

## 腎性貧血治療の話題

鈴木正司

信楽園病院腎臓内科

key words : 貧血, 赤血球増殖因子, 目標ヘモグロビン, 赤芽球ろう

### 要 旨

いくつかの大規模臨床試験にもかかわらず貧血を正常レベルに補正すべきなのか,あるいは正常レベルでなくても良いとすれば,どのレベルまで改善すべきなのかについてのコンセンサスが必ずしも得られておらず,現在でもガイドラインの修正が重ねられている。

またEPOの後にも新たなタイプの赤血球増殖刺激因子(erythropoiesis-stimulating agent; ESA)として darbepoetin- $\alpha$  (DA),さらには continuous erythropoietin receptor activator (CERA)が登場し,従来までのEPOに比較して血中半減期が長いため,ESAの投与経過にも大きな変化が出現している。EPOの先発特許期間が満了し,いくつかの biosimilar EPOが登場してから,抗EPO抗体の発現による赤芽球ろう(pure red cell aplasia; PRCA)の発症が再び注目され始めている。またわが国の外来透析患者の場合と同様に,米国ではESAによる腎性貧血治療の費用の包括化が始まっている。

### はじめに

エリスロポエチン(erythropoietin; EPO)が薬剤として臨床の場に登場してすでに20年以上が経過し,その効果は単に貧血の改善のみならず,心機能,運動機能,認知機能などの日常動作能力(ADL)を改善させ,生活の質(QOL)の改善にまで影響することが明らかになってきた。しかしながら貧血を正常レベル

にまで補正すべきなのか,あるいは正常レベルでなくても良いとすればどこのレベルまで改善すべきなのか,についてのコンセンサスが必ずしも得られていない。

そのような中で,新たな赤血球増殖刺激因子(erythropoiesis-stimulating agent; ESA)として darbepoetin- $\alpha$  (DA),さらには continuous erythropoietin receptor activator (CERA)が登場した。それらは従来のEPOに比較して血中半減期が長いため,ESAの投与計画にも大きな変化をもたらしている。

EPOの先発特許期間が満了し,いくつかの biosimilar EPOが登場したが,皮肉にも抗EPO抗体の発現による赤芽球ろう(pure red cell aplasia; PRCA)の発症が再び注目され始めている。

さらには,米国でのESAによる腎性貧血治療のための費用の包括化政策について記す。

### 1 インパクトの強い三つの大規模臨床試験

腎性貧血の是正をめぐる種々の臨床試験の中で,エポックメイキングないくつかの大規模臨床試験を取り上げてみる。

Normal Hematcrit (NHCT)試験<sup>1)</sup>は,1998年に米国から報告されたものである。過去に心疾患の既往を有する透析患者に対し,貧血を部分的に是正する群(Ht:  $30 \pm 3\%$ )と正常レベル(Ht:  $42 \pm 3\%$ )にする群に分けて比較した臨床試験である。その結果は,正常Ht群で,死亡率,非致死的心筋梗塞,血管アクセスの血栓トラブルが有意に多くなる結果となった。こ

の結果は、本来は「心疾患既往がある場合に正常 Ht 値は好ましくない」と解釈すべきであったが、「透析患者では正常 Ht レベルを目標にすることは好ましくない」と受け取られた。

2006 年の CHOIR 試験<sup>2)</sup>では、保存期 CKD 患者で、EPO 投与により高 Hb 群 (目標: 13.5 g/dl) と通常 Hb 群 (目標: 11.3 g/dl) の 2 群に分けて比較した。最終的には四つの複合エンドポイント (死亡・心筋梗塞・心不全での入院・脳卒中) で比較され、高 Hb 群ではイベント発生が有意に多いが、残存腎機能の低下速度は両群間で差は無かった。

