

貧血の管理

(参考文献)

慢性腎臓病における腎性貧血治療のガイドライン 2015年版

千葉大学医学部附属病院人工腎臓部 診療ガイド Ver.2 2015年度版

CKD・透析関連領域ガイドライン 2016年版 日常診療にどう生かすか

腎性貧血とは

- 定義：

ヘモグロビンの低下に見合った十分量のエリスロポエチンが腎臓において産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないもの
- エリスロポエチン産生低下以外の要因として以下の因子の関与が想定されているが、十分に解明されていない

赤血球造血の抑制

透析回路における残血

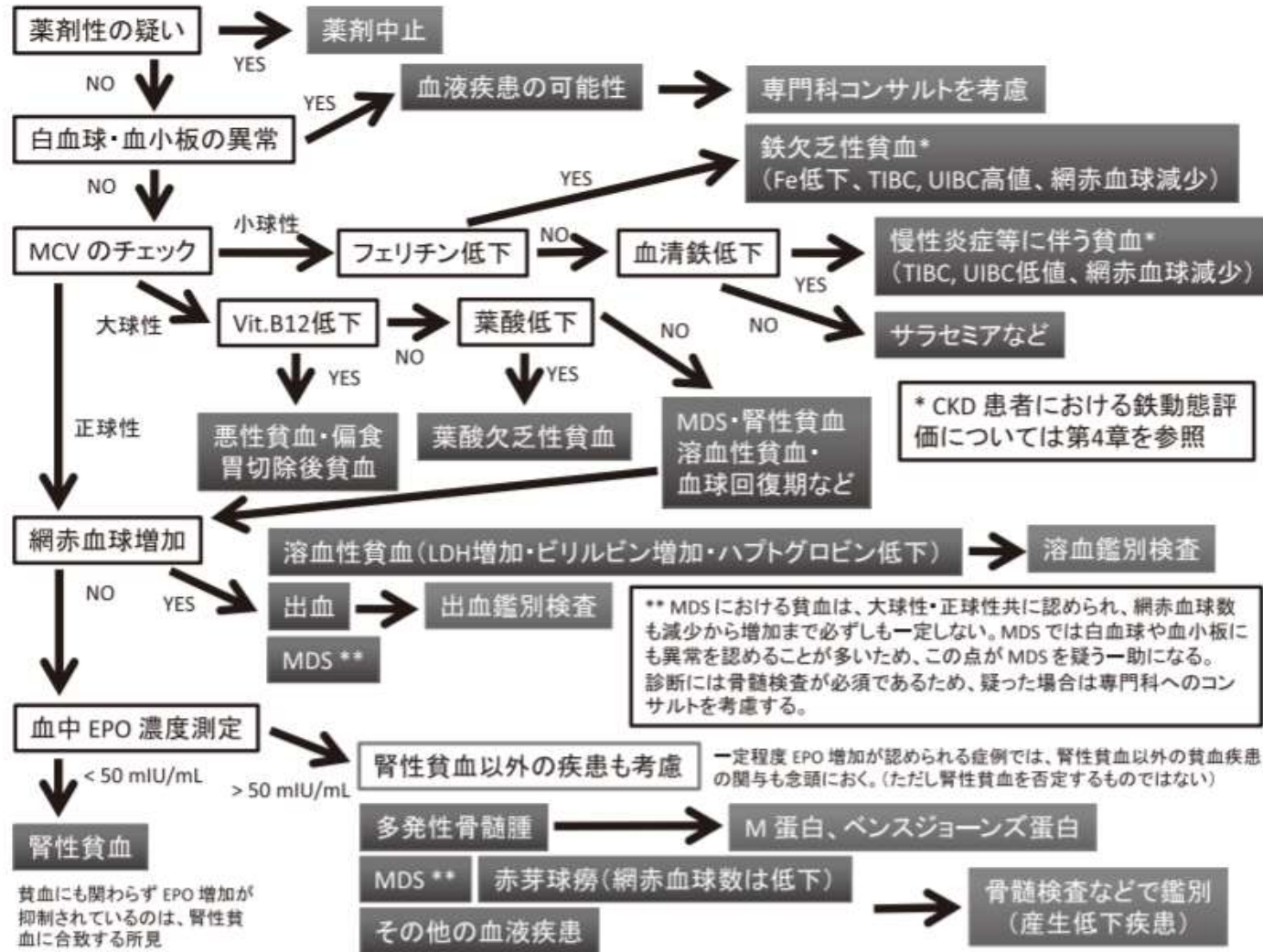
鉄代謝の障害

赤血球寿命の短縮

出血

栄養障害

貧血の鑑別フローチャート



腎性貧血以外の貧血を鑑別することが重要

貧血の管理目標

週初めの採血で Hb 10 g/dL以上 12 g/dL未満
複数回の検査で Hb 10 g/dL未満となった時点で治療を開始

- Hb値の急激な上昇を避ける
- ESA投与量が死亡率に関係する可能性が指摘されており、右記の項目を考慮して個別に判断する必要がある

エリスロポエチン低反応性
脳卒中の既往
糖尿病の有無
CVDの有無
輸血の必要性
貧血の身体能力やQOLへの影響など

ESAとは

- エリスロポエチン産生刺激製剤 Erythropoiesis stimulating agent

略 称	種 類	概 要	使用方法
EPO	エポエチン α (エスポー®)	遺伝子組み換え製剤	週に1~3回
	エポエチン β (エポジン®)		
DA	ダルベポエチン α (ネスプ®)	N型糖鎖を増やし半減期がエポエチン α の3~5倍になった	1~2週に1回
