

腎不全における代謝異常

— 予後の改善をめざして —

矢野彰三

島根大学内科学第一

key words : 心血管死, HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 脂質代謝異常, 腎性貧血

要 旨

腎性貧血に関して現在開発中の新規 EPO 製剤を含め記述した。貧血の指標には Hb を使い、定期的に鉄指標のモニタリングを行う。活動性の高い若年者は高めの目標値を設定する。貧血の改善は心機能・生命予後に好影響があり、保存期腎不全ならば腎機能悪化の抑制効果をもたらす。一方、腎機能の低下は心血管イベントに対する独立した危険因子であることが示された。動脈硬化指標改善について多くのエビデンスをもつスタチンは、腎障害患者や透析患者において大きな恩恵をもたらす可能性がある。単に脂質代謝を改善させるだけでなく、抗炎症作用・酸化ストレス軽減作用など多面的な効果がある。適応のある腎障害患者には、日常生活習慣の改善とともにスタチン投与を勧めたい。

はじめに

腎不全という特殊な状況では内部環境が変化し、生体の多くの調節系が影響を受ける。内分泌代謝の面で様々な角度からこの変化を捉え、広くよりよい医療に反映させたいという願いから、島根県透析医会では多施設共同研究を行っている。本稿では、①腎性貧血、②脂質代謝異常について、結果を含めて概説する。

1 腎性貧血とエリスロポエチン (EPO) 低反応

1) エポエチン α と β

本邦では遺伝子改変ヒト EPO 製剤 (rHuEPO) が

1990 年に上市され、以来、腎性貧血の治療は一変した。この rHuEPO 製剤にはエポエチン α と β の 2 種類があり、結合するシアル酸にわずかな違いがあるものの、体内半減期や臨床効果ではほとんど有意差はないとされている。

2) 貧血の評価にはヘマトクリット (Ht) よりヘモグロビン (Hb) を

貧血の評価に関しては、欧米では Hb が使用されているが、わが国では慣習として Ht が使われてきた。同一検体による比較実験によると、採血後に室温で 6 時間以上放置すると赤血球が膨化して Ht 値が有意に上昇、一方 Hb 濃度には変化がないとされ、Hb の使用が望ましい。

3) 透析・慢性腎不全患者における貧血の原因

腎性貧血とは腎機能低下に伴い腎からの EPO 産生量が低下し、基準値以上の Hb 値を維持できなくなった状態をさす。腎性貧血の要因は EPO の相対的欠乏であり、つぎの三つに大別される (表 1)。

- ① 蓄積による貧血促進物質 (uremic toxin)
- ② 欠乏による貧血誘発物質
- ③ 透析操作や腎不全病態に関連した貧血増悪因子¹⁾

近年、腎不全・心不全・貧血が、病態進展において相互に関連していることが認識されるようになり (図 1)、この中で最も容易に改善しうる貧血に対する治療

表1 腎性貧血の要因

1. 蓄積による貧血促進物質 グアニジン化合物, ポリアミン, フェノール類, 中分子物質, 副甲状腺ホルモン, N-monomethyl L-arginine など
2. 欠乏による貧血誘発物質 鉄, 葉酸, ビタミン B ₆ , ビタミン B ₁₂ , カルニチンなど
3. 透析操作や腎不全病態に関連した貧血増悪因子 透析液中のアルミニウム・銅・塩素・クロラミンなど, 機械的溶血, 造血阻害作用のある薬剤, 残血, 失血など

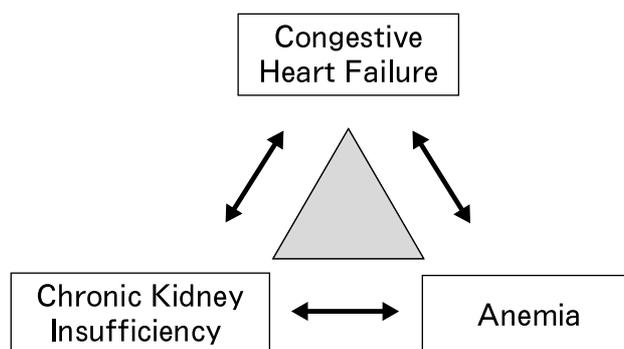


図1 心腎連関における貧血の関与
腎不全・心不全・貧血は病態進展において相互に関連している。

表2 貧血鑑別診断のための検査項目

1. RBC, Hb, Ht, MCV, MCH
2. 網状赤血球数
3. Fe, UIBC, フェリチン, TSAT
4. WBC, WBC 分画, 血小板数
5. 便潜血
6. 生化学検査, 蛋白分画
7. CRP
8. 骨髓検査
9. ビタミン B ₁₂ , 葉酸
10. クームステスト, ハプトグロビン
11. 血中アルミニウム濃度
12. 甲状腺機能
13. 副甲状腺機能
14. その他

