

# 7

## 腎性貧血

### CQ 1

### 保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか？

**推奨グレード B** ESA による腎性貧血の治療は、QOL を改善させる可能性があり、保存期 CKD に推奨する。ESA により CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性はあるが、明らかではない。

**推奨グレード D** ESA の治療目標を Hb > 13 g/dL とした場合、心血管イベントをかえって増加させる可能性があるため、ESA により Hb > 13 g/dL を目標に治療することは推奨しない。

### 背景・目的

腎性貧血は CVD の発症や生命予後、QOL の低下などさまざまな病態との関連が示唆されている。腎性貧血の主因は内因性エリスロポエチンの産生低下によるものであり、ESA による治療は理にかなったものである。ただ ESA 治療と腎性貧血によって引き起こされるさまざまな臓器障害について、一部の研究では ESA で CKD の進行や CVD の発症が抑制される可能性が示されているが、近年行われた大規模研究ではそれらに対し改善効果を示すことはできず、CVD の発症に関しては、目標 Hb を高値にすることでかえってリスクを上げる可能性が報告されている。QOL については ESA による腎性貧血治療により改善が望めるとする報告が多い。CKD において ESA による腎性貧血の治療は推奨されるか、エビデンスに基づいて検討した。

### 解説

#### 1. ESA による腎性貧血治療の有用性について

保存期 CKD において ESA による腎性貧血の治療は、少なくとも QOL を改善する可能性があり推奨

する。CKD の進行や CVD の発症の抑制および生命予後の改善につながる可能性もあるが、今のところ明確には示されていない。また CVD 発症のリスクを上げる可能性も考慮し、個々の患者背景に合わせて目標値を修正することも必要と思われる。

ESA 治療と CKD の進行や CVD の発症、生命予後との関連については多くの研究が行われている (CQ 2 参照)。いくつかの研究では CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性が報告されているものの、否定的な報告もあり、現在のところ明らかではない。

QOL についてはいくつかの研究で検討されており、これらのなかの多くは QOL に対し効果があると報告している。ただ QOL を評価する項目はさまざまなものがあり、研究により採用している項目は異なる。現在のところ最も大規模な TREAT 研究<sup>1)</sup> においては、FACT-Fatigue score の改善について目標 Hb 高値群で認められたとの報告があるが、SF-36 の energy と physical functioning については両群間で差がなかったとしている。次に大規模な研究である CREATE 研究<sup>2)</sup> と CHOIR 研究<sup>3)</sup> については、CREATE 研究では試験開始後 1 年目の時点で SF-36 の general health, mental health, physical

function, vitality の 6 つすべてで高 Hb 群のほうが良好であったが、2年目の時点では general health と vitality の 2 項目のみ目標 Hb 高値群が良く、ほかは差がないという結果であった。CHOIR 研究では3年の時点で LASA, KDQ, SF-36 を測定しているが、SF-36 の emotional role では目標 Hb 低値群の改善度が有意に高かったが、ほかは同じで QOL の改善は認めなかったとしている。日本人を対象とした ESA を使用した RCT<sup>4)</sup>でも、SF-36 の vitality は有意に改善し、SF-36 のほかの 7 項目や FACIT-Fatigue score も改善傾向を認めた。このように QOL には多数の評価方法があり、また同じ方法でも ESA 治療により効果があるとするものと差がなかったとするものがあり、評価が難しい。ただ多くの研究で ESA 治療により QOL が改善することが明らかにされており、ESA 治療が有用であると思われる。

## 2. ESA の治療における目標 Hb 値について

さまざまな大規模研究において、目標値を Hb > 13 g/dL とした場合、メリットは乏しく、かえって CVD 発症のリスクを上げる可能性があり、現時点では ESA 治療により Hb > 13 g/dL を目標にすることは推奨しない(推奨グレード D)。

各学会などから示されている保存期 CKD 患者を対象とした腎性貧血に関する目標 Hb 値と治療開始 Hb 値については、ガイドライン間で差がみられる(CQ 2 参照)。それぞれ異なる時期の異なるエビデンスや異なる判断から、これらの数値が決定されている。本ガイドラインでは個々の症例の病態に応じて上記数値を参考として治療することを推奨する。また ESA に関する RCT の多くは目標 Hb 値 9~11

g/dL と Hb > 12~13 g/dL を比較したものである。Hb がさらに低いレベル(例えば Hb < 9 g/dL)と Hb 9~11 g/dL を比較した大規模な RCT はなく、Hb が低い値での ESA についてエビデンスを基に評価するのは困難である。