CERA	エポエチン β ペゴル (ミルセラ®)	直鎖型メトキシポリエチレングリコール分子を結合し半減期がエポエチン β の約20倍になった	2~4週に1回

当院で使用可能なESA

E P O		D A		C E R A	
エスポー	750単位★	ダルベポエチンアルファ	20μg★	ミルセラ	25μg★
エポジン	1500単位★	ダルベポエチンアルファ	30μg★	ミルセラ	75μg★
エポジン	3000単位★	ダルベポエチンアルファ	60μg★	ミルセラ	100μg★
エポジン	24000単位（皮下注用）	ダルベポエチンアルファ	120μg★	ミルセラ	150μg
エスポー	24000単位（皮下注用）	ダルベポエチンアルファ	180μg	ミルセラ	250μg★

注) ネスプはバイオシミラー製品のダルベポエチンアルファに採用が変更されている
★が付いた製剤は透析室に常備されている

ESAの投与方法

- 透析患者では、透析回路を通して静脈内投与する
- 換算は以下に従う
 - EPO 3000単位 × 週3回 = DA 40 μ g/週
 - CERAの1か月分の必要量 = DAの1週間分の必要量 × 5
- EPOは3000単位 × 週3回以上になった時点でDAに変更する
- CERAの量を変更する際は、可能ならDAへ変更する（調整性が悪い
ため）
- 化学療法および放射線療法中のESA使用については禁止しないが、
目標とするHb値は引き下げる（暫定的に7~9 g/dLとする）

ESAの副作用

項 目	要 因 な ど
高血圧症	ESAの直接的・間接的作用による 使用開始時に多い
血栓塞栓症	CVD合併例では、過度の貧血改善により血栓塞栓症が増加する可能性がある 癌患者へのESA投与で血栓症増加が報告されている
赤芽球癆	抗EPO抗体の出現
体外循環回路内残血量の増加 や抗凝固薬必要量の増加	過度の貧血改善により粘稠度増加が関係する
固形癌の発症・進展	基礎研究で報告されている