日本透析医学会のガイドラインによる。

表3 腎性貧血の治療 (JSDT ガイドライン 2004)

1. 貧血の定義 男性 Hb < 12.0 g/dl (Ht < 36.5%) 女性 Hb < 10.5 g/dl (Ht < 31.0%)
2. 貧血治療の開始レベル 男女とも Hb < 10.0 g/dl [†]
3. 貧血改善の目標 Hb 10.0~11.0 g/dl [†]
4. 鉄欠乏の評価 TSAT < 20%, s-Ferritin < 100 pg/ml
5. 鉄補給の方法 40 mg × 3/週 × 4 週

[†]ただし、活動性の高い比較的若年者では維持 Hb 値 11~12 g/dl (Ht 33~36%) を推奨する。また rHuEPO 投与開始基準として、複数回の検査で Hb 値 11 g/dl (Ht 33%) 未満となった時点とする。

の重要性が指摘されている²⁾。

4) 貧血鑑別診断のための検査と治療

検査項目は日本透析医学会 (JSDT) によるガイドラインでは、表2のように記載されている³⁾。この中で TSAT とは、transferrin saturation (トランスフェリン飽和度) の略で、総鉄結合能 (TIBC) に対する血清鉄 (s-Fe) の割合 (%) を示す。本邦のガイドライン (表3) では米国や欧州に比較して、治療の開始や維持の目標レベルが低い、これは採血日や体位

など採血条件の差異や、JSDT 統計調査の再解析によると、Ht 値 30~35% で年間死亡リスクが最小であったという事実から、本邦では妥当な値とされている。さらに、活動性の高い比較的若年者では rHuEPO 投与開始基準として、複数回の検査で Hb 値 11 g/dl (Ht 値 33%) 未満となった時点とし、維持 Hb 値 11~12 g/dl (Ht 値 33~36%) が推奨されている。

5) EPO 低反応性 (抵抗性) 貧血

わが国では一般に血液透析 (HD) 患者において、

鉄欠乏がない条件で静注1回3,000単位を週3回使用しても貧血改善が得られない場合をいう³⁾。原因としては表4にあるように多数あげられるが、実際には鉄不足や鉄利用低下の頻度が最も高い。

6) 鉄の評価

モニタリングおよび維持基準としてはTSAT 20%以上、血清フェリチン値100 ng/ml以上とする。また、鉄剤投与後1週間以上あけて測定し、TSAT 50%および血清フェリチン値800 ng/mlを超えないようにする（これらの値に関しては異論もある）。静脈内投与する場合は鉄剤（40~50 mg/アンプル）1カ月または13回を1クールとし、透析ごとに1アンプルを投与する。1クール終了2週後に継続の可否を決定する。ただし、初回投与時にはショック症状出現の可能性があるため注意を要する。さらに、過剰投与によりヘモクロマトーシスをきたす可能性や、活性酸素の産生・免疫機能の低下をきたす可能性などがあるため、定期的にモニタリングを行いたい。一方、アスコルビン酸投与によって鉄利用が改善する可能性も報告されているので、鉄利用の低下がある場合は考慮されたい。

7) 新規 EPO 製剤

rHuEPO 製剤は半減期が短いため、同じ単位数な

表4 EPO 低反応性（抵抗性）貧血の原因

1. 鉄不足・鉄利用の低下
2. 出血・溶血
3. 感染症
4. 悪性腫瘍
5. 高度の二次性副甲状腺機能亢進症
6. 尿毒症・不十分な透析
7. 低栄養
8. 脾機能亢進
9. 薬剤性（ACEI, ARB, IFN など）
10. カルニチン・ビタミンB ₁₂ ・葉酸・亜鉛などの欠乏
11. 膠原病などの自己免疫疾患の合併
12. アルミニウム蓄積
13. 抗EPO抗体
14. その他（異常Hb, 妊娠など）

らば分割投与することによってより効果を得ることができる。理論的には持続投与が最も効果的といえるが、皮下投与ではまれに赤芽球癆が発症するとされる⁴⁾。そこで、EPO分子のシアル酸残基の数を増やすことによって、半減期を長くした新規EPO製剤NESP（novel erythropoiesis stimulating protein）が開発されている（表5）。

