

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease



慢性腎臓病における貧血のためのKDIGO診療ガイドライン
【推奨条文サマリーの公式和訳】

＜エグゼクティブサマリー和訳版目次＞
慢性腎臓病における貧血のための KDIGO 診療ガイドライン

ガイドライン推奨の強度のための用語と記述法

告知

略語

要約

1 章：CKD における貧血の診断と評価

貧血の検査

貧血検査の頻度

貧血の診断

2 章：CKD における貧血治療での鉄剤の投与

鉄剤による治療

鉄状態の評価

鉄剤投与時の注意事項

感染症がある場合の鉄剤

3 章：CKD における貧血治療での ESA およびその他の薬剤の使用

ESA の開始

ESA 維持療法

ESA 投与量の決定

ESA 投与

投与の頻度

ESA のタイプ

モニター頻度

初期治療における ESA 低反応性

ESA 低反応性の持続

ESA 反応性が低下している場合の対処法

補助療法

真性赤芽球癆の診断

4 章：CKD の貧血治療における赤血球輸血

慢性腎臓病における赤血球輸血の使用

貧血の緊急治療

ガイドライン推奨強度のための用語と記述法

それぞれの推奨項目には、推奨強度がレベル1、レベル2、あるいはグレードなしと示されており、その推奨強度決定の根拠になるエビデンスの質は A,B,C,D で示されている。

等級 Grade*	意味		
	患者にとって	医師にとって	ポリシー
レベル1 “----を推奨する”	あなたがおかれた状況下では、ほぼすべての人がこのレベルで推奨される診療計画を希望し、希望しない人はほんのわずかであろう。	ほぼすべての患者はこのレベルで推奨される診療計画を受け入れるべきであろう。	このレベルの推奨は医療政策の立案や機能評価をする上での候補となりうる。
レベル2 “----が望ましい”	あなたがおかれた状況下では多数の人がこのレベルの推奨される診療計画を希望するが、希望しない人も少なくはないだろう。	患者によっては、このレベルの推奨に基づく診療計画とは異なる選択肢も、妥当なことがある。その診療計画に対し、それぞれの患者がその価値観や好みに応じて、決定を下すには医師の助けが必要となる。	このレベルの推奨はそれによって政策を決める場合には、決定するまでにさらに討論が必要であり、利害関係者がその決定に関与する必要があるだろう。

*“グレードなし”という新たなカテゴリーを用いた。主として、一般常識に基づくガイダンスや、エビデンスを適応するのが適当ではないトピックなどに使用された。最も一般的な例としては、測定間隔、カウンセリング、専門医への紹介に関する推奨などがある。グレードをつけていない推奨は、通常、単純な宣言文として書かれるが、レベル1や2よりも強い推奨と解されることを意図はしていない。

等級	エビデンスの質	意味
A	高い	真の効果が推測する効果に近いと確信できる
B	中等度	真の効果が推測する効果に近いと考えるが、結果的に異なる可能性が残る
C	低い	真の効果は推測する効果と結果的に異なる可能性がある
D	最も低い	推測する効果は大変不明確で、しばしば真の効果とかけ離れることがある

告知

Kidney International Supplements (2012) 2

セクション I: 診療ガイドラインの使用について

本診療ガイドラインの条文は 2010 年 10 月の時点で行われた文献検索に 2012 年 3 月までの新たなエビデンスを追加したものに基いている。本ガイドラインは情報提供により診療方針の決定を補助する目的で作られた。ガイドラインは標準治療を定義したのではなく、そのように解釈されるべきものでもなく、診療の唯一のコースを示しているものでもない。医師が、個々の患者のおかれた状況、入手可能な資源、それぞれの施設または診療形態に伴う制約を考慮に入ると、診療におけるバリエーションは必然的かつ適切に起こるものである。本推奨の適応にあたって、医療従事者は、それぞれの患者固有の病態に即して、この推奨の適応を適切に評価する責任がある。本ガイドラインに含まれている研究に関する推奨は一般的なものであり、特別なプロトコールを意味しているものではない。

セクション II: 開示

Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)は作業部会のメンバーが外部関係または個人的、専門的あるいは職業上の利害関係の結果生じる、実際または予想される利益相反を避けることに最大限の努力を払うものとする。すべての作業部会のメンバーは可能性として、または実際に生じる利益相反のすべての開示と証言を行う書類への署名と提出を求められている。この書類は毎年更新され、情報は状況に応じて適宜調整されている。これらのすべての情報は本文末尾の「作業部会メンバーの履歴および開示」に記されており、すべての情報は KDIGO 事務局が保管している。

Copyright & 2012 by KDIGO. All rights reserved.

