

原 著

糖尿病性腎症患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤の
開始時期に関する臨床研究

東京女子医科大学医学部内科学（第三）（主任：岩本安彦教授）

スズキ クミ ババゾンテツヤ ハナイ コウ イワモト ヤスヒコ
鈴木 久美・馬場園哲也・花井 豪・岩本 安彦

（受理 平成22年12月27日）

Association Between Hemoglobin Levels at the Start of Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO)
and Renal Outcome in Patients With Type 2 Diabetes

Kumi SUZUKI, Tetsuya BABAZONO, Ko HANAI and Yasuhiko IWAMOTO

Department of Medicine III, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We conducted this cohort study to determine the association between hemoglobin levels at the start of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) and renal outcome in diabetic patients.

A total of 285 diabetic patients with chronic kidney disease and renal anemia who started epoetin β were studied. There were 82 women and 203 men, and the mean (\pm SD) age was 62 ± 14 years. Patients were classified into the following three groups according to the hemoglobin levels at the start of epoetin β ; < 8.0 g/dL ($n = 39$), 8.0 to 8.9 g/dL ($n = 97$), and ≥ 9.0 g/dL ($n = 149$). The primary endpoint was defined as the composite of dialysis, decrease in estimated glomerular filtration rate < 6.0 mL/min/1.73 m², and death.

In men, patients with hemoglobin levels < 8.0 g/dL exhibited higher cumulative incidence of the primary endpoint ($p = 0.029$ by log-rank test). In the Cox proportional hazard model, hemoglobin levels < 8.0 g/dL was significantly and independently associated with increased risk of the endpoint. In women, these associations were not observed.

In conclusion, lower hemoglobin levels at the start of rHuEPO are associated with poorer renal outcomes in diabetic men but not in women.

Key Words: renal anemia, diabetic nephropathy, hemoglobin, recombinant human erythropoietin

緒 言

糖尿病性腎症を含めた慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）では、主に腎尿細管間質におけるエリスロポエチン産生が低下することによって貧血をきたすが、糖尿病性腎症では他のCKDに比べ、腎機能低下のより早い時期から貧血あるいはヘモグロビン値の有意な低下が認められている¹⁾²⁾。腎性貧血に対し、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤（rHuEPO）が1990年にわが国で使用可能となって以来20年が経過した。この間保存期、透析導入後を問わず、rHuEPOがCKD患者の貧血を改善することによって、低下した運動能力や心機能、また quality of life (QOL)を改善させることは、これまでの多

くの臨床研究によって明らかにされている^{3)~5)}。加えて、当科を含めた複数の施設での観察研究^{6)~9)}や大規模臨床試験のサブ解析など¹⁰⁾によって、貧血が糖尿病性腎症の進展に対する危険因子であることが認められた。さらにKuriyamaらは、保存期CKD患者におけるrHuEPOによる貧血改善が、腎障害の進展を抑制しうる可能性を報告している¹¹⁾。

保存期CKDにおける、rHuEPOなどの赤血球造血刺激因子製剤の投与開始基準として、日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2008）」¹²⁾によると、複数回の検査でヘモグロビン値が11g/dL未満であった場合とされている。ただし、わが国で行われた大規模観察研究であ

Table 1 Clinical and demographic data in diabetic patients classified according to hemoglobin levels at the start of recombinant human erythropoietin