鉄欠乏の評価

- 鉄投与時は月に1回、非投与時は3か月に1回程度評価する
- 鉄評価には血清フェリチン値、TSATを用いる

$$\text{TSAT} = \text{血清Fe値} / \text{TIBC}$$

フェリチンは炎症、感染症、肝疾患、悪性腫瘍などの影響を受ける
TSATも炎症や栄養状態の影響を受けることに注意

- TSAT 20%以下を鉄欠乏と考える
- 鉄補充の適応

TSAT 20%以下 かつ フェリチン濃度 100 ng/mL以下

- 適応を満たしても、MCVが概ね90fL以上の高値である場合は必ずしも鉄補充は必要なく、急速にフェリチン値が上昇するケースが稀ではないため、早期に再検する（当院人工腎臓部診療ガイドより）

鉄剤の投与

- 静注薬を透析終了時に投与する（フェジン®40mg1A）
- 鉄補充は10回を1セットとし（過剰と考えられる場合は6回）、終了時点で継続の必要性を考慮する
- MCV 80fL以下の場合は週3回投与し、それ以外では週1回投与する
- 定期的に鉄補充が必要になる場合は、リン吸着薬をクエン酸第二鉄水和物（リオナ®）に変更することを考慮する
- 過不足のない鉄管理を目標とするが、特に医原性に鉄過剰症を生じないように心掛ける

臓器への鉄沈着、心血管系合併症、感染症などの合併症をまねく

鉄剤の禁忌・慎重投与

投与中止

鉄剤や鉄添加物に対する過敏症
鉄過剰症を疑う既往歴・症状、大量輸血歴、ヘモジデローシス、
鉄骨症など
重篤な肝障害

慎重投与

発作性夜間血色素尿症（溶血を誘発する可能性がある）
感染症（細菌感染症・真菌症などの合併症や増悪の報告あり）
ウイルス性肝炎（C型慢性肝炎の増悪因子となる）

ESA低反応性とは

- 明確な数字では定義されていない
- 保険診療上認可されている用法・用量でHb値が上昇しないか、あるいは目標範囲内に維持できない場合はESA低反応性である可能性がある
- 一般に反応性不良の患者は10%ほどいると言われる
- 低反応性の原因検索を速やかに行うべきであり、Hb値を上げるためにむやみにESAの増量を優先すべきではない

ESA低反応性の要因

出血・失血	消化管出血、月経などの出血
	ダイアライザ残血
造血障害	感染症、炎症
	自己免疫疾患
	アルミニウム中毒、鉛中毒
	高度の副甲状腺機能亢進症（線維性骨炎）
	透析不足
	RAS系阻害薬
	悪性腫瘍
造血に必要な要素の不足	鉄欠乏、銅欠乏、ビタミンC欠乏、葉酸・ビタミンB12欠乏
血液疾患	多発性骨髄腫、溶血、異常ヘモグロビン症
脾機能亢進症	
抗EPO抗体	
その他	亜鉛欠乏、カルニチン欠乏、ビタミンE欠乏

輸血は最小限に

- 患者の全身状態および症状を改善しうる必要最小限の赤血球輸血とする
- 輸血によりHLA抗体の増加が報告されており、将来臓器移植を受ける可能性のある患者への赤血球輸血は慎重にすべきである

赤血球輸血が必要な例

- 貧血特有の症候や症状を有する重症貧血患者
- 急性血液喪失に関連して不安定な血液循環動態を呈する患者
- 出血量の多い手術患者
- 極端なESA低反応性患者
- ESAに随伴する副作用のために十分なESA投与が困難な患者

HIF-PH阻害薬の概要

- 低酸素誘導因子（Hypoxia Inducible Factor：HIF）は低酸素条件下で転写因子として働き、エリスロポエチンやVEGFなどの発現を誘導する
- 通常の酸素条件下ではHIFはHIF-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）の作用を受け恒常的に分解されている
- HIF-PH阻害薬はHIF-PHを阻害することで酸素条件に関わらずHIFを安定化し、貧血と鉄動態を改善する

