第 5 章　腎性貧血

1. 背景および目的

2022 年調査では，2012 年以降施行されていなかった腎性貧血に関連する項目が調査された．今回の調査の目的は，新しい腎性貧血治療薬である HIF（hypoxia inducible factor：低酸素誘導因子）-PH（prolyl hydroxylase：プロリン水酸化酵素）阻害薬の投与状況を調査すること，さらに近年鉄欠乏が血栓症[12]や心不全[13]に関連するという報告が注目されていることから鉄の充足状況を調査することである．

2020 年本邦で上市された HIF-PH 阻害薬については，HIF を臨床応用した初めての薬剤であり，その有効性，安全性について議論されている．とくに安全性については，日本腎臓学会より「HIF-PH 阻害薬適正使用に対する recommendation」[14]が提言され，悪性腫瘍，血栓塞栓症，糖尿病網膜症，加齢黄斑変性症，血管石灰化などへの影響が懸念されている．なかでも血栓塞栓症については，最近の研究で，HIF-PH 阻害薬[15]や鉄欠乏状態[16]はいずれも血中トランスフェリン濃度を上昇させ，トロンビンや凝固因子Ⅻと相互作用し，過凝固状態を誘発することが示唆されている．また実験レベルであるが，HIF-PH 阻害薬，鉄欠乏状態はいずれも血管石灰化を促進する可能性が指摘されており，この両者はさまざまな領域でリンクしていると考えられる．したがって今回の調査では，HIF-PH 阻害薬と鉄の投与状況を同時に調査し，さらに従来の腎性貧血治療薬との比較のためにエリスロポエチン製剤（赤血球造血刺激因子製剤：ESA）も含めて調査を行った．

2. Hb および鉄充足状態の推移

2010～2022 年における各年の慢性透析患者のヘモグロビン（Hb）値の推移を示す（**図 33，補足表 33**）．平均 Hb 濃度は年々上昇しており，2010 年 10.5±1.3 g/dL（平均±標準偏差）に対し，2022 年には 11.0±1.3 g/dL まで上昇した．わが国の「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」[17]が掲げる Hb 管理目標値は 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満であり，その範囲内にある割合は，2010 年 59.1％に対して 2022 年は 62.3％と上昇した．

