助¹⁾

12. 保存期腎性貧血に対するepoetin- β -pegolの有効性の検討

公立松任石川中央病院 腎高血圧内科¹⁾,
公立松任石川中央病院 血液浄化センター²⁾
高澤和也¹⁾, 高枝知香子¹⁾, 村本真理子²⁾

13. 保存期CKD患者におけるエポエチン ベータ ペゴル使用後
一年間の検討

医療法人永仁会 永仁会病院 腎センター

松永智仁

〈15:00～15:40〉 (4)鉄代謝①

座長：川西秀樹(土谷総合病院)

14. 維持透析患者におけるTSAT低値、フェリチン低値は
独立にMCHC低値と関連する

兵庫県立西宮病院内科¹⁾，大阪大学大学院医学系研究科 腎疾患統合医療学²⁾，
ペンシルバニア大学臨床疫学・生物統計学センター³⁾，
大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学⁴⁾，小尾クリニック⁵⁾
米本 佐代子¹⁾，濱野 高行²⁾，藤井 直彦³⁾，小尾 佳嗣⁴⁾，
小尾 靖江⁵⁾，楽木 宏実⁴⁾，猪阪 善隆⁴⁾

15. 鉄利用障害を伴う透析(HD)患者は脳・心血管系合併症や死亡の
ハイリスク群である

TRAP study group

倉賀野隆裕，松村治，松田昭彦，原大雅，村田敏晃，北村 健一郎，
藤元 昭一，常喜信彦，長谷 弘記，深津 敦司，井上 徹，
板倉行宏，中西健

16. 透析患者における血清フェリチンと生命予後の関連性

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科¹⁾，日本透析医学会統計調査委員会²⁾
丸山之雄¹⁾，横山啓太郎¹⁾，横尾隆¹⁾，重松隆²⁾，井関邦敏²⁾，
椿原美治²⁾

17. 血液透析症例における造血・鉄動態を『鉄原子の動き』として
理解します

弘愈会 ひまわりクリニック

小林 弘忠，松本 能永，小林 洋子

〈15:40～16:20〉 (5)鉄代謝②

座長：土谷 健(東京女子医科大学)

18. 血液透析患者の腎性貧血に対するESA間の鉄代謝について

苫小牧日翔病院 透析センター¹⁾，金沢医科大学総合医学研究所²⁾
坂本和也¹⁾，阿部正道¹⁾，熊谷文昭¹⁾，櫛田隆久¹⁾，松久忠史¹⁾，
友杉直久²⁾

19. Epoetin Beta Pegol (C.E.R.A.) 投与時の鉄補充法の検討

甲南病院血液浄化・腎センター¹⁾，甲南病院内科²⁾

池田祥子¹⁾，藤森 明¹⁾，岡田志緒子¹⁾，坂井 誠²⁾，溝渕憲子²⁾

20. 血液透析患者における内服鉄剤の効果のESAによる差異

甲南病院血液浄化・腎センター¹⁾, 甲南病院内科²⁾,
甲南加古川病院血液浄化センター³⁾, 甲南加古川病院内科⁴⁾
藤森 明¹⁾, 守上祐樹¹⁾, 久米井真衣¹⁾, 岡田志緒子¹⁾, 池田祥子¹⁾,
溝渕憲子²⁾, 坂井 誠²⁾, 中尾一清³⁾, 横山聡子³⁾, 吉原良祐⁴⁾

21. 平均貯蔵鉄量と理想的鉄状態(第2報)

医療法人社団前田記念会・前田記念腎研究所
小川千恵, 神田文義, 岸江仁美, 前田貞亮

16:20～16:35 休 憩 (15 分)

16:35～17:05 フロンティア講演

座長：山本雅之(東北大学)

EPO欠乏性貧血モデルマウスにおけるESAの造血促進機構

東北大学 大学院医学系研究科 新医学領域創生分野
鈴木 教郎

17:05～18:05 特別講演

座長：中西 健(兵庫医科大学)

腎性貧血に関するこれまでの研究と今後の展望

ー基礎から臨床までー

東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／内分泌病態学
南学正臣

18:05～18:10 閉会の挨拶

第23回世話人代表 中西 健(兵庫医科大学)

中外製薬株式会社 謝辞

研究会運営について

参加者へのお願い

登 録：受付にて記名の上、名札を受け取り、見やすい場所にお付け下さい。

討 論：質疑応答は演題の発表ごとに行います。質問者はあらかじめマイクの前に立ち、座長の指示に従って、所属・氏名を述べてから発言して下さい。

演者へのお願い

1. **発表時間：**一般演題 講演8分、質疑2分
2. **PC 受付：**講演開始30分前までに会場のPC受付にて試写確認の上、提出して下さい。
3. **次 演 者：**登壇に先立ち、次演者席で待機して下さい。

第23回 腎とエリスロポエチン研究会 プログラム委員会

委員長：中西 健（兵庫医科大学）
委 員：安藤 亮一（武蔵野赤十字病院）
川西 秀樹（土谷総合病院）
衣笠えり子（昭和大学横浜市北部病院）
中山 昌明（福島県立医科大学）
山本 雅之（東北大学）

※ 本研究会のプログラムの内容は、プログラム委員会により構成、決定されております。

フロンティア講演

EPO 欠乏性貧血モデルマウスにおける ESA の造血促進機構

東北大学 大学院医学系研究科 新医学領域創生分野

○鈴木 教郎

腎尿細管間質に存在する「REP細胞」は、EPO産生の大部分を担う。そのため、REP細胞の傷害は腎性貧血の直接的な原因となる。腎性貧血の治療には赤血球造血刺激因子製剤(ESA)が効果を発揮しており、最近、長時間作用型ESAなど、様々なESAの開発・臨床応用が進められている。我々は、これまでのEPO遺伝子制御機構に関する知見に基づき、REP細胞におけるEPO産生能を欠損した遺伝子改変マウス「ISAM」を樹立した。ISAMは重篤な貧血を呈し、肝臓、脾臓重量当たりの鉄含量、および血清鉄が高値を示しているものの、寿命は正常範囲であった。そこで、ISAMを腎性貧血の動物実験モデルとして、各種ESAの効果を検討し、ESAが造血を促す機序について解析した。

まず、従来型のEpoetin beta(rHuEPO)を $3\mu\text{g/kg}$ の用量でISAMに単回皮下投与したところ、投与後3日目に、血清鉄が正常レベルに低下した。同様の現象が長時間作用型のEpoetin beta pegol(C.E.R.A.)によっても観察された。ISAMでは、鉄代謝調節因子ヘプシジンの血中濃度および肝臓における遺伝子発現レベルが亢進しているが、ESA投与により速やかに低下した。C.E.R.A.投与後7日目のISAMでは、ヘモグロビン濃度が 9 g/dL に到達し、その後1週間にわたり維持された。一方、rHuEPO投与群では 3 g/dL 程度のまま顕著なヘモグロビン濃度の上昇を認めず、投与後7日目には血清鉄およびヘプシジン血中濃度が投与前の高値に戻っていた。ISAMでは、慢性的な貧血による心臓の肥大が観察されるが、C.E.R.A.投与後10日目には肥大が解消された。

以上の解析から、ISAMはESAの評価系として優れた動物モデルであることがわかった。また、ESAの血中半減期を延長することにより、ISAMへの単回投与でも十分な貧血改善効果が認められた。ESAによる造血刺激時には、個体レベルでの鉄代謝調節系がダイナミックに変動し、赤血球産生への鉄利用を促すことが示された。