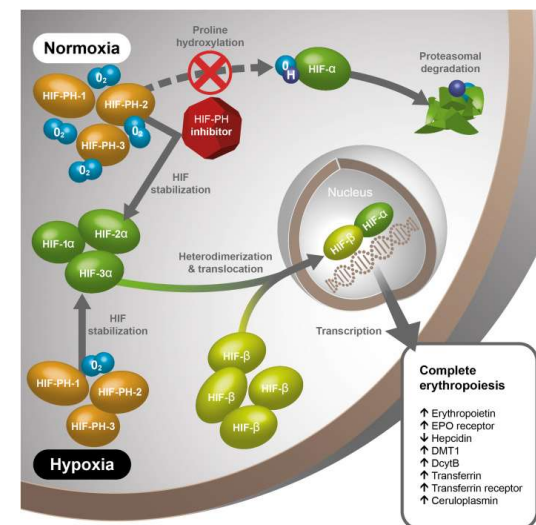


Figure 1. Hypoxia-inducible factor (HIF) pathway.

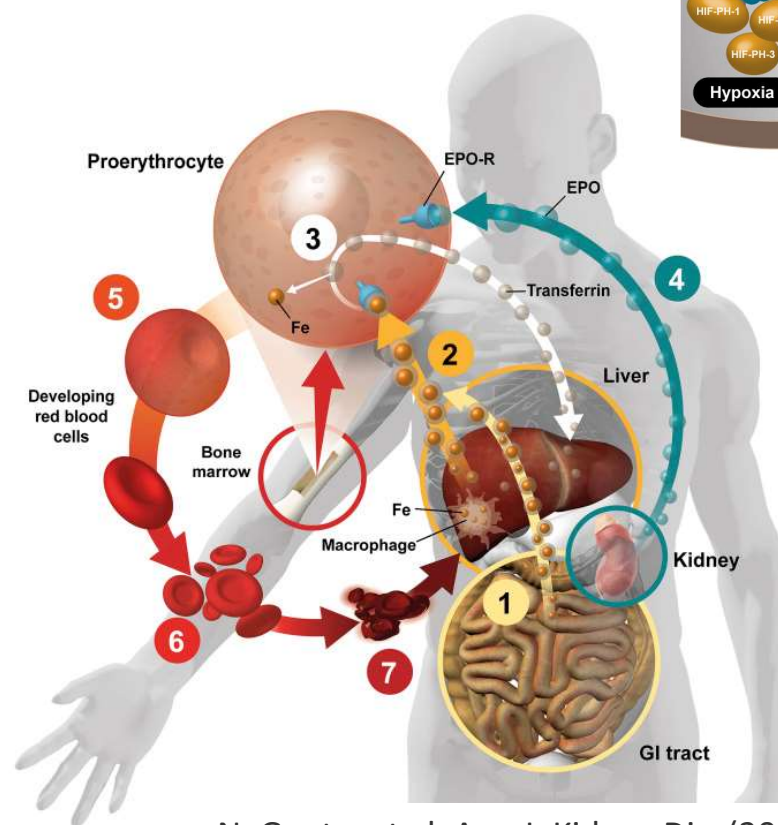


Figure 2. Erythropoietic effects of hypoxia-inducible factor (HIF).

HIF-PH阻害薬を使用する際の注意点

- 以下の合併症のリスクを評価し、HIF-PH阻害薬適応の可否を慎重に判断する
 - 悪性腫瘍、網膜病変、虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症、深部静脈血栓症など
 - ESA抵抗性がある場合はその原因検索を行い、原因不明または対応が困難な場合にHIF-PH阻害薬への変更を考慮する
-
- 高用量のESAからの切り替え直後にHb値の低下が認められることがあるため、Hb値の推移を観察し用量の調節を行う
 - 鉄を十分に補充し、フェリチン < 100 ng/mL または TSAT < 20 % の状態にならないようにする
 - 悪性腫瘍および網膜出血のリスクが高い患者では定期的な検査を行う
 - 肝機能障害、血栓塞栓症、肺高血圧症、腎嚢胞の拡大などに注意する