

～ 目 次 ～

|                      |   |
|----------------------|---|
| 1. はじめに .....        | 3 |
| 2. 腎専門医への紹介の目安 ..... | 4 |
| 3. CKD病診連携の実際.....   | 5 |
| 4. 腎専門医への再紹介の基準..... | 7 |

～ 資 料 ～

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 資料1 CKDステージ分類（改訂版） ..... | 8 |
|--------------------------|---|

厚生労働省科学研究「慢性腎臓病（CKD）に関する普及啓発のあり方に関する研究」

（主任研究者 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 秋澤忠男）

「CKD病診連携マニュアル」作成ワーキンググループ

前島 洋平 （岡山大学CKD・CVD地域連携・心腎血管病態解析学）

藤垣 嘉秀 （浜松医科大学医学部附属病院第一内科）

北村 健一郎（熊本大学医学部附属病院腎臓内科）

安田 宜成 （名古屋大学CKD地域連携システム寄附講座・腎臓内科）

## 1. はじめに

我が国における末期腎不全患者数は年々増加の一途をたどり、日本透析医学会の統計によると2010年末で29万人超となっている。国民のほぼ431人に1人が透析治療を受けていることになり、このような現状は、国民の健康課題からも医療経済の面からも解決を迫られる問題である。慢性腎臓病（CKD）は増加の一途を辿る透析や腎移植治療を要する末期腎不全の予備群であるのみならず、生命や生活の質に重大な影響を与える心血管疾患（CVD）の重大な危険因子であり、その対策が喫緊の課題となっている。CKDは、主として尿検査と腎機能により診断され、腎機能は血清Cr検査等より推算糸球体濾過値量（eGFR）を計算することが可能となっている。日本腎臓学会によると、我が国のCKD患者数は約1,330万人にのぼると推計されている（Imai E et al. Clin Exp Nephrol 2009）。一方、腎専門医数は全国で約3,400名に留まり、CKD診療においては腎専門医とかかりつけ医との病診連携が必要と考えられる。

CKDの多くは加齢による動脈硬化や高血圧、糖尿病などの生活習慣病と密接に関連する。このため、まずは食事療法や運動療法を中心とした生活習慣の改善に取り組み、降圧治療、糖尿病や脂質異常症を治療することにより、予後を改善することが可能である。

2009年に『CKD診療ガイド2009』が刊行され、その中にも腎専門医への紹介基準、CKDのフォローアップ項目などが記載されているが、実際にCKD病診連携を行う上では、これらに加えて腎専門医への受診頻度等についても明示されることが望ましい。また、現在日本各地でCKD病診連携への取り組みがなされているが、まだCKD病診連携が有効に行われていない地域でも使用可能な病診連携マニュアルの作成が必要と考えられる。そのような背景より、厚生労働科学研究『CKDに関する普及啓発のあり方に関する研究』において、2011年にCKD病診連携マニュアルを作成した。本マニュアルは、日常診療で多忙なかかりつけ医、腎専門医の先生方にも有効に活用していただけるように、極力簡略化しエッセンスのみから構成されている。また、本マニュアルが広く全国で活用されるために、日本CKD対策協議会（J-CKDI）のホームページ上に本マニュアルを公開し、ダウンロード可能となっているが、これまでに約400件のダウンロードが行われ広く活用されている。このたび、『CKD診療ガイド』の改訂に伴い、2012年版として本マニュアルも改訂した。このマニュアルがCKD病診連携の普及に活用され、末期腎不全患者数の減少、CKD患者のQOLならびに予後改善への一助となることを願っている。

## 2. 腎専門医への紹介の目安

CKD患者を腎専門医へ紹介する基準に関しては、『CKD診療ガイド2012』に記載されている。本マニュアルでは、同ガイドでの記載を参考として以下のようにかかりつけ医から腎専門医への紹介基準の目安を記載する。

### 1) 評価項目：

- ・ 検尿（尿蛋白、尿潜血定性）
- ・ 尿蛋白／尿中クレアチニン(Cr)比の測定（g/g・Cr比：随時尿）
- ・ eGFR（mL/分/1.73m<sup>2</sup>：血清Cr、年齢、性別より算出、資料4参照）

### 2) 腎臓専門医へのCKD患者紹介基準：

1. 尿蛋白/Cr比 0.5 g/g・Cr以上、または尿蛋白(2+)以上
2. eGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満(39歳以下)  
eGFR 50 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満(40～69歳)  
eGFR 40 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満(70歳以上)\*<sup>1</sup>
3. 尿蛋白、尿潜血ともに(+)以上
4. 糖尿病患者：尿蛋白(+)以上が持続する場合

\*<sup>1</sup>70歳以上で安定したCKD患者の場合は、かかりつけ医の判断によりeGFR 40 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満としてもよい。

\*<sup>2</sup>上気道炎症状、尿潜血陽性、尿蛋白陽性などを伴い、CRP上昇、急速な血清Cr値の上昇を認める場合も急速進行性糸球体腎炎が疑われるので紹介が望ましい。

### 3. CKD病診連携の実際

CKD病診連携を行う上で、かかりつけ医の役割、腎専門医への受診の間隔などを明確にする必要がある。本章では、その目安を記載する。

#### 1) かかりつけ医の役割：

- ・ eGFR 50 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上で病状が安定している場合：主としてかかりつけ医にて診療。<sup>\*1</sup>
- ・ eGFR 30～49 mL/分/1.73m<sup>2</sup>の場合：腎専門医と併診。
- ・ eGFR 15～29 mL/分/1.73m<sup>2</sup>の場合：腎専門医での診療が主体となる。
- ・ eGFR 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の場合：原則として腎専門医にて診療。  
<sup>\*1</sup>70歳以上：eGFR 40 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上で病状が安定している場合：主としてかかりつけ医にて診療も可。

#### 2) かかりつけ医でのフォローアップ検査項目：

- ・ 実施間隔：eGFR 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上の場合：3～6ヶ月毎  
eGFR 15～29 mL/分/1.73m<sup>2</sup>の場合：1～3ヶ月毎
- ・ 検査項目：
  - ① 尿検査：尿蛋白定性，尿潜血定性，尿蛋白定量(mg/dL)，  
尿中クレアチニン定量 (mg/dL)
  - ② 血液検査：
    - 腎機能：血清クレアチニン (Cr; mg/dL)，eGFR (mL/分/1.73m<sup>2</sup>)，BUN (血清尿素窒素; mg/dL)，UA (尿酸; mg/dL)
    - 脂質：LDL-C (Friedwald式: LDL-C = TC - HDL - TG/5 にて算出)，  
TC (総コレステロール; mg/dL)，HDLコレステロール (mg/dL)，  
TG (中性脂肪; mg/dL)
    - 電解質：K (カリウム; mEq/L)
    - 栄養：TP (総蛋白; g/dL)，Alb (アルブミン; g/dL)
    - 血糖：FBS (空腹時血糖; mg/dL)，HbA1c (%) <糖尿病患者のみ>
    - 貧血：Hb (ヘモグロビン; g/dL)
- ・ 血圧測定：毎診察時

- ・胸部X線、心電図：年1回（病状により適宜）

### 3) かかりつけ医での管理のポイント：

- ・血圧管理、血糖コントロール、脂質管理、栄養指導、生活習慣改善指導：『CKD診療ガイド2012』に準拠し、適宜腎専門医の助言を参考とする。栄養指導については腎専門医施設での施行を検討する。
- ・貧血管理、K・代謝性アシドーシス対策、尿毒素対策：腎専門医の指示を参考とし、治療にあたる。（特にESA製剤の投与など。）
- ・CKDステージ3以上では、合併疾患に対する検査・治療薬剤の用量過多等による有害作用を防ぐよう腎専門医と連携し診療する（例：NSAIDsによる腎機能障害、高尿酸血症治療薬・H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の用量調節、β-blocker投与時の高K血症、抗悪性腫瘍薬（シスプラチン等）、抗ウィルス薬、フィブラート系薬剤、造影剤による腎機能障害、骨粗鬆症に対するカルシウム、活性型ビタミンD製剤投与に伴う高Ca血症による腎機能障害）。

