



2型糖尿病合併保存期慢性腎臓病患者における赤血球造血刺激因子製剤の腎保護効果

医療法人健清会 那珂記念クリニック

遅野井 健／斎藤三代子／国府田尚矢／道口佐多子／大淵健介／加藤 誠

Erythropoiesis-stimulating Agents May Delay the Progression of Chronic Renal Failure in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes

Takeshi OSONOI / Miyoko SAITO / Naoya KODA / Satoko DOUGUCHI / Kensuke OFUCHI / Makoto KATO

Naka Kinen Clinic

● 抄録

背景：赤血球造血刺激因子製剤（ESA）は腎性貧血治療薬であるが、ESA療法の早期介入は慢性腎臓病（CKD）の進行を遅らせる可能性がある。本研究では2型糖尿病合併保存期CKD患者を対象に、日常診療下におけるESA療法の効果を、貧血の指標であるヘモグロビン（Hb）の年次変化（Hb slope）および腎機能評価の指標である推算糸球体濾過量（eGFR）の年次変化（eGFR slope）について、後方視的に検討した。

方法：2008年1月～2019年12月までに当院を受診し、ESAを1年以上継続投与した2型糖尿病合併保存期CKD患者計116名を対象とした。主要評価項目のHb slopeおよびeGFR slopeは投与前最大2年、投与後最大3年間の各時点におけるそれぞれHbおよびeGFRの測定値をプロットして1次近似式を算出し、その直線の傾き slope を1年あたりの変化量とし、投与前後で比較検討した。また、平均eGFR slopeから算出した推定透析導入時期（eGFR = 0 mL/min/1.73 m²となる時点）をESA療法有無で検討した。さらに、各種パラメータに及ぼす影響は、ESA投与前1年間と投与後1年間の平均値で比較検討した。

結果：対象患者のESA投与期間（平均±標準偏差）は3.0±2.1年であり、投与直前のHbおよびeGFRはそれぞれ9.7±0.7 g/dLおよび26.4±9.4 mL/min/1.73 m²であった。ベースラインのHb slope（g/dL/year）およびeGFR slope（mL/min/1.73 m²/year）はそれぞれ-0.87±0.76および-6.2±5.8であり、ESA投与後ではそれぞれ0.14±0.57および-3.4±3.5と、どちらも有意な改善効果を示した。Hb slopeとeGFR slopeの投与前値および投与後の変化量はそれぞれ有意な正の相関が認められた。さらに、推定透析導入時期はESA治療しなかった場合（4.3年後）と比較し、ESA治療（7.8年後）により約3.6年の遅延が示された。また投与前後1年間の平均値の比較において、HbA1c、Body mass index、総コレステロールは有意な減少が認められたが、3年間の経年推移では、大きな変動はなかった。

結論：2型糖尿病合併保存期CKD患者において、ESAはHb slopeおよびeGFR slopeの改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。保存期CKD患者へのESAの長期投与は腎性貧血改善に関連した腎臓保護効果を発揮すると示唆された。

Key words：ESA, 腎機能障害, Hb slope, eGFR slope, 推定透析導入遅延, 2型糖尿病, CKD

緒 言

慢性腎臓病 (CKD) 患者の貧血は、生活の質を低下させ¹⁾、心血管イベントのリスク増加と関連する²⁾。また、貧血は透析または腎臓移植を必要とする末期腎疾患 (EASD) へ進行させる。これら心疾患、腎疾患および貧血に関しては、相互に影響し合い、悪循環を形成することから心腎貧血症候群 (Cardio-Renal-Anemia syndrome) が提唱されている³⁾。したがって、CKD で貧血を認めた場合は、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による早期治療が CKD 進行抑制や予後改善の可能性を示すと報告されている⁴⁾⁵⁾。

CKD に伴う貧血は、腎障害の結果として惹起される。そのため、保存期 CKD における貧血治療の基本は、内因性エリスロポエチン (EPO) 産生能の低下に対する治療と腎機能障害の改善あるいは進展阻止に対する治療が重要と考えられるが、後者は有効な治療薬がまだ確立されていない。一方、腎性貧血治療は、1980年代に EPO 補充療法として遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤が登場し、その後改良が加えられ、現在では長時間作用型を含め、数種類の ESA が使用可能となっている。

ESA による腎性貧血治療は腎保護や心血管合併症の予防につながる事が期待され、既に多くの臨床研究が実施されている。しかしながら、欧米で実施された TREAT 研究⁶⁾、CHOIR 研究⁷⁾、CREATE 研究⁸⁾ では、高ヘモグロビン (Hb) 群 (目標 Hb 値: 13 g/dL 以上) において、いずれも心血管イベントリスクは上昇もしくは不変であり、腎保護効果も認められなかった。一方、日本で実施された A21 研究⁵⁾ では、高 Hb 群 (目標 Hb 値: 11 ~ 13 g/dL) で有意な腎保護効果を認めている。このように相反する結果に関して、CHOIR 研究のサブ解析⁹⁾ により、合併症発生は単に Hb 濃度の上昇に起因するものではなく、高用量 ESA 自体に起因する可能性が示唆されている。

ESA は 25 年以上にわたって保存期 CKD 患者に処方されており、臨床成績は多くの前向きおよび後向き研究から得られている。しかしながら、ESA による Hb の変化と推算糸球体濾過量 (eGFR) の変化との関係性を検討した報告はない。本研究では 2 型糖尿病合併保存期 CKD 患者を対象に、日常診

療下における ESA 療法の効果を Hb の年次変化 (Hb slope) および eGFR の年次変化 (eGFR slope) について、後方視的に検討し、貧血改善効果と腎機能改善効果が関連しているかどうかについても調査した。

対象と方法

1. 対象および調査期間

2008 年 1 月 ~ 2019 年 12 月までに当クリニックを受診し、ESA を投与した 301 例から、ESA 投与 1 年以上継続投与した eGFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能障害を有している患者で、投与前 1 年以上にわたり eGFR の測定をしていた 2 型糖尿病患者について後ろ向きに解析した。対象患者数は 116 例であった。また、当院の 2 型糖尿病患者の Hb の背景データとして、2019 年 1 月 ~ 12 月までに受診した患者 4,016 例を解析した。

