

Erythropoiesis Stimulating Agent : 四半世紀の歩み

(公社) 日本透析医会

常務理事 秋澤忠男

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) が日本で発売されて 25 年が経過した。腎性貧血は透析患者の最大の合併症で、rHuEPO の登場前には患者は Ht 20% を切る重度の貧血が日常的で、使用できる薬剤も蛋白同化ステロイド剤などに限られ、多発する副作用の割には的確な効果は得られず、最終的に輸血に依存する多くの症例が存在した。一方、輸血に伴いウイルス性肝炎が頻発し、多数の患者のみならず医療スタッフも犠牲となり、現在でもその後遺症に苦しんでいる方々は多い。

こうした状況の中、1990 年に上市された rHuEPO には治験中から多大の期待が寄せられ、早くその恩恵に浴そうと多くの患者が治験への組み入れを希望したほどであった。市販後にその効果はより明確に発揮され、貧血の改善とともに輸血は激減し、心負荷は減少して循環動態は改善し、体内諸臓器への酸素供給量の増加から大脳機能を始め様々な臓器機能の回復が報告された。また、血小板機能や免疫能、栄養状態、性機能や妊孕力の改善、妊娠・出産の増加など透析患者の多くの症状・徴候・合併症に効果をもたらし、QOL や患者予後の向上にも改善を及ぼすことが示された。これらの中には単に貧血是正では説明できない所見も含まれ、まさに透析患者の魔法の薬剤として、85% 以上の患者に使用される必須の薬剤となった。

1994 年に適応は保存期腎不全患者にも拡大され、期待は上記に加えて透析導入の遅延や腎機能障害進展の抑制などにも広がった。さらに、短い半減期から頻回の投与が必要であった rHuEPO を母体に、半減期を延長した darbepoetin alfa や epoetin beta pegol などの新規薬剤が開発・市販され、保存期や CAPD 患者に対しては長い投与間隔での貧血管理が可能となり、これらの貧血改善薬を総称して erythropoiesis stimulating agent (ESA) と呼称するようになった。

ESA には副作用がなかったわけではない。開発の当初から血圧の上昇が知られ、これは貧血による低酸素状態から弛緩していた血管が貧血の改善に伴い収縮したり、血液粘度上昇に伴う末梢血管抵抗の増加が主因とされ、貧血是正速度の調節や降圧薬の併用などで対処可能と考えられていた。ESA のデメリットが注目され始めたのは海外での大規模 RCT の結果によってである。

心不全や虚血性心疾患の既往のある血液透析患者では、ESA を増量して正常の Ht 近くまで貧血を改善すると、中等度の改善にとどめた群にくらべ、死亡や非致死性心筋梗塞が増大すること、保存期腎不全患者では同様に死亡、心筋梗塞などの心血管複合エンドポイントに達する患者の割合が有意に増加すること、糖尿病の保存期腎不全患者ではプラセボに比べ脳血管障害の発症が約 2 倍増加すること、などが指摘され、ESA は魔法の治療薬から心血管イベントを加速する有害な薬剤である、との認識が欧米で広がった。さらに、悪性腫瘍の化学療法に伴う貧血に対する ESA 治療のメタ解析から、ESA が腫瘍の進展を促進したり、血栓塞栓症を増加させる疑いも報告され、これらの

結果は米国での ESA 添付文書や国際的な貧血治療ガイドラインに反映され、諸外国では ESA の抑制的な使用が提唱されるに至っている。米国では ESA の使用を抑制して Hb の維持をはかる目的で静注鉄剤が頻用され、包括化された ESA 使用と合わせ、鉄剤の大量使用が一般化し、鉄蓄積の進んだ患者が増加している。

日本では貧血の維持レベルは欧米に比して極端に低く、ESA 使用量も少量であったことから、日本の GL では ESA 増量による維持 Hb 値の増加が推奨された。欧米、とくに米国では ESA 使用量の減少から Hb は低下し、現在では日米透析患者の維持 Hb にほとんど差はない、と考えられている。日本では鉄剤、とくに静注鉄剤の使用と鉄蓄積が患者予後を悪化させるという観察研究のデータから、鉄剤の使用は抑制すべきとの意見が強く、米国では ESA は危険、日本では静注鉄剤は危険と、個々の薬剤に対する異なった評価が一般化している。

日本の腎臓病患者の心血管予後は欧米の患者に比べて際立って良好であることが知られており、日米の認識の相違はこうした患者背景の差に起因する可能性もある。しかし、ESA に低反応を示す患者の予後が悪化することは日本を含め世界共通の所見である。現在改定中の日本の新しい腎性貧血治療 GL でも、ESA・鉄剤使用に対する日米の評価の差は埋めることはできていないようである。上市後四半世紀で生まれた国際的なギャップ、これを解消し世界に共通する腎性貧血治療の方向性を見出すのに、現在グローバルで行われている新しい貧血治療薬の開発試験結果が、その一助となることを期待したい。