

原 著

赤血球造血刺激因子（ESA）製剤から
ロキサデュスタットに切り替えた
血液透析患者における ESA 低反応性貧血の管理

岡崎 真之¹・小松 水樹¹
板東 優太¹・佐藤 まどか¹
川口 洋¹・新田 孝作²

要 旨

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」に準じて赤血球造血刺激因子（ESA）製剤による治療を行い、目標ヘモグロビン値10～12g/dLを維持できないESA低反応性貧血を有する67例の血液透析患者において、ESA製剤からHIF-PH阻害薬（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor）に切り替えてからのヘモグロビン値および鉄代謝マーカーのフェリチン値とトランスフェリン飽和度（TSAT）の推移を前向きに検討した。切り替え後にヘモグロビン値は有意に上昇し、フェリチン値とTSATも目標値を達成した。12カ月間の観察期間中に有害事象を認めなかった。ESA低反応性貧血を有する血液透析患者において、HIF-PH阻害薬への切り替えは、貧血管理に有効であった。

Management of Anemia Due to Erythropoiesis-stimulating Agent (ESA) Hyporesponsiveness
When Changed from ESA to Roxadustat in Hemodialysis Patients

Masayuki Okazaki¹, Mizuki Komatsu¹, Yuta Bando¹, Madoka Sato¹,
Hiroshi Kawaguchi¹ and Kosaku Nitta²

1：常磐病院 腎臓内科 2：東京女子医科大学 腎臓内科

責任著者連絡先：東京女子医科大学 腎臓内科 新田孝作

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Tel：03-3353-8112（内線37520） Fax：03-5379-4360 E-mail：knitta@twmu.ac.jp

1 : Department of Nephrology, Jyoban Hospital

2 : Department of Nephrology, Tokyo Women's Medical University

Corresponding author : Kosaku Nitta

Department of Nephrology, Tokyo Women's Medical University

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666

Tel : +81-3-3353-8112 (ext. 37520) Fax : +81-3-5379-4360

E-mail : knitta@twmu.ac.jp

はじめに

腎性貧血とは、腎臓におけるヘモグロビン(Hb)の低下に見合った十分量のエリスロポエチン(erythropoietin : EPO)が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)以外に求められないものをいう¹⁾。

腎性貧血の治療においては、赤血球造血刺激因子(erythropoiesis-stimulating agent : ESA)製剤が用いられてきたが、最近になってHIF-PH阻害薬(hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor)が治療のオプションとなってきた。ESA低反応性の透析患者において、HIF-PH阻害薬が貧血の改善に有効であるという報告²⁾がある。

本研究の目的は、ESA低反応性貧血を有する維持血液透析患者において、ESA製剤からHIF-PH阻害薬のロキサデュスタットに切り替えた場合のHb値の推移と鉄代謝の変化を検討することである。

I 対象と方法

本研究は常磐病院の倫理委員会の承認後に前向き研究として開始した(承認番号 : JHTF-018)。観察期間は令和4年4月から令和5年3月までの12カ月間とした。

1. 対象

常磐病院において、6カ月以上の血液透析

を受けている安定期の患者182例を対象とした。選定基準、除外基準は以下のとおりである。

1) 選定基準

- ・ESA製剤を使用している患者。
- ・「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」2015年版¹⁾に準じ、我が国の保険診療上許可されているESA製剤の用法・用量でHb値が上昇しない、あるいは目標Hb値の10~12g/dLを維持できないESA低反応性貧血を有する患者。
- ・本研究の参加に関して説明を受け口頭同意が得られた患者。

2) 除外基準

- ・重症の感染症や肝障害および悪性腫瘍を合併する患者(日本腎臓学会からのHIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation³⁾を参考にした)。
- ・血栓塞栓症のリスクが高い患者。

2. 方法

対象において、使用しているESA製剤からHIF-PH阻害薬(ロキサデュスタット)へ切り替えた。ロキサデュスタットへの切り替え時の用量は添付文書に準じて決定した。ロキサデュスタットに切り替え後に鉄欠乏を認める場合、前出のガイドライン¹⁾に従ってフェリチン値<200ng/mLおよびトランスフェリン飽和度(transferrin saturation : TSAT)20%未満の鉄欠乏に対して鉄補充を行った。