## 文献検索

検索式は PubMed(キーワード: meta-analysis and anemia and erythropoietin and kidney, randomized and creatinine and anemia and erythropoietin, randomized and creatinine and anemia and erythropoietin, randomized and CKD and anemia and erythropoietin, meta-analysis and anemia and erythropoietin and kidney, randomized and CKD and anemia)で 2006 年 1 月~2011 年 7 月の期間で検索した。2011 年に発表された Akizawa らの論文は 2011 年 10 月に発表されたが、わが国において行われた RCT であり、目標 Hb 値を 11~13 g/dL と 9~11 g/dL の 2 群で比較し、その効果を検証した報告のため、参考文献に加えた。

## 参考にした二次資料

なし。

## 参考文献

1. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.(レベル 2)
2. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2071-84.(レベル 2)
3. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.(レベル 2)
4. Akizawa T, et al. Ther Apher Dial 2011 ; 15 : 431-40.(レベル 2)

## CQ 2

## ESAによる腎性貧血の治療はCKDの進行やCVDの発症を抑制するか？

- ESA使用による腎性貧血の治療はCKDの進行やCVDの発症を抑制することを示唆する報告があるが、目標値をHb>12~13 g/dLと設定した場合、Hb 9~11.5 g/dLと比較して効果が認められず、かえってCVD発症のリスクを増加させる可能性がある。

## 背景・目的

ESAによる腎性貧血治療はCKDの進行やCVDの発症など重要なイベントを抑制する可能性があり、さまざまな臨床研究が行われてきた。ただ近年行われた大規模研究やそれを含んだメタ解析では目標値をHb>12~13 g/dLとした場合、目標値をHb 9~11.5 g/dLとした群と比べCKDの進行やCVDの発症を抑制することは示されず、かえってCVD発症のリスクを増加させる可能性があることが示された。日本人を対象としたRCTでは、CKDの進行や心肥大を抑制することが報告されており、海外で行われた大規模研究が、そのままわが国に当てはまらない可能性もある。ESAにより腎性貧血の治療がCKDの進行やCVDの発症を抑制するかどうかについて、エビデンスに基づいて検討した。

## 解説

ESA治療によるCKDの進行抑制について、複数のRCTやメタ解析が報告されている<sup>1-8)</sup>。そのうち、1件のメタ解析のみがESA群においてGFR値が高く維持されることを示していた<sup>4)</sup>。またCVDの発症についても、心肥大を抑えることを報告したRCTもあるが<sup>9)</sup>、前述のメタ解析や大規模なRCTでは証明されず、目標値をHb>13 g/dLにすることで、かえってCVD発症のリスクが増加する可能性も報告されている。ただこれらの研究のほとんどは海外のものである。日本人を対象としたRCTでESA治療がCKDの進行を抑制すること<sup>12)</sup>や心肥大を抑制する<sup>9)</sup>ことが報告されており、大規模研究やメタ解析の結果をわが国すべてのCKDに当てはめ

てよいかどうかは不明である。

1900年代から2000年代初めに発表されている登録症例数100例以下の小規模なRCTを中心にまとめたCodyらのメタ解析では<sup>4)</sup>、研究期間中の末期腎不全に進行した患者数、GFR低下速度、観察終了時クレアチニン値に関して、rHuEPO使用群とプラセボまたはrHuEPO未使用群との間に有意差はなかったが、観察終了時GFR値はrHuEPO群が有意に高かったとしている。

一方、2004年以後の10件のRCTをまとめたPalmerらのメタ解析では<sup>5)</sup>、目標Hb高値群と低値群との比較、つまりESA高用量群と低用量群、または未使用群との比較が行われている。その総括的解析では、目標Hb高値群の末期腎不全への進行に関する相対危険度は1.08 [CI:0.97-1.20]であり、ESAによる腎性貧血治療の有用性はないと結論づけている。これら10件のRCTにおいても、Gouvaら<sup>3)</sup>のRCTを除き、目標Hb高値群と低値群の間において、腎機能低下の抑制に関して有意差は証明されていない。

このメタ解析では、腎保護効果のアウトカムの内容がRCTごとに異なる点が問題である。また、登録症例数が80例台から4,000例台のRCT 10個が統計処理されているが<sup>3,6-8,10-15)</sup>、そのうち登録症例数が1,000例を超える大規模RCTが2件含まれている<sup>7,8)</sup>。RCTの規模が異なるものが総括されており、この点も問題である。

