

貧血をターゲットとした腎疾患の新しい治療概念 ～心血管系合併症との関連～

南学正臣

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

＜腎性貧血は GFR が60ml/min 以下で出現＞

腎疾患の進行に伴い、赤血球産生を司るエリスロポイエチン EPO の産生が低下するため、腎不全患者では貧血がみられる。アメリカの大規模健康調査である NHANES III の調査結果や早期腎不全発見治療プログラム KEEP の解析では、GFR が60ml/min 以下になると有意に貧血の増加がみられている。Fehr らの臨床研究では、GFR が40ml/min 以下になると赤血球の減少に対応した EPO の産生増加が起こらなくなることが示されている。更に、近年透析原疾患として増加の一途を辿っている糖尿病性腎症では、殊に早期から EPO 不足による貧血が起きることが知られている。これらの臨床研究は、腎不全があまり進行していない段階でも、腎性貧血に注意を払うべきであることを示している。

＜貧血による腎不全の進行＞

慢性虚血による尿細管間質障害は、慢性腎不全の進行の final common pathway として注目されている（詳細は総説 1 - 3 参照）が、赤血球数の減少に伴う酸素運搬能の低下は、腎臓の慢性虚血の悪化を介して、腎不全の進行に重要な役割を果たしている。

井関らによる沖縄の健康調査研究では、貧血が腎不全進行の独立した危険因子であることが示された。RENAAL study のサブ解析でも、糖尿病性腎症では貧血が予後不良因子であることが示されている。従って、腎性貧血の是正は、QOL の向上のみならず、腎不全の進行も抑制すると考えられる。

＜Cardio-renal anemia syndrome : CRAS＞

近年注目されている概念として、CRAS がある。これは、貧血は腎不全や心血管病変の増悪因子であり、腎不全は腎性貧血と心血管病変を促進する。更に、心機能の低下は、腎機能低下と体液量過剰に伴う Hb の減少などを引き起こし、相互が連鎖的に働いて増悪していく、というものである。現在、これを支持する様々な知見が蓄積されてきており、貧血の改善は腎不全自身のみならず、腎不全患者にみられる心血管疾患に対する治療効果も期待できる。

＜EPO による多彩な治療効果＞

最近の前向き臨床研究では、EPO 投与による貧血改善が腎機能保護と透析導入遅延効果を持つことが示された。特にGouvaraの研究では、クレアチニンの doubling、クレアチニン 8 mg/dl 以上、あるいは透析導入を end-point として、Hb が 9 g/dl 以下になった時のみ EPO を投与し

た場合と、target Hb を13 g/dlとしてEPOを投与した場合を比較して、EPOを早期より使用しHbを高く保った患者では、相対危険度は0.42に低下したとしている。

これは貧血の改善に伴う組織の酸素化の向上が重要な機序と考えられるが、更に最近注目されていることとして、EPOの造血系を介さない臓器保護作用がある。EPOは神経をはじめとする種々の細胞に対しanti-apoptotic作用を示す。実際の臨床研究でも、ヒトの脳梗塞に対しEPOを早期に大量投与することにより、長期的な改善がみられることが示されている (Goettingen pilot study)。更に、EPOは血管内皮前駆細胞を誘導し、血管保護と血管新生の促進によっても腎臓を保護する可能性がある。ドイツのFliserらは、造血系には影響を与えない程度の低用量のEPOが5/6腎摘腎不全モデルにおいて腎保護効果を呈することを示し、腎不全の早期から低用量EPOを使用することを推奨している。この研究に用いられたのは、糖鎖に改良を加えEPO受容体との親和性を高め半減期も長くした第2世代EPOであるdarbepoetin (NESP)である。この薬剤は、既に欧米では臨床応用され、優れた臨床効果が示されている。本邦でも、現在第2世代EPOの臨床試験が進行中であり、より強力な治療効果と患者および医療者の負担軽減が期待されている。

<target Hb 値：今後の課題>

KIRIN-Amgenの後援により透析患者を対象に全世界的に行われた大規模観察研究であるDOPPSに参加した患者では、貧血の軽快と予後の改善は相関した。これらを受けて、ヨーロッパのガイドラインでは、Hbの目標値には上限を設けていない。アメリカのガイドラインでは上限があったが、2006年に上限撤廃された。本邦では2004年に日本透析医学会がガイドラインを作成し、通常の透析患者では10-11、活動性の高い比較的若年者は11-12を目標値にしているが、付記として「透析患者における目標値を保存期慢性腎不全の患者に当てはめてよい証拠はないため、あくまでも透析患者における目標値である」とし、更に「正確な目標値を設定するには更なる研究が必要で、本推奨値には定期的な見直しが必要である」としている。

一方、保存期腎不全患者のHbの目標値にはまだ確定したものはなく、保険上の問題などもあるが、Gouvaらの腎保護効果を示した研究ではtarget Hbは13 g/dlに設定されていたことも踏まえ、少なくとも透析患者よりは高く、より正常人に近い値を設定することが望ましいと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Nangaku M: Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury. A final common pathway to end stage renal failure. J Am Soc Nephrol 17, 17-25, 2006
- 2) Nangaku M: Hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. Nephron Exp Nephrol 98, E8-E12, 2004
- 3) Nangaku M: Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney. Intern Med 43, 9-17, 2004