Baseline hemoglobin (g/dL)	<8.0 (n=39)	8.0-8.9 (n=97)	≥9.0 (n=149)	p value
Age (years)	63 ± 15	62 ± 14	62 ± 14	0.859
Male gender (%)	54	73	75	0.042
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 4.2	24.2 ± 3.3	24.1 ± 4.1	0.777
SBP (mmHg)	145 ± 22	142 ± 23	140 ± 22	0.478
DBP (mmHg)	69 ± 14	71 ± 13	71 ± 13	0.770
Retinopathy (non/simple/proliferative, %)	5/40/55	11/35/55	3/49/48	0.086
Duration since initial visit (months)	101 ± 113	82 ± 87	102 ± 96	0.206
Duration of diabetes (years)	17 ± 12	17 ± 10	19 ± 12	0.163
Laboratory data				
Hemoglobin (g/dL)	7.4 ± 0.5	8.6 ± 0.3	9.4 ± 0.3	<0.001
Serum creatinine (mg/dL)	2.74 ± 1.18	2.85 ± 0.96	2.75 ± 1.07	0.734
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	22.9 ± 16.2	20.0 ± 8.0	22.6 ± 13.2	0.225
HbA1c (%)	6.3 ± 1.5	6.4 ± 1.2	6.6 ± 1.1	0.370
Serum albumin (g/dL)	2.9 ± 0.6	3.2 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.005
Serum non-HDLc (mg/dL)	130 ± 39	139 ± 51	141 ± 52	0.461
Serum HDLC (mg/dL)	44 ± 11	44 ± 16	45 ± 18	0.908
Serum iron (μg/dL)	63 ± 37	61 ± 31	70 ± 28	0.117
TIBC (μg/dL)	228 ± 47	239 ± 53	249 ± 47	0.099
TSAT (%)	28.1 ± 15.4	27.1 ± 23.8	28.6 ± 11.3	0.847
Ferritin (ng/mL)	200 (129-311)	158 (132-190)	154 (131-180)	0.364
Serum correlated Ca (mg/dL)	10.1 ± 1.2	9.9 ± 0.9	9.8 ± 0.9	0.181
Serum P (mg/dL)	4.1 ± 0.6	4.1 ± 0.9	3.9 ± 0.7	0.197
Medications (%)				
Oral hypoglycemic agents	8	9	8	1.000
Insulin	77	71	74	0.789
ARBs	56	67	76	0.043
ACE inhibitors	28	30	26	0.824
CCB	72	62	70	0.320
Antilipemic agents	31	30	31	0.983

Data are mean ± SD, geometric mean (95% confidence interval) or number or percent of patients. BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: high density lipoprotein, TSAT: transferrin saturation, ARB: angiotensin-receptor blocker, ACE: angiotensin-converting enzyme, CCB: calcium-channel blocker.

る Japan Erythropoietin Treatment (JET) Study¹³⁾によると、保存期CKD患者において、ヘモグロビン9.0g/dL未滿でrHuEPOが開始された患者が約6割を占めており、上記ガイドライン基準に比べ、実際の臨床現場ではより低いヘモグロビン値でrHuEPOが開始されているのが現状である。一方、2006年に報告された、保存期CKD患者を対象とした2つの大規模臨床試験¹⁴⁾¹⁵⁾において、より高いヘモグロビン値を目標としたCKD患者において、心血管イベントあるいは透析導入がむしろ有意に多かったことが報告された。このように、保存期CKDにおけるrHuEPOの開始時期や目標ヘモグロビン値に関しては、現在までに一定の見解が得られておらず、特に糖尿病性腎症に限定した日本人での検討は、我々が検索した限り皆無である。そこで本研究は、

糖尿病性腎症患者の腎性貧血に対するrHuEPO製剤の至適開始時期を明らかにすることを目的とし、当施設でエポエチンベータを開始した糖尿病患者の開始時のヘモグロビン値と腎症進展との関連を検討した。

対象および方法

1. 対象患者の選択

東京女子医科大学糖尿病センターにおいて、2003年7月から2008年6月までの期間に、腎性貧血に対してエポエチンベータ(エポジン注[®])を開始された糖尿病患者連続355名のうち、開始時の推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR, 算出方法は後述)が10mL/min/1.73m²以上であり、かつエポジン注[®]の添付文書で投与開始の目安とされている、ヘモグロビン値10.0g/dL未滿であっ

Table 2 Outcome of diabetic patients by hemoglobin levels at the start of recombinant human erythropoietin

	Hemoglobin (g/dL)			Total (n = 285)
	<8.0 (n = 39)	8.0-8.9 (n = 97)	≥9.0 (n = 149)	
Observation periods, patient-months	593.1	1,977.8	3,244.7	5,815.7
Incidence of primary endpoint, episodes/100 patient-months	4.7	3.3	3.3	3.5
Outcome, number of patients (%)				
Initiation of dialysis	10 (25.6%)	31 (32.0%)	41 (27.5%)	82 (28.8%)
Decline of eGFR ≤ 6.0 mL/min/1.73 m ²	14 (14.9%)	29 (29.9%)	51 (34.2%)	94 (33.0%)
Death	4 (16.0%)	6 (6.2%)	15 (12.8%)	25 (8.8%)
Censored	11 (28.9%)	31 (32.0%)	42 (28.2%)	84 (29.5%)
Median survival (95% CI), months				
Overall	11.2 (8.1-20.1)	20.3 (13.1-22.9)	20.1 (15.7-23.0)	19.5 (15.5-21.1)
Women	21.1 (9.0-43.4)	24.0 (9.4-∞)	22.8 (18.0-45.3)	22.4 (19.6-27.8)
Men	9.3 (5.9-12.7)	19.5 (12.1-22.0)	17.1 (13.1-22.8)	15.8 (12.4-20.4)

eGFR: estimated glomerular filtration rate, CI: confidence interval, rHuEPO: recombinant human erythropoietin.