### 4) 腎専門医への受診間隔：

- ・eGFR 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>以上：6ヶ月毎。<sup>\*1</sup>
- ・eGFR 30～49 ml/min/1.73m<sup>2</sup>の場合：3～6ヶ月毎。
- ・eGFR 15～29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>の場合：1～3ヶ月毎。（主として腎専門医にて診療）
- ・eGFR 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の場合：原則として腎専門医にて診療。

<sup>\*1</sup>70歳以上：eGFR 40 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上で病状が安定している場合：6ヶ月毎も可。

### 5) 腎専門医の役割：

- ・確定診断、治療方針の決定（適応のある場合は腎生検）。
- ・ステロイド剤、免疫抑制薬等の専門的加療。
- ・CKDステージ3以上では、合併疾患に対する検査・治療薬剤の用量過多等による有害作用を防ぐようかかりつけ医への助言等を適切に実施する。
- ・栄養指導、蓄尿等による食事療法の評価。
- ・心血管疾患のスクリーニング。

- ・CKDステージ4以上 (eGFR 29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満：保存期腎不全期)：腎性貧血治療 (ESA製剤)、高K血症是正、代謝性アシドーシス補正、リン吸着薬、経口吸着薬投与。
- ・eGFR 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満の場合 (末期腎不全期)：保存期腎不全期加療に加えて、腎代替療法説明・意思確認、計画的透析導入 (バスキュラーアクセス事前作成、腹腔カテーテル留置)、腎臓移植の検討。

#### 4. 腎専門医への再紹介の基準

腎専門医とのCKD病診連携を行っている患者が、以下のいずれかを呈する場合は、すみやかに腎専門医への再紹介を行うことが推奨される。

- ・血清クレアチニン値の著明増加 (前値の50%以上)
- ・血清K値 5.5 mEq/L以上
- ・著明な体重増加、浮腫、心不全症状
- ・急激な尿蛋白の増加 (尿蛋白/尿中クレアチニン比が前値の2倍以上)

# CKD病診連携ガイド2012

【腎専門医への紹介基準】①～④のいずれかに該当する場合、腎専門医に紹介。

① 随時尿にて尿蛋白/尿Cr比が0.5g/gCr以上または尿蛋白(2+)以上の場合\*1

② 随時尿にて尿蛋白、尿潜血がともに(1+)以上の場合

③ eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (39歳以下)

eGFR < 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (40～69歳)

eGFR < 40 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (70歳以上) \*1

④ 糖尿病患者：尿蛋白(+)以上が持続する場合

\*1. 70歳以上で安定したCKD患者ではかかりつけ医の判断によりeGFR<40でも可

\*2. 上気道炎症状、尿潜血陽性、尿蛋白陽性などを伴い、CRP上昇、急速な血清Cr値の上昇を認める場合(急速進行性糸球体腎炎疑い)

【かかりつけ医フォローアップ検査項目】

実施間隔：eGFR > 30；3～6ヶ月毎、eGFR 15～29；1～3ヶ月毎

検査項目：尿蛋白定性、尿潜血定性、尿蛋白定量、尿中Cr、血清Cr、eGFR、BUN、UA、TC、HDL-C、TG、K、TP、Alb、Hb FBS、HbA1c (糖尿病患者のみ)

血圧測定：毎診察時、胸部X線/ECG：年1回 (病状により適宜)

腎専門医への  
受診間隔  
(腎機能別の目安)

eGFR 50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上

6ヶ月毎

eGFR 30～49 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

3～6ヶ月毎

eGFR 15～29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

1～3ヶ月毎  
(主として腎専門医にて診療)

eGFR 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満

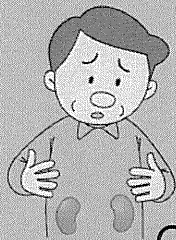
原則として腎専門医にて診療

# 慢性腎臓病(CKD)は私達の生活をおびやかす新たな「国民病」です!

最近、慢性腎臓病(CKD)という新しい病気の概念が注目されています



慢性腎臓病(CKD; Chronic Kidney Disease)とは?



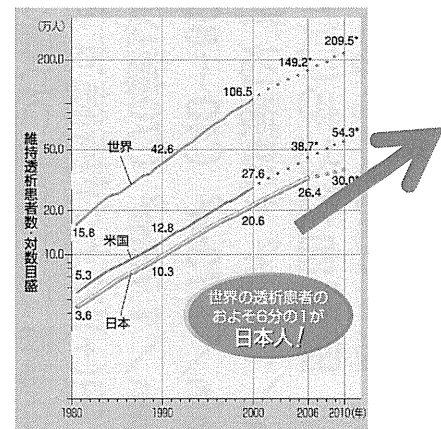
- ①蛋白尿など、腎臓の障害がある
- ②糸球体濾過量(GFR)が60未満に低下している

CKDは①か②のいずれかが3カ月以上持続した状態です

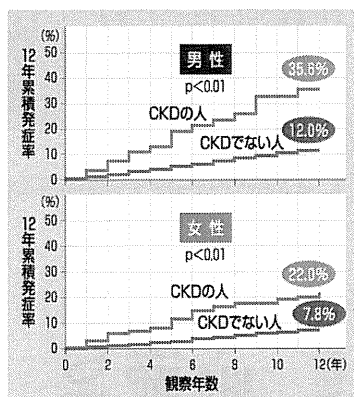
## 1. 慢性腎臓病(CKD)は透析を要する腎不全の予備軍です

世界、米国、日本で透析患者さんは増えています

世界中で透析患者さんが増えており、その対策は緊急の課題です。日本は約30万人(国民約400人に1人)の透析患者さんのいる世界有数の透析大国です



CKDがある人は心血管疾患になりやすい



CKDの有無別にみた心血管疾患の累積発症率  
男女2,634人, 1988-2000年, 無調整  
(Nishimura T, et al. Kidney Int 68, 229-236, 2005より改算)

## 2. 慢性腎臓病(CKD)は心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患に対する重大な危険因子です

最近になり、中程度の腎機能低下や、蛋白尿があると、心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患の危険が高まることが分かってきました。慢性腎臓病(CKD)では心血管疾患の発症率が約3倍と報告されています

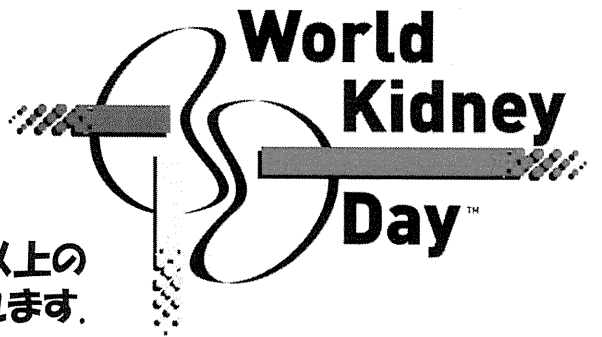
## 3. 慢性腎臓病(CKD)推定患者数は約1,330万人、新たな国民病です!