CREAT 試験<sup>3)</sup>は CHOIR 試験と同時に同一誌に掲載されたもので、やはり保存期 CKD 患者を対象とし、高 Hb (目標: 13.5~15.0 g/dl) と通常 Hb (目標: 10.5~11.5 g/dl) の 2 群間での比較試験であった。結果は、両群間で主要評価項目 (心血管イベントの 8 項目: 突然死・急性心筋梗塞・心不全・脳卒中・一過性脳虚血発作・狭心症・末梢血管障害・不整脈) の発症頻度には差が無かったが、高 Hb 群では透析への移行 (残存腎機能の低下) 率が高かった。しかし高 Hb 群では QOL の評価が良好であった。

CHOIR, CREAT 両試験の結果から、「保存期 CKD 患者での貧血是正では、Hb 13 g/dl を超えるべきではない」との結論になった。

## 2 多くの試験で高い Hb 群は不利

以上の大規模臨床試験の結果は、CKD 患者では保存期、透析期を問わず、貧血を正常レベルまで改善することは得策ではないことを示唆していた。

さらに上記の NHCT 試験, CHIOR 試験, CREAT 試験を含めた 2006 年までの主要な報告を集めてメタ解析をした結果<sup>4)</sup>でも、高い目標 Hb 値は不利であるとされた。つまり個々の Hb の絶対値ではなく、低い Hb 値に対して高い目標 Hb 値では、総死亡の相対危険率 (RR) は 1.17 倍、血圧コントロール不良は 1.27 倍、動静脈吻合部の血栓は 1.34 倍とリスクが増大した。他のメタ解析<sup>5)</sup>も高 Hb 群は低 Hb 群に対して、脳卒中の RR は 1.51 倍、高血圧悪化の RR は 1.67 倍、血管アクセス血栓症の RR は 1.33 倍であった。

## 3 高い Hb の絶対値が本当に有害か

高 Hb 値が不利であるとされた背景には、対照とし

た低 Hb 群との比較で評価されたことがあり、Hb の絶対値を意味するものではない。また高 Hb 群に組み入れられた患者全例が、目標とする Hb レベルに到達していたかどうかは問題にされていない。そこで NHCT 試験と CHOIR 試験で、実際に達成された Hb 値をそれぞれ 5 群に分けて再解析を行うと、両試験とも実は最も低かった Hb グループで重度のイベントの発症率が高いことがわかった<sup>6)</sup>。さらに NHCT 試験で投与された EPO の週・体重あたりの量で比較すると、高用量を投与された群ほど生存率が不良であることも、再解析で判明している<sup>7)</sup>。

高 Hb を達成しようとするれば必然的に EPO の投与量が増加することは十分に理解できることである。そのような場面で EPO に抵抗する潜在因子が存在すれば、EPO 投与量はさらに増加することになる。担癌患者では同じ Hb 値を維持するには、非担癌患者よりも ESA (EPO, DA) の投与量が多いことも示されている<sup>8)</sup>。

## 4 Berlin グループによる normal Hb の試み

Hampl らのグループ<sup>9)</sup>が、DM 患者 26%、冠疾患 39%、心臓弁疾患 16% を含む平均年齢 58 歳、平均透析歴 13 年の 330 名の血液透析患者群に対して、目標 Hb 値を男性では 14.5 g/dl、女性では 13.5 g/dl とした治療を  $6.3 \pm 2.3$  年間実施した。

ここでは厳格な血圧コントロール ( $\beta$  ブロッカー、ACEI, ARB の使用)、厳格なアシドーシス補正、十分な鉄補給 (経静脈的)、L カルニチン、 $B_6$ 、 $B_{12}$  の補給を条件とした。標準的患者的 EPO 投与量は初期には 9,000 単位/週であったが、最終的な維持量は 4,000 単位/週であった。

結果は、Hb 値は  $11.6 \pm 2.2$  g/dl から  $14 \pm 1.5$  g/dl に上昇し、平均の血圧は 167/87 mmHg から 132/81 mmHg に変化したが、総死亡は 29% で、心臓死 11%、非心臓死 18% であった。さらに左室心筋重量係数 (LVMI) は  $156.5$  g/m<sup>2</sup> から  $126.5$  g/m<sup>2</sup> に減少していた。

