
血液透析 (HD) 導入遅延のための AST120 内服開始至適時期の検討

鈴木裕一郎、岡本亜希子、今井 篤、北原竜次、橋本安弘、佐々木淳、
齋藤久夫、齋藤文匡、三國恒靖、鈴木唯司、舟生富壽、畠山真吾^{*}、得居範子^{*}、
今西賢悟^{*}、岡本哲平^{*}、杉山尚樹^{*}、山本勇人^{*}、工藤茂将^{*}、米山高弘^{*}、
古家琢也^{*}、神村典孝^{*}、大山 力^{*}

鷹揚郷腎研究所泌尿器科

弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座^{*}

Evaluation of the optimal timing of AST120 treatment (for initiation delay of hemodialysis.)

Yuichiro Suzuki, Akiko Okamoto, Atsushi Imai, Ryuji Kitahara,

Yasuhiro Hashimoto, Jun Sasaki, Hisao Saito, Humitada Saito,

Tsuneyasu Mikuni, Tadashi Suzuki, Tomihisa Hunyu, Shingo Hatakeyama^{*},

Noriko Tokui^{*}, Kengo Imanishi^{*}, Teppei Okamoto^{*}, Naoki Sugiyama^{*},

Hayato Yamamoto^{*}, Shigemasa Kudo^{*}, Takahiro Yoneyama^{*}, Takuya Koie^{*},

Noritaka Kamimura^{*}, Chikara Ohyama^{*}

Department of Urology, Oyokyo Kidney Research Institute

Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine^{*}

<緒言>

Chronic kidney disease(CKD)の進行には複数の因子が複雑に関与し、進行を抑制するのは容易ではない。経口吸着薬 AST120 (クレメジン[®]) は消化管内で尿毒症毒素を吸着する薬剤であり、透析導入遅延効果、estimated glomerular filtration rate(eGFR)への有効性が報告^{1) 2)}されている。更に、Cre3 以下での早期の内服が導入遅延効果が高いことも報告されている¹⁾。また、Hemodialysis(HD) 導入前の AST120 の内服が導入後の予後を改善するとの報告¹⁾ もあるが、Evidence は不足しており、更なる検証が必要である。

<対象と方法>

AST120 が発売された 1991 年以降 (1991 ~ 2008 年) に当院で血液透析を導入し死亡まで Follow up できた患者 402 例のうち、詳細な導入前 Data が存在する AST 内服群 118 例について、AST 非内服群 105 例を対象群として導入遅延に効果的な AST120 内服開始時期および

透析導入前 AST120 内服による透析導入後の予後延長効果について Retrospective に検討をした。また、患者背景を整えるため Logistic 回帰による Propensity Score Analysis を用い、導入遅延・生命予後延長効果についても解析した。

<結果>

まず、対象 223 症例の患者背景を表 1 に示す。性別は男性 147 例、女性 76 例、計 223 例。年齢は AST120 内服群で 70.1 ± 9.9 歳、非内服群で 68.2 ± 10.3 。糖尿病 (Diabetes mellitus : DM) の有無・心血管病変 (Cardiovascular disease : CVD) の有無・AngiotensinII Receptor Blocker (ARB) 内服の有無・baseline Cre の値・baseline eGFR の値・AST120 の投与量・透析導入までの待機期間・透析導入後の予後についても情報を収集した。AST120 内服群で ARB の使用が多いが、他の因子では有意差はなかった。

次に、透析導入遅延効果および透析導入後の予後に関しては、AST120 内服群で 5 カ月目以降から有意に透析導入遅延効果を認めた (図 1)。また、透析導入後の予後には有意差はなかった (図 2)。更なる検証では、Cre <5 で AST120 の投与を開始した群で有意に透析導入遅延効果がみられた (図 3)。また、eGFR >10 ・CKD4 から投与開始した群でも同様の結果がみられた (図 4・5)。

透析導入遅延因子の検討では、223 例中 150 日以上待機可能であった 108 例を用いて検討を行った。まずそれぞれの項目を単変量解析し、有意差のあった項目を用いて多変量解析を施行したところ、DM の有無・年齢・Cre の値・AST120 内服が導入遅延因子として示唆された (表 2・3)。

