

第7章:腎性貧血

他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生:熊本大学薬学部臨床薬理学分野)

CQ4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか?【解説】

- ・ P.14 【参照】の表内6行目に以下を追加:→ 2008 日本透析医学会 ESA療法時, TSAT20%以下およびフェリチン100ng/mL 以下で鉄補充を行う
- ・ P.14 【参照】の表内8行目に以下を追加:→ 2012 CKD診療ガイド ESA療法時, TSAT20%以下およびフェリチン100ng/mL 以下で鉄補充を行う。250ng/mL以上には意図的に増加させない。

CQ1の表

- ・ 3つめの表、PMID:17108343:腎臓病患者でのエポエチン α による貧血の補正→慢性腎臓病患者でのエポエチン α による貧血の補正
- ・ 表全般:クレアチニン表記が不統一:クレアチニン、血清クレアチニン、血清Cr、s-Cr、Crなど →統一

回答:

ご意見ありがとうございます。ご指摘いただいたとおり修正し、クレアチニンの表記については統一いたしました。

指定査読者の査読意見

椿原美治:大阪大学大学院医学系研究科腎疾患統合医療学寄付講座

CQ1

最近の論文のみを引用した今回のガイドラインには極めて違和感を感じます。

1990年にrHuEPOが市販されて、どれだけ恩恵を被ったかは、以前からCKD診療に携わる医師にとっては当然であるが、以後に医師になった読者に対して、誤解を与えかねません。

グレードは当然Aでしょう。どれだけ輸血(特に透析導入前)が減少したか(エビデンスは古いかも知れないが)を考えると、ESAを使用しない(特に輸血寸前の高度の貧血)選択肢は無いと考えます。輸血回避というエビデンスが無いのはおかしい。ワーキンググループ委員で、腎性貧血で、Hb値7g/dLになったら、まず輸血しますか?エビデンス云々の問題では無く、常識の問題かと思えます。

もちろん、発売当時に遡れば、輸血に関するエビデンスは有るでしょうが。

Hb 値>13 を目標として、有意に CVD に悪い結果の出た CHOIR のサブ解析では、実際に達成した患者の CVD の発生率は未達例より少ない事は、2008 年版 JSDT ガイドラインにも明記されており、Hb 値>13 が悪いのではなく、ESA 不応性が問題である事は、明確と考えて良いのでは？

以上の様に、論文自体を、批判的に評価し、何が問題かを論じて頂きたい。

回答：

今回のガイドラインは CQ 形式であり、教科書的記載はしない形式です。輸血については重要なご指摘ですが、この CQ に関して述べる関連問題としては割愛させていただきたいと思えます。ご指摘があった通り、今回の解説で挙げたエビデンスが、どの範囲の Hb 値でアウトカムを検討しているのか、もう少し明確にすべきと思われ、そのことについては追加で記載いたしました。

CQ1 の推奨グレードについては、他の査読委員の先生のご意見も参考にし、また委員間で再検討を行い、保存期 CKD への ESA による腎性貧血治療に関してはグレード B に変更いたしました。また、目標 Hb>13g/dl とする事についてはグレード D としました。

ESA 不応性について、ESA 不応性が予後不良因子であるとは委員全員考えております。しかし現在のところ不応性の定義が明確ではなく、このポイントは敢えて記載はいたしませんでした。もしも、不応性が問題であるとすれば、その詳細な解説が必要となります。

CQ1、2 に Tsubakihara Y et al: Ther Apher Dial 2012; 16(6):529-540 を追加して頂きたい。

回答：ご指摘ありがとうございます。ご提示いただいた論文は CKD 進行に対する論文であり、CQ2 に追加いたしました。

CQ3

ESA 高用量と言うより、ESA 低反応を記述して頂きたい。

回答：重要なご指摘ですが、低反応性の定義が明確でない現状を重くみて、この表現は極力避けました。

CQ4

鉄剤使用に関する本章のみ、極めて保守的な理由は？

どの様に見ても、エビデンスベースでは KDIGO に勝るものは無く、WG の意見として、記述すべき。

DRIVE study の引用も無いのは何故？

回答：

鉄剤の使用法に関しては、ESA 投与前に貧血があれば試みることを推奨しているのが KDIGO の立場です。あまりにも本邦の考え方とは異なる点であり、また、鉄剤を先行することが有効かつ安全であるかもまだ不明と考えます。日本透析医学会の現在までの鉄補充に関する記載についても非常に慎重な内容が記載されています。また、日本腎臓学会のガイドラインにおいても同様です。DRIVE study はフェリチンが高値の症例に鉄剤を使用しても Hb は上昇することを示していますが、その後の長期予後などに関する記載は不明です。

