

【各論】  
わが国からの新しい臨床エビデンス

BRIGHTEN\*

成田一衛\*\*

■ はじめに

Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) に対する低反応性は、慢性腎臓病患者の心血管事故や腎機能低下リスクの強力な予後予測因子であることはよく知られている。ESA 低反応の定義は透析患者では確立しており、その場合の原因精査や対処法はよく検討されている。一方、保存期腎不全患者においては、予後との関連が認識されているにもかかわらず、その定義・判定方法は明確ではなく、日常臨床での指針を示すことが困難であるだけでなく、臨床研究を推進するうえでも大きな問題となっている。今後、新たな腎性貧血治療薬 (HIF-PH 阻害薬) が登場し、保存期腎不全患者への適応など臨床応用が拡大される見通しであるが、同薬剤への切り替えや使い分けを考慮するうえでも、ESA 低反応性の有無は重要な点であろう。

oBservational clinical Research In chronic kidney disease patients with renal anemia : renal proGnosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetiN alfa (BRIGHTEN) は、わが国の保存期腎不全患者の腎性貧血について、実臨床でのヒトリコンビナントエリスロポエチン (human

recombinant erythropoietin : EPO) 製剤の使用実態と初期反応性を調査し、それに基づいて ESA 低反応性に関連する因子を明らかにするとともに、心血管事故や腎機能低下のリスクを反映し得る ESA 低反応性指標を同定することを目的として行われた。2020年6月現在、観察期間が終了しデータが固定された状態であり、本試験のベースライン論文が投稿 (in revision) 中である。本稿では BRIGHTEN の背景、プロトコール、ベースラインデータの一部を紹介したい。

I BRIGHTEN の背景

EPO が臨床応用され約 20 年、腎性貧血をもつ腎臓病患者の予後と生活の質は劇的に改善した。当初、EPO の適応は主に末期腎不全透析患者であったが、2012 年に薬価収載されたダルベポエチンアルファなどの長時間作用型 EPO の開発により保存期腎不全患者の貧血治療も可能となった。EPO 治療は貧血の管理だけでなく、心血管疾患や腎機能の予後の改善にも有用である可能性も示されている<sup>1~3)</sup>。しかし一方では、欧米で行われた大規模介入研究において、目標へモグロビン濃度を高めに設定して大量 EPO を使用することは、予後を改善しないばかりか心血管事故を増やす可能

\* BRIGHTEN

key words: ESA 低反応、保存期腎不全、ダルベポエチン

\*\* 新潟大学腎研究センター腎・膠原病内科学 NARITA Ichiei  
(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

性が指摘された<sup>4~6)</sup>。この点について、そもそもEPO抵抗性を起こす要因、病態自体が不良な予後の理由であり、そのような症例で大量のEPOを使用して貧血を是正するメリットがない、あるいは統計学的に検出できるほどではないことが予想される。欧米で行われた大規模研究は、この事実を証明したものにすぎないのではないか？

また、日本と欧米では、EPO使用量や透析導入基準など、保存期腎不全の診療実態が大きく異なることが明らかであり、海外の研究結果をそのままわが国の腎不全患者にあてはめることは適切ではない。一方、日本透析医学会の腎性貧血ガイドラインでは、保存期腎不全のEPO低反応性的定義は定まっていないと記載されている<sup>7)</sup>。以上の状況から、わが国の保存期腎不全における貧血治療の実臨床のなかで、心血管イベントや腎機能低下などの予後を推定するうえで有用な指標となるEPO抵抗性(ESA反応性カットオフ値)を同定する必要性が指摘され、BRIGHTENが計画された。

## II BRIGHTEN の体制とプロトコール<sup>8)</sup>

BRIGHTENは、腎性貧血を有する慢性腎臓病患者を対象とする多施設前向き観察研究として実施された。研究組織は、ステアリングコミッティ、データセンター、データモニタリング委員会、イベント評価委員会、および顧問2名の、いずれも異なるメンバーにより構成され、それぞれ独立して運営された(図1)。

研究内容に関して、各参加施設の研究倫理審査委員会にて審査のうえ承認を得て行われた。

目的は2つあり、1つはわが国の保存期腎不全の実臨床におけるESA使用実態を明らかにすること。もう1つは、そのなかでESA低反応(カットオフ値)を定義し、それと腎機能低下や心血管イベントとの関連を明らかにすることである。