ただし、目標Hb高値群の到達Hb値はおよそ>12~13 g/dL、目標Hb低値群のそれはおよそ9.0~11.5 g/dLである。この結果から、末期腎不全の進行抑制という観点においては、高Hb値(>12~13 g/dL)を目標とすることの有益性はないことを示唆し

ていると考えられる。

わが国で行われた RCT では Kuriyama ら<sup>1)</sup>が無治療群(Ht 25.3±1.9%)を対照として、ESA 使用群(Ht 32.1±3.2%)の腎生存率が良いことが示されている(p=0.0003)。Tsubakihara ら<sup>2)</sup>の腎保護効果を検証した RCT(観察期間 3 年)では、血清 Cr 値の倍加、末期腎不全治療開始、移植、死亡をエンドポイントとした主要評価では、ダルベポエチン  $\alpha$  により目標 Hb 値を 11~13 g/dL とした群と rHuEPO により目標 Hb 値を 9~11 g/dL にした群の間で有意差は認められなかったが、年齢、性、割り付け要因である糖尿病の有無、開始時血清 Cr 値および Hb 値で補正した Cox 比例ハザードモデルでは、目標 Hb 高値群のハザード比が 0.71 [CI: 0.52-0.98] と有意な抑制効果を認めたと報告している。

CVD の発症については、当初、貧血改善が CVD を抑制する可能性があると考えられていた。しかし 2006 年に保存期 CKD を対象とした CREATE 研究<sup>6)</sup>と CHOIR 研究<sup>7)</sup>という 2 件の RCT が発表されたが、どちらも目標 Hb 高値群で CVD を抑制したという結果は示せず、CHOIR 研究では目標 Hb が 11.3 g/dL 群に比べ 13.5 g/dL 群でむしろ死亡または CVD が多いという結果となった。その後、2009 年には 2 型糖尿病の保存期 CKD を対象としたさらに大規模な RCT である TREAT 研究<sup>8)</sup>が発表されたが、この研究でも CVD を抑制したという結果は示せず、プラセボ群に比べ、目標 Hb 高値群(中央値 12.5 g/dL)で脳卒中が多いという結果となった。なお、血液透析患者を対象とした大規模な RCT としては 1998 年に発表された Normal Ht 研究<sup>16)</sup>がある。重度の心不全または虚血性心疾患のある血液透析患者を対象とした本試験では、目標 Ht が 30% に対し、42% とした群で死亡または心筋梗塞のイベントが多くなり、研究が途中で中止となった。

これらの研究を含めた Palmer らのメタ解析では<sup>5)</sup>、目標 Hb 高値群と低値群で CVD の相対危険度は 1.15 [CI: 0.98-1.33] と有意差は確認されなかったが、脳卒中に関しては 1.51 (1.03-2.21) と目標 Hb 高値群の相対危険度が高いという結果であった。

ただ CKD のみを対象とした研究ではないが、Hb 値が 10.1~11.8 g/dL の軽度貧血心不全患者を対象

としたメタ解析<sup>17)</sup>では ESA により心不全による入院や総死亡が減ったという報告もある。心不全も CKD でしばしば認められる CVD であるため、対象によっては貧血を改善させることで CVD を減らす可能性もあるが、それを証明した CKD を対象とした大規模研究はない。

前述のわが国の RCT では<sup>9)</sup>、目標 Hb 高値群が低値群に比べ心肥大(LVMI)が抑制された(目標 Hb 高値群 vs 低値群: -7.8 g/m<sup>2</sup> vs -0.1 g/m<sup>2</sup>)と報告されている。

現時点では ESA 治療により CKD の進行や CVD の発症を抑制する可能性は否定できないものの、目標値を Hb 9.0~11.5 g/dL とした場合に比べ、Hb > 12~13 g/dL を目標とした場合、これらについて有意差は認められず、かえって CVD の発症リスクが高まる可能性がある。ただし Hb 値がさらに低いレベル(例えば Hb < 9 g/dL 程度)と Hb 9~11 g/dL 程度を比較して、CKD の進行や CVD の発症を研究した大規模研究はなく、この点は今後の検討課題である。またわが国の RCT では CKD の進行や CVD の発症を抑制すると報告されているものもあるため、海外のデータとは異なる可能性も否定できないが、少数の小規模研究であるため、更なる検討が必要である。