なお、本研究実施に先立って、研究実施計画書は那珂記念クリニック臨床研究審査委員会で科学的、倫理的に審査され、承認された。また、本研究は「ヘルシンキ宣言」(世界医師会) および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省) を遵守して実施した。

2. 調査項目

性別、年齢、Hb、eGFR、HbA1c、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、高比重リポ蛋白 (HDL) コレステロール、主な処方薬 [ESA、糖尿病治療薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 / アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)]。

3. 評価項目

主要評価項目の Hb slope および eGFR slope は対象患者ごとに投与前最大 2 年、投与後最大 3 年間の各時点におけるそれぞれ Hb および eGFR の測定値をプロットして 1 次近似式を算出し、その直線の傾き slope を 1 年あたりの変化量として表示し、投与前後で比較検討した。副次評価項目として、Hb slope および eGFR slope の男女別、GFR 区分別 (G3b: eGFR 30 - < 45 mL/min/1.73 m², G4: eGFR 15 - < 30 mL/min/1.73 m², G5: eGFR < 15 mL/min/1.73 m²) の層別解析、eGFR slope および Hb slope の投与前値および変化量における相関性、ESA 有無での平均 eGFR slope による推定透析導入

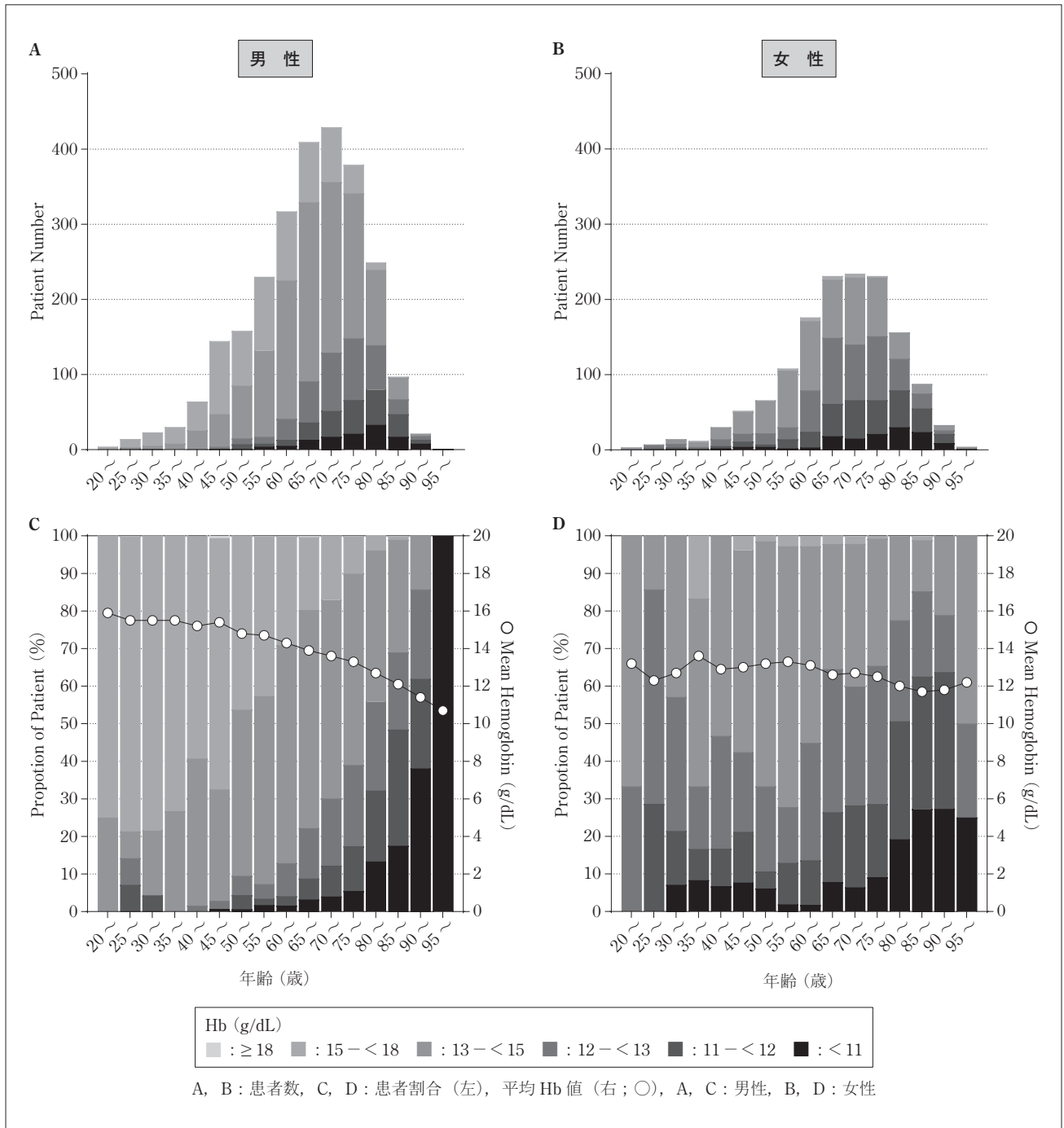


図1 当院における2型糖尿病患者(4,016例)のヘモグロビンの年齢別分布

時期(全体およびGFR区分別)の比較, ESA投与前後1年間の各パラメータ(HbA1c, BMI, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 総コレステロール, HDLコレステロール)の平均値の比較および投与後3年間の推移の検討を行った。また, 推定透析導入時期はeGFR = 0 mL/min/1.73 m²となる時点¹⁰⁾とした。

2019年のHbデータは1年間の平均値を男女別, 年齢別に患者数および患者比率を算出した。

4. 統計解析

数値は平均値±標準偏差(SD)で示した。有効性評価において, 投与前値に対する比較はpaired Student's t-testを, 2群間での比較はStudent's t-testを用い, それぞれ有意水準0.05未満を統計学的有意とした。また2因子間の関係の強度と方向はピアソンの相関係数rを算出して評価した。