3. 評価項目

評価項目として、ESA製剤からロキサデュスタットへの切り替え後12カ月間におけるHb

値の1カ月ごとの推移と切り替え前後の変化、鉄代謝マーカーのフェリチン値およびTSATの切り替え前後の変化を検討した。

4. 有害事象

有害事象として、12カ月間の観察期間中における新規の心血管病変、感染症および悪性腫瘍を調査した。

5. 統計解析

結果は平均値±標準偏差 (S.D.) で示し、結果が正規分布を示した場合は、2群間の比較はStudent t-検定で行い、 p 値<0.05を有意水準とした。結果が正規分布を示さない場合は、Mann-Whitney U-検定を用いた。

II 結果

1. 患者背景

常磐病院において6カ月以上の血液透析を受けている安定期の患者182例のうち、選定基準を満たしたのは72例であった。72例のうち、除外基準に該当する重症の感染症を合併する患者2例、肝障害を合併する患者1例および悪性腫瘍を合併する患者1例、血栓塞栓症のリスクが高い患者1例を除外した結果、本研究の対象は67例であった。

対象となった67例の患者背景を表1に示す。平均年齢は71.1±13.8歳、性別は男性40例 (59.7%)、透析歴は5.1±3.4年、原疾患はII型糖尿病が26例 (38.8%) であった。登録時の検査値は、Hb 9.6±1.1g/dL、フェリチン値124.0±108.4ng/mL、TSAT 19.9±10.9%であった。切り替え前のESA製剤は、エポエチン54例、ダルベポエチン12例、およびエポエチンベータペゴル1例であった。鉄剤は26例で投与されていた。

2. Hbの推移

図1にESA製剤からロキサデュスタットへ切り替え後のHbの推移を示す。切り替え前と12カ月後のHbは9.6±1.1g/dLから11.1±1.4g/dLと有意に上昇した (p <0.05, 図2)。

表1 対象患者の内訳

年齢	71.1±13.8歳
性別	男性40例 (59.7%)
透析歴	5.1±3.4年
II型糖尿病	26例 (38.8%)
ヘモグロビン	9.6±1.1g/dL
フェリチン	124.0±108.4ng/mL
トランスフェリン飽和度	19.9±10.9%

mean±S.D.

3. フェリチン値およびTSATの変化

切り替え前と12カ月後のフェリチン値は124.3±108.4ng/mLから120.5±80.5ng/mLと有意に低下し (p <0.05, 図3)、TSATは19.9±10.9%から22.9±7.3%と有意に上昇した (p <0.05, 図4)。

4. 有害事象

12カ月間の観察期間中に新規の心血管病変、感染症および悪性腫瘍などの有害事象は認めなかった。

III 考察

腎性貧血の管理において、ESA低反応性は予後に影響する可能性があり、臨床的にも問題となっている⁴⁾。ESA低反応性貧血を有する透析患者は予後が悪いと考えられているからである。原因としては、鉄欠乏性貧血や慢性炎症が多い。ESA製剤の投与期における反応性の指標としてESA resistance index (ERI)の有用性が報告されている。イタリアの血液透析患者753例のコホート研究⁵⁾において、ERIを四分位に分け、最も低反応を呈した患者群では、ほかの群に比して全死亡ならびに致死性/非致死性心血管イベントのリスクが、それぞれ1.6倍、1.4倍と有意に高いことが示された。我々⁶⁾も、ERIが高くESA低反応性貧血を有する血液透析患者の予後が悪いことを報告