個人使用のための単回のコピーは各国内法の許す範囲で認められている。教育機関において非営利の教育目的で複製を必要とする場合は特別価格で提供される。どの部分であれ、写真複写、録音、情報ストレージ、検索システムを含む、複製、変更、または電氣的・機械的な送信には書面による KDIGO の許可が必要である。複製や翻訳に関する許可をとる上での詳細および詳しい KDIGO の許諾ポリシーに関しては KDIGO Managing Director である Danielle Green danielle.green@kdigo.org に連絡すること。

ここに書かれている手法、製品、説明あるいは考え方の使用あるいは作業・行動により、製造者責任としてあるいは過失などにより、人あるいは財産に、なんらかの損失、障害/傷害が生じた場合でも、KDIGO, Kidney International Supplement, National Kidney Foundation (KDIGO 管理エージェント)、著者、協力者、編集者は、法のおよぶすべての面において、いかなる損害に対しても責任を負わない。

訳者註：翻訳および監修は日本腎臓学会 KDIGO ガイドライン翻訳ワーキング委員会が KDIGO の基に行った。推奨の表現については CKD-MBD ガイドラインの翻訳時に確定した方法に準じた。疾患名に関しては英文名を並記した。和訳の表現が不正確、もしくはニュアンスが原文と異なる場合はあり得るので、いかなる場合にも原文の表現が優先される。推奨された治療法および検査法がその時点において日本国内では保険適用が認められていない場合があり得るのでその適応には注意を要する。

略語（推奨項目に含まれるもの）

CKD Chronic kidney disease 慢性腎臓病

EPO Erythropoietin エリスロポエチン

ESA Erythropoiesis-stimulating agent 赤血球造血刺激因子製剤

GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation

Hb Hemoglobin ヘモグロビン

HD Hemodialysis 血液透析

HF Hemofiltration 血液濾過

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ND Non-dialysis 非透析

PD Peritoneal dialysis 腹膜透析

PRCA Pure red cell aplasia 真性赤芽球癆

RBC Red blood cell 赤血球

rHuEPO Recombinant human erythropoietin ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン製剤

TSAT Transferrin saturation トランスフェリン飽和度

要約

2012CKDにおける貧血のためのKDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcome)臨床ガイドラインは全ステージのCKD患者(非透析、透析、腎移植レシピエント、小児)の診断、評価、管理、治療におけるガイダンスを提供することを目的としている。ガイドラインの作成は系統的なエビデンスのレビューと評価に基づいて行われた。本ガイドラインは、CKDにおける貧血の診断と評価、種々の貧血治療薬(鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤、およびその他)と治療手段としての輸血に関する章から構成されている。治療方法は各々の章に示されており、ガイドラインの推奨項目は関連のある臨床試験の系統的なレビューに基づいてる。エビデンスの質の評価と推奨項目の強度はGRADE法に準拠している。議論のある分野やエビデンスの限界については考察した上で将来の研究も提案している。

キーワード：CKDにおける貧血；輸血；臨床ガイドライン；赤血球造血刺激因子製剤；KDIGO；エビデンスに基づく推奨；系統的レビュー

この文献を引用する場合は以下のフォーマットを使用する：Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.

1 章：CKD における貧血の診断と評価

貧血の検査

貧血検査の頻度

1.1.1: 貧血のない CKD 患者（成人では推奨 1.2.1 に、小児では推奨 1.2.2 に基づいて診断）では臨床的に必要な時、および次の頻度で Hb 濃度を測定（グレードなし）：

- ・ CKD 3 の患者では少なくとも年に 1 回
- ・ CKD 4-5ND(非透析)患者では少なくとも年に 2 回
- ・ CKD 5HD(血液透析)患者または CKD 5PD(腹膜透析)患者では少なくとも 3 ヶ月に 1 回

1.1.2: ESA によって治療していない貧血のある CKD 患者では臨床的に必要な時、および次の頻度で Hb 濃度を測定（グレードなし）：

- ・ CKD 3-5ND 患者と CKD 5PD 患者では少なくとも 3 ヶ月に 1 回
- ・ CKD 5HD 患者では少なくとも月に 1 回

【ESA で治療している患者の Hb 濃度の測定に関しては推奨 3.12.1-3.12.3 を参照】

貧血の診断

1.2.1: 15 歳以上の CKD 患者では Hb 濃度が男性で <13.0 g/dL (<130 g/l)、女性で <12.0 g/dl (<120 g/l) の場合貧血と診断する（グレードなし）