表1 患者背景 (2型糖尿病合併保存期CKD患者)

項目	全症例	男性	女性	P値
例数 (比率, %)	116	81 (69.8)	35 (30.2)	—
年齢, 歳	72.6 ± 10.9	71.4 ± 11.4	75.3 ± 9.2	0.08
Hb, g/dL	9.7 ± 0.7	9.8 ± 0.7	9.5 ± 0.7	0.56
Ht, %	29.5 ± 2.1	29.6 ± 2.1	29.3 ± 2.1	0.52
HbA1c, %	6.6 ± 0.9	6.7 ± 0.9	6.6 ± 0.8	0.91
BMI, kg/m ²	23.4 ± 3.1	23.5 ± 2.9	23.2 ± 3.5	0.62
eGFR, mL/min/1.73 m ²	26.4 ± 9.4	27.9 ± 9.8	22.8 ± 7.3	<0.01
収縮期血圧, mmHg	136.8 ± 20.4	135.4 ± 20.3	140.0 ± 20.5	0.27
拡張期血圧, mmHg	68.8 ± 13.7	70.1 ± 14.4	65.8 ± 11.5	0.12
心拍数, beats/min	79.2 ± 13.9	77.8 ± 13.7	82.5 ± 13.9	0.09
総コレステロール, mg/dL	160.1 ± 31.0	155.7 ± 30.9	170.5 ± 28.9	0.02
HDL コレステロール, mg/dL	54.4 ± 15.3	53.0 ± 13.5	57.5 ± 18.7	0.14

数値は平均値 ± SD

男女の比較は Student's t-test を実施した。

結 果

1. 患者背景

2019年の2型糖尿病患者4,016例のHb分布図を図1に示した。男女とも65～80歳の患者数が多く、平均Hbは男性では加齢とともに低下したが、女性では年齢依存的な変化はほとんどなかった。Hb 11 g/dL以下の患者数は男女とも80～85歳が一番多く、患者比率は男性では80歳から急激に増加したが、女性では30～55歳で小さなピークがあり、65歳から加齢とともに緩やかな増加がみられた。

2型糖尿病を合併した保存期CKD (eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満)患者116例において、患者背景を男女別も含め、表1に示した。対象患者全体において、平均年齢は72.6歳、Hbは9.7 g/dL、HbA1cは6.6%、BMIは23.4 kg/m²、eGFRは26.4 mL/min/1.73 m²であり、比較的高齢で血糖および体重の比較的管理された2型糖尿病患者であった。また、対象患者の男女比較では、eGFRは女性の方が有意に低値で、総コレステロールは女性の方が有意に高値を示したが、それ以外のパラメータに有意差はなかった。

投与開始時のESA (処方率)はエポエチンベータペゴル (77.6%)およびエポエチンベータ (22.4%)の2種類のみ処方されていた。その後、ダルベポエチンアルファへの切り替え処方も一部 (7例)にみられた。また、処方されたESAの投与期間

(平均 ± 標準偏差)は3.0 ± 2.1年であった。ESA投与前のフェリチンは119.8 ± 158.0 ng/mL (57例)であり、鉄剤を30例に投与していた。ESA投与直前の糖尿病治療薬の内訳は、 α -グルコシダーゼ阻害薬:71.6%、インスリン:41.4%、DPP-4阻害薬:36.2%、ビッグアナイド薬:18.1%、GLP-1受容体作動薬:17.2%、チアゾリジン薬:3.4%、スルホニル尿素薬:2.6%、グリニド薬:1.7%、処方なし:6.9%であった。なお、SGLT2阻害薬の処方はなかった。ACE阻害薬/ARBの内訳は、ACE阻害薬の処方はなく、ARBが87.1%であった。

2. ESA投与前後1年間での各パラメータの変化および投与後3年間の推移

ESA投与前後1年間での各パラメータの変化を表2に、各パラメータの投与後3年間の推移を図2に示した。HbA1c、BMIおよび総コレステロールはいずれも有意な減少を示したが、その変化量はわずかであった。収縮期および拡張期血圧、およびHDLコレステロールはいずれも有意な変化を示さなかった。これらパラメータのESA投与後3年間の推移は、いずれも大きな変動を示さなかった (図2A～D)。

3. ESA投与前後でのHbおよびeGFRの推移ならびにHb slopeおよびeGFR slopeの変化

2型糖尿病合併保存期CKD患者において、ESA投与前後での平均Hbの推移およびHb slopeの変化をそれぞれ図3Aおよび図3Bに示した。全症例および男女別のいずれもESA投与前は経時的にHb

表2 ESA投与前後での各パラメータの変化

パラメータ	例数	全患者		
		投与前1年間	投与後1年間	P値
HbA1c, %	116	6.8 ± 0.9	6.6 ± 0.8	< 0.01
BMI, kg/m ²	112	23.5 ± 2.4	23.3 ± 2.9	0.01
収縮期血圧, mmHg	116	139.9 ± 15.6	138.4 ± 15.8	0.17
拡張期血圧, mmHg	116	71.9 ± 10.6	71.3 ± 10.6	0.35
総コレステロール, mg/dL	116	166.8 ± 29.6	160.8 ± 25.9	< 0.01
HDLコレステロール, mg/dL	116	55.1 ± 14.9	56.0 ± 16.2	0.15

