

慢性腎臓病における心腎貧血症候群を いかにコントロールするか ～鉄代謝・貧血治療の重要性～

九州保健福祉大学薬学部薬学科 地域医療システム学研究室
福島県立医科大学大学院医学研究科 臨床疫学分野

戸井田達典

I. はじめに

心腎貧血症候群は、心不全、腎不全、貧血がお互いに影響を及ぼし、悪循環を形成している病態である。この悪循環を断ち切る上で、貧血の治療は介入しやすいという点で重要である。腎不全が起因となる腎性貧血は、ヘモグロビン (Hb) 濃度に比して内因性エリスロポエチンが欠乏する代表的な腎不全合併症のひとつである。腎性貧血は心不全だけでなく、起因となる腎不全の悪化を来し、さらには心血管疾患や生命予後の危険因子であることに加え、Quality of life (QOL) にも影響することが知られており、適切な治療介入が必要である。すなわち、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agents, ESA) や低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase, HIF-PH) 阻害薬の投与が必要となる。また、最近、心不全患者や慢性腎臓病 (CKD) 患者における積極的な鉄の投与の有益性が報告され、適切な鉄補充療法的重要性に注目が集まっている。本稿では、CKD 患者における鉄代謝や腎性貧血治療について概説する。

II. 心腎貧血症候群

CKD は心血管疾患と密接な関係があることから、

「心腎連関」として認識されてきた。2003 年に Silverberg らは、心不全を合併した CKD 患者 179 例 (うち 84 例が 2 型糖尿病) において、ESA と鉄剤を用いて貧血治療を行ったところ、貧血の改善とともに、息切れや疲労の症状の改善に加え、糸球体濾過量の低下の抑制や、心不全の重症度分類である NYHA 分類 (New York Heart Association functional classification) や左室駆出率の改善を報告した¹⁾。このことから、CKD、心不全、および貧血は相互的に影響を及ぼしあう「心腎貧血症候群 (cardio-renal anemia syndrome)」という概念が提唱され、特に介入しやすいという点で貧血治療の重要性が強調されている。

III. 貧血が腎不全に及ぼす影響

これまでの多くの臨床研究で、貧血が CKD の進行のリスク因子であることは示されてきた。Kuriyama らは、高度の貧血を呈する保存期 CKD 患者を対象に、ESA 投与の有無で無作為に 2 群に割り付け、貧血軽度の保存期 CKD 患者を対照群として加えた 3 群で血清クレアチニン値の倍化率を比較した結果、ESA 投与群と対照群は、ESA 非投与群より有意に腎生存率が高かったことを示した²⁾。また、Gouva らは貧血を伴う非糖尿病 CKD 患者を対象に、

表1 ESA 低反応性の原因と考えられる因子 (文献12より引用)

出血・失血	
	消化管出血, 月経などの出血
	ダイアライザ残血
造血障害	
	感染症 (ブラッドアクセス, ペネトリルアルアクセス感染を含む), 炎症
	自己免疫性疾患
	アルミニウム中毒, 鉛中毒, 高度の副甲状腺機能亢進症 (線維性骨炎)
	透析不足
	RAS 系阻害薬
	悪性腫瘍
造血に必要な要素の不足	
	鉄欠乏 (銅欠乏, ビタミンC 欠乏), 葉酸・ビタミン B12 欠乏
造血器腫瘍, 血液疾患	
	多発性骨髄腫, 溶血, 異常ヘモグロビン症
脾機能亢進症	
抗 EPO 抗体	
その他の因子	
	亜鉛・カルニチン欠乏, ビタミン E 欠乏

早期に ESA の投与を行った早期治療群と Hb<9.0 g/dL になって投与を開始した遅延治療群の腎予後の比較を RCT で行い, 早期治療群で有意に血清クレアチニン値の上昇が抑制され, 腎死に至った割合が少なかったことを報告した³⁾. さらに, RENAAL 試験のサブ解析において, 腎症を有する 2 型糖尿病患者において, 貧血は CKD を進展させ, 末期腎不全に移行させる悪化因子であることが報告された⁴⁾.

