

慢性腎臓病と貧血

要 旨

慢性腎臓病患者の貧血は腎性貧血以外にも様々な要因で生じ、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agent : ESA) 治療開始前に原因精査を行うことが重要である。2015年版ガイドラインでは、目標ヘモグロビン値として、血液透析患者で10~12 g/dl、保存期および腹膜透析患者で11~13 g/dlが推奨された。鉄剤については、ESA投与前の患者では血清フェリチン濃度50 ng/ml未満、ESA投与中の患者ではトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT) 20%未満かつ血清フェリチン濃度100 ng/ml未満で投与が推奨され、300 ng/ml以上で休薬するよう推奨されている。

〔日内会誌 104 : 1414~1424, 2015〕

Key words 腎性貧血, ヘモグロビン, ESA低反応性, 鉄代謝, ヘプシジン

鶴屋 和彦¹⁾

平方 秀樹²⁾

はじめに

近年の赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agent : ESA) の開発と臨床応用により、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者に合併する貧血は容易に是正できるようになり、ESAによる腎性貧血治療において、目標ヘモグロビン (hemoglobin : Hb) 値をどのように設定するかが重要な問題となった。これまでに行われた多くの観察研究では、Hb値の上昇に伴って生命予後の改善が認められたが、Normal Hematocrit試験¹⁾、CREATE試験²⁾、CHOIR試験³⁾、TREAT試験⁴⁾などの大規模無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) の結果は、過度な是正 (Hb値 > 13 g/dl) による予後改善は期待できず、むしろ心血管系合併症

(cardiovascular disease : CVD) のリスクが上昇するというものであった。その後のサブ解析では、高Hb値自体ではなく、ESAに対する低反応性やESAの高用量投与が予後不良のリスクに寄与したことが示された^{5,6)}。これらの結果を受け、欧米ではガイドラインが大幅に見直され、日常診療における腎性貧血治療にも著しい変容が生じている。

一方、海外の臨床試験における患者背景が我が国のCKDコホートの患者背景⁷⁾と異なることから、欧米のエビデンスやガイドラインを我が国の患者にそのまま外挿できるのかという点も議論されている。そのような中、我が国では2008年に発表された「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(以下、「2008年版GL」)⁸⁾の改訂作業が行われており、本年、改

¹⁾九州大学大学院包括的腎不全治療学, ²⁾福岡赤十字病院腎臓内科

Anemia : From Basic Knowledge to Up-to-Date Treatment. Topics : VII. Anemia in chronic kidney disease.

Kazuhiko Tsuruya¹⁾ and Hideki Hirakata²⁾: ¹⁾Department of Integrated Therapy for Chronic Kidney Disease, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan and ²⁾Division of Nephrology and Dialysis Center, Japanese Red Cross Fukuoka Hospital, Japan.

表1 慢性腎臓病におけるエリスロポエチン欠乏以外の貧血の原因（文献9より引用，一部改変）

是正しやすい要因	是正可能な要因	是正不能な要因
絶対的鉄欠乏症 ビタミンB ₁₂ 欠乏症・葉酸欠乏症 甲状腺機能低下症 アンジオテンシン変換酵素阻害薬・ アンジオテンシン受容体拮抗薬	感染・炎症 透析不足 溶血 出血 副甲状腺機能亢進症 赤芽球癆 悪性腫瘍 低栄養	異常ヘモグロビン症 骨髄障害*

*造血器腫瘍，サラセミア，鎌状赤血球症，骨髄異形成症候群など

訂版（以下，「2015年版GL」と表記）が発表される予定である．本稿では，2015年版GL（案）をもとに慢性腎臓病と貧血について概説する．

1. CKDにおける貧血の原因・鑑別診断

CKD患者における貧血には様々な機序の関与が考えられる（表1）⁹⁾．大部分のCKD症例において，血中エリスロポエチン（erythropoietin：EPO）濃度はHbレベルにかかわらず基準値内に保たれている¹⁰⁾．このことは，腎障害における貧血の主因がEPO産生の絶対的低下と必ずしも結論できないことを意味しており，貧血を来す主原因が他に存在する可能性を示している．

