

腎性貧血とCKD

執筆者 鶴屋 和彦 先生
(奈良県立医科大学腎臓内科学)

Q & A 日本臨床内科医会 腎・電解質班
宇都宮 保典 先生(医療法人社団 保谷病院)



鶴屋先生



宇都宮先生

はじめに

慢性腎臓病(CKD)における貧血治療に関しては、海外で行われた大規模無作為化試験(RCT)¹⁾⁻⁴⁾において高ヘモグロビン(Hb)値を目標とした群の優越性がみられず、むしろ脳卒中を発症させるリスクが上昇することから、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の過剰投与が問題視されるようになった。2012年にKDIGOガイドライン⁵⁾が作成・発表されたが、これまでのガイドライン⁶⁾と比較してESA投与について極めて慎重になったのに対し、積極的な鉄剤投与が推奨され、わが国の実臨床とかけ離れている内容であった。そのようななかで、わが国では、2008年に発表された腎性貧血治療ガイドライン(2008年版GL)⁷⁾の改訂作業が行われ、2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療ガイドライン(2015年版GL)⁸⁾が発表された。

本稿では、保存期CKD患者における腎性貧血について、2015年版GLの内容を中心に概説する。

I. 保存期CKD患者における目標Hb値とESA開始基準

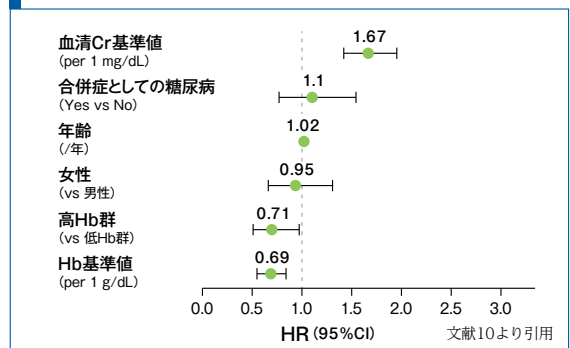
1) 海外のエビデンス

ESAによる腎性貧血治療では、適切な治療開始基準と是正目標の策定が重要である。これまでに行われた観察研究の多くは、Hb値の上昇に伴う生命予後の改善が認められたが、無作為化比較対照試験(RCT)の結果、正常値近くまでの是正(Hb値 >13 g/dL)による予後改善は期待できず、むしろ脳卒中のリスクが上昇する可能性が示唆された¹⁾⁻⁴⁾。

2) わが国のエビデンス

近年わが国でも目標Hb値の異なる2群のRCTが行われ、海外と異なり高Hb群で良好な成績が得られた。Akizawaら⁹⁾は、321例の保存期CKD患者を高Hb値群(11.0-13.0 g/dL, 161例)と低Hb値群(9.0-11.0 g/dL, 160例)に無作為に割付け、48週間の心血管疾患(CVD)発症、左室重量指数(LVMI)の変化、生活の質(QOL)について比較検討した。CVD発症に有意差はなかったが、QOLおよびLVMI減少度については高Hb群で有意な改善を認めた。Tsubakiharaら¹⁰⁾は、同じ症例をさらに長期間(144週間)観察して腎予後を検討した。主要評価項目の腎イベント発症率(血清クレアチニン値の倍化、透析導入、腎移植、死亡)は、低Hb値群で32.4%、高Hb値群で39.9%という結果だった(log-rank test, p=0.111)。また、Cox比例回帰分析では、積極的なESA治療により腎死のリスクを29%低下させたことを報告した(図1)。CVDの

図1. Cox比例ハザード分析による腎生存に及ぼす多変量解析の結果



発症は両群間で有意差はなく(3.1% vs. 4.4%)、脳卒中に関しても両群ともに4例と同数であった。また、この試験のサブ解析が行われ、高Hb値群の腎保護作用はCKDステージ5の非糖尿病例において、有意に認められたことが報告されている¹¹⁾。

3) わが国のガイドラインの推奨について

わが国では、2012年より、2008年に発表された腎性貧血治療ガイドライン(2008年版GL)⁷⁾の改訂作業が行われ、2016年2月に、2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療ガイドライン(2015年版GL)⁸⁾が発表された。目標Hb値と開始基準については、上記のエビデンスより(特に、わが国のエビデンスが重視され)、2015年版GLでは、保存期CKD患者におけるESAの投与開始は、複数回の検査でHb値11 g/dL未満となった時点、目標Hb値として11-13 g/dLを推奨している。

