

# CKD 患者の貧血管理

## Fe や Hb 値の目標値, HIF-PH 阻害薬の使用方法

### Points

- CKD 患者では貧血についての検査が必要であり, 貧血があればその成因を検索する.
- CKD 患者の貧血治療では, 鉄欠乏の評価と適切な鉄補充が重要である.
- CKD 患者に赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) または HIF-PH 阻害薬を投与するときは患者個別に合併症を考慮し, 有効性と副作用を検討し, 個々の患者に応じて適切に投与することが重要である.
- 保存期 CKD 患者の腎性貧血に対する ESA 投与時には Hb 13 g/dL 以上を目指さないことを推奨する. 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.

### I. CKD における腎性貧血 (図 1)

- ・ CKD では腎性貧血をきたすため, 腎機能が低下した CKD ステージ G3a~G5 では, 貧血の有無を確認する必要がある.
- ・ 腎性貧血では, 一般に正球性正色素性貧血とな

- る. また, 赤芽球系の造血障害に伴い, 網状赤血球数の相対的減少が認められる.
- ・ 腎性貧血は, 腎からのエリスロポエチン産生低下, 尿毒症性物質による造血障害, 赤血球寿命短縮など多因子による.
- ・ エリスロポエチン濃度は貧血の程度に対して正

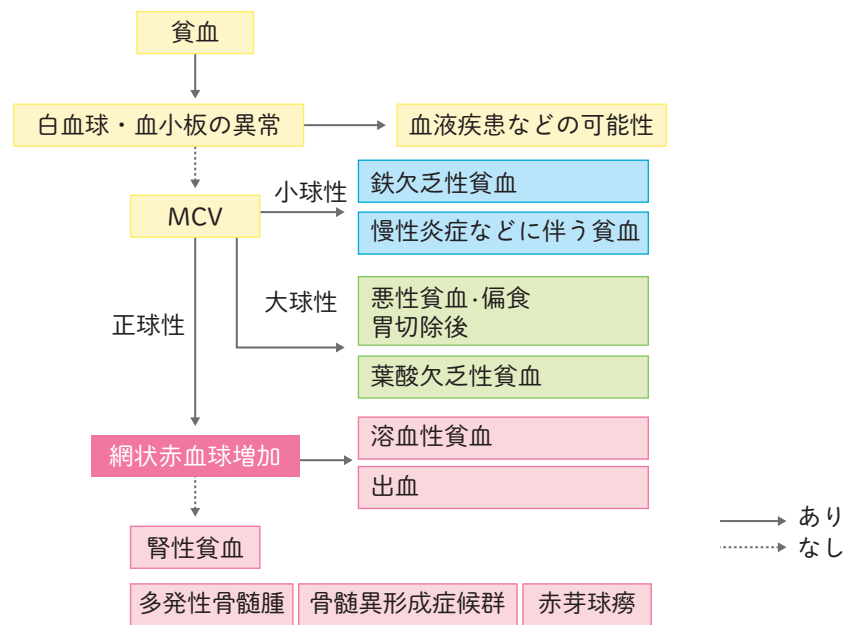


図 1 貧血の鑑別アルゴリズム (代表的な疾患・病態のみ記載)

常～低値にとどまるが、エリスロポエチン濃度の測定は腎性貧血の診断に必須ではない。

- ・腎性貧血は緩徐に進行するため、自覚症状に乏しい。

## II. CKD における腎性貧血以外の貧血

- ・CKD に伴う貧血は腎性貧血である可能性が高い、ほかの貧血の原因疾患を見逃してはならない。
- ・GFR が 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上の CKD ステージ G3b までにおいて貧血を認めた場合には、消化管出血などの腎性貧血以外の原因検索が必要である。
- ・癌性貧血に対する ESA 投与試験で癌死の増加がみられたことから、担癌 CKD 患者への ESA 投与は、その得失を十分検討のうえ、実施するか検討する。HIF-PH 阻害薬についても、悪性腫瘍の治療中もしくは治療後で再発リスクが考えられる患者においては、リスクとベネフィットを慎重に考慮し投与決定を行うことを推奨する。

