日腎会誌 2009；**51**(7)：852-856.

特集：血液浄化法

腎性貧血と生命予後

倉賀野隆裕　　中西　健

はじめに

近年，慢性腎臓病(CKD)の概念が定着し，予想以上にその患者数が多いことが明らかになっているが, CKD 患者の代表的な合併症として腎性貧血があげられる。腎性貧血はCKD 患者において腎機能低下の初期から認められる貧血であり，腎からのエリスロポエチン産生量が低下するためヘモグロビン(Hb)濃度を維持できなくなった状態である。治療の第一選択はエリスロポエチンの補充，すなわちこれらの遺伝子組み換え製剤(rHuEPO)の投与である。近年，慢性腎不全-腎性貧血-慢性心不全の密接な悪循環としてcardio-renal anemia syndrome：CRA 症候群という概念[1]が提唱され，貧血治療の重要性が注目されている。一方，Hb濃度を健常者レベルまで正常化させる検討においては，心血管系合併症の有病率・死亡率を調査した示唆深い大規模臨床試験の報告がなされている。本稿では，これら腎性貧血の状態や治療法に照準を合わせた臨床試験を踏まえ，腎性貧血治療に関する現在の考え方を概説する。

保存期腎不全症例での貧血とアウトカム

1．貧血と腎機能障害の進行

腎性貧血が腎機能障害の進行に及ぼす影響を検討した研究として，1,513 例の糖尿病性腎症症例を対象に血清 Cr 値の倍化，腎不全，死亡に至る速度を主要エンドポイントとした RENAAL 試験のサブ解析があげられる。すなわち，貧血の程度が最も軽い群(Hb＞13.8 g/dL)よりも貧血の程度が重篤である症例群(Hb 値 6,8～11.3 g/dL)ほど，腎不全進行リスクが増悪していると報告している[2]。他の報告でも，rHuEPO による貧血治療自体が腎機能増悪を抑制する可能性が示唆されている[3]。貧血自身が腎機能低下を招く原因は明らかにはなっていないが，貧血に伴う腎臓への酸素供給の低下が原因の一つと考えられている。

2．貧血と心機能障害

ESA(erythropoiesis stimulating agent)製剤投与による貧血の改善は，脈拍・心拍出量を減少させ，左室心筋重量係数(LVMI)の改善および最大酸素消費量の増大をもたらすことが数多くの報告から知られており，慢性的な貧血は心肥大を惹起し，心不全に進行する可能性があると考えられている。先述の CRA 症候群の提唱者である Silverberg らは，腎性貧血を有するうっ血性心不全患者に対して，ESA 製剤と鉄剤を用い積極的に貧血の治療に努めると，貧血の改善に伴い心機能の改善と腎機能の軽度改善につながったと報告し，適切な貧血治療が左心機能改善につながる可能性を示唆している[4]。

3．貧血と生活の質(QOL)

CKD 症例に限らず貧血の改善が QOL を改善させることは十分予想でき, CKD 症例でも同様の報告がなされてきた。1,186 例の CKD 症例(stageⅢ～Ⅴ)を対象に，貧血の程度と生活の質(QOL)を SF36 にて検討した結果でも，貧血の程度が改善するに伴い身体機能，日常役割機能，全体的健康感，社会生活機能，活力などのさまざまな要素の改善が確認されており，保存期腎不全症例でも，早期からの積極的な貧血治療が QOL の改善につながると期待されている[5]。

4．保存期腎不全症例の目標 Hb 値と生命予後

以上の報告を受けて，腎性貧血の正常化が患者予後を改善させる可能性が高いと仮説を立て，腎性貧血を有する保存期腎不全症例での目標 Hb 値と患者の死亡，入院，心血管系イベントなどを主要エンドポイントとした示唆的な2 つの報告が 2006 年に報告された。

1）CHOIR study：36 週間にわたり約 1,432 例の保存期

Renal anemia treatment and outcome of patients with chronic kidney disease
兵庫医科大学内科学 腎・透析科

腎不全症例を対象に，目標 Hb 値を 13.5 g/dL に設定し治療した高 Hb 群と 11.3 g/dL に設定した低 Hb 群の 2 群間で比較したところ，高 Hb 群のほうが死亡，心筋梗塞，心不全，脳卒中，死亡のいずれかの発生が多く，全入院や心血管合併症による入院率も高かったと報告している[6]。

