

2015年腎性貧血治療ガイドライン

改訂のポイントと求められる鉄補充、ESA療法

昭和大学江東豊洲病院
内科系診療センター 腎臓内科
本田 浩一

本日の内容

- 2015年JSDTガイドライン(案)での管理目標Hb値
 - 目標Hb値達成の上での問題点
 - 目標Hb値とESA低反応、高用量ESA
 - ヘモグロビン変動、ESA治療に起因するneocytolysis
 - 腎性貧血と鉄
 - ESA反応性からみた鉄代謝マーカーの管理目標
- 2015年JSDTガイドライン(案)での鉄管理について
 - 鉄代謝マーカーの管理基準値の是非
 - 鉄補充法
 - 鉄代謝を加味したESA療法
 - ESAの鉄代謝に対する効果と適正を活かした選択

- 2015年JSDT腎性貧血治療ガイドライン(案)
 - ✓ 血液透析患者 目標ヘモグロビン値10-12g/dL
 - ✓ 目標ヘモグロビン値の達成ができない場合の鉄管理
 - ✓ ESA未使用時 フェリチン値(50ng/mL未満)を確認し、まず、鉄補給→反応が悪い場合はESA投与
 - ✓ ESA使用時 フェリチン値100ng/mLあるいはTSAT20%未満では鉄剤を考慮

腎性貧血治療の問題点 -ESA低反応性と予後-

ESAに起因する因子

- 目標ヘモグロビン値
 - 高齢者における適正ヘモグロビン値は?
 - 糖尿病と非糖尿病患者の適正ヘモグロビン値は同じか?
- ESAの高用量
 - 長時間作動型ESAの使用上限は?
 - 目標Hb値を目指した高用量ESA投与の可否について
- Hb変動
 - 短時間作動型ESAと長時間作動型ESA
 - Hb変動を起こす未知の因子は?
- Neocytolysis
 - 短時間作動型ESAと長時間作動型ESA
 - Hb変動やESA低反応との関係

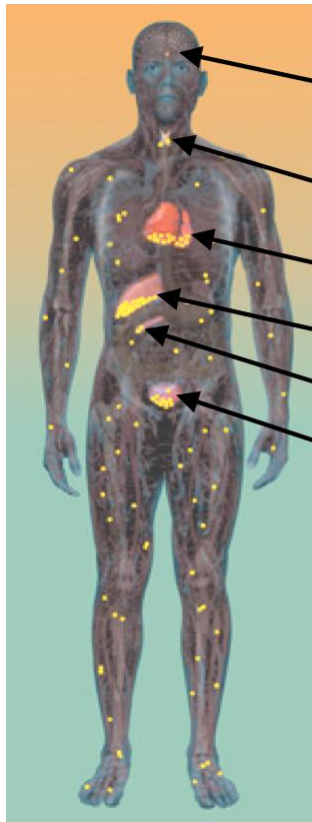
ESA低反応性の原因

出血や失血	造血障害 造血器基質の欠乏	造血器腫瘍 血液疾患	栄養状態	その他
慢性失血 <ul style="list-style-type: none"> 消化管 性器 	<u>慢性炎症</u> <ul style="list-style-type: none"> バスキュラーアクセス感染 腹膜透析関連感染 外科的感染症 感染症(結核症など) 自己免疫疾患(SLEなど) 悪性腫瘍 AIDS 透析液の非清浄化 不十分な透析 尿毒症物質貯留 MIA症候群 	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫 悪性腫瘍 異常ヘモグロビン症 AIDS 溶血	<u>低栄養</u> <ul style="list-style-type: none"> 不十分な透析 尿毒症物質貯留 MIA症候群 栄養素欠乏 <ul style="list-style-type: none"> 鉄欠乏 カルニチン欠乏 ビタミンC欠乏 ビタミンE欠乏 ビタミンB12欠乏 亜鉛欠乏 葉酸欠乏 	脾臓機能亢進症 抗EPO抗体の出現 ACE阻害薬/ARB
ダイアライザ残血	移植片の慢性拒絶反応	ESA関連neocytolysis		
	高度SHPT(線維性骨炎)			
	アルミニウム中毒症 葉酸・ビタミンB12欠乏			

