

第 2 章 腎性貧血治療の目標 Hb 値と開始基準

CQ1. 腎性貧血治療において維持すべき目標 Hb 値と開始基準は何か？

ステートメント 1

- 1) 成人の血液透析 (HD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する. (1C)
- 2) 成人の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する. (2C) ただし, 重篤な心・血管系疾患 (CVD) の既往や合併のある患者, あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する. (not graded)
- 3) 成人の腹膜透析 (PD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし, 複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する. (2D) PD 患者の ESA 投与方法は, 基本的に保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましい. (not graded)
- 4) HD, PD, 保存期 CKD 患者のいずれにおいても, 実際の診療においては個々の症例の病態に応じ, 上記数値を参考として目標 Hb 値を定め治療することを推奨する. (1C)

【解説】

ステートメント 1

- 1) 成人の血液透析 (HD) 患者の場合, 維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満を推奨する. (1C)

HD 患者に対する目標 Hb 値について, 2004 年版¹⁾および 2008 年版²⁾の腎性貧血治療ガイドラインでは, 週初め (前透析中 2 日後) の HD 前の仰臥位採血による値で Hb 値 10~11 g/dL が推奨された.

目標 Hb 値の下限については, わが国の観察研究の結果^{3~6)}より, これまでと同様に 10 g/dL が妥当と考えられる. Akizawa ら⁴⁾は J-DOPPS 研究で, わが国の HD 患者 5,398 例を対象に観察開始時の Hb 値と死亡リスクの関係を検討し, Hb 値 11~12 g/dL に比して 8 g/dL 未満でリスクは 78% 有意に増加し, 死亡と Hb 値の間には Hb 値が 1 g/dL 増加するごとにリスクが 11% 低下する負の相関関係が認められたことを報告した.

Inaba ら⁵⁾の研究においても, 非糖尿病例において Ht 値 27% 未満の群の死亡リスクが最も高かったことが示された. また, JET study においても, Hb 値 10~11 g/dL を対照に各群の生命予後を比較すると, Hb 値 9 g/dL 未満の群で生存率が有意に低かったことが報告されている⁶⁾.

QOL の観点からも, Hb 値に関する検討が行われている. SF-36 で評価した活力 (vitality) のスコア⁷⁾, 輸血の頻度⁸⁾, 疲労 (fatigue) のスコア⁹⁾において, Hb 値を上昇させることにより改善することがランダム化比較試験 (RCT) で報告されている. 一方, 最近発表されたメタ解析や RCT の再解析の報告では, 高 Hb 値群の QOL 改善効果について一部否定的な見解が報告されている^{10~12)}が, Hb 値 10 g/dL 未満の患者を 10 g/dL まで上昇させることについては, QOL 改善が期待できることが示されている¹⁰⁾.

このように, これまでに行われた多くの観察研究において, Hb 値 9 g/dL 未満の患者では有意に死亡リスクが高く, Hb 値 9~10 g/dL においても, 10~11 g/dL あるいは 11~12 g/dL と比較して死亡リスクは高い傾向にある. QOL の観点からも, Hb 値 10 g/dL 未満が持続するのは望ましくない. したがって腎性貧血治療の開始基準は, 複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点を推奨した.

上限については, Inaba ら⁵⁾の報告において Ht 値を 4 つの群 (27% 未満, 27~30%, 30~33%, 33% 以上) に分

けて解析したところ、Ht 値が上昇するほど生存率は良好であったことが示されている。対象患者を糖尿病例、非糖尿病例に分けて解析したところ、糖尿病例では Ht 値と生命予後との関係は認められなかったが、非糖尿病例において、Ht 値が 27% 未満の患者に比較して、33% 以上の患者では有意に死亡リスクが低かったことが示されている⁵⁾。また、JET study においても、Hb 値 10~11 g/dL と比較して、11~12 g/dL、12 g/dL 超には有意差はなかったが、11~12 g/dL が最良で、12 g/dL 以上の群でやや死亡のリスクが増加したことが示されている⁶⁾。