通常EPO分子の糖鎖に結合しうるシアル酸は14残基までであるが、NESPでは22残基まで結合可能であり、これによって受容体への親和性は低下するものの、静注では半減期が約3倍に延長する。欧米ではすでにDarbepoetin- α として市販されている。一方、rHuEPOを1個のmethoxy-polyethylene glycol polymerで修飾することによって、同様の効果を得る新規EPO製剤CERA（continuous erythropoiesis receptor activator）は現在日本を含め世界で治験が進行中であり、わが国でも近い将来これら新規EPO製剤が使用できるようになると期待される。

8) アンケート調査結果（1）

島根県透析医会の協力により、2006年3月に行ったアンケート調査によって、島根県の11透析施設における維持血液透析患者652名分のデータを解析した。平均年齢は63.7歳、平均透析歴8.2年と全国平均とほぼ同等であった。

HbおよびHtの平均値は10.4 g/dlおよび31.9%で、大部分は目標値を達成しているものの、中には重篤な貧血症例が存在することもわかった。一方、rHuEPO投与量は週あたり平均4,602 Uであった。体重あたりのrHuEPO投与量とHb値の関係は図2に示すように、有意に負の相関が得られた。こうしてみると、rHuEPOの増量を要する患者（図2のA）と減量可能な患者（図2のB）が存在することがわかる。フェリチンの平均値は167 ng/dlであったが、非常に高い値を示した患者や感度以下という患者も少なからず認められた。

表5 新規 EPO 製剤 Darbepoietin- α (NESP)

	rHuEPO	NESP
分子量 (Da)	30,400	37,100
糖鎖に結合しうるシアル酸残基の数	14 残基まで	22 残基まで
半減期 (IV/SC)	8 hr/19 hr	25 hr/49 hr

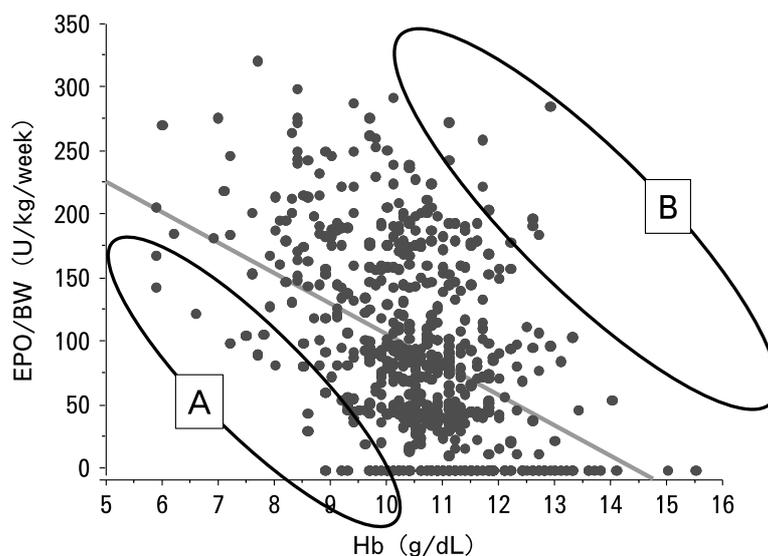


図2 Hb値とEPO投与量との関係

体重あたりのrHuEPO投与量とHb値の関係は有意の負の相関を示す。

(A) rHuEPOの増量を要する患者、(B) 減量可能な患者が存在する。

また、本研究ではACE阻害剤（ACI）およびアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の投与とEPO使用量・Hb値について検討を行った。詳細は割愛させていただくが、ARBとACIを併用した場合は、EPO使用量が有意に高まると考えられた。

2 腎不全と脂質代謝異常

1) 心血管死亡と危険因子

血液透析患者では、一般人口におけるよりも心血管死がきわめて高頻度であるということは古くから知られている⁵⁾。わが国の統計でも、心不全・心筋梗塞・脳血管障害を合わせると約半数近くに上る。また、新規透析導入患者の4割以上が、もともと血管合併症の多い糖尿病を基礎疾患として有しているため、今後もこの傾向は続くであろう。糖尿病透析患者の四肢壊死の発生率は、一般人口の480倍にもなるという報告もある⁶⁾。一方、近年の大規模研究により、腎機能の軽度の低下でも心血管疾患の発症と死亡リスクが増大することが明らかになり、腎不全は独立した危険因子として考えられている^{7, 8)}。

こういった背景をもとに、原因にかかわらず、慢性に経過する腎臓病を慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）という新しい疾患概念が2002年に米国から発表された。現在国際機構KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcome）による国際的ガイドラインの作成が行われている。

表6 CKDにおける心血管疾患発症の危険因子

1. 古典的危険因子
高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、喫煙、高齢、男性、家族歴、高ホモシステイン血症
2. CKD特異的危険因子
高リン血症、カルシウム・リン積、慢性炎症、酸化ストレス、AGEs、ADMAとNO、貧血