数値は平均値 ± SD

投与前後の比較は paired Student's t-test を実施した。

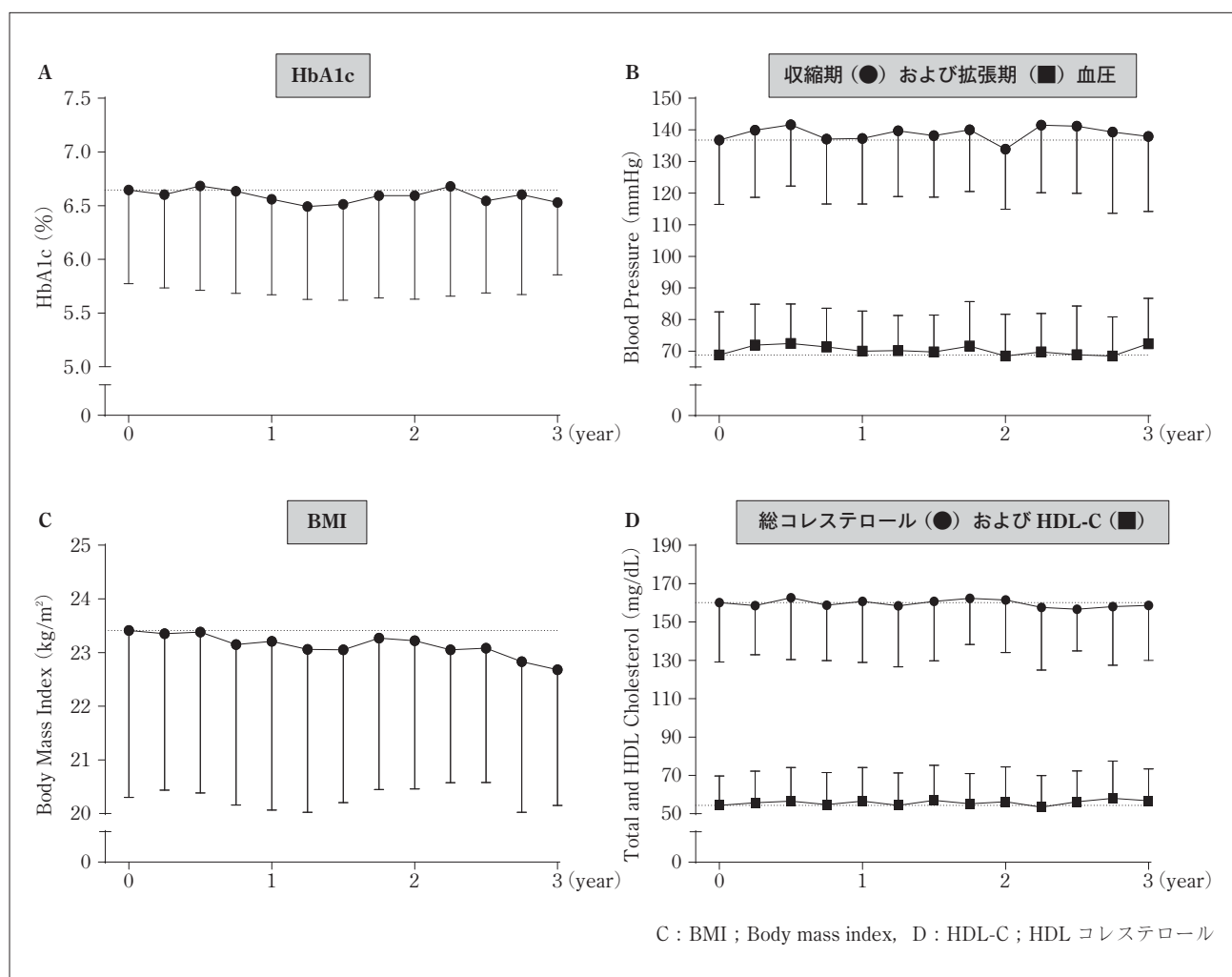


図2 HbA1c (A), 収縮期および拡張期血圧 (B), BMI (C), 総コレステロールおよび HDL コレステロール (D) の ESA 投与後 3 年間の推移

が低下推移を示し, ESA 投与後は経時的な Hb の増加傾向がみられた。また, 男性に比較し, 女性の方が ESA 投与前の平均 Hb レベルは低値を示した (図 3A)。Hb slope (mg/dL/年) において, 全症例のベースラインでは -0.87 ± 0.76 であったが, ESA