高 Hb 値が輸血頻度の減少や QOL の改善につながる症例があるのは否定できないが⁷⁻⁹⁾、生命予後・心血管予後の観点から 12 g/dL を超える Hb 値を推奨するエビデンスは乏しい。一方、JET study の結果⁶⁾や、ダルベポエチン α (DA) や Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) の臨床試験成績¹³⁻¹⁵⁾において Hb 値 10~13 g/dL の治療幅で安全性上問題がなかったことを考慮し、目標 Hb 値の上限として 12 g/dL を推奨した。2008 年版ガイドラインでは、管理のしやすさも考慮して減量・休薬基準が目標値より高い 12 g/dL に設定され、Hb 値の管理範囲が 2004 年版ガイドラインよりも広範囲に設定された。その結果、2008 年度末と 2012 年度末の Hb 値を比較すると、Hb 値 10 g/dL 未満を占める患者の割合は、2008 年度末で 34.7%、2012 年度末で 27.0% と減少している¹⁶⁾。臨床的にも Hb 値 1 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられ、今回のガイドラインでは、わが国の観察研究の結果や管理のしやすさも考慮し、目標 Hb 値の幅を 2 g/dL と広い範囲に設定した。

減量・休薬基準については、2008 年以前にわが国で行われた臨床研究¹³⁻¹⁵⁾では、Hb 値 10~13 g/dL の範囲では高い Hb 値に安全性上問題ないことが示されているが、JET study⁶⁾では有意差はみられなかったものの、12 g/dL 以上の群で死亡のリスクが増加していた。また、欧米の RCT^{7,17,18)}で、Hb 値を 13 g/dL 超に増加させることがイベントリスクの増加につながる可能性が示されており、Hb 値の 13 g/dL は、採血条件が異なるわが国のデータ（中 2 日で仰臥位採血）に当てはめると、概ね 12 g/dL に該当する²⁾。欧米とわが国では透析患者の随伴症状、透析条件、生命予後が大きく異なるため、欧米の臨床研究の結果をそのままわが国のガイドラインに当てはめることはできないが、現時点でわが国における HD 患者を対象とした介入研究はなく、海外のガイドライン^{19,20)}で ESA によって意図的に Hb 値を 13 g/dL 以上に増やさないよう推奨されていることから、採血条件の違いを考慮し、今回のガイドラインでは、Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮することを推奨することとした。

しかしながら、適切な Hb 値は個別の患者背景に大きく左右されていると考えられ、エリスロポエチン低反応性^{21,22)}、脳卒中の既往²³⁾、糖尿病の有無⁵⁾、CVD の有無²⁴⁾、輸血の必要性⁸⁾、貧血の身体能力や QOL⁹⁾への影響などに応じて個別に判断する必要がある。また、目標 Hb 値のみではなく、Hb 値の急速な上昇²⁵⁾や ESA 投与量²⁶⁾も死亡率に関与する可能性が指摘されていることも重要である。

【解 説】

ステートメント 1

- 2) 成人の保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。(2C)
ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する。(not graded)

① 保存期 CKD 患者での目標 Hb 値下限と治療開始基準について

未治療の腎性貧血患者に対してどのレベルになったら ESA を開始するかという考え方や、ESA 投与中の患者において ESA 量の増減の「目標値」とは別個であるという考え方を採用すれば、腎性貧血治療の開始基準と目標 Hb 値の下限は別のものであることもありうる。しかしながら、実地臨床では Hb 値の目標値があつてそれに向かって ESA を開始することが通常であり、ESA 開始基準は後述する目標 Hb 値の下限となる。QOL の観点からは、90 年代の RCT で rHuEPO 投与と無治療の保存期 CKD 患者を比較した研究で、Ht を 26.8% から 31.5% に上げることで、QOL の改善が示されている²⁷⁾。保存期 CKD 患者を対象にしたメタ解析でも、Hb 値 10~12 g/dL までは貧血の改善とともに QOL の改善が得られることが示されている²⁸⁾。後述の本邦での Hb 値 11~13 g/dL を目標とした ESA 治療による腎保護効果を示した A21 研究²⁹⁾の結果とあわせ、Hb 値 11 g/dL を複数回下回った時点とすることは妥当と考えられる。

