

血液透析導入期のエリスロポエチン抵抗性指数と導入後の生命予後との関連

【所属】昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

【著者名】森川 友喜，井芹 健， 稲葉 大朗， 林 純一， 柴田 孝則

【ランニングタイトル】血液透析導入期 ERI と導入後の生命予後

【連絡先著者名(責任著者名)および所属】

森川 友喜 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

抄録

維持血液透析（hemodialysis：HD）患者におけるエリスロポエチン治療に対する低反応性は生命予後不良との関連が報告されているが、HD 導入期での検討は行われていない。今回、2011年4月から2016年3月の間に当院でHD導入となった322例を登録、除外基準に基づいて最終的に154例を対象とする後向きコホート研究を行った。1週間当たりの遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン量（rHuEPO）を体重（kg）とHb（g/dl）で割った値をエリスロポエチン抵抗性指数（erythropoietin resistance index：ERI）とし、ERIと各因子の相関、導入後の生命予後との関連について検討した。対象症例154例のうち、男性は112例、HD導入時年齢の中央値は68（61-76）歳、観察期間の中央値は1204（846-1839）日であった。ERIと各因子との相関を評価したところ、ERIはHD導入時年齢、性別（女性）と有意な正の相関、血清鉄値、血清トランスフェリン飽和度（transferrin saturation：TSAT）、body mass index（BMI）、血清アルブミン値と有意な負の相関を認めた。ERIとの関連が報告されている因子についての重回帰分析では、性別（女性）、フェリチンと有意な正の相関、TSAT、BMIが有意な負の相関を認めた。HD導入後の死亡は25例（感染症8例、心疾患2例、その他15例）であり、Cox比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行ったところ、ERIは全死亡リスク（ハザード比1.07, 95%CI 1.036-1.093, $p < 0.0001$ ）と有意に関連した。多変量解析においても、ERI（ハザード比1.004, 95%CI 1.006-1.072, $p = 0.019$ ）は、HD導入時年齢、カテーテル導入、血清CRP値と共に全死亡リスクと有意に関連した。HD導入期のERI高値は生命予後不良と関連すること

が示唆された。

【キーワード】

血液透析，エリスロポエチン抵抗性指数，全死亡率

緒言：

腎性貧血は末期腎不全患者において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産生されないことや赤血球寿命が短縮することによって引き起こされる¹⁾。腎性貧血はQOLの低下、運動耐用能の低下、心血管イベントリスクの増加、各種感染症の増加、生命予後不良²⁾などに関連がある。

腎性貧血の治療薬として1980年代に遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン(recombinant human erythropoietin:rHuEPO)が登場し、広く使用されることによってこれらの合併症の改善に大きく寄与した。現在では他にも血中半減期の長いDarbepoetin α (DA)やepoetin β pegol(continuous erythropoietin receptor activator:CERA)が開発され、erythropoietin stimulating agents(以下ESA)と総称されている。

高用量のESAを用いても腎性貧血を十分にコントロールできない状態のことはESA低反応性と包括され、生命予後不良と関連することが知られている²⁻⁴⁾。2015年日本透析医学会の慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)患者における腎性貧血ガイドライン⁵⁾においてもESA低反応性の患者は予後不良である可能性が高く、ESA低反応性を示す場合には原因となる因子を精査するべきであるとしている。ESA低反応性について明確な基準は定まっていないが、2006年に廣瀬らによってerythropoietin resistance index(ERI)が考案された。このERIを用い、Okazakiら³⁾は維持血液透析(hemodialysis:HD)患者での生命予後を検討し、ERI 10以上で予後不良と報告し、同様にEriguchiら⁴⁾もERI 9.45以上で予後不良と報告した。

このように ERI は維持 HD 患者における ESA 低反応性の指標として、また予後予測因子としての有用性が報告されているが、HD 導入期の患者については十分に検討されていない。そこで今回、我々は当院の HD 導入患者を対象に ERI と生命予後との関連について検討した。