しかしながら, その後, 多施設で大規模に行われた CREATE 試験⁵⁾, CHOIR 試験⁶⁾, TREAT 試験⁷⁾ などの海外から報告された RCT では, Hb>13 g/dl を目標に ESA を積極的に投与しても CKD 進展抑制効果はみられず, 逆に心血管イベントのリスクが増加することから, 過剰に補正しないよう注意が喚起された. 一方, 本邦からの報告では, Tsubakihara らは保存期 CKD 患者を対象として目標 Hb 値として低 Hb 値群 (9~11 g/dL) と高 Hb 値群 (11~13 g/dL) を比較した非盲検 RCT (A21 試験)⁸⁾ において, 年齢, 性別, Cr, Hb など で調整した多変量 Cox 比例ハザードモデル高 Hb 値群の予後が良好であることを報告した. その後, Tsuruya らにより ESA 低反応性の保存期 CKD 患者 362 例を

対象にした RCT である RADIANCE-CKD Study が報告された⁹⁾. Hb 11 g/dL 以上を目標とする積極的治療群と試験エントリー時の Hb を維持する保存的治療群が比較され, 両群に腎予後に差がないことが報告された.

最近では, ESA 抵抗性と腎予後との関連が報告されている. 長時間作用型 ESA による貧血改善と腎予後の関係が検討され, ESA 投与 12 週後に Hb 11 g/dl に到達した群では, 到達しなかった群よりも腎予後が良好であったことが報告された^{10), 11)}.

以上から, 過度な Hb の上昇をきたさない適切な貧血治療は腎不全進行抑制に重要であり, さらに最近では ESA 抵抗性と腎予後の関連が示唆されている. ESA 抵抗性の原因は多岐にわたる (表 1)¹²⁾ ため, ESA 投与量が多い患者では, ESA 抵抗性の精査や治療介入が特に重要である.

IV. 貧血が心不全に及ぼす影響

わが国の臨床研究で, 保存期 CKD 患者の ESA による貧血治療で, 左室心筋重量係数 (left ventricular mass index : LVMI) が有意に減少したこと¹³⁾, ま

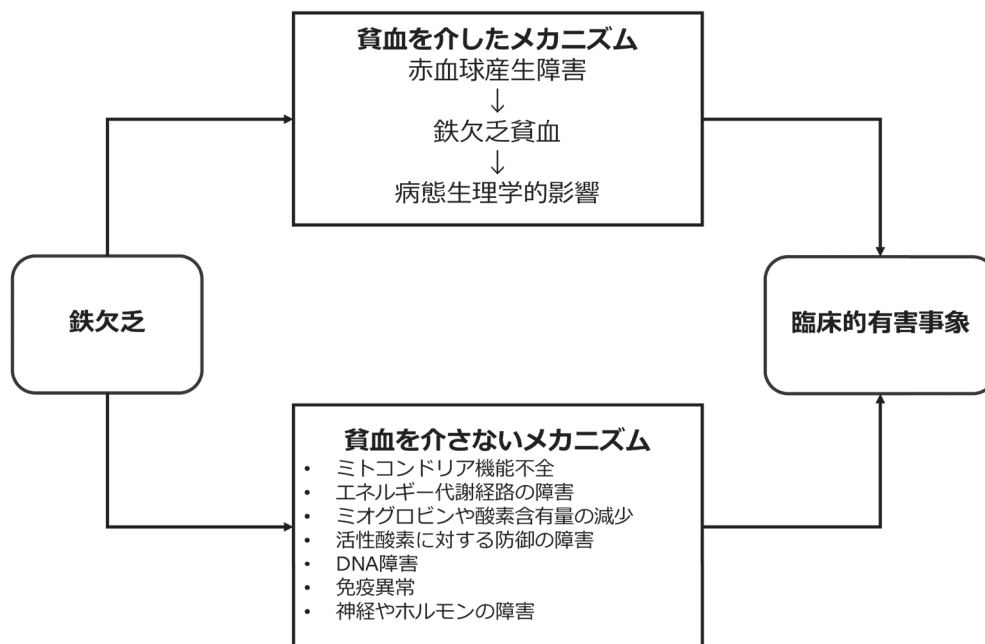


図1 鉄欠乏による臨床的有害事象のメカニズム（文献 22 を改変）

た目標 Hb 値が高値（12～13 g/dL）の方が通常の日標値（10～12 g/dL）より心肥大の退縮に有効であったこと¹⁴⁾が報告されている。メタ解析による報告では、Hb<10 g/dl の患者に対し、Hb<12 g/dl を目標にした場合には LVMI が有意に減少したが、Hb>10 g/dl の患者の Hb をさらに上昇させても、LVMI には変化がなかったことが報告されている¹⁵⁾。