慢性腎臓病(CKD)は自覚症状がないため、ほとんどの慢性腎臓病(CKD)患者さんは自分が病気であることを知りません! 必ず健康診断を受けましょう

制作：厚生労働省科学研究「慢性腎臓病(CKD)に関する普及啓発のあり方に関する研究班」



# 毎年3月第二木曜日は 「世界腎臓デー」



世界腎臓デーにあわせ、世界6大陸100カ国以上の国々でさまざまな啓発キャンペーンが開催されます。

“あなたの腎臓は大丈夫？”必ず健康診断を受けましょう  
慢性腎臓病（CKD）は、尿検査（タンパク尿）とクレアチニン検査から腎機能をGFRとして評価することで簡単に診断できます！



## GFR(糸球体濾過量)とは？

腎臓は毎日約150リットルの尿の元を作っています。そのうち必要なものは再利用されて、毒素などの不必要なものが最終的に1～2リットルの尿に溶けた形で体外に排泄されます。尿の元をつくる働きがGFRです。クレアチニンから特別な式で計算します。元気な人のGFRはおおよそ100ですから、自分の腎機能が何%くらいかが理解ができます。

自分の腎臓の働きをホームページでチェックしよう！  
<http://j-ckdi.jp/ckd/check.html>

## CKDは治療ができます

### 慢性腎臓病（CKD）と診断されたら

- 1.きちんとかかりつけ医の先生の診察を受けましょう
- 2.禁煙、肥満を是正して、規則正しい生活をしましょう
- 3.血圧を適切にコントロールしましょう。減塩が大切です

#### 降圧目標値（外来血圧）

|                |              |
|----------------|--------------|
| CKDのない高血圧の人    | 130/85mmHg未満 |
| 高齢者            | 140/90mmHg未満 |
| CKDの人          | 130/80mmHg未満 |
| 尿たんぱくが1g/日以上の人 | 125/75mmHg未満 |

※急激に血圧を下げると腎機能が悪化する危険がありますので、2～3ヵ月かけて徐々に目標値に近づけるようにします。

- 4.糖尿病や脂質異常症も、しっかりと治療しましょう
- 5.腎機能が相当に低下すると貧血等の問題を生じますから、腎臓専門医の診察も受けると良いでしょう
- 6.腎機能が低下するとお薬の調整が必要になりますから、薬剤師さんにも相談しましょう

## CKDをしっかり治療 透析や心血管疾患にならないようにしましょう



家庭でも血圧測定を!!



日本慢性腎臓病対策協議会

<http://j-ckdi.jp/jckdi/>

〒113-0033 東京都文京区本郷3-28-8日内会館2F

制作：厚生労働省科学研究

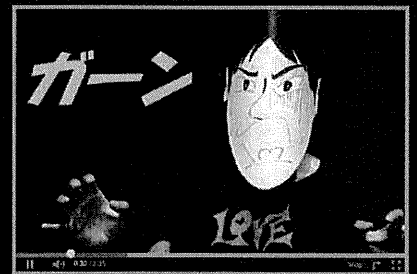
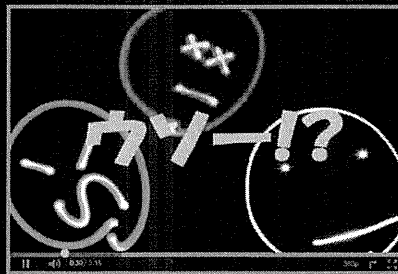
「慢性腎臓病（CKD）に関する普及啓発のあり方に関する研究班」



# CKD

何それ?...と思った人は

YouTube で動画検索!  
Broadcast Yourself™



- パソコンからは下記のキーワードで検索!

CKD ぴかぴか

検索

- スマートフォン、携帯電話からは  
右のQRコードを読み込んでアクセス!



腎臓専門医とクリエイターがコラボした  
面白くて、まじめで、大切な健康情報です。

CKD啓発動画研究会 <http://www.ckd-ckd.jp>

※動画閲覧は無料ですが、通信料、パケット代等は動画を閲覧される方ご本人のご負担となります。

## 慢性腎臓病（CKD）認知度アンケート（第1版）へのご協力をお願いします

慢性腎臓病（CKD）の認知度を調査するため、以下の質問にお答えください。該当する所に○をつけてください。

このアンケートは、慢性腎臓病（CKD）の認知度を効率的に高める普及啓発手段の策定と推進を目指した「慢性腎臓病（CKD）に関する普及啓発のあり方に関する研究」（研究代表者：秋澤忠男・昭和大学）として、厚生労働省の科学研究費補助金により実施されております。

- ① あなたの性別、年齢を教えてください。  
・男性 \_\_\_\_\_ 歳  
・女性 \_\_\_\_\_
- ② あなたは医療関係者（医師 看護師 管理栄養士など）ですか？  
・はい  
・いいえ  
(はいの場合、医師 看護師 管理栄養士 その他)
- ③ 過去に医師や医療関係者から、腎臓（じんぞう）病であるとか、腎臓の機能(働き)が低下していると言われたことがありますか？ただし腎結石、膀胱炎や尿失禁は除きます。  
・はい  
・いいえ
- ④ 過去に狭心症・心筋梗塞や脳卒中の治療を受けたことがありますか？  
・はい  
・いいえ
- ⑤ 現在、腎臓病で治療を受けていますか？  
・はい  
・いいえ
- ⑥ 現在、高血圧、糖尿病、脂質異常症（高脂血症）など生活習慣病で治療を受けていますか？  
・はい  
・いいえ
- ⑦ 慢性腎臓病（CKD）について聞いたことがありますか？  
・はい  
・いいえ

はいの場合には、どのような機会に聞かれたか、いくつでも良いので、丸を付けてください（複数回答）

医師や看護師さんから ・ ポスターやチラシ ・ 新聞 ・ テレビ ・ ラジオ  
インターネット ・ 雑誌 ・ 市民公開講座 ・ 知人から  
その他（自由回答 \_\_\_\_\_ )

- ⑧ 慢性腎臓病（CKD）はどのようにして診断されるでしょうか？正しいと思うものをいくつでも良いので選び、丸を付けてください。

血圧 ・ 糸球体濾過量（GFR） ・ 血糖値 ・ 血清クレアチニン  
タンパク尿 ・ 血尿 ・ 腹囲

- ⑨ 慢性腎臓病（CKD）になりやすいのは、どんな人でしょうか？以下の（ア）～（オ）について、それぞれどちらかに丸を付けてお答えください。

（ア）高血圧、糖尿病、脂質異常症（高脂血症）で治療を受けている人

・ CKD になりやすい  
・ CKD とは関係はない

（イ）メタボや肥満がある人

・ CKD になりやすい  
・ CKD とは関係はない

（ウ）高齢者

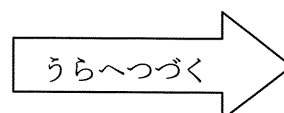
・ CKD になりやすい  
・ CKD とは関係はない

（エ）たばこを吸っている人

・ CKD になりやすい  
・ CKD とは関係はない

（オ）家族の誰かが腎臓病の人

・ CKD になりやすい  
・ CKD とは関係はない



- ⑩ 腎臓の機能が低下するとどのような症状があると思いますか？以下の（ア）～（オ）について、それぞれどちらかに丸を付けてお答えください。
- （ア）高血圧  
 ・ある ・関係がない
- （イ）貧血  
 ・ある ・関係がない
- （ウ）浮腫（むくみ）  
 ・ある ・関係がない
- （エ）骨がもろくなる  
 ・ある ・関係がない
- （オ）心臓病（狭心症、心筋梗塞、心不全など）や脳卒中にかかりやすくなる  
 ・ある ・関係がない
- ⑪ 腎臓が悪い人はどのような生活改善に取り組むと良いでしょうか？以下の（ア）～（オ）について、それぞれどちらかに丸を付けてお答えください。
- （ア）規則正しい生活をして、十分な睡眠をとる  
 ・取り組むと良い ・関係がない
- （イ）体重を適正に保つ（肥満の人はやせる、やせすぎの人は体重を増やす）  
 ・取り組むと良い ・関係がない
- （ウ）禁煙する。お酒を飲みすぎない。  
 ・取り組むと良い ・関係がない
- （エ）塩分をひかえる。血圧を時々はかる。  
 ・取り組むと良い ・関係がない
- （オ）生活習慣病などがあれば、医療機関をきちんと受診する。  
 ・取り組むと良い ・関係がない
- ⑫ あなたは現在どのような生活改善に取り組んでいますか？以下の（ア）～（オ）のそれぞれについて、自分がこころがけて守っているか、どちらかに丸を付けてお答えください。
- （ア）規則正しい生活をして、十分な睡眠をとる  
 ・こころがけている ・できていない
- （イ）体重を適正に保つ（肥満の人はやせる、やせすぎの人は体重を増やす）  
 ・こころがけている ・できていない
- （ウ）たばこを吸わない。お酒を飲みすぎない。  
 ・こころがけている ・できていない
- （エ）塩分をひかえる。血圧を時々はかる。  
 ・こころがけている ・できていない
- （オ）病気があれば、また体調が悪くなれば、医療機関をきちんと受診する。  
 ・こころがけている ・できていない
- ⑬ あなたの腎臓のはたらき（機能）はどのくらいか知っていますか？  
 ・はい ・いいえ

