

# 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 m<sup>2</sup> 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

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

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ー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

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

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 40~120 mg 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ー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・カッパ（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  $30 \mu\text{g}$  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  $30\sim120 \mu\text{g}$  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  $60\sim180 \mu\text{g}$  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  $180 \mu\text{g}$  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  $25 \mu\text{g}$  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  $25\sim250 \mu\text{g}$  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  $250 \mu\text{g}$  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。