以上からCKDにおける心血管危険因子を考えた場合、高齢・男性・家族歴・喫煙・肥満・高血圧・糖尿病・高脂血症・高ホモシステイン血症などの古典的危険因子に加えて、CKD特異的な危険因子があるものと想定される（表6）。また、慢性透析患者では低栄養（malnutrition）・炎症（inflammation）・動脈硬化（atherosclerosis）が高率に併存し、心血管疾患の発症や死亡に至る病態の形成・進展に相互に関与しているとして、これらはMIA症候群と呼ばれている⁹⁾。

2) 透析患者の脂質代謝異常

高中性脂肪（TG）血症と低HDLコレステロール血症が多くみられる。分類としてはVLDLが上昇するIV型が多いとされるが、IDLの上昇するIII型やLDLの上昇するIIa型もみられる。この背景としては、

- ① リパーゼ活性（LPL/HTGL）の低下によりリポ蛋白の異化が障害されている
- ② アポCIIIの増加によりリポ蛋白のクリアランスが低下している

③ 肝臓での TG 合成が増加している

④ VLDL アポ B 100 の過剰産生がある
などとされる。

治療を考えた場合、通常の透析患者における食事指導で不十分な時は薬物療法であるが、リポクリン以外のフィブラート系は禁忌であり、透析患者では便秘が生じやすいため陰イオン交換樹脂も使いにくいなど選択肢が限られる。スタチン系およびニコチン酸系が多く使用される。また、リン吸着薬であるセベラマーにも脂質代謝異常の改善作用が報告されている。ちなみに、わが国の動脈硬化診療ガイドラインでは、冠動脈疾患の危険因子の数により管理目標値が異なるが、糖尿病があればほかに危険因子がなくても危険因子3個に相当し、総コレステロール (TC) 値を 200 mg/dl 未満に管理すべきとしている¹⁰⁾。

3) スタチン

現在、わが国でスタチン系とよばれる薬剤は6種類認可されている。正確には HMG-CoA 還元酵素阻害薬とよばれ、透析患者でも減量せずに使用できる。ただしフィブラート系薬剤との併用は原則禁忌であり、少量からの開始が望ましい。

さて、スタチンの有用性は広く知られるようになった(図3)が、近年透析患者の生命予後を改善させる

スタチンは、多くの大規模介入試験の結果、
冠血管イベント抑制効果
脳梗塞予防効果
長期の安全性
が確認されている。

図3 スタチンの有用性

とする興味ある解析結果が出されている^{11, 12)}。今後さらに縦断検討が必要と考えられるが、スタチンによる頸動脈壁肥厚の抑制、PWV の改善、CRP の低下、冠動脈内アテローム減少などのエビデンスは、スタチンが単に脂質代謝改善にとどまらない多面的な作用と効果を持つものとして注目される。米国の K/DOQI では透析患者の脂質管理目標と治療指針を示している(表7)が、高 TG 血症以外はスタチンの積極的な使用が推奨されている¹³⁾。さらに、LIPS study の全対象者のうち、腎機能低下 310 例と腎機能正常 1,248 例によるサブ解析では、フルバスタチンによる心血管イベント発症リスクの減少効果は腎機能低下例でより顕著であった¹⁴⁾。

スタチンには腎障害進展抑制効果も報告されている。HPS (Heart Protection Study) のサブ解析では、糖尿病性腎症および非糖尿病性腎症において、シンバスタチンの投与によりクレアチニンの上昇が有意に抑制された¹⁵⁾。また、CARE (Cholesterol and Recurrent Events) 試験のサブ解析においては、特に蛋白尿がみられる症例では、プラバスタチン投与により腎不全の進行が抑制された¹⁶⁾。さらに、尿蛋白減少作用やある種のスタチンにおいては骨量増加作用なども報告されている(図4)。

以上をまとめると、透析を含めた CKD における脂質代謝異常に対して、腎不全進行抑制と早期からの心血管イベントの予防を目的に、スタチンを第一選択薬として積極的に使用するべきであろう。

4) アンケート調査結果 (2)