対象は、Hb 11 g/dL未満の腎性貧血を有する20歳以上の保存期CKDで、研究参加について説明を受け文書で同意を得た症例である。観察研究であるため介入はせず、薬剤添付文書、およびガイドラインに沿った診療を推奨することとした。

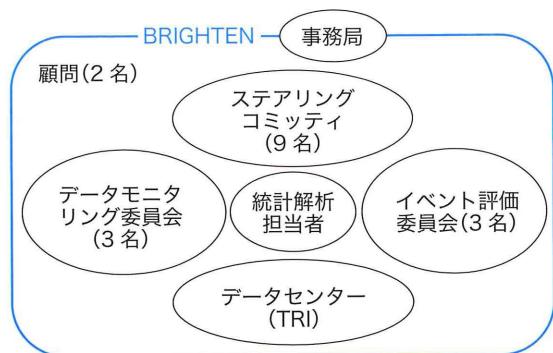


図1 研究組織体制

TRI: Translational Research Center for Medical Innovation

(TRIは協和キリン株式会社より研究を委託され、研究に必要な資金提供を受けた。協和キリン株式会社は試験デザイン、データ解析、および論文などの公表に関与していない)

2014年5月主要施設の倫理審査承認後、同年6月に組み入れが開始された。組み入れ後8週以内にESAを開始し、ESA投与開始12週時点でのHb上昇度を初期反応性として評価した。その後、少なくとも84週間にわたり、ガイドラインに沿った治療を継続した。鉄剤の使用制限はなく、各種腎性貧血治療ガイドラインを参考に治療が行われた<sup>7,9)</sup>。最終エントリー症例にダルベポエチン投与が開始された96週後(2018年9月)に生存、腎イベント、心血管イベントの発生について全症例一斉調査が行われた(図2)。目標症例数は、TREAT試験でダルベポエチン投与群の腎およびCVDイベントが2年間で約23~24%であったことを考慮し、目標症例数を2,000例とした。すなわち、13.1/100人年の発生率と仮定するとBRIGHTENの観察期間中に480~586のイベントが観察されることが予想され、予後に関連する因子を検討するうえで十分な症例数となると考えた(信頼区間95%)。

## III BRIGHTEN のベースラインデータ

全体では国内168施設から1,941症例から同意取得がなされた。うち246例は図3に示す理由で解析から除外され、1,695例がベースラインデータ

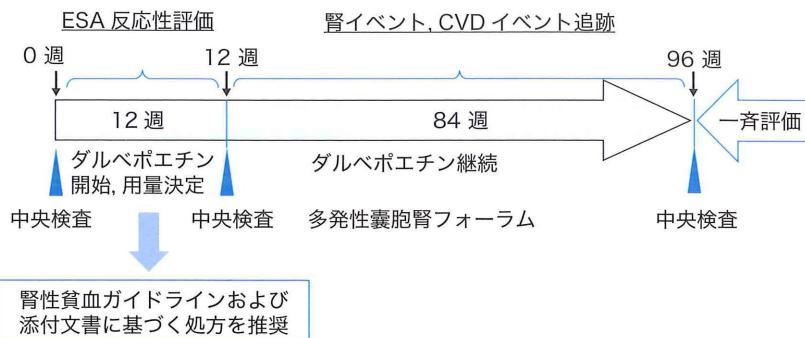


図2 プロトコール概要

最終エントリー症例のダルベポエチン投与が開始された96週後に全症例の一齊調査（生存、腎イベント、心血管事故の有無）を行う。

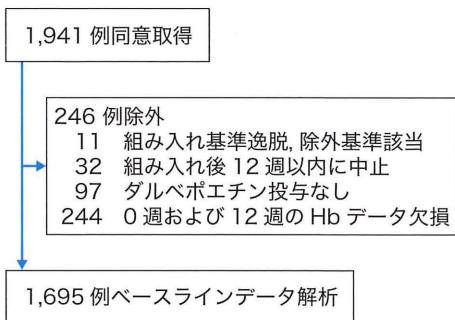


図3 解析症例数

タの解析に用いられた。解析症例の背景を表1に示す。平均年齢は約70歳と高齢で、約60%が男性であった。原疾患は糖尿病性腎症が最も多く、慢性糸球体腎炎、腎硬化症がそれに続いた。一方、糖尿病の有病率は42.6%であった。悪性疾患、心血管疾患の既往はそれぞれ10~15%であり、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の使用率は約60%であった。鉄剤は15%ほどの患者で使用されていた。これらのデータは、わが国の日常臨床において腎性貧血治療を開始する保存期腎不全患者の標準的な状況を反映しているものと思われる。表2はベースラインでの検査所見を示す。平均eGFRは20.16 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、Hbは9.78 g/dLであり、患者像としては、CKD G4でHb 10 g/dLを下回る程度の貧血を有する患者が多くエントリーされた。一方、フェリチン値、高感度CRP、NT-proBNP、尿蛋白/尿クレアチニン比などのデータ