現在までの本邦のガイドラインの立場も尊重し、安全性に関するエビデンスが少ない CQ に関する回答であり、慎重な立場で記載しました。

腎性貧血と CKD に併発する貧血との区別を、CQ0 で行うべき。

回答：

本ガイドラインは、教科書的記述はできるだけ避け、現在日常診療で問題となっている CQ を設定しエビデンスからその回答意見を記載する形式のものとなっております。そのコンセプトから、腎性貧血の定義と診断、疫学は他のパートとの兼ね合いもあり記載いたしませんでした。ご理解いただければ幸甚です。

CQ5

保存期に必要な CQ か？ しかも推奨レベル C1 か？

「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」
⇒CQ 3（高用量 ESA 使用は推奨しない）と矛盾している。

回答：

ご指摘ありがとうございます。ESA の選択が広がった中で、薬剤の選択差によるアウトカムの差を科学的に検討したものについてどのようなものがあるかを知ることは必要と考え、CQ 形式の問題といたしました。推奨グレードについては、現在長時間作用型 ESA におけるエビデンスを勘案し委員間で検討し、C1 とすることとしました。

「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」
⇒CQ 3（高用量 ESA 使用は推奨しない）と矛盾している。

ご指摘ありがとうございます。（ ）に記載しましたように、日本では実施不可能な仮定の話であり、現実には行えないが、科学的事実としてはあり得ることを記載したつもりです。

（但し、日本における保険適応用量を超える投与量を含む検討）

その他本文中に記載されたご意見について

回答：

お忙しい中貴重なご意見をいただきありがとうございます。いくつか本文中のみに記載いただいたことありますので、それについて以下に回答いたします。

高血圧の影響については、ご指摘いただいたとおり、目標 Hb 値が高い群でやや血圧が高い事実があります。また血圧上昇例が多いとも記載されております。しかし、その血圧上昇例の定義も不明であり、また高血圧に関する治療介入の有無も不明です。よって、現時点では高血圧が関与している可能性もありますが、論文の評価としてははっきりとしたイベント発症寄与因子とは読み取れず、記載はいたしませんでした。

透析導入時の eGFR については、ご指摘の点興味深いところでありますが、これも論文からははっきりとしたイベント発症寄与因子と判定できない要因であり、記載はいたしませんでした。

KDIGO の記載について、今回の対象は保存期 CKD 患者を対象としております。KDIGO ガイドラインに ESA 治療時の目標 Hb 値を 10~11.5g/dl にするという記載はありませんが、Hb が 10g/dl 以上では ESA 治療を開始せず、10g/dl 未満で ESA 治療を開始することを suggest していること、11.5g/dl を超えて Hb を維持することに ESA を使わないことを suggest していることから、分かりやすくするために治療開始 Hb を 10g/dl 未満、目標 Hb を 10~11.5g/dl としました。また意図的に 13g/dl を超える Hb 値に ESA を使っていないようすることを recommend しており、そのことも記載しています。また治療開始の 10g/dl や 11.5g/dl を超える値での維持について、個別の症例においては考慮するというような記載もありますが、別項目であったため、注釈という形で記載しております。

栗山 哲:東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

<Co1>日本透析医学会 (JSDT) の腎性貧血ガイドライン 2008 において、QOL のエビデンスはレベル A の扱いとなっていること、また TREAT、CHOIR、CREATE などの大規模研究においても QOL 改善が認められていることから、科学的にも客観的にもグレード B と判断できる。

【参考】グレード基準

グレード A : 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる

グレード B : 科学的根拠があり、行うよう勧められる

グレード C 1 : 科学的根拠はないが、行うよう勧められる

グレード C 2 : 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる

グレード D : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

<Co7>上記 Co1 のコメントに同じ

回答 :

CQ1 の推奨グレードについては、他の査読委員の先生のご意見も参考にし、また委員間で再検討を行い、保存期 CKD への ESA による腎性貧血治療に関してはグレード B に変更いたしました。また、目標 Hb > 13g/dl とする事についてはグレード D としました。

<Co2>TREAT、CHOIR 等の大規模研究における目標 Hb 濃度は > 13g/dL だが、実際に到達した Hb 濃度を見た Sub 解析では、Hb 濃度が低値ほど CVD イベントは多い結果となっている。よって、試験デザインを反映した表現が望ましい。