対象と方法：

本研究は単施設後ろ向きコホート研究である。2011年4月1日から2016年3月31日の間に当院で入院ののちに HD を導入し、退院後に各医療機関で外来維持 HD を継続された 322 症例を対象とした (Fig. 1)。除外基準は担癌患者 (16 例)、HD 導入から退院までの期間が 60 日以上経過した患者 (10 例)、ESA を使用していない患者 (10 例)、死亡退院 (9 例)、血液疾患合併患者 (9 例)、CERA を使用中の患者 (5 例)、HD と腹膜透析併用療法の患者 (4 例)、敗血症合併 (2 例)、活動性出血性病変のある患者 (2 例)、腹膜透析から HD に移行した患者 (1 例)、そのほかに当院と緊密な病診連携のとらわれている医療機関以外で維持 HD が行われている患者 (100 例) とした。除外基準により 168 例の患者を除外し、最終的に 154 例を本研究の対象とした。

HD 導入期の臨床的背景として、HD 導入時年齢、性別、カテーテル導入の有無、dry weight (DW)、BMI、原疾患、併存疾患、ESA の使用量などを調査した。また、HD 導入期における退院直前の血液検査データから、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン値 (Hb)、補正カルシウム (corrected calcium: cCa)、無機リン (phosphorus: P)、副甲状腺ホルモン (intact-parathyroid hormone: intact-PTH)、血清総蛋白 (TP)、

血清アルブミン (Alb), 尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cr), 尿酸 (UA), 血清鉄 (Fe), フェリチン (Ferritin), 血清総鉄結合能 (total iron binding capacity: TIBC), 血清トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation: TSAT), 中性脂肪 (TG), HDL コレステロール (HDL-c), LDL コレステロール (LDL-c), C 反応性蛋白 (CRP) 等の情報を収集した. 同時期の臨床データに基づいて ERI を算出し, 各種因子との相関について検討した. ERI の定義は 1 週間当たりの rHuEPO を体重 (kg) と Hb (g/dl) で割った値とし, $ERI = 1 \text{ 週間当たりの rHuEPO 量} / \text{DW} / \text{Hb}$ で算出した. DA についてはこれまでの報告⁶⁾から, rHuEPO と DA の比を 200 : 1 で換算した. 主要評価項目は全死亡とし, 当院の診療録に加えて, 退院後に外来維持 HD が施行されている対象患者のかかりつけ医療機関の診療録を用いて HD 導入から 2018 年 3 月 31 日までの生存, ロスト (転居, 転医による転院など), 死亡に関して転帰をフォローし, ERI やそのほかの因子との関連を検討した.

本研究は、昭和大学医学部「人を対象とする研究等に関する倫理委員会」(承認番号 2585)の承認を受けている. なお各対象かかりつけ医療機関からは昭和大学医学部「人を対象とする研究等に関する倫理委員会」に対し本臨床研究への参加を申請, 承認を受けている (承認番号 2723-2732).

統計解析 :

連続変数のうち正規分布に従うものは平均値 ± 標準偏差を用いて表示し, 正規分布に従わないものは中央値 (第 1 四分位数-第 3 四分位数)を用いて示した. 名義・順

序変数についてはその数とパーセンテージを示した。ERI と各因子の相関については単変量については Spearman の順位相関係数を求め、多変量については重回帰分析を行った。また Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量、多変量解析を行った。すべての統計解析で両側検定を行い、P 値 0.05 未満を有意とした。統計ソフトは JMP® 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

結果：

1. ベースライン時の患者背景 (Table 1)

対象患者 154 例のうち、男性は 112 例、HD 導入時年齢は 68 (61-76) 歳、観察期間は 1204 (846-1839) 日であった。原疾患は糖尿病性腎症 62 例、腎硬化症 25 例、慢性糸球体腎炎 15 例、急速進行性糸球体腎炎 4 例、その他 34 例、不明 14 例であった。

