

慢性腎臓病(CKD)における腎性貧血管理の現況

栗山 哲* 大塚泰史 上竹大二郎 白井 泉
細谷龍男**

Current management of renal anemia in patients with chronic kidney disease at the predialysis stage

Satoru KURIYAMA*, Yasushi OTSUKA, Daijiro UETAKE, Izumi SHIRAI, and Tatsuo HOSOYA**

*Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital,

**Department of Kidney & Hypertension, Tokyo Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

目 的：現在，本邦において保存期 CKD 患者に対する腎性貧血管理のガイドラインはなく，臨床的エビデンスにも乏しい。本研究は，保存期 CKD 患者において腎性貧血治療の現状を明らかにし，エリスロポエチン(EPO)治療の開始基準や目標 Hb 値などについて検討した。

方 法：ヘモグロビン濃度(Hb)10 g/dL 以下の腎性貧血を呈する保存期 CKD 患者に対して EPO を 6 カ月以上投与し経過観察した。EPO は皮下注で 6,000 IU/週で開始，目標 Hb 値は 11 g/dL 以上とした。鉄充足状態は鉄飽和率(TSAT)20%，血清フェリチン濃度 100 pg/mL 以上と設定し，適宜鉄剤を補充した。

結 果：開始時の Hb 値は 9.2 ± 1.0 g/dL，最高値 10.9 ± 1.6 g/dL ($n=49$ ， $p<0.001$ 開始時 vs. 最高時)，透析導入時 9.0 ± 1.6 g/dL ($n=49$ ， $p<0.001$ 最高時 vs. 導入時)であった。貧血改善度に関しては Hb 10 g/dL 以上達成が 71% (35/49)，Hb 11 g/dL 以上達成では 51% (25/49)であったが，一方 Hb 10 g/dL に達しない症例が 28% (14/49)存在した。Hb 11 g/dL に達する群を good responder と定義すると，その要因としては，開始時の高い Hb 値(ロジスティック解析， $p=0.03$)と低い Cr 値(Cox 比例ハザードモデル， $p=0.015$)が選択された。鉄充足状態に関しては，開始時の TSAT は 33.6 ± 13.6 %，最高値 34.0 ± 19.9 %，透析導入時 24.7 ± 11.6 %であり，透析導入時に有意に低下した ($n=49$ ， $p=0.0383$ ，開始時 vs. 導入時)。一方，血清フェリチン濃度は開始時 140.7 ± 139.5 pg/mL，最高値 107.9 ± 110.8 pg/mL，透析導入時 131.9 ± 112.4 pg/mL と三者は同等であった。

結 論：保存期 CKD 患者の EPO 治療は，現行の保険診療下の用量では貧血改善が不十分な患者が多くみられ，必ずしも適切な用量設定とは言えない。また，保存期 CKD 患者の EPO 治療開始のタイミングは早期が好ましいと思われる。

Objective : Patients with chronic kidney disease(CKD)are frequently complicated by renal anemia as renal function declines. However, clinical guidelines on erythrocyte stimulating agents(erythropoietin : EPO)for such patients have not been established. Current clinical practice for EPO administration is based on the recommendations of the Japanese health insurance regulations, which have not always been supported by clinical evidence.

Materials & Methods : The study subjects were 49 patients with CKD staged above 3 who had developed renal anemia requiring EPO. These patients were treated with EPO S. C. at the dose of 6,000 IU/week together with iron supplementation as deemed necessary for more than 24 weeks.

Results : The hemoglobin(Hb)value was 9.2 ± 1.0 g/dL at the start, 10.9 ± 1.6 g/dL at the peak ($n=49$,

