

前文

腎性貧血は腎予後、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による治療は治療利益があることが明白である。ESA投与によるCKD早期からの治療介入により、臓器保護効果を含めた生命予後の改善が期待されてきた。CKD患者の貧血を是正することにより、心機能の改善が認められるほか、運動耐容能が向上し、QOLも改善するため有益であると考えられる。しかし、保存期CKDの目標Hb値についてはこれまでにさまざまな議論が行われてきた。Hbの目標値を>13 g/dLにするとCVD発症リスクが増加する可能性が報告されているが、これらの研究のほとんどは海外のものであり、わが国のCKDに当てはめてよいかどうかは不明であった。また、腎性貧血治療において、ESAやHIF-PH阻害薬の効果を発揮するためには鉄欠乏を診断し、適切に鉄補充を行う必要がある。しかし、鉄剤の過剰投与による有害作用も示されている。保存期CKDを対象として各学会などから提示されている、鉄欠乏の診断や鉄剤投与の基準となるフェリチン値とTSATには差がみられていた。

CKD診療ガイドライン2018aでは旧CQ1「腎性貧血を伴うCKD患者での赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療における適切なHb目標値はどれくらいか?」、旧CQ2「貧血を有するCKD患者のうち鉄欠乏状態にあるものに、鉄剤投与は推奨されるか?」の2つが取り上げられた。今回はその後に表示されたRCTを採用し、再度同じCQを取り上げ、エビデンスに基づいて検討した。

さらに、2019年11月に世界に先駆けて、内服の腎性貧血治療薬であるHIF-PH阻害薬がわが国で発売され、2年以上が経過した。有効性と安全性に関する知見が蓄積されつつあるが、本ガイドライン作成時点において、安全性に関する新知見は報告されていない。2020年9月以降に発表された、保存期CKD患者を対象とする安全性に関する知見の要約も別項として追加した。

目標Hb値を決めるうえでは、CVDイベントを増加させずに腎保護が期待され得る目標Hb値を設定する必要がある。ただし、これまではESAを使用した場合を前提で目標Hb値が設定されていた。現時点では、HIF-PH阻害薬によるCKD進展抑制効果やCVDイベント抑制効果などのエビデンスは存在しない。また、HIF-PH阻害薬による目標Hb値はESAによる従来目標値と異なるのか不明であり、今後の検討課題である。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 202.10.21 アクセス

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

第9章 腎性貧血

CQ 9-1

腎性貧血を伴うCKD患者での赤血球造血刺激因子製剤(ESA)治療における適切なHb目標値はどれくらいか？

【推奨】 保存期CKD患者の腎性貧血に対するESA投与時にはHb13 g/dL以上を目指さないことを推奨する【B2】。根拠となるエビデンスは不足しているが、目標Hbの下限値は10 g/dLを目安とし、個々の症例のQOLや背景因子、病態に応じて判断することを提案する【D】。

【解説】

CKD診療ガイドライン2018aから新たに3編のRCTを採用した。このうち2編はわが国からのエビデンス(PREDICT試験¹, RADIANCE-CKD Study²)であり、1編はTREAT試験のpost-hoc解析である³。

欧米の保存期CKD患者を対象にした大規模RCT^{4~6}ではHb 13.0~13.5 g/dL以上を目標にしたESA投与が予後を改善させず、むしろCVDイベントのリスクを上昇させる可能性が指摘された。今回新たに採用されたTREAT試験のpost-hoc解析でも同様の傾向が確認された³。この結果を受け、KDIGOはESAによってHbを13 g/dL以上へ意図的に上昇させないよう推奨した⁷。また、Hb 11.5 g/dL以上での維持を避けるよう提案しており、その根拠として大規模RCT^{4~6}の対照群におけるHbの上限が概ね11.5 g/dLを超えていないことを論じている。