## ■ 参照

表 各種ガイド・ガイドラインの目標 Hb 値と治療開始 Hb 値

指針	目標 Hb 値	治療開始 Hb 値
2008 日本透析医学会	11 g/dL 以上、13 g/dL を超える場合は減量・休薬を考慮 <sup>*1)</sup> 。	11 g/dL 未滿
2012 CKD 診療ガイド	10~12 g/dL、12 g/dL を超えないように配慮。13 g/dL 以上にはしない。	10 g/dL 以下
2012 KDIGO ガイドライン	10~11.5 g/dL <sup>*2)</sup> 、13 g/dL を超えないようにする。	10 g/dL 未滿 <sup>*3)</sup>

※1 ただし、重篤な CVD の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する。

※2 ある患者群では、Hb 濃度が 11.5 g/dL を超えた場合でも QOL が改善し、リスクが受容できるかもしれないため、個々の症例に応じた治療が必要と思われる。

※3 ある患者群では、より高い Hb 濃度で QOL が改善し、ESA 治療が 10 g/dL 以上の段階で開始されるかもしれないため、個々の症例に応じた治療が妥当である。



## 文献検索

検索はPubMed(キーワード: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, randomized, メタ解析)で, 2004年1月~2011年7月の期間で検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。1997年のKuriyamaの論文はわが国においてESA治療による腎保護作用を検討したRCTであり, また1998年のBesarabらの論文も透析患者ではあるが, ESA治療によるCVD発症を検討した大規模RCTであるため重要と判断した。2011年7月以降に発表されたAkizawaらおよびTsubakiharaらの論文もわが国において行われたRCTであり, 参考文献に加えた。

## 参考にした二次資料

なし。

## 参考文献

1. Kuriyama S, et al. Nephron 1997; 77: 176-85.(レベル2)

2. Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2012; 16: 529-40.(レベル2)
3. Gouva C, et al. Kidney Int 2004; 66: 753-60.(レベル2)
4. Cody J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2005; 3: CD003266.(レベル1)
5. Palmer SC, et al. Ann Intern Med 2010; 153: 23-33.(レベル1)
6. Drüeke TB, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2071-84.(レベル2)
7. Singh AK, et al. N Engl J Med 2006; 355: 2085-98.(レベル2)
8. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009; 361: 2019-32.(レベル2)
9. Akizawa T, et al. Ther Apher Dial 2011; 15: 431-40.(レベル2)
10. Roger SD, et al. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 148-56.(レベル2)
11. Levin A, et al. Am J Kidney Dis 2005; 46: 799-811.(レベル2)
12. Rossert J, et al. Am J Kidney Dis 2006; 47: 738-50.(レベル2)
13. Macdougall IC, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 784-93.(レベル2)
14. Ritz E, et al. Am J Kidney Dis 2007; 49: 194-207.(レベル2)
15. Cianciaruso B, et al. J Nephrol 2008; 21: 861-70.(レベル2)
16. Besarab A, et al. N Engl J Med 1998; 339: 584-90.(レベル2)
17. Ngo K, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010; 1: CD007613.(レベル1)

## CQ 3

# 保存期CKDにおける腎性貧血に高用量のESA使用は推奨されるか？

**推奨グレード D** 保存期CKDにおいて, 目標Hb値を高く設定してESAを高用量使用するとCVD発症リスクが増加する可能性があるため, 推奨しない。

## 背景・目的

2006年以降, 保存期CKDに対してESAを用いて高い目標Hb値を設定して貧血治療を行ったRCTにおいて, 高い目標Hb値がかえってCVD発症の危険性を高めるとの報告が相次いでなされた。この一因としてESAの投与量の増加が悪影響を及ぼしている可能性が懸念されている。ここではESAの安全性についての検討を行った。

## 解説

現時点において, 高いHb値そのものが危険であるのか, この高用量(明確な基準はない)のESA投

与が危険であるのか, 十分な根拠はない。しかし, これらの潜在的な危険性は念頭におくべきである。したがって, 目標Hb値を高く設定してESAを高用量投与すると, CVDの発症リスクが増加する可能性があるため, 委員間で討議して推奨しないとした。

2006年のN Engl J Med誌に保存期CKDに対するESA治療に関連した2つのRCTが同時に発表された。DrüekeらによるCREATE研究<sup>1)</sup>とSinghらによるCHOIR研究<sup>2)</sup>である。CREATE研究では健康成人の基準値に近い目標設定(Hb 13~15 g/dL)とそれより低いHb 10.5~11.5 g/dLの2群に割り付けてエポエチンβを用いて治療介入を行い, その結果, 全身の健康状態や身体機能において有意な改善がみられたが, 両群間でCVD発生に差がみられな

