

腎性貧血治療の目標ヘモグロビン値

秋澤忠男 鈴木博貴

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words : 腎性貧血, ESA, 目標 Hb, 予後, QOL

要 旨

各種 ESA の実用化で腎性貧血の適正管理レベルが注目され、世界各地で地域に応じた管理レベルが設定された。わが国では 2008 年に日本透析医学会が「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」を公表した。本ガイドラインは日本のエビデンスを最大限に活用し、世界の潮流とも合致するガイドラインである。今後本ガイドラインに沿った腎性貧血管理が推奨されよう。

はじめに

腎性貧血は腎不全患者に最も頻度の高い合併症である。主因は腎臓で産生・分泌される造血ホルモン、エリスロポエチン (EPO) の欠乏で、その病因から透析療法によっても十分な改善が得られず、管理困難な合併症であった。しかし、1986 年から遺伝子組み換えヒト EPO (rHuEPO) の臨床応用が進み、わが国では 1990 年の実用化を経て、現在では rHuEPO 以降に開発された erythropoiesis stimulating agents (ESA) を含め、これらによりある程度自由に制御可能な合併症となった。一方、ESA による貧血の是正レベルが腎不全患者の生命予後や QOL を規定することが明らかにされたことから、貧血改善の目標 (ターゲット) Hb をどの程度に設定すべきかが大きな注目を集めている。

1 貧血改善の目標値決定の指標

貧血治療の目標 Hb, Ht 値は、生命予後、入院のリスク、QOL などにより設定されている。

1) 生命予後

後ろ向き観察試験、前向き観察試験、介入試験、介入試験のメタ解析結果から生命予後を改善させる目標 Hb 値が報告された。

① 後ろ向き観察研究

米国のメディケア資料や、全米に展開する透析施設グループからの大規模観察研究が代表的研究である。

約 6.6 万人の維持血液透析患者のメディケアデータを基に、観察期 6 カ月間の Ht とその後の死亡リスクの関係を年齢、性、人種、透析歴、原疾患などの患者背景、合併症とその程度などで補正して検討した¹⁾。その結果、死亡のリスクは Ht 33~36% の群を対照とすると、Ht 30~33% 群で 25%、Ht 30% 未満の群では 74% 有意に増加した。一方、Ht 36% を超えても死亡のリスクに変化はみられず、生命予後の観点からは Ht 33~36% が妥当とされた。北米の透析患者約 5.8 万人を対象とした同様の研究でも、2 年間の死亡リスクは Hb 11.5~12 g/dL の群を対照とすると、Hb 12.9 までの群では有意に低下した反面、低い Hb 群では貧血に応じて死亡のリスクが増加した²⁾。また、この研究では Hb 13.5 を超える群で、逆に死亡リスクの

上昇を認めた。

こうした大規模観察研究を有力な根拠として、少なくとも Hb 11 g/dL を超える治療目標を設定すべきである、という米国、欧州の治療ガイドライン (GL) が設定された。

② 前向き観察研究

後ろ向き観察研究に対し、Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) は前向き観察研究の結果を報告した。約 11,000 人の血液透析患者において、死亡のリスクと Hb 間には有意の逆相関が見られ、Hb の低い群では Hb 11~12 g/dL に比し有意に死亡のリスクは増加した³⁾。また、time dependent model を用いた解析では、Hb 12~13 g/dL で Hb 11~12 g/dL の群に比し、リスクは 12% 有意に低下した⁴⁾。

スペインの血液透析患者約 1,400 人を 1 年間前向きに研究した MAR study でも、Hb と死亡のリスクには有意の逆相関がみられた⁵⁾。

③ わが国のエビデンス

1995 年末の透析患者約 5.5 万例を Ht に応じて 7 群に分け、5 年間の予後を検討した日本透析医学会統計調査委員会の報告では、Ht 30~33% の対照群で予後は最も良好で、27% 未満、33% 以上で死亡のリスクは有意に上昇していた。一方、約 2,500 例の血液透析患者を、Ht を 27% 未満から 36% 以上までの 5 群に分け、1 年と 3 年後の生命予後をみた観察研究では、Ht 27~30% の対照群に比し、Ht 27% 未満群では有意に予後が悪く、Ht 30~33% 群でのみリスクは有意に低値であった⁶⁾。こうしたわが国の後ろ向き観察研究のエビデンスから、日本の血液透析患者を対象とした GL では欧米より低い目標 Hb が設定された⁷⁾。

Japan DOPPS 患者を対象とした最近の前向き研究結果でも、Hb と死亡のリスクは有意の逆相関を示し、Hb 12 g/dL を超える群で予後は最も良好であるものの、Hb 各群間の有意差は認められなかった⁸⁾。