$p < 0.001$ the start vs. the peak), and 9.0 ± 1.6 g/dL at the commencement of dialysis ($n = 49$, $p < 0.001$ the peak vs. the commencement of dialysis). Seventy-one percent (35/49) of the patients achieved Hb levels over 10 g/dL, and 51% (25/49) achieved Hb levels over 11 g/dL. Conversely, 28% (14/49) of the patients failed to reach an Hb level over 10 g/dL. Factors explaining the good response to EPO (good responders were defined as those achieving Hb levels over 11 g/dL) had shown high Hb levels at the start (Logistic multiple regression analysis, $p = 0.03$) along with low creatinine concentration at the start (Cox's proportional hazard models, $p = 0.015$). Transferrin saturation (TSAT) at the start was $33.6 \pm 13.6\%$, $34.0 \pm 19.9\%$ at the peak, and $24.7 \pm 11.6\%$ at the commencement of dialysis, showing a significant reduction in TSAT at the commencement of dialysis compared to that at the start ($n = 49$, $p = 0.0383$, the start vs. the commencement of dialysis). Serum ferritin concentration was 140.7 ± 139.5 pg/mL at the start, 107.9 ± 110.8 pg/mL at the peak, and 131.9 ± 112.4 pg/mL at the commencement of dialysis, indicating an absence of significant differences among the three time points.

Conclusion : The current health insurance regulations in Japan seem to be inappropriate in that the permitted EPO dosage of 6,000 IU/week might not be sufficient to achieve the target Hb level of more than 11 g/dL in most patients with CKD. To more efficiently achieve renoprotection, both early and timely initiation of EPO and reconsideration of the recommended EPO dosage appear to be warranted.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 505-510.

Key words : chronic kidney disease, renal anemia, erythropoietin

背景

慢性腎臓病(CKD)患者においては、通常、GFR 60 mL/min/1.73 m²以下で腎性貧血が出現し、尿毒症期ではほぼ全例の患者に貧血がみられる¹⁻⁴⁾。貧血は心拍出量増加から心肥大を誘発し、しばしば体液量過剰と相乗し心不全の原因となる。また、腎性貧血は腎障害の結果であるが、一方、貧血自体は残腎機能低下を促進する原因の一つでもある。Silverbergらは腎性貧血を介した心・腎機能障害の悪循環を Cardio-Renal-Anemia(CRA)症候群と呼称して、保存期 CKD 患者における貧血改善の重要性を強調した⁵⁾。特に最近では、保存期 CKD 患者においてエリスロポエチン(EPO)による腎性貧血改善は腎機能保持作用や心肥大抑制作用があるとの成績が多数みられる⁸⁻¹⁰⁾。保存期 CKD 患者において貧血管理は重要な予後決定因子であることから、透析患者と異なった視点での治療指針が必要と思われる。

現在、CKD 患者における国際的ガイドラインは米国の K/DOQI ガイドラインであるが、そこには腎機能進展抑制の戦略の一つとして腎性貧血の改善が明記されている⁶⁾。同ガイドラインの貧血管理基準は、保存期や透析期を区別することなく一括し、Hb 11 g/dL 以上を維持することを推奨している。一方、本邦における腎性貧血ガイドラインは 2004 年日本透析医学会(JSDT)で上梓された「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」がある⁷⁾。このガイドラインは対象患者が血液透析(HD)患者に限られており、腹膜透析(PD)患者や保存期 CKD 患者には言及していない。同ガイドラインでは、HD 患者に

おいて、貧血治療開始時期は Hb 値 10 g/dL (若年では 11 g/dL) 以下、目標 Hb 値は 10~11 g/dL (若年で 11~12 g/dL) と推奨値が設定されている⁷⁾。現時点の保存期患者の貧血管理上の問題点は、JSDT 2004 年ガイドラインの HD 患者の推奨値をそのまま保存期 CKD 患者や PD 患者に適用して妥当とする科学的エビデンスが乏しいことである。

保存期 CKD 患者の腎性貧血ガイドラインがない状況下の本邦では、保険診療下の統制のもと決定された指針が使用されている現状がある。すなわち、現在治験などの成績を参考に保存期 CKD 患者の EPO 投与量上限は 6,000 IU/週(あるいは 12,000 IU/隔週)と規制されている。一方、この投与量で貧血改善が適正か、臓器保護が期待できるか、などを検討した研究はほとんどない。本研究は保存期 CKD 患者において EPO の開始基準、目標値、EPO 反応性の臨床的因子などの点で現状分析を試み、現行の保険診療下での腎性貧血管理の妥当性を検討した。

対象と方法

1. 対象

外来通院中の CKD ステージ 2~4 の患者 49 例である(平均年齢 66.2 ± 11.3 歳、糖尿病性腎症の割合 62%、男性の割合 81%)。患者は CKD に対する治療経過中に、Hb 値 10 g/dL (Ht 値 30%) 以下かつ血清 Cr 濃度が 2 mg/dL 以上に達した任意の時点で EPO 治療が開始された。