「はい」の場合、何%くらいですか？以下の中から一つ選んでください。健康な人を100%とします。

90%以上 ・ 60%～90% ・ 45%～60% ・ 30%～45% ・ 15～30% ・ 15%未満

御協力ありがとうございました。

本アンケートに関するお問い合わせ先

「慢性腎臓病（CKD）に関する普及啓発のあり方に関する研究」（研究代表者：秋澤忠男・昭和大学）

事務局：安田宜成

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地 TEL・FAX：052-744-2202

名古屋大学大学院医学系研究科 CKD（慢性腎臓病）地域連携システム講座

## Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study

Tadao Akizawa · Hirofumi Makino · Seiichi Matsuo · Tsuyoshi Watanabe · Enyu Imai · Kosaku Nitta · Yasuo Ohashi · Akira Hishida · Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group

Received: 4 October 2010 / Accepted: 13 December 2010 / Published online: 15 January 2011  
© Japanese Society of Nephrology 2011

### Abstract

**Background** Anemia is a factor that affects the outcome of patients with chronic kidney disease (CKD); however, there are only a few reports on the management of anemia in Japanese patients with CKD who are not on dialysis.

**Methods** We investigated the prevalence, related factors and management of anemia in CKD stage 3–5 patients in Japan based on the baseline data obtained from a prospective cohort study (Chronic Kidney Disease Japan Cohort). Anemia was

defined as having a hemoglobin (Hb) level of <11 g/dL or receiving erythropoiesis stimulating agent (ESA) therapy.

**Results** The result indicated that 946 out of 2,930 patients had anemia. Of these 946 patients, 385 were receiving ESA treatment for anemia and had an Hb level of  $10.28 \pm 1.19$  g/dL (mean  $\pm$  SD). The percentage of these patients with an Hb level above the target of 11 g/dL proposed for treatment by the Japanese guidelines, and above the maintenance level of 10 g/dL approved for ESA therapy in Japan, was only 30.1 and 61.6%, respectively. In contrast, the percentage of patients receiving no ESA therapy was 67.6 and 55.7%, respectively, among those with an Hb level of <11 and <10 g/dL.

**Conclusions** These data suggested that prevalence of anemia was high in Japanese patients with CKD stage 3–5, that the percentage of patients receiving ESA was low among those who required ESA, and that a large number of patients receiving ESA failed to maintain the recommended level of Hb.

T. Akizawa (✉)

Division of Nephrology, Department of Medicine,  
Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai,  
Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan  
e-mail: akizawa@med.showa-u.ac.jp

H. Makino

Department of Medicine and Clinical Science,  
Okayama University Graduate School of Medicine,  
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

S. Matsuo · E. Imai

Department of Nephrology, Nagoya University  
Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

T. Watanabe

The Third Department of Internal Medicine,  
Fukushima Medical College, Fukushima, Japan

K. Nitta

Department of Medicine, Kidney Center,  
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Y. Ohashi

Department of Biostatistics, School of Public Health,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

A. Hishida

First Department of Medicine, Hamamatsu University  
School of Medicine, Shizuoka, Japan

**Keywords** CKD · Erythropoiesis stimulating agent (ESA) · Hemoglobin (Hb) · Anemia

### Introduction

The number of incident patients with end-stage renal disease (ESRD) in Japan is increasing annually. Excluding dialysis and kidney transplant patients, approximately 10% or more of the general population reportedly suffer from stage 3 or more advanced CKD. In particular, reports indicated that the number of people in Japan with positive proteinuria or an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, who were at a higher risk for worsening renal function or emergence of cardiovascular disease (CVD),

was approaching six million [1]. Although anemia is a factor that affects the outcome of CKD patients, there have been few large-scale clinical studies investigating the effects of anemia in CKD patients in Japan.

The Chronic Kidney Disease Japan Cohort (CKD-JAC) study is the first large-scale prospective observational study in pre-dialysis patients in Japan. We analyzed the baseline data on the management of anemia to evaluate the prevalence and factors associated with anemia as well as the current practice of anemia treatment with a focus on erythropoiesis stimulating agents (ESA).

## Subjects and methods

Study subjects were outpatients with CKD who were enrolled between April 2007 and December 2008 in the CKD-JAC study in 17 large-scale hospitals throughout Japan. The inclusion and exclusion criteria for enrollment are described elsewhere [2].

In this paper we describe baseline data from patients with anemia, defined as having an Hb level of <11 g/dL, or receiving ESA therapy, for which epoetin alfa and beta were the only preparations available at the time of enrollment. In addition, diabetes patients were defined as those with diabetic nephropathy as the primary cause of CKD, with a diabetes complication, undergoing treatment with a diabetes drug or having an HbA1c of >6.5%. Diabetic nephropathy was classified by the medical judgment provided on each patient's medical record. A descriptive analysis of continuous and categorical variables was performed. Continuous variables are presented as means, medians, standard deviations and ranges, and categorical variables are presented as proportions. Comparisons were made by means of *t* test or chi-square test, as appropriate. Plots of eGFR versus Hb level, along with coefficient of variation ( $R^2$ ) and corresponding *P* derived from the linear regression analysis, were generated. Statistical analyses included logistic regression analysis to determine odd ratios for assessing patient characteristics that had an effect on anemia and ESA therapy. A stepwise selection process was then used for developing multivariate logistic regression models, in which all independent variables with univariate associations of *P* of 0.10 or less were allowed to enter the model. The two-sided level of significance was set at 5%.

## Results

### Subjects and their characteristics

Of the total 2,977 enrolled patients eligible for follow-up observation, 2,930 patients whose Hb values were

documented at study initiation were analyzed for anemia management (Table 1). Out of 2,930 subjects, 946 (32.3%) met the definition of anemia (Table 2).

### Distribution of patients with anemia

The relationship between eGFR and Hb level is shown in Figs. 1 and 2. eGFR and Hb level were in a positive correlation ( $R^2 = 0.2294$ ;  $P < 0.0001$ ), and the percentage of patients having an Hb level of <11 g/dL increased as eGFR declined.

Table 3 shows the distribution of patients with anemia by eGFR. A breakdown by eGFR (10.4% with an eGFR of >45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 15.1% with 30 to <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 38.3% with 15 to <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; and 68.4% with <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) indicated a rise in the percentage of patients with anemia associated with a decline in renal function ( $P < 0.0001$ ).

Figure 3 shows the percentage of patients with anemia by eGFR among diabetics and nondiabetics. The prevalence of anemia was higher in diabetic patients compared with nondiabetic patients ( $P < 0.0001$ ). In the group of patients with an eGFR of >45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, the prevalence more than doubled from 7.5% among nondiabetics to 16.7% among diabetics. The prevalence of anemia also increased from 64.3% among nondiabetics to 73.9% among diabetic patients and to 82.7% among those with diabetic nephropathy as the primary disease in the group with an eGFR of <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### Treatment for anemia

The percentage of patients on ESA (epoetin alfa or beta) therapy was 13.1% (385 of 2,930) of the entire study group or 40.7% (385 of 946) of the group of patients with anemia. Of the 946 patients with anemia, 158 (16.7%) were receiving iron therapy.

Figure 4 shows the percentage of patients undergoing such therapy by Hb level. The percentage of patients receiving anemia treatment increased as the Hb level declined ( $P < 0.0001$ ). The number of patients concomitantly placed on ESA plus iron therapy, however, was less than the number of those on ESA therapy alone across all Hb levels. Among 830 patients with an Hb level of <11 g/dL, the number of patients on ESA therapy was 269 (32.4%), with only 71 (8.6%) concomitantly receiving ESA and iron therapy. In the group of 334 patients with an Hb level of <10 g/dL, which is the level for treatment initiation according to the package insert of the current ESA preparation, 148 (44.3%) were undergoing ESA therapy.

