

臨床と検査

— 病態へのアプローチ — (VOL.69)

腎性貧血～CKDにおける合併症～ renal anemia

[key words: 腎性貧血、血中EPO濃度、炎症、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)、心・血管系合併症]

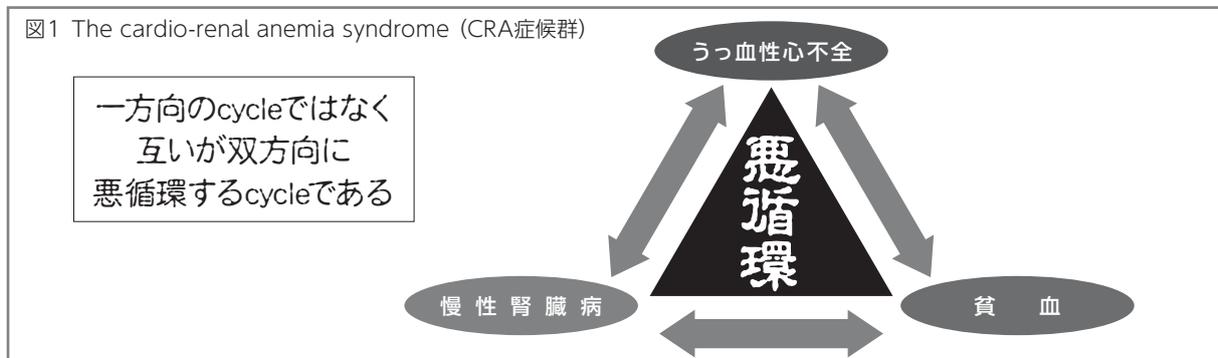
はじめに

我が国では1990年に、透析(HD)患者にヒト遺伝子組み換えエリスロポエチン製剤(recombinant human erythropoietin:rHuEPO)が市販され、1994年には保存期CKD(以下CKD)患者にも適応が拡大された。我が国では、2004年にHD患者の腎性貧血治療ガイドラインが作成され、2008年にはCKD患者も含む新ガイドラインが出版された。さらに、長時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent:ESA)がCKD患者にも使用可能となった。

腎性貧血の意義

一般に腎性貧血は臨床症状に乏しいが、QOLやADL(日常生活動作)に及ぼす悪影響は、ESA療法による治療効果からも明らかである。さらに、慢性の虚血病態は確実に諸臓器に対して悪影響を及ぼし、生命予後の増悪にもつながることは、さまざまな大規模疫学研究やESA療法の効果から証明されている。

Silverbergらは、CKDと貧血を併発する高度の心不全患者に対しrHuEPO療法によって貧血を改善することにより、心不全の改善に加え、腎不全の進行抑制にもつながることを観察し、CRA(Cardio Renal Anemia)症候群の概念を提唱した(図1)。CKD患者を対象とした大規模研究において、腎性貧血は腎不全進行のリスクであることは明らかとなっており、kuriyama,GouvaらのrHuEPOの腎保護作用に関する臨床的evidenceや、Nangakuらの基礎的な研究成果からも裏付けられている。またCKD患者に対するESA療法が、透析導入時の病態に好影響を及ぼすことも明らかとなっている。



腎性貧血の病態

I, 腎性貧血と血中EPO濃度

従来、腎性貧血は慢性腎不全(CRF)の合併症と考えられ、欧米や我が国のESA製剤の開発の治験はGFRの低下したCRF患者を対象に行われてきた。その結果、ESAの使用は『血清Cr値が2mg/dl以上あるいはCCr値が30ml/分以下』の患者に限られてきた。腎性貧血の主因は、ESAの効果からも明らかのように、腎での内因性エリスロポエチン(EPO)の産生低下であり、GFRとともにHb値が低下するにもかかわらず、血中EPO濃度は上昇しない。しかし、GFRが比較的高値でも貧血が高度で、血中EPO濃度が低値の症例も多く存在する。腎性貧血の主因が腎でのEPOというホルモン産生能の低下であることから、新ガイドラインでは、腎性貧血を『内分泌疾患』と明記し、“腎性貧血の主因は腎障害に伴うEPO産生低下であり、これ以外に貧血の原因疾患が認められないときに初めて診断される”と改めた。我が国ではESA療法開始前に血中EPO濃度の測定が保険で認められている。