特別講演

特別講演

腎性貧血に関するこれまでの研究と今後の展望 ー基礎から臨床までー

東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学／内分泌病態学
○南学正臣

慢性腎臓病患者において、貧血は予後とも関連する重要な合併症である。慢性腎臓病進行の final common pathway は低酸素とされており、貧血は組織の酸素化を低下させ、腎機能低下を促進する。

最近の研究で腎臓のエリスロポイエチン(EPO)産生細胞が同定された。EPO産生には転写調節因子 hypoxia-inducible factor(HIF)-2が重要であり、腎性貧血は機能的EPO産生不全によって起こる。機能的EPO産生不全には、尿毒素や小胞体ストレスによるEPO産生低下や、EPO産生細胞の脱分化が関与する。

腎性貧血に対する治療には赤血球造血刺激因子製剤(Erythropoiesis-stimulating agent: ESA)が使用され、培養細胞および動物実験ではESAの直接の臓器保護作用も示されている。理論的には貧血の正常化が望ましいにも関わらず、ヒトの前向き臨床試験では、貧血はある程度まで改善すればそれ以上の上乗せ効果がなかった。高齢者では目標ヘモグロビン値は低くても予後に与える影響が少ない可能性もあり、個々の患者の年齢、合併症、活動度などに合った目標ヘモグロビン値の設定が重要である。

また、ESA低反応性を引き起こす鉄欠乏があれば、必要に応じ補充を行う。鉄補充療法については、鉄不足とアウトカムの関連性を示す観察研究はあるものの補充療法による介入研究がなく、今後の課題となっている。

Reference

- Hanafusa, et al. Optimal Hemoglobin Targets Might Differ between Elderly and Non-elderly Hemodialysis Patients. *NDT in press*.
- Tanaka, et al. Indoxyl sulfate signals for rapid mRNA stabilization of Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2 (CITED2) and suppresses the expression of hypoxia-inducible genes in experimental CKD and uremia. *FASEB J* 2013;27:4059-75.
- Nangaku. Tissue protection by erythropoietin: new findings in a moving field. *Kidney Int* 2013;84:427-9.
- Chiang, et al. Endoplasmic reticulum stress signal impairs erythropoietin production: a role for ATF4. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C342-53.
- Tanaka & Nangaku. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. *Exp Cell Res* 2012;318:1068-73.
- Chiang, et al. Dysregulated oxygen metabolism of the kidney by uremic toxins. *J Ren Nutr* 2012;22:77-80.
- Chiang, et al. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91:1564-71.
- Katavetin, et al. Erythropoietin induces heme oxygenase-1 expression and attenuates oxidative stress. *BBRC* 2007;359:928-34.
- Eto, et al. Podocyte protection by darbepoetin: preservation of the cytoskeleton and nephrin expression. *Kidney Int* 2007;72:455-63.
- Nangaku & Eckardt. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 2006;26:261-8.

一般演題

透析導入期における腎性貧血とESA治療の現況および ESA抵抗性からみた透析導入時期に関する検討

獨協医科大学越谷病院 腎臓内科

○川本進也, 長堀克弘, 北澤篤志, 太田茂之, 今西優仁, 甲田亮,
吉野篤範, 竹田徹朗

【背景・目的】 長時間作用型ESAにより保存期腎不全期の腎性貧血の管理も格段に向上したが, 今なお, 輸血を要する症例や導入時のHb値が10g/dl未満の症例も多い。そこで透析導入期前後の腎性貧血の治療状況およびEPO反応性を検討した。

【対象・方法】 2012年1月から14年6月までの2年6か月間に当院で透析導入となった113名中, 輸血施行例13名, 緊急導入12名, 導入前6か月未満で紹介のtoo late referral例20名(輸血施行との重複1例を含む)を除外した69名(男46, 女23, 平均年齢62歳)を対象に, 導入直前6か月間の貧血, 腎機能の推移および治療状況, EPO反応性を調べた。さらに透析後も追跡できた20名を対象に保存期, 導入期, 維持透析期にわたってこれらを調べた。

【結果】 導入6か月前は44名(64%)でESAが使用され, Hb 9.8g/dl, 平均ESA量(Epo換算)3108 U/週, エリスポエチン抵抗性指数(ERI:Epo換算)9.62。その後導入2か月前のHbは9.4まで漸減し, 1か月前に9.1と急低下し, 導入時には8.7g/dlまで低下。導入時には66名(96%)でESAが使用され, 平均ESA量(同)は5652 U/週, と6か月前に比べて有意にESA使用割合, 使用量が多く, Hb値は低く, ERIは11.8と高値を示した。導入後も追跡しえた20名では, 導入後速やかにHbは上昇(1か月:9.7, 2か月:10.5, 3か月:10.7g/dl)し, 3か月時点でESAは19名(95%)で使用され, 平均ESA量(同)4463 U/週と導入時に比し有意に減少し, ERIも8.6と著明な改善を示し急速に貧血は回復した。

【考察】 透析導入直前は尿毒症物質の蓄積による造血抑制や食欲低下による栄養状態の悪化, 浮腫による血液希釈などが複合的に関与し, ESA抵抗性の貧血を呈している。導入後は血液の浄化, 栄養状態の改善, 除水による希釈性要因の解消等で速やかに貧血は改善した。導入後は栄養状態や造血環境, およびESA抵抗性が改善し, 導入前より少量のESAで目標値に達し維持できている。

【結論】 高用量の長時間作用型ESAでも抵抗性の腎性貧血を呈し始めた時が透析導入の開始どきといえる。

保存期腎不全患者におけるESA反応性と腎予後ならびに 生命予後との関連についての検討

大阪府立急性期・総合医療センター 腎臓高血圧内科

○橋本展洋, 島田果林, 今井洋輔, 安田慶明, 光本憲祐,
冨田弘道, 鈴木朗, 勝二達也, 林晃正

【背景と目的】 近年ESA低反応性を示す患者の生命予後が不良であることが注目されているが, ESA反応性と腎予後との報告はイタリアのグループからの一報のみである。ESA開始時の初期反応性は, 各製剤間で異なる可能性が高いと考えられ, 今回我々はEpoetinに対する初期反応性と予後について検討することとした。

【方法】 デザインは後方視的コホート研究。対象は2005年1月以降に, 新規にEpoetinを開始した, 当院ならびにりんくう総合医療センター通院中の保存期腎不全患者。TSAT20%以下かつフェリチン30ng/ml以下, Epoetin開始後6か月以内に透析導入, 抗生剤治療中, 輸血実施, 癌治療中, 血液腫瘍合併などを除いた457例。主要アウトカムは腎代替療法導入または死亡。ESA反応性は, 投与後1か月後のHb値の変動を, ESA投与量(IU)と体重(kg)で除したもの($\Delta\text{Hb}/[\text{ESA投与量(IU)} \cdot \text{体重(kg)}]$)と定義した。ESA反応性を3分位(poor, intermediate, good)に分け, アウトカムとの関連について検討した。

【結果】 対象患者の平均年齢は 69.8 ± 11.7 歳, 男性52%, 糖尿病患者42%, 血清Cr値 2.83 ± 1.25 mg/dl, 投与開始時のHb値 9.34 ± 0.86 g/dl, rHuEPO投与量 14682 ± 6601 IU/monthであった。観察期間中に(平均32か月), 260例が腎代替療法導入, 50例が死亡に至った。Cox比例ハザードモデルにおいて, 年齢, 性別, 腎機能, 尿蛋白, 収縮期血圧, 糖尿病の有無, 等の因子で補正後も, poor ESA反応群は腎代替療法導入または死亡と有意に関連した(HR 2.30, 95% CI 1.68–3.15)。死亡を腎代替療法導入の競合イベントとしてFine and Grayの方法で同様の解析を行っても結果は同様で, poor ESA反応群は腎代替療法導入と有意に関連した(SHR 1.81, 95% CI 1.29–2.55)。