2. EPO 治療

JSDT ガイドライン 2004 年に照らし、腎性貧血の診断に至った 49 例の保存期 CKD 患者を対象として retrospec-

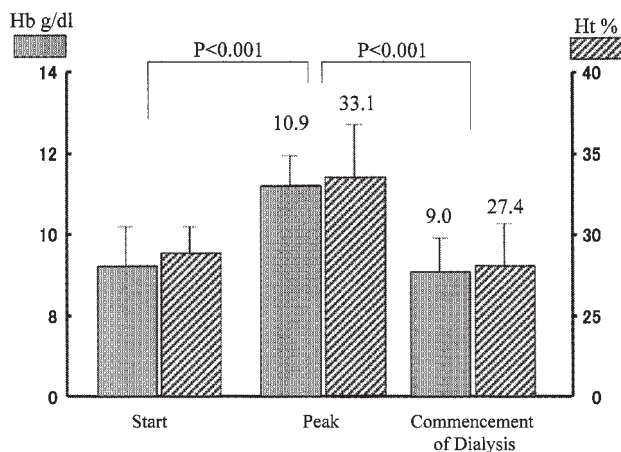


Fig. 1. Changes in Hb and Ht levels in response to EPO therapy

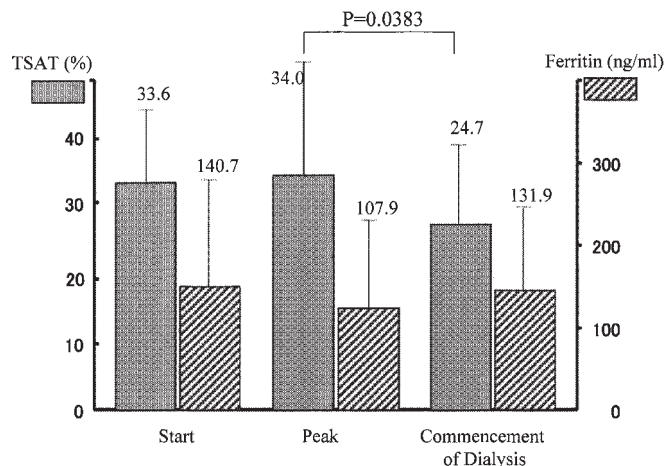


Fig. 2. Changes in TSAT and serum ferritin concentration in response to EPO therapy

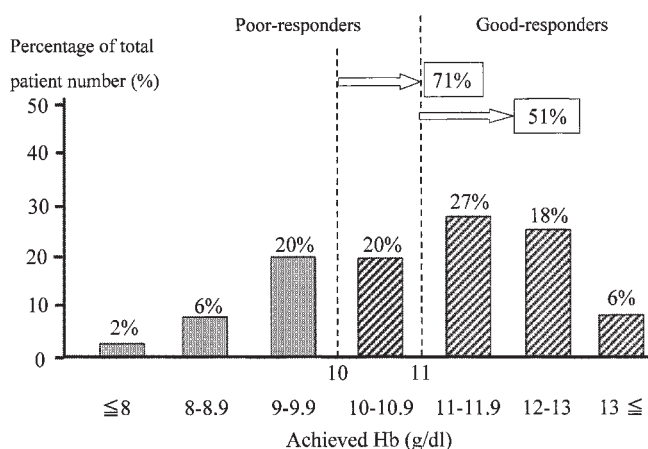


Fig. 3. Hb levels achieved with EPO therapy

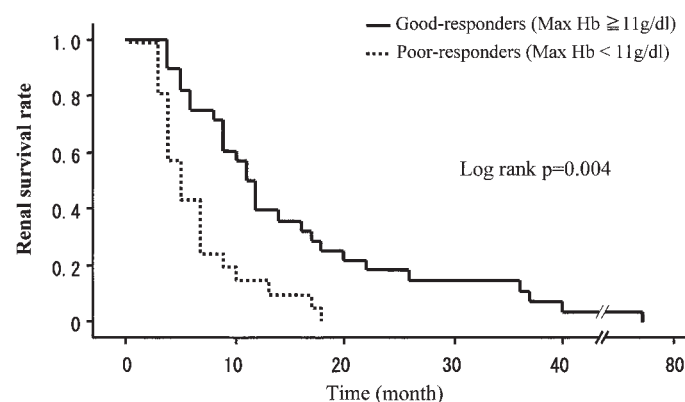


Fig. 4. Renal survival rate after EPO therapy (Kaplan-Meier analysis)

Note : Renal survival was defined as a doubling of Cr and/or the initiation of dialysis. Good responders were defined as those achieving maximum Hb levels over 11 g/dL.