Silverberg らは、うっ血性心不全専門外来を受診した 142 例のうっ血性心不全患者において、NYHA 分類と Hb 値及び貧血の頻度との関係を後ろ向きに検討し、NYHA 分類が進むと、Hb 値が低下し貧血が増加することを報告した¹⁶⁾。また、Anand らは、中等度～重症の慢性心不全患者に対する TNF α 拮抗薬の有用性をプラセボと比較した RENAISSANCE 試験の事後解析として、NYHA 分類Ⅱ～Ⅳ度の 912 例の解析を行い、試験開始時の Hb 値と転帰の関係を評価した。Hb 値<12 g/dL の慢性心不全患者では、死亡リスク及び死亡・心不全による入院リスクが高くなることが報告されている¹⁷⁾。

V. 鉄欠乏や鉄補充療法の心血管系や予後への影響

心不全患者は鉄貯蔵の減少や吸収障害、網内系細胞で処理された鉄の利用能低下の結果、鉄欠乏状態を来しやすいことが指摘されている。鉄は Hb 合成に必要であるだけでなく、組織の多様な機能において重要な役割を担っている。

貧血を伴わない鉄欠乏状態は IDWA（iron deficiency without anemia）と呼ばれるが、貧血患者のみならず IDWA 患者においても死亡リスクが上昇することが報告されている。欧州の 5 つの心不全のコホート研究から 1,506 名を対象として、CKD と貧血、鉄欠乏の有無から 6 群に分け、2 年間観察したところ、IDWA は独立した予後予測因子であった¹⁸⁾。また、鉄欠乏を合併した心不全患者における鉄補充療法の意義については、鉄剤投与の有無による RCT である FAIR-HF（Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure）試験¹⁹⁾で検討された。対象は、慢性心不全を有し、NYHA 分類でⅡ度またはⅢ度、左室駆出率 40% 以下（NYHA Ⅱ度の場合）または 45% 以

下 (NYHA Ⅲ度の場合), Hb 値 9.5~13.5 g/dL, 鉄欠乏のある症例 (血清フェリチン 100 μ g/L 未満, またはトランスフェリン飽和率 20 % 未満で血清フェリチン 100~299 μ g/L) とされた. Ferric carboxymaltose (FCM) の静脈内投与の有無で 2 群に分け, 1 年間観察したところ FCM 投与群で心不全の改善に加え, 6 分間歩行テストや健康関連 QOL の改善も認めた. また, Hb 12 g/dL 以上/未満での層別解析においても, 同様に有意差を認めている²⁰⁾. すなわち, 貧血の有無にかかわらず鉄補充自体が心不全患者のアウトカムを改善することが示されている. さらに, CONFIRM-HF (Ferric carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic heart failure) 試験²¹⁾において, Ferric carboxymaltose (FCM) の静脈内投与により, 心機能分類および QOL の改善に加えて, 心不全悪化による入院リスクの減少をもたらすことが報告されている. 鉄欠乏は貧血を介した機序に加えて, 貧血を介さない機序による臨床的有害事象のリスクが報告され, 適切な鉄補充療法の重要性が確認されている (図 1)²²⁾.

VI. 腎性貧血治療における HIF-PH 阻害薬と鉄補充療法

Hamano らは血清フェリチン値にかかわらずトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT) が 30% までは TSAT 上昇に伴って ESA の反応性が上昇することを報告している²³⁾. 鉄欠乏は頻度が高くかつ重要な要因であり, ESA 使用時には定期的な検査・評価と適切な介入が推奨される.

HIF-PH 阻害薬は, エリスロポエチン遺伝子の転写促進のみならず, トランスフェリンやトランスフェリン受容体も標的遺伝子となるほか, ヘプシジン遺伝子の転写を抑制し, 鉄代謝そのものにも影響を

与えることが確認されている. 実際, 臨床試験において HIF-PH 阻害薬の投与により, 貧血の改善に加え, 血清フェリチン濃度の低下, トランスフェリン濃度の上昇, ヘプシジン濃度の低下が用量依存的に認められることが報告されており, ESA 抵抗性のある患者や鉄利用障害がある患者では良い適応となる可能性がある.