対象患者全体の Hb 値は 9.65 (9.0-10.4) g/dL と 2015 年版 CKD 患者における腎性貧血治療のガイドラインにおける目標値に達していなかった。1 週間当たりの rHuEPO 量は 8000 (6000-12000) 単位/週、ERI は 14.6 (10.2-20.8) であった。鉄代謝については血清鉄 48.5 (34-67.8) mg/dL、TIBC 227.0 (198.0-267.8) μ g/dl、TSAT 21.4 (15.3-30.3) %、フェリチン 126.0 (85.0-157.3) ng/mL と 2015 年版 CKD 患者における腎性貧血治療のガイドラインにおける目標値の範囲内であった。また、P 値は 5.1 (4.4-6.2) mg/dL、cCa は 8.7 (8.3-9.2) mg/dL、intact-PTH は 205 (128-308) pg/mL と CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常 (mineral-bone disorder) (CKD-MBD) の診療ガイドラインの管理目標内であった。

2. ERI と各種因子との関連

ERI と各因子の関連を調べるため Spearman の順位相関係数を求めた (Table 2).

HD 導入時年齢 (n=154, rho=0.2786, p=0.0005), 性別 (n=154, rho = 0.225, p=0.005) は有意な正の相関を認めた. 鉄代謝マーカーとの関連では, 血清鉄 (n=152, rho=-0.2213, p=0.0061), TSAT (n=152, rho=-0.2232, p=0.0104) と有意な負の相関を認めたが, TIBC (n=152, rho=0.0115, p=0.8882), フェリチン (n=152, rho=-0.0652, p=0.0057) については有意な相関を認めなかった. CKD-MBD マーカーとの関連では, P (n=154, rho=-0.0886, p=0.2744), cCa (n=154, rho=-0.0701, p=0.2744), intact-PTH (n=154, rho=-0.0124, p=0.8783) と有意な相関を認めなかった. 栄養マーカーについては, アルブミン (n=154, rho=-0.2822, p=0.0004) は有意な負の相関を, BMI (n=154, rho=-0.4301, p < 0.0001) は有意な負の相関を認めたが, 中性脂肪 (n=150, rho=-0.1682, p=0.0397), HDL-c (n =145, rho=0.1875, p=0.0397), LDL-c (n=151, rho=0.0308, p=0.7075) とは有意な相関を認めなかった. 炎症マーカーについては, WBC, CRP とともに有意な相関は認めなかった. 標準最小二乗法を用いた重回帰分析 (table 3) では女性 (β coefficient=0.1748, p= 0.0254), BMI (β coefficient=-0.2861, p= 0.0014), TSAT (β coefficient=-0.2329, p=0.0034), フェリチン (β coefficient=0.2520, p=0.0024) が有意差を認めた. HD 導入時年齢 (β coefficient=0.1173, p=0.1573), アルブミン (β coefficient= -0.0014, p=0.8548), HDL-c (β coefficient=0.033, p=0.6779), CRP (β coefficient =0.0663, p=0.3897) は有意差を認めなかった.

3. HD 導入期における予後因子の検討

Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量解析を行い全死亡と各因子(年齢, 性別, カテーテル導入, 併存疾患, 各種血液検査所見など)との関連を検討した結果, HD 導入時年齢, カテーテル導入, DW, 血清 Cr 値, cCa, CRP, ERI の 7 項目が全死亡と有意に関連した (Table 4). このうち ERI は, ハザード比 1.07 (95%CI 1.036-1.093, $p < 0.001$) であった. 次に予後と関連が報告されている項目である HD 導入時年齢, 性別, カテーテル導入, diabetes, ischemic heart disease, アルブミン, CRP, ERI の 8 項目で多変量解析を行った (Table 5). 多変量解析の結果においても ERI はハザード比 1.04 (95%CI 1.006-1.072, $p = 0.0190$) であり全死亡リスクと有意に関連した. なお, HD 導入時年齢 (HR 1.97, 95%CI 1.017-1.129, $p = 0.0097$), カテーテル導入 (HR 2.84, 95%CI 1.178-7.589, $p = 0.0195$), CRP (HR 1.33, 95%CI 1.083-1.626, $p = 0.0064$) も全死亡リスクと有意に関連した.

