

日本透析医学会：腎性貧血治療ガイドライン

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患者の大多数に認められる代表的合併症である。また、臓器障害の進展や生命予後に影響することから、適切な治療を行うためのガイドラインが示されてきた。わが国では日本透析医学会が2004年と2008年にガイドラインを提示しているが、2012年に発表されたKDIGOガイドラインとは目標ヘモグロビン値や鉄補充療法に相違がある。諸外国とわが国の透析医療の特徴を踏まえた、わが国に相応しいガイドラインの改訂が望まれる。

1 診療ガイドラインについて

正確な診断と適切な治療を実践することは、医療の根幹をなす重要要件である。多くの基礎研究や臨床研究によりいくつもの病態が解明され、治療が進歩してきた。そのなかで疾患概念が確立し、さまざまなエビデンスのもとに診療を進める事が可能となったものについては、より多くの医師がこれを安全かつ効率的に実践するため、具体的指針が求められるようになった。これが「診療ガイドライン」であるが、当初は権威ある専門家の意見をまとめたものとして提示される傾向にあった。しかし、情報開示とその共有が急速に進んだ現代においては、その策定方法が大きく変化しており、現時点で入手可能な医療情報を偏りなく評価したうえで、普遍的な事実に基づいた診療指針としてまとめることが重要視されるようになった。したがっ

て、ある時点で集積された情報をまとめれば、同じ課題に対する診療ガイドラインの内容は、誰が作成してもほぼ同じのものになるはずである。

ところが、不思議な現象が観察されている。腎性貧血治療に関するガイドラインを例にとれば、2012年に提示されたKDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) ガイドライン¹⁾と若干異なる内容が、その著者のうちの欧州グループ独自の立場としての指針として翌年に示されている²⁾。いったい、なぜこんな事が起きるのであろうか。その原因は、エビデンスと呼ばれる集積された情報をどのような基準で評価するのか、また各国あるいは各地域における医療の実態やその方向性、さらには保険制度を含めた医療経済的要素に相違があるためと推察される。さらに加えれば、各国で生み出されるエビデンスは、その国での医療を反映した結果として示されたものが多く、万国共通の結果として解釈されるべきはでない内容も含まれている事に注意する必要がある。世界から発信されているさまざまなガイドラインを参照するさい、どのような背景のもとで、いかなる結果をもとに、誰を対象にして策定したのかを考慮する必要がある。この理解なしにわが国に相応しいガイドラインの策定は困難と考える。

2 慢性腎臓病と貧血

腎性貧血は、慢性腎臓病 (CKD) 患者に認められる代表的合併症であり、腎臓で産生されるエリスロポ

エチン（EPO）の相対的あるいは絶対的欠乏がその主因となる。したがって、腎機能障害の進展（CKD ステージ3以上）に伴って貧血の合併頻度が増加し、その程度も増悪することが知られており、糖尿病患者ではより顕著となりやすい。

EPO は、近位尿細管近傍間質に存在する線維芽細胞様細胞から産生される糖蛋白ホルモンであり、赤芽球系細胞に作用し赤血球造血を促進する。CKD では腎組織障害により EPO 産生に障害をきたすため、ヘモグロビン（Hb）濃度が低下しても是正するに必要な EPO 産生ができず貧血が進行する。ただし、健常人での血中 EPO 濃度は概ね 30 mIU/mL 以下であることから、この程度の血中 EPO 濃度が維持できていれば Hb 濃度も正常に保てるはずである。しかし、多くの CKD 患者では、この程度の血中 EPO 濃度は維持されているにもかかわらず貧血が進行する。これは尿毒素の蓄積などが、内因性 EPO に対する骨髄での造血反応を障害しているためと考えることができる。また、赤血球寿命の短縮・栄養障害・慢性炎症・失血なども貧血の成因となる。

このような病態により腎性貧血が惹起されることから、腎性貧血治療においては、EPO の補充と EPO の反応性を低下させないことが最も基本となることが理解できよう。

3 腎性貧血の治療効果と世界のガイドラインの変遷

CKD において、腎機能保持が最も有効な腎性貧血治療であろう。しかしながら、多様な原因により進展する CKD の病勢を阻止することは今もって容易ではないため、EPO 補充療法に大きな期待が集まっていた。そのような背景のなか、1980 年代に遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）が登場し、タンパク同化ホルモンや輸血に頼っていた腎性貧血治療は大きな変貌を遂げた。さらに、現在では長時間作用型を含め、数種類の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が投与可能となり、腎性貧血治療は今なお進歩し続けている。

腎性貧血は、腎障害の進展とともにその合併頻度および程度が増悪するのだが、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おり、心・腎・貧血（CRA）症候群という新たな概念が提唱され

