

開催場所：帝国ホテル 本館2F「孔雀の間」

開催日：2015年 8月1日(土) 17:00～19:15

講演2

どの指標をみて、 どの治療法を選択するべきか

座長

厚木市立病院 院長

山本 裕康 先生

演者

神戸大学大学院医学研究科

腎臓内科 教授

西 慎一 先生

■ どのような指標を用いるか

腎性貧血改善の目標値の指標として、従来はヘマトクリット(Ht)値が用いられたが、Ht値の算出のもとになる平均赤血球容積(MCV)は採血後の時間経過とともにさまざまな影響によって変化し、それに伴ってHt値も変動する。そのため、現在では比較的安定しているヘモグロビン(Hb)濃度が用いられている。

鉄評価の指標には血清フェリチン値やトランスフェリン飽和度(TSAT)、網赤血球ヘモグロビン含量(CHr)、網赤血球ヘモグロビン(RET-He)などがあるが、2015年改定予定の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(案)(以降、腎性貧血治療ガイドライン2015年版(案))は、臨床現場で繁用されている血清フェリチン値およびTSATを用いることを推奨している。

網赤血球数は腎性貧血などで低下～正常を示し、溶血性貧血などで上昇するため、網赤血球数の増減は腎性貧血の鑑別診断やESA低反応性の評価に有用である。腎性貧血治療ガイドライン2015年版(案)では、網赤血球数を一つの指標とした腎性貧血鑑別診断のフロー

チャートを掲載している(図1)。

なお、ESA低反応性の指標として、ESA抵抗性(ESAI: ESA投与量/体重×Hb濃度)が繁用されているが、ESAIと生命予後との関連を検討した前方視的試験が行われていないため、現在のところESA低反応性を明確な数値をもって定義することは困難である。

■ ESA反応性の評価において 血清フェリチン値とTSAT値をいかに用いるか

血清フェリチン値およびTSATは、鉄指標として考えられてきたが、ESA抵抗性の指標でもあることが分かつてきた。実際に、ESAI値を血清フェリチン値およびTSAT値別にみると、TSAT値が低いほどESAIが高い(図2)¹⁾。日本透析医学会のデータを用いて透析患者の鉄欠乏状態を検討した成績において、TSAT値と血清フェリチン値の分布パターンは異なり、血清フェリチン値はむしろCRP値の分布に近いパターンを示している(図3)²⁾。また、本検討において、血清フェリチン値が50ng/mL程度以下の症例ではHb濃度が極度に低く、またTSAT値20%未満群では血清フェリチン値が上昇してもHb濃度の上昇は認められないのに対して、血清

図1 腎性貧血の鑑別診断

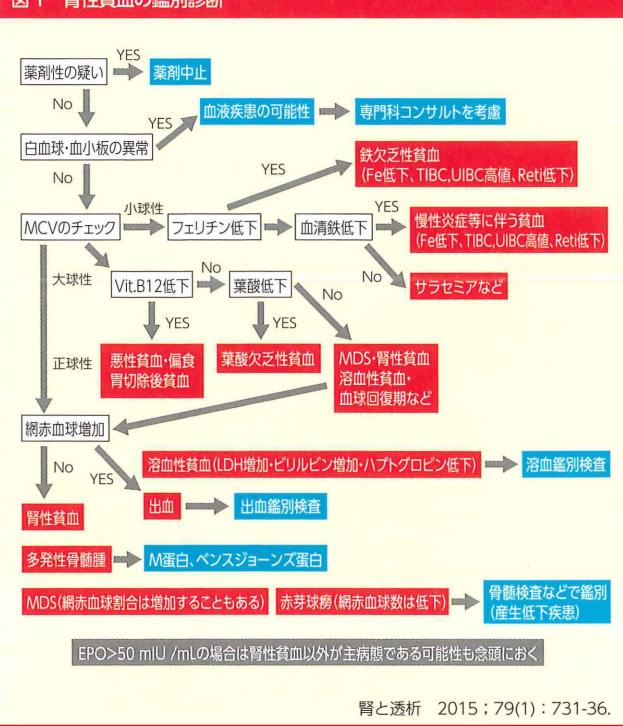
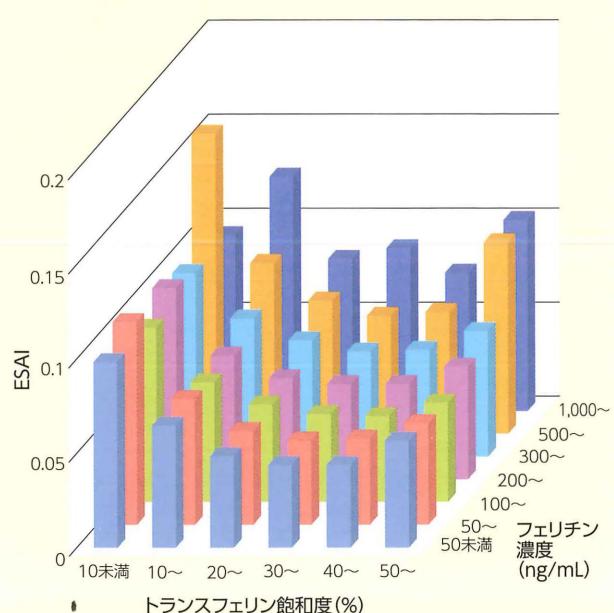