単純な比較は危険ではあるが、彼らの生存率は JSDT のそれよりも上回っている。そして高血圧・アシドーシスの管理、十分な鉄、L カルニチン、 $B_6$ 、 $B_{12}$  の補給が背景にあれば、Hb を正常化してもならん支障無く、同時に LVMI の正常化も可能であることを示唆し

ている。また正常 Hb 値を達成するのに、EPO の増量も必要ではなかった。彼らの試験を追試した報告が無いので、これ以上のコメントはできないが、興味のあるところである。

## 5 目標 Hb 値の変遷

NHCT, CHOIR, CREAT 試験以前、つまり 2006 年以前の多くの腎性貧血治療ガイドラインでは、JSDT を除けば大半が目標 Hb 値を 11~12 g/dl, あるいは 12 g/dl を超えない, 13 g/dl 以上とすべき根拠がないとしていた (表 1)<sup>10)</sup>。しかしながら CHOIR, CREAT 試験の発表の後, 2006 年末~2007 年初に米国食品医薬品庁 (FDA) は, 重篤で生命の危機に関わる心血管合併症が増加するとして, 目標 Hb 値は 13 g/dl を超えてはいけないとの警告を出した。

その警告を受けて, K/DOQI (米国), EBPG (欧州) のガイドラインは急遽修正されて, 目標 Hb 値は 10~12 g/dl と明記された (表 2)<sup>10)</sup>。その中にあっても, JSDT は 2008 年にガイドラインを更新し, 血液透析では変更なし (10~11 g/dl), 保存期・腹膜透析

では新たに 10~13 g/dl を設定した。

## 6 TREAT 試験が新たな問題を提起

2009 年の TREAT 試験<sup>11)</sup>は保存期の 2 型糖尿病 (DM) 腎症患者を対象にしたもので, ダルベポエチン (DA) 投与で Hb 値 13 g/dl を目標とする。プラセボ群では Hb 値が 9 g/dl を下回った場合のみ救済的に DA を投与 (rescue) するが, Hb 値が 9 g/dl を超えたら rescue は打ち切られる試験デザインであった。

その結果, 平均 Hb 値は DA 群では 12.5 g/dl (12.0~12.8 g/dl), プラセボ群では 10.6 g/dl (9.6~11.3 g/dl) に維持された。最終評価は, 死亡あるいは心・脳血管疾患 (CVD) 複合エンドポイントで行われ, DA 群でのみ致死性あるいは非致死性脳卒中が有意に多かった。さらに癌病歴のある患者だけで見ると, DA 群でのみ有意に癌死が多かった。しかもその他のエンドポイントでは差が無く, 末期腎不全に至る頻度でも差は無かった。

この試験は 2 型 DM 腎症患者の至適 Hb 値を決定することにはならないが, 「2 型 DM 腎症患者では,

表 1 2006 年までの腎性貧血ガイドライン

|        | 発表されたガイドライン    | Target Hb 値 | 備 考                                      |
|--------|----------------|-------------|--|
| 1999 年 | CSN (カナダ)      | 11~12 g/dl  |  |
| 2001 年 | K/DOQI (米国)    | 11~12 g/dl  | 12 g/dl を超えない                            |
| 2004 年 | JSDT (日本)      | 10~11 g/dl  | ただし HD 患者のみ<br>活動性のある若年者は 10~12 g/dl     |
| 2004 年 | EBPG (欧州)      | 11 g/dl 以上  | 14 g/dl を超えない<br>重症の CVD 合併例は 12 g/dl 以下 |
| 2005 年 | CARI (オーストラリア) | 11 g/dl 以上  | CVD 合併例は 12 g/dl 以下                      |
| 2006 年 | K/DOQI (米国)    | 11 g/dl 以上  | 常時 13 g/dl 以上とすべき根拠は不十分                  |

(文献 11 より)

表 2 2007 年以降の改定されたガイドライン

|                | 改定されたガイドライン            | Target Hb 値              | 備 考  |
|----------------|------------------------|--------------------------|--|
| 2006 年末        | CHOIR 試験, CREATE 試験の発表 |                          |  |
| 2006 年末~2007 年 | FDA Alert              |                          |  |
| 2007 年         | K/DOQI (米国)            | 11~12 g/dl               | 12 g/dl を超えない  |
| 2008 年         | JSDT (日本)              | 10~11 g/dl<br>10~13 g/dl | HD 患者<br>活動性のある若年者は 10~12 g/dl<br>ND, PD 患者<br>重症 CVD 合併例や医師の判断では 12 g/dl 以下 |
| 2009 年         | EBPG (欧州)              | 11~12 g/dl               |  |