考察:

ESA 低反応性の指標として ERI が提唱され維持 HD 患者における ERI 高値と生命予後不良の関連が報告^{3) 4)}されているが, HD 導入期における ERI と導入後の生命予後の関連についてはこれまで報告されていない. 本研究において HD 導入期の ERI とその後の生命予後の関連を検討した結果, HD 導入期の ERI 高値は HD 導入後の生命予後不良と関連することが示唆された.

2015 年日本透析医学会の CKD 患者における腎性貧血ガイドライン⁵⁾では ESA 低反

応性に影響を与える因子として鉄，各種ビタミン欠乏，CKD の合併症(消化管出血，悪性腫瘍，感染症など)，CKD の続発症(二次性副甲状腺機能亢進症など)などが挙げられている．本研究で ESA 低反応性として用いた ERI は性別(女性)，鉄代謝マーカーである TSAT，フェリチン，栄養マーカーである BMI と有意な相関を認めた．それに対し，CKD-MBD マーカーである P，cCa，intact-PTH，炎症マーカーである WBC，CRP とは有意な相関を認めなかった．

鉄代謝異常は ESA 低反応性の主要なリスク因子であり，以下のような機序で ESA 低反応性をきたすと考えられている．ヘプシジンは肝臓で合成されるペプチドホルモンであり鉄代謝を制御している．ヘプシジンに影響を与える因子としては鉄の過剰，炎症，骨髄機能低下で発現が増加し，エリスロポエチンの刺激により発現が減少する⁷⁾．CKD 患者では慢性炎症やエリスロポエチンの低下などにより肝臓でのヘプシジン合成が亢進し，腎臓からの排泄も低下することで血中ヘプシジン濃度が上昇する⁸⁾．ヘプシジンは細胞内から血液中への鉄放出を抑制するため，ヘプシジンが増加することによって血清鉄の低下とフェリチンの増加が起こり，鉄利用障害をきたすため ESA 低反応性を引き起こす．一般的に鉄代謝の指標としては，TSAT，フェリチンが用いられており，TSAT<20%とフェリチン値<100 ng/ml は鉄欠乏の可能性があり，ESA 低反応性と関連することが報告されている⁹⁾．本研究では重回帰分析で TSAT は ERI と有意な負の相関，フェリチンは有意な正の相関を認めており HD 導入期においても ESA 低反応性と関連することが示された．ESA 低反応性とフェリチン値，TSAT との検討では，Hamano ら⁹⁾は維持 HD 患者における TSAT 20%以上，

20%未満とフェリチン値 100ng/ml 以上, 100ng/ml 未満で 4 群に分けて ERI との関連を検討したところフェリチンよりも TSATの方が ESA 低反応性のマーカーとして有用であることを報告し, HD 導入期の検討である本研究の結果でも一致した. TSAT 低値は, 高感度 CRP (high-sensitivity C-reactive Protein: hs-CRP) 高値との関連があり¹⁰⁾, 背景に炎症が関与している可能性が報告されている. CKD 患者, 特に HD 患者に発症する MIA (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis) 症候群では栄養障害, 慢性炎症, 動脈硬化が相互に影響して病態が悪化していくとされている¹¹⁾. MIA 症候群の慢性炎症の代表的な原因として尿毒症環境や酸化ストレスの亢進によって advanced glycation end product (AGEs) が増加し, 炎症性サイトカイン産生が惹起されるという機序が考えられている¹²⁾. 本研究では, hs-CRP を測定していないが, ERI は TSAT とは負の, フェリチンとは正の相関があり, ESA 低反応性の患者ではこのような慢性炎症の存在が影響していると推測された.