表1 患者背景

年齢	Mean ± SD*	69.9 ± 11.9
男性 n (%)		997 (58.8)
腎臓病原疾患	糖尿病性腎症 n (%)	467 (27.6)
	慢性糸球体腎炎 n (%)	381 (22.5)
	腎硬化症 n (%)	398 (23.5)
	多発性囊胞腎 n (%)	95 (5.6)
	そのほか n (%)	354 (20.9)
喫煙 n (%)		183 (10.8)
糖尿病 n (%)		722 (42.6)
悪性疾患の既往 n (%)		208 (12.3)
心血管疾患	冠動脈 n (%)	268 (15.8)
	心不全 n (%)	118 (7.0)
	脳卒中 n (%)	198 (11.7)
	末梢動脈疾患 n (%)	187 (11.0)
レニン-アンジオテンシン系阻害薬使用	アンジオテンシン受容体拮抗薬 n (%)	972 (57.3)
	ACE阻害薬 n (%)	179 (10.6)
血糖降下薬使用	Dipeptidyl peptidase 4阻害薬 n (%)	362 (21.4)
	インスリン n (%)	193 (11.4)
	鉄剤使用	252 (14.9)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Mean ± SD	23.2 ± 4.0
収縮期血圧 (mmHg)	Mean ± SD	134 ± 19
拡張期血圧 (mmHg)	Mean ± SD	71 ± 12

では、平均値に対して標準偏差が大きく、多様な病態や合併症を有する症例が含まれている可能性が高いことを示すものと考えられた。

表2 検査所見

検査項目	症例数	平均±標準偏差
クレアチニン (mg/dL)	1,695	2.86±1.35
eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )	1,695	20.16±9.85
ヘモグロビン (g/dL)	1,695	9.78±0.89
アルブミン (g/dL)	1,652	3.72±0.54
フェリチン (ng/mL)	1,644	132.25±124.14
トランスフェリン飽和度 (%)	1,645	26.77±9.97
高感度CRP (ng/dL)	1,649	2,823.5±9,188.2
NT-proBNP* (pg/mL)	1,648	1,293.4±2,446.7
ヘモグロビンA1c (%)	1,012	6.11±0.91
尿蛋白/尿クレアチニン (g/gCr)	1,526	2.57±3.89

\*BNP: brain natriuretic peptide

これらの症例において、ESA開始後12週時点でのHb上昇度をESA反応性とすると、225例(13.3%)ではHb上昇がみられないか、むしろ低下していた。したがって、厳密にはESA反応性ではなくESA抵抗性指標となるが、その計算式は下記のように定義した。

ESA response index (EResI) = 12週におけるHb変化量/12週までのDA投与量(体重当たり)

このEResIとベースライン時の臨床所見との関連を統計学的に解析した。単変量解析ではEResIに関連する因子として、EResIに関連する因子は多数認められたが、変数増減法による重回帰分析では表3に挙げたものが関連因子として検出された(Hayashi T, et al, in revision)。

## おわりに

BRIGHTENの背景、意義、ベースラインデータの一部を紹介した。今後、腎性貧血の治療においてはHIF-PH阻害薬など新たな経口薬の使用が拡大することが予想されるが、一方で腎不全患者のポリファーマシーによる生活の質や医療経済への影響に対して、どのように対応するのかという課題は残る。また、薬剤選択や切り替えの考え方についても今後の検討が必要である。

現在、BRIGHTENは前向き観察期間の腎およ

表3 ESA反応性に関連する因子

因子	回帰係数	p値
性(男性)	0.234	<0.0001
血糖降下薬投与(あり)	0.112	0.0108
鉄剤投与(あり)	0.240	<0.0001
Log(eGFR)	0.095	0.0476
ヘモグロビン	-0.123	<0.0001
Log(CRP)	-0.048	0.0004
Log(NT-proBNP**)	-0.039	0.0435
Log(UP/Ucre)	-0.053	0.0009