2) 入院のリスク

先の米国の後ろ向き観察¹⁾における入院のリスクは、Ht 30~33% 群、Ht 30% 未満の群で Ht 33~36% の対照群に比し各々 21%、42% 有意に増加し、これは生命予後と同様であったが、Ht 36~39%、Ht 39% 以上の群では逆に 22%、16% 有意に低下した。また、

Fresenius Medical Care グループの北米の 4.5 万人の血液透析患者を対象とした観察でも、Hb 12~13 g/dL の群で Hb 11~12 g/dL に比し入院期間は有意に短縮した⁹⁾。

入院のリスクと Hb の負の関連は DOPPS の前向き観察でもみられ、Hb が 1 g/dL 上昇すると入院のリスクは 6%、また透析施設の平均 Hb が 1 g/dL 増加するに伴い入院のリスクは 12% 低下した³⁾。また、スペインの MAR study でも入院のリスクと Hb は負の関連を示し、12 g/dL を超える Hb 群で入院のリスクは 11~12 g/dL の群に比し 22% 有意に減少した⁵⁾。

これら入院のリスクのみを勘案すると、目標 Hb は 12 g/dL 以上が適切という観察試験のエビデンスが存在すると考えられる。

3) 健康関連 QOL

多くの観察研究で貧血の程度と QOL 低下は関連し、rHuEPO 投与で貧血を部分的に是正すると QOL が向上することから、貧血は QOL の重要な規定因子といえる。貧血の部分的是正に加え、健常者近くまで改善させるとなお QOL に向上がみられる¹⁰⁾。また、保存期腎不全患者約 600 例を対象に、rHuEPO で貧血を是正し、Hb 正常群 (Hb 13.5 g/dL) をめざした群と部分的改善群 (Hb 10.5 g/dL) で 4 年間予後、QOL を比較した検討でも (CREATE study)、正常 Hb 群で QOL の有意の向上が認められた¹¹⁾。

このように、観察試験、介入試験ともに正常レベルまでの貧血の改善が QOL の向上に寄与することが明らかにされている。

さらに DOPPS 研究は QOL と生命予後、入院のリスクに密接な関連があることも明らかにした。SF-36 の身体機能をまとめた physical component summary score (PCS) が 10 点低下する毎に死亡のリスクは 25%、また精神心理機能をまとめた mental component summary score (MCS) が 10 点低下する毎に死亡のリスクは 13% 上昇し、入院のリスクでは PCS が 10 点低下する毎に 15%、MCS では 6% 有意に上昇したという¹²⁾。

このように貧血治療の目標値と QOL のみならず、QOL は生命予後・入院リスクとも密接に関連する。

2 高いHbは安全か

主に観察研究を中心に、12 g/dLを超える目標Hb値を支持する多くのエビデンスがみられる一方、Hbの正常化に対しては透析患者、保存期腎不全患者とも大規模介入試験において疑問が呈されている。心不全や虚血性心疾患を合併する約1,200例の血液透析患者を2群に無作為に分け、1群はrHuEPO投与量を増量してHt 40%以上の正常化をめざし、対照群はHt 30%程度に維持した介入で予後を比較したところ(Normal Ht study)、正常Ht群で死亡、非致死的心筋梗塞の発症に増加傾向がみられ、約30カ月の時点で試験が中止された¹³⁾。

この報告から多くの疑問点・問題点が派生したが、少なくとも心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者の目標Hbは11~12 g/dLにとどめるべき、との欧州のGLの論拠になっている。

保存期腎不全患者については、二つの大規模介入試験結果が代表的である。一つは1,432名を対象に目標Hb 13.5 g/dL群と11.3 g/dL群に分け、rHuEPO投与で介入し3年間追跡した試験(CHOIR study)で、高いHb群で予後、特に心血管事故による予後に悪化が認められた¹⁴⁾。また、先のCREATE studyでも、全体の予後に有意差はなかったものの、全死亡のリスクは高Hb群で高い傾向にあった¹¹⁾。この二つの試験結果から、米国FDAは12 g/dLを超えるHbを目標としたESA投与に警告を発している。さらに、12 g/dLを超える高い目標Hbと、10~11 g/dL前後の中等度の目標Hbを設定した先の3試験を含む九つの介入試験をメタ解析した結果では¹⁵⁾、全死亡、高血圧の発症、血管アクセスの閉塞リスクは高いHb群で有