図2 ダルベポエチン投与患者におけるフェリチン、トランスフェリン飽和度別ESAI(平均値)



フェリチン値100ng/mL未満群ではTSAT値が上昇してもHb濃度は低下しないものの、血清フェリチン値100ng/mL以上群ではTSAT値が極度に上昇すると、Hb濃度は低下するとの成績が得られている(図4)²⁾。

これらのことから、鉄欠乏およびESA低反応性における血清フェリチン値とTSAT値の関係は、次のようにまとめることができる。すなわち、**血清フェリチン値100ng/mL未満かつTSAT値20%未満の場合には鉄欠乏状態、血清フェリチン値50ng/mL以上かつTSAT値20%未満の場合にはESA低反応性と考えられ、また血清フェリチン値、TSAT値がともに著しく高値の場合にもESA低反応性と考えられる。ただし、血清フェリチン値50~100ng/mLかつTSAT値20%未満の場合、鉄欠乏とESA低反応性の両者が考えられる。**

■ 腎性貧血をいかに管理するか

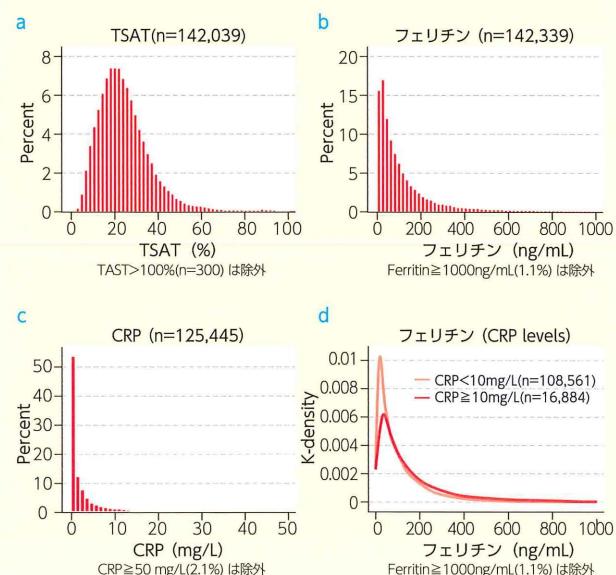
目標Hb濃度に到達しない症例への対応として、ESAおよび鉄剤を未使用の場合、鉄欠乏であれば鉄剤を優先して使用し、鉄欠乏がなければESAを優先して使用する。ESAをすでに使用している場合、鉄欠乏(血清フェリ

チン値100ng/mL未満かつTSAT値20%未満)があれば、鉄剤投与を優先する。なお、使用するESAは長時間作用型製剤が望ましい。

ESA低反応性の症例に対してESAの大量使用は避けるべきである。また、血清フェリチン値、TSAT値とも著明高値の症例には鉄剤を使用すべきではないだろう。ESA低反応性を示す症例の中には、少数であるが、血清フェリチン値100ng/mL未満かつTSAT値20%以上の症例もあり、このような症例では少量の鉄剤を使用してもよいと考えられる。しかし、血清フェリチン値100ng/mL以上かつTSAT値20%未満の症例に対して少量の鉄剤を用いてよいか、腎性貧血治療ガイドライン2015年版(案)作成にあたりワーキンググループ内で意見が分かれた。