## III. 貧血の治療による心・腎保護

- ・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。遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO, エポエチン) により貧血を改善することで、腎保護作用が認められることが日本人を対象とした研究で、無治療群を対照として示されている。また、わが国で行われた薬剤 RCT では、高 Hb 目標値群 (目標 Hb 11～13 g/dL, 薬剤はダルベポエチン アルファが、低 Hb 目標値群 (目標 Hb 9～11 g/dL, 薬剤はエポエチン アルファより、腎生存率が高い傾向にあるという結果が示されているが、その後わが国で行われた大規模臨床試験では腎主要アウトカムに群間差が認められなかった。
- ・欧米で行われた大規模 RCT とそのメタ解析では、高 Hb 群 (Hb 13 g/dL 以上の正常値を目指した治療) における生命予後や心血管イベント

に対する優位性は証明されておらず、同群における心不全入院や脳梗塞などの有害事象の増加も報告されている。

- ・CKD では貧血治療により QOL が改善すると示唆される報告がある。

## IV. CKD での貧血治療における鉄欠乏の評価と治療

- ・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。
- ・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が重要である。
- ・過剰な鉄剤投与によりヘモジデロシスを引き起こす危険があるため、その投与中は鉄指標検査 (血清鉄, 総鉄結合能, フェリチンなど) でのモニタリングが必要である。特に慢性肝障害を合併した患者に対する鉄剤投与は慎重に行う。腎性貧血治療における鉄補充の開始基準は以下のいずれかである。

1. TSAT (トランスフェリン飽和度) 20% 未満  
$$\text{TSAT}(\%) = \text{Fe}(\text{血清鉄}) / \text{TIBC}(\text{総鉄結合能}) \times 100$$
2. 血清フェリチン値 100 ng/mL 未満

### 1. 鉄剤の投与

- ・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。ESA, HIF-PH 阻害薬, 鉄剤のいずれも投与されておらず目標 Hb 値が維持できない患者では、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合、ESA または HIF-PH 阻害薬投与に先行した鉄補充療法を考慮する。
- ・鉄投与の方法としては経口・経静脈のいずれかに限定しない。対象が保存期 CKD 患者であれば、受診期間や侵襲性なども考慮すると、一般的には内服のほうが患者は受容しやすいと想定される。ただし、経口鉄剤の投与が困難な場合や経口鉄剤だけでは鉄欠乏状態の改善が認めら