表 1. 患者背景

All 223	Control	AST120	P value
n	105	118	
Age \pm SD	68.2 \pm 10.3	70.1 \pm 9.9	n.s.
Gender (M/F)	66/39	81/37	n.s.
DM+(%)	60.0	50.0	n.s.
CVD+(%)	54.3	58.5	n.s.
ARB+(%)	23.8	39.8	0.011
Baseline Cre	4.6 \pm 1.5	4.8 \pm 0.8	n.s.
Baseline eGFR	11.6 \pm 6.9	7.4 \pm 1.4	n.s.
AST dose (g)		5.5 \pm 1.2	
Waiting time (Days)	192 \pm 176	183 \pm 422	0.0057
Survival (Months)	44.61 \pm 37.9	45.5 \pm 36.3	n.s.

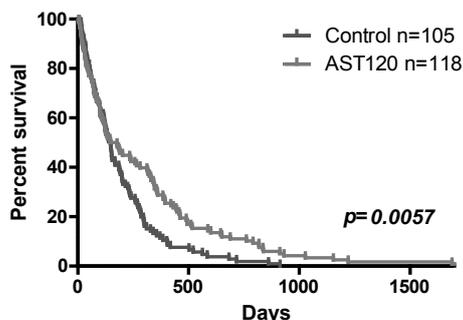


図 1. Delay of HD onset (All 223 cases)

AST120 内服群で 5 カ月目以降から有意に透析導入遅延効果を認めた

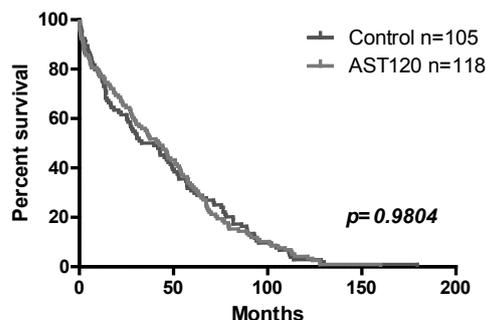


図 2. Survival of after HD onset (All 223 cases)

透析導入後の予後は有意差を認めなかった

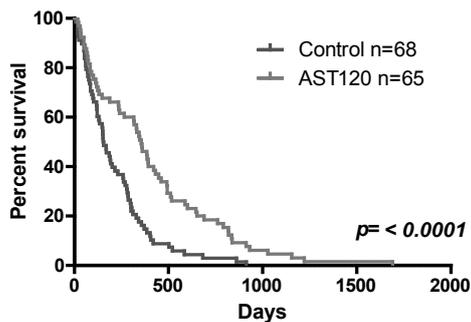


図 3. Delay of HD onset(Cre<5 of 223 cases)
Cre < 5 で AST120 の投与を開始した群で有意に透析導入遅延効果を認めた

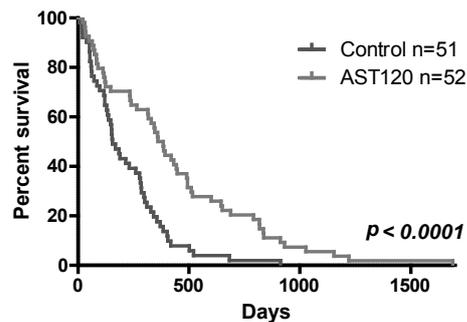


図 4. Delay of HD onset(eGFR>10 of 223 cases)
eGFR > 10 で AST120 の投与を開始した群で有意に透析導入遅延効果を認めた

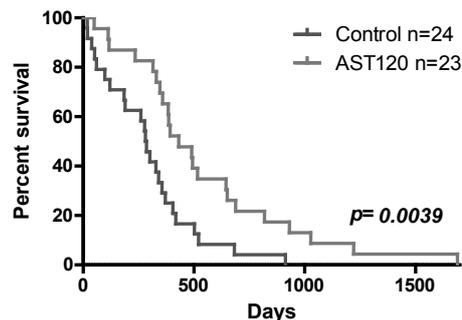


図 5. Delay of HD onset(eGFR>15 of 223 cases)
CKD4 で AST120 の投与を開始した群で有意に透析導入遅延効果を認めた

表 2. 透析導入遅延因子の単変量解析による検討

Univariate	ハザード比	95%CI		P value
Gender	1.032	0.682	1.562	0.88112
DM	0.672	0.455	0.992	0.04525
Age	0.976	0.960	0.993	0.00556
Cre	1.278	1.116	1.465	0.00040
eGFR	0.959	0.926	0.994	0.02371
AST120	2.293	1.548	3.398	0.00004
CVD	1.060	0.717	1.568	0.76855
ARB	1.186	0.804	1.750	0.38935