前述の共同研究の調査結果では、TC, HDL-C, TG の平均値はそれぞれ 156 mg/dl, 48.7 mg/dl, 105

表7 K/DOQI における透析患者の脂質管理目標

脂質異常 (mg/dl)	目標値 (mg/dl)	開始時治療法	追加治療法	代替治療法
TG ≥ 500	TG < 500	TLC	TLC + フィブラート またはニコチン酸	フィブラートまたは ニコチン酸
LDL-C 100 ~ 129	LDL-C < 100	TLC	TLC + 低用量スタチン	胆汁酸吸着薬または ニコチン酸
LDL-C ≥ 130	LDL-C < 100	TLC + 低用量スタチン	TLC + 最大用量スタチン	胆汁酸吸着薬または ニコチン酸
TG ≥ 200 かつ non-HDL-C ≥ 130	non-HDL-C < 130	TLC + 低用量スタチン	TLC + 最大用量スタチン	フィブラートまたは ニコチン酸

TLC : therapeutic lifestyle change (治療的生活習慣改善)

日本ではクリノフィブラート系以外のフィブラート系薬剤は腎不全患者に禁忌である。

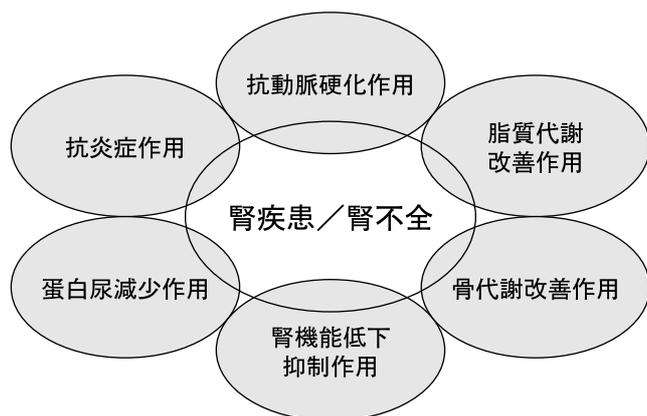


図4 スタチンの多面的作用

mg/dlであった。TC>220 mg/dlの割合は3.4%と少なかったが、TC \geq 200 mg/dl, HDL-C<40 mg/dl および TG>150 mg/dlの割合はそれぞれ11.3%, 32.1%, 17.8%であった。TC \geq 200 mg/dlの患者のうちなんらかの高脂血症治療薬の処方を受けていた患者は22.4%, スタチンを処方されていた患者は11.9%であった。全652人中スタチンの投与を受けている患者は62人(9.5%)であったが、11施設中4施設ではスタチンの処方がなかった。一方、TC, TG, HDL-Cの値についても施設間で有意差が認められた。

以上の結果から、透析患者では高TG血症と低HDL血症の割合が多いこと、スタチン投与を考慮すべき症例も少なくないことが明らかになった。

おわりに

包括化の波の中で、医療の効率化は至上の命題といってもよい。釈迦に説法のように恐縮至極ではあるが、改めて腎性貧血に関して、現在開発中の新規EPO製剤を含め記述した。一方、透析医療の進歩とともに、長期透析が当たり前の世の中になりつつある。透析患者の死因を知り、疾病を予防する必要がある。スタチンによる脂質代謝の改善は、同時に心血管合併症の発症を抑制しうる。なるべく腎障害早期からの投与が望ましい。では、目の前の患者にとってスタチンは本当に必要な薬だろうか。一見すると効率化と相容れないようだが、そうではない、と筆者は考える。

文 献

- 1) 平澤由平, 平嶋邦猛監修: エリスロポエチンのすべて; メディカルレビュー社, 2005.
- 2) Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al.: The cardio-

renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*, 18; S 7-S 12, 2003.

- 3) 日本透析医学会: 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌*, 37; 1737-1763, 2004.
- 4) Bennett C, Luminari S, Nissenson AR, et al.: Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med*, 351; 1403-1408, 2004.
- 5) Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 290; 697-701, 1974.
- 6) el-Reshaid K, Mada JP, al-Duwairi Q, et al.: Progressive ischemic gangrene in dialysis patients: a clinicopathological correlation. *Ren Fail*, 17; 437-447, 1995.
- 7) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351; 1285-1295, 2004.
- 8) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351; 1296-1305, 2004.
- 9) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al.: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 15; 953-960, 2000.
- 10) 日本動脈硬化学会編著: 高脂血症治療ガイド 2004年版; 2004.
- 11) Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al.: HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int*, 61; 297-304, 2002.
- 12) Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, et al.: HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 45; 119-126, 2005.
- 13) National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guideline for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease, *Am J Kidney Dis*, 41(suppl. 3); I-IV, S 1-91, 2003.
- 14) Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, et al.: Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am J Cardiol*, 95; 445-451, 2005.
- 15) Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 361; 2005-2016, 2003.
- 16) Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al.: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: Effect of

pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol, 14; 1605-1613, 2003.

(2006年4月8日 島根県「平成18年度」
島根県透析医会講演会)