
心腎貧血症候群

常喜信彦、中田憲司

東邦大学医療センター大橋病院 腎臓内科

Cardio renal anemia syndrome

Nobuhiko Joki, Kenji Nakata

Toho University Ohashi medical Center, Division of Nephrology

<はじめに>

貧血は赤血球数やヘマトクリットではなくヘモグロビン (Hb) の低値をもって診断する。これは赤血球の主たる働きが全身臓器への酸素運搬であり、その運搬を担うのがHbだからである。貧血罹患期間が短期間であればそれほど大きな問題はないが、数か月以上持続する場合は貧血に起因する合併症をきたす可能性がある。その代表が心臓疾患である。周知のごとく慢性腎臓病では心疾患を高頻度に合併する。この心疾患がすべて貧血からもたらされるとは言い難いが、何らかの関連があると考えの方が自然である。腎性貧血の病態生理について解説してみたい。

貧血の心臓への影響 (Cardio-renal anemia症候群)

Hb低下により組織への酸素供給が減ると末梢血管を拡張し組織還流を増す代償が生じ、この末梢血管拡張が2次的に交感神経系やレニンアンジオテンシン・アルドステロン系の亢進につながる。これらの神経液性因子の活性化は腎血流を低下と腎臓での水・Naの再吸収増加につながり、体液量増加から高心拍出量状態へとつながる。この状況の遷延は心臓リモデリングを誘導し心肥大が進行、ひいてはうっ血性心不全の入院へとつながる¹⁾。また貧血により心筋細胞への酸素供給が落ちる一方で、高心拍出状態では心仕事量が増加しており、心筋細胞における酸素需要と供給のバランスが崩れやすくなり虚血耐性の低い素地となる。慢性腎臓病の経過中の適切なHb値の管理が重要であることが見えてくる。

心腎貧血症候群という概念は、Silberbergらが心不全を合併した慢性腎臓病患者を対象に、赤血球造血刺激因子製剤 (Erythropoiesis Stimulating Agent: ESA) と静注鉄剤を用いて貧血治療を行ったところ、貧血とともに心機能や腎機能を改善したとする報告にはじまる²⁾。同研究は小数例による検討ではあるものの、貧血治療により糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate: GFR) をはじめ、心不全の重症度分類であるNYHA クラス (New York Heart Association functional classification)、左室駆出率は改善することを明らかにしている。したがって、腎臓病患者における適切な貧血治療は心保護の観点からも大きな意味を持つ。

鉄欠乏への配慮

鉄欠乏を合併する心不全患者に対する鉄補充療法と、自覚症状や身体機能の改善、入院のリスクの軽減との関連が指摘されている^{3,4)}。興味深いのは、この関連はHb値とは独立して認められることである。心筋内のミトコンドリアのエネルギー産生には酸化還元反応が重要であるが、この過程を触媒する酵素の活性中心として働く鉄は、ミトコンドリアにおけるエネルギー生成には必須であると言われている。TSAT<20%あるいはフェリチン<100ng/mLを鉄欠乏と定義した時、腎臓病患者では、高率に鉄欠乏状態が潜在することが報告されている。これに該当する患者が慢性腎臓病4-5期では60-70%認められることが報告されている⁵⁾。さらに、周知のごとくeGFRが低下するほど左室肥大や心イベントが増加するが、鉄欠乏とこれらの病態の関連するかについて今後着目していくことが必要である。実際に透析導入時の胸部XP上の心拡大は、Hbとは独立して鉄欠乏が関連することも既に報告されている⁶⁾。慢性腎臓病の診療の中で、鉄は造血の必要材料として認識されていたが、それ以外の役割についても意識して補充する必要があるのかもしれない。