【結論】 ESA投与開始初期の低反応性は末期腎不全または死亡に至るリスクが高いと考えられる。

保存期CKDおよび透析患者における血管内皮機能と ESAの関連

福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科

○木村 浩, 菅野真理, 渡邊公雄, 田中健一, 林 義満,
寺脇博之, 旭 浩一, 中山昌明, 渡辺 毅

【背景】 慢性腎臓病(CKD)は末期腎不全進行に加え, 心血管疾患(CVD)発症および総死亡に対する重要なリスクファクターである。多くの観察研究にて, この病態には腎性貧血が極めて重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。現在までの研究ではESA投与によりCKDの進行抑制やCVD発症が抑制される可能性が示されている一方で, 2006年に報告されたCHOIR研究などの大規模研究では目標Hbを高値にすることでCVD発症リスクが上がる可能性も報告されている。このCVD発症リスク上昇にESA投与が直接関連しているかどうかは不明である。そこで我々はCVD発症の関連因子である血管内皮機能異常とESAの関連に注目し, CKD患者における血管内皮機能とHb, ESA投与との関連を検討した。

【方法】 当院外来通院中もしくは入院加療中の保存期CKDおよび透析患者で, 同意を得られた患者74例を対象に血流依存性血管拡張反応(FMD)を測定し, ESA投与とその他背景因子との関連について解析を行った。

【結果】 ①保存期CKD(G3~G5), 透析患者(5D)ではCKDの進展とともにFMDが低下する傾向があった。また, CVD既往を有する例($n=14$)では既往が無い例($n=60$)と比べFMDは有意に低値だった。

②Hb値(4分位に層別化)とFMDの間には有意な傾向は認められなかった。

③保存期CKD(G3~G5)患者においてESA投与の有無でFMDに違いは認められなかった。

④ESA投与例($n=26$)と非投与例($n=48$)におけるFMD正常群($FMD \geq 5\%$)と低値群($FMD < 5\%$)の背景因子の比較では, ESA投与例では両群に年齢, 性別, Hbに違いは無かったが, 有意に喫煙者が多く拡張期血圧が高かった。またフェリチンも高くなる傾向を認めた。一方ESA非投与例では, 両群間の背景に違いは認められなかった。

【考察】 腎機能低下に伴い血管内皮機能が低下する可能性があり, CVDの既往を有する例ではFMD低下例が有意に多かったことから, 血管内皮機能低下はCKDにおけるCVD発症リスクとなっている可能性がある。一方, 血管内皮機能は貧血の程度やESAの投与と関連はなく, ESAによる直接的な影響は観察されなかった。しかしながら, ESA投与例における内皮機能低下群では喫煙や酸化ストレスといった背景を有する患者が多かったことから, このような例ではESA投与が血管内皮機能の低下に関与している可能性も考えられた。

【結語】 ESA投与による血管内皮機能への影響について, 患者背景を踏まえた検討が必要である。

エポエチン ベータ ペゴル造血能の検討

近森病院 臨床工学部

○近森正昭

【諸言】 90年のESA導入で透析患者の代謝が正常化したか、エポエチン ベータ ペゴル導入で造血能改善が示唆された。

【対象と方法】 エポエチン ベータ ペゴル投与が不要となった患者14名でエンドトキシン活性レベルを悪液質の指標とし、造血能を検討した。

【考察】 2011年8月にダルベポエチン アルファからエポエチン ベータ ペゴルへの切り替えをおこなった。9月の通院患者は80名で平均年齢66.1歳、エポエチン ベータ ペゴル使用が79名で25 μ gを月に133本、併用ダルベポエチン アルファは20 μ g 61本、Hb中央値10.5g/dl。2014年6月に通院患者79名、平均年齢63.6歳、エポエチン ベータ ペゴル使用65名、エポエチン ベータ ペゴル25 μ g 147本、Hb中央値11.0g/dl。

腎性貧血で細小動静脈シャントが開き末梢組織に酸素を供給する。毛細血管の循環が減り臓器微小循環が抑制されるが、ESAによる透析患者のnon-thyroidal illness改善をTomodaがNephronで発表した。

エポエチン ベータ ペゴル投与不要の患者が増え、鉄代謝など別の要因の関与がなく、造血能単独の改善なのか、悪液質で検討した。悪液質は体重減少と代謝障害で診断するがバイオマーカーがなく、透析患者は代謝障害のため死亡時に臨床診断される。

ICU重症度診断として、SPECTRAL社のエンドトキシン活性レベル測定装置をFDAが承認している。

Bacterial Translocationの指標として心大血管手術で上昇し、エンドトキシン流入量を決める腸管透過性と感受性が臨床症状を決定する。癌末期で検査値異常なしに高値になり、感受性低下を示している。外来患者32名の平均EAレベルは0.32、中央値0.30で、重症リスクを示す0.40以上が10名。年齢、透析期間、CRP、FT3とは相関せず、6ヶ月で2名死亡。0.40未満は死亡なし。エンドトキシンのTLR-4を介したフィードバックが生じない病態は悪液質と推定された。投与不要の3名でEAレベルが0.56, 0.46, 0.49と高値だった。

観察研究であり、エポエチン ベータ ペゴルが造血能を改善させるのかはこれからの課題である。

HHDにおけるエポエチン ベータ ペゴル (C.E.R.A.) の有用性

埼玉医科大学病院血液浄化部¹⁾, 埼玉医科大学病院腎臓内科²⁾

○大橋直人¹⁾, 藤江遼平¹⁾, 本多仁¹⁾, 大浜和也¹⁾, 高根裕史²⁾,
岡田浩一²⁾

【諸言】 当院では在宅血液透析(Home Hemodialysis 以下, HHD)導入後の管理として, 月1回の外来受診時に各種検査を行い評価している。その際, Hb値が低下している患者に対し赤血球造血刺激因子製剤(Erythropoiesis Stimulating Agent 以下, ESA)の投与を行っている。しかし, 現状としてESAであるダルベポエチン アルファ (Darbepoetin Alfa 以下, DA)製剤の月1回投与ではHb値の低下が抑えられず, 外来受診の回数を増やし調節している。

【目的】 当院のHHD患者にESAとしてC.E.R.A.を月1回使用し, その貧血改善効果を評価する。

【対象及び方法】 DAからC.E.R.A.に変更し観察できた23名を対象とし, 切換え後18ヶ月間の血液データ(Hb, Hct, フェリチン, TSAT, ALB, BUN, CRP)及び薬剤投与回数・総量を後方視的に調査した。また, DAからC.E.R.A.への変更基準(量換算)はDA:C.E.R.A.(1:1)とした。

【結果】 Hbは変更前 10.8 ± 1.2 g/dL, 変更後 11.7 ± 1.6 g/dL(6ヶ月), 11.9 ± 1.4 g/dL(12ヶ月), 11.5 ± 1.5 g/dL(18ヶ月)で維持され, フェリチンも同様に変更前 81.5 ± 51.2 ng/mL, 変更後 82.4 ± 66.2 ng/mL(6ヶ月), 91.2 ± 66.5 ng/mL(12ヶ月), 84.2 ± 75.5 ng/mL(18ヶ月)と推移し変化はなかった。ESA投与回数(投与量)は, 変更前1.4回/月($155.2 \pm 54.8 \mu\text{g}$ /月), 変更後1.0回/月($156.5 \pm 64.5 \mu\text{g}$ /月)(6ヶ月), 1.0回/月($134.8 \pm 71.4 \mu\text{g}$ /月)(12ヶ月), 1.0回/月($128.3 \pm 76.6 \mu\text{g}$ /月)(18ヶ月)であった。