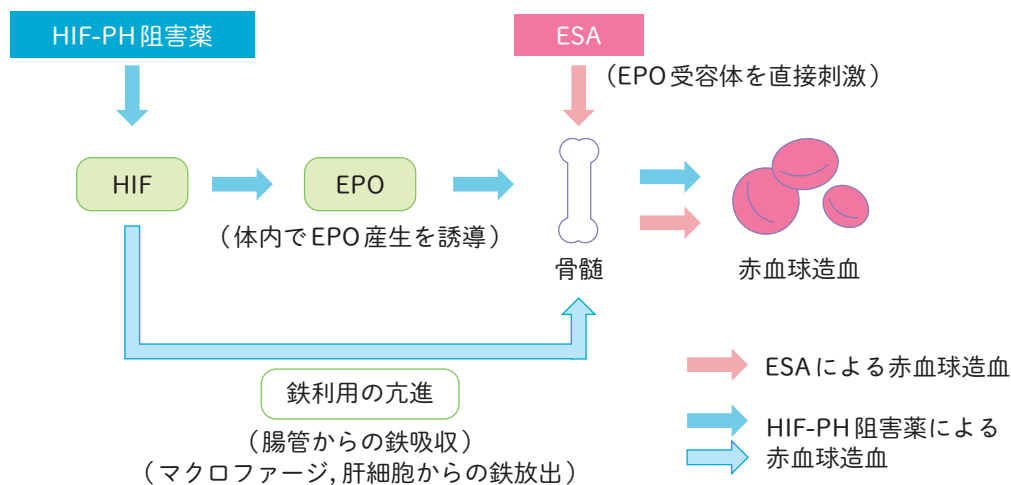


図2 ESAとHIF-PH阻害薬による赤血球造血の概要

れない場合は、静注鉄剤への変更を検討する。

- ・鉄の管理目標は血清フェリチン値 100 ng/mL 以上または TSAT 20% 以上が目安である。一方、鉄剤投与中止時期に関しては明確なエビデンスに乏しいが、最新の観察研究ではフェリチン 100～200 ng/mL を対照群として同 $\geq$ 300 ng/mL の群で総死亡リスクが最も高かったことから、フェリチン値の上限の目安と考えられる。
- ・HIF-PH 阻害薬使用時には投与開始後から鉄利用能が向上し、血清フェリチン値や TSAT が低下する。一方で鉄欠乏状態での HIF-PH 阻害薬の使用は血栓・塞栓症のリスク増加につながる懸念があることから、ESA 使用時と同等の基準をもって鉄補充を行うことが推奨されている。鉄剤に対するアレルギー反応やヘモジデロシスの合併に対する注意が必要である。

### V. 貧血治療の目標値

- ・CKD 患者には原則的に Hb 濃度 10 g/dL 未満とならないように腎性貧血の治療開始を考慮する。保存期腎不全患者への無作為化介入試験の成績などから、ESA 投与時には Hb 13 g/dL 以上を目指さないことを推奨する。

## VI. ESA および HIF-PH 阻害薬の使用の実際 (図 2)

### 1. ESA

- ・透析導入前の腎性貧血〔血清クレアチニン濃度で 2 mg/dL 以上、あるいはクレアチンクリアランス (Ccr) が 30 mL/分以下) に対する添付文書での ESA 製剤の投与法は、エポエチン アルファ ベータ (遺伝子組換え) は Ccr 30 mL/分未満で投与し、投与初期には、1 回 6,000 国際単位を週 1 回皮下投与する。貧血改善効果が得られたら、維持量として 1 回 6,000～12,000 国際単位を 2 週に 1 回皮下投与する。rHuEPO はわが国の保険診療では 12,000 国際単位/2 週の投与が上限である。
- ・ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) の初回用量は通常、成人には 2 週に 1 回 30  $\mu$ g を皮下または静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持用量は 2 週に 1 回 30～120  $\mu$ g を皮下または静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として 4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 60～180  $\mu$ g を皮下または静脈内投与することができる。な

お、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢などにより適宜増減するが、最高投与量は1回180  $\mu\text{g}$ とする。

- ・エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）の初回用量は、1回25  $\mu\text{g}$ を2週に1回皮下または静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持用量として1回25～250  $\mu\text{g}$ を4週に1回皮下または静脈内投与する。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢などにより適宜増減するが、最高投与量は1回250  $\mu\text{g}$ とする。
- ・ESAの投与によりHbが上昇しない場合にはESA低反応性の可能性があり、このような患者に対してESAを大量に投与することは心血管イベントを起こす可能性が示唆されている。

## 2. HIF-PH 阻害薬

- ・ロキサデュスタットはESAで未治療の場合、通常、成人には1回50 mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0 mg/kgを超えないこととする。ESAから切り替える場合、1回70 mgまたは100 mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0 mg/kgを超えないこととする。
- ・ダプロデュスタットは保存期CKD患者でESAで未治療の場合、通常、成人には1回2 mg（Hb 9.0 g/dL以上）または4 mg（Hb 9.0 g/dL未満）を開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。ESAから切り替える場合、1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。透析患者には1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。

- ・バダデュスタットは通常、成人には1回300 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回600 mgまでとする。
- ・エナロデュスタットは保存期CKD患者および腹膜透析（PD）患者の場合、通常、成人には1回2 mgを開始用量とし、1日1回食前または就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8 mgとする。血液透析（HD）患者には1回4 mgを開始用量とし、1日1回食前または就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8 mgとする。
- ・モリデュスタットは保存期CKD患者でESAで未治療の場合、通常、成人には1回25 mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200 mgとする。ESAから切り替える場合、1回25 mgまたは50 mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200 mgとする。透析患者には1回75 mgを開始用量とし、1日1回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回200 mgとする。

## Ⅶ. 治療における腎臓専門医と かかりつけ医の役割分担

- ・ESAまたはHIF-PH阻害薬を必要とするのは腎機能が高度低下したCKD患者であり、投与の開始時期と投与量は、腎臓専門医に相談して決定することが望ましい。
- ・治療方針が決定した後は、腎臓専門医とかかりつけ医は連携して治療を継続することが期待される。