栄養障害も ESA 低反応性のリスク因子として知られており¹³⁾, 維持 HD 期のアルブミンや BMI, 栄養スコアが ERI と関連があることが報告されている¹⁴⁾. 本研究においてもアルブミン, BMI は ERI と有意な負の相関を認めた. またアルブミンは急性・慢性炎症により低下することから, 炎症性疾患の有無も含めて評価することが必要になる. また急性・慢性炎症状態では IFN- γ や TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカインが赤血球前駆体の初期成熟を阻害し, ESA 低反応性の原因になると考えられている¹⁵⁾. CRP や IL-6 は透析患者の予後規定因子の一つであり, ERI と関連があることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾. 本研究では ERI に影響すると思われる敗血症,

担癌患者などの急性，慢性炎症状態の患者を除外しており，WBC 中央値 5900 (4700-7500) / μ L，CRP 0.15 (0.05-0.61) mg/dl と炎症マーカーの値が全体として低く，ERI と有意な相関を認めなかったと考えられる．このような急性・慢性炎症に乏しい患者群においてもアルブミン 3.3 (3.0-3.7) g/dl と栄養状態は不良であった．これは透析患者に特徴的な栄養障害である protein-energy wasting (PEW) の基準値であるアルブミン $<$ 3.8 g/dl を下回っており，HD 導入期の ERI に影響したと考えられる．単変量解析においては BMI (n=154, rho=-0.4301, p < 0.0001) は最も強く ERI と相関したが，BMI の計算には体重が含まれるため ERI との相関が強かった可能性は否定できない．しかしながら，López-Gómez ら¹⁸⁾は，Hb 値に差のない維持 HD 患者を BMI 30 kg/m² で 2 群に分け ESA 使用量を比較した結果，BMI 30 kg/m² 以上の患者群の方が有意に ESA 使用量が少なかったと報告していることから，BMI は ESA 低反応性と関連がある可能性が示唆される．

二次性副甲状腺機能亢進症は骨髄線維化を起こし，造血能が低下することで ESA 低反応性をきたす¹⁹⁾．また過剰な副甲状腺ホルモンが直接骨髄での造血を阻害し，赤血球寿命を短縮するとされている²⁰⁾．本研究においては入院治療と HD 導入により CKD-MBD マーカーの管理が改善しており，P, cCa, intact-PTH と ERI は有意な相関を認めなかったと考えられる．

次に HD 導入期と維持期における ERI の違いについて考察する．HD 導入患者においては，鉄代謝異常，栄養障害などの ESA 低反応性と関連する既知のリスク因子の

コントロールが一般に良好ではないため ERI は維持 HD 患者と比較し全般的に高値となり、生命予後と相関するかは不明であった。実際、本研究では維持 HD 患者を対象とした Eriguchi⁴⁾らの報告よりも ERI が高値を示している。対象患者の患者背景が異なるため単純に比較するのは難しいが、本研究で ERI と関連した鉄代謝マーカーであるフェリチン、栄養マーカーであるアルブミンは、維持 HD 期での研究と比較すると管理が不良であり、HD 導入期において ERI が高値となることに影響した可能性がある。

本研究で ERI は多変量解析においてハザード比 1.04 (95%CI 1.009-1.071, p=0.0141) と有意差を認め、HD 導入期においてもその ERI 高値は導入後の生命予後不良の独立した危険因子であることが示唆された。

本研究の限界としては次のことが考えられる。第一に単施設の研究であり、対象患者数が 154 例と少ない点である。第二に HD 導入期における ERI 高値を改善することが生命予後を改善するかどうかについては検討できていない点である。本研究において HD 導入期の ERI と関連のある因子を特定したが、それらの因子を改善することで ERI が経時的に低下し、生命予後が改善するかどうかについては対象患者が多施設にわたり維持 HD を受けていることから、ERI の経時的なデータを得ることが困難であり、検討できていない。今後、前向き研究において検討すべき課題と考えられる。

結語：

日本人の HD 導入期の患者において，導入期 ERI 高値は HD 導入後の生命予後不良と関連することが示唆された．

謝辞：

本研究の実施にあたりご協力を頂きました維持 HD 施設の皆様に心より感謝申し上げます．

利益相反：

本研究に際し開示すべき利益相反はありません．

文献：

- 1) Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD 2012. *J Am Soc Nephrol.* 2012;**23**:1631-1634.
- 2) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;**363**:1146–1155.
- 3) Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, et al. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2014;**37**:106-112.
- 4) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol.* 2015;**28**:217-225.
- 5) 伊丹儀友, 濱野高行, 阿部貴弥 ほか. 2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌. 2016;**49**:136-139.
- 6) Scott SD. Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendation from clinical studies. *Pharmacotherapy.* 2002;**22**:160–165.
- 7) Ueda N, Takasawa K. Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Nutrients*(Internet). 2018;**10**:1173. (accessed 2019 January 5) <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/9/1173>
- 8) Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;**55**:726–741.