【まとめ】 C.E.R.A. 変更後18ヶ月間でHb値及び鉄動態は適正範囲内で維持されたことより, DA同様に貧血改善効果に優れ安全に使用可能であると思われる。また, C.E.R.A. 変更後, 投与回数が減少し, 月一回の投与で貧血状態がガイドライン目標値に維持されたことから, 月に一度の受診管理である当院HHDにおいて, C.E.R.A.の使用は腎性貧血治療薬として有用であることが示唆された。

【結語】 C.E.R.A.は投与間隔の延長を可能とし, Hb値維持効果が期待されるためHHDには有用である。

エポエチン カップ(BS) から
エポエチン ベータ ペゴル(C.E.R.A.) への変更は
下肢虚血を改善しうるか
ー皮膚灌流圧(SPP)による検討ー

(医) 桑園中央病院 救肢・創傷治療センター・血液透析センター
○松井 傑

【目的】 前回我々は、当院における血液透析患者を対象にBSからC.E.R.A.への変更により、鉄代謝の改善、心胸比の減少等が起こることを報告した。今回、我々は同変更が下肢血流を改善しうるかを検討した。

【方法】 外来血液透析患者(平均年齢 71.2 ± 12.0 歳, 平均透析歴 6.1 ± 6.3 年)でBS投与患者25名をC.E.R.A.に変更し、変更前と変更後のSPPについて検討した。

【結果】 C.E.R.A.変更後、各SPPは右足背 56.2 ± 17.3 mmHg から 60.3 ± 17.7 mmHg, 右足底 60.4 ± 16.8 mmHg から 63.1 ± 16.4 mmHg, 左足背 56.1 ± 17.3 mmHg から 59.3 ± 15.3 mmHg, 左足底 62.3 ± 13.0 mmHg から 64.5 ± 11.8 mmHg と、有意ではないものの全ての項目にわたり改善傾向を示した。BSでは平均Hb値と各SPP項目との間に強い正相関がみられたが、C.E.R.A.では観察されず、SPP項目改善は貧血改善以外の因子による事が推察された。

本会では症例数の増加、観察期間を延長、文献的考察も検討し予後も合わせ報告する。

同一アルゴリズムを用いた Epoetin β pegol(C.E.R.A.)投与頻度の比較検討

社会医療法人母恋 日鋼記念病院 臨床工学室¹⁾,
社会医療法人母恋 日鋼記念病院 腎センター²⁾
○植村進¹⁾, 湊千笑¹⁾, 常山一志¹⁾, 伊丹儀友²⁾

【緒言】 当院では2008年からESAおよび鉄剤投与量の変更は、フローチャートを作成し運用している。Epoetin β pegol(以下、C.E.R.A.)においても2011年から運用を開始した。

【目的】 今回、当院で作成したC.E.R.A.フローチャートを変更せず、C.E.R.A.投与頻度を月1回から月2回へ変更し、外来通院中の維持血液透析患者27名を対象に比較検討したので報告する。

【方法】 Tsat 20%未満もしくは血清フェリチン100ng/ml未満を鉄剤投与群、Tsat 20%以上かつ血清フェリチン100ng/ml以上を鉄剤非投与群に分けた。さらにHb値(g/dl) < 10.5, Hb値(g/dl) 10.5～11.4, Hb値(g/dl) \geq 11.5の3群に分け、2週間および4週間でのHb変化量から調整する、当院で作成したフローチャートに準じC.E.R.A.投与量を1段階ずつ増減した。

C.E.R.A.投与頻度を月1回投与(月1投与群)から月2回投与(月2投与群)へ変更し、対象患者透析歴の中央値7.8年以上と未満で長透析歴群と短透析歴群に群分けした。各群のHb値・血清フェリチン・Tsat・C.E.R.A.投与量・含糖酸化鉄投与量・ERI(Epoetin resistance index)を比較した。

【結果】 長透析歴群において、月1投与群と月2投与群の各平均はHb: 10.7 ± 1.13 と 11.0 ± 1.28 g/dl ($p = 0.042$), フェリチン: 214.6 ± 133.1 と 218.6 ± 153.0 ng/ml, Tsat: 25.7 ± 10.1 と 27.8 ± 13.0 %, C.E.R.A.投与量/月: 109.0 ± 75.4 と 108.7 ± 82.3 μ g, 含糖酸化鉄投与量/週: 9.7 ± 30.9 と 11.2 ± 33.8 mg, ERI: 2.52 ± 1.78 と 2.55 ± 1.88 μ g/g・Hbであった。

短透析歴群において、月1投与群と月2投与群の各平均はHb: 11.0 ± 0.79 と 11.0 ± 0.79 g/dl, フェリチン: 276.4 ± 163.1 と 263.4 ± 166.8 ng/ml, Tsat: 27.1 ± 13.0 と 27.9 ± 14.2 %, C.E.R.A.投与量/月: 119.9 ± 71.3 と 92.9 ± 54.1 μ g ($p = 0.006$), 含糖酸化鉄投与量/週: 12.6 ± 32.0 と 7.6 ± 29.3 mg ($p = 0.026$), ERI: 2.66 ± 1.45 と 2.15 ± 1.08 μ g/g・Hb ($p = 0.007$)であった。

【結論】 透析歴が比較的短い維持血液透析患者において、C.E.R.A.投与頻度を月1回から月2回へ変更することはC.E.R.A.や鉄剤の投与量を減少させる可能性が示唆された。

血液透析患者へのエポエチン β ペゴル (C.E.R.A.) 2週に1回投与の2年間にわたる長期使用成績

(医)あさお会あさおクリニック

○前波 輝彦, 吉澤 亮, 大和田 滋

【目的】 血液透析(HD)患者の腎性貧血に対して長時間作用持続型ESAであるC.E.R.A.を、当院の2回/月定期採血に則して、2週に1回投与で良好な貧血改善効果を得た(第21回本会報告)。今回、C.E.R.A.の2年間にわたる長期使用成績について報告する。

【方法】 102名のHD患者に、C.E.R.A. 25～100 μ gを週はじめの血清ヘモグロビン(Hb)値を参考に、投与量を調整して2週間隔で投与した。また、55週以降C.E.R.A.が休薬に至った場合、新投与再開基準を設定して観察した。

【結果】 C.E.R.A.投与後の血清Hb値(g/dL)は、C.E.R.A.切替え時(C.E.R.A.投与量 $62 \pm 16 \mu$ g)で 10.87 ± 0.78 、2年後(C.E.R.A.投与量 $35 \pm 22 \mu$ g) 11.34 ± 0.72 と一定値を維持し、C.E.R.A.投与量は有意に減少($p < 0.05$)した。ESA抵抗性(ESAI)は開始時 0.11 ± 0.04 から2年後には 0.06 ± 0.04 まで有意に減少した。鉄剤使用量(mg/週)は、C.E.R.A.切替え前 13.0 ± 1.5 mg/週/person, 切替え後で 10.9 ± 2.6 mg/週/personと有意に低下($p < 0.05$)、フェリチン値も2年後有意に減少した($p < 0.05$)。休薬率は5～20%の範囲内に減少し、ヘモグロビン変動を回避することができた。