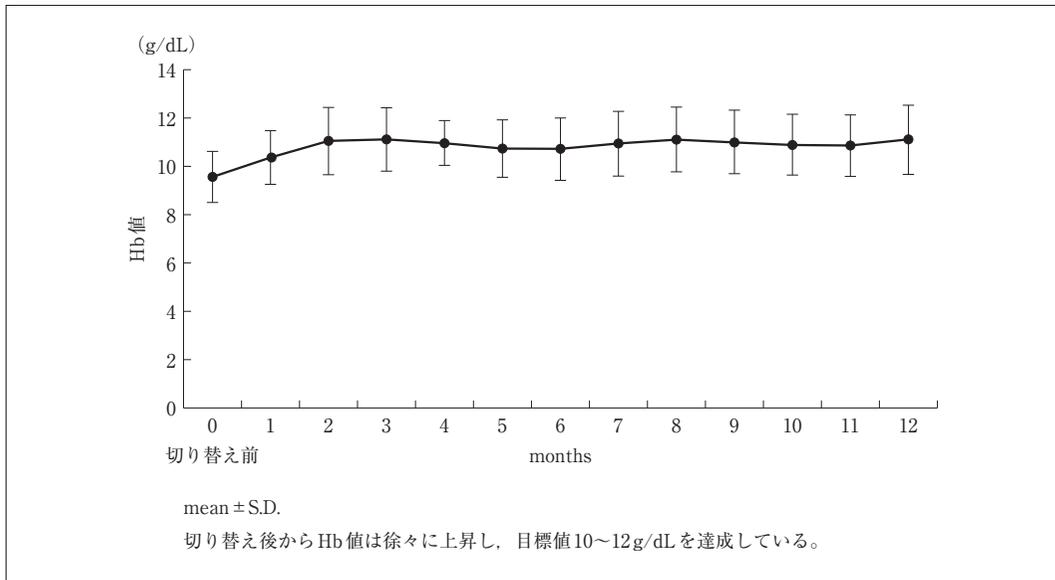


図1 ESA製剤からロキサデュスタットへ切り替え後のヘモグロビン (Hb) 値の推移

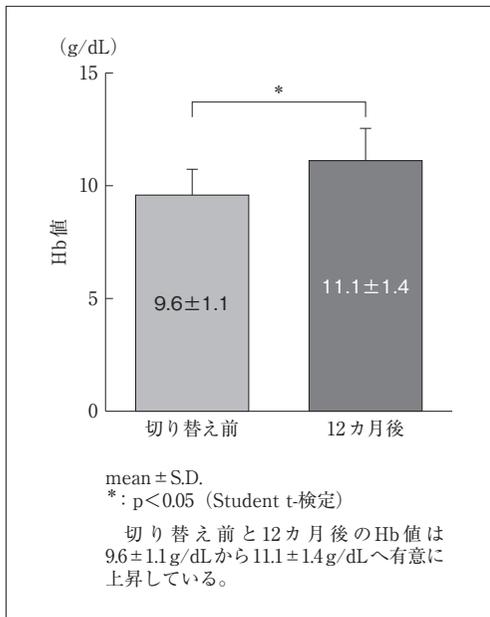


図2 ESA製剤からロキサデュスタットへ切り替え前後のヘモグロビン (Hb) 値の比較

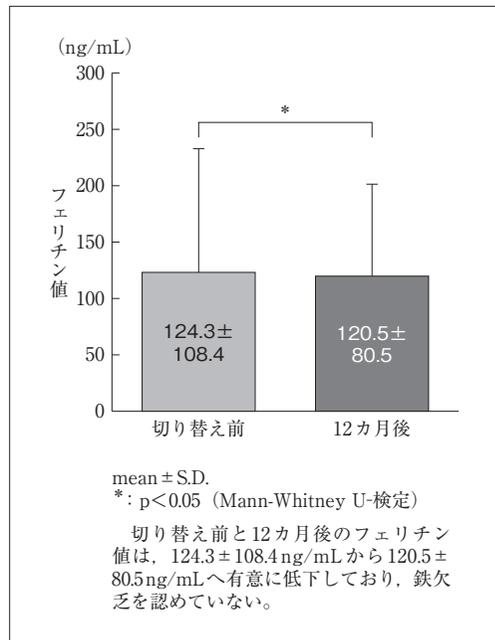


図3 ESA製剤からロキサデュスタットへ切り替え前後のフェリチン値の比較

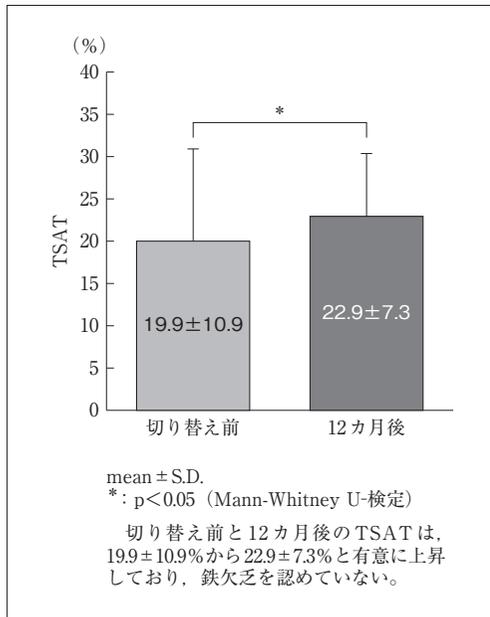


図4 ESA製剤からロキサデュスタットへ切り替え前後のトランスフェリン飽和度 (TSAT) の比較

している。

EPOの産生は、HIFにより制御されるが、近年、日本でも保険適用となったHIF-PH阻害薬は、内因性EPOの産生を高める機序をもつ新たな腎性貧血治療の内服薬であり、従来のESA製剤における欠点を補う可能性が期待されている。HIF-PH阻害薬の1つであるロキサデュスタットは、2019年9月に日本で製造販売が承認された。国内第Ⅲ相比較試験⁷⁾では、ダルベポエチンから切り替え後も安定したHb上昇作用が認められ、ダルベポエチンとの非劣性が報告された。今回の前向き臨床研究でも、ESA製剤からロキサデュスタットに切り替え後のHbは安定しており、鉄代謝マーカーもガイドラインの目標値を達成していた。

ロキサデュスタットの大きな特徴の1つに鉄利用能の亢進が挙げられる⁸⁾。これに加え、HIF経路の活性化により赤血球の産生が促進されると、主要な鉄調節ホルモンであるヘプシジンの産生が低下する。それにより、消化

管での鉄の取り込みや、肝臓や網内系からの鉄放出が高まり、生体内での鉄利用が亢進する。したがって、ロキサデュスタットは内因性EPO産生のみならず、鉄利用能を亢進することで、効率的に赤血球産生を促進すると考えられる⁹⁾。

以上、今回の前向き臨床研究の結果から、ESA低反応性貧血を有する血液透析患者において、ESA製剤からロキサデュスタットに切り替えた場合、Hb値と鉄代謝マーカーは上記のガイドラインに準じた目標値を達成し、安全に服用できることが確認された。

本研究のlimitationとしては、観察研究であるため、ESA製剤からロキサデュスタットへの切り替えによるHbとフェリチン値およびTSATの変化を観察するにとどまった点である。また、観察期間が12カ月間と短いため、長期的な有用性に関しては、さらなる検討が必要である。ESA低反応性の指標としてESA製剤使用例におけるERIがあるが、本研究ではロキサデュスタットの換算比が不明で、結果を示せなかった。有害事象の有無も長期投与による発症率を検討すべきであると考えられた。

<謝辞>

本研究を行うにあたり、データ収集にご協力頂きました常磐病院 透析室の永沼利明氏に感謝いたします。

利益相反

なし。

引用文献

- 1) 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改訂ワーキンググループ. 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. 透析会誌 2016; 49: 89-158.
- 2) 坂下 碧, 南学正臣. 腎性貧血治療薬 HIF-PH

- 阻害薬. 日老医誌 2022 ; 59 : 263-274.
- 3) 日本腎臓学会. HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 2020 ; 62 : 711-716.
 - 4) Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015 ; 185 : 76-86.
 - 5) Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients : results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 ; 26 : 2641-2648.
 - 6) Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, et al. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014 ; 37 : 106-112.
 - 7) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoietin alfa) Study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020 ; 31 : 1628-1639.
 - 8) Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* 2013 ; 27 : 41-53.
 - 9) Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : A potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 ; 69 : 815-826.

(受理日 : 2024年3月19日)