2）CREATE study：48 週にわたり約 605 例の保存期腎不全症例を対象に，目標 Hb 値を 13〜15 g/dL 群と 10.5〜11.5 g/dL 群に設定して実施したが，主要エンドポイントである心血管系イベントの発現に有意な差は認められなかった。一方副次エンドポイントとした腎機能においては，推定 GFR の低下に差はないものの，透析導入例数は 13〜15 g/dL 群で有意に多い結果となった。さらに QOL は 13〜15 g/dL 群が有意に改善していたが心血管系イベントは減少していなかったと報告している[7]。

この両試験の結果を踏まえ，FDA では CKD 症例の貧血改善の指標として，Hb 値 12 g/dL を超えないように警告を発している〔FDA alert〕。本邦でも 2008 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」[8]においては，保存期腎不全症例での目標 Hb 値を 11〜12 g/dL と設定している。

〈まとめ〉多くの臨床試験から，保存期腎不全症例に対して早期から適切に腎性貧血治療を行うことにより，腎不全の進展や心機能悪化を予防することが可能であると考えられるが，必ずしも生命予後の改善にはつながらない可能性も指摘されており，目標 Hb 値設定には更なる検討が必要である。

血液透析（HD）症例での貧血とアウトカム

1．HD 症例の目標 Hb 値と生命予後

本邦では，平均ヘマトクリット（Hct）値を基に後ろ向きに 3 年間の死亡率を検討した結果，Hct 27〜30 %を 1 とした場合，27 %未満は 1.604 と高率であり，貧血治療の重要性が明らかにされている[9]。

また，Hct の正常化が心機能の改善につながり，心血管系イベントの抑制や生命予後を改善させる可能性を検討した臨床試験がなされている。1998 年に発表された Normal Hct study では，心疾患の既往のある透析患者を対象に，目標 Hct 値を 42 %に設定した群と 30 %に設置した群に無作為に振り分け死亡率や心筋梗塞の発症率を比較したが，Hct 値を高値に設定された患者群で有意な差はなかったものの，死亡率や心筋梗塞の発症率が高くなり，この試験は途中で中断されている[10]。この報告や先述の CHOIR と CREATE の両 Study の結果を受けて，2008 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」[8]では，HD 症例の目標 Hb 値を 10〜11 g/dL とし，活動性の高い比較的若年者に限り目標値を 11〜12 g/dL に設定している。実際，透析患者を含む CKD 患者において，目標 Hb 値を 10〜12 g/dL とした場合をコントロールとして Hb の正常化を目指したほとんどの報告で，優位性が認められていない（**表 1**）[11]。

保存期腎不全症例も含めて，なぜ Hb 値の正常化が心血管系合併症の改善や生命予後改善につながらないのか。高 Hb および低 Hb 値群に振り分けられた患者背景の問題など，それぞれの Study の詳細を検討する必要性があるが，もし Hb 値の上昇が急性梗塞などの血栓性疾患を誘発するのであれば，透析後の Hb 値の上昇が血液粘稠度の上昇に関与している可能性がある。これらに加え，目標 Hb 値を得るための腎性貧血治療の質も大きく関与している可能性も考えられる。個々の症例の ESA 製剤への反応性や鉄の貯蔵状態を考慮せず，高い目標 Hb 値を実現するために過量に使用された ESA 製剤や鉄剤が生命予後を悪化させた可能性も存在する。

2．ESA 製剤使用量と予後

ESA 製剤の投与量が多い症例ほど予後が不良となるとの報告は以前よりなされている[12]。この原因として，高用量の ESA 製剤を用いることにより，高血圧，血管内皮細胞障害，高 Hb 血症に伴う血管合併症による予後の低下などが懸念されていた。しかしながら，先述の Normal HCT study のサブ解析でも，ESA 使用量と死亡への危険度との関連がなかった点からは，ESA 製剤自身の毒性より，むしろ投与される患者側の状態（動脈硬化などの血管の状態や ESA 製剤に対する反応性）に依存しているのではないかとも考えられている。