【結論】 Hb値に則したC.E.R.A.投与量調整により、C.E.R.A. 2週に1回投与で2年間にわたり安定した長期の貧血改善効果が得られた。

保存期慢性腎臓病患者の貧血と予後：宮城良陵CKD研究

東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野¹⁾,
福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座²⁾,
東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター・臨床疫学研究室³⁾,
JCHO 仙台病院腎臓疾患臨床研究センター⁴⁾,
東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野⁵⁾

○山本多恵¹⁾, 宮崎真理子¹⁾, 中山昌明²⁾, 山田元¹⁾, 松島雅人³⁾,
佐藤壽伸⁴⁾, 田熊淑男⁴⁾, 佐藤博⁵⁾, 伊藤貞嘉¹⁾

【背景】 腎性貧血は、腎および心血管疾患の補正可能な予後不良因子であるが、国内のCKD患者における予後との関係の報告は限られている。

【目的】 保存期CKD患者におけるHb値と腎予後、非腎予後との関係を明らかにする。

【方法】 対象は、宮城県内腎専門外来通院中で、透析導入前のCKD患者2602名。CKDの定義は、eGFR 60ml/min未満または/かつ尿蛋白陽性とした。前向き観察研究で、観察期間は3年間。アウトカムは、腎代替療法を要した末期腎不全(ESKD)、全死亡、心血管イベントの発症とした。登録時ヘモグロビン(Hb)値により10g/dL未満、10～12g/dL、12g/dL以上の3群に患者を分類し、CKD病期G1-2、G3ab、G4、G5の層別解析を行なった。

【結果】 登録時の平均Hb値は 12.78 ± 2.07 g/dLで、Hb値は腎機能と相関した。CKD病期別のESA使用頻度は、G3b 1.2%、G4 15.4%、G5 48.7%で、Hb 10g/dL未満の患者のESA使用頻度は40.6%あった。3年間の観察期間中、ESKDは236名、死亡36名を含む心血管イベントは167名に発症した。登録時Hb値で3群に分類した予後解析では、Hb 10～12g/dL群に比べ、Hb 10g/dL未満の貧血群では、G3期では心血管イベント発症率が約3.7倍、G4期ではESKD発症率が約2.5倍、G5期ではESKD発症率が約1.5倍と有意に高かった。一方、Hb 12g/dL以上の高値群において、腎予後、非腎予後ともにイベント発症増加を認めなかった。また、透析導入・死亡のイベント発症なく3年後のHb値を観察し得たCKD患者1561名におけるサブ解析では、eGFR低下が速いほど貧血の進行が高度であった。

【結語】 我が国の保存期CKD患者において、貧血は、腎予後および心血管予後の危険因子であった。また、腎機能低下と貧血は平行して進展することを観察した。

糖尿病専門医が診る貧血患者では、 腎機能が正常でも腎性貧血の頻度が高い

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学¹⁾,
大阪府急性期・総合医療センター糖尿病代謝内科²⁾,
大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学³⁾

○濱野高行¹⁾, 椿原美治¹⁾, 藤田洋平²⁾, 畑崎 聖弘²⁾, 馬屋原 豊²⁾,
猪阪善隆³⁾, 楽木宏実³⁾

【背景】 我々は第21回の本研究会で、糖尿病専門医が診ている腎機能正常($\text{Cr} < 1\text{mg/dL}$ や $\text{eGFR} > 60\text{mL/min/1.73m}^2$)の糖尿病患者において、蛋白尿の程度がひどくなると貧血の有病率が高くなることから、糖尿病では腎機能正常患者の中に腎性貧血が存在する可能性について報告した。

【方法】 糖尿病専門医が診ている計2511名の外来患者のうち、WHO criteriaで貧血の診断基準を満たしたのは897名おり、そのうちインフォームドコンセントがとれた患者339名に関して、血算に加え血中エリスロポエチン(EPO)、鉄動態指標、尿Alb/Cr、尿L-FABPを計測した。貧血にも関わらずEPO濃度が50 mIU/mL未満の症例は腎性貧血と定義した。またTSAT<20%かつフェリチン<100ng/mLの症例を鉄欠乏性貧血と定義した。EPOの決定因子を調べるために、EPOを従属変数とする多変量回帰をおこなった。

【結果】 再度の血算のデータにおいても(つまり2回連続)、貧血の基準を満たしたのは264名であった。このうち腎性貧血と診断できたのは、実に80%の210名にも及び、鉄欠乏性貧血は34%であった。また22%が両者の合併であった。 $\text{Cr} < 1\text{mg/dL}$ の貧血患者126名に限っても腎性貧血の割合は76%で、鉄欠乏性貧血は44%であった。腎性貧血の割合はeGFRの低下や尿Alb/Crの上昇とともに増加した。血中EPOの有意な正の決定因子はeGFRであり、負の決定因子はHbに加え尿Alb/Crであった。尿L-FABPと尿Alb/Crは有意な相関を示したが、尿L-FABPはEPOの有意な関連因子ではなかった。

【結論】 腎機能が正常であっても、糖尿病における貧血の大半が腎性貧血である。またその病態であるEPOの相対的欠乏にはeGFRだけでなくアルブミン尿が関与していた。

保存期慢性腎臓病患者における長時間型ESA治療による 有効性・有用性の検討

自治医科大学腎臓内科¹⁾, 芳賀赤十字病院第3内科²⁾,
古河赤十字病院腎・高血圧科³⁾

○伊藤千春¹⁾, 秋元哲¹⁾, 森下義幸²⁾, 山本尚史³⁾, 小倉学²⁾,
山崎智行³⁾, 三木敦史²⁾, 本間寿美子³⁾, 草野英二¹⁾, 浅野泰³⁾,
長田太助¹⁾

【背景】 慢性腎臓病(CKD)保存期における腎性貧血に対して長時間型ESAの臨床応用が可能となったが, 有効性, 有用性に関する報告は本邦では少ない。

【目的】 保存期CKDの腎性貧血症例における, ダルベポエチン アルファ (DA), およびエポエチン ベータ ペゴル (C.E.R.A.) の投与症例の赤血球関連パラメータの変動, Hb維持率を評価した。

【方法】 保存期CKD患者のうち, ESAを以前に投与されておらず, かつ, 2010年7月から2013年6月までの間にC.E.R.A.およびDAを新規に6か月間投与された患者を抽出した。ESA投与開始時eGFR 10–59ml/min/1.73m², かつHb 7.5–11.5g/dLを二次基準とし, 6か月以内に透析導入となった症例等を除いた。Hb維持率として台数近似法により, ESA投与開始時を基準としたESA開始後6か月間のHb上昇度(g/dL/月)を換算した。

【結果】 保存期CKDの腎性貧血症例に対し, DA 106例, C.E.R.A. 61例が6か月間投与され, DA群61例, C.E.R.A.群36例が適合した。投与開始時の背景では年齢, 性差, BMI, 腎機能には有意差はなかった。投与開始時および経過中の腎機能とHb, Hb維持率と, 0–5か月のESA総投与量, 血圧には両群で差がなかった。DA群に比し, C.E.R.A.群では有意に経過中のMCVおよびMCHの低下がみられた。

【結論】 保存期CKDの腎性貧血に対し, DAおよびC.E.R.A.の貧血改善効果は同等と考えられた。赤血球恒数の変化からは, C.E.R.A.群で鉄需要性がより亢進する可能性があり, 適切な鉄剤投与でC.E.R.A.投与量の低減が期待できる可能性が示唆された。

保存期腎性貧血に対する epoetin- β -pegol の有効性の検討

公立松任石川中央病院 腎高血圧内科¹⁾,
公立松任石川中央病院 血液浄化センター²⁾
○高澤和也¹⁾, 高枝知香子¹⁾, 村本真理子²⁾

【緒言】 保存期腎性貧血の治療法として, epoetin- β のみならず4週に1回の投与で貧血改善が期待できる epoetin- β -pegol も2011年から使用できるようになった。この4週に1度の投与は, 外来診察には適していると思われるため, その有効性を検討する。