② 保存期 CKD 患者での目標 Hb 値上限について

目標値を Hb 値 \geq 13 g/dL と設定した場合に心血管イベント発症のリスクが増加するという報告があり、目標 Hb 値は Hb 値 13 g/dL 未満として個々の症例の自覚症状、心血管合併症、腎機能低下を含む病態に応じ、目標とする Hb 値を定め治療することを推奨する。

保存期 CKD 患者の前向き臨床試験では、心血管保護を主要エンドポイントとしているものと、腎保護を主要エンドポイントとしているものがある。ガイドライン改訂委員会では両者を別個に論じることも検討したが、実地臨床の現場で患者を診療する場合に心血管保護と腎保護について別の目標を設定して治療することを推奨することは現実的ではないとの結論に達し、「保存期 CKD 患者の目標 Hb 値」としての設定を行った。また、臨床試験を解釈するうえで、エンドポイントとの関連については到達 Hb 値を重視し、本改訂ガイドラインにおける目標 Hb 値を決めるうえでは、各臨床試験においてその到達 Hb 値を得るために設定された目標 Hb 値を重視した。目標 Hb 値の上限を決定するうえでは、心血管系のイベントの増加が欧米における一部の臨床試験で報告されており、主にそれに基づいて行った。

今回の検討では、エンドポイントとして左室肥大などのサロゲートマーカーではなく、ハードエンドポイントを用いている研究を対象とした。2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」作成時には、大規模前向き臨床試験として CHOIR 試験³⁰⁾と CREATE 試験³¹⁾が報告されていた。CHOIR 試験では目標 Hb 値を 13.5 g/dL と 11.3 g/dL に設定しており、ITT 解析の結果 13.5 g/dL 群のほうが有意に主要エンドポイントのイベント（死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中による複合エンドポイント）の発現が多いと報告された。しかし、CHOIR 試験の到達した Hb 値と rHuEPO 投与量を指標とした追加解析結果では、高 Hb 値群に割り付けられた患者の中でも到達した Hb 値が高い患者のほうがむしろ予後がよく、rHuEPO 高用量の使用が予後悪化との関連性を説明する因子となり、目標の Hb 値が高いことと予後悪化の関連性は確認されなかった³²⁾。CREATE 試験では、目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL 群に設定して実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象（突然死、心筋梗塞、急性心不全、TIA、狭心症による入院、切断術などを必要とする末梢動脈疾患、不整脈による入院）の発現に有意差はなかった。

前回の日本透析医学会のガイドラインが発表された後に報告された重要なエビデンスとしては、TREAT 試験および A21 研究があげられる。2 型糖尿病の慢性腎臓病患者を対象とした大規模臨床研究である TREAT 試験³³⁾では、目標 Hb 値を 13 g/dL とし DA を投与した群と Hb 値が 9 g/dL 以下になった時に rescue する群に設定して実施されたが、主要エンドポイントである心・血管系事象（死亡、心筋梗塞、心不全、脳卒中、心筋虚血による入院）の発現に有意差はなかった。ただし、脳卒中が hazard ratio 1.92 (95%CI, 1.38 to 2.68 ; $p < 0.001$) で、目標 Hb 値を 13 g/dL とし DA を投与した群に多かった。以上の結果からは、Hb 値 13 g/dL 以上を目指して治療することは心血管系に対する保護効果はなく、むしろ有害事象を増やす可能性があることを示唆している。この研究も踏まえた日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」では、「ESA 使用による腎性貧血の治療は CKD の進行や CVD の発症を抑制することを示唆する報告があるが、目標値を Hb 値 $>$ 12~13 g/dL と設定した場合、Hb 値 9~11.5 g/dL と比較して効果が認められず、かえって CVD 発症のリスクを増加させる可能性がある（推奨グレードなし）」としている。

しかしながら、欧米の研究ではいずれも心血管イベントの発生率が、わが国に比し高いことに注意すべきである。前回ガイドラインの作成においては、CHOIR および CREATE の患者のデータは、わが国の rHuEPO での大規模前向き観察研究の中間集計³⁴⁾にて報告されている HD 導入患者のデータと比べると CVD の頻度、重篤度ともきわめて高いことから、わが国における平均的な保存期 CKD 患者の背景とは大きく異なっていることが指摘されている。