前述の CHIOR study のサブ解析で目標 Hb 値を高値（13.5 g/dL）に設定した群，低値（11.3 g/dL）に設定した群ともに，それら目標 Hb 値に到達していない患者群の心血管系イベント発症率や生命予後が不良であり[13]，Kilpatrick らも，腎性貧血を伴う透析患者の予後は ESA 製剤の投与量ではなく，ESA 製剤への反応性に規定されており，ESA 製剤への反応性の低さが HD 症例の死亡に対する独立した強力な規定因子であると報告している[14]。

ESA 製剤の反応性を低下させる要因としてさまざまな因子（**表 2**）が報告されており，臨床的に最も頻度が高いのは鉄欠乏とされているが，出血，感染症，悪性疾患などの

表 1　CKD 症例で異なる Hb 値を目標とした貧血治療に関する無作為臨床試験の特徴と結果

Study	症例数	対象症例	目標 Hb 値（g/dL）	達成 Hb 値（g/dL）	調査期間（カ月）	プライマリーエンドポイント（PEP）	介入結果
Berarab, et al.	1,233	うっ血性心不全または虚血性心疾患を有する HD 症例	14 vs. 10.0	13 vs. 10.5	29	死亡または非致死的な心筋梗塞の初回発作	PEP に有意な影響なし
Furuland, et al.	416	CKD stage 3〜5	女性 13.5〜15.0 男性 14.5〜16.0 vs. 9.0〜12.0	13.6 vs. 11.4	12〜19	QOL	PEP は改善 死亡率に差はなし
Parfrey, et al.	596	心疾患の徴候や心拡大のない HD 症例	13.5〜14.5 vs. 9.5〜11.5	13.1 vs. 10.8	18.5	ΔLVVI	PEP に有意な影響なし QOL は改善 死亡率に差はなし
Foley, et al.	146	左心肥大または左室肥大を伴う HD 症例	13.0〜14.0 vs. 9.5〜10.5	12.2 vs. 10.4	12	ΔLVVI in concentric LVH, ΔLVVI in LV dilation	PEP に有意な影響なし QOL は改善
Roger, et al.	155	CKD stage 3, 4	12.0〜13.0 vs. 9.0〜10.0	12.0 vs. 11.0	24	ΔLVMI	PEP に有意な影響なし
Levin, et al.	172	CKD stage 3, 4	12.0〜14.0 vs. 9.0〜10.5	12.7 vs. 11.4	22.6	LV growth at 24 months	PEP に有意な影響なし
Rossert, et al.	241	CKD stage 3, 4	13.0〜15.0 vs. 11.0〜12.0	13.5 vs. 12.0	6.2	ΔGFR	PEP に有意な影響なし QOL は改善 心血管系イベントまたは死亡率に差はなし

（文献 11 より引用）

表 2　ESA 製剤の反応性を低下させると思われる要因

ESA 療法低反応性の有力な要因
- 出血・失血
  消化管や性器からの慢性失血，ダイアライザの残血
- 造血障害，造血基質の欠乏
  感染症（血液アクセス，腹膜アクセス感染），炎症，外科的感染症，結核症，AIDS，自己免疫疾患，移植腎の慢性拒絶反応，高度の副甲状腺機能亢進症（線維性骨炎），アルミニウム中毒症，葉酸・ビタミン B_{12}欠乏
- 造血器腫瘍，血液疾患
  多発性骨髄腫，その他の悪性腫瘍，溶血，異常ヘモグロビン症（α, βサラセミア，鎌状赤血球貧血）
- 脾機能亢進症
- 抗 EPO 抗体の出現

ESA 療法低反応性が疑われる要因
- 不十分な透析，透析液の非清浄化，尿毒症物質の貯留
- 低栄養
- カルニチン不足
- ビタミン C 欠乏
- ビタミン E 欠乏
- 亜鉛・銅欠乏
- ACE 阻害薬の投与

（文献 8 より引用）

存在も ESA 製剤の反応性を低下させるとされている。絶対的鉄欠乏などの対処可能な病態であれば早急に対応すべきであるが，慢性炎症に伴う高サイトカイン血症や低栄養状態など対応に難渋する症例もある。腎性貧血治療を行うにあたり，単に目標 Hb 値を得ることのみを追求するのではなく，個々の症例の ESA 製剤への反応性を十分考慮にいれた腎性貧血治療を行うべきである。