わが国の透析患者において、血清フェリチン値100ng/mL以上かつTSAT値20%未満を満たす患者は決して少なくない。また、鉄含有リン吸着剤が最近使用可能となり、患者によっては血清フェリチン値の上昇が想定される。そのため、死亡率低減のためにリン吸着が重要か、血清フェリチン値上昇抑制が重要かといった新たな課題も浮上してきた。

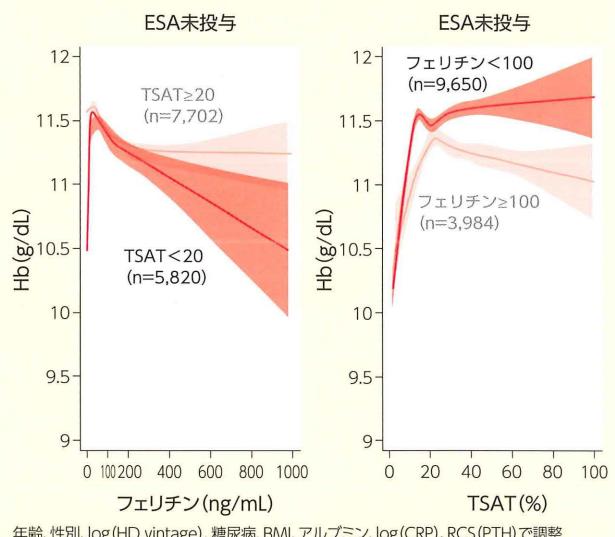
図3 わが国の透析患者におけるTSAT値、フェリチン値、CRP値の分布



対象・方法:
2012年末時点におけるわが国の透析患者142,339例のTSAT値、フェリチン値、CRP値の分布を検討した。

Hamano T, et al. : Kidney International Supplements 2015 ; 5:23-32.

図4 わが国の透析患者におけるヘモグロビン値とフェリチン値、TSAT値との関係



年齢、性別、log(HD vintage)、糖尿病、BMI、アルブミン、log(CRP)、RCS(PTH)で調整

対象・方法:
2012年末時点におけるわが国の透析患者142,339例のうちESA非使用例(11.9%)におけるヘモグロビン値とフェリチン値およびTSAT値との関係を、年齢、性別、透析期間、糖尿病の有無、BMIなどを調整して検討した。

Hamano T, et al. : Kidney International Supplements 2015 ; 5:23-32.より改変

わが国の血液透析患者を対象とした検討において、ESA投与により血清フェリチン値が低値から高値に上昇した群は、血清フェリチン値が低値のまま推移した群に比べて、死亡リスクが有意に高いことが報告されていることから(表1)³⁾、血清フェリチン値の上限値が問題となる。わが国のESA使用患者の血清フェリチン値およびTSAT値の分布に比較的近い環境における血清フェリチン値の上限値を示唆する文献を検索したところ、保存期の患者を対象とした観察研究であるが、血清フェリチン値が250ng/mL前後を超えると、死亡リスクが上昇するとの成績を見いたしました⁴⁾。また、海外での報告ではあるが、透析患者を対象に鉄補充による感染症リスクを検討した観察研究において、鉄補充群(血清フェリチン値298±310ng/mL)は非補充群(血清フェリチン値130±160ng/mL)に比べて感染症のリスクが2.5倍高いことが示されている(表2)⁵⁾。

これらの結果より、血清フェリチン値の上限は300ng/mLとすることが妥当と考えられ、腎性貧血治療ガイドライン2015年版(案)では、「静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら、13回投与を区切りとし、フェリチン値が300ng/mL以上にならないよう

投与する」とのステートメントを記載する予定である。

なお、腎性貧血治療ガイドライン2015年(案)は、十分なESA投与下で目標Hb濃度が維持できない症例において、血清フェリチン値が100ng/mL未満かつTSAT値が20%未満の場合には鉄補充療法を推奨するとともに、鉄利用率を低下させる病態が認められる場合および血清フェリチン値が100ng/mL未満またはTSAT値が20%未満の場合には鉄補充療法を提案する、とのステートメントを記載しているが、先日開催された第60回日本透析医学会学術集会総会のシンポジウムにおける意見を踏まえて、この後段部分は準ステートメントとして扱い、解説することを現在、検討中である。