【目的】 保存期腎性貧血に対して epoetin- β -pegol は epoetin- β より有効であるか否かを検討する。

【方法】 当院で透析に導入し, かつ当院ないし病診連携で6か月以上 ESA を使用した症例を対象とした。2010年・2011年に導入した35例中の epoetin- β を用いた11例(EPO群)をヒストリカルコントロールとして, 2012年および2013年の36例中 epoetin- β -pegol を投与した12例(C.E.R.A.群)について, 透析導入時のHbを検討した。加えて, 同時期のBUN・Cr・P・Ca・pH等の背景因子も検討した。

【結果】 EPO群は女性3例, 男性8例, 平均年齢 67.7 ± 11.5 歳で, 原疾患は慢性腎炎9例・ADPKD1例・腎硬化症1例であり, C.E.R.A.群は女性3例, 男性9例, 平均年齢 63.8 ± 10.5 歳で, 原疾患は慢性腎炎4例・腎硬化症2例・糖尿病性腎症6例とC.E.R.A.群で糖尿病が多かった。EPO群の epoetin- β 投与量は平均 14181 ± 4854 IU/4週であり, C.E.R.A.群の epoetin- β -pegol は $98 \pm 36 \mu\text{g}/4$ 週で投与されていた。導入時のHbはEPO群が 8.9 ± 1.2 g/dl, C.E.R.A.群では 10.4 ± 1.1 g/dl と有意にC.E.R.A.群で高かった($p < 0.01$)。透析導入時のBUN・Cr・P・Ca・pHに関して両群間で差異は認められなかった。

【結論】 保存期腎性貧血における epoetin- β -pegol の使用は有効であり, 本剤の投与により透析導入時の貧血は改善される可能性が示唆される。

保存期CKD患者におけるエポエチン ベータ ペゴル使用後 一年間の検討

医療法人永仁会 永仁会病院 腎センター
○松永智仁

【目的】 2011年9月より2014年7月までにエポエチン ベータ ペゴル(C.E.R.A.)を開始した保存期CKD患者の、一年間の経過をまとめた。

【方法】 腎性貧血を伴う保存期CKD患者23名(EPOからC.E.R.A.への切り替え17名,新規開始6名,平均年齢74.8歳,男性13名,女性10名,糖尿病6名)において各種検査値(Hb, eGFR, MCV, TSAT, sFtn)につき, C.E.R.A.切り替え(開始)前3ヵ月間(pre), 切り替え(開始)後3ヵ月間ずつ(post1~4)の平均値を最大1年後まで算出した。sFtnは, 切り替え(開始)前後3ヵ月間ずつで測定した1~2回の平均値を用いた。

【結果】 切り替え症例では, preと1年後(post4)でのHbは 10.7 ± 0.8 , 11.2 ± 0.6 g/dlと有意に上昇を認め($p < 0.05$), eGFR, MCV, TSAT, sFtnは有意差を認めなかった。C.E.R.A.の使用量とESA抵抗性指数は有意に低下した。新規開始症例ではpreとpost4でのHbは 9.46 ± 0.4 , 10.5 ± 0.3 g/dl, eGFRは 19.6 ± 8.3 , 17.0 ± 8.6 ml/min/ 1.73m^2 と有意差($p < 0.05$)を認めたが, MCV, TSAT, sFtn, C.E.R.A.の使用量, ESA抵抗性指数には有意差を認めなかった。

【考察】 一年の経過でHbは改善を認め, 切り替え症例ではC.E.R.A.の使用量は減量できた。鉄代謝は切り替え症例, 新規開始症例ともに一年間を通して安定しており, 鉄剤投与は必要なかった。また一年以上の使用の後透析導入となった3症例において, 導入時にHb値は低下することなく10g/dl台を維持したままで導入することができた。

【結論】 C.E.R.A.使用症例において, 一年の経過中安定した鉄代謝のもと良好な腎性貧血の管理が行えた。

維持透析患者におけるTSAT低値, フェリチン低値は 独立にMCHC低値と関連する

兵庫県立西宮病院内科¹⁾, 大阪大学大学院医学系研究科 腎疾患統合医療学²⁾,
ペンシルバニア大学臨床疫学・生物統計学センター³⁾,
大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学⁴⁾, 小尾クリニック⁵⁾
○米本 佐代子¹⁾, 濱野 高行²⁾, 藤井 直彦³⁾, 小尾 佳嗣⁴⁾,
小尾 靖江⁵⁾, 柴木 宏実⁴⁾, 猪阪 善隆⁴⁾

【背景・目的】 欧米では機能性鉄欠乏性貧血の指標としてHRBC(hypochromic red blood cells)が用いられているが, 本邦では日常的に測定できない。そのため, 我々は赤血球単位体積あたりに含まれる血色素量を表すMCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration)を用いて担体としての赤血球の質を推し量ることができないかと考え, 透析患者で使用されている鉄代謝マーカーとMCHCの関連を検討した。

【対象・方法】 2施設の外来通院中の安定透析患者131名を対象とした横断研究。トランスフェリン飽和度(TSAT)20%及びフェリチン100ng/mLをカットオフとして4群に分け, MCHCを従属変数とする重回帰分析を行った。さらにTSATとフェリチンはMCHCと非線形の関係にある可能性があるため, restricted cubic splineモデルも用いた。

【結果】 MCV, MCH, MCHCのうち, 基準値範囲以下の患者割合が一番多いのはMCHCであった(MCV; 1.5%, MCH; 6.8%, MCHC; 36.6%)。TSAT \leq 20かつフェリチン \leq 100(tf群), TSAT \leq 20かつフェリチン $>$ 100(tF群), TSAT $>$ 20かつフェリチン \leq 100(Tf群), TSAT $>$ 20かつフェリチン $>$ 100(TF群)の患者数の割合は, 各々23.7, 8.4, 35.9, 32.0%であった。重回帰分析では, tf群を基準として, tF群, Tf群, TF群のcoefficientは各々0.52, 0.61, 0.93(95% CI: -0.05-1.10, 0.10-1.10, 0.42-1.44)であり, 順にMCHCは高くなる傾向にあった(p for trend $<$ 0.03)。TSATとMCHCの関連は非線形であり(p for linearity $<$ 0.001), TSAT 30%まではMCHCは上昇するも30%以上ではやや低下する傾向を認めた。一方, フェリチンとの関連は単調増加な線形の関連であった。

【結論】 MCHCを用いた検討ではtf群のみならず, tF群, Tf群でも機能的鉄欠乏状態にあることが示唆された。

鉄利用障害を伴う透析(HD)患者は脳・心血管系合併症や死亡のハイリスク群である

TRAP study group

○倉賀野隆裕, 松村治, 松田昭彦, 原大雅, 村田敏晃,
北村 健一郎, 藤元 昭一, 常喜信彦, 長谷 弘記, 深津 敦司,
井上 徹, 板倉行宏, 中西健

【緒言】 欧米では機能性鉄欠乏の診断により, 多くのHD患者が一定以上の貯蔵鉄量があるにも関わらず鉄剤の投与を受けている。また近年, 心不全の進行に伴い鉄利用障害(TSATの低下)が進行すると報告されている。今回TSAT値及びフェリチン値の変動パターンとイベントとの関連を調査した。