一方、CKD診療ガイドライン2018ではESA投与時の目標Hb 11~13 g/dLを提案した。その根拠は、わが国の保存期CKD患者321例を対象にしたA21試験であった⁸。A21試験はHb 9~11 g/dLと11~13 g/dLを比較した非盲検RCTである。主要アウトカムである血清Cr倍化、透析導入、死亡についての主解析では群間に有意差を認めなかった。ただし、年齢、性別、Cr、Hbなどで調整した多変量Cox比例ハザードモデルでは、目標Hb 11~13 g/dL群において有意に予後良好であった。欧米とは背景因子が大きく異なるわが国のCKD患者のエビデンスを重視する観点から、CKD診療ガイドライン2018では目標Hb 11~13 g/dLを提案した。

しかしながら、A21試験の主解析で、目標Hb 11~13 g/dLの優越性が示されなかったことなどを踏まえると、わが国の保存期CKD患者の目標Hb設定に

はさらなるエビデンスの集積が望まれた。このような経緯から、以下のPREDICT試験とRADIANCE-CKD Studyの結果が注目された。

PREDICT試験は、わが国の保存期CKD 479例(非糖尿病、eGFR 8~20 mL/分/1.73 m²)を対象にした非盲検RCTであり、ダルベポエチンアルファ投与下で目標Hb 9~11 g/dLと11~13 g/dLが比較された¹。主要アウトカムである透析導入、腎移植、eGFR 6 mL/分/1.73 m²以下への低下、eGFR 50%以上の低下からなる複合エンドポイントは群間に有意差を認めなかった。イベント数は少ないが、CVDイベントや全死亡についても有意差を認めなかった。なお、主要アウトカムのうち、eGFR 50%以上の低下のみを単独で解析すると、目標Hb 11~13 g/dLで有意なハザードの低下が示されているが、post-hoc解析であることや、多重比較検定の問題を孕むため、この結果の解釈は慎重となるべきである。

RADIANCE-CKD Studyは、ESA低反応性の保存期CKD患者362例を対象にした非盲検RCTである²。エポエチンベータペゴルにより、Hb 11 g/dL以上を目標とするintensive treatmentと試験エントリー時のHbを維持するconservative treatmentにランダム化された。Intensive treatment群の平均Hb値は試験開始時が9.9 g/dL、試験開始後7カ月目が11.0 g/dLであり、試験期間全体を通じた平均値は10.44 g/dLであった。Conservative treatment群のHbはエントリー時が9.9 g/dL、試験期間中の平均値が10.05 g/dLであった。主要アウトカムである腎代替療法への移行、eGFR 6 mL/分/1.73 m²以下への低下、eGFR 30%以上の低下は群間に有意差を認めなかった。CVDイベントも同様に有意差を認めなかった。

このように、今回新たに採用したわが国の2つの

RCTでは、目標Hb 9~11 g/dLに対する11~13 g/dLの腎アウトカムや生命予後に対する優越性が支持されなかった。これらのエビデンスを総合的に判断すると、目標Hb下限値を11 g/dLとする根拠は希薄と考えられる。現時点では、目標Hb下限値をエビデンスに基づいて設定することは困難であるが、A21試験、PREDICT試験、RADIANCE-CKD Studyにおける対照群の平均Hbが、いずれも概ね10 g/dLで推移していたことから、目標Hb下限値として10 g/dLを目安としつつ、個々の症例のQOL、背景因子、病態に応じて柔軟に目標値を設定することが望ましいと考えられる。目標Hb上限値については、大規模RCT^{4~6}の結果から13 g/dLを踏襲することが妥当と考えられる。

データベース

期間：

検索式：((kidney diseases[MeSH Terms] OR (CKD)) AND

((epoetin) OR (darbepoetin)) AND (randomized)) AND ("2017"[Date - Entry] : "2021"[Date - Entry]))

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 202.10.21 アクセス

引用文献

1. Hayashi T, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2020 ; 15 : 608-15.
2. Tsuruya K, et al. Clin Exp Nephrol 2021 ; 25 : 456-66.
3. Mc Causland FR, et al. Am J Kidney Dis 2019 ; 73 : 309-15.
4. Singh A, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2085-98.
5. Drueke TB, et al. N Engl J Med 2006 ; 355 : 2071-84.
6. Pfeffer MA, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 2019-32.
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012.
8. Tsubakihara Y, et al. Ther Apher Dial 2015 ; 19 : 457-65.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ 9-2