投与後では 0.14 ± 0.57 と有意 ($P < 0.01$) な改善を示し, この作用は男女別でも同様の結果であった (図 3B)。

次に, ESA 投与前後での平均 eGFR の推移および eGFR slope の変化をそれぞれ図 3C および図 3D

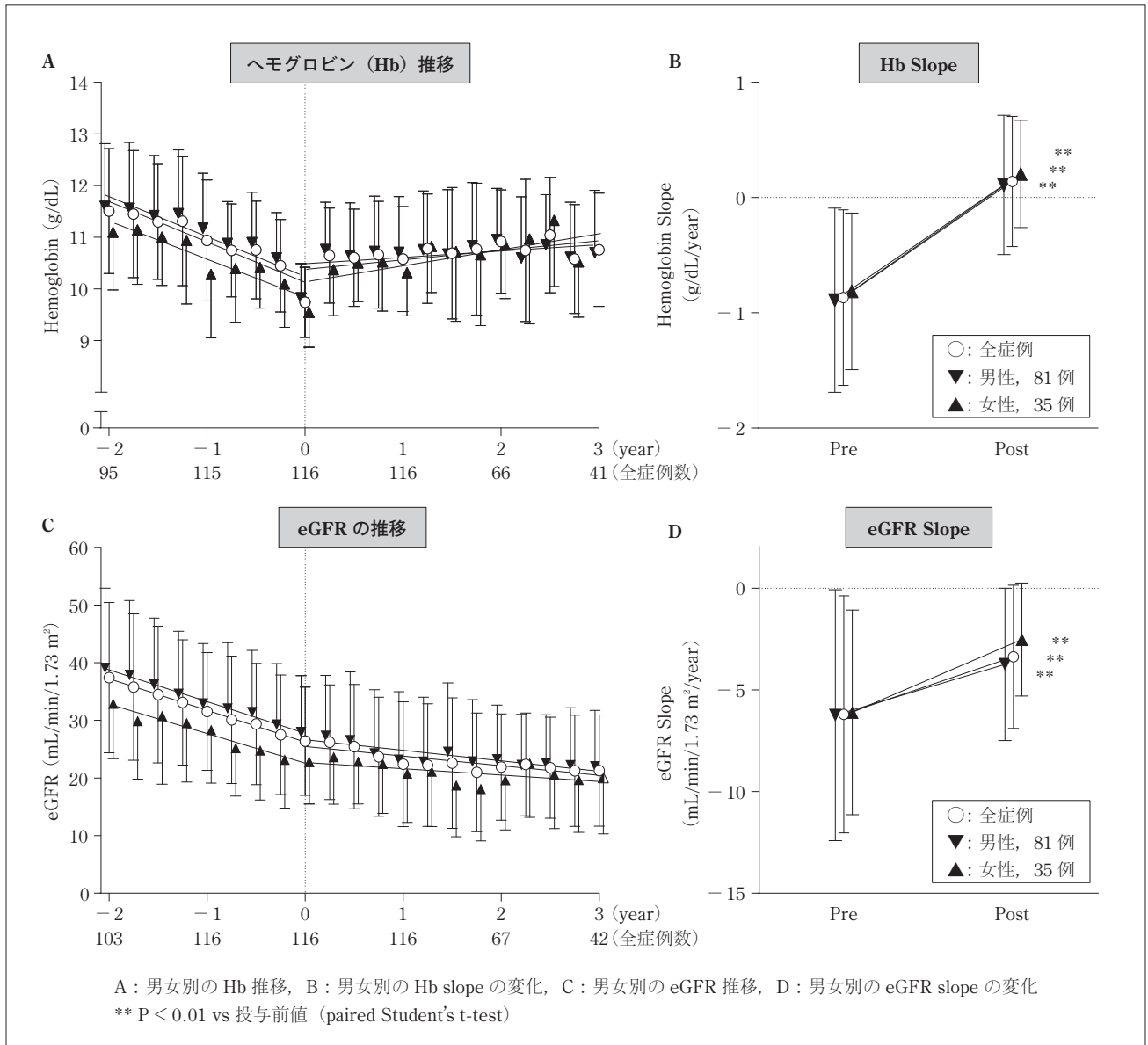


図3 ESA投与前後でのHbおよびeGFRの推移ならびにHb slopeおよびeGFR slopeの変化

に示した。全症例および男女別のいずれも ESA 投与前は経時的に eGFR が低下推移を示し、ESA 投与後はその eGFR 低下推移が緩徐となるパターンを示した。また、男性に比較し、女性の方が平均 eGFR レベルは ESA 投与前後のいずれも低値を示した (図 3C)。eGFR slope (mL/min/1.73 m²/年) において、全症例のベースラインでは -6.2 ± 5.8 であったが、ESA 投与後では -3.4 ± 3.5 と有意 (P < 0.01) な改善を示し、この作用は男女別でもほぼ同様の結果であった (図 3D)。

4. ESA 投与前後での GFR 区分別 Hb および eGFR の推移ならびに Hb slope および eGFR slope の変化

2 型糖尿病合併保存期 CKD 患者において、CKD 重症度分類を基に GFR 区分で層別し、ESA 投与前後での平均 Hb の推移を図 4A に、Hb slope の変化を図 4B に示した。GFR 区分別において、G3b、G4 および G5 のいずれも ESA 投与前では経時的な Hb の低下推移を示し、ESA 投与後では経時的な Hb の増加傾向がみられたが、Hb 値は G3b ~ G5 間でほとんど差がみられなかった (図 4A)。Hb slope (mg/dL/年) において、ESA 投与前では G5 < G4 < G3b の順に低値を示したが、投与後ではい

