

16 貧血管理

- CKD 患者では貧血についての検査が必要であり、貧血があればその成因を検索する。
- CKD 患者の貧血治療では、鉄欠乏の評価と適切な鉄補充が重要である。
- CKD 患者に赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) を投与するときは患者個別に合併症を考慮し、有効性と副作用を検討し、個々の患者に応じて適切に投与することが重要である。
- ESA の開始時期と投与量は、腎臓専門医に相談して決定する。
- CKD 患者への ESA の投与開始は Hb 濃度 10 g/dL 以下とし、治療目標 Hb 値を 10~12 g/dL として、12 g/dL を超えないよう配慮することを推奨する。Hb 濃度を意図的に 13 g/dL 以上にしてはならない。

1. CKD における腎性貧血

- CKD では腎性貧血をきたすため、腎機能が低下した CKD ステージ G3a~G5 では、貧血の有無を確認する必要がある。
- 腎性貧血では、一般に正球性正色素性貧血となる。また、赤芽球系の造血障害に伴い、網状赤血球数の相対的減少が認められる。
- 腎性貧血は、腎からのエリスロポエチン産生低下、尿毒症性物質による造血障害、赤血球寿命低下など多因子による。
- エリスロポエチン濃度は貧血の程度に対して正常~低値にとどまるが、エリスロポエチン濃度の測定は腎性貧血の診断に必須ではない。
- 腎性貧血は緩徐に進行するため、自覚症状に乏しい。

2. CKD における腎性貧血以外の貧血

- CKD に伴う貧血は腎性貧血である可能性が大きいが、ほかの貧血の原因疾患を見逃してはならない。
- GFR が 30 mL/分/1.73 m²以上の CKD ステージ G3b までにおいて貧血を認めた場合には、消化管出血などの腎性貧血以外の原因検索が必

要である。

- 癌性貧血に対する ESA 投与試験で癌死の増加がみられたことから、担癌 CKD 患者への ESA 投与は、その得失を十分検討のうえ、実施するか検討する。

3. 貧血の治療による心・腎保護

- 腎機能障害の進展に腎性貧血が関与している。遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (エポエチン) により貧血を改善することで、腎保護作用が認められることが日本人を対象とした研究で、無治療群を対照として示されている。また、わが国で行われた薬剤比較ランダム化試験では、高 Hb 目標値群 (目標 Hb 11~13 g/dL, 薬剤はダルベポエチン アルファ) が、低 Hb 目標値群 (目標 Hb 9~11 g/dL, 薬剤はエポエチン アルファ) より、腎生存率が高い傾向にあるという結果が示されているが、欧米で行われた大規模ランダム化比較試験とそのメタ解析では、高 Hb 群 (Hb 13 g/dL 以上の正常値をめざした治療) の腎予後、生命予後、心血管イベントに対する有効性は証明されていない。
- 貧血は心不全の増悪因子で生命予後悪化因子である。CVD (心血管疾患) を合併した CKD では

貧血を合併することが多く、貧血の治療により予後を改善できる可能性が示唆される成績がある。しかし、糖尿病性腎症保存期腎不全の患者を対象とした二重盲検介入試験では、ESAの副作用として脳卒中が増加する可能性が報告されている。

- CKDでは貧血治療により生活の質（QOL）が改善すると示唆されていたが、前述の糖尿病性腎症保存期腎不全患者を対象とした二重盲検介入試験では、その改善は軽微である。

4. CKDでの貧血治療における鉄欠乏の評価と治療

- CKD患者における貧血治療では、鉄欠乏の評価とそれに基づく適切な鉄補充が重要である。
- 貧血を伴うCKD患者では、明らかな鉄欠乏がなくとも、鉄剤投与により貧血の改善が期待できる。ESA投与により相対的な鉄欠乏となるため、ESA使用時には鉄欠乏対策が重要である。
- 過剰な鉄剤投与によりヘモジデロシスを引き起こす危険があるため、その投与中は鉄指標検査（血清鉄、総鉄結合能、フェリチンなど）でのモニタリングが必要である。特に慢性肝障害を合併した患者における鉄剤投与は慎重に行う。
- ESA療法における鉄補充の開始基準は以下の通りである。