かっただけでなく、透析を必要とした患者数(127 vs. 111,  $p=0.03$ )や高度の高血圧などの血管障害のイベント発生率( $p<0.001$ )は高 Hb 群に多かった。CHOIR 研究では、目標 Hb 13.5 g/dL と 11.3 g/dL の 2 群に無作為に割り付けてエポエチン  $\alpha$  によって治療介入したが QOL の改善に差はなく、全体で 222 件発生した死亡や心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、脳卒中を含む複合イベントのうち 125 例が高 Hb 群、97 例が低 Hb 群であり、高 Hb 群でリスクの増加がみられた(ハザード比: 1.34 [CI: 1.03-1.74])。その後、2009 年に 2 型糖尿病を有する保存期 CKD を対象にした RCT (TREAT 研究) が報告されたが<sup>3)</sup>、やはり、目標 Hb 13 g/dL としてダルベポエチン  $\alpha$  治療を加えた群において主要評価項目でのリスク軽減効果はなく、逆に脳卒中の発生率が有意に高かった(ハザード比: 1.92 [CI: 1.38-2.68])。2010 年の Palmer らによるメタ解析<sup>4)</sup>(透析症例の報告を含む)においても、高 Hb 目標群で脳卒中、高血圧、血管アクセスの血栓形成などのリスクを増大させることが示され、死亡や重篤な CVD、末期腎不全のリスクを高める可能性についても言及されている。

このように、腎性貧血の治療において目標 Hb 値を高く設定した場合に合併症の発症リスクを増加させるという報告が相次いたが、一方で、最近これに反するような内容の報告もみられる。フランスの 2 型糖尿病患者を対象とした RCT<sup>5)</sup>では、目標 Hb 値 11~12.9 g/dL の subnormal 群に比べ 13~14.9 g/dL の normal 群で高血圧や eGFR の低下を含めた有害事象の増加は認められなかった。Akizawa らによるわが国における RCT<sup>6)</sup>においても目標 Hb 値が 11~13 g/dL の群では 9~11 g/dL の群に比べ心肥大が抑制され、かつ有害事象の増加は認めなかった。また、CHOIR 研究と TREAT 研究では、それぞれ事後解析が行われているが、2008 年の CHOIR 研究の解析<sup>7)</sup>では、高用量のエポエチン  $\alpha$  は、一次エンドポイントのリスク増加に有意に関連していたが、高 Hb 治療群に関連したリスクは、高い Hb 目標値の影響である可能性は示唆されなかった。また、2010 年に報告された TREAT 研究の解析<sup>8)</sup>では、ダルベポエチン  $\alpha$  への初期反応不良群は、12 週時のダルベポエチン  $\alpha$  投与量が有意に多かったが、平均 Hb は有

意に低く、反応不良群で心血管複合エンドポイントの発生率および死亡率が高いことが示されている。これらの報告から考えると、高い Hb 値の目標設定自体が問題なのではなく、そのために投与される ESA の量が悪影響を及ぼしているようにもとらえられる。しかし、これらの事後解析では高用量の ESA が悪いのか、あるいは ESA 治療に対する低反応性を示す状態そのものが悪いのかは明確にされていない。慢性炎症などでは ESA 低反応性を呈することが示されており、これらの病態の評価とその治療を行う必要がある。さらに、2011 年に発表された TREAT 研究の脳卒中に関する多変量回帰分析を用いた検討<sup>9)</sup>において、さまざまな要因を除外してもダルベポエチン  $\alpha$  が脳卒中の危険因子として残ったものの、その投与量については発症群と非発症群で差がみられていない。ちなみに前述した CHOIR 研究および TREAT 研究での高 Hb 群の ESA の使用量は、前者がエポエチンで平均値 11,215 単位/週(目標に到達した群は 10,694 単位/週、目標に到達しなかった群は 12,884 単位/週)、後者がダルベポエチンで中央値 175  $\mu\text{g}/\text{月}$ (四分位範囲: 104~305  $\mu\text{g}/\text{月}$ )である。これらの研究結果を総合すると、ESA の投与量の増加が直接的に有害な作用を与えているとまでは結論づけられず、その点を明らかにするためには、ほかの要因の排除を考慮した更なるエビデンスの集積が必要であろう。