【方法】 試験スタイル: 3年間の前向き観察研究。対象患者: 貧血治療を受けている1095名のHD患者。評価項目: 3ヶ月毎に血液生化学検査でHb, フェリチン, 血清鉄, TIBC, アルブミン, 高感度CRP, int-PTH, クレアチニン, 尿素窒素, β 2MGを測定し, 鉄剤・ESA使用量も調査した。対象患者をフェリチン・TSAT値の変動パターンにて分類し, 各患者群におけるイベントや死亡へのリスクを時間依存性比例ハザードモデルにて比較した。

【結果】 TSAT値とイベント: 常にTSATが20%未満で推移した症例と比較すると, 目標TSAT(20-30%)範囲内で推移した症例は, 脳・心血管系合併症(CCVd)のリスクが有意(HR: 0.25)に低く, 常に目標より高値(30%以上)で推移した症例(HR: 0.12)や目標上限を低振幅で推移した症例は, 死亡へのリスクが有意(HR: 0.21)に低値であった。

TSAT・フェリチン値とイベント: フェリチン100ng/mL未満かつTSAT 20%以上で推移した症例と比較すると, フェリチン値が100ng/mL以上かつTSAT 20%未満(HR: 4.45)・20%以上(HR: 2.98)の患者群はともにCCVDへのリスクが有意に高く, フェリチン100ng/mL以上かつTSAT 20%未満の症例は, 死亡へのリスクが有意(HR: 5.8)に高値であった。

【結論】 低TSAT値を呈する症例群はCCVDや死亡へのリスクが高値であった。しかしフェリチン値が100ng/mL未満であれば, TSAT値の高低に関わらず, CCVDや死亡のリスクは上昇せず, 高フェリチン値かつ低TSAT値を呈する, つまり鉄利用障害を伴うHD症例群はCCVDや死亡へのリスクが有意に高値であった。

透析患者における血清フェリチンと生命予後の関連性

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科¹⁾,

日本透析医学会統計調査委員会²⁾

○丸山之雄¹⁾, 横山啓太郎¹⁾, 横尾隆¹⁾, 重松隆²⁾, 井関邦敏²⁾,
椿原美治²⁾

【緒言】 慢性腎臓病(CKD)における貧血管理で、血清フェリチンは重要な指標であるが、その管理目標値は地域やガイドラインによって異なる。我が国の透析患者は、欧米に比較して、ヘモグロビン値は低く、ESA使用量も少ないが、血清フェリチンやCRPが低く、生命予後が極めて良好であるという特徴を有する。

【目的】 血清フェリチンが低く、生命予後の良好である我が国の透析患者における、血清フェリチンの生命予後に与える影響を検討することを目的として、日本透析医学会の統計調査を用いた後ろ向き研究を行った。

【方法】 2007年末の統計調査から抽出した、鉄代謝のデータを有する191902例(65±13歳, 男性 61.1%, 透析期間中央値 62 ヶ月)を対象とした。162818例(84.8%)が週3回の血液透析(以下HD群)を、3734例(1.9%)が腹膜透析(以下PD群)を行っていた。2008年末の統計調査を用いて1年後のアウトカム(全死亡, 心血管系疾患による死亡, 感染症による死亡)を検討した。

【結果】 1年間での全死亡, 心血管系疾患による死亡, 感染症による死亡はそれぞれ15284例(8.0%), 6210例(3.2%), 2707例(1.4%)だった。HD群では血清フェリチンの上昇とともに死亡率は上昇し、ヘモグロビン値と鉄飽和度(TSAT)については、Jカーブ型を呈した。一方、PD群では、一定の傾向を認めなかった。HD群を対象とした名義ロジスティック解析では、年齢, 性別, 透析期間, 原疾患, ヘモグロビン値やCRP値などの検査値で補正した後、血清フェリチンの上側四分位は下側四分位と比較して、全死亡は1.24倍(95%信頼区間1.13-1.36), 心血管疾患による死亡は1.10倍(0.96-1.26), 感染症による死亡は1.24倍(1.02-1.52)増加した。

【考察】 血液透析患者において、血清フェリチンは重要な生命予後規定因子であるとともに、感染症とも関連していた。貧血管理が血清フェリチンに与える影響の検討が必要と思われる。

血液透析症例における造血・鉄動態を 『鉄原子の動き』として理解します

弘愈会 ひまわりクリニック

○小林 弘忠, 松本 能永, 小林 洋子

【はじめに】 不易：赤血球は生まれ、網状赤血球、さらに成熟し、この過程で鉄原子を取り込み、ヘモグロビン鉄・赤血球となり、消滅すること、すなわちアポトーシスを繰り返します。流行：赤血球消滅により放出された鉄原子は、絶え間ない、迅速で精緻な鉄代謝機構により、トランスフェリン鉄として、再び骨髄へ向かい、その動態を、フェリチンに代表される鉄貯蔵能が、緩衝補完してます。以上の鉄原子の動きを、『造血・鉄動態の不易流行』としました。そこに、恒常的なエリスロポイエチンの不足や欠乏、透析による鉄の喪失が、加わることが、血液透析患者貧血の本態と、理解しています。

【対象と方法】 この概念に立脚し、治療法は、①Hb 10g/dlを維持するように、各種のESAを投与する。②失血相当分のみの、鉄補充(経口法、経静脈法)を行う、の2点だけです。2012年1月より、2013年12月間の、当院維持透析患者40症例(男34例、女6例)を対象に、造血・鉄動態を検討しました。

【結果】 中央値で示します。週当たりEPO投与量は3000IU、週当たりDAは30 μ g、月当たりC.E.R.A.は200 μ gでした。Hb値は10.1g/dl、RBCは331万、MCVは97fL、Fe 62 μ g/dl、TSAT 25.4%、フェリチン値55.3ng/mlでした。

【結語】 正球性の造血が実現し、フェリチン値やTSATの、目標値は設定していませんが、結果として、前田らによる理想的鉄利用がなされていきました。生体が有する、恒常性の維持、絶え間ない代謝機構、すなわち『鉄原子の動き』『不易流行』を、基本に治療すべきことを、学びました。

血液透析患者の腎性貧血に対する ESA間の鉄代謝について

苫小牧日翔病院 透析センター¹⁾, 金沢医科大学総合医学研究所²⁾

○坂本和也¹⁾, 阿部正道¹⁾, 熊谷文昭¹⁾, 櫛田隆久¹⁾, 松久忠史¹⁾,
友杉直久²⁾

【目的】 血液透析患者の腎性貧血に対して、長期型ESAへの変更後に鉄代謝が改善されるとの報告が、最近散見される。C.E.R.A.はESA低反応例にも有効との報告があるが、C.E.R.A.から他のESAに変更して鉄代謝を検討した報告はない。我々はC.E.R.A.からDAへの変更において、製剤間に鉄代謝の違いがあるのではないかと考えて臨床的に検討した。

【対象】 当院に通院中の腎性貧血を有する血液透析患者で、3ヶ月間以上Hbが10～12g/dLと安定しているC.E.R.A.月1回投与群14例(A群)、または月2回投与群6例(B群)の計20例に対して、4週換算比1:0.8としてC.E.R.A.からDA週1回投与にESAを変更した。C.E.R.A.投与中の4週間およびDA変更後の4週間において、Hb, hepcidin-25, Fe, TSAT, フェリチンを測定した。なお、試験期間中に鉄剤の投与は行わなかった。