1.2.2: 小児では年齢が 0.5~5 歳の場合は <11.0 g/dl (<110 g/l)、5~12 歳の場合は <11.5 g/dl (115 g/l)、12~15 歳の場合は <12.0 g/dl (120 g/l) で貧血と診断する。（グレードなし）

貧血の原因診断

1.3: 貧血を有する CKD 患者では（その年齢と CKD ステージに関わらず）、最初の貧血の原因診断に以下の項目を含める（グレードなし）：

- ・ 血算(CBC)；これは Hb 濃度、赤血球指数、白血球数と分画、血小板数を含むべきである。
- ・ 網状赤血球絶対数
- ・ 血清フェリチン濃度
- ・ 血清トランスフェリン飽和度(TSAT)
- ・ 血清ビタミン B₁₂ および葉酸濃度

2 章：CKD における貧血治療での鉄剤の投与

鉄剤による治療

2.1.1: 鉄剤を処方する場合、個々の患者での鉄剤投与による輸血、ESA 療法、貧血の症状を回避または最小限に留められるといった利益と鉄剤に伴うリスク（例えば、アナフィラキシー、他の急性反応、知られていない長期投与のリスク）とを秤に掛けてその是非を判断する。（グレードなし）

2.1.2: 鉄剤も ESA も使用していない貧血を有する成人 CKD 患者には、以下の条件で静注鉄剤（または CKD ND 患者では 1-3 ヶ月間の経口鉄剤での代用）を試みることが望ましい(2C)：

- ・ ESA を使用しないで Hb 濃度を増加したい場合*、かつ
- ・ TSAT が $\leq 30\%$ および ferritin が ≤ 500 ng/ml (500 g/l)の場合

*輸血の回避、貧血に関連する症状の改善など患者の症状と全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症の存在を除外した後判断されるべきである。

2.1.3: 鉄剤の補充なく ESA 治療を受けている成人 CKD 患者については、以下の場合において、静注鉄剤（または CKD ND 患者では 1-3 ヶ月間の経口鉄剤での代用）を試みるのが望ましい(2C)：

- ・ Hb 濃度の増加**または ESA の減量が求められるとき***、かつ
- ・ TSAT が $\leq 30\%$ および フェリチンが ≤ 500 ng/ml (500 g/l)の場合

2.1.4: CKD ND 患者が鉄補充を必要とする場合、鉄欠乏の重症度、経静脈アクセスの利用状況、以前の経口鉄剤の反応、以前の経口または静注鉄剤の副作用、患者のコンプライアンス、そしてコストに基づいて補充ルートを決する。(グレードなし)

2.1.5: さらに継続して CKD 患者において鉄補充を行う場合、先般の鉄剤による反応、持続性失血の存在、鉄状態(TSAT とフェリチン)、Hb 濃度、ESA 治療を受けている患者ではその反応性と投与量、それぞれのパラメータの動き、そして患者の臨床状態に基づいて決定する。(グレードなし)

2.1.6: 鉄剤および ESA による治療を受けていない全ての小児 CKD 患者に対して、TSAT が $\leq 20\%$ かつフェリチンが ≤ 100 ng/ml (100 g/l)の場合、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）の投与を推奨する。(1D)

2.1.7: ESA による治療を受けているが鉄剤を投与されていない全ての小児 CKD 患者に対して、経口鉄剤（または CKD 5HD 患者の場合は静注鉄剤）を TSAT $> 20\%$ かつフェリチン > 100 ng/ml (100 g/l)を維持するように投与することを推奨する。(1D)

**推奨 3.4.2 および 3.4.3 と同意味

***患者の症状と輸血の回避や貧血に関連する症状の改善など全体的な臨床的ゴールに基づき、かつ急性感染症や ESA 低反応性の他の原因を除外した後判断されるべきである。

鉄状態の評価

2.2.1: ESA 療法中は最低 3 ヶ月に 1 回は、鉄剤を開始もしくは維持することを含めて、鉄状態(TSAT とフェリチン)の評価が必要である。(グレードなし)

2.2.2: ESA を開始または増量するとき、失血時、鉄剤の反応をモニターしているとき、その他鉄貯蔵量が減少していると疑われるときにはさらに高頻度に鉄状態の評価をする。(グレードなし)

鉄剤投与時の注意事項

2.3: デキストラン鉄を初めて静注する時 (1B) 、または非デキストラン鉄を初めて静注するとき (2C) 、静注後 60 分間は患者の状態を監視し、救命措置が行える施設 (薬剤を含む) と重篤な副作用を評価および治療できる人員が備わっていることが望ましい。

感染症がある場合の鉄剤

2.4: 活動性の感染症がある場合、鉄剤の静注は避けるべきである。(グレードなし)