表 3. 透析導入遅延因子の多変量解析による検討

Multivariate	ハザード比	95%CI		P value
DM	0.571	0.378	0.863	0.00776
Age	0.981	0.962	1.000	0.04832
Cre	1.403	1.220	1.614	0.00000
AST120	2.149	1.438	3.211	0.00019

<考察>

今回の我々の検討では、AST120 内服を早期 (Cre<5・eGFR>10・CKD4) に開始した群が透析導入遅延効果が高く、逆に CKD5・eGFR<10 から内服を開始した群では導入遅延効果が減弱されたことから、進行した腎不全では導入遅延できない可能性が示唆された。透析導入後の予後に有意差はなかったが、透析導入遅延と導入後の予後には多くの因子が絡むため、導入前の AST120 内服有無のみでは説明できないものと考えられる。また、AST120 内服群で ARB 投与に有意差があるが、AST120 を処方する医師にかかっている患者が、腎不全治療に造詣の深い医師の診察を受けている可能性も否定できず、患者背景にバイアスがかかっている可能性もある。その補正のため、単・多変量解析を行うと「年齢」、「DMの有無」、「治療開始時の Cre 値」、「AST120 内服」が独立した因子として同定された。以上我々の結果より、Cre 値が低い段階からの早期 AST120 内服が HD 導入遅延に重要であることが示唆された。

AST120 が有効な患者群と無効な患者群があることは知られた事実である。最近の報告では吉田らが腎不全進行の早い基礎治療反応不良群で AST120 の反応性がよかったと報告した²⁾。効果の期待できる患者に適切な治療をしていくことが透析導入までの待機期間を延長するため重要と考えられる。

CKD 発症から腎不全の進行・予防に関しては基礎疾患など多数の因子が関与しており、個々の症例で非常に多様性に富んでいるため解析は容易でない。本研究も後ろ向き研究でエビデンス・レベルは低いいためランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial : RCT)が必要である。また、日本腎臓学会主導の臨床研究である Carbonaceous oral Adsorbent's effectiveness against the Progression of chronic Kidney Disease (CAP-KD) では、初期 CKD 患者 450 例に対し AST120 を用いた RCT が行われたが、AST120 の内服により eGFR の改善はみられたものの、複合エンドポイント(1. Cre の 2 倍化、Cre の 6 以上への到達、3. HD 導入・腎移植・死亡といったイベントの発生)の改善には至らなかった³⁾。本研究でも食事療法を始め血圧管理や血糖管理といった基礎治療は対象患者全てに対して行われているが、診療には多数の医師が関与しており、基幹病院勤務の内科医と開業医および一般病院勤務の泌尿器科医の管理の厳密さという点では何らかのバイアスがかかっていると考えられ、AST120 投与以外の要因の影響も否定できない。このことから AST120 の有効性を評価する至適研究デザインの考慮や CKD 進行予防 Study の難しさを示唆しており、CKD 進行予防・予後改善に向け、今後さらなるエビデンスの蓄積が期待される。

<結語>

当院で導入前～死亡まで Follow up し得た 118 例の透析導入前 AST120 内服による導入遅延効果、透析導入後の予後延長効果について Retrospective に解析した。CKD4 や Cre<5 からの早期開始が透析導入遅延効果が高い可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Haruhiko Ueda, Nobuhisa Shibahara, Shizuko Takagi, et al. : AST-120, an Oral Absorbent, Delays the Initiation of Dialysis in Patients With Chronic Kidney Diseases. Therapeutic Apheresis and Dialysis11 : 189-195 , 2007
- 2) 吉田 泉、駒田敬則、佐久間由紀、他：基礎治療下の腎不全保存期患者における経口吸着薬 AST-120 の併用効果、日腎会誌 51 : 121-129、2009
- 3) 認定 NPO 法人健康医療評価研究機構：CAP-KD；慢性腎臓病における経口吸着炭素製剤の腎不全進行抑制効果に関するランダム比較化試験(浅野 泰、秋澤忠男、福原俊一)、認定 NPO 法人健康医療評価研究機構、東京、2010