

腎性貧血

厚木市立病院長

山本 裕 康

（聞き手 大西 真）

大西 山本先生、腎性貧血について
うかがいたと思います。

まず最初に、腎性貧血の定義、そして、その発症機序はどういったことが考えられているのかを教えてくださいませんか。

山本 腎性貧血の定義ですが、いわゆる腎臓の機能低下に伴って生じてくる貧血であって、ほかに原因がないものと考えていただければと思います。したがって、鉄欠乏性貧血であるとか、あるいは骨髄疾患に伴う貧血などが除外された慢性腎臓病患者に認められた貧血ということになります。

次に、腎性貧血の成因について説明させていただきます。通常、骨髄で赤血球が産生されるわけですが、その骨髄に血をつくりなさいと命令を伝える物質、それがエリスロポエチンというホルモンです。そして、このホルモンを産生しているのが腎臓ですので、腎臓の機能が低下してくると、エリスロポエチンの産生が減少し、赤血球造血が滞ることになります。そのような機

序によって生ずるのが腎性貧血であると考えていただければと思います。

大西 原因はいろいろあるのですかね。慢性腎臓病だったりとか。そのあたりはいかがでしょうか。

山本 慢性腎臓病と一口に言っても様々な病態がありますが、基本的に腎性貧血に着目するならば、腎尿細管の間質が主に不可逆的にダメージを受けるような疾患において、腎性貧血が進行しやすいと考えていただければと思います。その理由は、エリスロポエチンを産生する細胞自体が腎尿細管の間質に存在しているため、ここが荒廃するとエリスロポエチンが産生できなくなるためです。

大西 エリスロポエチンの産生が低下している以外のいろいろな貧血もあるわけですね。そこはどう考えたらよいのでしょうか。

山本 慢性腎臓病の患者さんに認められる貧血の中には、消化管出血など様々な原因があります。このような病態を除外診断していった、腎臓の機能

が低下していること以外には、貧血をきたしている要因はないだろうというもの腎性貧血になります。

ただ、そうはいっても、なかなか鑑別が難しいので、我々は一つの目安として、血液中のエリスロポエチン濃度を測定し参考にしていきます。通常、ヘモグロビンが10g/dL以下になるような貧血の状態では、エリスロポエチン濃度が非常に高くなるのですけれども、これが50mU/mL未満にとどまっている場合には、ヘモグロビンの低下を是正するだけの能力が腎臓にないと判断し、腎性貧血を疑うという考え方をしています。

大西 それでは次に少し疫学的なことについて教えていただけますか。

山本 今申しましたように、エリスロポエチンの相対的な、あるいは絶対的な産生不足に伴って生じるのが腎性貧血ですので、腎機能障害の進展に伴って貧血の合併頻度が増加してきます。

糸球体ろ過量が60mL/min未満となった慢性腎臓病患者は、日本ではおそらく1,000万人以上と推定されています。ただ、その方たち全員に腎性貧血が認められるわけではありません。おおむね、eGFRが50mL/min未満になると徐々に増加しはじめ、30mL/min未満になると30~50%程度、15mL/min未満になるとほとんどの方に認められるようになります。このように腎機能障害の進展に伴ってその頻度が増加する

と考えていただければよいと思います。

大西 糖尿病ですと、さらに著しく出てくるのでしょうか。

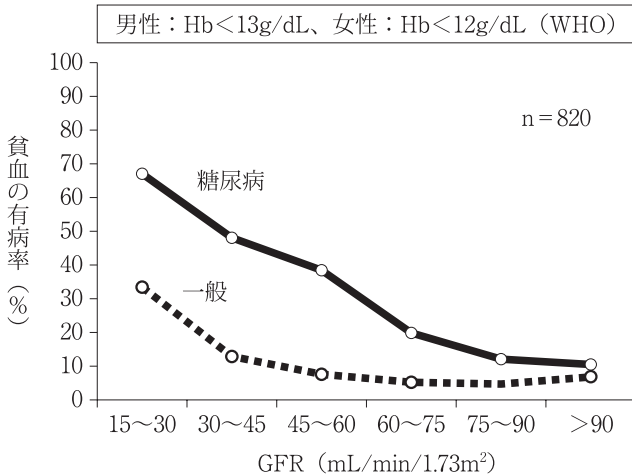
山本 昨今、糖尿病の患者さんが非常に多くなっていますけれども、糖尿病の方の場合には、先ほど申し上げた腎尿細管の間質に存在するエリスロポエチン産生細胞の能力が落ちていることがわかっていますので、同程度のeGFRであったとしても、糖尿病由来の場合には腎性貧血の頻度がより高くなります。

大西 では、先ほどエリスロポエチンの濃度の話も出ましたけれども、実際の進展と検査のプロセスについてうかがいたいのですが。

山本 我々は、腎機能が低下した方を慢性腎臓病としてフォローさせていただくのですけれども、例えば血清クレアチニン値が2mg/dL程度ですと、eGFRで30mL/minを切るぐらいになっていますので、3人に1人ぐらいは貧血が認められるだろうと考えながら診療を進めていきます。このように、血清クレアチニン値の上昇が認められる場合には、貧血の有無についても配慮していただくことが重要と考えます。