高用量について、明確に定義はできないが、2012 年の KDIGO<sup>a)</sup>のガイドラインでは初期投与量で反応しなかった場合、初期投与量の 2 倍以上にすることは避けるように提案するといったことや、ある ESA 量で安定している患者が何らかの病態により ESA 低反応となった場合、安定していたときの量の 2 倍以上は避けるよう提案するといった記載がある。したがって、初期投与量や安定していたときの 2 倍量が一つの目安となるかもしれない。

## ■ 文献検索

検索は Pubmed(キーワード: chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, randomized)(chronic kidney disease, anemia, therapy, events)で、2006 年 1 月~2011 年 7 月の期間で英文

に限定して検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。2011年に発表されたAkizawaらの論文は2011年10月に発表されたが、わが国において行われたRCTであり、目標Hb値を11~13 g/dLと9~11 g/dLの2群で比較し、その効果を検証した報告であり、参考文献に加えた。

### ■ 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl* 2012 ; 2 : 279-335.

### ■ 参考文献

1. Drüeke TB, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-84.(レベル 2)
2. Singh AK, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-98.(レベル 2)
3. Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2019-32.(レベル 2)
4. Palmer SC, et al. *Intern Med* 2010 ; 153 : 23-33.(レベル 1)
5. Villar E, et al. *J Diabetes Complicat* 2011 ; 25 : 237-43.(レベル 2)
6. Akizawa T, et al. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 431-40.(レベル 2)
7. Szczech LA, et al. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 791-8.(レベル 2)
8. Solomon SD, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1146-55.(レベル 2)
9. Skali H, et al. *Circulation* 2011 ; 124 : 2903-8.(レベル 2)

## CQ 4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか？

**推奨グレードC1** 腎性貧血治療において、鉄欠乏が示唆される場合は鉄補充を考慮してもよい。ただし、現時点で鉄剤補充に関して明確な安全限界は示されていない。

### 背景・目的

腎性貧血治療において鉄欠乏があれば鉄剤が使用されるが、鉄剤の過剰投与による有害作用も示されている。鉄剤補充の安全限界について、明確な基準があるか検討した。

### 解説

腎性貧血患者において、ESA製剤の効果を発揮するためには鉄欠乏を診断し、適切に鉄剤補充を行う必要がある。しかし鉄過剰により感染やその他さまざまな臓器障害を起こす可能性が知られており、鉄過剰は避ける必要がある。残念ながら鉄剤補充の安全限界を検討したエビデンスレベルの高い研究はなく、各国のガイドラインでも鉄剤補充の基準はさまざまである。

血清フェリチン値の上限について2006年のK/DOQIのガイドラインでは、フェリチン500 ng/mL以上の場合に静注鉄を投与することを推奨する根拠は乏しいと記されている。2008年に日本透析医学会より出されたガイドラインでは、日本人のエビデンスが少なく上限値は記載されていない。一方、ESA

使用時の鉄補充の開始基準はK/DOQIでは保存期CKDまたは腹膜透析患者の場合にはTSAT 20%以上かつ血清フェリチン値100 ng/mL、血液透析患者の場合にはTSAT 20%以上かつ血清フェリチン値200 ng/mLを維持するように鉄を補充するとなっている。これに対し、先ほどの日本のガイドラインでは、TSAT 20%以下かつ血清フェリチン値100 ng/mL以下が鉄補充療法の開始基準とされており、これはK/DOQIやほかの諸外国のガイドラインと比べ低い値となっている。また2012年に発表されたKDIGOのガイドラインでは、Hbの増加やESAの減量を目指し、TSAT $\leq$ 30%かつフェリチン値 $\leq$ 500 ng/mLの場合1~3カ月の鉄剤投与を行うことを提案しており、今までのガイドラインに比べ高めの値になっている。

血清フェリチン値と予後について、腎性貧血患者を対象とした鉄剤を用いたRCTにおいて目標フェリチン値で比較したものはほとんどなく、生命予後などのハードエンドポイントをみたものは現時点ではないと思われる。ただいくつかの観察研究ではフェリチン値と予後との関連をみたものもある。米国の保存期CKD453例において、フェリチン値が250 ng/mLより高い群は60 ng/mL未満の群に比