鉄欠乏症関連症状

- 低色素性貧血、赤血球寿命の減少
- 食欲不振
- 舌炎
- 嗜眠
- 嚥下困難
- 神経過敏
- 注意力散漫
- レストレスレッグ症候群
- タンパク質代謝障害
- 土食症
- 発育障害
- 胃粘膜の変性
- 骨髓過形成
- 骨髓中DNAおよびRNAの低値

鉄過剰



▼ 下垂体 → 下垂体機能不全 (成長障害・不妊)

脳神経変性疾患

▼ 甲状腺 → 甲状腺機能不全

▼ 心臓 → 心不全・不整脈・心筋症

▼ 肝臓 → 肝炎・肝硬変・肝臓がん

▼ 膵臓 → 糖尿病・膵臓壊死もしくは膵臓がん

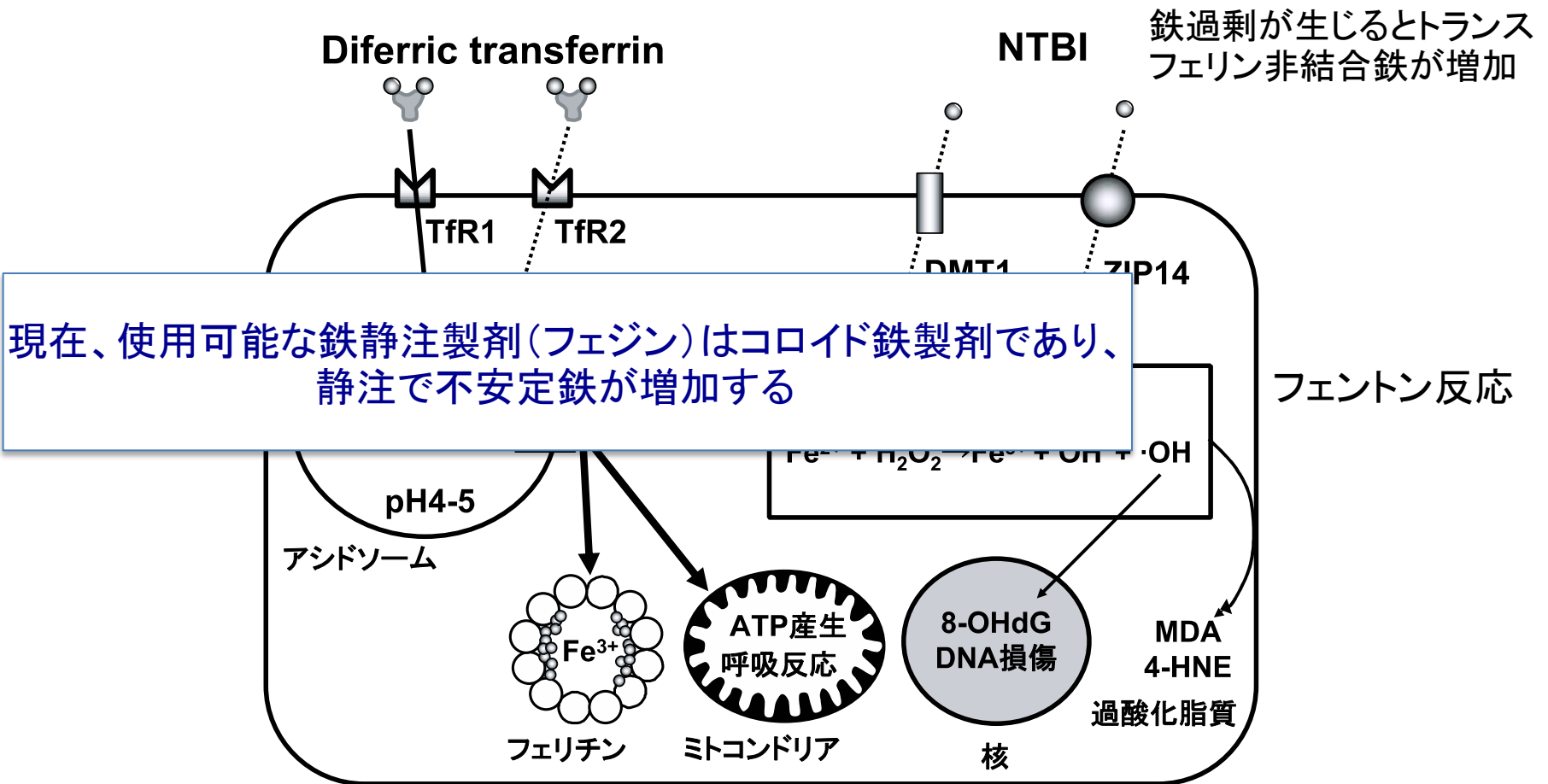
▼ 生殖腺 → 性機能不全

その他

- 感染
- 腫瘍形成
- 表皮の菲薄化
