

# 多様化する腎性貧血治療

山本裕康

厚木市立病院内科

key words : 腎性貧血, 慢性腎臓病, 透析, 赤血球造血刺激因子製剤

## 要 旨

腎性貧血は慢性腎臓病の代表的合併症であるとともに、臓器障害の進展や生命予後に影響することが指摘され、適切な治療介入の必要性が注目されている。2012年にKDIGOガイドラインが発表され、目標Hb値と鉄補充療法に関する新たな指針が示されたが、翌年には欧州からこれを修正した声明が出されるなど、腎性貧血治療の多様性が注目されている。わが国では日本透析医学会のガイドライン改定作業が進められているが、欧米諸国のエビデンスや実際の透析療法の相違を踏まえたうえで、日本人に適した治療指針の策定が望まれる。

## 1 はじめに

わが国の血液透析患者の生命予後は、北米や欧州などと比較して良好である事がすでに報告されている<sup>1)</sup>。これは良質な透析医療が実践されている証拠であると解釈できる一方、日本人が長寿であることに起因しているのではないかと、との考え方もある。しかし、1950年頃のわが国の平均寿命は約60歳であり、欧米諸国と比較して短かった。その後、医療環境の改善とともに著しい改善を示し、1970年代後半には欧米と同等となり、現在では世界屈指の長寿国になっている。この事実は、医療環境の改善を含めたわが国の努力が結実したものと解釈できよう。欧米において実践されている医療と比較して、なにが改善させるべき課題であ

り、なにが優れた点なのかを客観的に評価し、これを反映させることがさらなる医療の進歩に不可欠であろう。

腎性貧血は慢性腎臓病(CKD)の代表的合併症の一つであり、その主因は腎組織障害に基づく内因性エリスロポエチン(EPO)の産生低下によると考えられている。したがって、腎障害の進展とともにその合併頻度および重症度が増すのだが、貧血自体がさらに腎障害を悪化させること、また心血管系合併症を増加させ生命予後にも影響を与えることが示されている<sup>2)</sup>。腎性貧血治療が注目されるようになったのは、単に貧血を是正しQOL改善を目指しているのではなく、この悪循環を脱し臓器保護と生命予後の改善に期待が寄せられてからである。したがって、治療介入にさいして適切な開始時期、是正目標、支持療法の在り方が討議されるようになり、これまでに欧米諸国をはじめいくつかの腎性貧血治療に関するガイドライン<sup>3,4)</sup>が策定されてきた。わが国においては、日本透析医学会(JSDT)から2004年と2008年にガイドラインが<sup>5,6)</sup>示されている。これらは集積された多くのエビデンスを根拠として策定されているため、類似した内容になると予想される。しかし、根拠としたエビデンスが同じであっても、医療環境やその評価者の考え方による影響を受けるため必ずしも一致していないのが現状である。

## 2 欧米のガイドラインの変遷

遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHu-EPO) が1980年代に登場して以降、さまざまな改良が加えられ腎性貧血治療は大きく前進した。現在では、長時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が投与可能となり、輸血を回避するのみならず、治療目標域まで是正することが比較的容易となった。

その一方、血液透析 (HD) 患者を対象とした大規模臨床試験である Normal Hematocrit 研究<sup>7)</sup>では、予想に反して、目標ヘマトクリット高値群 (Ht: 42±3%) は低値群 (Ht: 30±3%) と比較して、有意に死亡および非致死的心筋梗塞の発症率が高くなることが示された。その後、欧米で行われた保存期 CKD を対象とする大規模臨床試験 (CHOIR 研究<sup>8)</sup>, CREATE 研究<sup>9)</sup>, TREAT 研究<sup>10)</sup>)でも、目標ヘモグロビン (Hb) 高値群において予後改善効果を確認することができず、かえって心血管系合併症などが増加したなどの報告が相次いだ。そのため貧血治療の是正目標値は見直され、欧米の貧血治療ガイドラインでは Hb > 13 g/dL としないとする指針が打ち出されることとなった。

このような背景のなかで、2012年に KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ガイドライン<sup>11)</sup>が発表されたが、その内容は従前の治療目標値をさらに下方修正したものであった。例えば、ESA の開始基準に関して、保存期 CKD 患者では Hb ≥ 10.0 g/dL では開始しないこと、透析患者では Hb < 9.0 g/dL は回避すべきものの Hb 9.0~10.0 g/dL の間で開始することが望ましいと記されている。また、維持すべき Hb 値についても、個別に QOL 改善がさらに望める場合はその限りではないとしているが、基本的には Hb ≥ 11.5 g/dL は望ましくないとしており、安易な貧血是正を戒めている。