わが国における DA の特定使用成績調査 DREAM-J の中間解析結果においては、観察期間中（平均 1.2 年）の副作用発現割合は 5.3%、心・血管系の副作用の発現割合は 1.3%であった³⁵⁾。心・血管系の有害事象発生リスク上昇に関する多変量 Cox 回帰分析の結果、高い Hb 値による心・血管系の有害事象発現リスク上昇は示唆されず、DA 投与開始から 4 週間の Hb 値上昇速度 0.5 g/dL/週超が有意な因子として選択されたが、0.5 g/dL/週超の患者数は少数であり、引き続き検討が必要と考えられた。

今回のガイドライン改訂において、CHOIR 試験、CREATE 試験に加え、前回のガイドライン改訂後に発表された TREAT 試験、およびわが国の介入研究である A21 研究²⁹⁾と観察研究である Gonryo 研究³⁶⁾における心血管イベントおよび脳卒中の発生率を比較したが、欧米の研究における心血管イベントの発症率が高く、わが国で高いとい

表 3

	心血管イベント (/1,000 人・年)	脳卒中 (/1,000 人・年)
CHOIR	51.7	5.4
CREATE	58.0	7.2
TREAT	76.4	9.5
A21	15.6	2.1
Gonryo (G3-5)	21.8	8.6

(心血管イベントは CHOIR, CREATE, TREAT では主要エンドポイントを採用. A21 研究では有害事象として記載されている心筋梗塞・脳梗塞・小脳梗塞・肺鬱血・心不全を採用. Gonryo 研究では stage G3-5 の患者の狭心症・心筋梗塞・心不全・脳卒中を採用.)

われている脳卒中についてもこれらの研究では欧米と同等あるいはそれ以下の発症率でしかないことがわかった。ただし、TREAT 試験や CHOIR 試験で記録されている心血管イベントで一部 A21 研究や Gonryo 研究において含まれていないものがあり、このことによるバイアスが本邦におけるイベント発生率の過小評価に繋がっている可能性には留意が必要である (表 3)。

わが国の血清クレアチニン (Cr) 値 2.0~6.0 mg/dL の保存期 CKD 患者を対象とした A21 研究では、高 Hb 値群 (目標 Hb 値 11.0~13.0 g/dL, DA 投与) と低 Hb 値群 (目標 Hb 値 9.0~11.0 g/dL, エポエチンアルファ投与) を比較しているが、有害事象に両群間で差は認められなかった。A21 研究の問題点は高 Hb 値群と低 Hb 値群で異なった種類の ESA が使用されていることであるが、現時点まで ESA の種類により有害事象の差が出るという報告はない。ただし、対象患者数および糖尿病合併率は比較的少なく、また有害事象も細分化して記載されているために、本研究における高 Hb 値群における有害事象の発生の増加が偽陰性を示している可能性は否定できない。以上を鑑み、「欧米の研究の一部は目標値を Hb 値 ≥ 13 g/dL と設定した場合の心血管イベント発症のリスク増加を示唆するものがあり注意が必要であるが、本邦では欧米に比し心血管イベントの発症が少なく、わが国で目標値を Hb 値 11~13 g/dL と設定した場合に心血管系のリスクが高くない患者群においてイベント発症が増加するというエビデンスは乏しい」と考えられる。よって、今回のガイドラインにおいても前回のガイドラインにおける保存期 CKD 患者の目標 Hb 値 11~13 g/dL、および「すでに重篤な心血管合併症を有する患者、心血管事故のリスクの高い患者、主治医の判断で医学的に必要のある患者には、安全性を考慮し Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮することを推奨」という立場を踏襲し、特に個々の症例の病態に応じ、上記数値を参考として Hb の目標値を定め治療すべきことを強調する。特に、透析患者においては無症候性心筋虚血が臨床的に重要であり³⁷⁾、保存期 CKD 患者においても合併症としての無症候性心筋虚血に十分な注意が必要である。

