

当院の血液透析患者へ C.E.R.A. を長期間投与した際に見られた Hb 変動に対する解析

腎臓内科 松井 敏, 辻 博子, 小野 晋司
臨床工学科 今井 美穂, 阿部 竜晴

Continuous erythropoietin receptor activator, C.E.R.A. は他 ESA 製剤に比べ長い半減期を持つ製剤である。しかし, Hb 変動(Hb 値の周期的な変動)に与える長期的な影響は十分に知られてはいない。われわれは Darbepoetin alfa, DA から C.E.R.A. へ切り替え, 15カ月間は C.E.R.A. を継続した当院血液透析患者において, Hb 値, Hb 変動の指標を測定した。切り替え前の半年間 (DA 期) を対照とし, 切り替え 3 カ月後から半年間 (C.E.R.A. I 期), さらに半年間 (C.E.R.A. II 期) を解析した。DA 期, C.E.R.A. I 期, C.E.R.A. II 期において, Hb 値は $11.0 \pm 0.7 \text{ g/dL}$, $11.3 \pm 0.5 \text{ g/dL}$, $11.7 \pm 0.5 \text{ g/dL}$ と Hb 値は緩やかに上昇した ($P < 0.01$)。また, C.E.R.A. II 期において入院, 死亡のリスクが高いとされる Hb 変動カテゴリーに属する患者数が有意に減少していた。

keywords : C.E.R.A., Hb level and variability, hemodialysis patients

1. 背景

慢性腎不全, 特に維持透析患者など末期腎不全患者においては腎臓からのエリスロポエチンの分泌が障害されるため腎性貧血をきたす。その治療薬として遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (Epo: erythropoietin, エポジン[®], 静注時の半減期 3.3 時間), 持続型赤血球造血刺激因子製剤 (DA: darbepoetin alfa, ネスプ[®], 静注時の半減期 32 時間) などが開発された。これらにより腎性貧血のアウトカムは改善されたが, 日本人透析患者の縦断研究 (DOPPS) における Hb 値は DOPPS phase I, II, III で $9.7\text{--}10.4 \text{ g/dL}$ にとどまっておき, 目標基準値 $10.0\text{--}12.0 \text{ g/dL}$ より低値の患者が存在していることを示唆している^{1, 2)}。一方で, 比較的最近になって Hb 値だけでなく, Hb 変動 (貧血治療によって引き起こされる Hb 値の周期的な変動) が生命予後や入院イベントにかかわっていることが知られるようになった³⁾。この傾向は同一施設内の患者間での比較において反映されやすいといわれていることから, 院内での治療薬の切り

替えにおいては Hb 値のみだけでなく, 変動にも注意を払って診療を行う必要があると考えられる⁴⁾。近年, 半減期がさらに延長された持続型赤血球造血刺激因子製剤 (C.E.R.A.: continuous erythropoietin receptor activator, ミルセラ[®], 静注時の半減期 168 時間) が開発され, 2011 年に本邦でも使用が可能となった。安全性や Hb 上昇に対する効果については既に海外での報告があるものの, 日本人での調査結果に乏しく, Hb 変動についての考察についてはほとんど行われていない^{5, 6)}。そこで, まずわれわれは, 当院の維持透析患者において毎週投与の DA から月 1 ~ 2 回投与の C.E.R.A. へ安全に変更できることを確認した⁷⁾。次に比較的長期間にわたる Hb 変動を解析するために, 15カ月以上の C.E.R.A. 投与歴のある 49 例の血液透析患者を後ろ向きに追跡することで今回の観察研究を行った。

2. 方法

(1) 患者

当院で血液透析をうけている 49 人の患者を抽

出した。この抽出は、外来透析に通院している全ての患者約120人のうち、DAからC.E.R.A.へ切り替えた時点からさかのぼって少なくとも半年間はDAを継続的に投与され、切り替え後は少なくとも15カ月間はC.E.R.A.の投与を継続されていた患者、DAを継続投与されていた半年間の間に除外基準を満たさない患者を49人抽出した。除外基準を表1とした。そのうえで、追跡期間中に表1に示す除外基準のイベントがあった患者を脱落とした。解析可能であった41人の患者背景を表2に示した。