3章: CKD における貧血治療での ESA およびその他の薬剤の使用 ESA の開始

3.1: ESA 療法を行う前に全ての補正しうる貧血の原因 (鉄欠乏や炎症状態を含む) を明らかにする。(グレードなし)

3.2: ESA 療法を開始もしくは維持する場合、個々の患者での ESA 療法による輸血の減少と貧血に関連する諸症状の改善といった利益と ESA 療法に伴うリスク (例: 脳卒中、バスキュラーアクセスロス、高血圧) とを秤に掛けて判断することを推奨する。(1B)

3.3: CKD 患者において活動性の悪性腫瘍がある場合—治療が期待される場合は特に—(1B)、脳卒中の既往がある場合(1B)、または悪性腫瘍の既往がある場合(2C)は ESA 療法を行うとすれば十分な注意を払うことを推奨する。

3.4.1: 成人の CKD ND 患者において Hb 濃度が ≥ 10.0 g/dl (≥ 100 g/l) の場合、ESA 療法を開始しないことが望ましい。(2D)

3.4.2: 成人の CKD ND 患者の Hb 濃度が < 10.0 g/dl (< 100 g/l) の場合、ESA 療法を開始するかは Hb 濃度の低下速度、以前の鉄剤投与への反応、輸血が必要になるリスク、ESA 療法に伴うリスク、そして貧血に伴う諸症状の有無に基づき個々に判断することが望ましい。(2C)

3.4.3: 成人 CKD 5D 患者においては、Hb 濃度が 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l) の時に、ESA 療法を開始することによって Hb 濃度が 9.0 g/dl (90 g/l) 以下にはならないよう ESA 療法が使用されることが望ましい。(2B)

3.4.4: より高い Hb 濃度が QOL を改善する上で必要と考えられる場合は、10.0 g/dl (100 g/l) より高い時点で ESA 療法を開始することは治療の個別化という観点からは妥当である。(グレードなし)

3.4.5: 全ての小児 CKD 患者においては、考えられる利益 (例: QOL の改善、登校の可否と学業の状態、輸血の回避) とリスクとを秤に掛けて、どの Hb 濃度で ESA 療法を開始するかを選択することが望ましい。(2D)

ESA 維持療法

3.5.1: 一般論として成人 CKD 患者では、ESA 製剤を Hb 濃度が 11.5 g/dl (115 g/l) を超えて維持するように投与しないことが望ましい。(2C)

3.5.2: Hb 濃度が 11.5 g/dl (115 g/l) を超えて維持されることで QOL が改善される場合は治療の個別化が必要であろう、そしてその場合はリスクを受け入れる覚悟をすることになる。(グレードなし)

3.6: 全ての成人 CKD 患者において、ESA によって意図的に Hb 濃度を 13 g/dl (130 g/l) 以上に増やすことをしないよう推奨する。(1A)

3.7: 全ての小児 CKD 患者において、目標 Hb 濃度を 11.0 から 12.0 g/dl (110 から 120 g/l) の範囲とすることが望ましい。(2D)

ESA 投与量の決定

3.8.1: 初回の ESA 投与量は、その患者の Hb 濃度、体重、臨床状態によって決定することを推奨する。(1D)

3.8.2: ESA 投与量の調整はその患者の Hb 濃度、Hb 濃度の変化率、直近の ESA 投与量と臨床状態によって決定することを推奨する。(1B)

3.8.3: Hb 濃度の下方修正が必要なときは ESA 投与を中止するより、投与量を減らす方が望ましい。(2C)

3.8.4: 以下の場合には ESA 投与量の再考が必要 (グレードなし)

- ・ ESA の副作用が発現した場合
- ・ その患者が急性又は進行性の疾患で ESA 低反応性が生じている可能性がある場合 (3.13.1-3.13.2 を参照)

ESA 投与

3.9.1: CKD 5HD 患者、血液濾過(HF)、濾過透析(HDF)を行っている CKD 患者において、ESA 投与は静注または皮下注で行うことが望ましい。(2C)

3.9.2: CKD ND または CKD 5PD 患者では、ESA 投与を皮下注で行うのが望ましい。(2C)

投与の頻度

3.10: ESA 投与の頻度は、CKD ステージ、治療の状態、効率の考慮、患者の許容度と嗜好、ESA のタイプによって決定されるのが望ましい。(2C)

ESA のタイプ

3.11.1: ESA のタイプの選択は、薬効薬理、安全情報、臨床アウトカムデータ、費用、入手状況のバランスによって選択することを推奨する。(1D)

3.11.2: 独立した監査機関によって認証された ESA のみを使用することが望ましい。特に「完全複製」によって生産されたとする 'copy' versions では、真に生物学的に類似であることが証明された製品 true biosimilar を使用すべきである。(2D)