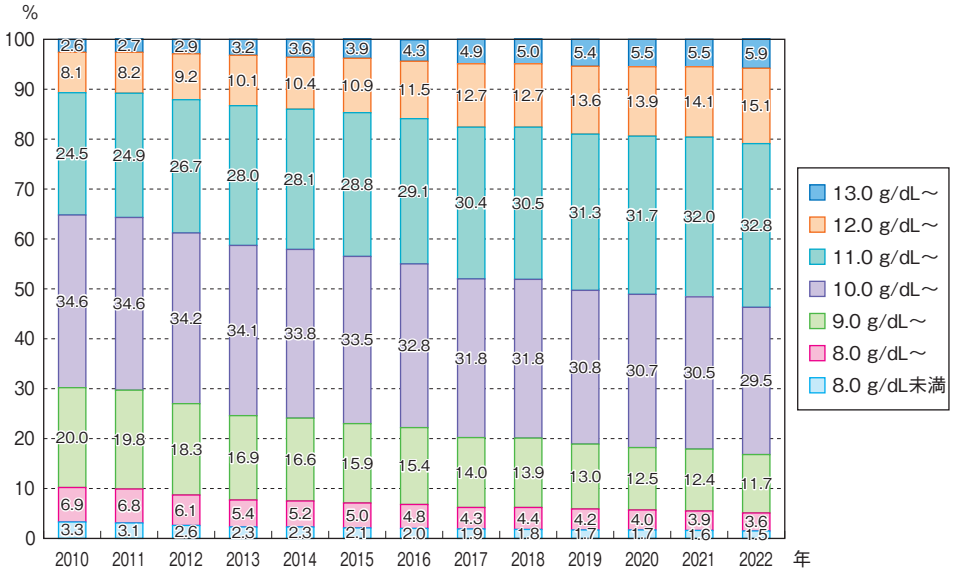

図 33　慢性透析患者　Hb 値の推移，2010～2022　　（患者調査による集計）

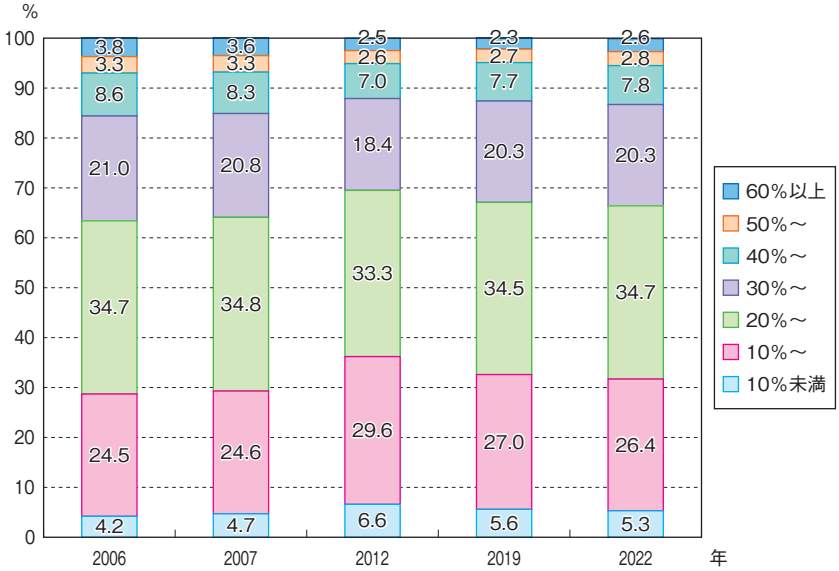

図 34　慢性透析患者　TSAT の推移，2006，2007，2012，2019，2022
（患者調査による集計）

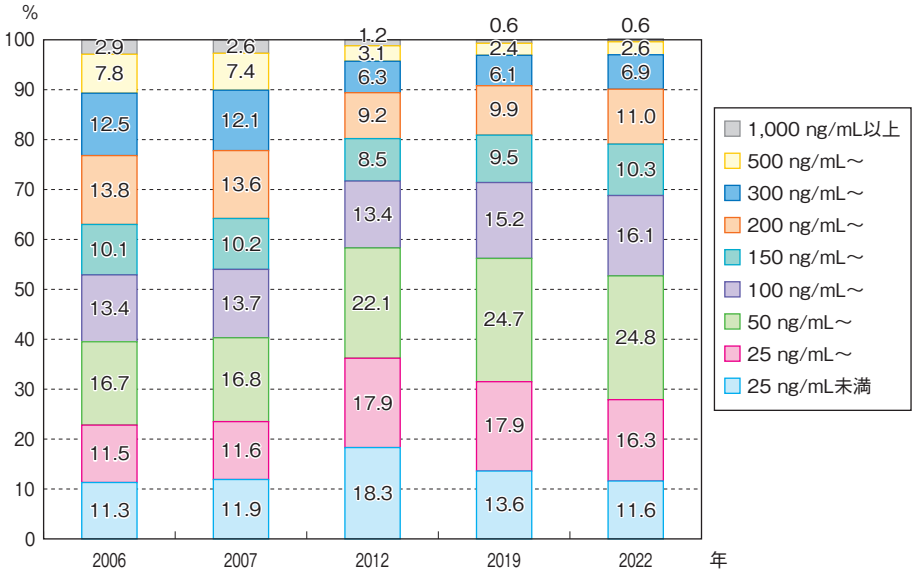

図 35　慢性透析患者　血清フェリチン値の推移，2006，2007，2012，2019，2022
（患者調査による集計）

鉄の充足状況については，調査が行われた 2006，2007，2012，2019，2022 年のトランスフェリン飽和度（TSAT）および血清フェリチン値の推移を示す（図 34，35，補足表 34，35）．TSAT＜20%およびフェリチン＜100 ng/mL の割合は，2012 年に明らかな増加傾向を示したが，その後は減少に転じた．全期間を通じた評価では，平均 TSAT 値は 2006 年 28.4±14.6%に対して，2012 年は 26.0±13.5%，2022 年は 27.0±13.4%であった．TSAT＜20%が占める割合は 2006 年 28.7%に対して，2012 年は 36.2%，2022 年は 31.8%であった．平均血清フェリチン値は 2006 年の 240±383 ng/mL に対して，2012 年は 144±262 ng/mL，2022 年は 142±191 ng/mL であった．フェリチン値＜100 ng/mL が占める割合は 2006 年の 39.5%に対して，2012 年は 58.3%，2022 年は 52.7%であった．