3．鉄代謝異常からみた予後

CKD 症例では腎機能の低下に伴い TNF-α などの炎症性サイトカインが増加することが知られており，一般的に CKD 症例は慢性炎症状態にあると考えられている。すなわち，腎性貧血自体，単に腎臓からのエリスロポエチン産生低下による造血能の低下だけではなく，高サイトカイン血症により骨髄で造血も抑制されている慢性疾患に伴う貧血（anemia of chronic disease）の状態であると考えられる。さらに高サイトカイン血症や高ヘプシジン血症の存在下では，鉄を細胞外にくみ出す輸送蛋白（ferroportin-1）の発現低下が認められ，さまざまな細胞内で“鉄の囲い込み”を起こす。この現象は，網内系細胞にとどまらず，血液細胞，血管内皮細胞，肝細胞でも起こることが知られており，全身の細

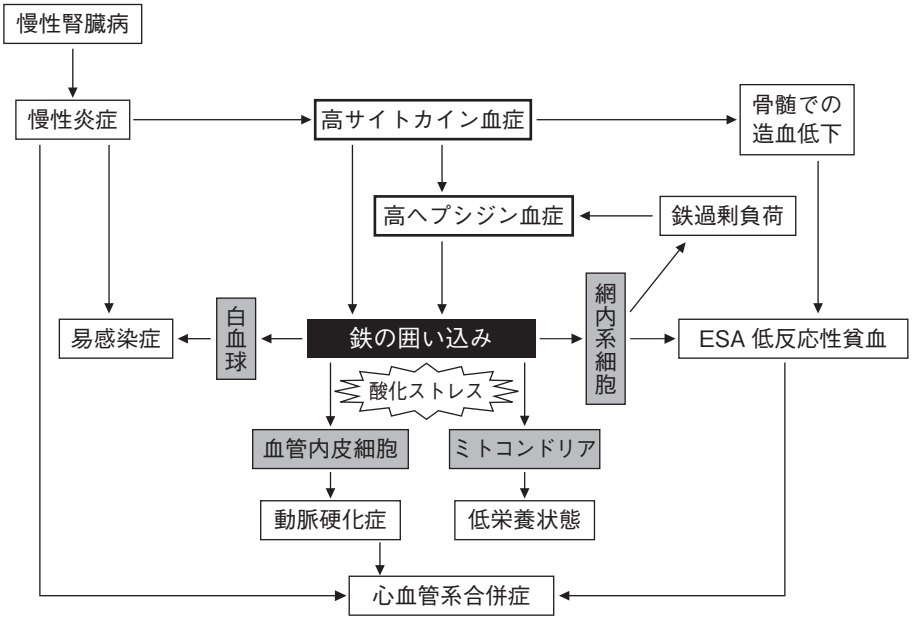

図　Dysregulation of iron metabolism and energy synthesis（DIMES）syndrome の概念
（文献 13 より引用，一部改変）

胞内に鉄輸送障害が生じ，蓄積した過剰な遊離鉄が多くの細胞障害を惹起するとの考えから，われわれは，これらの現象を Dysregulation of iron metabolism and energy synthesis（DIMES）症候群と提唱している[15]。

この概念から，CKD 症例の鉄代謝異常はさまざまな合併症（動脈硬化，貧血，栄養障害，易感染症）の原因となっている可能性がある（**図**）。よって，細胞レベルで鉄過剰状態にある症例に不用意に鉄剤を投与すると，逆に予後を損なう可能性があるため，CKD 症例への鉄剤投与，特に経静脈的投与の際には十分な配慮が必要である。

4．Hb 変動からみた予後

2005 年に Fishbane らが，ESA 製剤により腎性貧血治療を受けている症例には治療目標 Hb 値の範囲を上下に逸脱する Hb 変動が起こりやすいという Hb 変動の概念を提唱した[16]。ESA 製剤の投与開始・中断・使用量の変更，入院，鉄剤による治療が Hb 変動に影響を与えていることや，比較的 ESA 製剤への反応が良好である症例が Hb 変動をきたしやすいと報告している。また Ebben ら[17]や Yang ら[18]は，Hb 変動幅が全入院・入院期間などと関連を有し，生命予後にも影響を与えているとしている。さらに，Hb 変動幅のみならず目標 Hb 値に到達していない症例も入院に対する危険度が高いと報告している。これらの結果より，大きな Hb 値の変動を伴わず目標 Hb 値を維持することが，HD 症例の予後改善につながる可能性がある。この Hb 変動に影響を与える要因として，ESA 製剤の使用方法以外にも，炎症の有無，栄養状態，鉄貯蔵状態などの ESA 抵抗性に類似した因子が指摘されている[19]。