にて調査した。EPO 開始時の平均 Cr 濃度は 4.68 ± 1.53 mg/dL, Hb 値は 9.1 ± 0.82 g/dL であった。49 例の全例に ARB(46 例)あるいは ACE 阻害薬(5 例)のいずれかが、2 例に両者の併用が行われていた。EPO 投与は原則的に 6,000 IU/週あるいは 12,000 IU/隔週皮下投与で治療を開始して、治療目標は K/DOQI ガイドラインに則り Hb 値 11 g/dL 以上に設定した。EPO 開始後の急激な Hb 値の上昇は 2 週毎に採血することにより回避し、Hb 値 12.5 g/dL 以上をもって EPO 休薬あるいは減量とした。鉄剤は鉄飽和率(TSAT)20%, フェリチン濃度 100 ng/mL を目標に経口投与(クエン酸第一鉄ナトリウム:フェロミア® 50 mg/日)した。EPO 投与前の観察期間は 6 カ月以上、平均観察期間は 16.2 ± 14.8 カ月、投与最長例は 72 カ月であった。EPO による腎保護作用の評価のため腎生存率を算出した。腎生存率は、① Cr 値の倍化、② 透析導入、と定義した。本研究での腎生存内訳は、11 例において前者、36

例において後者、2 例において両者の基準を満たしていた。

3. 統計解析

EPO 治療後の腎保護改善因子の解析は多重ロジスティック解析と Cox 比例ハザード解析を、貧血改善と腎生存率の解析は Kaplan-Meier 法、二群間の比較には paired および unpaired Student t test などを適宜用いた。得られた値はすべて平均±標準偏差で表し、 $p<0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結 果

Fig. 1 に EPO 開始時、投与期間中の最高 Hb 値(最高時)、透析導入時の Hb 値を示す。Hb 値は開始時 9.2 ± 1.0

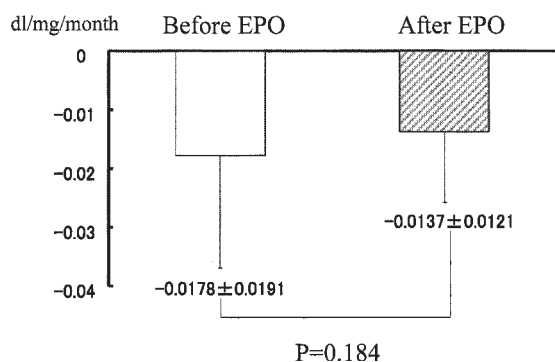


Fig. 5. The slope of 1/Cr before and after EPO therapy

g/dL から最高値 10.9 ± 1.6 g/dL と有意に上昇し ($n=49$, $p<0.001$, 開始時 vs. 最高時), 透析導入時には 9.0 ± 1.6 g/dL と低下し開始時とほぼ同等となった。

Fig. 2 には EPO 開始時, 最高値, 透析導入時の TSAT と血清フェリチン濃度を示す。TSAT は開始時 33.6 ± 13.6 % から Hb 最高到達時には 34.0 ± 19.9 % と不変であったが, 透析導入時には 24.7 ± 11.6 % と開始時に比べて有意に低値であった ($n=49$, $p=0.0383$, 開始時 vs. 導入時)。血清フェリチン濃度は開始時 140.7 ± 139.5 ng/mL から Hb 最高到達時には 107.9 ± 110.8 ng/mL, 透析導入時には 131.9 ± 112.4 ng/mL と三者間で同等であった。

Fig. 3 には EPO 投与による貧血改善達成度の分布を示した。最終的な到達 Hb 値(最高値)は $8.0 \sim 13.2$ g/dL に広く分布した。目標 Hb 値 10 g/dL 以上の目標達成群の割合は 71 %, 目標 Hb 値を 11 g/dL 以上を good responder とした場合にはその割合は 51 %であった。また, Hb 10 g/dL に達しない患者群は全体の 28 %であった。