II. ESA低反応性への対応

1. ESA低反応性と予後

欧米で行われた大規模RCTでは、高Hb値を目指すことの優位性が認められず、むしろ脳卒中リスクの上昇が認められた。しかし、二次解析の結果では、いずれの試験においても高Hb値自体ではなく、高Hb値を目指しても反応性が不良で、高用量のESAを投与した場合にイベント発生が高まる可能性が示唆された^{12),13)}。われわれが行った血液透析患者のコホート研究(Qコホート研究)でも、ESA維持投与期における反応性の指標であるESA

抵抗性指数(ERI)で3群に分け、4年の観察期間における総死亡とCVD発症をアウトカムとし、ERIとの関係を検討した結果、ERI高値群(ESA低反応群)の予後は有意に不良であった¹⁴⁾。また、保存期CKD患者を対象にした研究でも、eGFRの30%低下あるいは透析導入をアウトカムとした場合、ESA低反応性は腎予後不良の独立した危険因子であった(図2)¹⁵⁾。

2. ESA低反応性に対する対策

1) ペントキシフィリン

以前、脳循環改善薬としてわが国でも使用されていたペントキシフィリン(1999年に有効性再評価により承認が取り消された)が、抗炎症作用を介してESA低反応性を改善させることが報告されている¹⁶⁾。最近、Johnsonらはその有効性をRCTで検討し、ERIの低下傾向と有意なHb上昇作用を認めたことを報告した¹⁷⁾。

2) ビタミンD

ビタミンDは、ESA低反応性や貧血を改善する作用を有することが報告されている¹⁸⁾。炎症性サイトカインを抑制し、ヘプシジンを抑制する機序に加えて、ビタミンD自体がヘプシジンを転写レベルで直接阻害する作用も報告されている¹⁹⁾。

III. 鉄剤の使用について

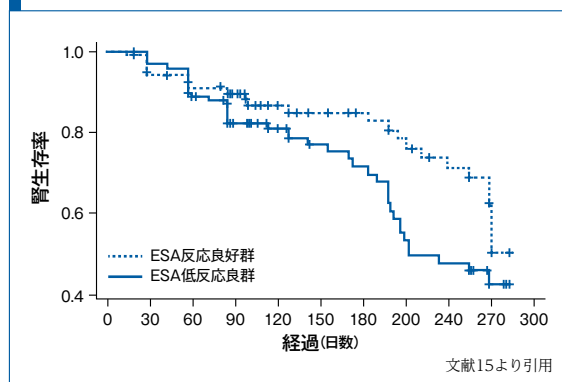
1. フェリチンと生命予後

高フェリチン血症は、生命予後不良のリスク因子であることが報告されており、常にフェリチン値<100 ng/mLの患者群で最も予後良好であったことが報告されている²⁰⁾。一方、海外では、さまざまな交絡因子を調整した場合、フェリチン値が1000 ng/mLまでは死亡リスクが上昇しないことも報告されており²¹⁾、ESAの医療費包括化の影響もあり、透析患者のフェリチン値は年々上昇し、現在、800 ng/mLを超えるまで上昇している²²⁾。CRP 0.3 mg/dLで層別すると関係性が異なることも報告されており²³⁾、明らかなカットオフ値は確立していない。

2. 鉄剤の使用基準

近年、相対的鉄欠乏状態の心不全患者を対象に静注鉄剤の有用性を検討したRCT²⁴⁾が行われ、鉄補充療法により心不全患者の症状やQOLが改善

図2. ESA反応性と腎予後の関係



したことが報告された。また、わが国の透析患者のデータにおいても、フェリチン値にかかわらずトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation; TSAT) が30%までは、TSAT上昇にともなってESAの反応性が上昇することが報告されている²⁵⁾。これらの報告より、2015年版ガイドラインでは以下のような記載が追加され、鉄剤使用について緩和された。

ESA投与下で目標Hb値が維持できない症例において、以下の条件を満たす場合には鉄補充療法を提案する(2D)。

- ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
- ・血清フェリチン値が100 ng/mL未満またはTSATが20%未満の場合