表1. 除外基準

除外基準	
輸血	血液疾患
出血イベント	10日を上回る入院
腫瘍・癌	死亡
慢性炎症性疾患	転院
重症心不全 (NYHA III, IV)	患者の拒否

(2) 研究デザイン

この研究は単一施設の透析センターにおけるretrospective cohort研究である。すべての患者は、週初めの透析終了時に透析回路から経静脈的なESA製剤の投与を受けた。製剤の切り替え基点をX年Y月と設定した場合、X年(Y-6)月からX年Y月までがDAが投与されていた時期でDA期と定義する。X年Y月からX年(Y+3)

月までは切り替え期と定義した。X年(Y+3)月からX年(Y+9)月までの半年間をC.E.R.A.I期、X年(Y+9)月からX年(Y+15)月までの半年間をC.E.R.A.II期と定義した。これらの概要を図1に示した。

製剤の切り替えに際しては毎週投与のDAから月1~2回のC.E.R.A.へ切り替えた。切り替え前後の用量については図1に示した。C.E.R.A.の投与量の継時的な調整は表3に基づいて行い、Hb10-12g/dLを目標値として管理を行った。鉄の投与については血清フェリチン≧100ng/mLを目安に透析回路から経静脈的に行った。

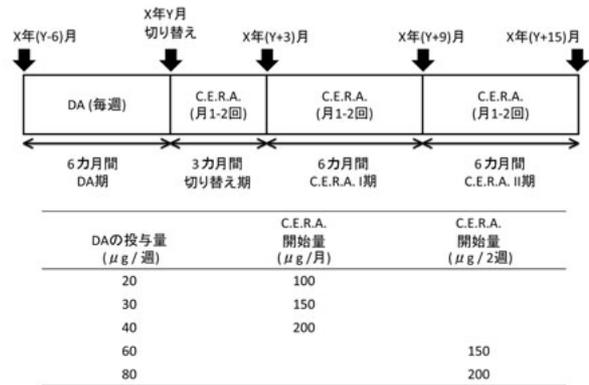


図1. 研究デザインとC.E.R.A.の切り替え用量

DA, darbepoetin alfa; C.E.R.A., continuous erythropoietin receptor activator

(3) 統計解析

すべてのデータはStatView 5.0 for Windows

表2. 患者背景

Hb, hemoglobin; iPTH, intact PTH; ESA, erythropoietin stimulating agent; TAC-BUN, Time-Averaged Concentration of BUN; PCR, protein catabolic rate; ACE, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

患者数	41	Hb (g/dL)	10.7±1.1
男性患者数	26	Ferritin (ng/mL)	128.6±101.1
年齢(歳)	67.2±7.4	iPTH (pg/mL)	132.2±79.7
透析歴(年)	7.9±8.3	Alb (g/dL)	3.6±0.3
体重(Dry weight)	53.7±9.5	収縮期血圧 (mmHg)	145.8±13.9
身長 (cm)	163.5±16.9	拡張期血圧 (mmHg)	79.6±11.0
		ESA dose (μg)	136.6±49.8
原疾患		Kt/V	1.4±0.2
糖尿病	15	TAC-BUN	39.7±6.0
慢性糸球体腎炎	23	PCR	0.9±0.1
常染色体優性多発嚢胞腎	1	内服薬	
血管炎	2	ACE	0
		ARB	20
		ACE+ARB	8

表 3. 製剤調整のアルゴリズム

月の最終週のHb値	次月の月単位の製剤投与量
Hb ≥ 13.5 mg/dL	個別に調整
13 ≤ Hb < 13.5 mg/dL	-100 μg
12 ≤ Hb < 13 mg/dL	-50 μg
10 ≤ Hb < 12 mg/dL	変更なし
9 ≤ Hb < 10 mg/dL	+50 μg
8.5 ≤ Hb < 9.0 mg/dL	+100 μg
8 ≤ Hb < 8.5 mg/dL	+150 μg
Hb < 8 mg/dL	個別に調整