Fig. 4 は Hb 11 g/dL を達成した good responder 群 ($n=24$) と達成しない poor responder ($n=25$) 群の腎生存率を比較した。腎生存率は前者で有意に良好であった ($p=0.004$, Log-rank test)。

Fig. 5 は EPO 使用前と後の $1/Cr$ の勾配を比較した。EPO 投与前の $1/Cr$ の傾きは -0.0178 ± 0.0191 dl/mg/month であったが EPO 投与後は -0.0137 ± 0.0121 dl/mg/month と緩徐化した。しかし統計学的には有意差を認めなかった ($n=49$, $p=0.184$)。

Table 1 には good responder 群と poor responder 群の患者背景を示した。前者の臨床的特徴は, 開始時の低い Cr

Table 1. Patients' characteristics as classified by the response to EPO therapy

	Good responders (n = 24) (Max Hb ≥ 11)	Poor responders (n = 25) (Max Hb < 11)	p value
Age (Ave age)	65.3 ± 10.7	66.8 ± 12.5	0.66
Sex (M %)	75.0 %	90.5 %	0.17
DM (%)	57.1 %	66.7 %	0.46
EPO ($\times 10^4$ IU/mo)	2.20 ± 0.53	2.29 ± 0.36	0.37
Cr (mg/dL)	4.23 ± 1.46	5.55 ± 1.85	0.007
Ht (%)	28.8 ± 1.9	25.9 ± 3.1	0.0046
Hb (g/dL)	9.60 ± 0.62	8.59 ± 1.11	0.0024
Fe (μ g/mL)	77.9 ± 37.8	54.5 ± 18.1	0.012
TIBC (μ g/dL)	229.6 ± 45.7	209.8 ± 60.5	0.20
TSAT (%)	0.34 ± 0.15	0.29 ± 0.14	0.17
Ferritin (ng/mL)	147.8 ± 165.5	114.5 ± 120.0	0.44

Note : Good responders were defined as those achieving Hb more than 11 g/dL.

Table 2. Variables to explain the good response to EPO (Logistic multiple analysis)

Variables	Odds ratio	95%CI	p value
Hb at start	3.728	1.123-12.384	0.03
Fe at start	1.026	0.989-1.065	0.17
Age	1.004	0.938-10.74	0.91
Sex	0.140	0.015-1.325	0.09
DM	0.470	0.079-2.782	0.41
Cr at start	0.636	0.374-1.082	0.10
EPO dosage	0.351	0.050-2.456	0.29

Table 3. Parameters to explain renal protection (Cox's proportional hazards model)

	Hazards ratio	95%CI	p value
Hb	0.920	1.123-12.384	0.67
Fe	1.004	0.989-1.065	0.40
Age	0.988	0.938-10.74	0.41
Sex (male)	1.366	0.015-1.325	0.43
DM	1.310	0.079-2.782	0.43
Cr	1.276	0.374-1.082	0.015
Good responder	0.464	0.050-2.456	0.089

値 ($p=0.007$), 開始時の高い Hb (Ht) 値 ($p=0.0024$), 開始時の高い血清鉄濃度 ($p=0.012$, Student t-test) であった。

Table 2 には good responder 群を説明する諸因子のロジスティック多重解析の結果を示す。ここでは高い Hb 値が odds ratio 3.728 ($p=0.03$) と有意であった。