回答 :

ご指摘いただいた意見を踏まえ、記載いただいた「目標に治療すること」という表現に変更しました。

<Co3>「高 Hb」の表現は、海外の大規模試験で実施されている「Hb > 13」の意味と、本邦における Hb レベル「Hb 11~13」のどちらにも解釈できる表現であることから、これらを混同しないように区別した表現に変更すべきである。本ガイドライン全般を通じて、「Hb 正常化」「Hb 正常近傍」のような表記で区別することを提案する。私見であるが、近傍が好ましいのではと考えるが？

<Co4>上記 Co3 の主旨を反映させる表現として一文を追記した。

回答 :

ご指摘ありがとうございます。委員間で相談いたしまして、目標 Hb 高値群と変更記載さ

させていただきます。

<Co5> 「解説」の項に引用する文献については、海外と本邦の臨床研究における患者背景、治療方針が大きく異なることから、「海外」と「本邦」を明確にする表記が必要と考える。(以下、本ガイドラインの「腎性貧血の章」全般においても同様の修正が必要であろう。)

回答：

本邦の論文に関しては、わが国と記載しており、その他の論文に関しては、アブストラクトテーブルも付記されることから海外論文であることは比較的わかりやすいと思います。

<Co6> TREAT や CHOIR 試験デザインを反映させた。

回答：ご指摘いただいたとおり修正いたしました。

<Co8> (2か所) 前文と文意が重複しており、削除が望ましいと考える。

【削除した文章】

「またある研究では有意だと示された項目が、別の研究では有意と示されないといったことも起こっており解釈は難しい。」

「このように QOL は評価方法が多彩であり、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。」

回答：

類似した表現が重複している点をご指摘いただきありがとうございます。「またある研究では有意だと示された項目が、別の研究では有意と示されないといったことも起こっており解釈は難しい。」この下りは削除いたします。

<Co9> 引用した文献は RCT であり、「目標値を Hb9~11.5g/dL から Hb12~13g/dL に上げた場合」の表現は、縦断研究に誤解されやすい表現であること、また Study 上の目標 Hb 濃度と実際の到達 Hb 濃度を明確に区別する必要があるため、「~に設定した場合」に修正が必要と考える。

また、解説に記載されているメタ解析データ (参考文献 4) をみると、「高 Hb 群」の Hb 濃度は 12~13g/dL と明確に表記されていない。同文献の Table3 を見ると様々な「目標 Hb 濃度」の Study が散見され数値で表現するには難しいものの、代表的な大規模研究

(TREAT、CHOIR、CREATE) の目標 Hb 濃度が >13g/dL と正常化を目指した研究であること、および本邦の RCT では目標 Hb11~13g/dL と正常近傍程度に設定した場合、CKD 進行抑制、CVD 抑制のエビデンスが存在することから、修正が必要と判断した。

<Co10> 上記 Co9 の理由と同じ

<Co11> 上記 Co9 の理由と同じ

<Co12> 上記 Co3 の理由と同じ

回答：

先生のご指摘どおり今の表現であれば縦断研究と誤解される可能性はあると思われま
す。ただ Hb 9~11.5 と比較してということは必要と思われま
すので、「目標値を Hb >12~13g/dl に設定した場合、Hb 9~11.5 g/dl と比較して」に修正しま
した。

今回このステートメントの基となった Palmer らの論文で、Serious cardiovascular event
および End-stage kidney disease のメタアナリシスにて挙げている RCT の目標 Hb 値は
以下のとおりです。

	N	高 Hb 目標値	低 Hb 目標値
Bahlmann	99	13~15	11~12
Foley	146	13~15	10.5~11.5
Rossert	390	13~15	11~12
CREATE	603	13~15	10.5~11.5
CHOIR	1432	13.5	11.3
ACCORD	172	13~15	10.5~11.5
TREAT	4038	>13	>9
Roger	158	12~13	9~10
Gouva	88	9~11.6 対象。早期群はすぐに ESA を初め、後期群は Hb < 9 で ESA をはじめる。ESA をはじめた人はすべて Hb > 13g/dl をめざす。	
Levin	152	12~14	9~10.5
Macdouga 11	196	11 に維持するように早期から ESA をはじめるか、9 以下になってから ESA を始め、11 を維持する。	
Cianciar uso	95	12~14	9~10.5

