

6

腎性貧血

ステートメント

① 腎性貧血の疾患概念 **グレードA** **レベル④**

CKD では比較的早期から、腎でのエリスロポエチン産生が低下し、腎性貧血を発症する¹⁾ため、定期検査による早期発見が必要である。

② 腎性貧血治療の意義 **グレードA** **レベル②**

腎性貧血の ESA(erythropoiesis stimulating agent 赤血球造血刺激因子製剤)による治療は、CKD に伴うさまざまな合併症予防・治療に有効であり、皮下注射にて早期に開始すべきである^{2-8, 11-14)}。

③ 腎性貧血治療の目標

①保存期慢性腎臓病の腎性貧血目標 Hb 値は、11 g/dL 以上とし、ESA の投与開始基準は複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点とする¹³⁻¹⁵⁾。 **グレードB** **レベル①**

②貧血の過剰な改善は ESA 高用量投与による弊害¹⁶⁾など、生命予後の悪化をもたらす¹³⁻¹⁵⁾ 可能性があるため、13 g/dL 超を ESA 減量・休薬基準とする。すでに心血管合併症を有する患者や、医学的に必要と考えられる患者の上限は 12 g/dL にとどめる。 **グレードA** **レベル①**

④ 鉄剤の補給 **グレードB** **コンセンサス**

保存期 CKD 患者の鉄剤の補給は、原則経口投与とするが、不十分な場合には静注投与を行う。

解説

① 腎性貧血の疾患概念

CKD では腎疾患の進行に伴い内因性エリスロポエチンの産生が低下し、栄養低下、鉄欠乏、出血傾向、赤血球寿命の短縮などと相まって、貧血をきたすことがある。通常は CKD ステージ3 より貧血患者の割合が増加するが、CKD の原疾患によっては早期のステージにおいても貧血を呈する症例もある^{1, 2)}。ステージ3 では6カ月ごと、ステージ4 では3カ月ごと、ステージ5 では毎月

貧血のチェックを行う^{a, b, c)}。

② 腎性貧血治療の意義

貧血は心不全の独立した増悪因子^{3, 4)}であり、貧血の治療により生命予後の改善が期待できる。さらに CKD 患者において、腎疾患、貧血、心疾患が互いに影響し合う悪循環を形成するという心腎貧血症候群(Cardio-Renal-Anemia syndrome)⁵⁾が提唱され³⁻⁷⁾、貧血治療が勧められている。

CKDで貧血を認めた場合は治療を行うことにより、運動能を高め、QOLを改善し、心肥大を改善することができる場合があると報告されている^{5, 6, 8-11)}。Hb値9.0 g/dL以下になってからなど貧血が進行した状態での治療開始は、Hb値 > 13.0 g/dLを保つよう早期より治療開始した場合より予後が悪い¹²⁾。

貧血は独立したCKDの進行要因であり、ESAにより貧血を早期に改善することにより、CKDの進行を抑制するとの報告がある^{7, 8, 12)}。CKD患者において貧血を認めた場合は、ESAなどを用いて積極的に加療することが必要であると主張されている。

3 腎性貧血治療の目標

ところが、2006年秋に報告された大規模無作為化介入試験CREATE研究¹³⁾とCHOIR研究¹⁴⁾において、これらの目標値の設定にそぐわない結果が報告された。すなわち、前者でHb値を正常範囲内(13.0~15.0 g/dL)に維持した群とHb値をやや低め(10.5~11.5 g/dL)に維持した群を比較すると、正常範囲まで改善させた群で心血管合併症の発症は減少せず、また腎機能低下速度も差がなかった。後者では、Hbを高値(13.5 g/dL)に維持した群が低値(11.3 g/dL)に維持した群より、死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中の発症が増加した。その後、透析患者および保存期慢性腎不全患者を対象とした9つのRCTをメタ解析した成績¹⁵⁾でも、Hb高値群の総死亡が多く、高血圧のコントロールが不良で、シャントの閉塞率が高いと報告された。Hb値を高値に維持した群で予後が増悪する理由としては、高血圧・血栓症の増悪によるものや、ESAの高用量投与による直接作用が推測されている¹³⁻¹⁵⁾。これらの成績を基に、FDAの指示による能書の改訂が行われ、K/DOQIガイドラインも改訂され、現在、目標Hb値11.0~12.0 g/dLとされている^{a, b, c)}。