1) 腎性貧血

Hb値の低下に見合った十分量のEPOが産生されないこと（EPOの相対的欠乏）によって引き起こされた貧血で，主因がCKD以外に求められない場合に診断し得る．Hb値が10 g/dl未満となっても血中EPO濃度が50 mU/ml未満であれば疑われるが，50 mU/ml以上（特に100 mU/ml以上）の場合は腎臓におけるEPO産生は保たれている可能性があり，腎性貧血以外が主病態である可能性を念頭に置く必要がある．

2) 尿毒症による赤血球造血の抑制

CKD患者では，様々な尿毒症性毒素やイン

ターフェロン，TNF α （tumor necrosis factor α ）などの炎症性サイトカインが赤芽球造血を抑制することが報告されている．

3) 赤血球寿命の短縮

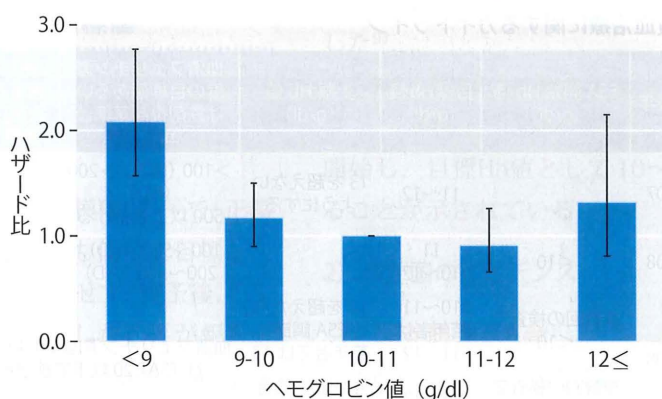
赤血球膜障害による浸透圧脆弱性，変形能の障害，赤血球代謝障害などの機序により，CKD患者では赤血球寿命が短縮する．透析患者では約20%短縮することが報告されている¹¹⁾．

4) 鉄代謝の障害

CKD患者では肝臓でのヘプシジン合成が亢進し，腎臓でのクリアランスも低下していることから，血中ヘプシジン濃度が上昇することが知られている．ヘプシジンは細胞内から血液中への鉄放出を抑制するペプチドホルモンであり，その増加は血清鉄の低下と細胞内鉄の増加（フェリチン増加）を来すため，骨髄での鉄利用障害を引き起こし，貧血の原因となる（機能的鉄欠乏）．

5) 栄養障害

CKD患者では低栄養状態を引き起こすリスクが高く，鉄欠乏以外にも，亜鉛，銅などの微量元素やビタミンB₁₂，葉酸などの不足により貧血が進行する場合がある．



	<9	9-10	10-11	11-12	12≤
解析対象例数	754	1889	2383	1279	326
死亡例数	159	224	206	104	32
死亡率 (%)	21.1	11.9	8.6	8.1	9.8
ハザード比	2.08	1.17	1	0.91	1.32
95% 信頼区間	1.57-2.77	0.9-1.5	—	0.66-1.26	0.81-2.15
P 値	<0.0001	0.2358	—	0.5623	0.2598

図1 エリスロポエチン投与6カ月時のHb値別にみた死亡リスク

(文献19より作図)

Hemoglobin and Survival) 研究¹⁹⁾においても、Hb値10～11 g/dlを対照に各群の生命予後と比較すると、Hb値9 g/dl未満の群で生存率が有意に低かったこと、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報告された (図1)。

一方、患者背景により結果が異なることが報告されている。Maekawaら²⁰⁾は単施設の血液透析患者505例をCVD既往の有無で2群に分けて10年間観察し、CVDの既往のない患者(352例)ではヘマトクリット(hematocrit: Ht)値と総死亡率に負の相関関係が認められたが、CVDの既往のある患者(153例)では、その関係が認められなかったことを報告した。また、Inabaら²¹⁾は、J-DOPPS研究のデータを用いて糖尿病の有無で2群に分けて解析し、非糖尿病例ではHt値27%未満の患者に比べてHt値33%以上の患者の死亡リスクは有意に低かったが、糖尿病例ではHt値と生命予後の関係が認められなかったことを報告している。同じJ-DOPPS研究