- 9) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis. finding of the Japanese Nation-wide Dialysis Registry. *Kidney Int.* 2015;**5**:23–32.
- 10) Koo HM, Kim CH, Doh FM, et al. The relationship of initial transferrin saturation to cardiovascular parameters and outcomes in patients initiating dialysis. *PLoS One* (Internet). 2014;**9**:e87231 (accessed 2019 January 5)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087231>
- 11) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;**15**:953-960.
- 12) Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G, et al. Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;**53**:138-150.
- 13) Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;**42**: 864-881.
- 14) López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P, et al. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation mortality. *Kidney Int.* 2008;**111**:75–81.

- 15) Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, et al. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2003;**14**:1776-1784.
- 16) Panichi V, Maggiore U, Taccola D, et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;**19**:1154-1160.
- 17) Peberto-Filho R, Bárány P, Lindholm B, et al. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;**17**:1684-1688.
- 18) El-Kannishy GM, Megahed AF, Tawfik MM. Obesity may be erythropoietin dose-saving in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;**37**:148-156.
- 19) Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993;**328**:171-175.
- 20) Meytes D, Bogin E, Ma A, et al. Effect parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest.* 1981;**67**:1263-1269.

Figure Legends

Figure 1. Study participant selection flow diagram

* patients who were received maintenance hemodialysis in medical institutions without hospital and clinic cooperation

Abstract

The relationship between the erythropoietin resistance index during initiation of hemodialysis and subsequent prognosis in maintenance hemodialysis patients.

Tomoki MORIKAWA, Ken ISERI, Taro INABA, Junichi HAYASHI,
Takanori SHIBATA

Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University
School of Medicine

Previous studies have shown that hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents (ESA) in maintenance hemodialysis (HD) patients is associated with high mortality. However, the relationship between responsiveness to ESA during initiation of HD and subsequent prognosis has not been studied. We conducted a retrospective cohort study of 154 patients (112 males; median age 60 years) who initiated HD between 2011 and 2016 and met our criteria. Erythropoietin resistance index (ERI) was calculated by dividing the weekly dose of recombinant human erythropoietin (IU) by body weight (kg) and hemoglobin levels (g/dl). First, we examined the relationship between ERI and several biomarkers such as iron metabolism, chronic kidney

disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), nutrition, and inflammation markers. Second, we investigated the association between ERI and all-cause mortality by using the Cox proportional hazards regression analysis. The median follow-up time was 1204 days. ERI showed a significant positive correlation with age, female gender and negative correlation with levels of serum iron, TSAT, albumin and body mass index by using Spearman's Rank correlation coefficient. However, CKD-MBD, and inflammation markers were not significantly correlated with ERI. By using multiple regression analysis, ERI showed a significant positive correlation with female, TSAT and negative correlation with ferritin, BMI. During observational period, 25 patients died of infection (n=8), cardiac disease (n=2), and others (n=15). It was revealed that high ERI was an independent predictor for mortality by Cox proportional hazards regression analysis (Hazard ratio 1.04, $p < 0.05$). Taken together, high ERI during initiation of HD is associated with increased mortality and may be a significant independent risk factor.

Key words: hemodialysis, erythropoietin resistance index, all-cause mortality

322 dialysis introduction patients

168 patients were excluded

- Cancer patients (n=16)
- Over 60 days from introduction of hemodialysis to discharge (n=10)
- Not receive ESA therapy (n=10)
- Dead during hospitalization of initiation of HD (n=9)
- Hematological malignancy patients (n=9)
- Epoetin β pegol user (n=5)
- Complementary hemodialysis for peritoneal dialysis (n=4)
- Sepsis (n=2)
- Active bleeding (n=2)
- Patients who was transferred from peritoneal dialysis (n=1)
- Lost to follow-up* (n=100)