II, 腎性貧血と高cytokine血症

近年、感染症、膠原病、悪性腫瘍などに伴う貧血の機序の解明に伴い、ACD(Anemia of Chronic Disease)と呼ばれる概念が提唱された。ACDの発症に関しても、ある種のcytokineが腎でのEPO産生を抑制することが証明され、腎性貧血との相違も議論されている。このため新ガイドラインでは、腎障害(すなわちCKD)に伴うEPO産生の低下によってもたらされる貧血と定義された。CRF病態も高cytokine血症を呈することが知られており、さらに末期腎

不全(ESKD)状態では、赤血球寿命の短縮が著しくなることなども、広義の腎性貧血(表1)と考えるべきである。また、糖尿病性腎症患者ではより早期からEPO分泌能が低下し、腎性貧血を呈することが知られている。

腎性貧血の頻度

米国の一般住民における貧血に関する大規模疫学研究では、CKDstage3から有意に頻度が増加することが報告されている。我が国の沖縄県の健診データからの報告も同様であり、全国ではstage3~5のCKD患者の約100万人が貧血を呈していると推測されている。

表1 広義の腎性貧血の原因

EPO欠乏	EPO産生細胞の障害
	酸素センサーの障害
	EPO遺伝子の転写調節機構の不均衡
	炎症性サイトカインによる産生抑制
赤血球産生の抑制	造血抑制因子(尿毒症物質、ポリアミン、副甲状腺ホルモン等)
	炎症性サイトカインによる造血抑制と鉄の利用障害
赤血球寿命の短縮	造血性因子(グアニジン、フリーラジカル、解糖系の障害等)
	Neocytosis
その他	失血、薬剤、栄養障害等

ESA製剤投与開始基準と目標Hb値

2008年に日本透析医学会より提唱された腎性貧血治療ガイドラインを示す(表2)。本ガイドラインでは、血液透析および透析導入前CKD患者の目標Hb値が、大規模臨床試験結果を加味し、正常値より低めに設定されている。つまり、同患者において目標Hb値13g/dlを超えた貧血管理が心血管病変発症率や総死亡率を悪化させ、さらに保存期においては腎死抑制効果も減少させる可能性が示唆されたこと、我が国の後ろ向きコホート研究結果でHb値10~11g/dl相当が相対的に予後がよい結果であったことなどが目標Hb値設定の根拠となっている。

表2 腎性貧血治療ガイドライン

	保存期および透析期(CAPD含む)
目標Hb値(g/dl)	HD患者: 10<Hb<11 活動性の高い若年HD患者: 11<Hb<12 PDおよび保存期患者: 11<Hb<13
ESA開始Hb値(g/dl)	HD患者: Hb<10(複数回) PD、保存期および活動性の高い若年者HD患者: Hb<11(複数回)

ESA療法低反応性と予後との関係

Normal hematocrit study やCHOIR studyの追加解析では、実際に到達したHb値が高い患者の予後はよく、ESAへの反応性が悪く貧血が遷延・悪化した患者の予後が悪いことが示唆されている。また、ESA療法に低反応性を示す患者では過度のESA療法が患者の予後を悪化させる可能性も示唆されている。さらに、Hb値の増減が大きい患者ほど予後が悪いことから、ESAの反応性に影響する既知あるいは未知の因子が患者予後に関与している可能性が推測される。

おわりに

ESA療法により、心機能やQOL、ADLのみならずCKDの進行抑制効果が期待されている。しかしその一方で、CKD患者の腎性貧血の悪影響が明らかとなってきている。今後、ますますCKD患者における『腎性貧血』の安全で有効なESA療法の確立が望まれる。

参考文献：AKIとCKDのすべて(5貧血:椿原美治、6貧血:本田浩一 秋澤忠男)、CKD診療ガイド2012(日本腎臓学会)