重回帰分析。

び心血管イベントなどのデータ固定が終了し、それらの予後を最も正確に予測するEResIおよびカットオフ値を解析中である。また、複数の二次研究が進行中であり、その成果も期待される。これらの日本人の実臨床に基づくデータが、上記の課題への回答の一助となることを願っている。

## 謝辞

BRIGHTENにご協力いただいたすべての施設と患者様にお礼申しあげます。

## 文献

- 1) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* **77**: 176-185, 1997
- 2) Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* **35**: 250-256, 2000
- 3) Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, et al: Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* **69**: 560-564, 2006
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al: 2015 Japanese

- Society for Dialysis Therapy : guideline for renal anemia in chronic kidney disease. Ren Replace Ther 3 : 36, 2017
- 8) Kato H, Nangaku M, Hirakata H, et al : Rationale and design of observational clinical Research In chronic kidney disease patients with renal anemia : renal proGnosis in patients with Hyporesponsive anemia To Erythropoiesis-stimulating agents, darbepoetin alfa (BRIGHTEN Trial). Clin Exp Nephrol 22 : 78-84, 2018
- 9) Kimura K : Preface : evidence-based clinical practice guidelines for CKD : an abridged English version. Clin Exp Nephrol 18 : 339-340, 2014

# 告知板

(1)

## ■令和2年度（公財）日本腎臓財団 公募助成のご案内

当財団は、腎臓に関する研究と腎不全医療の発展を支援し、腎疾患の予防、腎疾患患者さんのQOLの向上を図り、ひいては国民の健康に寄与することを目的としています。この目的に沿うと期待される腎臓学研究者、腎不全医療関係者に対して下記の研究助成を行っています。

	CKD（慢性腎臓病）病態研究助成 (名称を「腎不全病態研究助成」から「CKD(慢性腎臓病)病態研究助成」に変更しました。)
応募資格	<p>a. 国内の医療機関、大学または研究機関に属する研究者</p> <p>b. 身分、年齢、経歴は問いません。</p>
応募要件	<p>a. 「腎性貧血に関する研究」及び「腎性骨症に関する研究」</p> <p>b. 上記研究における「基礎的研究」及び「臨床的研究」</p> <p>c. 大学以外の医療機関（病院・クリニック）に所属する先生方からの応募を奨励します。</p> <p>d. 申請書には所属長の署名捺印を必要とします。</p> <p>e. 以下の研究を行う際は、それぞれ該当する委員会の承認が必要です。</p> <p>①倫理規定に抵触する研究 倫理委員会の承認</p> <p>②動物実験を行う研究 動物実験管理委員会等の承認</p> <p>f. 本研究課題に関連して、他の研究助成金を受けていない場合に限ります（申請中を除く）。</p> <p>g. 同一の診療科からの応募は原則として1件のみとします。</p> <p>h. 以前に応募または助成を受けた方が再度応募することも可としますが、前回応募時の研究との相違点を申請書に明記して下さい。</p>

対象件数	30件～40件
選考	CKD（慢性腎臓病）病態研究助成選考委員の厳正なる審査により決定します。
応募期間	令和2年4月1日～令和2年6月末日（必着）
応募方法	ホームページより所定の申請書をダウンロードして下さい。必要事項を記入後、必要箇所に署名捺印し、指定のメールアドレス宛にお送り下さい（詳細はホームページでご確認下さい）。
助成対象者の公表	本件の助成に関して、財団の公募助成関係についての情報に限って公開します。 氏名・所属・対象研究タイトル：財団HP、雑誌「腎臓」「腎不全を生きる」研究サマリー：財団HP
助成金の交付	令和2年12月頃（予定）
研究期間	令和2年12月1日～令和4年3月31日
報告書・成果報告の提出	報告書・成果報告を令和4年5月末日までに提出して下さい。
Grant No. の設定	助成金交付時にGrant No.を設定しますので、助成該当研究を発表する折には必ず明記して下さい。
雑誌への掲載	原著論文を公的な雑誌へ投稿して下さい。
注意事項	倫理委員会及び動物実験管理委員会等の承認は、令和2年9月末日までに行って下さい。期日までに承認通知書をご提出いただけない場合は、選考対象外となります。

### 【公募助成についての問合せ先】

〒102-0074 東京都千代田区九段南3-2-7

いちご九段三丁目ビル5階

（公財）日本腎臓財団 公募助成係

TEL 03-6910-0588 FAX 03-6910-0589

※詳細はホームページでご確認下さい。

URL <http://www.jinzouzaidan.or.jp/>

（助成事業→公募助成）