③ 保存期 CKD 患者での維持すべき目標 Hb 値について

目標 Hb 値を決めるうえでは、心血管系のイベントを増やさず腎保護が期待されうる目標 Hb 値を中心に検討した。

腎保護の観点について、Kuriyama ら³⁸⁾の先駆的な研究では、rHuEPO 治療で Hb 値 11.8 g/dL を達成することによる腎保護を見出しているが、比較対象群が Hb 値 8.3 g/dL の無治療群であり、現在の臨床に単純に外挿はできない。

CHOIR 試験では、副次エンドポイントとしての透析導入に 2 群間で差はなかった³⁰⁾。CREATE 試験では、副次エンドポイントとした腎機能においては、推定 GFR の低下に差はないものの、透析導入例数は目標 Hb を 13~15 g/dL とした群で有意に多かった³¹⁾。TREAT 試験でも、副次エンドポイントの腎死に差はなかった³³⁾。糖尿病の stage G1-G3 の CKD 患者を対象として目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 10.5~11.5 g/dL 群に設定して実施された ACORD 研究でも、副次エンドポイントの推定 GFR の変化率には差がなかった³⁹⁾。

一方、Gouva の 18~85 歳の非糖尿病性の保存期 CKD 患者 (Hb 値: 9.0~11.6 g/dL, 血清 Cr 値 2~6 mg/dL) では、早期治療群 (目標 Hb 値 >13.0 g/dL) と治療延期群 (Hb 値 <9 g/dL で治療) の比較で、主要エンドポイントであるクレアチニン倍化、腎死、死亡の複合エンドポイントでは早期治療群 (目標 Hb 値 >13.0 g/dL) で有意に改善がみられている⁴⁰⁾。

わが国で行われた A21 研究は、保存期 CKD 患者 (Hb 値 <10.0 g/dL, 血清 Cr 値: 2.0~6.0 mg/dL) を対象とし

表 4

	n	%DM	高 Hb 値群			低 Hb 値群		
			基礎値	目標値	到達値	基礎値	目標値	到達値
A21 2012	322	31	9.2	11-13	12.0	9.2	9-11	9.8
TREAT 2009	4,038	100	10.5	13	12.5	10.4	>9 (rescue)	10.6
ACORD 2007	172	100	11.9	13-15	13.5	11.9	10.5-11.5	12.1
CREATE 2006	603	26	11.6	13-15	13.3	11.6	10.5-11.5	11.8
CHOIR 2006	1,432	49	10.1	13.5	12.6	10.1	11.5	11.3
Gouva 2004	88	0	10.1	>13	12.9	10.1	>9	10.3
Kuriyama 1997	108		9.3	治療	11.8	9.0	無治療	8.3

た多施設共同無作為化オープンラベル並行群間試験で、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 超、血清フェリチン値が 100 ng/mL 超となるよう鉄剤を投与し、高 Hb 値群 (目標 Hb 値 11.0~13.0 g/dL : DA 投与) と低 Hb 群 (目標 Hb 値 9.0~11.0 g/dL : エポエチンアルファ投与) を比較している²⁹⁾。主要評価項目は試験開始時からの血清 Cr 値の倍化、維持透析導入、腎移植または死亡のいずれかの事象が最初に発生するまでの期間で、最終的には Hb 値 12.04 g/dL vs. 9.80 g/dL の比較となった。主要評価項目では Kaplan-Meier 法による解析では有意差がなかったが、Cox 比例ハザードモデルにより年齢、性、Cr の基礎値などを勘案した相対リスクを計算すると低 Hb 値群に対して高 Hb 値群では腎イベントの発生リスクが 29% 有意に低下することが認められた (95%CI 0.52-0.98, p 値 = 0.035)。

よって、わが国で行われた A21 研究の結果を鑑み、腎保護の観点から目標 Hb 値を 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とすることは妥当と考えられ、2008 年版のガイドラインの保存期 CKD 患者の目標 Hb 値の変更は行わない。しかしながら、すでに重篤な心血管合併症を有する患者、心血管事故のリスクの高い患者、主治医の判断で医学的に必要のある患者には、安全性を考慮し、個々の患者に応じた目標 Hb 値の設定を行うことが重要と考えられる (表 4)。