次に、貧血の鑑別を行うことになります。一般的に、腎性貧血の場合には正球性正色素性貧血を呈することがほとんどです。もし、白血球とか血小板に異常がない場合には、まず腎性貧血の可能性を疑うこととなりますが、悪

図 一般集団と糖尿病患者の貧血のある比率



ControlはNHANESⅢの一般集団のデータを引用
Thomas MC et al. Diabetes Care Vol. 26 No. 4 p1164, 2003

性腫瘍や感染症、あるいは血液疾患などを念頭に置いて除外診断を進めていくことが重要かと思えます。

大西 治療介入の意義、目的についてはいかがでしょうか。

山本 貧血は、その方のquality of life (QOL) を著しく損なうものとして、しばしば問題になります。したがって、腎機能障害の進展に伴って、高度かつ高頻度に認められる腎性貧血では、QOLの低下がしばしば問題になります。そのため、治療介入してQOLを高めるのは非常に重要だと思います。

また、貧血は単にQOLを損なうだけでなく、慢性的な虚血の状態が続くと、

腎臓の組織自体が虚血によりダメージを受け、さらなる障害の進展を惹起し、エリスロポエチン産生がますます低下する悪循環に陥ることが知られていません。最も効果的な治療介入としては、腎臓病自体を治すことですが、なかなか容易ではありません。そこで、増悪因子である貧血を是正する治療介入がたいへん注目されるようになったわけです。

大西 その結果として、心血管系のイベントのリスクをちょっと減らせるとか、そういうことにつながるのでしょうか。

山本 心臓、腎臓、貧血が相互に関

連するcardio renal anemia症候群という病態があります。このような症例では、心臓あるいは腎臓に対しての治療は難しいですが、エリスロポエチンの補充療法による貧血の是正は比較的容易です。そこで、貧血の治療を足掛かりとして腎臓、心臓を守っていかうというのが現在の代表的な治療戦略となっています。

大西 実際の治療の方法と目標について具体的に教えていただけますか。

山本 腎臓の機能が悪くなったための貧血であれば、腎臓の機能を保つことが一番大事になりますので、腎臓の保護という意味で、例えば蛋白制限食であるとか、降圧剤の投与などが重要になってきます。このような基本的治療を行いつつ、病態に即した治療としてエリスロポエチンの補充療法が重要となります。腎性貧血の成因は、エリスロポエチンの相対的、あるいは絶対的欠乏ですので、エリスロポエチン製剤を使うことは最も有効な治療と考えています。

大西 何か具体的な数値目標みたいなものはありますか。

山本 エリスロポエチン製剤は、1980年代に開発されて、わが国でも1990年ころから使用可能になりましたので、これらを用いて腎性貧血を治療しようというトライアルが随分多くされました。まず、治療の目標について考えてみましょう。普通に考えれば、健常者

のヘモグロビン値は、男性であれば15g/dL程度なわけですから、そこまで正させるのがQOLの観点からも、臓器の保護という観点からもおそらくいいだろうと予想し、いろいろなトライアルがなされました。ところが、意外なことに、高いヘモグロビン値を目標にした研究では、期待されるような良い結果は得られず、むしろ課題が多いことが示されました。この結果を踏まえ、エリスロポエチン製剤を用いて治療する場合、ある程度の上限を設定し、むやみにヘモグロビン値を上昇させるべきではないという考え方になっていきました。

例えば、透析をしていない保存期の慢性腎臓病患者であれば、目標ヘモグロビン値は11~13g/dLぐらいが一つの基準でしょうし、透析患者さんにおいては、ヘモグロビン値で10g/dL未満となったら治療介入して、12g/dL以上に維持しなくてよいと考えられています。

大西 あまり濃くすると、また別の問題が起きるのでしょうか。

山本 エリスロポエチン製剤は造血としては非常に有用ですけれども、大量に投与すると心血管系イベントを増加させてしまうことも知られています。例えば保存期であれば11~13g/dL、血液透析であれば10~12g/dLという数字は、あくまでも目安であり、その患者さんの体調や併存疾患を個別に判断したうえで、適切な目標レベルを各先生

方にお決めいただくことが重要と思います。

大西 最近、新しいエリスロポエチンもできていると聞いているのですけれども。

山本 造血因子であるエリスロポエチンが同定され、現在では様々な製剤が開発され、実臨床に用いられています。我々はその恩恵を享受してきましたが、近い将来、内因性のエリスロ

ポエチンを増加させる薬剤が登場すると期待されています。例えば、低酸素の状態ではエリスロポエチンの産生を促す機序が知られていますが、この機序に作用して造血を促進する薬剤の開発が進められています。近々、良好なデータが示されるのではないかと期待されています。

大西 どうもありがとうございました。