一方、わが国のRCTの成績としては、2007年秋澤らはASNで、ダルベポエチンアルファを投与してHb値11~13 g/dLに維持した群が、rHuEPOで9~11g/dLに維持した群より、安全

性に問題なく、左室心筋容積係数(LVMI)とQOLが有意に改善したと発表した。また、CHOIR研究の再解析¹⁶⁾として、高Hb群に割り付けられた患者のなかでは、実際到達したHb値が高い患者のほうがむしろ予後が良いこと、最高用量が高い群(1回20,000 IU以上)のほうが低い群(1回20,000 IU未満)に比べて予後が悪いこと、これらの因子で調整したCoxハザードモデル解析では割り付けられた目標Hb値群と予後の関連性はなくなり、特に高用量投与が予後悪化との関連を最も説明できる因子であったことが報告された。すなわち、「目標Hb値が高いことが予後悪化に影響したのではない」と結論されている。

さらに2型糖尿病でHb値が11 g/dL以下のCKD患者4,000例を対象に、Hb値13 g/dLを維持した群と、9 g/dLを維持した群とで、心血管系イベントの発症をアウトカムとする無作為化二重盲検試験(TREAT試験)が進行中で、Hb高値目標群の予後に関して、結論を与えるものと期待されている。

以上、目標Hb値の上限に関する議論は継続するが、当面は大規模なRCTの結果を参考にして、保存期CKD患者の目標Hb濃度は正常値よりはやや低い11.0 g/dL以上、減量・休薬基準として13.0 g/dL超が推奨される。最終的には、個々の患者の病態に合わせて、個々の患者ごとに目標値が設定されるべきであることを忘れてはならない。