表 3　ESA および HIF-PH 阻害薬の投与状況，2022

HIF-PH 阻害薬使用の有無と種類	使用なし	ダルベポエチンアルファ	エポエチンベータペゴル	エポエチンカッパ	エポエチンアルファ	エポエチンベータ	合計	不明	記載なし	総計
使用なし（%）	35,542 (15.2)	138,872 (59.2)	8,835 (3.8)	20,966 (8.9)	6,165 (2.6)	24,115 (10.3)	234,495 (100.0)	91	4,525	239,111
ロキサデュスタット（%）	5,037 (92.4)	316 (5.8)	17 (0.3)	33 (0.6)	7 (0.1)	41 (0.8)	5,451 (100.0)	22	611	6,084
ダプロデュスタット（%）	4,495 (92.3)	251 (5.2)	43 (0.9)	44 (0.9)	13 (0.3)	25 (0.5)	4,871 (100.0)	13	677	5,561
エナロデュスタット（%）	321 (89.4)	18 (5.0)	2 (0.6)	10 (2.8)	1 (0.3)	7 (1.9)	359 (100.0)	0	41	400
バダデュスタット（%）	602 (92.6)	39 (6.0)	5 (0.8)	3 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	650 (100.0)	3	72	725
モリデュスタット（%）	166 (86.5)	19 (9.9)	3 (1.6)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	192 (100.0)	0	26	218
合計（%）	46,163 (18.8)	139,515 (56.7)	8,905 (3.6)	21,060 (8.6)	6,186 (2.5)	24,189 (9.8)	246,018 (100.0)	129	5,952	252,099
不明（%）	1,297 (33.5)	1,988 (51.4)	112 (2.9)	246 (6.4)	131 (3.4)	96 (2.5)	3,870 (100.0)	78	40	3,988
記載なし（%）	3,130 (9.9)	19,366 (61.4)	955 (3.0)	3,284 (10.4)	1,224 (3.9)	3,592 (11.4)	31,551 (100.0)	10	47,005	78,566
総計（%）	50,590 (18.0)	160,869 (57.2)	9,972 (3.5)	24,590 (8.7)	7,541 (2.7)	27,877 (9.9)	281,439 (100.0)	217	52,997	334,653

（患者調査による集計）

表 4　鉄製剤の投与状況，2022

静注鉄製剤使用の有無と種類	使用なし	鉄含有リン吸着薬	経口鉄剤	その他	合計	不明	記載なし	総計
使用なし（%）	125,800 (65.6)	55,176 (28.8)	8,659 (4.5)	1,989 (1.0)	191,624 (100.0)	822	6,220	198,666
静注鉄製剤（%）	49,600 (83.7)	8,411 (14.2)	591 (1.0)	676 (1.1)	59,278 (100.0)	132	5,251	64,661
その他（%）	241 (77.0)	53 (16.9)	16 (5.1)	3 (1.0)	313 (100.0)	0	2	315
合計（%）	175,641 (69.9)	63,640 (25.3)	9,266 (3.7)	2,668 (1.1)	251,215 (100.0)	954	11,473	263,642
不明（%）	36 (36.4)	38 (38.4)	4 (4.0)	21 (21.2)	99 (100.0)	371	1	471
記載なし（%）	2,377 (36.4)	3,577 (54.8)	508 (7.8)	66 (1.0)	6,528 (100.0)	146	63,866	70,540
総計（%）	178,054 (69.1)	67,255 (26.1)	9,778 (3.8)	2,755 (1.1)	257,842 (100.0)	1,471	75,340	334,653