るようになった³⁾。それに対して腎性貧血治療は、治療介入によって QOL を改善するばかりか臓器保護効果をも示すことが明らかとなり、CKD 早期からの ESA 投与による治療介入により、QOL の改善や輸血の回避のみならず、腎機能障害の進展阻止を含めた臓器保護効果による生命予後の改善も期待されるようになった。しかし、Hb 値の正常化による効果を検証するために行われた大規模臨床試験では、予想と相反する結果が続いた。Normal Hematocrit 研究⁴⁾、CHOIR 研究⁵⁾、CREATE 研究⁶⁾、TREAT 研究⁷⁾などにおいて、高 Hb 値を是正目標とした場合には心血管系合併症などの有害事象が増加する、あるいは予後改善が示されなかったなどの報告がなされたのである。

まず、血液透析（HD）患者を対象とした Normal Hematocrit 研究だが、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、死亡および非致死的心筋梗塞の発症率が予想に反して有意に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、CREATE 研究、TREAT 研究）でも、目標 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 ガイドライン¹⁾が発表され、これまでの治療目標値を下方修正したのである。一例をあげれば、保存期 CKD 患者における ESA 開始基準として、Hb ≥ 10.0 g/dL では開始しないこと、透析患者においては Hb < 9.0 g/dL は回避すべきであるが Hb 9.0~10.0 g/dL での開始が望ましい、としている。さらに、維持すべき目標 Hb 値として Hb ≥ 11.5 g/dL には原則としてしないとしており、安易な貧血の是正に疑問を投げかけている。

このように、欧米の治療指針は、Hb 値の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。このような変化は、集積されたエビデンスのみによるものであろうか。我々は、このような変化が患者予後の観点のみならず、医療事情や経済的側面を勘案して導き出された可能性があることを十分認識しておく必要がある。

4 わが国のガイドラインについて

2004年にわが国で初めての腎性貧血治療ガイドラインが日本透析医学会 (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訂版が示されている^{8,9)}。

これらのガイドラインが策定された当時、HD患者のHb値は10 g/dL未満が約40%を占めるといふ状況にあり、欧米と比較して明らかに低値であるとして問題視されていた。しかし、多くの議論があったものの生命予後に関するわが国の大規模なRCTはほとんどなかった。そこで、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値を10~11 g/dL (Ht値30~33%)とした。しかし、2008年以降に示されたわが国のいくつか知見は、この目標値の再検討の必要性を示唆している。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

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らうか。

5 鉄補充療法の考え方

鉄は、赤血球におけるHb合成、細胞内の酸化還元反応、および細胞増殖のために必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄は、Fenton反応やHaber-Weiss反応を介して、細胞内の活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) の産生に関与し、細胞障害をもたらす。特に、蛋白と結合していない鉄は、強い細胞障害性を発揮する。また、過剰な鉄はそれ自体の利用効率を低下させることが知られている。

鉄の利用効率を妨げる要因として、感染症、自己免疫性疾患、炎症性疾患、悪性腫瘍などがあり、その機序としてヘプシジン (HP) が重要な役割を果たしていることが知られている。HPは肝臓で産生され、さまざまな炎症により増加するとともに、消化管での鉄

吸収および網内系からの鉄放出を抑制する。その結果、造血に利用できる鉄が減少し貧血をきたすと考えられる。CKDは、さまざまな炎症を惹起する病態が併存している可能性が高く、腎機能低下にともなう尿毒症物質の蓄積や透析不足などでも、HPが増加する可能性があるかと推察される。すでに、CKD患者では、健常者と比較して血中HP濃度が高いと報告されており、その機序としてHPの尿中への排泄が低下していること、慢性炎症の病態であることなどが想定される。CKD患者では、HPを増加させる病態がすでにあるため、過剰な鉄補充はHPのさらなる増加を促し、貯蔵鉄の利用障害を助長する可能性があることを理解しておく事が重要である。

腎性貧血治療において、ESA投与と鉄補充療法はまさに両輪であり、鉄不足を回避しながら鉄の利用効率に悪影響を及ぼさない貯蔵鉄を維持するのが理想であろう。2008年版JSDTガイドラインでは、ESA療法を有効に施行するためには鉄欠乏は回避すべきであり、そのための鉄補充療法の開始基準として、「トランスフェリン飽和度 (TSAT) $\leq 20\%$ 、および血清フェリチン値 ≤ 100 ng/mL」を掲げた。必要以上に体内に鉄を蓄積させると、HPの増加を介して貯蔵鉄の利用効率を低下させ、有効な造血を阻害するため、あえて鉄補充の開始基準のみを設定し、その基準から外れた時点で鉄補充を中止するように設定したのだ。ところが、KDIGO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 ≤ 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はいるものの、安全性が危ぶまれない限りESAの効率的使用を促すための鉄剤投与を容認しており、わが国の考え方と大きく異なる。