目標とするヘモグロビン濃度に到達もしくは維持が持続的に不可能な場合の評価と治療

モニター頻度

3.12.1: ESA 療法の開始時期には少なくとも月に 1 回の Hb 濃度を測定する。
(グレードなし)

3.12.2: CKD ND 患者において ESA 療法の維持期にある場合は、少なくとも 3 ヶ月に 1 回は Hb 濃度を測定する。(グレードなし)

3.12.3: CKD 5D 患者において ESA 療法の維持期にある場合は少なくとも月に 1 回は Hb 濃度を測定する。(グレードなし)

初期治療における ESA 低反応性

3.13.1: 最初の 1 ヶ月間の ESA 療法において体重換算の至適な投与量にも関わらず Hb 濃度の基礎値からの増加が見られない場合は、ESA 低反応性と分類する。(グレードなし)

3.13.2: ESA 低反応性の患者において、ESA 投与量を繰り返し増量し、初期体重換算投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。(2D)

ESA 低反応性の持続

3.14.1: Hb 濃度が一度安定していた時期の必要 ESA 投与量より、2 度による ESA 増量で 50% を超えた増量となり、その ESA 投与量で今までの Hb 濃度を維持する状態となった場合は後天性の ESA 低反応性と分類する。(グレードなし)

3.14.2: 後天性の ESA 低反応性を呈する患者に、繰り返す増量により安定していた時期の投与量の 2 倍を超える量にすることは避けるのが望ましい。(2D)

ESA 反応性が低下している場合の対処法

3.15.1: 治療当初からまたは後天性の ESA 低反応性を呈する患者を評価し、ESA 反応性低下の特定の原因を治療する。(グレードなし)

3.15.2: 治療可能な原因を補正したにもかかわらず低反応性が持続する場合、以下に記す項目の相対的なリスクと利益を考慮して治療を個別化することが望ましい (2D):

- ・ Hb 濃度の減少
- ・ Hb 濃度の維持が必要である場合、投与量を考慮した上での ESA 継続
- ・ 輸血

補助療法

3.16.1: ESA 療法の補助治療としてのアンドロジェンは使用しないことを推奨する。(1B)

3.16.2: ESA 療法の補助治療としてのビタミン C、ビタミン D、ビタミン E、葉酸、L-カルニチン、ペントキシフィリンは使用しないことが望ましい。(2D)

真性赤芽球癆(PRCA)の診断

3.17.1: ESA 療法を 8 週間以上受けた後に以下の症状を呈した場合は、抗 EPO 抗体による赤芽球癆の可能性を考える。(グレードなし):

- ・ 1 週間に 0.5-1.0 g/dl (5-10 g/l) の速度で急激に Hb 濃度が減少する場合、または 1 週間に 1-2 回の輸血が必要となった場合、かつ
- ・ 血小板数と白血球数が正常で、かつ
- ・ 網状赤血球の絶対数が 10,000/ μ l 以下の場合

3.17.2: 抗 EPO 抗体による赤芽球癆を発症した場合、ESA 療法を中止することを推奨する。(1A)

3.17.3: 抗 EPO 抗体による赤芽球癆に対し peginesatide を投与することを推奨する。(1B)

4 章： CKD の貧血治療における赤血球輸血

慢性腎血における赤血球輸血の使用

4.1.1: 慢性貧血の治療において、輸血に伴う一般的な危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを推奨する。(1B)

4.1.2: 臓器移植が可能な患者において、同種感作の危険性を少なくするために、可能であれば赤血球輸血を避けることを特に推奨する。(1C)

4.1.3: 慢性腎血の治療において以下の患者には赤血球輸血の利益が危険性を上回る可能性がある (2C):

- ・ ESA 療法の効果が無い場合 (例：ヘモグロビン異常症、骨髓異常、ESA 抵抗性)
- ・ ESA 療法の危険性がその利益を上回る場合 (例：過去又は現在の悪性腫瘍罹患、脳卒中の既往)

4.1.4: 急性貧血でない CKD 患者に輸血するという決定は、一般的な Hb 濃度の閾値に基づくのではなく、貧血によって生じる症状の発現に基づくのが望ましい。(2C)

貧血の緊急治療

4.2: ある種の緊急な状況では、その利益が危険性を上回ると判断される場合は輸血を行うのが望ましい；そうした状況とは (2C):

- ・ 患者の状態を安定させるために急速な貧血の補正が必要な場合 (例：急性出血、不安定冠動脈疾患)
- ・ 術前の急速な貧血補正が必要な場合

以上