一方、QOL の観点からは、QOL を評価する項目はさまざまなものがあり、研究によって採用している項目が異なることに注意が必要であるが、保存期 CKD 患者において Hb 値を前値より十分に上げることで、QOL のうち特に vitality について改善が期待できる。

Early Correction of Anemia 研究は、GFR 25~60 mL/min の CKD 患者を対象に目標 Hb 値を 13~15 g/dL 群と 11~12 g/dL 群に設定して実施され、赤芽球癆の問題で早期に中止されたが、SF-36 のうち vitality の項目で有意に改善がみられている⁴¹⁾。CHOIR 試験では SF-36 による QOL において 2 群間に差はみられなかったが³⁰⁾、CREATE 試験では SF-36 による QOL において高 Hb 値群が有意な改善を示した³¹⁾。TREAT 試験の解析では FACT-fatigue score で 73 週以外のすべてのタイムポイントで改善がみられ、SF-36 による評価でも energy および physical function の改善が認められた⁴²⁾。

Clement らのメタ解析でも、physical function, general health, vitality, mental health では高 Hb 値群で改善がみられている⁴³⁾。Gandra ら²⁸⁾のシステムティックレビューによる解析でも SF-36 で energy/vitality では基本的に改善がみられており、改善がみられている 3 研究では到達 Hb 値の 2 群間の差が大きかった (到達 Hb 値で 2.1, 1.7 g/dL あるいは Ht で 5.7% の差) のに対し、改善がみられていない研究では 2 群間で Hb 値の到達レベルの差が小さく (到達 Hb 値で 1.3, 0.5 g/dL の差)、比較する 2 群間の到達値の差が改善の有無に反映されたと思われる。

わが国の A21 研究においても、高 Hb 値群で SF-36 の vitality の項目で有意に改善がみられており、欧米の研究結果と合致しており⁴⁴⁾、Hb 値を前値より十分に上げることで、QOL のうち特に vitality については改善が期待できる。

【解 説】

ステートメント 1

- 3) 成人の腹膜透析 (PD) 患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。(2D)
PD 患者の ESA 投与基準は、基本的に保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましい。(not graded)

表 5

	雑誌名	例数	期間	目標 Hb 値	終了時 Hb 値	重篤な有害事象	その他副作用 (高血圧など)
DA	Ther Apher Dial ⁵⁰⁾	72	28 w	Target range 11-12 g/dL maintained 10-13 g/dL	新規: 10.6 g/dL 切替: 10.5 g/dL	死亡例: 2 (関連なし)	高血圧: 22 例
DA	Clin Exp Nephrol ⁵¹⁾	96	28 w	11-13 g/dL	11.9±1.2 g/dL	死亡例: 0	高血圧: 22 例
CERA	薬理と治療 ⁵²⁾	63	48 w	10-12 g/dL	SC: 10.88±0.70 g/dL IV: 10.78±0.93 g/dL	死亡例: 0	高血圧: 2 例
CERA	Ren Fail ⁵³⁾	83	48 w	11-13 g/dL	11.8±1.5 g/dL	死亡例: 1 (関連なし)	高血圧記載なし

① 腹膜透析患者の ESA 投与の基本的考え方

現在、貧血管理に関して国際的にも PD 患者を保存期 CKD 患者、HD 患者と分けて単独で示しているガイドラインはない。日本透析医学会と KDIGO 2012 では、保存期 CKD 患者と併記する形をとっている。一方、European Renal Best Practice position statement⁴⁵⁾では CKD-5D として HD とまとめて扱っている。日本透析医学会ガイドラインでは、前回よりすでに保存期 CKD 患者と同様に考える方針をとっている。この理由は、下記によるものである。