The percentage of patients receiving ESA therapy by eGFR indicates that the earlier the stage of CKD, the lower the percentage of patients receiving ESA to treat anemia

**Table 1** Patient characteristics classified by anemia

| Variable                                     | Total<br>( <i>n</i> = 2,930) | Anemia <sup>a</sup><br>( <i>n</i> = 946) | Without anemia<br>( <i>n</i> = 1,984) | <i>P</i> value |
|--|------------------------------|--|---------------------------------------|----------------|
| Sex [ <i>n</i> (%)]                          |                              |  |                                       |                |
| Female                                       | 1,111 (37.9)                 | 472 (49.9)                               | 639 (32.2)                            | <0.0001        |
| Male   | 1,819 (62.1)                 | 474 (50.1)                               | 1,345 (67.8)                          |                |
| Age (year)                                   |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 60.9 (11.5)                  | 62.7 (11.2)                              | 60.0 (11.6)                           | <0.0001        |
| Median (min–max)                             | 63.0 (22–77)                 | 66.0 (22–77)                             | 62.0 (22–77)                          |                |
| 1Q–3Q  | 55.0–70.0                    | 58.0–71.0                                | 53.0–69.0                             |                |
| Causative diseases of CKD [ <i>n</i> (%)]    |                              |  |                                       |                |
| Diabetic nephropathy                         | 608 (20.8)                   | 292 (30.9)                               | 316 (15.9)                            | <0.0001        |
| Glomerulonephritis                           | 1,125 (38.4)                 | 307 (32.5)                               | 818 (41.2)                            | <0.0001        |
| Secondary glomerulonephritis/vasculitides    | 86 (2.9)                     | 28 (3.0)                                 | 58 (2.9)                              | 0.9564         |
| Interstitial nephritis/pyelonephritis        | 167 (5.7)                    | 35 (3.7)                                 | 132 (6.7)                             | 0.0013         |
| Hypertension/large vessel disease            | 539 (18.4)                   | 154 (16.3)                               | 385 (19.4)                            | 0.0411         |
| Cystic/hereditary/congenital diseases        | 38 (1.3)                     | 12 (1.3)                                 | 26 (1.3)                              | 0.9252         |
| Neoplasms/tumors                             | 17 (0.6)                     | 9 (1.0)                                  | 8 (0.4)                               | 0.0678         |
| Miscellaneous conditions                     | 350 (11.9)                   | 109 (11.5)                               | 241 (12.1)                            | 0.6257         |
| Medical history [ <i>n</i> (%)]              |                              |  |                                       |                |
| Hypertension                                 | 2,391 (81.6)                 | 796 (84.1)                               | 1,595 (80.4)                          | 0.0143         |
| Myocardial infarction                        | 146 (5.0)                    | 47 (5.0)                                 | 99 (5.0)                              | 0.9799         |
| Angina                                       | 251 (8.6)                    | 93 (9.8)                                 | 158 (8.0)                             | 0.0913         |
| Congestive heart failure                     | 114 (3.9)                    | 48 (5.1)                                 | 66 (3.3)                              | 0.0222         |
| ASO  | 107 (3.7)                    | 48 (5.1)                                 | 59 (3.0)                              | 0.0046         |
| Stroke                                       | 340 (11.6)                   | 119 (12.6)                               | 221 (11.1)                            | 0.2551         |
| Diabetes                                     | 1,109 (37.8)                 | 435 (46.0)                               | 674 (34.0)                            | <0.0001        |
| Cancer                                       | 213 (7.3)                    | 64 (6.8)                                 | 149 (7.5)                             | 0.4678         |
| Diastolic blood pressure (mmHg) <sup>b</sup> |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 76.2 (11.9)                  | 73.0 (11.9)                              | 77.8 (11.5)                           | <0.0001        |
| Median (min–max)                             | 76.0 (33–128)                | 73.7 (33–116)                            | 78.0 (35–128)                         |                |
| 1Q–3Q  | 68.7–84.0                    | 65.3–81.0                                | 70.0–85.0                             |                |
| Systolic blood pressure (mmHg) <sup>b</sup>  |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 131.7 (18.6)                 | 132.2 (19.4)                             | 131.4 (18.2)                          | 0.2803         |
| Median (min–max)                             | 130.7 (68–235)               | 130.8 (73–218)                           | 130.3 (68–235)                        |                |
| 1Q–3Q  | 119.7–142.7                  | 120.0–144.0                              | 119.5–142.0                           |                |
| BMI  |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 23.51 (3.81)                 | 22.50 (3.61)                             | 23.99 (3.80)                          | <0.0001        |
| Median (min–max)                             | 23.16 (10.3–39.8)            | 22.22 (10.3–36.0)                        | 23.71 (12.1–39.8)                     |                |
| 1Q–3Q  | 20.96–25.74                  | 20.13–24.64                              | 21.45–26.22                           |                |
| <25  | 1,816 (62.0)                 | 662 (70.0)                               | 1,154 (58.2)                          | <0.0001        |
| ≥25 to <30                                   | 684 (23.3)                   | 169 (17.9)                               | 515 (26.0)                            |                |
| 30≤  | 145 (4.9)                    | 26 (2.7)                                 | 119 (6.0)                             |                |
| Serum Cr (mg/dL)                             |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 2.16 (1.06)                  | 2.72 (1.23)                              | 1.89 (0.85)                           | <0.0001        |
| Median (min–max)                             | 1.83 (0.7–8.4)               | 2.50 (0.8–8.4)                           | 1.64 (0.7–8.0)                        |                |
| 1Q–3Q  | 1.38–2.63                    | 1.76–3.49                                | 1.31–2.18                             |                |
| eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )           |                              |  |                                       |                |
| Mean (SD)                                    | 28.66 (12.23)                | 21.35 (10.47)                            | 32.15 (11.45)                         | <0.0001        |
| Median (min–max)                             | 27.96 (5.4–73.6)             | 19.00 (5.4–61.9)                         | 32.55 (6.4–73.6)                      |                |
| 1Q–3Q  | 18.63–37.64                  | 12.91–26.81                              | 23.11–40.47                           |                |