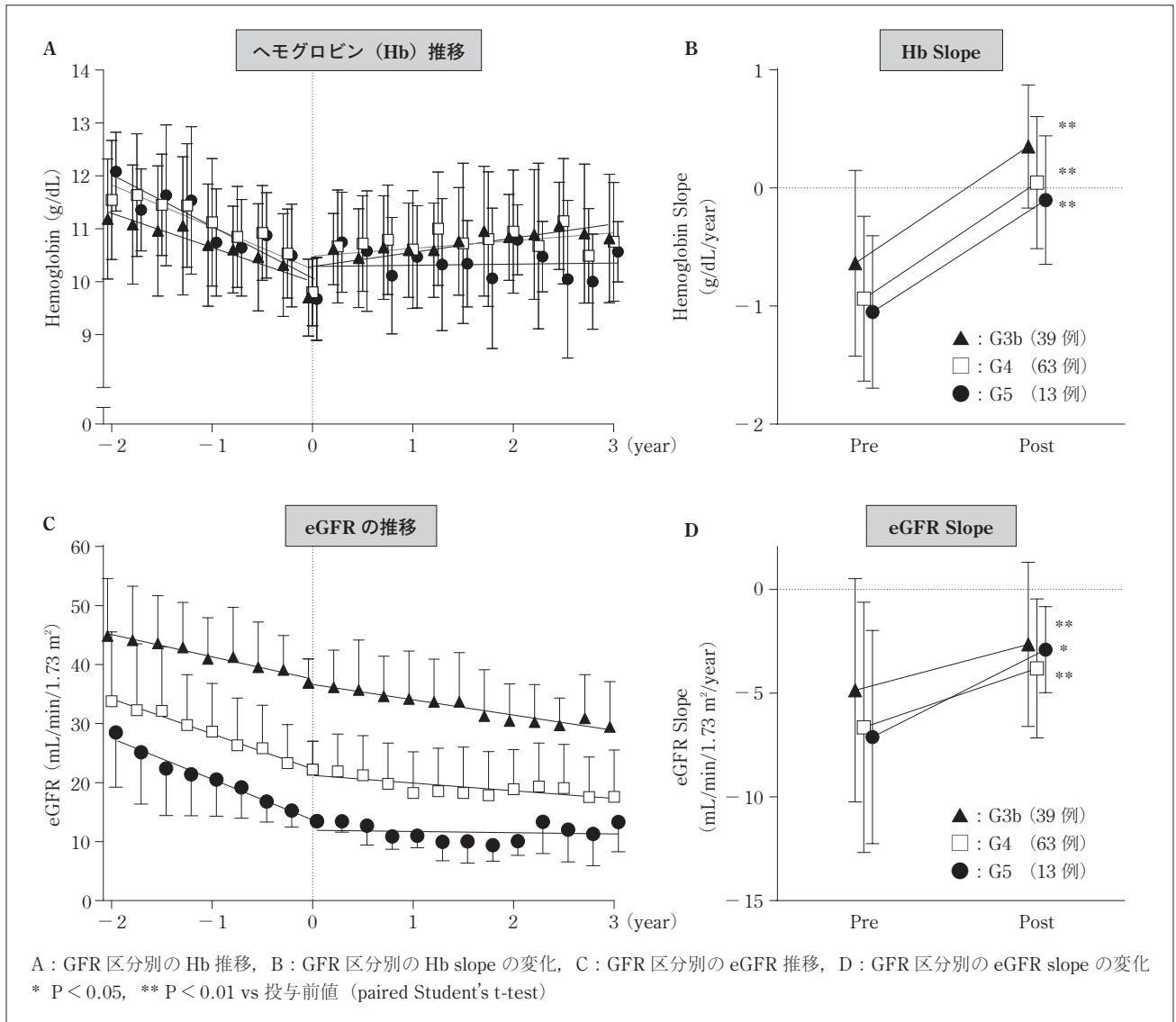


図4 ESA投与前および投与後3年のeGFR推移

ずれも有意 (各 $P < 0.01$) な改善を示し、この改善効果 (投与前後での Hb slope の差) は GFR 区分にかかわらず同程度であった (図 4B)。

次に GFR 区分別の平均 eGFR の推移および eGFR slope の変化をそれぞれ図 4C および図 4D に示した。G3b, G4 および G5 のいずれも ESA 投与前では経時的な eGFR の低下推移を示し、ESA 投与後では eGFR 低下推移が緩徐となるパターンを示した (図 4C)。eGFR slope (mL/min/1.73 m²/年) において、ESA 投与前では G5 < G4 < G3b の順に低値を示したが、投与後ではいずれも有意 (G3b, G4 : $P < 0.01$, G5 : $P < 0.05$) な改善を示し、この改善効果 (投与前後での eGFR slope の差) は腎機能障害が進展しているほど大きかった

(G5 > G4 ≥ G3b) (図 4B)。

本研究では ESA 投与前に鉄剤が 30 例に投与されていたが、ESA 投与による Hb slope および eGFR slope の効力に鉄剤投与の有無で有意な差はみられず、ESA 投与による Hb slope (鉄剤投与 30 例、投与前 : -0.78 ± 0.28 , 投与後 : 0.28 ± 0.46 mg/dL/年, $P < 0.01$, 鉄剤非投与 86 例、投与前 : -0.90 ± 0.74 , 投与後 : 0.09 ± 0.59 mg/dL/年, $P < 0.01$) および eGFR slope (鉄剤投与 30 例、投与前 : -6.4 ± 7.1 , 投与後 : -2.9 ± 3.5 mL/min/1.73 m²/年, $P < 0.05$, 鉄剤非投与 86 例、投与前 : -6.1 ± 5.3 , 投与後 : -3.5 ± 3.5 mL/min/1.73 m²/年, $P < 0.01$) の改善にも影響を及ぼさなかった。また、ABR は 87.1% の患者に処方されていた