このように欧米の治療指針は、Hb 正常化を目指した時代から、必要最低限度に留めるべきとする考え方に大きく変化したことがわかる。ただし、このような変化が、患者予後の観点のみならず医療経済の影響を受けて導き出されている事も十分認識しておく必要がある。

## 3 わが国のガイドラインについて

2004年、わが国で初めての腎性貧血治療ガイドラインが JSDT から提示された。これは、対象を HD に限定した内容であったが、2008年には対象に保存期 CKD・腹膜透析 (PD)・小児患者を加えた改定版が示されている。

当時、HD 患者の Hb 値は 10 g/dL 未満が約 40% を占めるという状況にあり、欧米と比較して明らかに低値であることが問題視されていた。是正目標値に関しては様々な議論があったが、生命予後の観点からわが国のガイドラインとして引用しうる RCT はほとんどなく、JSDT 統計調査の解析から示されたヘマトクリット (Ht) 値 30~33% が HD 患者では生命予後が最も良好であったとの結果を重視し、目標 Hb 値 10~11 g/dL (Ht 値 30~33%) が妥当との結論になった。また、是正目標の上限値に関しては日本人に適したエビデンスがきわめて少なく、欧米での大規模臨床試験の結果を重視せざるをえなかったため、Hb 値 12 g/dL を超える場合には減量・休薬 (活動性の高い比較的若年者では Hb 値 13 g/dL) としていた。

しかし、わが国においていくつかの新しい知見が示されている。Akizawa らは、わが国の HD 患者を対象に Hb 値と死亡リスクに関して検討し、Hb 値 11~12 g/dL と比較して、10~11 g/dL 群および 12 < g/dL 群は有意差がないと報告した<sup>12)</sup>。また、JET study においても、Hb 値 10~11 g/dL 群と比較して、11~12 g/dL 群あるいは 12 < g/dL 群は予後に有意差はなかったとしている<sup>13)</sup>。これらのわが国から発信されたエビデンスを踏まえ、HD 患者の目標 Hb 値は 10~12 g/dL とするのが妥当ではなかろうか。

## 4 鉄補充療法と体内鉄の評価法

腎性貧血治療を効果的に行うためには、ESA 投与と鉄補充療法をどのように組み合わせるかがきわめて重要である。もちろん、鉄欠乏状態を避けることは必須であるが、過剰な体内鉄による毒性の危険性に加え、鉄利用率が低下する事も念頭におかねばなるまい。したがって、過不足のない鉄補充療法を行うことが求められるわけだが、適切な評価方法が確立しているとは言いがたく容易なことではない。欧米の基準として KDIGO ガイドラインをみると、興味深い事が浮かん

でくる。このガイドラインでは、トランスフェリン飽和度 (TSAT)  $\leq 30\%$  および血清フェリチン値  $\leq 500$  ng/mL であればまずは鉄剤の静注療法を推奨している。ESA 投与量を減らしたい場合と条件づけられているものの、安全性が危ぶまれない限り ESA の効率的な使用を促すための鉄剤投与を容認しており、わが国と大きく異なる。