(文献 11 より)

resucueを除いてESAによる積極的治療は必要ない」とも受け取れる。

## 7 ACORD 試験での高 Hb の影響

さらに1型、2型糖尿病性 (DM) 腎症を対象とした2009年のACORD試験<sup>12)</sup>では、CKDステージ1~3の患者を高Hb (13~15 g/dl)、低Hb (10.5~11.5 g/dl)の2群に分けてESA治療を行った。その結果、15カ月後でもLVMIでは両群間で差が無く、高・低Hb群とも開始時のLVMIが高い例では低下・改善が見られた。QOLは高Hb群でのみ良好だったが、残存腎機能の低下も両群間で差がなかった。この試験からは、DM腎症患者では高Hbが危険であるとは言えない。

## 8 TREAT 試験を背景にFDAがESA治療を保守化

DM腎症を対象とした上記二つの試験の中でも、TREAT試験の結果に対してFDAは強い反応を示した。つまり保存期CKD患者では、Hb<10 g/dlで輸血が必要な状態でのみESA投与を考慮すべきであり、透析患者ではHb<10 g/dlでESA投与を開始し、11 g/dlを超えたら減量・休薬すべきであるとした<sup>13)</sup>。米国における腎性貧血へのESA治療は、これまでとはまったく逆行し、まさに保守化したと言えよう。

FDAの提言を受けて米国では、すでに添付文書が改定されたが、K/DOQI, EBPG, さらにはK/DIGO (国際的)のガイドラインがどのように修正されるのかが注目を集めている。

## 9 ESA投与は脳卒中・癌のリスクを高めるか

TREAT試験<sup>11)</sup>のもう一つの側面は、非致死性の脳卒中のリスクを増やし、さらに癌の既往者での癌死を増やすとの結論である。このようにESA治療と脳卒中リスクや、担癌との関連についての解析がいくつかある。

たとえば、eGFR<60 ml/minでHb<12 g/dlの患者12,476例を解析したNational Veterans Affairsのデータでは、ESA治療例では脳卒中のodds ratioが1.30であり、中でも担癌例の場合のそれは1.85であるが、癌を持たない例では1.07である<sup>8)</sup>。そして担癌例でのESA初期投与量は、そうでない例の2.5~4倍と多い。このことは、担癌例での脳卒中の高いodds ratioの背

景には、高用量のESAが関連している可能性を示唆する。

さらに日本腎臓学会が行った緊急調査<sup>14)</sup>では、18歳以上でeGFR<30 ml/min (ステージ4~5)のCKD患者7,415例を6カ月観察した結果、ESA非投与例の脳卒中発症は1.0%であったが、6カ月未満のESA投与例では0.9%、6カ月間のESA投与例でも0.9%であった。さらに癌の発症あるいは増悪を見ると、ESA非投与例では2.4%であり、6カ月未満のESA投与例では3.4%、6カ月間ESA投与例では2.5%であった。わが国での保存期CKDでのESA投与量は最大でも週あたり6,000単位であり、その範囲内での投与に限定されるものではあるが、ESA投与は脳卒中、発癌 (あるいは既存の癌の増悪) を高めるとは言えない。

## 10 新タイプESAとbiosimilar EPOの登場

わが国ではすでにEPO- $\alpha$ のアミノ酸配列の一部を人為的に変え、糖鎖を増やした構造のDAが使用されていたが、さらにはPEG化したCERAが臨床の場に登場し、従来までの半減期に比してその長さを大幅に延長した<sup>15)</sup>。それに伴いESA投与計画は大きく変化しつつある。同時にEPO受容体を刺激する人工ポリペプチドが開発され、さらには低酸素で誘導されるEPO産生刺激因子 (hypoxia-inducible factor; HIF) の分解酵素を阻害してEPO産生を亢進させる薬物<sup>16)</sup>などの試みもある。