【結果】 平均年齢, 男女比, 平均透析期間, 原疾患は, A群がそれぞれ60.0±12.4歳, 13:1, 6.6±7.2年, DM:CGN:その他=9:2:3, B群がそれぞれ69.3±8.4歳, 3:3, 7.3±3.9年, DM:CGN:その他=3:2:1であった。Hbは-28日, 0日(DA変更時), +28日で, A群がそれぞれ10.7±0.6, 10.5±0.3, 10.6±0.5g/dL, B群がそれぞれ10.6±0.4, 10.5±0.7, 10.4±0.7g/dLと変わりがなかったが, DAの投与量は変更直後より若干増加した。hepcidin-25はA, B両群で両ESAとも投与直後から有意に低下した。また, FeとTSAT, フェリチンはC.E.R.A.投与1週後で有意に低下した。

【考察】 hepcidin-25の変動性から考えると両ESA間に鉄代謝の違いは認められなかった。C.E.R.A.月2回投与とDA週1回投与はほぼ同等の変動を認め, 有効な鉄代謝にはESAの特性に応じた適切な投与間隔が重要と思われた。

Epoetin Beta Pegol (C.E.R.A.) 投与時の鉄補充法の検討

甲南病院血液浄化・腎センター¹⁾, 甲南病院内科²⁾

○池田祥子¹⁾, 藤森 明¹⁾, 岡田志緒子¹⁾, 坂井 誠²⁾, 溝渕憲子²⁾

【緒言】 我々はC.E.R.A.の月1回投与と月2回投与における臨床効果を,1年間のクロスオーバー試験で比較検討し,昨年の本研究会で発表した。C.E.R.A.を長期投与していく時には適切な鉄の補充が必要ではあるが,C.E.R.A.の投与により,網赤血球数(Ret)やフェリチン(Fer)などが周期的に変動する。このことから,C.E.R.A.投与時には,C.E.R.A.投与と鉄剤投与の至適なタイミングがあるかもしれないと考えた。

【方法】 C.E.R.A.月2回投与中の血液透析患者19名を対象とし,C.E.R.A.と含糖酸化鉄40mgを同時に投与するA群と,C.E.R.A.投与1週後に含糖酸化鉄40mgを投与するB群に分け,ヘモグロビン(Hb),Ret,Fer,網赤血球ヘモグロビン含量(CHr),トランスフェリン飽和度(TSAT)の変化を観察した。A群,B群の平均年齢はそれぞれ,71.7,71.3(歳);透析歴は13.7,8.3(年);Hbは10.9,10.7(g/dL);Ferは40.0,26.4(ng/mL);C.E.R.A.投与量は115,111(μ g/月)であった。

【結果】 4週間の観察でHbは,B群でのみ2-4週で0週に比べ有意に上昇した。Retの変動は両群間に差は認めず,0週と比べて1-4週では有意に増加していた。FerはA群では有意な変動を認めなかったが,B群では0週に比べ1週で有意な低下,2,4週で有意な上昇を認めた。B群のFerは1,3週でA群より有意に低値であった。CHrは両群ともに1-3週で0週に比べ有意に低値であった。TSATは両群とも2,4週で低下するW型の変動を示した。

【考察】 Hbの変化に差が認められたが,この結果は,有意差はないもののB群の方がより鉄欠乏の状態であったことに起因すると考えられた。Retの変動に差がないことから,鉄剤投与のタイミングが異なっても臨床効果には有意な差はないものと考えられた。

血液透析患者における内服鉄剤の効果のESAによる差異

甲南病院血液浄化・腎センター¹⁾, 甲南病院内科²⁾,

甲南加古川病院血液浄化センター³⁾, 甲南加古川病院内科⁴⁾

○藤森 明¹⁾, 守上祐樹¹⁾, 久米井真衣¹⁾, 岡田志緒子¹⁾, 池田祥子¹⁾,
溝渕憲子²⁾, 坂井 誠²⁾, 中尾一清³⁾, 横山聡子³⁾, 吉原良祐⁴⁾

【緒言】 日本透析医学会のガイドラインでは血液透析患者における鉄補充方法として静脈内投与が推奨されているが、経口投与の方が安全性は高く、その有用性を示す報告もある。また、長時間作用型ESAには鉄代謝を改善する可能性があるとの報告もある。今回我々はepoetin beta(EPO), darbepoetin alfa(DA), epoetin beta pegol(C.E.R.A.)を使用している血液透析患者に内服鉄剤を投与し、鉄代謝や貧血に与える効果を比較検討した。

【方法と対象】 安定維持血液透析患者で、ヘモグロビン(Hb) < 12 g/dLかつフェリチン(Fer) < 70 ng/mLの症例53名を対象にクエン酸第一鉄50mgの投与を開始した。Hb, Fer, トランスフェリン飽和度(TSAT), 網状赤血球ヘモグロビン含量(CHR) の変化を観察した。Hbが12g/dL以上になった場合はESAを減量, Ferが70ng/mL以上になった場合は鉄剤を中止した。

【結果】 消化器症状のため脱落した1例以外は鉄剤の服用に問題は生じなかった。Hbは3群とも有意な上昇を認めたが、その後ESAの減量などにより開始時と同レベルに戻った。3群のうち、C.E.R.A.群で最も早くHbの上昇が認められた。CHR, TSATの上昇はDA群で最も顕著に認められたが、Ferの上昇はC.E.R.A.群で最も顕著であった。EPO群では有意なEPO投与量減量が認められなかったが、DA群, C.E.R.A.群では投与量が有意に減少した。鉄剤投与の中止はC.E.R.A.群で最も高頻度に見られた。

【考察】 内服鉄剤は有効かつ安全に使用することができた。ESAの種類によって鉄の吸収率が異なり、効果に違いがある可能性が示された。

平均貯蔵鉄量と理想的鉄状態(第2報)

医療法人社団前田記念会・前田記念腎研究所
○小川千恵, 神田文義, 岸江仁美, 前田貞亮

【背景】 昨年, 我々は本研究会で, 血液透析患者においてエポエチンを中心とした2007年と, 鉄剤投与を極力抑え, 長時間作用型エリスロポエチン製剤を導入した2013年のヘモグロビン(Hb)値と血液鉄状態諸数値との関連を, 鉄状態私案5群分類を用いて検討した。

今回は2007, 2013年のHb値と血液鉄状態諸数値との関連を, 我々が鉄利用効率の指標と考えているFe/s-Ftの観点から検討した。

【方法】 2007年7月, 2013年4月に当クリニックで維持透析を受けていた242, 221例の維持透析患者にて, Hb濃度と血液鉄状態諸数値, 血清ヘプシジン(Hep25)を測定した。各Fe/s-Ft(mg/dL per ng/mL)を用いて0.5未満(G1), 0.5以上1.0未満(G2), 1.0以上2.0未満(G3), 2.0以上3.0未満(G4), 3.0以上(G5)の5群に分類し, Hb, 血液鉄状態諸数値, Hep25を検討した。また, Fe/s-FtとHep25の相関も調べた。

【結果】 2007年の検討では, G1-5の症例数はそれぞれ69, 43, 44, 45, 41例で, HbはFe/s-Ft 1.0未満で10.0g/dL以下と有意に低く, 3.0以上で10.8g/dLと最も高値を示した。そして, 2013年の検討では, G1-5の症例数はそれぞれ14, 42, 65, 37, 63例で, Fe/s-Ftの低い群が減少し, 高い群の増加が見られた。一方, HbはFe/s-Ft 1.0未満と以上の有意差はなくなっていたが, やはり3.0以上で10.9g/dLと最も高値を示した。

Fe/s-FtとHep25は両年共に負の相関を示した。

【結語】 Fe/s-Ftが低い群においてHbは低く, 1.0以上を目標に鉄状態をコントロールするのが良いと思われた。また, 長時間作用型エリスロポエチン製剤は鉄利用効率を改善する可能性が示唆された。