(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて算出した。Hb 値, SD, RSD and ESA resistance index (ERI) をすべての期間にわたって算出し, 対照を DA 期として paired t-test を行い検定した。ERI は「週当たりの製剤投与量 (U/週) / [透析後体重 (kg) × 血液ヘモグロビン濃度 (g/dl)]」であり, ESA 低反応性あるいは ESA 抵抗性の指標とされている。次にわれわれは Fishbane らが提唱した Hb Cycling, Excursion と Ebben らが提唱した 6 つのカテゴリ分類を用いることで Hb 変動を評価した。Hb Cycling は 1.5g/dL 以上の幅で, かつ, 8 週以上にわたる Hb 値の周期変動, Hb Excursion は 1.5g/dL 以上の上昇 (Increase) または下降 (Decrease) でかつ 4 週以上にわたる Hb 値の変動と定義されている⁸⁾。6 つのカテゴリ分類は 6 カ月の間の期間の推移で定義されており, Low (常に 10g/dL 未満), Target (10~12g/dL を維持), High (常に 12g/dL 以上), LAL (Target か Low で推移), LAH (Target か High で推移), HA (Low, Target, High のいずれをも 6 カ月内に経験する) と定義されている。この変動のシェーマを図 2 に示した⁹⁾。Hb Cycling と Hb Excursion (Increase と Decrease に分けて集計) の数, それぞれのカテゴリに属する患者数をそれぞれ paired-t test, Fisher exact test を用いて検定した。P < 0.05 を有意と定義した。

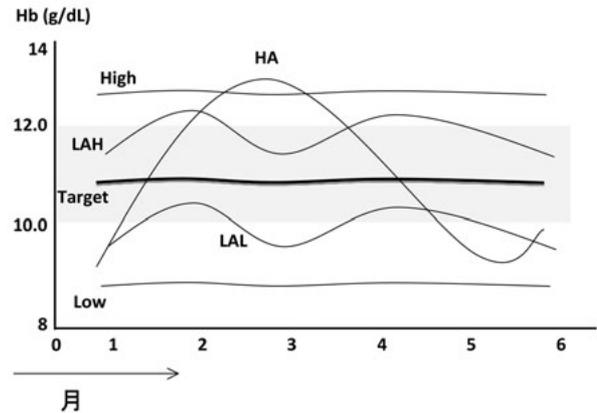


図 2. Hb 変動の 6 つのカテゴリ分類のシェーマ
LAL, low-amplitude fluctuation with low hemoglobin levels; LAH, low-amplitude fluctuation with low hemoglobin levels; HA, high-amplitude fluctuation.

3. 結 果

(1) 患 者

追跡期間内に 49 人中 8 人の患者が除外基準発生により脱落した。1 人は切り替え期に入院, 2 人は C.E.R.A.I 期にそれぞれ出血イベント, 転院により脱落した。C.E.R.A.II 期には癌, 出血イベント, 患者の拒否, 転院により 5 人の患者が脱落した (図 3)。41 人の患者を解析した。患者背景を表 2 に示した。

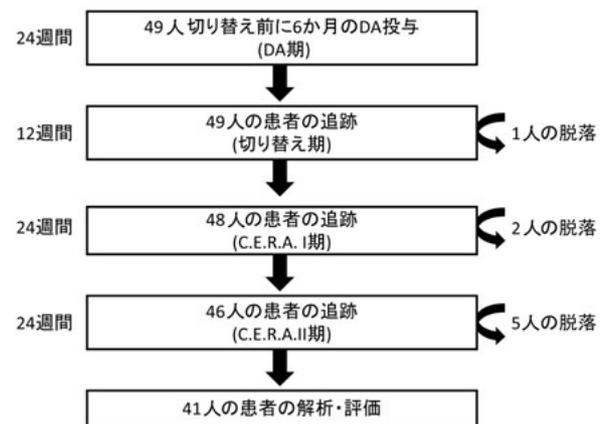


図 3. 患者数の推移

(2) Hb 値と Hb 変動

Hb 値は全ての期間で安定して経過した。切り替え期の初期に軽度の Hb 値の低下はあったものの, C.E.R.A.II 期には 11.7g/dL へと上昇 (P < 0.01) した。鉄欠乏を示すフェリチン値は

表 4. 各期のパラメーター変化

SD, standard deviation; RSD, residual standard deviation.