の解析で、最近、Hanafusaら²²⁾は、75歳以上の高齢者では、死亡リスクに及ぼす貧血の影響が小さかったこと、この関係は非糖尿病性腎症では顕著であったが、糖尿病性腎症ではみられなかったことを示し、年齢や原疾患で適正Hb値が異なる可能性を報告している。

3) 我が国のガイドライン

(1) 保存期CKD患者

2008年版GL⁸⁾では、貧血治療開始基準として「腎性貧血と診断され、複数回の検査でHb値11 g/dl未満となった時点」が推奨され、目標Hb値は「Hb値11 g/dl以上で、13 g/dlを超える場合は減量・休薬を考慮する」と推奨された。2015年版GL(案)では、CVDイベントを増やさず腎保護が期待され得る目標Hb値を中心に検討された。ESA治療の腎保護効果については、ESA積極投与による高Hb値群で腎予後が有意に良好であった(腎機能低下速度が遅延した)という報告^{17, 23, 24)}と、差がなかったという報告^{2~4)}があるが、到達Hb値の差が前者では2 g/

dl以上であったのに対し、後者では全ての報告で2 g/dl未満であったことと、我が国のエビデンス¹⁷⁾が重視され、「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」と、2008年版GLとほぼ同様の開始基準、目標値が推奨されている。

(2) 血液透析患者

2008年版GLでは、貧血治療開始基準として「腎性貧血と診断され、複数回の検査でHb値10 g/dl未満となった時点」、目標Hb値として「週初め（前透析中2日後）の血液透析前の仰臥位採血による値でHb値10～11 g/dl」が推奨された。上限が11 g/dlに抑えられた理由としては、以前の観察研究でHb値11～12 g/dlの患者の生命予後が10～11 g/dlより有意に不良であったことと、我が国の採血条件（2日あきの仰臥位採血）では、海外（1日あきの座位採血）よりも1 g/dl近く低めに測定されることが挙げられている。2015年版GLでは、最近の我が国での観察研究結果と管理のしやすさが考慮され、「週初めの採血で10 g/dl以上12 g/dl未満」と、上限が12 g/dlに引き上げられた。しかしながら、糖尿病やCVDの有無、年齢でHt値（Hb値）と生命予後の関係が異なることが報告されている^{20～22)}ことから、「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、エリスロポエチン抵抗性、脳卒中の既往、糖尿病の有無、CVDの有無、輸血の必要性、貧血の身体能力やQOLへの影響などに応じて個別に判断する必要がある」と個別化の重要性が強調されている。

3. 鉄の評価と補充療法

1) 鉄欠乏の診断と基準

ESAの効果を十分発揮させるためには、十分な鉄供給を維持することが重要である。一般に、鉄欠乏の診断および鉄補充の必要性を評価

する指標としては、一般的に、トランスフェリン飽和度（transferrin saturation：TSAT）と血清フェリチン濃度、平均赤血球容積、網状赤血球Hb含量（reticulocyte hemoglobin content：CHr）などがあり、これらを利用して総合的に判断する。CHrに関しては、TSATや血清フェリチン濃度よりも安定した指標であることが証明されており、測定コストも安価なことより優れた指標と考えられるが、我が国では保険に適用されていない。

2) 鉄剤投与の目標値

鉄剤投与の目標値として、ほとんどのガイドラインで目標フェリチン濃度を、保存期CKD患者では100 ng/ml、透析患者では200 ng/mlに設定し、TSATを20%に設定している。上限値については、多くのガイドラインで血清フェリチン濃度500 ng/mlと設定しているが、英国腎臓学会のガイドライン²⁵⁾では、血清フェリチン濃度が800 ng/mlを超えないよう500 ng/mlを超えた時点で鉄剤補充の減量・中止を考慮するよう推奨している。KDIGOガイドライン⁹⁾では、Hb値を増加させたい場合、あるいはESA投与例でESA投与量を減量したい場合、TSAT 30%以下かつ血清フェリチン濃度500 ng/ml以下であれば、まず鉄剤を投与するよう推奨されている。