（患者調査による集計）

3. ESA および HIF-PH 阻害薬の投与状況

2022 年末に透析を行っている 334,653 人のうち，ESA 製剤使用状況と HIF-PH 阻害薬使用状況の両方に記載があったのは 246,018 人であった．両方に回答があった患者のうち，ESA が投与されていた患者は 199,855 人（81.2%），HIF-PH 阻害薬は 11,523 人（4.7%），併用は 902 人（0.4%），いずれも投与されていなかった患者は 35,542 人（14.4%）であった．最も多く投与された ESA はダルベポエチンアルファ，HIF-PH 阻害薬はロキサデュスタットであった（**表 3**）．

4. 鉄製剤の投与状況

2022 年末に透析を行っている 334,653 人のうち，鉄含有リン吸着薬または経口鉄剤使用の有無と種類と静注鉄製剤使用の有無と種類の両方に記載があったのは 251,215 人であった．両方に回答があった患者のうち，鉄含有リン吸着薬を含む経口鉄製剤が投与されていた患者は 75,574 人（30.1%），静注鉄製剤は 59,591 人（23.7%），併用は 9,750 人（3.9%），いずれも投与されていなかった患者は 125,800 人（50.1%）であった．最も多く投与された鉄製剤は鉄含有リン吸着薬で 63,640 人，全体の 25.3%を占めた（**表 4**）．