文献

- 1) 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012年12月31日現在(日本透析医学会統計資料) (<http://docs.jsd.or.jp/overview/pdf2013/p057.pdf>)
- 2) Hamano T, et al.:Kidney International Supplements 2015;5:23-32.
- 3) Kuragano T, et al.:Kidney Int 2014;86(4):845-854.
- 4) Kovesdy CP, et al.:Clin J Am Soc Nephrol 2009;4(2):435-41.
- 5) Teehan GS, et al.:Hemodial Int 2004;8(3):226-32.

表1 ESA投与によるフェリチン値変動の影響

事象	フェリチン値変動	ハザード比(95%CL)	P値
脳心血管病	Low	1	
	L-H	1.53 (0.58-4.02)	0.389
	High	2.22 (1.07-4.63)	0.033
	H-L	2.16 (0.9-5.23)	0.086
感染症	HA	1.77 (0.74-4.27)	0.201
	L-H	1.38 (0.94-2.01)	0.096
	High	1.76 (1.29-2.4)	<0.001
	H-L	1.57 (1.09-2.28)	0.016
入院	HA	1.2 (0.84-1.72)	0.31
	L-H	1.59 (1.10-2.28)	0.013
	High	0.85 (0.57-1.25)	0.403
	H-L	1.08 (0.71-1.65)	0.711
死亡	HA	1.32 (0.91-1.91)	0.141
	L-H	6.18 (1.99-19.12)	0.002
	High	2.28 (0.70-7.47)	0.174
	H-L	3.15 (0.86-11.52)	0.083
全事象	HA	3.75 (1.15-12.28)	0.029
	L-H	1.43 (1.09-1.87)	0.01
	High	1.32 (1.02-1.71)	0.035
	H-L	1.35 (1.01-1.82)	0.043
	HA	1.38 (1.05-1.80)	0.02

0.01 0.1 1 10 100

対象・方法:

ESAを投与された透析患者1,086例のフェリチン値を3ヵ月毎に2年間測定し、ベースライン時のフェリチン値(125±147ng/mL)からフェリチンの基準値を100ng/mLとするとともに、対象をフェリチン値の変化から、①基準値以上で推移(High群)、②基準値以下で推移(Low群)、③基準値以下から基準値以上に変化(H-L群)、④基準値以上から基準値以下に変化(H-L群)、⑤12ヵ月間に基準値の3倍以上を経験したことがある(HA群)の5群に分けて、観察期間中に発生したイベントに対する各群のLow群と比較した相対リスクをCox比例ハザード法にて解析した。

Kuragano T, et al. : Kidney Int 2014 ; 86(4) : 845-854. より改変

表2 血液透析患者における鉄補充の影響(海外データ)

感染症を発症した血液透析患者の背景

指標	患者群			p 値
	全患者 (n=123)	鉄補充群 (n=23)	非補充群 (n=109)	
年齢(年)	60±16	62±15	60±16	.70
ヘマトクリット値(%)	33±4	33±4	33±4	.75
フェリチン値(ng/mL)	158±203	298±310	130±160	<.001
TSAT 値(%)	18±8	27±5	15±5	<.001
3ヵ月鉄静注量 (Mean±S.D.)	1,450±560	1,280±510	1,500±60	.17
菌血症	20	35	18	.06

血液透析患者の感染症発症に関する因子

変数	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%)	p 値	HR (95%)	p 値
鉄補充群 ^a	2.3 (1.0-5.3)	.05	2.5 (1.1-5.7)	.03
糖尿病群 ^b	2.6 (1.2-5.7)	.02	2.2 (1.0-4.9)	.05
静脈内カテーテル使用群 ^c	5.5 (2.4-12.5)	<.001	4.9 (2.1-11.3)	<.001

a : 非補充患者との比較

b : 非糖尿病患者との比較

c : 静脈内カテーテル未使用患者との比較

Teehan GS, et al. : Clin Infect Dis. 2004 Apr 15 ; 38(8) : 1090-1094. Epub 2004 Apr 1.