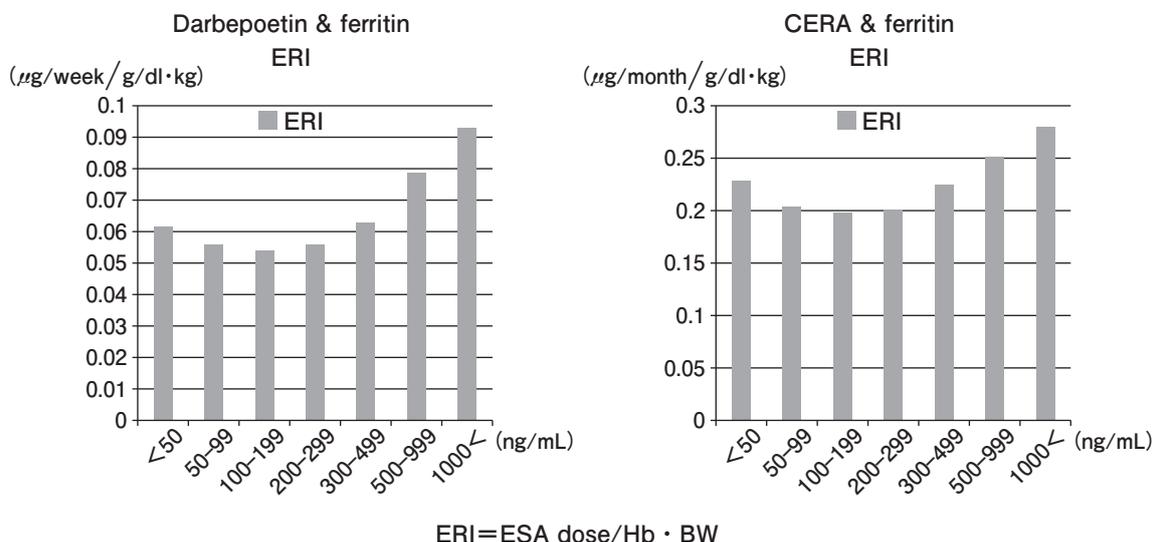
では、なぜこのような考え方になったのであろうか。周知のごとく、欧米人では CRP などの炎症マーカーが高値を示す傾向にある。これは、動脈硬化を含めた慢性炎症の影響、あるいは使用されている透析液の純度やダイアライザーの質がわが国と異なっていることが影響している可能性がある。このような状況では、貯蔵鉄の実態以上に血清フェリチンが高値を示す可能性があり、鉄欠乏を鋭敏に察知することが難しい。しかし、血清フェリチン値を指標とせざるをえない現状においては、少なくとも鉄欠乏がなく比較的安全と思われる上限値を設定することが妥当と考えているのではなかろうか。それに対して、わが国の血液透析では、きわめて優良な透析液とダイアライザーが用いられていること、内シャントの普及率が高くカテーテル使用率が稀である事、などから炎症の程度が軽微であり、血清フェリチン値により鉄欠乏状態を察知しやすいと考えられる。したがって、鉄補充開始の目安として血清フェリチン値を設定する場合、その値は欧米の基準よりかなり低値になるのが妥当と思われる。鉄補充療法の上限值についても同様であろう。

これまでの JSDT ガイドラインでは、鉄欠乏は解消

すべきであるが必要以上の鉄補充療法は避けたいとの考え方から、鉄補充の開始基準として TSAT  $\leq 20\%$  および血清フェリチン値  $\leq 100$  ng/mL のみを提示した。これは、鉄欠乏が解消された時点での鉄補充の中止を示唆している。しかし、TSAT  $\leq 20\%$  および血清フェリチン値  $\leq 100$  ng/mL という設定が鉄欠乏の判定基準として相応しいのかという疑問が残っている。これは、この基準に満たなくても鉄補充を行うと Hb 値が増加するという実臨床の経験に基づいている。ESA の薬効を十分に発揮させるためにも、鉄補充療法の開始基準は再検討が必要であろう。

## 5 ESA 低反応性からみた鉄補充療法

目標 Hb 値を高く設定しすぎると、予後が悪化する可能性がある。このことはなにを意味しているのだろうか。血液粘度の増加から心血管系合併症が増加するという考え方のほかに、高い目標 Hb 値を目指したために ESA 製剤が大量投与されたことが予後悪化を招いたとの見解もある。これまでに示された大規模研究に対する 2 次解析<sup>14,15)</sup>では、ESA 投与にもかかわらず十分な Hb 増加がなく、その結果として ESA 投与量が増加している、いわゆる「ESA 低反応性」患者の予後が最も悪いことが示されている。鉄補充療法の在り方を検討する場合、生命予後を基準に評価するのが理想であろう。しかし、このような考え方で行われた前方視的大規模介入試験の報告はまだなされていない。そこで、対象患者をわが国の HD 患者に限定し、「ESA 低反応性」と鉄補充療法との関係を検討した大