- 関節の機能不全



不安定鉄 (Labile iron pool:LIP)



現在、使用可能な鉄静注製剤(フェジン)はコロイド鉄製剤であり、
静注で不安定鉄が増加する

NTBI: non transferrin binding protein
TfR: transferrin receptor

不安定鉄は酸化ストレスの原因となる

腎性貧血治療の問題点に対する対策

介入可能な因子

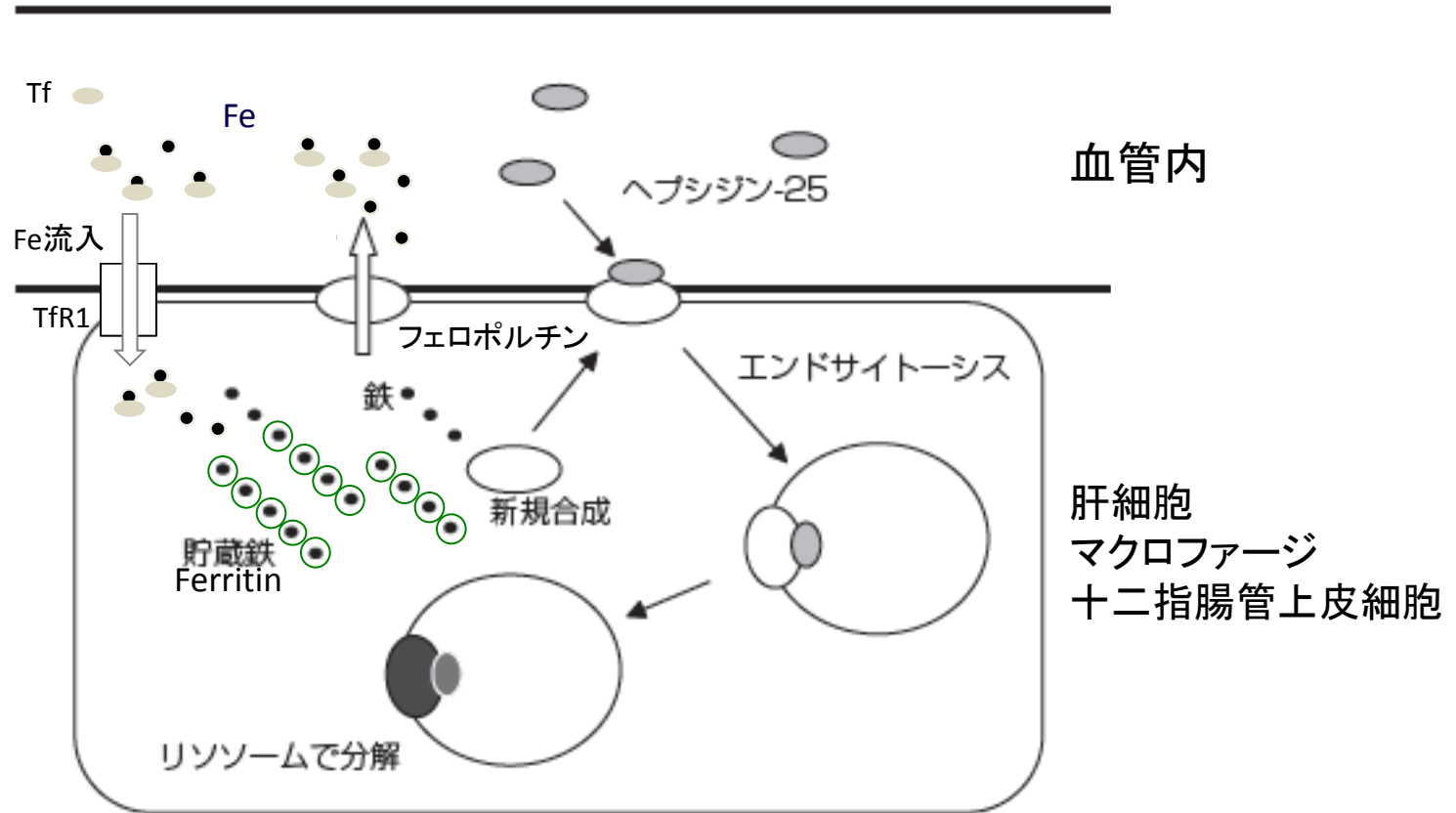
- ESAの高用量を避ける治療
- Hb変動やNeocytolysisに対する長時間作動型ESAの介入
- 適切な鉄の管理
 - 鉄欠乏では貧血が助長されるが、鉄過剰は予後に影響する 適正な鉄管理を踏まえたESA療法とは？