4 鉄剤の補給

CKD患者における貧血治療では、鉄欠乏の評価とそれに基づく適切な鉄補充が重要である。鉄剤使用にのみ注目したエビデンスはないが、上記のESAを用いた試験においても適切に鉄剤の補給が行われている。貧血を伴うCKD患者では明らかな鉄欠乏がなくとも鉄剤投与により貧血の改善が期待できる。ESA投与により相対的な鉄欠乏となるため、ESA使用時には鉄欠乏対策は重要である。鉄の投与経路は経口を原則とするが、経口投与で改善が十分でない場合や消化器症状で経口投与が困難な場合には静脈投与が用いられる^{a)}。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Astor BC, Arch Intern Med 2002 観察研究 レベル④	NHANES III 住民健診 20歳以上 15,410例	血清 Cr 濃度と Hb 濃度を測定し、 腎機能と貧血の関連を検討	貧血(男性<12 g/dL, 女性<11 g/dL)の頻度 は GFR 60 mL/分/1.73 m ² で 1%, 30 で 9%, 15 で男性 33%, 女性 67% だった。
2. Weiner DE, J Am Soc Nephrol 2005 コホート研究 レベル④	一般住民を対象にした疫学調査(28,000 例。うち 2,333 例が GFR15~60 mL/分/ 1.73 m ² の CKD 患者)	血圧, 心電図, Ht を測定し検討	CKD 患者のうち, CVD 発症と総死亡率の有意な危険因子は LVH と貧血(男性で Ht ≤ 39%, 女性で Ht ≤36%) だった。
3. Vlagopoulos PT, J Am Soc Nephrol 2005 コホート研究(横断研究) レベル④	心血管病の研究に参加した患者 3,015 例	心血管病のリスクと貧血, 腎機能 の関連を検討	CKD のない患者においては貧血は心血管病 の危険因子とはなりえず, CKD 存在下での 貧血の合併が, 心筋梗塞, 脳梗塞, 総死亡を 増加させる。
4. Al-Ahmad A, J Am Coll Cardiol 2001 RCT(サブ解析) レベル④	EF ≤35% の慢性心不全患者 6,630 例	慢性心不全患者に対してエナブラ リルの効果をトライした RCT に おける腎機能・貧血と予後のサブ 解析	腎機能と貧血は慢性心不全患者の予後に対する危険因子であり, 特に両者が存在すると予後が悪い。
5. Hayashi T, Am J Kidney Dis 2000 記述研究 レベル④	保存期腎不全患者 9 例	Epo 投与して貧血部分改善(Ht 30%)と完全改善(Ht 40%)時の左 室肥大の程度(LVMI)を比較検討	LVMI は 4 カ月後の Ht 部分改善(Ht 32.1%) で 140 g/m ² から 126 g/m ² へ, 12 カ月後の Ht 正常化時(Ht 39.1%)時には, 111.2 g/m ² へ減少した。
6. Roth D, Am J Kidney Dis 1994 RCT レベル②	血清 Cr 3~8 mg/dL で腎性貧血の存在する CKD 患者 83 例	Epo 投与群 43 例と Epo 未使用群 40 例に分け, 48 週間観察	Epo 投与群は著明に貧血を改善したが, 腎機能には影響を及ぼさなかった。
7. Silverberg DS J Am Coll Cardiol 2001 RCT レベル②	EF ≤40% かつ Hb 10.0 ~11.5 g/dL の慢性心 不全患者(32 例, うち 半数が慢性腎不全)	Epo と静注鉄製剤で治療した群と 未治療群で比較	治療群では血清 Cr の上昇はみられなかったが, 未治療群では 28.6% の上昇がみられた。NYHA 分類による心不全症状, 入院率, 利尿薬の必要量などにおいて治療群で改善した。
8. Kuriyama S, Nephron 1997 RCT レベル②	血清 Cr 2~4 mg/dL の CKD 患者 108 例	Group I : Ht ≤30%, 無治療群 Group II : ≤30%, Epo 投与群 Group III : Ht ≥30% で Cr の 2 倍になる時間, 残腎機能で比較	Group II, III は I に比して腎生存率が高い。 腎性貧血を Epo 加療することにより腎機能 障害の進行を抑制する可能性がある。