フェリチン値が300 ng/mL以上となる鉄補充療法は推奨しない(2D)。

おわりに

CKDにおける腎性貧血治療について、2015年版GLの改訂ポイントを中心に概説した。現在、新規の腎性貧血治療薬の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬 (HIF-PHI) が開発され、第3相臨床

治験が行われている。HIF-PHIはESA低反応性例にも有効である可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

文献

- 1) Besarab A, et al: N Engl J Med 339: 584-590, 1998
- 2) Drueke TB, et al: N Engl J Med 355: 2071-2084, 2006
- 3) Singh AK, et al: N Engl J Med 355: 2085-2098, 2006
- 4) Pfeffer MA, et al: N Engl J Med 361: 2019-2032, 2009
- 5) KDIGO Anemia Work Group: Kidney Int Suppl 2: 279-335, 2012
- 6) KDOQI clinical practice guidelines and clinical recommendations for Anemia in CKD: Am J Kidney Dis 47 (Suppl 3): S9-S145, 2006
- 7) 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
- 8) 2015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 49: 89-158, 2016
- 9) Akizawa T, et al: Ther Apher Dial 15: 431-440, 2011
- 10) Tsubakihara Y, et al: Ther Apher Dial 16: 529-540, 2012
- 11) Tsubakihara Y, et al: Ther Apher Dial 19: 457-465, 2015
- 12) Szczech LA, et al: Kidney Int 74: 791-798, 2008
- 13) Solomon SD, et al: N Engl J Med 363: 1146-1155, 2010
- 14) Eriguchi R, et al: J Nephrol 28: 217-225, 2015
- 15) Tsuruya K, et al: Nephrology (Carlton) 22: 769-775, 2017
- 16) Cooper A, et al: J Am Soc Nephrol 15: 1877-1882, 2004
- 17) Johnson DW, et al: Am J Kidney Dis 65: 49-57, 2015
- 18) Icardi A, et al: Nephrol Dial Transplant 28: 1672-1679, 2013
- 19) Bacchetta J, et al: J Am Soc Nephrol 25: 564-572, 2014
- 20) Kuragano T, et al: Kidney Int 86: 845-854, 2014
- 21) Kalantar-Zadeh K, et al: J Am Soc Nephrol 16: 3070-3080, 2005
- 22) Charytan DM, et al: J Am Soc Nephrol 26: 1238-1247, 2015
- 23) Shoji T, et al: Clin Exp Nephrol. 2016 Aug 8. [Epub ahead of print]
- 24) Anker SD, et al: N Engl J Med 361: 2436-2448, 2009
- 25) Hamano T, et al: Kidney Int Suppl (2011) 5: 23-32, 2015

Q & A

〈腎性貧血とCKDに関するQ&A〉

Q1 腎性貧血の診断はどのようにすべきですか。

A1 CKD5期では約6割の症例で貧血 (Hb<11g/dL) を認めます。腎性貧血とは、貧血の主因が腎障害 (CKD) 以外に求められないものをいいます。したがって、その診断には貧血をきたすさまざまな血液疾患を鑑別する必要があります。また、貧血の診断基準値としてはヘモグロビン (Hb) 値を用い、年齢や性別を考慮する必要があります。

Q2 腎性貧血の診断に血中エリスロポエチン (EPO) 濃度の測定は有用ですか。

A2 EPO測定は腎性貧血診断の補助的検査として有用です。大部分のCKD症例では、血中EPO濃度はHbレベルにかかわらず基準値内に保たれています。しかし、Hb値<10g/dLの貧血を認めるもののEPO<50mIU/mLであれば腎性貧血として判断できます。一方、EPO>50mIU/mLの場合には貧血をきたす他疾患の存在も検討する必要があります。EPO値には測定法 (ELISAあるいはCLEIA法) 間誤差が存在する可能性があります。

Q3 保存期CKD患者さんにおける維持すべき目標Hb値を教えてください。

A3 成人保存期CKD患者さんの場合、複数回の検査でHb値11g/dL未満となった時点で赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 治療を開始し、維持すべき目標Hb値は11g/dL以上13g/dL未満とされます。ただし、ESA投与量が過剰にならないよう留意すべきです。