1. TSAT（鉄飽和度）20%以下

$TSAT = \text{Fe（血清鉄）} / \text{TIBC（総鉄結合能）}$

2. 血清フェリチン値 100 ng/mL 以下

- 鉄剤の投与

わが国のESA導入前の慢性透析治療における鉄過剰症の経験から、鉄欠乏の診断には厳しい基準を採用することを推奨する。

- ・鉄剤の投与は経口投与を推奨する。ただし、経口鉄剤の投与が困難な場合や経口鉄剤だけでは鉄欠乏状態の改善が認められない場合は、静注鉄剤への変更を検討する。
- ・経口鉄剤は、鉄として1日当たり100

（105）～200（210）mgを投与する。静脈内投与の場合は鉄状態を確認しながら、通院時に1日40～120mgをゆっくり投与する。

- ・鉄の管理目標は血清フェリチン 100 ng/mL または TSAT 20%以上である。既存の血清鉄マーカーでは鉄過剰を判断できないので、CKD患者で生命予後の悪化を認める血清フェリチン 250 ng/mL 以上には、鉄剤投与により意図的に増加させない。

- 鉄剤に対するアレルギー反応やヘモジデロシスの合併に対する注意が必要である。

5. 貧血治療の目標値

- CKD患者には原則的にHb濃度 10 g/dL 以下でESA投与開始を考慮する。Hbの治療目標値は 10～12 g/dL として、ESAに対する反応から 12 g/dL を超えると予想されたら減量し、12 g/dL を超えないよう配慮することを推奨する。心不全を合併した透析患者において、ヘマトクリットを正常化した介入研究でヘマトクリットを正常化した群の死亡が、しなかった群より増加し試験が中断された成績や、保存期腎不全患者への無作為化介入試験の成績などから、ヘモグロビン 13 g/dL 以上に意図的に増加してはならない。

6. ESA使用の実際

- 透析導入前の腎性貧血（血清クレアチニン濃度で 2 mg/dL 以上、あるいはクレアチニンクリアランス（Ccr）が 30 mL/分以下）に対する添付文書でのESA製剤の投与法は、エポエチンアルファ・ベータ・カプパ（遺伝子組換え）はCcr 30 mL/分未満で投与し、投与初期には、1回 6,000 国際単位を週1回皮下投与する。貧血改善効果が得られたら、維持量として1回 6,000～12,000 国際単位を2週に1回皮下投与する。rHuEPOはわが国の保険診療では 12,000 国際単位/2週の投与が上限である。

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）の初回用量は通常、成人には2週に1回30 μg を皮下または静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持用量は2週に1回30～120 μg を皮下または静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 μg を皮下または静脈内投与することができる。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢などにより適宜増減するが、最高投与量は1回180 μg とする。

エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）の初回用量は、1回25 μg を2週に1回皮下または静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持用量として1回25～250 μg を4週に1回皮下または静脈内投与する。なお、いず

れの場合も貧血症状の程度、年齢などにより適宜増減するが、最高投与量は1回250 μg とする。

- ESAの投与によりHbが上昇しない場合にはESA低反応性の可能性があり、このような患者に対してESAを大量に投与することは心血管イベントを起こす可能性が示唆されている。

7. 治療における腎臓専門医とかかりつけ医の役割分担

- ESA投与の開始時期と投与量は、腎臓専門医に相談して決定する。ESAを必要とするのは腎機能が高度低下したCKD患者であり、その段階では腎臓専門医による治療が好ましい。
- ESAによる治療方針が決定した後は、腎臓専門医とかかりつけ医は連携して治療を継続することが望ましい。