べ、死亡に対するハザード比が 1.45 [CI:0.98-2.05] と有意ではないものの、高い傾向を示している<sup>1)</sup>。ほかにも透析患者が対象ではあるが、米国の 58,058 例のデータでフェリチン値が 1,200 ng/mL までは死亡のリスクは増えず、1,200 ng/mL 以上で増すという結果が出ている<sup>2)</sup>。また別の米国の 1,774 例の血液透析患者を対象とした研究では、100 ng/mL 以下は生命予後が悪いという結果が出ている<sup>3)</sup>。さらに別の米国の血液透析患者 132 例を対象とした研究では、フェリチン値 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20% 以上の例は敗血症のリスクが高い(ハザード比: 2.5 [CI:1.1-5.7])ことが示されている<sup>4)</sup>。わが国でも 90 例の血液透析患者を対象とした研究が行われているが、そこではフェリチン値 100 ng/mL 未満に比べ、100 ng/mL 以上で生命予後が悪いという結果になっている<sup>5)</sup>。このようにフェリチン値が高いほど生命予後が悪い可能性はある。しかし観察研究であるため、鉄剤投与以外にフェリチン値が高くなる要因があり、そのために生命予後が悪くなったという可能性が残る。またそれぞれの論文で生命予後に差がでるフェリチン値が異なるため、ある値以上で生命予後が悪いのか、それとも高ければ高いほど悪いのかは明確でない。また、低い値でも生命予後が悪いという論文もあり、下限値があるのかどうかについても明らかにされていない。

鉄剤補充の安全限界が定まっていない理由の一つとして、鉄欠乏や鉄過剰を診断する良い指標がないこともあげられる。鉄欠乏を診断するための指標として TSAT およびフェリチン値が簡便性からわが国および海外で一般的に用いられているが、その感度・特異度に関する評価は不十分である<sup>6)</sup>。

以上より鉄剤投与により一定の効果がある可能性はあるものの、鉄過剰によりさまざまな障害を起こす可能性もある。しかし、鉄過剰を診断する良い指標はなく、鉄投与を安全に行うための限界を示すための十分なエビデンスは今のところない。したがって、グループ内の討論の結果、推奨グレードは C1 とした。

2008 年の日本透析医学会のガイドラインでは、鉄欠乏状態が除外されない可能性はあるものの、鉄過剰に伴うさまざまな障害を考慮し、必要以上の鉄の

投与は避けるべきとの立場から諸外国と比べ低めの鉄投与開始基準となっている。またこの立場からは安全限界の指標を示すのが理想と思われるが、現状では十分な根拠がない。

保存期 CKD を対象として各学会などから提示されているフェリチン値と TSAT には差がみられる(表)。それぞれ、異なる時期の異なるエビデンスや異なる判断からこれらの数値が決定されている。本ガイドラインでは、個々の症例の病態に応じて上記の数値を参考として治療することを推奨する。

表 各種ガイド・ガイドラインの鉄剤投与基準

指針	鉄剤投与基準
2006 KDOQI ガイドライン	フェリチン値 >100 ng/mL および TSAT >20% を維持するように補充する。ただしフェリチン値 >500 ng/mL で鉄剤を投与するエビデンスは少ない。
2008 日本透析医学会	ESA 療法時、TSAT 20% 以下およびフェリチン値 100 ng/mL 以下で鉄補充を行う。 <sup>※1</sup>
2012 CKD 診療ガイド	ESA 療法時、TSAT 20% 以下およびフェリチン値 100 ng/mL 以下で鉄補充を行う。250 ng/mL 以上には意図的に増加させない。
2012 KDIGO ガイドライン	鉄剤未使用の腎性貧血患者では、Hb の増加や ESA の減量が望ましく、TSAT ≤ 30% かつフェリチン値 ≤ 500 ng/mL の場合、鉄剤を投与する。

※1 TSAT とフェリチン値の上限値は明記されていない。

## 文献検索

検索は PubMed (キーワード: chronic kidney disease, dialysis, hemodialysis, ferritin, iron) で、2004 年 1 月～2011 年 7 月の期間で検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。

## 参考にした二次資料

なし。

## 参考文献

1. Kovesdy CP, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 435-41.(レベル 4)
2. Kalantar-Zadeh K, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3070-80.(レベル 4)
3. Pollak VE, et al. BMC Nephrol 2009; 10: 6.(レベル 4)
4. Teehan GS, et al. Clin Infect Dis 2004; 38: 1090-4.(レベル 4)



