新しいESAをどの様に使い分けるか

椿原美治

平成24年7月14日/鹿児島県「鹿児島透析医会学術講演会」

はじめに

1990年，遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）製剤が透析患者に使用可能となり，透析医療が一変したと言っても過言ではない．

その後，欧米とともに我が国でも2004年にHD患者の腎性貧血治療に関するガイドラインが作成され，2008年には，PD患者，保存期CKD（ND）患者も含めた新ガイドラインに改変された．さらに，この間に，ダルベポエチンアルファ（ネスプ®）やエポエチンベータペゴル（ミルセラ®）などの長時間作用型赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が加わり，新しい腎性貧血治療の時代に入った．新ガイドラインでは，新製剤の登場前後に作製されたこともあり，これらの使い分けに関してまでは述べられていない．

我が国のガイドラインは“腎性貧血”を対象としているのに対し，欧米のガイドラインはCKD患者の“貧血”治療が対象であり，基本的に異なることを念頭に置くべきである．

本講演では，新ガイドラインを解説するとともに，ESAの使い分けに関して私見を述べた．

1　腎性貧血の定義

腎性貧血の定義は必ずしも簡単ではない．我が国のガイドラインでは，内因性EPOの相対的，あるいは絶対的欠乏が主因との立場から，いわゆる腎機能を表す糸球体濾過量（GFR）の低下を必要条件とせず，貧血にもかかわらず，血中EPO濃度が低値に止まる場合と定義した．すなわちEPO欠乏による内分泌疾患であるとの立場から，GFRより血中EPO濃度の測定を重視している．

すなわち，CKD患者で貧血を呈するにもかかわらず，血中EPO濃度が低値に止まる場合には，GFRが比較的高値でも腎性貧血と診断される．この定義により，多くの保存期CKD（ND）患者がESAの恩恵に浴することが可能となった．

2　目標Hb値

昨今のND患者を対象とした大規模ランダム化比較試験の結果を受け，欧米ではガイドラインやESAの添付文書が改訂されている．米国FDAはESAの添付文書の改訂を行い，鉄剤の使用を優先している．2012年に作成されたKDIGOガイドラインでも，鉄剤の使用をESAより優先し，フェリチン値≦500 ng/mL，およびTSAT≦30%では，まず鉄剤の投与を考慮し，不応なさいに初めてESAの使用を推奨している．HD患者ではHb値9〜10 g/dLでESAを開始し，11.5 g/dLを超えないことが推奨されている．さらにND患者においては，Hb値≧10.0 g/dlでは，ESA療法を開始しないことが望ましい，と記載されている．今後，わが国でも議論となることは必至である．

3　ESAの使い分け

従来のrHuEPO製剤に加え，ネスプやミルセラの使用が可能となった．それぞれの血中半減期の比較では，ネスプがrHuEPO製剤の約3倍であり，HD患者

大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄附講座

では1〜2週毎の投与が可能となり，ミルセラの半減期は約15倍であり，4週毎の投与が可能となった．特にミルセラは来院間隔の長いND患者にとってはきわめて大きな福音となっている．HD患者では通常2週毎にHb値を測定し，ESA使用量の変更などを考慮できるため，両者ともに有効である．

ミルセラは半減期がきわめて長い反面，貧血改善効果の発現が遅れる．このため，輸血を要する寸前にあるような高度の貧血患者には適さないが，従来のESAで安定したHb値を維持することが可能な患者では，月1回の投与で継続可能であることは魅力である．

したがって，HD導入初期の貧血の高度な患者では，Hb値のovershootを避けるためにも，頻回のrHuEPO製剤から開始し，ネスプ，さらにはミルセラに変更するのが妥当である．変更するさいの換算係数に関する報告も様々であるが，4週当たりでは，rHuEPO：ネスプ＝200：1，ネスプ：ミルセラ＝1.2：1として切り替えるのが妥当と考える．添付文書には，ミルセラへの切り替えは，1回100 μgまたは150 μgを4週に1回静脈内投与すると記載されているが，わが国の現状では，2週毎にHb値を測定している施設が大半である事から，1回50 μgを2週に1回静脈内投与から開始し，4週毎に切り替えるのが現実的であろう．

4　今後のESA療法

ネスプやミルセラの開発経緯を考えると，投与間隔を延長できる事によって，製剤の保管管理や投与に要するスタッフの手間の削減につながることは当然である．しかし腎性貧血は糖尿病と同様に内分泌疾患であることを考えると，インスリン療法と同様に，長時間作用型と短時間作用型の併用も考慮される．特にHD患者では，ESA費用は包括化されており，今後様々な使用方法の検討がなされ，ヘモグロビンサイクリングの緩和などに加えて，医療経済的にも至適な使用方法の検討が期待される．

＊　＊　＊