154 patients were included in the study

Table 1. Baseline characteristics of the patients

No. of patients	154	ESA (rHuEPO, IU)	8000 (6000-12000)
Age (years)	68 (61-76)	ERI* (IU/week/kg/g/dl)	14.6 (10.2-20.8)
Gender, n (% of male)	112 (72.7)	WBC (/μL)	5900 (4700-7500)
Central venous catheter use, n (%)	68 (44.2)	Hemoglobin (g/dL)	9.65 (9.0-10.4)
Dry weight (kg)	56.25 (47.18-64.7)	Total protein (g/dL)	6.27±0.60
BMI (kg/m ²)	21.4 (19.3-24.1)	Albumin (g/dL)	3.3 (3.0-3.7)
Primary disease, n (%)		BUN (mg/dL)	52.1 (42.5-64.8)
DMN	62 (40.3)	Creatinin (mg/dL)	7.60 (6.03-8.97)
Nephrosclerosis	25 (16.2)	Uric acid (mg/dL)	7.4±1.31
CGN	15 (9.7)	Serum iron (mEq/L)	48.5 (34-67.8)
RPGN	4 (2.6)	TIBC (μg/dL)	227.0 (198.0-267.8)
Others	34 (22.1)	TSAT (%)	21.4 (15.3-30.3)
Unknown	14 (9.1)	Ferritin (ng/ml)	126.0 (74.5-224.5)
Comorbid disease, n(%)		P (mg/dL)	5.1 (4.4-6.2)
Hypertension	137 (89)	cCa (mg/dL)	8.7 (8.3-9.2)
Diabetes	88 (57.1)	intact-PTH (pg/mL)	205 (128-308)
Dyslipidemia	52 (33.8)	Triglyceride (mg/dL)	116.0 (85.0-157.3)
Chronic heart failure	61 (40)	LDL-cholesterol (mg/dL)	85 (68-112)
Ischemic heart disease	48 (31.2)	HDL-cholesterol (mg/dL)	45.0 (35.0-58.0)
Stroke	25 (16.2)	Glycated albumin (mg/dL)	17.1 (15.0-19.2)
Peripheral arterial disease	40 (26)	CRP (mg/dL)	0.15 (0.05-0.61)

Values are represented as mean (±SD: standard deviation), median (interquartile range), or Number (percentage). BMI, body mass index, DMN, diabetic nephropathy; CGN, chronic glomerulonephritis; RPGN, rapidly progressive glomerulonephritis; ESA, erythropoiesis stimulating agent; rHuEPO, recombinant human erythropoietin; ERI, erythropoietin resistance index; WBC, white blood cell; P, phosphorus; cCa, corrected calcium; intact-PTH, intact-parathyroid hormone; BUN, blood urea nitrogen; TIBC, total iron binding capacity; TSAT, transferrin saturation; CRP, C-reactive protein

* ERI = recombinant human erythropoietin/week/DW/Hb (IU/week/kg/g/dl)

Table 2. Univariate Spearman's Rho correlations of ERI with othe variables

Variables	ERI	
	Rho correlations	P
Age, years	0.2786	0.0005
Gender, female	0.225	0.005
Central venous catheter use	0.1121	0.1664
Hypertension, %	0.0096	0.9064
Diabetes, %	-0.0587	0.4693
Dyslipidemia, %	-0.0547	0.5007
Chronic heart failure, %	0.1226	0.1298
Ischemic heart disease, %	0.0237	0.7709
Stroke, %	-0.0069	0.932
Peripheral arterial disease, %	0.1439	0.075
WBC, / μ L	-0.13	0.1081
CRP, mg/dl	0.1368	0.0906
Serum iron, mEq/L	-0.2213	0.0061
TIBC, μ g/dl	0.0115	0.8882
TSAT, %	-0.2232	0.0104
Ferritin, ng/ml	-0.0652	0.0057
P, mg/dL	-0.0886	0.2744
cCa, mg/dl	-0.0701	0.3879
intact-PTH, pg/ml	-0.0124	0.8783
Albumin, g/dl	-0.2822	0.0004
BMI, kg/m ²	-0.4301	<0.0001
Triglyceride, mg/dl	-0.1682	0.0397
HDL-cholesterol, mg/dl	0.1875	0.0239
LDL-cholesterol, mg/dl	0.0308	0.7075

Rho correlations were computed using the Spearman's rank correlation coefficient.