ヘプシジン25とは

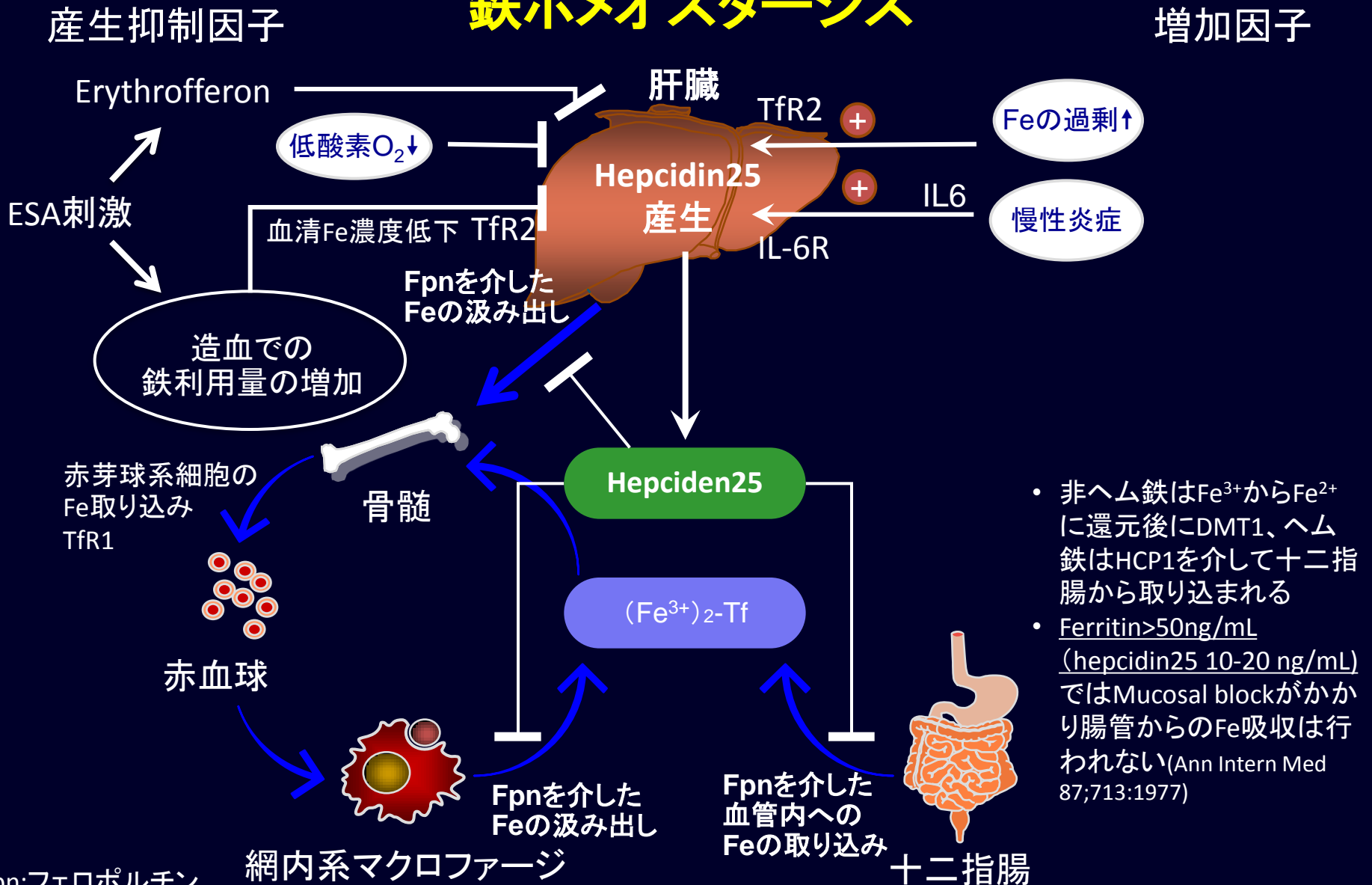
- 感染症と鉄代謝
 - 細菌の増殖には鉄が必須
 - 細菌は鉄欠乏時にシデロファアを分泌し、 Fe^{3+} との複合体を形成して組織中からの鉄吸収を促進
 - 一方、生体からは白血球からリポカイン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin : Ngal) を分泌し中和が図られる
- ヘプシジンは抗菌ペプチドとして発見
 - 細菌感染に伴う炎症状態ではヘプシジンが上昇し、鉄の供給をブロック (生体防御反応)