観察期間	DA期	C.E.R.A. I期	C.E.R.A. II期
Hb値 (mg/dL)	11.0 ± 0.7	11.3 ± 0.5 (n.s)	11.7 ± 0.5 (P<0.01)
SD	0.79 ± 0.38	1.11 ± 0.56 (P<0.01)	0.84 ± 0.42 (n.s)
RSD	0.45 ± 0.24	0.65 ± 0.37 (P<0.01)	0.62 ± 0.37 (P<0.01)
Ferritin (ng/mL)	132.5 ± 95.6	118.3 ± 69.3 (n.s)	150.9 ± 85.0 (n.s)
ESA Dosages (μg/month)	142.4 ± 4.8	173.3 ± 14.9 (P<0.05)	141.3 ± 15.1 (n.s)

* P value (v.s DA期), paired-t test

全ての期間で差がなかった (表 4)。C.E.R.A.の開始用量は図 1 に示した。C.E.R.A.の用量、ERI いずれも観察期間中は安定して経過し、急な変化は指摘できなかった。ERI については徐々に低下する傾向になった (図 4)。Hb Cycling と Excursion による解析では、C.E.R.A. I 期では Cycling (P<0.05)、Decrease (P<0.01)が増加したが、C.E.R.A. II 期になると Increase (P<0.05)が減少し、Decrease (P<0.01)が増加した (図 5 a)。Hb 変動の指標である 6 つのカテゴリー分類による解析では C.E.R.A.

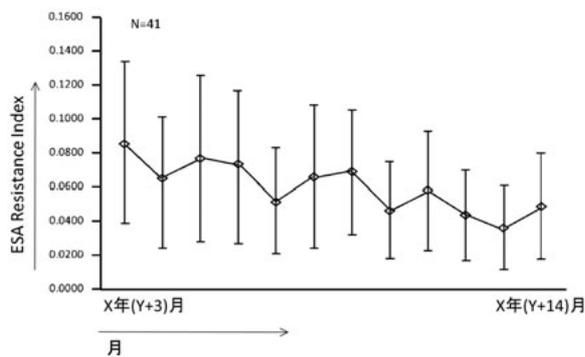


図 4. ESA resistance index (ERI)

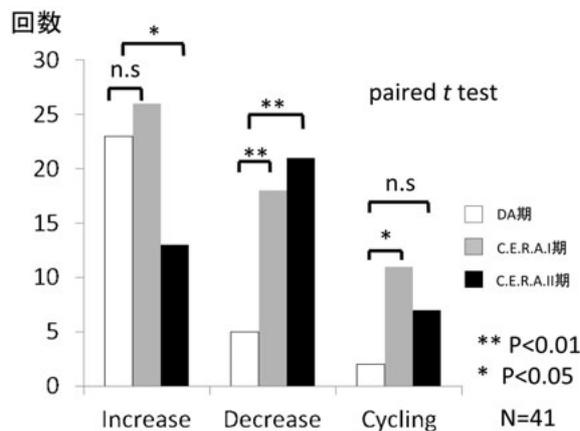


図 5 a. Hb Cyclings, Excursions の数

I 期ではLALが減少 (P<0.01)したが、HAが増加 (P<0.05)した。C.E.R.A. II 期になるとLALの減少 (P<0.01)は維持され、LAH (P<0.01)が増加した。HA の患者数は DA 期と同様まで減少した (図 5 b)。有害事象として虚血性心疾患、脳卒中、新規発症高血圧、インターベンション治療を必要とするシャントトラブルの発症をモニターした (表 5)。

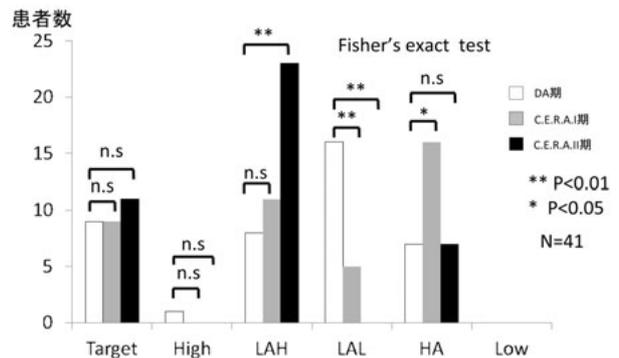


図 5 b. Hb 変動の各カテゴリー分類に属する患者数 LAL, low-amplitude fluctuation with low hemoglobin levels; LAH, low-amplitude fluctuation with low hemoglobin levels; HA, high-amplitude fluctuation.