ここに掲示しましたとおり、記載されている RCT の目標 Hb 値は実に様々なレンジであ
り、CQ 方式の回答としましては、Hb 値のレンジを固定して記載することは敢えて避けま
した。教科書的ガイドラインであれば、先生のご指摘どおり >13 と記載すべきかもしれ
ません。しかし、今回の CQ 方式では、探索した論文をもとにして回答案を記載するこ
とに徹しました。

<Co13>ダルベポエチンの1年の長期試験(参考文献8)の観察期間を約3年に延長し腎保護効果を検討した試験(Tsubakihara, Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(6):529-540)が報告されているので、参考文献15として追記した。

回答：文献2として追記しました。

<Co14>解説文の文脈より、保存期CKDを対象としたStudyをベースとした論理展開の途中で、突然、維持透析患者を対象としたNormal Ht Studyの解説が入るのは無理があるから、最後の補足情報としての扱いが望ましいと考える。

<Co15>Normal Ht Studyの解説文を移動させたことに対応して、文調を多少修正した。

<Co16>Normal Ht Studyの基準に合わせた。

回答：ご指摘どおり、最後に移しました。

<Co17>高用量の定義が不明確であること、またCVDリスクの高い患者は「ESA低反応患者」であることから、より厳密な記載にすべきと考える。

<Co18>「ESA低反応患者」の規定について追記した方が望ましいと考え、引用文献(JSDT腎性貧血ガイドライン)の文章を引用した。

回答：

ESA低反応性について、ESA低反応性が予後不良因子であるとは委員全員考えております。しかし現在のところ低反応性の定義が明確ではなく、このポイントは敢えて記載はいたしませんでした。重要なご指摘ですが、低反応性の定義が明確でない現状では、この表現は極力避けました。

<Co19>より適切な表現とした

回答：ご指摘いただいたとおり修正いたしました。

<Co20>原著の数値に修正した。

回答：ご指摘ありがとうございます。

<Co21>本邦の治験により有効性と安全性が確認された最高投与量を記載すべきである。記載文面は引用文献「Tsubakihara, Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(6):529-540」の安全性パートの記載を用いた。

回答：

本ガイドラインは、教科書的記述はできるだけ避け、現在日常診療で問題となっている CQ を設定しエビデンスからその回答意見を記載する形式のものとなっております。そのコンセプトから、教科書的な記載については割愛いたしました。

<Co22>この CQ5 が現時点において必要か否か、再度検討が必要である。

実地臨床上、すでに長時間作用型 ESA 製剤（Darbepoetin と C. E. R. A.）の使用患者が保存期 CKD では半数以上占めていると思われる状況下において、この CQ がどの程度読者の参考になるかは疑問である。2013 年の時点では、長時間作用型 ESA が保存期患者の腎性貧血治療に大きなメリットがあり有利であることは自明とも思われる。ガイドライン作成時点と上梓時点での時間差からして、本項目に意味があるかは再検討されたい。

回答：

ご指摘ありがとうございます。ESA の選択が拡がった中で、薬剤の選択差によるアウトカム差を科学的に検討したものについてどのようなものがあるかを知ることは必要と考え、CQ 形式の問題といたしました。

全体を通して、表現などにマイナーチェンジを行った。御検討されたい。以上です。

回答：詳細なコメントを頂戴し誠にありがとうございました。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

石川英二:三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部・腎臓内科

第7章

CQ3 CKDにおける腎性貧血に高容量のESA使用は推奨されるか？

CQ4 腎性貧血治療における鉄剤補充は推奨されるか？

これらCQに対する推奨グレードがありません。治療に相当するCQであるため、推奨グレードを示すべきです。

また、CQ4に関して、鉄補充方法（経口投与か、経静脈投与か）についても解説いただけるとよいと思います。

回答：

ご意見いただきありがとうございます。CQ3、CQ4の推奨グレードについて、ご指摘いただいたとおり、治療に相当するCQではありますが、このガイドライン全体で、CQに対する推奨内容が治療などのアクションに直接的に結びつく判断した場合のみ、推奨グレードを記載することになっております。従って、委員間で協議した結果、推奨度を記載していないものもございます。

鉄補充方法については、いくつか経口投与と経静脈投与を比較した論文はあり、その結果経静脈投与の方がHbを上昇させるという結果になっております。ただどの研究も短期間で、経静脈投与の安全性や有効性が実証されたとはいえないと思われまます。そのような状況で現在発表されている文献を基に記載すると、経静脈投与の方がよいと誤解される可能性もあると考え、今回は記載いたしませんでした。