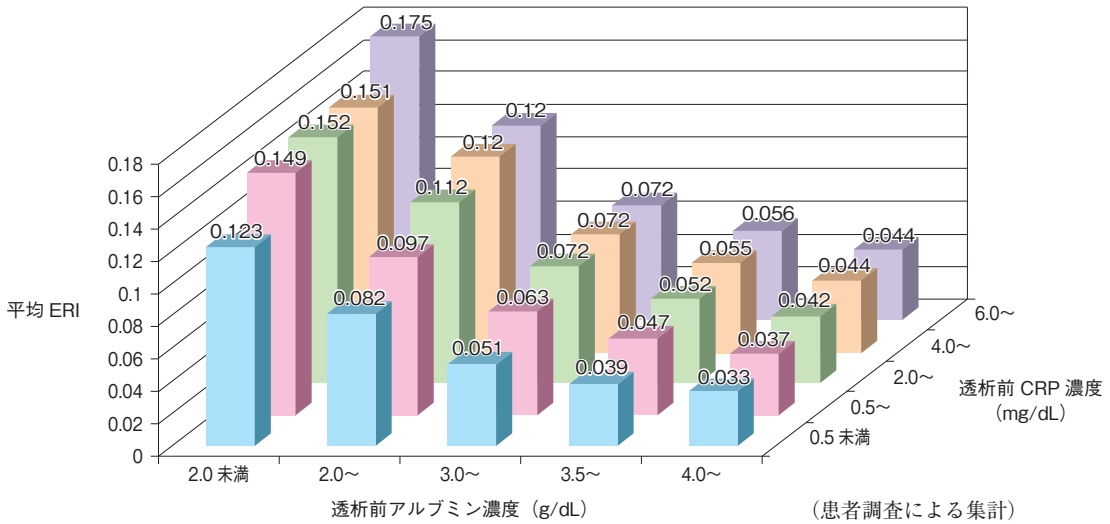

図 36　ダルベポエチンアルファ投与患者　血清アルブミン値と CRP 値別　平均 ERI 値，2022

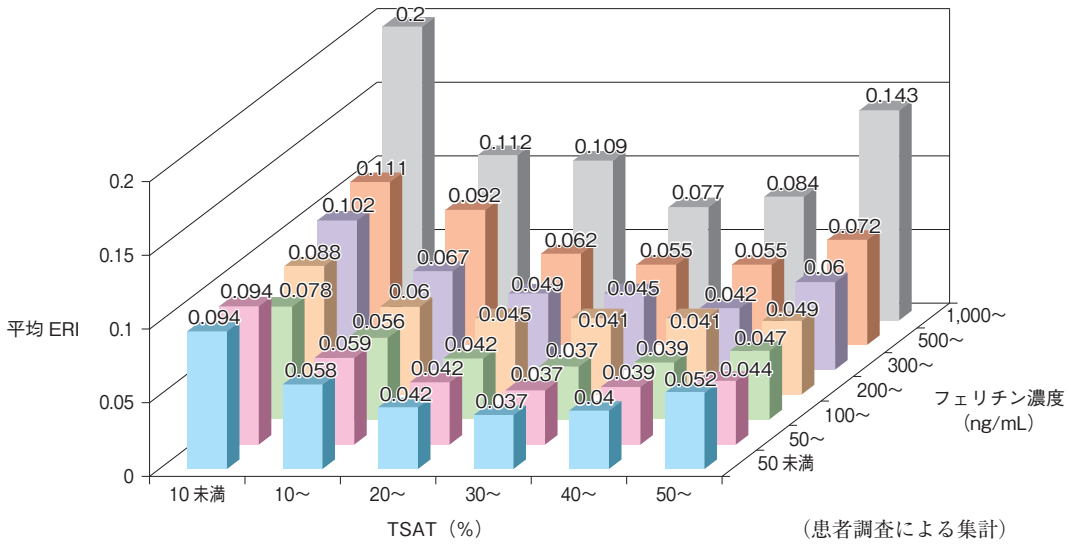

図 37　ダルベポエチンアルファ投与患者　TSAT と血清フェリチン値別　平均 ERI 値，2022

5. ESA 抵抗性貧血

ESA の中で最も投与されているダルベポエチンアルファについて，ESA 抵抗性と栄養状態/貧血の関連を検討した．ESA 抵抗性は，下記の式にて ESA 抵抗性指数（ESA resistance index：ERI）を算出した．

ERI＝週当たりの ESA 投与量（μg）/Hb 値（g/dL）/透析後体重（kg）

血清アルブミン値および CRP 値別にみた平均 ERI 値を図 36 に示す．血清アルブミン値が低いほど，ERI 値は明らかな上昇傾向を示した．一方，血清 CRP 値は高いほど，ERI 値はわずかに上昇する傾向を示した（図 36，補足表 36）．

TSAT 別，血清フェリチン値別にみた平均 ERI 値を図 37 に示す．TSAT 30～＜40％において ERI 値は最も低く，それより低値，高値では上昇傾向を示した．一方，血清フェリチン値 100～＜200 ng/mL において ERI 値は最も低く，それより低値，高値では上昇傾向を示した（図 37，補足表 37）．