このように、欧米のガイドラインでは積極的な鉄剤使用を推奨しているのに対し、我が国の2008年版GL⁸⁾では、鉄補充療法の開始基準を「TSAT 20%以下および血清フェリチン濃度100 ng/ml以下を鉄補充療法の開始基準」と設定しているものの維持目標を明示せず、鉄剤投与による感染症や酸化ストレスの誘発、動脈硬化の促進、ウイルス性肝炎の悪化など、鉄毒性を危惧し、鉄補充に対して非常に慎重な姿勢が示されている。一方、2015年版GLでは、「1. ESA未投与例で血清フェリチン濃度50 ng/ml未満の場合、ESA投与に先行した鉄補充療法を提案する。2. 十分なESA投与下で目標Hb値が維持

ていない課題も多く、患者背景の異なる海外のエビデンスが外挿しにくいことから、今後、我が国でエビデンスを創出していくことが重要と思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：鶴屋和彦；講演料（協和発酵キリン，中外製薬），研究費・助成金（アステラス製薬，アストラゼネカ，大塚製薬，協和発酵キリン，第一三共，武田薬品工業，中外製薬，鳥居薬品），寄附講座（バクスター），平方秀樹；講演料（アステラス製薬，協和発酵キリン，中外製薬，鳥居薬品，日本たばこ産業）

文献

- 1) Besarab A, 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* 339 : 584-590, 1998.
- 2) Drüeke TB, et al : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355 : 2071-2084, 2006.
- 3) Singh AK, et al : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355 : 2085-2098, 2006.
- 4) Pfeffer MA, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361 : 2019-2032, 2009.
- 5) Szczech LA, et al : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 74 : 791-798, 2008.
- 6) Solomon SD, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 363 : 1146-1155, 2010.
- 7) 南学正臣, 他 : 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. *日腎会誌* 56 : 350, 2014.
- 8) 椿原美治, 他 : 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」. *日透医誌* 41 : 661-716, 2008.
- 9) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2 : 279-335, 2012.
- 10) Fehr T, et al : Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 66 : 1206-1211, 2004.
- 11) Vos FE, et al : Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 58 : 591-598, 2011.
- 12) KDOQI : KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 50 : 471-530, 2007.
- 13) Locatelli F, et al : Anaemia management in patients with chronic kidney disease : a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 24 : 348-354, 2009.
- 14) Locatelli F, et al : Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents : a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. *Nephrol Dial Transplant* 25 : 2846-2850, 2010.
- 15) Locatelli F, 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* 28 : 1346-1359, 2013.
- 16) Akizawa T, et al : Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis : a randomized controlled study. *Ther Apher Dial* 15 : 431-440, 2011.
- 17) Tsubakihara Y, 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* 16 : 529-540, 2012.
- 18) Akizawa T, et al : Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3643-3653, 2008.
- 19) Akizawa T, et al : 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.
- 20) Maekawa K, et al : Influence of atherosclerosis on the relationship between anaemia and mortality risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 2329-2336, 2008.
- 21) Inaba M, 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* 120 : c91-c100, 2012.
- 22) Hanafusa N, et al : Age and anemia management : relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 29 : 2316-2326, 2014.
- 23) Kuriyama S, et al : Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77 : 176-185, 1997.
- 24) Gouva C, et al : Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66 : 753-760, 2004.
- 25) Mikhail A, et al : Renal Association Clinical Practice Guideline on anaemia of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 118 (Suppl) 1 : c101-124, 2011.
- 26) Lenga I, et al : Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 : 688-693, 2007.

- 27) Eriguchi R, et al : Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients : the Q-cohort study. *J Nephrol* 28 : 217–225, 2015.
- 28) Cooper A, et al : Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin-resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 15 : 1877–1882, 2004.
- 29) Johnson DW, et al : A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD : the Handling Erythropoietin Resistance with Oxpentifylline (HERO) Trial. *Am J Kidney Dis* 65 : 49–57, 2015.
- 30) Icardi A, et al : Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency : the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 28 : 1672–1679, 2013.
- 31) Bacchetta J, et al : Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 25 : 564–572, 2014.
- 32) van der Weerd NC, et al : Resistance to erythropoiesis stimulating agents in patients treated with online hemodiafiltration and ultrapure low-flux hemodialysis : results from a randomized controlled trial (CONTRAST). *PLoS One* 9 : e94434, 2014.