ERI, erythropoietin resistance index; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; TIBC, total iron binding capacity; TSAT, transferrin saturation; P, phosphorus; cCa, corrected calcium; intact-PTH, intact-parathyroid hormone; BMI, body mass index

Table 3. Multiple linear regression analysis of predictors of ERI

Variables	β coefficient	p-value
Age, years	0.1173	0.1573
Gender, female	0.1748	0.0254
BMI, kg/m ²	-0.2861	0.0014
Albumin, g/dl	-0.014	0.8548
TSAT, %	-0.2329	0.0034
Ferritin, ng/ml	0.252	0.0024
HDL-cholesterol, mg/dl	0.033	0.6779
CRP, mg/dl	0.0663	0.3897

β coefficient were computed using the least squares analysis.

BMI, body mass index; TSAT, transferrin saturation; CRP, C-reactive protein

Table 4. Univariate Cox proportional hazards analysis to determine predictors of all-cause mortality

Variables (Unit)	Unadjusted	
	HR (95%CI)	p value
Age (per 10 year increment)	2.37 (1.042-1.138)	<0.0001
Gender (vs. female)	0.52 (0.236-1.200)	0.1216
Central venous catheter use (vs. No use)	3.60 (1.565-9.288)	0.0022
Diabetes (vs. No)	0.48 (0.210-1.070)	0.073
Ischemic heart disease (vs. No)	0.88 (0.341-2.021)	0.7707
Dry weight (per 1 kg increment)	0.95 (0.915-0.984)	0.0055
cCa (per 1 mg/dl increment)	1.91 (1.073-3.578)	0.0263
Creatinin (per 1 mg/dl increment)	0.70 (0.547-0.876)	0.0011
Albumin (per 1 g/dl increment)	0.63 (0.286-1.504)	0.2823
CRP (per 1 mg/dl increment)	1.26 (1.054-1.463)	0.0148
ERI* (per 1 IU/week/kg/g/dl increment)	1.07 (1.036-1.093)	<0.0001

Hazard ratio were computed using the univariate Cox proportional hazards analysis.

cCa, corrected calcium; CRP, C-reactive protein; ERI, erythropoietin resistance index

* ERI = recombinant human erythropoietin/week/DW/Hb (IU/week/kg/g/dl)

Table 5. Associations between selected variables and risk of all-cause mortality

Variables (Unit)	Unadjusted		Multivariate-adjusted	
	HR (95%CI)	p value	HR (95%CI)	p value
Age (per 10 year increment)	2.37 (1.042-1.138)	<0.0001	1.97 (1.017-1.129)	0.0097
Gender (vs. female)	0.52 (0.236-1.200)	0.1216	0.83 (0.332-0.463)	0.6914
Central venous catheter use (vs. No use)	3.60 (1.566-9.288)	0.0022	2.84 (1.178-7.589)	0.0195
Diabetes (vs. No)	0.48 (0.210-1.070)	0.073	0.50 (0.196-1.178)	0.1133
Ischemic heart disease (vs. No)	0.88 (0.341-2.021)	0.7707	0.97(0.318-2.714)	0.961
Albumin (per 1 g/dl increment)	0.63 (0.286-1.504)	0.2823	1.12 (0.477-2.611)	0.7993
CRP (per 1 mg/dl increment)	1.26 (1.054-1.463)	0.0148	1.33 (1.083-1.626)	0.0064
ERI* (per 1 IU/week/kg/g/dl increment)	1.07 (1.036-1.093)	<0.0001	1.04 (1.006-1.072)	0.019

Hazard ratio were computed using the univariate and multivariate Cox proportional hazards analysis.

CRP, C-reactive protein; ERI, erythropoietin resistance index

*ERI = recombinant human erythropoietin/week/DW/Hb (IU/week/kg/g/dl)