- (1) HD では、透析中の除水によって血液濃縮が生ずるのに対し、PD ではこのような機序の血液濃縮機序は認められず、この点で保存期 CKD 患者の病態にきわめて近い。
- (2) PD の特徴は、残腎機能を保ち透析を行うことである。今日、PD 導入に関して、少量の透析液で開始し残腎機能が低下するにつれ透析量を増やす“インクリメンタル PD”の方法が世界的に広まり、本邦でも多くの施設が採用している。日本透析医学会統計調査 2012 年において、1 年目の PD 液使用量は、15.6%の患者で 4 L/day 未満、計 39.8%が 6 L/day 未満になっている。また 2013 年の統計調査では、PD 歴 1 年未満、1~2 年、2~4 年の尿量はそれぞれ 916.9, 842.0, 688.4 mL となっており、実際保存療法の延長の形で透析療法が行われていると考えられている⁴⁶⁾。
- (3) PD 患者単独におけるエビデンスには、限りがある点からも、保存期患者と合わせて考える必要性が出てくる。

なお、併用療法に入った際には、血液濃縮の観点から HD に準じて考えることが望ましい。この際には、週初めの採血で評価をする。

② PD 患者での維持すべき目標 Hb 値について

PD 患者に限定した、目標 Hb 値の設定を目指した明確な前向き試験、RCT の報告はない。後ろ向き試験では、2003 年に報告された 326 名の PD 患者の 15 年間のフォローアップにおいて Hb 値 12 g/dL 以上の患者群は、12 g/dL 未満の患者群に比し生命予後がよかったと報告されている⁴⁷⁾。2004 年には、13,974 人という大規模な腹膜透析患者の検討において、糖尿病、非糖尿病患者群をそれぞれ Hb 値で 4 群に分けた予後が検討され、糖尿病、非糖尿病患者とも Hb 値 11 g/dL 以上で生命予後がよいことが示されている⁴⁸⁾。2011 年、Kalantar-Zadeh のグループからの 9,269 名の PD 患者を対象とした検討では、生命予後、心血管予後とも Hb 値 12~13 g/dL 群において最も良好であったことが示されている⁴⁹⁾。PD 患者の目標 Hb 値は、このようにエビデンスが限定され明確に限定することは现阶段では難しい。海外のガイドライン (KDIGO, UK, CARI, EBPG) においても PD 患者単独の目標 Hb 値は明記されていない。

2007 年に持続型赤血球造血刺激因子製剤 DA が、2011 年に CERA が認可されたが、これら 2 剤を用いた臨床試験も限られている。国内の PD に関する DA に関する文献は、静注、皮下注の切り替え試験の 2 報のみであり^{50,51)}、CERA に関しては、目標 Hb 値を 10~12 g/dL に設定した試験で安全に使用できたという日本語論文のみである⁵²⁾。海外において PD における CERA への切り替え試験は 1 報みられる⁵³⁾。これらすべてにおいて、切り替え後の貧血コントロールは良好で、上限値を Hb 値 12~13 g/dL 未満としても安全面においても問題がないことが報告されている (表 5)。ただし、高血圧には十分注意し管理が必要とされている。

保存期 CKD 患者を対象として行われた 2006 年の CHOIR 試験、CREAT 試験、2009 年の TREAT 試験以降、海

外でも目標 Hb 値を 13 g/dL 以上に設定している試験がなく、また、PD 単独での RCT 論文がほとんどないことも含め考えると 13 g/dL 以上にあげる根拠は乏しい。また観察研究においても PD において Hb 値を 13 g/dL 以上に設定している論文はない。PD 患者は保存期患者に準ずるといった点も考慮し、保存期同様に従来どおり目標 Hb 値は 11 g/dL 以上、13 g/dL 未満とし、Hb 値 13 g/dL を超える場合は減量・休薬を考慮するのが妥当と考えられる。

治療開始基準は、目標 Hb 値の下限とし、2008 年版ガイドライン『複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満になった時点とする』を踏襲する。

今後、PD 患者における生命予後、心血管系合併症をターゲットとした目標 Hb 値設定のための RCT が望まれる。

文献 (HD)