論文コード	対 象	方 法	結 果
9. Levin A, Am J Kidney Dis 2005 RCT レベル②	透析を行っていない CKD 患者(平均 CCr 35 mL/分)172 例	腎機能(CCr)と LVH の進行を検討。 目標 Hb を 9.0~10.5 g/dL, 12.0~ 14.0 g/dL に分け Epo を投与	CCr が低い患者ほど LVH が進行する率が高 い。LVH を有する患者では貧血が LVH の独 立した危険因子である。 Epo による治療目標で Hb の高い群と低い群 では LVH の評価に差はない。 → Epo による治療目標値と LVH に因果関係 はない。
10. Roger SD, J Am Soc Nephrol 2004 RCT レベル②	CCr 15~50 mL/分の CKD 患者 155 例	Group I : Hb 12~13 g/dL Group II : Hb 9~10 g/dL を目標に治療し, LVH の程度, 腎 機能を検討	両群で LVH の抑制効果に差は認められな かった。Group II の低 Hb 改善群において, 腎機能障害の進行抑制の傾向が認められた。
11. Ritz E, Am J Kidney Dis 2007 ACORD 研究 RCT レベル②	糖尿病を有する CKD 患者(ステージ 1~3) 172 例	Group I : Hb 13~15 g/dL Group II : Hb 10.5~11.5 g/dL を目標に治療し, LVMI, CCr, QOL を比較	LVMI : Group I = Group II QOL : Group I が改善度は良い。 合併症・副作用には差はない。 貧血の改善は LVH を抑制しないが, イベン ト発症は減少させる。
12. Gouva C, Kidney Int 2004 RCT レベル②	非糖尿病, 透析導入 前患者 88 例	早期治療群 : Hb \geq 13 g/dL を保つ よう早期より Epo 投与 後期治療群 : Hb \leq 9 g/dL になっ てから Epo 投与開始	早期治療群は, 後期治療群に比し, 有意に腎 機能障害の進行が抑制される。
13. Drüeke TB, N Engl J Med 2006 CREATE 研究 RCT レベル②	GFR 15~35 mL/分/ 1.73 m ² の CKD 患者 603 例	Epo を早期から使用して Group I : Hb 13~15 g/dL Group II : Hb 10.5~11.5 g/dL に保った 2 群を比較	Group I と II で心血管合併症の発症は変わり なし。しかし GFR の低下の程度も, Group I と II で差がなかった。
14. Singh AK, N Engl J Med 2006 CHOIR 研究 RCT レベル②	GFR 15~50 mL/分/ 1.73 m ² か つ Hb \leq 11 g/dL の CKD 患者 1,432 例	Epo を早期から使用して Group I : Hb 13.5 g/dL Group II : Hb 11.3 g/dL を目標にした 2 群を比較	Group I は II に対して死亡, MI, CHF によ る入院, Stroke の危険率が高く, QOL を改 善しなかった。 →目標 Hb 値は 11~12 g/dL
15. Phrommintikul A, Lancet 2007 メタ解析 レベル①	5,143 例の透析期, 保 存期 CKD 患者	9 つの RCT をメタ解析(うち 7 つ は HD 患者を含む。) 貧血の治療目標, MI の発症率, HT のコントロール, AV シャント の閉塞率を検討	Hb 高値群は Hb 低値群より総死亡率が高い。 Hb 高値群は Hb 低値群より HT のコントロ ールが不良である。Hb 高値群と Hb 低値群で MI の発症率に差はない。Hb 高値群は Hb 低 値群よりシャントの閉塞率が高い。
16. Szczeh LA, Kidney Int 2008 CHOIR 研究再解析 レベル②	GFR 15~50 mL/分/ 1.73 m ² か つ Hb \leq 11 g/dL の CKD 患者 1,432 例	目標 Hb 群分けと投与用量と達成 Hb 濃度の関連を検討	4 カ月での解析では, 高 Hb 目標群では低 Hb 目標群に比べ有意に目標 Hb 値に達した患者 の割合が低く, 高 Epo 投与量だった。目標 Hb 値に達しないことと高 Epo 投与量は一次 エンドポイント(死亡, 心筋梗塞, うっ血性 心不全, 脳梗塞)と関連していた。補正モデ ルでは, 高 Epo 用量は一次エンドポイント と有意に関連していたが, 高 Hb 目標群に入 ることでの危険は高用量を通して高目標群に 振り分けられた結果であるとは言えなかつ た。9 カ月の解析でも同様の結果だった。

文 献

1. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia : The third national health and nutrition examination survey (1988~1994). *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 1401-1408.
2. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1803-1810.
3. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes : the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3403-3410.
4. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 955-962.
5. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Hori M. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 250-256.
6. Roth D, Smith RD, Schulman G, Steinman TI, Hatch FE, Rudnick MR, Sloand JA, Freedman BI, Williams WW Jr, Shadur CA, Benz RI, Teehan BP, Reviciei DA, Sarokhan DJ. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 777-784.
7. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron : a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1775-1780.
8. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997 ; 77 : 176-185.
9. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E, Barre P, Magner P, Muirhead N, Tobe S, Tam P, Wadgymar JA, Kappel J, Holland D, Pichette V, Shoker A, Soltys G, Verrelli M, Singer J. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 799-811.
10. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, Healy H, Kerr P, Lynn K, Parnham A, Pascoe R, Voss D, Walker R, Levin A. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4) : results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 148-156.
11. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, de Alvaro F : Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD:primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 49 : 2007 : 194-207.
12. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 753-760.
13. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A : CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
14. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D : CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-2098.
15. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin : a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; 369 : 381-388.
16. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 791-798.

参考にしたガイドラインなど

- a. 日本透析医学会. 2008年版「慢性腎臓病における腎性貧血治療ガイドライン」. *透析会誌* 41 : 2008 : 661-716.
- b. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47(Suppl 3) : S11-S145.
- c. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 471-530.