では、なぜこのような異なる考え方になったのであろうか。いくつかの要因があろうが、その一つとして貯蔵鉄の指標としての血清フェリチンの有用性の限界を認識する必要がある。血清フェリチン濃度は、貯蔵鉄の指標として汎用されているが、感染や炎症などでも増加することが知られている。CKD患者では、さまざまな炎症を併存している可能性が高いことはすでに述べたが、透析患者では透析液の純度やバスキュラーアクセスの状況により、炎症反応に大きく影響する。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欧米諸国は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が用いられていること、内シヤ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、鉄補充療法の上限值に関しても同様な考え方が必要であろう。

6 わが国に相応しい鉄補充療法とは

これまでに報告された多くの RCT において、高い目標 Hb 値を設定すると予後が悪化する危険性が示されている。しかし、大規模研究に関する 2 次解析^{12, 13)}では、高い Hb 値を達成できた患者群においては、予後が良い事も示されており、高い目標 Hb 値を達成することが悪いのではなく、ESA 製剤を大量に投与することの危険性を示唆していると考えられる。これらのエビデンスは、「ESA 低反応性」の病態こそが重要であり、いかなる病態を回避すべきかを問いかけているものと推察される。この「ESA 低反応性」を惹起する病態として、さまざまな炎症を有する疾患が問題であるが、鉄欠乏あるいは鉄過剰もまたきわめて重要である。鉄補充療法の検証にさいしては、生命予後について評価すべきであるが、前方視的大規模介入試験の報告はまだなされていないため、わが国の HD 患者を対象患者を限定し、「ESA 低反応性」と鉄補充療法との関係を検討した JSDT の大規模観察研究に注目し

た。

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 により層別解析したところ、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満または 300 ng/mL 以上となった場合に ESAI が高値を示す事、TSAT の低下に伴い ESA 低反応性が高まる事が示されている¹¹⁾。しかし、統計学的な解析が行われていなかったため、詳細な検討が行われた。その結果、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満で Hb 値が急激に低下し、ESAI が上昇する事、TSAT は血清フェリチン値よりも ESA 低反応性に強く関与し、TSAT < 20% にて急激な抵抗性の悪化が示されることが明らかとなった¹⁴⁾。

血清フェリチン値が貯蔵鉄を反映する指標である事から、これまでの JSDT ガイドラインでは、まず血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満であり、かつ、TSAT が 20% 未満となった場合に鉄補充療法を開始すべきとしてきた。この基準は、現時点でもきわめて重要であり、今回の改訂にさいしても推奨すべきステートメントである。しかし、前述の JSDT の 14 万人を超える HD 患者の詳細な解析結果からは、ESA 投与中の場合には「血清フェリチン値 < 100 ng/mL 未満、または、TSAT < 20% 未満」という鉄補充の開始基準を提案することも妥当と考えられる。

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。ただし、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ため、鉄欠乏ではなく、かつ、過剰鉄による毒性の懸念も最小限におさえられる目安が必要であろう。現時点では、生命予後に基付いた解析がないため、前述の ESAI が高値となる 300 ng/mL を一応の目安とし、「血清フェリチ

表 1 新しい鉄補充療法

1. ESA 製剤も鉄剤も投与されていない腎性貧血患者に対して
Ferritin < 50 ng/mL の場合には、鉄補充療法を ESA に先行して行うことを提案する。
2. ESA 治療を行っている腎性貧血患者に対して
Ferritin < 100 ng/mL かつ TSAT < 20% の場合、鉄補充療法を推奨する。
3. ESA 治療を行っている腎性貧血患者に対して
以下の両者の条件を満たす場合には、鉄補充療法を提案する。
 - 鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - Ferritin < 100 ng/mL または TSAT < 20% の場合
4. Ferritin 値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。

ン値を 300 ng/mL 以上に維持する鉄補充療法は推奨しない」との制限を併記すべきだと考える (表 1)。このような改訂の妥当性に関しては、今後の検証に委ねたい。

7 まとめ

いま、患者の予後を改善しつつ、医療経済的にも許容される治療指針の策定が期待されている。時として相反するこの要件をいかに満たし、達成するかは我々の努力次第であろう。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¹⁵⁾。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が、さらなる改善に向けて一つでも多くの課題を克服していきたい。その一つが腎性貧血治療であることは明らかであり、わが国に相応しい治療指針に期待したい。

文 献

- 1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter* 2012; 2 (Suppl) : 279-335.
- 2) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. : Kidney Disease : Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6) : 1346-1359.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. : The interaction between heart failure, renal failure and anemia-the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif* 2004; 22 : 277-284.
- 4) 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 epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339 : 584-590.
- 5) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098.

- 6) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2071-2084.
- 7) 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* 2009; 361 : 2019-2032.
- 8) 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* 2004; 37 : 1737-1763.
- 9) 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* 2008; 41 : 661-716.
- 10) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. : Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 3643-3653.
- 11) 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*, 2014; 18 : 404-413.
- 12) 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* 2008; 3 : 1077-1083.
- 13) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 16; 363 : 1146-1155.
- 14) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. : Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int* 2015; 5(Suppl.) : 23-32.
- 15) 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* 2003; 14 : 3270-3277.

参考 URL

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