**Table 1** continued

| Variable                          | Total<br>(n = 2,930)  | Anemia <sup>a</sup><br>(n = 946) | Without anemia<br>(n = 1,984) | P value |
|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|
| Uric protein (g/day) <sup>c</sup> |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 1.347 (2.010)         | 1.761 (2.647)                    | 1.153 (1.593)                 | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 0.690 (0.00–28.08)    | 0.851 (0.00–28.08)               | 0.600 (0.00–12.83)            |         |
| 1Q–3Q                             | 0.210–1.677           | 0.285–2.226                      | 0.170–1.460                   |         |
| HbA1c (%)                         |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 5.93 (0.91)           | 5.94 (0.90)                      | 5.92 (0.92)                   | 0.6519  |
| Median (min–max)                  | 5.70 (4.1–11.7)       | 5.70 (4.2–10.1)                  | 5.70 (4.1–11.7)               |         |
| 1Q–3Q                             | 5.30–6.20             | 5.30–6.30                        | 5.30–6.20                     |         |
| Uric albumin (mg/g Cr)            |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 981.14 (1,347.01)     | 1,262.46 (1,545.78)              | 845.38 (1,217.16)             | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 481.60 (2.5–14,168.2) | 726.50 (4.8–9,605.1)             | 393.40 (2.5–14,168.2)         |         |
| 1Q–3Q                             | 121.50–1,298.60       | 216.35–1,684.60                  | 90.90–1,089.90                |         |
| Ca (mEq/L)                        |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 9.00 (0.53)           | 8.77 (0.59)                      | 9.11 (0.46)                   | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 9.00 (5.4–11.6)       | 8.80 (5.4–10.6)                  | 9.10 (6.4–11.6)               |         |
| 1Q–3Q                             | 8.70–9.30             | 8.40–9.20                        | 8.80–9.40                     |         |
| P (mg/dL)                         |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 3.53 (0.70)           | 3.86 (0.76)                      | 3.37 (0.60)                   | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 3.50 (1.6–8.6)        | 3.80 (1.7–8.6)                   | 3.40 (1.6–5.8)                |         |
| 1Q–3Q                             | 3.10–3.90             | 3.40–4.30                        | 3.00–3.80                     |         |
| iPTH (pg/mL)                      |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 106.0 (92.0)          | 144.0 (123.4)                    | 87.8 (64.9)                   | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 79.0 (5–1,540)        | 108.5 (13–1,540)                 | 72.0 (5–1,020)                |         |
| 1Q–3Q                             | 54.0–126.0            | 67.0–179.0                       | 50.0–104.0                    |         |
| CRP (mg/dL)                       |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 0.263 (0.833)         | 0.337 (1.174)                    | 0.227 (0.594)                 | 0.0031  |
| Median (min–max)                  | 0.100 (0.00–23.08)    | 0.085 (0.00–23.08)               | 0.100 (0.00–11.99)            |         |
| 1Q–3Q                             | 0.040–0.200           | 0.040–0.200                      | 0.040–0.200                   |         |
| RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ) |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 389.2 (62.0)          | 333.0 (47.4)                     | 415.9 (48.8)                  | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 386.0 (107–940)       | 333.0 (107–940)                  | 410.0 (252–599)               |         |
| 1Q–3Q                             | 347.0–428.0           | 307.0–355.0                      | 380.0–446.0                   |         |
| Hb (g/dL)                         |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 12.06 (1.84)          | 10.16 (0.97)                     | 12.97 (1.42)                  | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 11.90 (5.2–19.7)      | 10.30 (5.2–13.2)                 | 12.70 (11.0–19.7)             |         |
| 1Q–3Q                             | 10.80–13.20           | 9.60–10.80                       | 11.80–13.85                   |         |
| Ht (%)                            |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 36.15 (5.24)          | 30.86 (3.01)                     | 38.68 (4.05)                  | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 35.85 (17.4–55.2)     | 31.20 (17.4–41.3)                | 38.00 (25.6–55.2)             |         |
| 1Q–3Q                             | 32.60–39.55           | 29.20–32.70                      | 35.60–41.20                   |         |
| MCV (fL)                          |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 93.22 (5.13)          | 93.27 (5.87)                     | 93.20 (4.75)                  | 0.7391  |
| Median (min–max)                  | 93.00 (63.6–125.9)    | 93.20 (64.0–125.9)               | 93.00 (63.6–116.1)            |         |
| 1Q–3Q                             | 90.00–96.20           | 89.60–96.90                      | 90.30–96.00                   |         |
| MCH (pg)                          |                       |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                         | 31.12 (1.93)          | 30.80 (2.20)                     | 31.27 (1.77)                  | <0.0001 |
| Median (min–max)                  | 31.10 (19.8–42.4)     | 30.80 (19.8–40.7)                | 31.20 (22.9–42.4)             |         |
| 1Q–3Q                             | 30.00–32.30           | 29.50–32.10                      | 30.20–32.40                   |         |



**Table 1** continued

| Variable                    | Total<br>(n = 2,930) | Anemia <sup>a</sup><br>(n = 946) | Without anemia<br>(n = 1,984) | P value |
|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------|
| <b>MCHC (g/dL)</b>          |                      |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                   | 33.35 (1.07)         | 33.00 (1.15)                     | 33.52 (0.98)                  | <0.0001 |
| Median (min–max)            | 33.40 (28.8–37.0)    | 33.10 (28.8–36.7)                | 33.60 (29.6–37.0)             |         |
| 1Q–3Q                       | 32.70–34.10          | 32.20–33.80                      | 32.80–34.20                   |         |
| <b>Serum albumin (g/dL)</b> |                      |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                   | 3.97 (0.43)          | 3.81 (0.46)                      | 4.04 (0.40)                   | <0.0001 |
| Median (min–max)            | 4.00 (1.4–5.3)       | 3.90 (1.6–4.9)                   | 4.10 (1.4–5.3)                |         |
| 1Q–3Q                       | 3.70–4.20            | 3.60–4.10                        | 3.80–4.30                     |         |
| <b>Ferritin (ng/dL)</b>     |                      |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                   | 137.56 (137.45)      | 147.69 (158.37)                  | 131.71 (123.47)               | 0.0280  |
| Median (min–max)            | 100.00 (2.6–1,520.0) | 107.00 (2.6–1,520.0)             | 98.00 (4.1–1,088.9)           |         |
| 1Q–3Q                       | 51.00–183.00         | 49.70–194.90                     | 51.00–171.00                  |         |
| <b>TSAT (%)</b>             |                      |                                  |                               |         |
| Mean (SD)                   | 30.89 (12.25)        | 30.97 (13.38)                    | 30.85 (11.61)                 | 0.8814  |
| Median (min–max)            | 29.73 (3.0–94.7)     | 29.93 (3.0–94.7)                 | 29.63 (6.2–92.7)              |         |
| 1Q–3Q                       | 22.52–37.96          | 21.96–39.10                      | 22.89–37.48                   |         |

ASO arteriosclerosis obliterans, BMI body mass index, MCV mean corpuscular volume, MCH mean corpuscular hemoglobin, MCHC mean corpuscular hemoglobin concentration, TSAT transferrin saturation, 1Q–3Q first quartile to third quartile range

<sup>a</sup> Anemia is defined as an Hb level of <11 g/dL or receiving ESA therapy

<sup>b</sup> Average of three measurements

<sup>c</sup> Corrected with urinary creatinine

**Table 2** Distribution of patients (n = 2,930)

| ESA therapy | Iron therapy | No. of patients (%) |              |
|-------------|--------------|---------------------|--------------|
|             |              | Hb < 11 g/dL        | Hb ≥ 11 g/dL |
| Without     | With         | 63 (2.2)            | 84 (2.9)     |
|             | Without      | 498 (17.0)          | 1,900 (64.8) |
| With        | With         | 71 (2.4)            | 24 (0.8)     |
|             | Without      | 198 (6.8)           | 92 (3.1)     |

Anemia is defined as an Hb level of <11 g/dL or receiving ESA therapy

( $P < 0.0001$ ), with 9.7% at >45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 17.0% between 30 and <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 40.5% between 15 and <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and 55.3% at <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Table 4). The percentage of patients receiving iron therapy was 6.5, 13.7, 15.2 and 21.1%, respectively ( $P = 0.0365$ ) (Table 5).

Table 6 shows ESA dosage and dosing frequencies. Information on dosage and dosing frequency is available for 273 of the 385 patients on ESA therapy and indicates that 1.1% were receiving ESA at least once a week, 30.4% once every 2 weeks, 67.8% once every 3 weeks or monthly, and 0.7% once every 2 months. Of the 273 patients, 83 (30.4%) were receiving ESA at the approved dosage and administration.