## CQ 5

## 保存期 CKD における腎性貧血治療に長時間作用型 ESA は推奨されるか？

推奨グレード C1 保存期 CKD における腎性貧血に対し、長時間作用型 ESA を用いた治療を考慮してもよい。

## 背景・目的

近年、従来の遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) に加え、遺伝子工学により新たな製剤が開発され臨床応用が可能となっている。このため、それらを含む総称として ESA という用語が用いられるようになった。rHuEPO のアミノ酸残基を修飾し、糖鎖を増加したダルベポエチン  $\alpha$  (DA) やポリエチレングリコール成分を付与したエポエチン  $\beta$  ペゴルなどは、その半減期が非常に長いことから長時間作用型 ESA と呼ばれて区別されており、これら新規の ESA のもつ優位性について検討を行った。

## 解説

長時間作用型 ESA は、投与頻度を減少させても目標 Hb 濃度を達成できることが保存期腎不全患者を対象とした研究で示唆されている。また、通院回数や疼痛を伴う処置の減少などに大きく寄与する可能性があることも示されている。また、針事故や投与量の誤認などのリスクを回避するといった側面を含めメリットになることから、必要に応じて長時間作用型 ESA を上手く利用することが大切であると考えられる。推奨グレードに関してはサブグループの委員間で検討後 C1 とすることとした。

長時間作用型の ESA は、rHuEPO と比べ半減期が長いことから、より少ない投与回数で Hb 値を改善、維持できることが期待されるとともに、エリスロポエチンとの構造の違いによって本来エリスロポエチンのもつ作用の一部が異なることや体内での作

用時間の相違から、臨床的なアウトカムに変化をもたらす可能性が推測される。しかし、後者に関する差異は現時点で明らかでない。前者においても、保存期 CKD 患者を対象とした報告で rHuEPO から長時間作用型 ESA に変更することで目標 Hb を達成するための投与回数が減少するという点を明確に示しているのは、Gobin らの DA に関するコホート研究 1 件のみである<sup>1)</sup>。ほかにも毎週の rHuEPO 投与と 2 週間毎の DA 投与を比較した検討<sup>2)</sup>や DA を 2 週間毎の投与から 4 週間毎の投与に切り替えても良好な結果が得られたとの報告<sup>3,4)</sup>があり、DA の低頻度での投与の有効性や安全性が示されている。しかし、いずれも単群試験で rHuEPO と正しく比較された RCT は存在せず、rHuEPO に対する優位性を示したものではない。エポエチン  $\beta$  ペゴルについても同様で、RCT ではあるが、確認されているのは 2 週間毎と比較して 4 週間毎の投与が劣らないこと、すなわち、エポエチン  $\beta$  ペゴルは 1 カ月毎の投与が可能であるという点のみである<sup>5,6)</sup>。以上より結論づけられることは、長時間作用型 ESA により 4 週間毎の投与で目標 Hb 値を達成、維持できるということである。長時間作用型 ESA は、薬剤の効果持続時間から考えて少ない頻度で貧血を改善する能力が高いことは想像に難くないが、用量を増やせば rHuEPO も月 1 回投与で目標 Hb 濃度を十分に達成するとの報告もあり(ただし、日本における保険適用量を超える投与量を含む検討)、長時間作用型 ESA を特別推奨すべき確固たる根拠は存在しない。しかし、これらはそれぞれの臨床試験において規定した薬剤投与頻度を遵守できる対象についての結論であり、実際の日常臨床における腎性貧血患者の通

院可能日程を勘案したものではない。

### ■ 文献検索

検索は PubMed(キーワード: darbepoetin alfa, continuous erythropoietin receptor activator)で、2011年7月までの英文に限定して検索した。その他ハンドサーチで論文を集めた。Rogerらの文献については2011年12月に発表されたが、エポエチンβペゴルの長時間作用の有用性を示した新しい知見であり、参考文献とした。

### ■ 参考にした二次資料

なし。

### ■ 参考文献

1. Gobin J, et al. Clin Drug Investig 2011 ; 31 : 113-20.(レベル4)
2. Hertel J, et al. Am J Nephrol 2006 ; 355-26 : 149-56.(レベル4)
3. Disney A, et al. Nephrology 2007 ; 12 : 95-101.(レベル4)
4. Agarwal AK, et al. J Intern Med 2006 ; 260 : 577-85.(レベル4)
5. Kessler M, et al. Hemodial Int 2010 ; 14 : 233-9.(レベル2)
6. Roger SD, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 3980-6.(レベル2)