ESA 製剤や鉄剤の使用量や使用頻度の調節が Hb 変動を抑制し，入院率や生命予後の改善につながるかどうかはこれからの課題ではあるが，現在のところ，Hb 変動に配慮し腎性貧血治療にあたることが望まれている。

〈まとめ〉 Normal HCT study，CREATE study，CHOIR study などで CKD 症例での目標 Hb 値とアウトカムに関する検証がなされてきた。残念ながらいずれの報告でも，Hb 値の正常化が保存期腎不全症例や HD 症例のアウトカムを改善したとの結果に至っていない。しかしこれらの study のサブ解析や近年の多くの報告より，ESA 製剤に対する低反応性が HD 症例の心血管系イベント発生や生命予後に重大な影響を与えていることも明確になりつつある。さらに Hb 変動の概念から，ESA 製剤や鉄剤の使用方法も HD 症例の予後に影響を与えている可能性も指摘され始めている。

低い Hb レベルから適切に貧血を改善させ維持することは，心血管系合併症などのイベントを減少させ QOL や生命予後を改善させることに疑問の余地はないが，画一的な手法で Hb 値の正常化を目指しても，逆に CKD 症例の生命予後を損ねる可能性があることも明らかになってきた。今後は患者個々の貧血の状態，ESA 製剤の反応性，鉄の貯蔵状態，心血管系合併症の状態などを正確に把握したうえ

で，それぞれの症例に適した腎性貧血治療が求められている。

文　献

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome：dose it exist? Nephrol Dial Transplant 2003；18（Suppl 8）：viii 7−12.
2. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int 2004；66：1131.
3. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. Nephron 1997；77：176−185.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoiten and intervenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improve cardiac and renal function, functional class, and markedly reduces hospitalization. J Am Coll Cardiol 2000；35：1737−1744.
5. Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, Mendelssohn D, Finkelstein FO. Helath-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009；4：33−38.
6. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006；355：2085−2098.
7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE investigators. Normalizaiton of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006；355：2071−2084.
8. 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 2008 年版．透析会誌 2008；41；10：661−716.
9. Hirasawa Y, Suzuki M, Itami N, Ohira S, Mizuno T, Mera K, Haga Y, Kawai H, Obara I, Kurosawa N, Nakamoto Y, Numozawa K, Furuhashi M, Maruyama Y, Miki R, Kioke S, Seno H, Kawahara H, Kobayashi H, Ono T, Okuno S, Kim M, Miyazaki R, Saika Y, Motomiya Y, Taniai K, Usui K, Shigemoto K, Mizuguchi T, Kawashima S, Yuasa K, Ohta K, sato T, Fukunari K, Kimura Y, Takahashi H, Yuu K. Maintenance hematocrit levels and mortality in hemodialysis patients with renal anemia receiving recombinant human erythropoietin（rHuEPO survey）. J Jpn Soc Dial Ther 2003；36：1265−1272.
10. Berarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrrie JC, Nissenoson AR, Okamoto DM. The effect of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998；339：584−590.
11. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. Treating anemia at different stage of renal disease. J Nephrol 2007；20（Suppl）：S33−38.
12. Zang Y, Thamr M, Stefanik K, et al. Epoetin requirement predict mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2004；44：866−876.
13. Szczch LA, Barnhart HX, Inring JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UPD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin−α dose and achieved hemoglobin outcome. Kidney Int 2008；74：791−798.
14. Kilpatrick RD, Critchlow W, Fishbane S, Besarab A, Breen CS, Krishnan M, Bradbury B. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008；3：1077−1083.
15. 中西　健．透析患者における‘鉄の囲い込み’異常（DIMES 症候群）．透析会誌 2004；19：498−504.
16. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 2005；68：1337−1343.
17. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability：Association with comorbidity, intercurrent events and hospitalization. Clin J Am Soc Nephrol 2006；1：1205−1210.
18. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe M, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 2007；18：3164−3170.
19. Francisco ALM, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anemia in chronic kidney disease：from hemoglobin variability to hyporesponsiveness. NDT Plus 2009；2（Suppl 1）：i 18− i 26.