貧血を有するCKD患者に、鉄剤投与は推奨されるか？

【推奨】 貧血を有するCKD患者に対して鉄欠乏状態があれば、鉄剤投与を推奨する **【B2】**。

【解説】

本ガイドラインでも、CKD診療ガイドライン2018^aで採用したTSAT<20%または血清フェリチン値<100 µg/Lという基準が貧血を有する保存期CKD患者の鉄剤投与の目安と考えられる。本ガイドラインには、「2018年版保存期CKDガイドライン」以降に発表された2編のRCTを採用した。進行した保存期CKD患者(eGFR<20 mL/分/1.73 m²)に対する鉄含有リン吸着薬投与の小規模のプラセボ対照多施設RCT¹では、対象患者は少数であるが複合エンドポイント(総死亡、透析導入、腎移植)で鉄剤投与群は有意な改善を認めた。

本研究のベースラインの平均値は血清フェリチン値(鉄剤投与群202 vs. 非投与170(ng/mL))、トランスフェリン飽和度(鉄剤投与群25 vs. 非投与群23(%))であり、明らかな低値ではない状況下でも鉄剤投与の有効性が示唆される報告であった。

心機能の低下した(左室駆出能<50%)急性心不全患者を対象に、鉄剤静注投与を行ったAFFIRM-AHF試験²は、保存期CKD患者が約40%含まれたRCTであった。本試験で採用された鉄欠乏の基準は、血清フェリチン<100 ng/mL、または血清フェリチン100~299 ng/mLかつTSAT<20%の場合と定義された。全追跡期間(52週)での主要アウトカム(全心不全入院/心血管死)は有意差なく、初回心不全入院のリスクを減少させると報告された。本試験はCOVID-19の影響を受けた試験であったため、パンデミック下での患者管理、追跡を考慮した感度解析では、鉄剤投与群で主要アウトカムのリスクが有意に低下したと報告された。本試験においては、eGFR低下の有無での交互作用は有意でなく、eGFR 60 mL/分/1.73 m²以上・未満にかかわらず、鉄剤投与の一貫した有効性が示された。またCKD診療ガイドライン2018^aでは、保存期CKD患者においてTSAT<

20%または血清フェリチン値<100 ng/mLを鉄剤投与の目安と記載したが、現在までこれを直接検証したRCTはなかった。

CKD診療ガイドライン2018作成以降に報告された観察研究の概略を記載する。

Awanら³は、絶対的鉄欠乏(血清フェリチン値<100 ng/mLかつTSAT≤20%)、機能的鉄欠乏(血清フェリチン値100~500 ng/mLかつTSAT≤20%)と定義して、保存期CKD患者(eGFR<60 mL/分/1.73 m²)を対象とした観察研究を行った。鉄欠乏のない群と比して、機能的鉄欠乏群、血清フェリチン値高値群(>500 ng/mL)では総死亡リスクが有意に上昇し、透析導入のリスクは絶対的、機能的鉄欠乏群どちらも有意差はなかった。

Choら⁴は、鉄欠乏群(血清フェリチン値<55 ng/mLかつTSAT≤16%)、機能的鉄欠乏群(血清フェリチン値109~2,783 ng/mLかつTSAT≤16%)、鉄高値群(血清フェリチン値205~500 ng/mLかつTSAT 28~99%)、対照群(血清フェリチン値55~205 ng/mLかつTSAT 16~28%)と定義して観察研究を行った。対照群と比して、鉄欠乏群、機能的鉄欠乏群、鉄高値群すべての群において総死亡リスクが有意に上昇した。さらに、Choら⁵は、同様のコホート研究で心不全入院についても検討し、鉄欠乏群、機能的鉄欠乏群では心不全入院リスクが上昇し、鉄高値群では心不全入院リスクが低下したと報告した。Guedesら⁶は、TSATを6分位(TSAT≤15, 16~20, 21~25, 26~35, 36~45, ≥46%)、血清フェリチン値を4分位(血清フェリチン<50, 50~99, 100~299, ≥300 ng/mL)に分け、保存期CKD患者における死亡リスクを検討した。TSAT 26~35%を対照群とし、総死亡リスクが最も高いのは、TSAT<15%の群であった。フェリチン100~299 ng/mLを対照群として、総死亡リスクが最も高いのは、フェリチ