ERI=ESA dose/Hb · BW

図1 透析患者における ESA 反応性とフェリチン値の関係

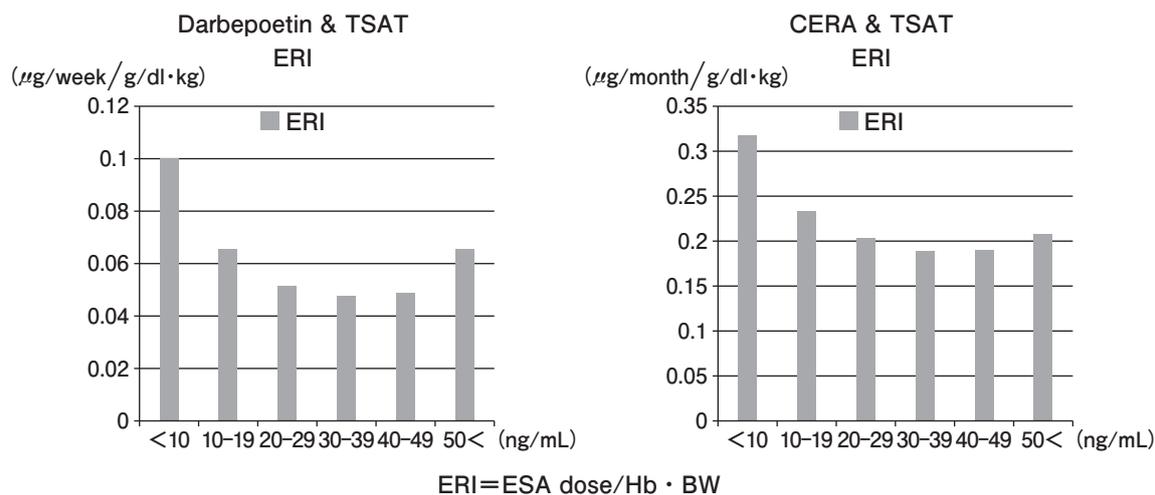


図2 透析患者におけるESA反応性とTSATの関係

規模な観察研究に注目したい。

2012年にまとめられたJSDT統計調査報告に、ESA抵抗性指数(ESAI)を血清フェリチン値またはTSATによる層別解析が示されている<sup>3)</sup>。その結果だが、血清フェリチン値が50 ng/mL未満または300 ng/mL以上となった場合、ESAIが上昇する事、TSATの低下に伴いESA低反応性が上昇し、TSAT<20%になると抵抗性の悪化が示されている(図1,2)。これらの知見をふまえ、十分なESAが投与されながら目標Hb値が維持できない患者では、血清フェリチン値が100 ng/mL未満、またはTSATが20%未満のいずれかに該当すれば鉄補充を考慮してもよいだろう。また、未治療の腎性貧血患者においては、血清フェリチン値が50 ng/mL未満であった場合には、ESAに先行した鉄補充療法も必要ではないだろうか。

このように、鉄補充療法の開始基準を従来よりも緩和した場合、鉄過剰の危険性が高まることが予想される。現時点で明確な鉄過剰の判断基準を示す事は困難であるが、少なくとも鉄欠乏でなく、かつ、過剰鉄による毒性の懸念を最小限にすることができる目安が必要であろう。そのひとつとして、意図的に血清フェリチン値を300 ng/mL以上に維持するような鉄補充は避けるべきとの考え方がある。その妥当性に関しては、諸先生方からの御評価を仰ぎたいと考えている。

## 6 おわりに

患者の予後を改善しつつ、医療経済的に許容される治療指針が示される必要性が高まっているが、後者に軸足がおかれた考え方になる危険性を常に孕んでいる。

わが国は、欧米諸国を凌駕する素晴らしい透析療法を行っていることは誇らしい限りである。その反面、エビデンスの創成にはまだまだ努力が必要である。ガイドラインは、多くのエビデンスを根拠として策定されるべきであるが、エビデンスの直接性をどう捉え、いかに解釈するかで評価が異なってくる事も十分に認識する必要がある。多様化する腎性貧血治療において、日本人に適したエビデンスに基づく治療指針の策定が待たれる。

## 文 献

- 1) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. : Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). J Am Soc Nephrol, 14; 3270-3277, 2003.
- 2) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. : The interaction between heart failure, renal failure and anemia-the cardio-renal anemia syndrome. Blood Purif, 22; 277-284, 2004.
- 3) Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant, 19(Suppl. 2); ii1-47, 2004.
- 4) K/DOQI : K/DOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis, 47(Suppl. 3); S9-145, 2006.
- 5) 日本透析医学会 : 2004年版「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」, 透析会誌, 37; 1737-1763, 2004.
- 6) 日本透析医学会 : 2008年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」, 透析会誌, 41; 661-716, 2008.
- 7) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epo-

- tin. N Engl J Med, 339; 584-590, 1998.
- 8) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med, 355; 2085-2098, 2006.
- 9) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med, 355; 2071-2084, 2006.
- 10) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med, 361; 2019-2032, 2009.
- 11) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Inter, 2(Suppl.); 279-335, 2012.
- 12) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant, 23; 3643-3653, 2008.
- 13) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. : JET Study Group: Low Hemoglobin Levels and Hypo-Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agent Associated With Poor Survival in Incident Japanese Hemodialysis Patients. Ther Apher Dial, 18; 404-413, 2014.
- 14) Kilpatrick RD1, Critchlow CW, Fishbane S, et al. : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 3; 1077-1083, 2008.
- 15) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med, 363; 1146-1155, 2010.

#### 参考 URL

- ‡ 1) 「日本透析医学会統計調査報告 2012年」 <http://www.jsdt.or.jp>