腎性貧血治療の考え方

心腎貧血症候群が疑われた場合、3病態すべてに対して同時にアプローチする必要がある。本稿では貧血に対するアプローチを記述する。腎性貧血への治療介入をする前に、本当に腎性貧血かの診断を急ぐ必要がある。通常、その診断に必要な血中のエリスロポエチン値の測定は基幹病院においても院外測定であることが多いため、数日のタイムラグが生じる。したがって、ある程度腎機能が障害されていれば、腎性貧血であると見立てて加療を先行することがしばしばある。特にCKD4期以降では約6割に腎性貧血を認めると推定⁷⁾されている。腎性貧血治療、とくに心腎貧血症候群の貧血治療で留意することは、第一に鉄の補充である。したがって、エリスロポエチンやHIF-PHDの投与を同時に行うか否かはともかく、鉄の補充を一番に考える。鉄はHbのソースとしてだけではなく、心筋細胞内でのエネルギー産生に鉄が必須⁸⁾であるからである。HF_rEF患者の退院時の貧血と鉄欠乏では、鉄欠乏の方が退院後の予後に影響すること⁹⁾、HF_rEF患者の心筋細胞内では鉄欠乏が認められること¹⁰⁾、NYHA分類に従って心不全重症別に臨床背景を見たとき、CRASよりもCRAIDS (Caridio-Renal-Anemia-Iron deficiency syndrome: CARAIDS) がより顕著であり、鉄欠乏がHb以上に重症度を反映していること¹¹⁾、予後へインパクトも鉄欠乏が貧血よりも重要であること¹²⁾が示唆されている。この場合の鉄欠乏は、鉄飽和率<20%で設定されていることが多い。したがって、貧血治療のソースとして鉄を投与することと同時に、障害心筋に対するエネルギー代謝改善を意識した鉄介入も鉄補充の意味となる。参考までに経口投与では、HF_rEF患者の運動能が改善しなかった報告があり¹³⁾、消化管浮腫による鉄の吸収不良も想定されているため、状況によっては静注投与も考慮する。その後、Hb値を参考に、ESA製剤、HIF-PHDを使用することで、Hb値の適正化を図る。適正值については保存期腎臓病患者のガイドラインに則り、Hb値11-13g/dLを目標とする。参考までにHF_rEFを対象としたランダム化比較研究において、ESAを使用しHb13台まで上昇させても11台の患者群と比較して予後に差は認められていないこと¹⁴⁾から、心腎貧血症候群の患者において、必ずしもHb値を正常値レベルまで目標にする必要はないと思わ

れる。なお貧血治療の際の鉄欠乏の指標は、個人的にTSAT<20%、フェリチン100ng/mL未満に設定しているが、詳細については腎性貧血ガイドラインを参照されたい。

<おわりに>

慢性腎臓病進行過程において、どのようなメカニズムで心イベントが増加するかについては、未だすべてが解明されたわけではない。貧血だけではなく鉄欠乏もその病態の一部を担っている可能性は否めない。貧血も鉄も臨床的に補正可能な因子であり、より高い意識をもって加療する必要がある。

<利益相反>

特になし

<参考文献>

- 1) Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Hase H: **Anaemia and early phase cardiovascular events on haemodialysis.** *Nephrology (Carlton)* 2015.
- 2) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G, Schwartz D, Baruch R, Yachnin T, Shaked M *et al*: **The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron.** *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18 (1): 141-146.
- 3) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J *et al*: **Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency.** *The New England journal of medicine* 2009, 361(25): 2436-2448.
- 4) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V *et al*: **Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency.** *European heart journal* 2015, 36 (11): 657-668.
- 5) Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM: **Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(1): 57-61.
- 6) Hayashi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Hase H, Yamamoto H, Komatsu Y, Ando R, Ikeda M, Inaguma D, Sakaguchi T *et al*: **Association of Circulatory Iron Deficiency With an Enlarged Heart in Patients With End-Stage Kidney Disease.** *J Ren Nutr* 2019, 29(1): 39-47.

-
- 7) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, Maruyama S, Wada T, Terada Y, Yamagata K *et al* : **Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB)**. *PloS one* 2020, 15(7): e0236132.
 - 8) van der Meer P, van der Wal HH, Melenovsky V: **Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure**. *Circulation* 2019, 139(21): 2399–2402.
 - 9) Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA: **Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival**. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 58(12): 1241–1251.
 - 10) Melenovsky V, Petrak J, Mracek T, Benes J, Borlaug BA, Nuskova H, Pluhacek T, Spatenka J, Kovalcikova J, Drahota Z *et al* : **Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis**. *Eur J Heart Fail* 2017, 19(4): 522–530.
 - 11) Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, Markousis-Mavrogenis G, Gomez KA, van der Wal HH, Cleland JGF, Dickstein K, Lang CC, Ng LL *et al* : **Additional Burden of Iron Deficiency in Heart Failure Patients beyond the Cardio-Renal-Anaemia Syndrome: Findings from the BIOSTAT-CHF Study**. *Eur J Heart Fail* 2021.
 - 12) Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, Voors AA, Banasiak W, Bruguera J, Rozentryt P, Polonski L, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P *et al* : **The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences**. *Eur J Heart Fail* 2014, 16(6): 655–662.
 - 13) Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, Tang WHW, LaRue SJ, Redfield MM, Semigran MJ *et al* : **Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial**. *JAMA* 2017, 317(19): 1958–1966.
 - 14) Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, Maggioni AP, McMurray JJ, O’Connor C, Pfeffer MA *et al* : **Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure**. *The New England journal of medicine* 2013, 368(13): 1210–1219.