- 1) 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: 1737-63.
- 2) 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.
- 3) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). 透析会誌 2003; 36: 1265-72.
- 4) 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: 3643-53.
- 5) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al. Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk: the Japan dialysis outcomes and practice pattern study. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c91-c100.
- 6) 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: 404-13.
- 7) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2180-9.
- 8) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1669-75.
- 9) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 726-33.
- 10) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2418-25.
- 11) Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1104-12.
- 12) Coyne DW. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney Int* 2012; 82: 235-41.
- 13) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M. Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 220-6.
- 14) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 72-7.
- 15) Suzuki M, Bessho M. C.E.R.A. administered intravenously (IV) at extended administration intervals successfully maintains target hemoglobin (Hb) levels in Japanese patients with CKD on dialysis previously treated with recombinant human erythropoietin (EPO). *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; (Suppl 2): ii 151 (abstract SP367).
- 16) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2012 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会, 2012.
- 17) 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: 584-90.
- 18) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.
- 19) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 279-335.
- 20) Locatelli F, Barany 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: 1346-59.
- 21) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved sur-

- vival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1077-83.
- 22) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients: the Q-Cohort study. *J Nephrol* 2015; 28: 217-25.
 - 23) 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: 2019-32.
 - 24) Maekawa K, Shoji T, Emoto M, et al. Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2329-36.
 - 25) Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 4002-9.
 - 26) Bradbury BD, Wang O, Critchlow CW, et al. Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 62-70.
- (保存期 CKD+PD)
- 27) Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-54.
 - 28) Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 519-34.
 - 29) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 529-40.
 - 30) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
 - 31) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
 - 32) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
 - 33) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.: TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
 - 34) 鈴木正司, 斎藤明, 下条文武, 他. 血液透析導入患者における患者背景と貧血治療の実態. *透析会誌* 2008; 41: 251-4.
 - 35) 南学正臣, 今井圓裕, 椿原美治, 山谷純, 秋澤忠男. 保存期慢性腎臓病患者におけるダルベポエチンアルファの長期使用実態調査の中間解析結果. *腎と透析* 2014; 76: 743-52.
 - 36) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, et al. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non-diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res* 2011; 34: 1106-10.
 - 37) 平方秀樹, 新田孝作, 友雅司, 他. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. *透析会誌* 2011; 44: 341-424.
 - 38) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
 - 39) Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Anemia Correction in Diabetes Study Investigators: Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 194-207.
 - 40) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-60.
 - 41) Rossert J, Levin A, Roger SD, et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 738-50.
 - 42) Lewis EF, Pfeffer MA, Feng A, et al.: TREAT Investigators: Darbepoetin alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 845-55.
 - 43) Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1104-12.
 - 44) Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, et al.: KRN321 STUDY Group: Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 431-40.

- 45) Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al.: ERA-EDTA ERBP Advisory Board: 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: 1346-59.
- 46) Viglino G, Neri L, Barbieri S. Incremental peritoneal dialysis: effects on the choice of dialysis modality, residual renal function and adequacy. *Kidney Int* 2008; (Suppl.): S52-5.
- 47) Avram MM, Blaustein D, Fein PA, Goel N, Chattopadhyay J, Mittman N. Hemoglobin predicts Long-term survival in dialysis patients: A 15-year single-center longitudinal study and a correlation trend between prealbumin and hemoglobin. *Kidney Int* 2003; 64(Suppl. 87): S6-S11.
- 48) Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65: 1864-9.
- 49) Molnar MZ, Mehrotra R, Duong U, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of hemoglobin and survival in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1973-81.
- 50) Hiramatsu M, Kubota M, Iwasaki M, Akizawa T, Koshikawa S; KRN321 A09 Study Group. Darbepoetin alfa (KRN321) administered intravenously once monthly maintains hemoglobin levels in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 19-27.
- 51) Kubota M, Hiramatsu M, Yamakawa M, et al.; KRN321 SCA10 Study Group: Darbepoetin alfa (KRN321) is safe and effective when administered subcutaneously once every 2 or 4 weeks to patients on peritoneal dialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 884-92.
- 52) 平松信, 堀田修, 政金生人, 他. 腹膜透析試行中の腎性貧血患者に対する持続的赤血球造血刺激製剤 C.E.R.A. の皮下投与または静脈投与による貧血改善維持効果の検討. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 2011; 39: 569-79.
- 53) González MT, Ramos R, Vera M, et al. Monthly CERA treatment maintains stable hemoglobin levels in routine clinical practice of peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2013; 35: 314-9.