Table 3 には good responder 群を説明する Cox 比例ハザード解析の結果を示す。ここでも Table 2 と同様に低い

Cr 値が Hazard ratio 1.276(p=0.015)をもって選択された。

なお、全経過中に高血圧、心不全、血栓性疾患の増悪などの EPO に関連する有害事象は認められなかった。

考 察

本研究から明らかになった点を要約すると、1) EPO 6,000 IU/週では Hb 10 g/dL を目標にすると達成率は 71%、Hb 11 g/dL を目標にすると達成率は 51%である、2) 良好な EPO 反応性に貢献する因子としては EPO 治療開始時の低い Cr 値と高い Hb 値が選択されたこと(すなわち早期開始の重要性)である。現在、CKD 患者の腎性貧血治療に汎用される米国の K/DOQI ガイドラインは、HD、PD、保存期 CKD 患者をすべて一括して Hb 11 g/dL 以上を推奨値としている。本研究における結果からは、EPO 6,000 IU/週の用量では目標 Hb 値を 11 g/dL(K/DOQI ガイドラインの推奨値)とすると約半数の患者は目標に到達せず、また、10 g/dL 以上を推奨値(JSDT 2004 年ガイドラインの HD 患者の推奨値)としても、30%弱の患者はその目標に到達しない事実が明らかになった。本研究の経過中 TSAT と血清フェリチン濃度で評価した鉄代謝は、JSDT 2004 年のガイドラインに推奨される鉄充足状態の定義(TSAT で 20%以上、血清フェリチン濃度で 100 ng/mL 以上)を満たしており、poor responder 群で機能的鉄不足は否定しきれないものの鉄不足はなかったと推定される。このように、鉄充足状態での EPO 低反応は投与量の絶対的不足によるものと推定して大きな誤りはないと思われる。鉄充足下における貧血改善度と EPO 投与量は正相関することが知られていることから⁴⁾、これらの EPO 低反応の患者群では、現行の保険診療下における投与量を増加させる必要が検討されるべきである。

最近、保存期 CKD 患者の腎性貧血治療に関する大きなエビデンスが欧米から相次いで報告された。CREATE 研究においては、目標 Hb 値を正常化近傍群(Hb 12.5 g/dL)と準正常化群(Hb 10.5~11.5 g/dL)の二者間の比較を行い、心血管イベントに差異がないことから、正常化するまでの貧血改善は必要がないことが示唆された¹¹⁾。CHOIR 研究においては、CREATE 研究よりは合併症の多い患者群において、正常化近傍群と準正常化群の比較において、正常化近傍を達成した患者群でイベントが増加する可能性が示されたため、Hb 値 13 g/dL 以上に設定する必要はないことが示唆された¹²⁾。両研究の成績から、保存期 CKD 患者の貧血管理においては Hb 値を正常域に近づける必要

はないが、一方、目標値として K/DOQI ガイドラインの基準である Hb 11 g/dL 近傍は遵守すべきことが示唆されている。われわれの研究は前向き研究(prospective study)ではないため、保存期 CKD 患者の貧血改善目標値を K/DOQI ガイドラインと同様に Hb 11 g/dL 以上とすることが適切との結論は導きにくい。しかし、1) 現行の EPO 6,000 IU/週の投与量では目標 Hb 値 10 g/dL にすら達しない多数の患者が存在すること、2) その結果、貧血改善のもつ残腎機能保持作用や心肥大抑制作用を最大限に利用できない可能性があること、3) 上記の二大エビデンスからも Hb 11 g/dL は目標達成値とみなされていること、などの観点から、保存期 CKD 患者での現行 EPO 投与量は見直す必要があると思われる。

今後、本邦においても保存期 CKD 患者の腎性貧血治療ガイドラインの策定作業が行われると予想される。本研究の成績から、その際に勘案されるべき事柄としては、JSDT 2004 年ガイドラインの HD 患者の目標値(Hb 10 g/dL 以上)を保存期にそのまま採用することには考慮が必要であり、若干上方修正した Hb 11 g/dL 以上を推奨値とすべきかと思われる。また、同時に現行の保険診療下の EPO 投与量に関しても再考が必要と思われる。

文 献

1. Kazmi WH, Kauz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJG. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): 803-812.
2. Mohanran A, Zhang Z, Shaninfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131-1138.
3. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 370-377.
4. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatteli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice pattern study(DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1): 94-111.
5. Silverberg D, Wexler D, Bium M et al. The cardio-renal anemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 8): viii7-viii12.
6. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3): s1-s90.

7. 2004年版日本透析医学会. 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン
8. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in non-diabetic patients. *Nephron* 1997 ; 77 : 176-185.
9. Gouva C, Nikolopoulos O, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004 ; 66(2) : 753-760.
10. Silberberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 1737-1744.
11. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougali IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A for the CREATE investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2071-2084.
12. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barbhart H, Sapp S, Wolfon M, Reddan D, for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic renal failure. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2085-2098.