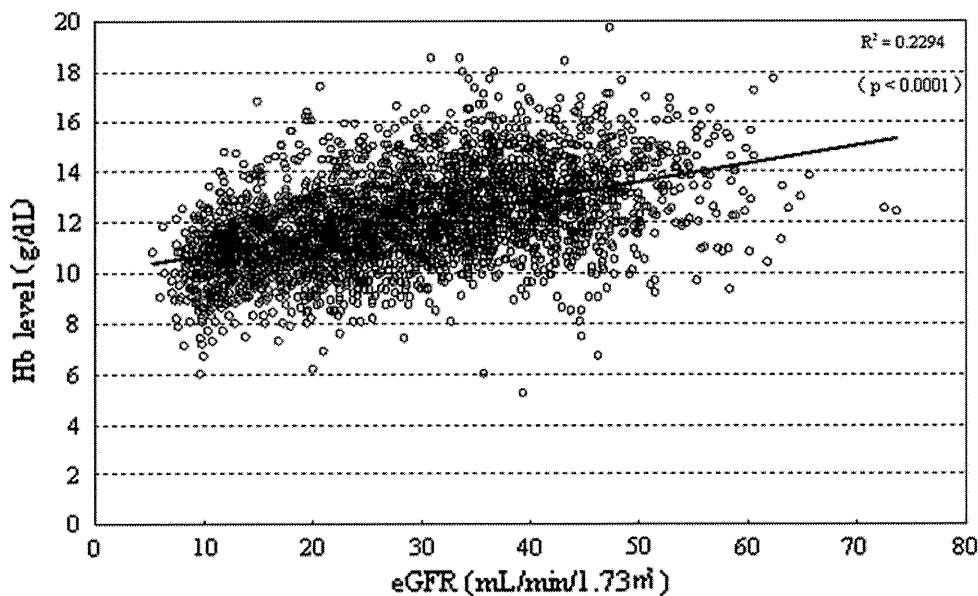
The mean Hb level was  $10.28 \pm 1.19$  g/dL (mean  $\pm$  SD) among the 385 patients on ESA therapy, with 116 (30.1%) of these patients showing an Hb level of  $\geq 11$  g/dL. Furthermore, in the group of 273 patients whose statistical data regarding dosing frequency are shown in Table 7, the percentage of those who achieved the target Hb level of  $\geq 11$  g/dL was 31.6% in the subgroup receiving ESA at a frequency of less than once every 2 weeks and was slightly lower than 39.5% in the subgroup receiving ESA above the approved dosage interval. The percentage of patients with  $\geq 10$  g/dL was 61.6% (237 of 385). In the group of 273 patients, the percentage of patients who achieved an Hb level of  $\geq 10$  g/dL was 67.4% in the subgroup of patients receiving ESA above the approved dosage interval and 64.7% in the subgroup receiving ESA at a frequency of less than once every 2 weeks (Table 7).

In contrast, the percentage of patients receiving no ESA therapy was 67.6 and 55.7%, respectively, among those with an Hb level of <11 and <10 g/dL.

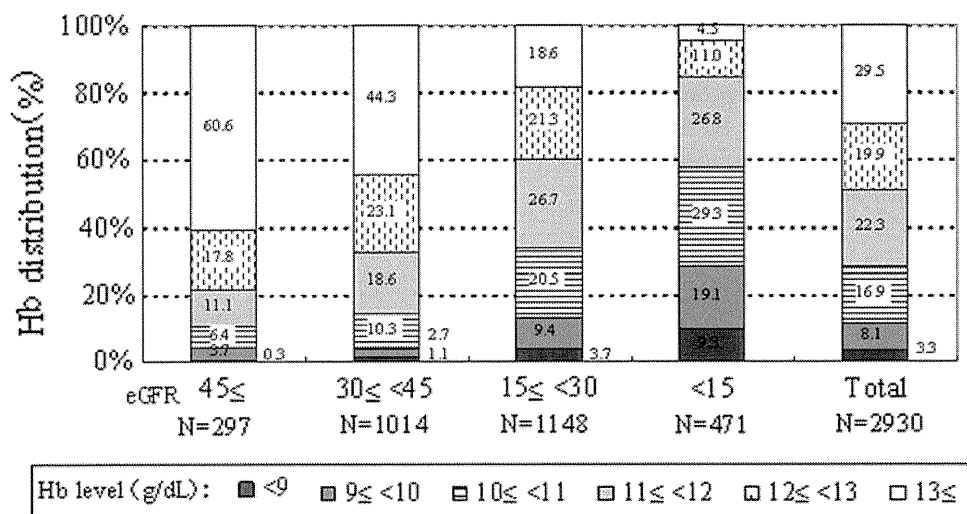
#### Background factors that influence anemia or ESA therapy

Table 8 shows the background factors that affect anemia, with multivariate analyses showing factors of statistical

**Fig. 1** Correlation between eGFR and Hb level



**Fig. 2** Distribution of Hb level stratified by eGFR. The percentage of patients having an Hb level of <11 g/dL increased as eGFR declined



significance to be diabetic nephropathy, the main cause of CKD, and low levels of eGFR and serum albumin.

Table 9 shows the assessment results on patient characteristics that affect ESA therapy. Multivariate analyses showed, with statistical significance, that diabetic nephropathy, the main cause of CKD, and low levels of eGFR and serum albumin, were associated with lower odds of ESA therapy.

**Discussion**

Anemia is an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD) [3, 4]. In CKD patients, kidney and cardiac diseases progress in a vicious circle (cardio-renal anemia syndrome) [3–5]. While many of the risk factors for CKD and CVD are difficult to intervene, it is possible to treat anemia by ESA and/or iron supplementation. Reports

suggested that treating anemia may allow control of this vicious circle [5–7].

Meanwhile, large-scale intervention studies of CKD patients such as CHOIR [8] or CREATE [9] reported higher rates of composite CV endpoint or early initiation of renal replacement therapy for ESA therapy, with a target Hb of ≥13 g/dL compared with the slightly lower target Hb of 10.5–11.5 g/dL. Reports also indicated that in the TREAT study conducted in CKD patients with type 2 diabetes and an Hb level of <11 g/dL, the ESA therapy group that maintained Hb at 13 g/dL showed increased rates of stroke and cancer mortality among those with a history of cancer; however, there was no difference in all cause mortality or CVD incidence, when compared with the placebo group. In response to these reports, the US and European guidelines [10, 11] lowered their target Hb between 11 and 12 g/dL for ESA therapy.

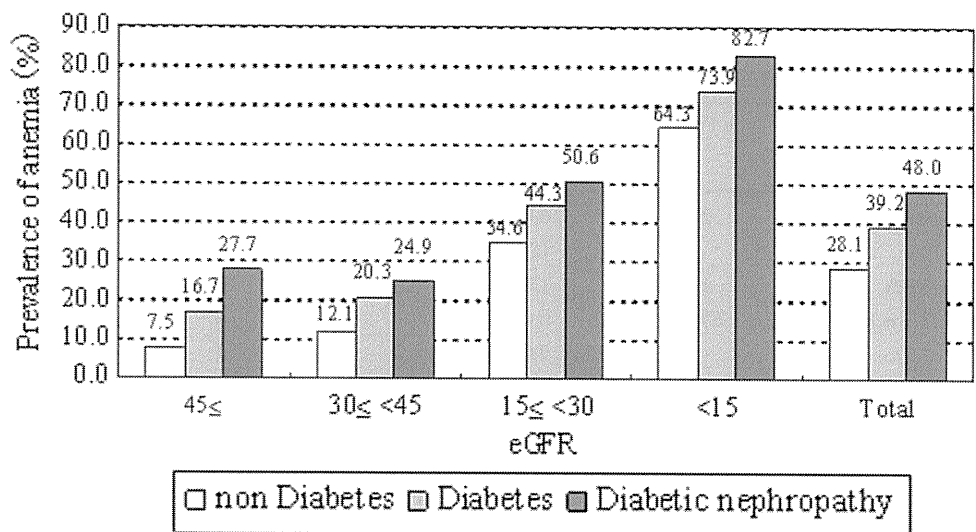
In 2008, the Japanese Society of Dialysis Therapy [12], and in 2009, the Japanese Society of Nephrology, established treatment guidelines for renal anemia in CKD patients to promote appropriate anemia management in CKD patients, setting a target Hb of  $\geq 11$  g/dL and an Hb

level of  $>13$  g/dL for dose reduction or withdrawal of ESA therapy (12 g/dL for patients with a CV complication or other medically required conditions). In the present study, we analyzed the data taken at survey initiation of the CKD-JAC study to examine factors associated with anemia management in Japanese CKD patients. The percentage of patients with anemia (defined as patients with an Hb of  $<11$  g/dL or patients receiving ESA therapy) increased along with the progression of CKD stage, and multivariable analyses identified diabetic nephropathy as well as low serum albumin level as contributing factors to anemia, suggesting a need for early treatment of anemia in patients with diabetes or low serum albumin level. It appeared that a low serum albumin level was related to dietary therapy, dilution of blood due to fluid retention, or proteinuria.