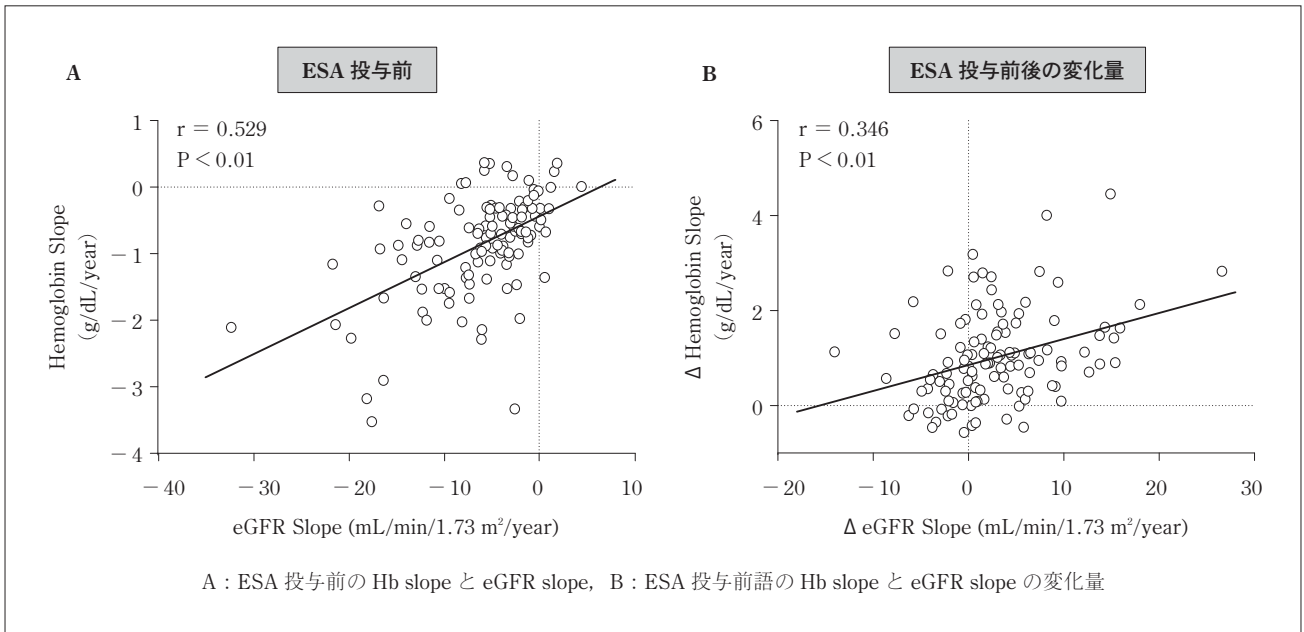


図5 Hb slope と eGFR slope との相関性

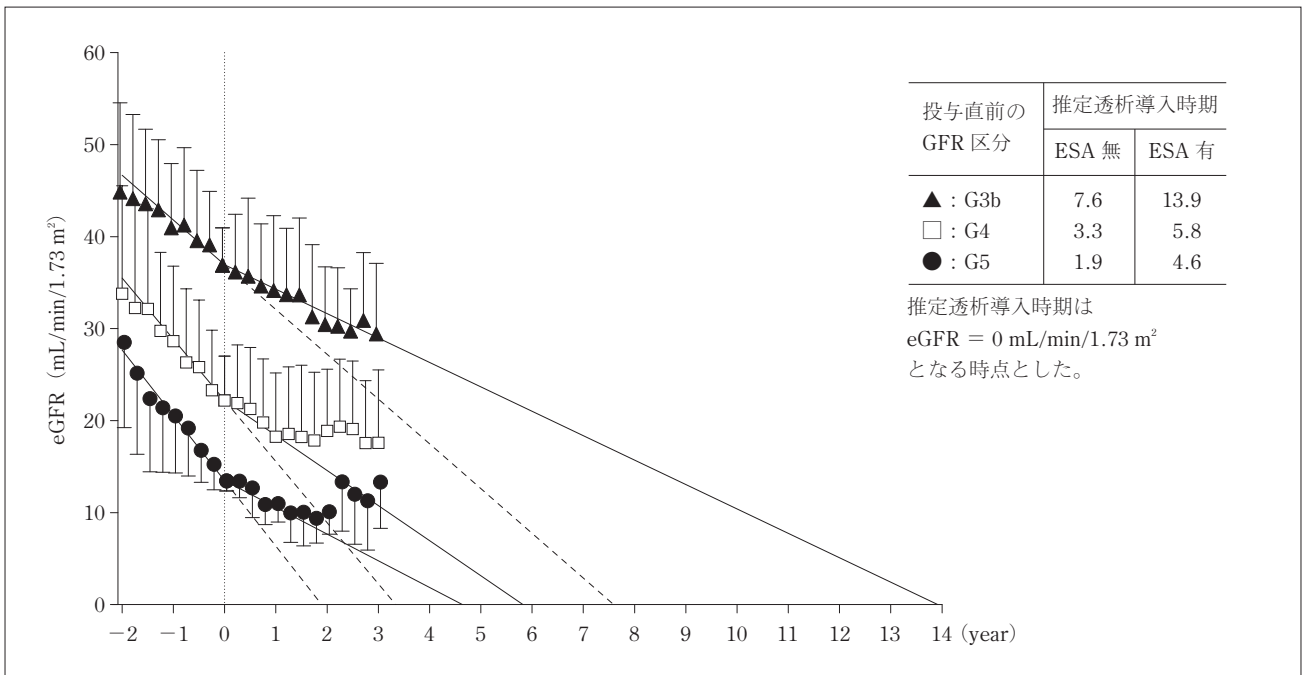


図6 GFR 区分別の ESA 投与有無での平均 eGFR slope による推定透析導入時期

が、ABR 存在下でも ESA は eGFR slope の有意な改善効果を示した (101 例, 投与前: -6.7 ± 6.0 , 投与後: $-3.7 \pm 3.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$, $P < 0.01$)。なお、ABR 処方なしの患者は 15 例と例数が少ないため、ESA の eGFR slope 改善効果は明確にならなかった。さらに、GLP-1 受容体作動薬処方患者も 20 例であり、ESA の eGFR slope に及ぼす影響は明確にならなかった。

5. Hb slope と eGFR slope との相関性ならびに ESA 投与有無での平均 eGFR slope による推定透析導入時期

2 型糖尿病合併保存期 CKD 患者において、Hb slope と eGFR slope との相関性について、ESA 投与前および ESA 投与前後の変化量を検討し、それぞれ図 5A および図 5B に示した。ESA 投与前の各個人の eGFR slope と Hb slope をプロットした結

果、有意な正の相関が認められた(図5A)。さらに、ESA投与前後のeGFR slopeの差(Δ eGFR slope)とHb slopeの差(Δ Hb slope)においても、有意な正の相関が認められた(図5B)。

2型糖尿病合併保存期CKD患者において、GFR区分別のESA投与前後の平均eGFR slopeより予測したeGFR推移を図6に示した。推定透析導入時期をeGFR=0 mL/min/1.73 m²となる時点として算出した結果、全症例、G3b、G4およびG5におけるESA投与なしの場合はそれぞれ4.3年、7.6年、3.3年および1.9年となり、ESA投与ありの場合はそれぞれ7.8年、13.9年、5.8年および4.6年となった。いずれのGFR区分でも推定透析導入時期が大きく延長する予測結果が得られた(図6)。

考 察

本研究において、2型糖尿病合併保存期CKD患者へのESA治療はeGFR slopeの有意な改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。これらのESAの腎保護効果はHb増加と関連していた。以上の結果から、2型糖尿病患者へのESAの長期投与は、腎性貧血改善を伴った腎臓保護効果を発揮すると示唆された。

ESAは日本では1994年から保存期CKD患者の腎性貧血治療に使用されている。腎性貧血の原因は腎障害による内因性エリスロポエチン(EPO)産生能の低下であり、Hb低下に対応するEPO産生誘導が障害されていると考えられている¹¹⁾。したがって、腎機能低下に伴い、Hbは低下し、一方、貧血が起こると、腎臓への酸素供給が低下するため、腎機能障害が進展すると考えられている。今回、我々はESA投与前のeGFR slopeとHb slopeが良好な正の相関を示すことを見出した。CKDステージが増悪するにしたがって、Hb低下に反応したEPO濃度上昇が抑制されることから¹²⁾、本研究ではG3b~G5の進行性CKD患者のため、Hb低下速度(Hb slope)はeGFR低下速度(eGFR slope)に依存すると示唆された。

一方で、貧血は独立したCKDの進行要因であり、ESAにより貧血を早期に改善することにより、CKDの進行を抑制するとの報告がある⁴⁾⁵⁾。本研究において、ESAによるHb slopeの増加はeGFR slopeの改善と有意な正の相関を示した。このこと

は、ESA治療が貧血改善を介したCKD進展抑制に期待される。また、中等度のCKDを伴う非貧血患者における低用量ESA治療の早期開始では、eGFRの年次変化に有意な影響を及ぼさないことから¹³⁾、ESAの直接的なeGFR低下改善効果については、寄与が小さいと考えられた。