一方で, HIF-1 α はリンによる血管石灰化のトリガーであることが報告され²⁴⁾, HIF-PH 阻害薬の使用により血管石灰化を引き起こす可能性が示唆されている. Nagy らは, HIF-PH 阻害薬により, 血管平滑筋細胞のリン酸誘発性血管平滑筋細胞のカルシウム沈着およびリン酸の取り込みを悪化させたが, 亜鉛補充はこの石灰化に対して抑制的に働くことが確認された²⁵⁾. 透析患者を含めた CKD 患者において, HIF-PH 阻害薬が心血管疾患の発症リスクとなるかについては議論がある^{26)~28)}. また, 鉄欠乏状態で HIF-PH 阻害薬投与は血栓症のリスクを増大させる可能性が指摘されているため, HIF-PH 阻害薬投与開始時や投与中は鉄代謝マーカーをチェックし, 鉄欠乏状態にならないように適切に鉄補充療法を行う必要がある.

VII. おわりに

心腎貧血症候群における, 鉄補充療法を含めた貧血管理の重要性について概説した. 最近の臨床研究の結果では, 鉄欠乏は貧血を介した機序に加えて, 貧血を介さない機序による臨床的アウトカムのリスクが報告され, 適切な鉄補充療法の重要性が確認されている. また, 心腎貧血症候群の管理において, ESA や HIF-PH 阻害薬投与時には鉄動態の推移をフォローすることは重要であり, 鉄欠乏にならないように鉄補充療法を適切に行うべきである.

【参考文献】

- 1) Silverberg DS, Wexler D, Blum 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* 18: 141-6, 2003.
- 2) Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of

- chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 77: 176–85, 1997.
- 3) Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 66: 753–60, 2004.
 - 4) Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 66 : 1131–8, 2004.
 - 5) Drücke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 355: 2071–84, 2006.
 - 6) Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 355: 2085–98, 2006.
 - 7) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 361: 2019–32, 2009.
 - 8) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al. High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 16: 529–40, 2012.
 - 9) Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, et al. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol* 25: 456–66, 2021.
 - 10) Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, et al. Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA Clinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin Exp Nephrol* 23: 349–69, 2019.
 - 11) Tanaka T, Nangaku M, Imai E, et al. Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 23: 231–43, 2019.
 - 12) 日本透析医学会 . 2015 年版「慢性腎臓患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 49 : 89–158, 2016.
 - 13) Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35: 250–6, 2000.
 - 14) Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, et al. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 14: 28–35, 2010.
 - 15) Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, et al. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 755–62, 2009.
 - 16) Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 35: 1737–44, 2000.
 - 17) Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure: *Circulation* 110 : 149–154, 2004.
 - 18) Klip TI, Jankowska AE, Enjuanes AE et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail* 16:655–662, 2014.
 - 19) Anker SD, Colet CJ, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail*. 11(11):1084–91, 2009.
 - 20) Anker SD, Colet CJ, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 361: 2436–48, 2009.
 - 21) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Colet CJ, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 36: 657–68, 2015.
 - 22) Wish JB, Anker SD, Butler J, et al. Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia. *Kidney Int Rep* 6: 2752–62, 2021.
 - 23) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, et al. Thresholds of iron markers for iron deficiency erythropoiesis-finding of the Japanese nationwide dialysis registry. *Kidney Int Suppl* (2011) 5: 23–32, 2015.
 - 24) Mokas S, Larivière R, Lamallice L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *Kidney Int* 90: 598–609, 2016.
 - 25) Nagy A, Pethő D, Gáll T, et al. Zinc Inhibits HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitor-Aggravated VSMC Calcification Induced by High Phosphate. *Front Physiol* 10: 1584, 2019.
 - 26) Patoulas D, Papadopoulos C, Doumas M. Meta-Analysis Addressing the Cardiovascular Safety of Daprodustat in

Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Dialysis or Not. *Am J Cardiol* 170: 166-7, 2022.

- 27) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in Patients with Anemia and Non-Dialysis-Dependent CKD. *N Engl J Med* 384: 1589-600, 2021.
- 28) Zheng L, Tian J, Liu D, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 88: 919-32, 2022.