ン \geq 300 ng/mLの群であった。これらの観察研究は直接の因果関係を証明するものではなく、これらの報告の結果が必ずしも一致しているわけではないが、現状では参考になる報告であると考ええる。

現状では冒頭で記載したTSAT $<$ 20%または血清フェリチン値 $<$ 100 μ g/Lという基準が保存期CKD患者の鉄剤投与の目安と考えられる。一方、鉄剤投与中止時期に関しては、これまでの海外のガイドラインでは、血清フェリチン値が500 ng/mLを超えないように留意するとの記述がみられる^{7,8}。前述の観察研究を参考にすると300～500 ng/L程度で鉄剤投与を減量・中止するのがよいと考える。しかしながら、フェリチン値の上限に関しては明確なエビデンスが乏しく、今後の臨床研究で明らかにされるべき課題である。なお、鉄投与の方法としては経口・経静脈に関して特に限定しない。対象が保存期CKD患者であれば、受診間隔なども考慮すると、一般的には内服の方が患者は受容しやすいと想定される。

HIF-PH阻害薬に関しては、投与開始後から鉄利用能が向上し、血清フェリチン値、TSATが低下していくことがわかっている。鉄欠乏状態でのHIF-PH阻害薬の投与は、血栓塞栓症のリスク上昇が懸念されており、わが国の「HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation」⁹でも、フェリチン $<$ 100 ng/mLまたはTSAT $<$ 20%の状態になれば、速やかな鉄補充療法を推奨している。ただし、HIF-PH阻害薬に関しても、鉄剤開始基準、中止基準は今後の

臨床研究で明らかにすべき課題である。

データベース

期間：

検索式："renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]OR ("renal"[All Fields]AND "insufficiency"[All Fields]AND "chronic"[All Fields])OR "chronic renal insufficiency"[All Fields]OR("chronic"[All Fields]AND "kidney"[All Fields]AND "disease"[All Fields])OR "chronic kidney disease"[All Fields])AND("anaemia"[All Fields] OR "anemia"[MeSH Terms]OR "anemia"[All Fields])AND("iron"[MeSH Terms]OR "iron"[All Fields]) AND (randomized) AND (("2017"[Date - Entry] : "2021"[Date - Entry]))

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018, 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 202.10.21 アクセス
- b. Babitt JL, et al. *Kidney Int* 2021 ; 99 : 1280–95.

引用文献

1. Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30 : 1495–504.
2. Ponikowski P, et al. *Lancet* 2020 ; 396 : 1895–1904.
3. Awan AA, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021 ; 36 : 129–136.
4. Cho ME, et al. *Kidney Int.* 2019 ; 96 : 750–60.
5. Cho ME, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 ; 16 : 522–31.
6. Guedes M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32 : 2020–30.
7. Ratcliffe LEK, et al. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 67 : 548–58.
8. Drüeke TB, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 952–60.
9. 内田啓子, 他. *日腎会誌* 2020 ; 62 : 711–6.

在する傾向は認められなかった⁶。ただし、観察期間やサンプルサイズの影響を受けており、保守的な解釈が必要である。ADPKD患者における嚢胞増大に関する懸念についても同様で、今後のプール解析や市販後調査による知見の蓄積を待たなければならない。将来的には、治療利益が最も期待される患者像の特定や長期有効性の実証をはじめ、CVDイベントやその他のイベントに関するリスクを最小化できるような最適Hb値の探索や鉄補充療法など、最適な治療法や治療目標に対する議論が深まることが期待される。

参考文献

日本腎臓学会. 日腎会誌2020 ; 62 : 711–6.

引用文献

1. Singh AK, et al. N Engl J Med 2021 ; 385 : 2313–24.
2. Provenzano R, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2021 ; 16 : 1190–1200.
3. Barratt J, et al. Adv Ther 2021 ; 38 : 5345–60.
4. Chertow GM, et al. N Engl J Med 2021 ; 384 : 1589–1600.
5. Barratt J, et al. Nephrol Dial Transplant 2021 ; 36 : 1616–28.
6. Nangaku M, et al. Ther Apher Dial 2022 ; doi : 10.1111/1744-9987.13839.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17