表 5. C.E.R.A. I 期, C.E.R.A. II 期における有害事象

観察期間	虚血性心疾患	脳卒中	新規発症高血圧	シャントトラブル
C.E.R.A. I 期	1	0	0	11
C.E.R.A. II 期	1	2	0	12

4. 考 察

われわれは41例の患者において、毎週のDA投与から毎月1～2回のC.E.R.A.投与への切り替えを行った時のHb値、Hb変動を解析した。切り替え時にはHb値の予想外の低下を危惧していたため、現状のHb値を維持できると推定

した量よりやや多めの量での切り替えを行うことになった。その結果、切り替えにより、臨床上問題になるようなHbの急低下は起こらなかった⁷⁾。一方で、切り替え当初から経時的に製剤投与量が減少していること、ERIも低下傾向であること(表4)からも、切り替え時の用量はHbを目標値に維持するために必要な量よりやや多かったことが推察される。Hb Cycling, Excursionについては、C.E.R.A. I期においてHb ExcursionにおけるIncreaseには変化ないものの、Decreaseが増加している(図5a)。これは、さらに少ない量で切り替えを行った場合には臨床上問題のあるようなHb低下が出現した可能性を示唆する。C.E.R.A. II期ではHb Cyclingは変わらず、Increaseが減少し、Decreaseが増加している(図5a)。この変化は良い方向と悪い方向が混在しているので評価は難しい。一方で6つのカテゴリー分類については、C.E.R.A. I期ではHAに属する患者数が増加している。しかしながら、C.E.R.A. II期では増加していたHAの患者数はDA期と同様のレベルに復帰し、LAHに属する患者数が増加している。またLALに属する患者数はDA期で16人であったものが、C.E.R.A. I期で5人、C.E.R.A. II期で0人と著明に減少している(図5b)。入院・死亡のリスクが高いといわれているのはLow, LAL, HAの群であることを考えると、切り替えに際し、C.E.R.A. I期でやや不安定な時期を経験したが、C.E.R.A. II期になると変動も落ち着いてくることが確認できる。C.E.R.A.を使用した当院での貧血管理では、DA期に比べて、Hb変動についての6つのカテゴリー分類において良い結果が得られた。他方、Fishbaneの分類でみた場合、DA期に比べてC.E.R.A.期ではincrease, decrease, cyclingの回数が増加している箇所が散見される。これはEbbenの分類で得られた結果と一見、矛盾するように見える。この相違は、Fishbaneの分類の定義がEbbenの分類より短い期間で定義していること、Hb適正值範囲内の安全な変化でも検出する定義になっていることが要

因と推察される(例えば10.0g/dL⇒11.5g/dL、これはTargetに入るがExcursionとしてカウントしてしまう)。切り替え直後の不安定な時期を考慮すると、短期的なHb値や変動の調整はDAのほうが有利な可能性も考えられる。臨床上、毎週投与のDAでないと管理が難しい例もしばしば経験するため、すべての例に当てはまるわけではないが、C.E.R.A.で長期間にわたって安定した管理ができる例はHb変動の観点からC.E.R.A.を継続するのがよいかもしれない。また、当研究のlimitationとして、貧血に影響を与える因子の多さがあり、すべての交絡因子の調整は極めて困難であることがあげられる。また、当研究は製剤間の比較をしているわけではなく、当院の透析センターにおいてC.E.R.A.を用いた診療を行った際に生じた変化を解析したものである。DAの投与量を一律に増量することで似たような結果になった可能性も完全には否定できないが、それを確認するための比較試験やランダム化割り付けは倫理上も施行困難である。当研究のような限られた条件下での解析を重ねながら最適な処方を探求していく他ないと思われる。今後、さまざまな知見が集積し、腎性貧血の管理により良い効果のある処方明らかになることを期待したい。

5. 結 論

当院の血液透析患者へC.E.R.A.を長期間投与した際にみられたHb変動を解析したところ、入院、死亡のリスクが高いとされるLow, LAL, HAの群が有意に減少していた。

文 献

- 1) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. : Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44(1):94-111, 2004.
- 2) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anaemia manage-

- ment practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* **23**(11):3643-3653, 2008.
- 3) Yang W, Israni RK, Brunelli SM, et al. : Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* **18**(12):3164-3170, 2007.
- 4) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, et al. : Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis* **57**(2):266-275, 2011.
- 5) Canaud B, Mingardi G, Braun J, et al. : Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. **23**(11):3654-3661, 2008.
- 6) Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, et al. : Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* **2**(4):637-646, 2007.
- 7) 松井敏, 長尾和浩, 辻博子 他 : 維持血液透析患者における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替えに対する検討. *医薬ジャーナル* **48**(11):131-138, 2012.
- 8) Fishbane S, Berns JS : Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* **68**(3):1337-1343, 2005.
- 9) Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, et al. : Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* **1**(6):1205-1210, 2006.