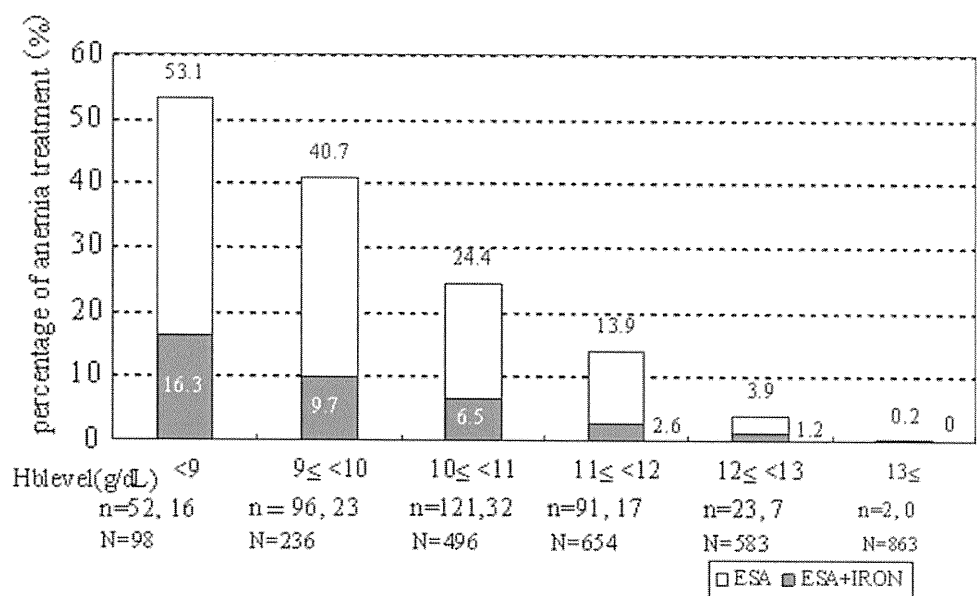
**Table 3** Distribution of anemia by eGFR (%)

| eGFR               | No. of patients (n = 2,930) | Patients with anemia (n = 946) |
|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 45 $\leq$          | 297                         | 31 (10.4)                      |
| $\geq 30$ to $<45$ | 1,014                       | 153 (15.1)                     |
| $\geq 15$ to $<30$ | 1,148                       | 440 (38.3)                     |
| $<15$              | 471                         | 322 (68.4)                     |

**Fig. 3** Prevalence of patients with anemia by eGFR among diabetics and nondiabetics. The prevalence of anemia was higher in diabetic patients compared with nondiabetic patients



**Fig. 4** Percentage of patients receiving anemia treatment by Hb level. The percentage of patients receiving anemia treatment increased as the Hb level declined



**Table 4** Distribution of ESA therapy in anemia patients by eGFR (%)

| eGFR       | No. of patients with anemia (n = 946) | Hb < 11 g/dL not on ESA (n = 561) | Hb < 11 g/dL on ESA (n = 269) | Hb ≥ 11 g/dL on ESA (n = 116) | ESA therapy (n = 385) |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 45 ≤       | 31                                    | 28 (90.3)                         | 3 (9.7)                       | 0 (0.0)                       | 3 (9.7)               |
| ≥30 to <45 | 153                                   | 127 (83.0)                        | 15 (9.8)                      | 11 (7.2)                      | 26 (17.0)             |
| ≥15 to <30 | 440                                   | 262 (59.5)                        | 123 (28.0)                    | 55 (12.5)                     | 178 (40.5)            |
| <15        | 322                                   | 144 (44.7)                        | 128 (39.8)                    | 50 (15.5)                     | 178 (55.3)            |

**Table 5** Distribution of iron therapy in anemia patients by eGFR (%)

| eGFR       | No. of patients with anemia (n = 946) | Hb < 11 g/dL on iron (n = 63) | Hb < 11 g/dL on iron + ESA (n = 71) | Hb ≥ 11 g/dL on iron + ESA (n = 24) | Iron therapy (n = 158) |
|------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| 45 ≤       | 31                                    | 2 (6.5)                       | 0 (0.0)                             | 0 (0.0)                             | 2 (6.5)                |
| ≥30 to <45 | 153                                   | 14 (9.2)                      | 3 (2.0)                             | 4 (2.6)                             | 21 (13.7)              |
| ≥15 to <30 | 440                                   | 27 (6.1)                      | 31 (7.0)                            | 9 (2.0)                             | 67 (15.2)              |
| <15        | 322                                   | 20 (6.2)                      | 37 (11.5)                           | 11 (3.4)                            | 68 (21.1)              |

**Table 6** Distribution of ESA dosage and dosing frequencies

| Dosing frequency          | n (%)      | Dosage                | No. of patients achieving Hb level |         |         |         |     |
|---------------------------|------------|-----------------------|------------------------------------|---------|---------|---------|-----|
|                           |            |                       | Hb < 11                            | Hb ≥ 11 | Hb < 10 | Hb ≥ 10 |     |
| >Once/week                | 2 (0.7)    | 6,000 U               | 1                                  | 0       | 1       | 0       | 1   |
|                           |            | 12,000 U              | 1                                  | 1       | 0       | 0       | 1   |
| Once/week                 | 1 (0.4)    | 12,000 U              | 1                                  | 0       | 1       | 0       | 1   |
| Once/2 weeks <sup>a</sup> | 83 (30.4)  | 6,000 U <sup>a</sup>  | 16                                 | 8       | 8       | 2       | 14  |
|                           |            | 9,000 U <sup>a</sup>  | 3                                  | 1       | 2       | 0       | 3   |
|                           |            | 12,000 U <sup>a</sup> | 64                                 | 42      | 22      | 26      | 38  |
| Once/3 weeks              | 13 (4.8)   | 6,000 U               | 3                                  | 1       | 2       | 0       | 3   |
|                           |            | 12,000 U              | 10                                 | 9       | 1       | 5       | 5   |
| Once/month                | 172 (63.0) | 3,000 U               | 2                                  | 0       | 2       | 0       | 2   |
|                           |            | 6,000 U               | 27                                 | 20      | 7       | 9       | 18  |
|                           |            | 9,000 U               | 1                                  | 0       | 1       | 0       | 1   |
|                           |            | 12,000 U              | 142                                | 96      | 46      | 50      | 92  |
| Once/2 months             | 2 (0.7)    | 12,000 U              | 2                                  | 2       | 0       | 2       | 0   |
| Total                     | 273        | –                     | 273                                | 180     | 93      | 94      | 179 |

<sup>a</sup> The dosage and dosing frequency approved in Japan are: “The initial dose for subcutaneous injection should be 6,000 IU, which is administered once a week. When anemia-improving effects are achieved, the dose is administered at 6,000–12,000 IU once every 2 weeks”

**Table 7** Distribution of ESA dosing frequencies by Hb level (%)

| Dosing frequency           | n (%)      | Achievement of Hb level |              |              |              |
|----------------------------|------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                            |            | Hb < 11 g/dL            | Hb ≥ 11 g/dL | Hb < 10 g/dL | Hb ≥ 10 g/dL |
| ≥Once/2 weeks <sup>a</sup> | 86 (31.5)  | 52 (60.5)               | 34 (39.5)    | 28 (32.6)    | 58 (67.4)    |
| <Once/2 weeks <sup>b</sup> | 187 (68.5) | 128 (68.4)              | 59 (31.6)    | 66 (35.3)    | 121 (64.7)   |
| Total                      | 273        | 180 (65.9)              | 93 (34.1)    | 94 (34.4)    | 179 (65.6)   |

<sup>a</sup> “≥Once/2 weeks” includes >once/week, once/week and once/2 weeks

<sup>b</sup> “<Once/2 weeks” includes once/3 weeks, once/month and once/2 months