意に高く、その内三つの論文のみのメタ解析では、重篤な心血管系イベントの発症も高いHb群で有意の高値を示した。

一方、欧州の糖尿病性腎症による慢性腎臓病患者(非透析患者)172名をHb 13~15 g/dLに保つ群と10.5~11.5 g/dLに保つ群間で15カ月間観察した介入試験(ACORD study)では、有害事象、生命予後、腎不全の進行速度に両群間で差はみられなかったものの、QOLは高Hb群でより良好であった¹⁶⁾。

3 目標Hbはいかにあるべきか

これまでの研究からは、腎性貧血治療の目標を健常人のHbとすることを推奨するエビデンスは存在しない。逆に13 g/dLを超える範囲に目標Hbを設定した場合、安全性に問題があるとのメタ解析やFDA警告が発せられ、米国K/DOQIのGLは2007年に目標Hbのみを改訂し、通常は11~12 g/dLとし、13 g/dLは超えるべきではない、とした。しかし一方で、メタ解析やFDA警告の論拠となったのは、米国で行われた、Normal Ht studyとCHOIR studyの2試験が主要なもので、これらの試験対象は高度の心血管病変を合併する患者に限定(Normal Ht study)、あるいはそうした患者が多数含まれていた(CHOIR study)。

CREATE study, ACORD studyなどの欧州を中心に行われた試験対象は、心血管病変の合併は米国より軽度で、安全性に高Hb、低Hb間で差は認められなかった。つまり安全性に関しては試験対象の背景で大きな差がある、と考えられる。また、高Hb群では使用された鉄剤やESAの量が多量で、血圧も上昇しやすく、これらが主要な転帰に影響を及ぼした可能性も指摘されている。

表1 各国の貧血管理のガイドラインの比較

	JSDT 2008 (案)	EBPG 2004	K/DOQI 2007
国	日本	欧州	米国
対象	保存期, 透析 (PD 含)	保存期, 透析 (PD 含), 腎移植	保存期, 透析 (PD 含), 腎移植
目標Hb (g/dL)	HD: 10<Hb<11 活動性の高い若年者: 11<Hb<12 保存期, PD: 11≤Hb≤13 心疾患など: 11≤Hb≤12	11<Hb (<14) NYHA III以上の重度な心血管合併症あり 11<Hb<12	通常: 11≤Hb≤12 13を超えるべきではない
目標Ht (%)	Hbの3倍で併記	下限値は33%と表記されている がHb値で統一表記されている	Hb値で統一表記

Hb: g/dL

事実 Normal Ht study や CHOIR study で達成された Hb 別にリスクを事後解析すると、高い Hb ほどリスクが低く、高い Hb に振り分けられながらも、それを達成できなかった ESA への低反応症例（大量の ESA が使用された）でリスクが高かったことが判明している。さらに、実際のイベントは Hb が安定している時よりも変動時、特に低下する時点で発生しやすく、こうした Hb の変動の影響も今後研究されるべき課題である。

おわりに

以上述べたように患者背景のみならず、診療方針、認可薬剤を含む診療レベル、保険償還制度などは各地域、各国で大きく異なる。こうした相違から、各地域、各国で得られたエビデンスがその地域の診療により尊重されるべきである。わが国の慢性腎臓病患者には、わが国独自のエビデンスを活用した 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（表 1）の使用が期待される所以でもある。

文 献

- 1) Collins AJ, Li S, Peter WS, et al.: Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*, 12; 2465-2473, 2001.
- 2) Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al.: Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 17; 1181-1191, 2006.
- 3) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al.: Anemia management outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 44; 94-111, 2004.
- 4) Port FK, Pisoni RL, Bommer J, et al.: Improving Outcomes for Dialysis Patients in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 246-255, 2006.
- 5) Portoles J, López-Gómez JM, Aljama P, et al.: A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant*, 22; 500-507, 2007.
- 6) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他: 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). *透析会誌*, 36; 1265-1272, 2003.
- 7) 下条文武, 斎藤 明, 秋澤忠男, 他: 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.
- 8) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al.: Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*, in press.
- 9) Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, et al.: The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 63; 1908-1914, 2003.
- 10) Moreno F, Guajard DS, López-Gómez JM, et al.; Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology: Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 11; 335-342, 2000.
- 11) Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.: Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med*, 355; 2071-2084, 2006.
- 12) Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al.: Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*, 64(1); 339-349, 2003.
- 13) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*, 339; 584-590, 1998.
- 14) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 355; 2085-2098, 2006.
- 15) Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, et al.: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet*, 369; 381-388, 2007.
- 16) Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al.: Target Level for Hemoglobin Correction in Patients With Diabetes and CKD: Primary Results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis*, 49; 194-207, 2007.