そのような中で従来のEPOの先行特許が終了し、新たに従来までのEPOと生物学的に同等なbiosimilar EPOが世界的に多数登場している。わが国では現時点ではepoetin- $\kappa$ の1種のみである<sup>17)</sup>。そして従来のEPO ( $\alpha$ 、 $\beta$ )でも散発的に抗体産生が知られていたが、新たに登場したDA、CERAでも稀ながら抗体産生例が報告されている。しかしこれらのbiosimilar EPOでは、高率に抗EPO抗体の発症が注目されている。最近のタイからの報告では、十数種類のbiosimilar EPOが認可されており、そのような中で23例が抗EPO抗体陽性となり、赤芽球ろう (PRCA)を発症している<sup>18)</sup>。このように低価格のbiosimilar EPOの出現は、開発途上国でのEPO治療の可能性を拡大させたが、同時に新たな問題を提起している。現時点でわが国のepoetin- $\kappa$ によるPRCA発症例は報告されていない。

## 11 米国における腎性貧血治療費用の包括化

わが国では腎性貧血の ESA 治療は、透析患者に関してのみ 2006 年 4 月から包括化されたが、医療費高騰に悩む米国でも 2011 年 1 月から同様な包括化が実施された<sup>13)</sup>。透析治療で使用される静注薬（抗凝固薬、ESA、ビタミン D 誘導体など）、関連する臨床検査項目も指定・包括化され、前述の「ESA 治療の保守化」も併せて、同国の腎性貧血治療の流れがどう変わるかが注目される場所である。

### おわりに

EPO が薬剤として臨床現場に登場してから 20 年以上が経過したが、CKD 患者における適切な Hb 目標値ですらコンセンサスが得られていない。その間に、新たなタイプの ESA 製剤が続々と登場している。新たな biosimilar EPO の中には抗体産生が生じやすい製剤も混在している。

CKD 患者の貧血治療における米国の ESA 治療戦略は、FDA 主導の形で大きく変貌しつつあり、今後の動向が注目される。

### 文 献

- 1) 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.
- 2) Singh AK, Szczech LA, Tang KA, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 355; 2085-2098, 2006.
- 3) Dureke 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.
- 4) Phrommintikul A, Haas SJ, Elisk M, et al. : Mortality and target haemoglobin concentrations in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin; a meta-analysis. *Lancet*, 369; 381-388, 2007.
- 5) Palmer SC, Vaneethan SD, Craig JC, et al. : Meta-analysis; Erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med*, 153; 23-33, 2010.
- 6) Foley RN : Do we know the correct hemoglobin target for anemic patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 678-684, 2006.
- 7) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- $\alpha$  dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*, 74; 791-798, 2008.
- 8) Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. : Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 80; 237-239, 2011.
- 9) Fishbane S : Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction; a new perspective. *Kidney Int*, 75; 358-365, 2009.
- 10) 鈴木正司 : 目標ヘモグロビン. *透析フロンティア*, 21; 2-7, 2011.
- 11) 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.
- 12) Ritz E, Laville M, Bilous EW, et al. : Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD; Primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study. *Am J Kidney Dis*, 49; 194-207, 2007.
- 13) 秋葉 隆 : 米国の ESA 製剤を取り巻く嵐. *臨床透析*, 27; 112-116, 2011.
- 14) Imai E, Yamamoto R, Suzuki H, et al. : Incidence of symptomatic stroke and cancer in chronic kidney disease patients treated with epoetins. *Clin Exp Nephrol*, 14; 445-452, 2010.
- 15) 鈴木正司 : C.E.R.A. 腎と透析, 71; 279-282, 2010.
- 16) Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. : Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 21; 2151-2156, 2010.
- 17) 小口健一 : Biosimilar 製剤 : 概念と実際. *腎と透析*, 71; 273-289, 2011.
- 18) Praditpornsilpa K, Tiranathanaquul K, Kupatawintu P, et al. : Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int*, 80; 88-92, 2011.