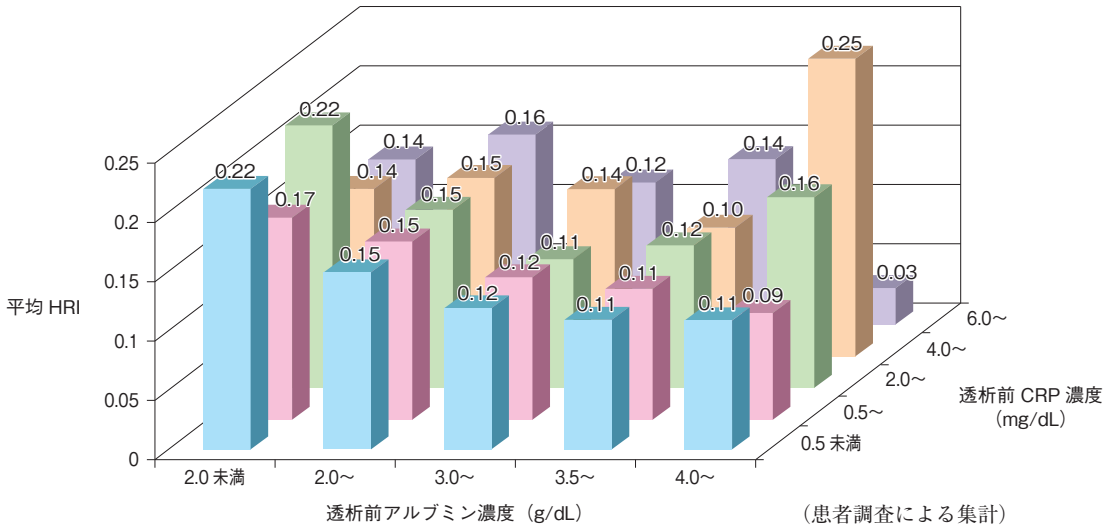

図 38　ロキサデュスタット投与患者　血清アルブミン値と CRP 値別　平均 HRI 値，2022

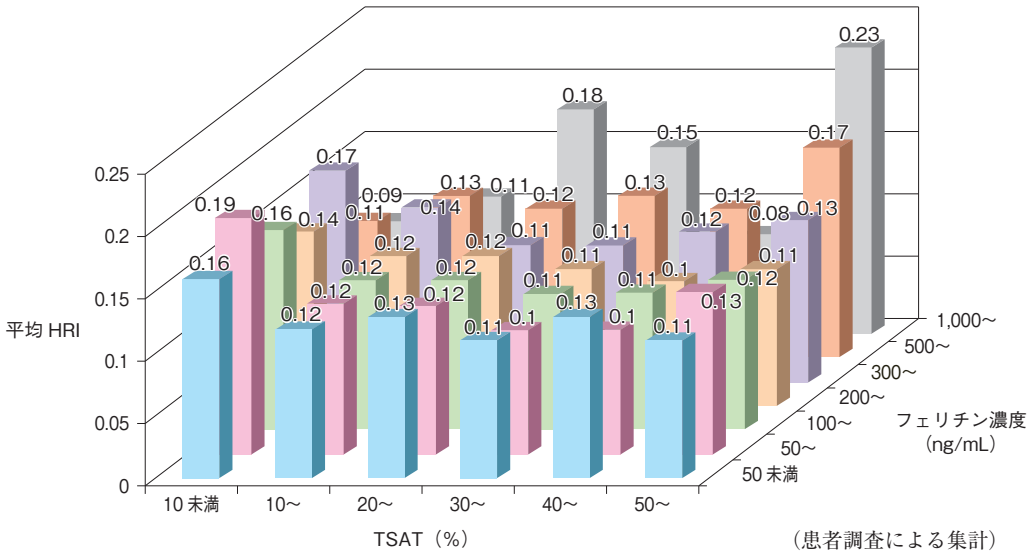

図 39　ロキサデュスタット投与患者　TSAT と血清フェリチン値別　平均 HRI 値，2022

6. HIF-PH 阻害薬抵抗性貧血

HIF-PH 阻害薬の中で最も投与されているロキサデュスタットについて，HIF-PH 阻害薬抵抗性と栄養状態/貧血の関連を検討した．HIF-PH 阻害薬抵抗性は，下記の式にて HIF-PH 阻害薬抵抗性指数（HIF-PH inhibitor resistance index：HRI）を算出した．

HRI＝週当たりの HIF-PH 阻害薬投与量（mg）/Hb 値（g/dL）/透析後体重（kg）

血清アルブミン値および CRP 値別にみた平均 HRI 値を**図 38** に示す．ERI 値（**図 36**）と比べて明らかな相関はみられなかったが，症例数がかなり少ないことが影響していると考えられた．結果として，血清アルブミン値が低いほど HRI 値はわずかに高い傾向を示し，血清 CRP 値が高いほど ERI 値はわずかに高い傾向を示した（**図 38**，**補足表 38**）．

TSAT 別，血清フェリチン値別にみた平均 HRI 値を**図 39** に示す．TSAT 30～＜50％において HRI 値は最も低く，それより低値，高値ではわずかに上昇傾向を示した．一方，血清フェリチン値 200～＜300 ng/mL において HRI 値は最も低く，それより低値，高値ではわずかに上昇傾向を示した（**図 39**，**補足表 39**）．

7. 今後の展開

腎性貧血調査の今後の展開として，2023 年末に HIF-PH 阻害薬関連症状に関して調査を行う方針である．本薬剤は基礎的見地から悪性腫瘍の進展，血栓塞栓症，糖尿病性網膜症の増悪などが懸念されており，2022 年末はその使用状況を調査し，2023 年末にはこれら想定される合併症について調査することを検討している．具体的には悪性腫瘍の新規発症，深部静脈血栓症/肺塞栓症/シャント閉塞/眼底出血の再発を含めた発症の有無，さらに入院状況を調査し，HIF-PH 阻害薬と従来の ESA との間で，心血管病を含むさまざまなイベントへの影響を検討する．これによって今後の腎性貧血領域における，より良い診療パターンの構築に役立つことが期待される．