貯蔵鉄の調節機構

フェロポルチンを介した鉄の汲み出しと ヘプシジン25による制御



Hepcidin25産生に関連する因子と鉄ホメオスターシス



- 非ヘム鉄は Fe^{3+} から Fe^{2+} に還元後にDMT1、ヘム鉄はHCP1を介して十二指腸から取り込まれる
- Ferritin>50ng/mL
(hepcidin25 10-20 ng/mL)ではMucosal blockがかかり腸管からのFe吸収は行われない(Ann Intern Med 87;713:1977)

Fpn:フェロポルチン
TfR:トランスフェリン受容体

まとめ-1

- 腎性貧血治療で求められる管理と問題点
 - ✓ 安定したHb管理(管理目標Hb値は同様)
 - ✓ 過度のESA投与はCVD合併症のリスク(ESA低反応性と高用量ESAの問題)
 - ✓ 目標ヘモグロビン値に到達してもESAの反応性が低下した(ESA投与量が多くなる)例では、予後が悪化する可能性がある

まとめ-2

● ESAと鉄代謝(造血と鉄管理)

- ESA低反応性を示さないフェリチン<100mg/mLの患者では通常用量のESAで鉄の汲み出しが可能
 - フェリチン<100mg/mLの管理でも目標ヘモグロビン値達成は十分可能
 - 過度にフェリチン値が低い(絶対的鉄欠乏)例では、ESA投与量が増加(赤血球寿命も短縮)
- 過度の鉄補正は合併症のリスクを高める可能性があり、ヘプシジン増加から鉄の汲み出しや鉄の腸管吸収に影響
 - 効率的な造血につながらない(ESA使用量が増加)
- 長時間型ESAに期待できる効果
 - ヘモグロビン変動の減少
 - Neocytolysis減少効果
 - 鉄代謝が改善するため、経口での鉄補充が行いやすい
 - 持続的な鉄の汲み出しが可能