腎性貧血患者の中には、ESAを増量投与しても目標Hb値に到達しないESA低反応性を示す患者の存在が報告されている¹⁴⁾。本研究では、ESA投与観察期間中にHb値11 mg/dL以上とならなかった患者は15.5%であったが、Hb slopeの有意な増加は認められた。ESA低反応性の定義は明確でないため、今回、ESA低反応性患者の割合を示すことはできなかった。ESA resistance index (ERI)も1つの指標であり、本研究ではエポエチンベータペゴルおよびエポエチンベータを使用したため、ESA別のERIを算出し、ERIとHb slopeおよびeGFR slopeとの関係性を検討することは、今後の課題である。また鉄欠乏はESA低反応性の原因の1つであり、鉄剤は貧血治療の1つである。そこで、鉄剤の影響を検討したが、鉄剤投与の有無で、ESAのHb slope増加効果に差はみられなかった。また今回、鉄代謝の詳細は検討していないので、このことも今後の課題である。

CKD患者へのRAS阻害薬の腎保護作用は多くの臨床試験で示されている。今回観察された保存期CKD患者のESAの腎保護効果は、ARBが処方された条件下でも確認された。ESAの腎保護効果は、Hb増加を介していると示唆されるので、ARBと相加的に作用する可能性も考えられた。さらに、糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬およびGLP-1受容体作動薬は大規模臨床試験¹⁵⁾¹⁶⁾や我々の日常診療下での研究¹⁰⁾¹⁷⁾でも腎保護効果を報告している。しかしながら、本研究ではこれら薬剤の処方例数は少なく、検出力が足りないため、ESA追加による影響は明確にできなかった。

保存期CKDの腎転帰の1つである透析導入までの期間は、腎保護効果の重要な評価項目であるが、長い観察期間と大きなサンプルサイズが必要である。そのため、透析導入までの期間を反映する代替エンドポイントとして、血清クレアチニンやeGFRを用いた推定透析導入時期を外挿することが報告されている¹⁰⁾¹⁸⁾。本研究ではESA投与前後の平均

eGFR slope を用いて、ESA による推定透析導入時期の遅延を見出した。CKD ステージの早い段階での ESA 投与は、推定透析導入時期をより遅延させることが示され、早期の ESA による貧血治療が有用であると示唆された。

本研究において、ESA は HbA1c, BMI, 血圧および脂質に対して大きな影響を及ぼさなかった。HbA1c, BMI および総コレステロールは投与後わずかに低下したが、ESA 投与前も低下推移を示しており、糖尿病治療薬等の影響と考えられた。これらパラメータの抑制は腎機能改善に影響を及ぼす可能性が示唆されているが、大きな変化はみられず、ESA の eGFR slope 改善機序には関連していないと示唆された。

本研究で示した 2019 年の 2 型糖尿病患者の男女別・年齢別 Hb の分布において、Hb 11 g/dL 以下の患者比率は 2017 年「国民健康・栄養調査」の貧血者割合¹⁰⁾ と類似の分布を示した。男性は加齢に伴う腎機能低下による腎性貧血が主な原因と考えられるが、女性では月経（生理）や出産などによる出血が大きな要因である。本研究の ESA を投与した保存期 CKD 患者の約 7 割は男性であり、女性患者は男性と比較し、ESA 投与前の Hb 低値という特徴があった。これらのことは貧血の診断基準値が年齢と性差を基に設定していること¹¹⁾ と整合した。

ま と め

2 型糖尿病合併保存期 CKD 患者において、ESA の長期投与は血糖・体重管理に影響を示さずに、Hb の増加を伴った eGFR slope の改善効果を有し、推定透析導入時期の遅延を示した。2020 年に保存期 CKD 患者の貧血治療に HIF-PH 阻害薬が登場し、日本では現在 4 剤が使用可能である。HIF-PH 阻害薬はこれまでの ESA とは違い、全く新しい機序を有し、主に 1 日 1 回の経口投与が可能である。そのため、注射が障壁となり ESA 治療のできなかった保存期 CKD 患者には福音となる可能性がある。しかしながら、HIF-PH 阻害薬の使用経験は浅いため、本研究で示した ESA の長期投与での成績は、腎性貧血患者にとって ESA 治療の有用性を示す重要な情報と考えられた。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、データ抽出に協力いただいた稲葉信照氏、伊藤正樹氏、川又賢司氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Finkelstein FO, Story K, Firaneck C, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; **4**: 33-38.
- 2) Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin.* 2008; **4**: 401-410.
- 3) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18** (Suppl 8) : viii7-12
- 4) 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.* 1997; **77**: 176-185.
- 5) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, 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.* 2012; **16**: 529-540.
- 6) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al.; TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; **361**: 2019-2032.
- 7) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; **355**: 2085-2098.
- 8) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; **355**: 2071-2084.
- 9) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008; **74**: 791-798.
- 10) Osonoi T, Saito M, Osonoi Y, et al. Liraglutide Improves Estimated Glomerular Filtration Rate Slopes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A 7-year Retrospective Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2020; **22**: 828-834.

- 11) 2015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。透析会誌。2016; **49**: 89-158.
 - 12) Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**: 2900-2908.
 - 13) Fliser D, Dellanna F, Koch M, Wigganhauser A; PRIMAVERA study group. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; **32**: 279-287.
 - 14) Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; **17** (Suppl.11) : 39-43.
 - 15) Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; **380**: 2295-2306.
 - 16) Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; **377**: 839-848.
 - 17) 遅野井健, 斎藤三代子, 道口佐多子, 他. 腎機能障害合併2型糖尿病患者における日常診療下でのSGLT2阻害薬の腎機能改善効果. *診療と新薬* 2020; **57**: 109-117.
 - 18) Maeda K, Hamada C, Hayashi T, et al. Long-term effects of the oral adsorbent, AST-120, in patients with chronic renal failure. *J Int Med Res*. 2009; **37**: 205-213.
 - 19) 「平成29年(2017)国民健康・栄養調査」厚生労働省 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/h29-houkoku.html
-