*p<0.05 versus "Hemoglobin ≥9.0".

た285名を対象とした。後述するように、糖尿病網膜症を認めない患者も一部含まれており、腎生検による組織学的な検討は行っていないが、本研究では糖尿病性腎症以外のCKDを合併している可能性がある糖尿病患者は除外しなかった。性別は女性82名、男性203名、年齢は62±14(平均値±標準偏差22~93)歳であった。これら287名を、エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値により、8.0g/dL未満39名、8.0~8.9g/dL97名、および9.0g/dL以上149名の3群に分類した。

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、特に対象患者のプライバシーの保護などに最大限の注意を払った上で行った。

2. エポエチンベータ投与量およびエンドポイント

エポエチンベータは皮下投与とし、その投与量は週1回あるいは2週に1回1,500~6,000単位より開始、最大投与量は、週1回6,000単位あるいは2週に1回12,000単位とした。目標ヘモグロビン値は、添付文書に従い10.0g/dL前後とし、適宜増減した。鉄トランスフェリン飽和度(transferrin saturation: TSAT)20%以下および血清フェリチン濃度100ng/mL以下の場合には、鉄欠乏と診断し、経口あるいは静注用鉄剤の投与を行った。

エポエチンベータ開始後、当科外来で定期的に経過観察を行い、①透析導入、②eGFR 6.0mL/min/1.73m²未満へ低下、あるいは③死亡、のいずれかをエンドポイントとし、開始時のヘモグロビン値とこれ

ら複合エンドポイントとの関連を検討した。本研究で用いたeGFRのカットオフ値6.0mL/min/1.73m²は、日本透析医学会の腹膜透析ガイドライン¹⁶⁾において、GFRが6.0mL/min/1.73m²未満の場合に透析導入が推奨されていることに加え、当施設で2002年7月から2006年までに透析導入に至った211名の糖尿病患者における、導入時のeGFRの平均値が6.0mL/min/1.73m²であったことから、この値を透析導入の代理の指標として採用した。

3. 腎パラメータおよびその他の検査項目

eGFRは日本腎臓学会による以下の日本人推算式¹⁷⁾を用いて算出した。eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × 血清クレアチニン(酵素法, mg/dL)^{-1.094} × 年齢(歳)^{-0.287} × 0.739(女性のみ)。Non-HDLコレステロールは総コレステロールとHDLコレステロールの差により求めた。TSATの算出は以下の式によった。TSAT (%) = (血清鉄 [μg/dL]/総鉄結合能 [μg/dL]) × 100。HbA1cの測定はHPLC法によって行った。なお最近日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society: JDS)からHbA1cの国際標準化に関する運用が提唱されているが¹⁸⁾、国際標準化変更日以前である本論文投稿時点においては、従来のJDS値を用いてHbA1cを表記した。その他の臨床検査値は通常の臨床検査で用いられる方法で測定した。

4. 統計学的方法

連続量の表記は平均値±標準偏差あるいは幾何平均(およびその95%信頼区間: 95%CI)とし、適宜分布範囲を併記した。各群間の連続量の比較は一元

配置分散分析(多重比較は Tukey の方法), 離散量の比較は Fisher 直接確率計算法を用いて行った。

累積エンドポイント到達率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し, 各群間の比較は log-rank test および Wilcoxon test によって行った。エンドポイント到達のハザード比およびその 95%CI は, 単変量および, 逐次変数選択法による多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。以上の統計解析は, すべて Statistical Analysis System (SAS) Version 9.2 を用いて行った。

結 果

エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値によって分類した 3 群における臨床所見の比較を Table 1 に示す。年齢は 3 群間に差がなかったが, 性別は 8.0 g/dL 未満に比べ, 8.0~8.9g/dL, および 9.0g/dL 以上の患者で男性の比率が有意に高かった。網膜症病期分布(網膜症なし, 単純網膜症, 増殖網膜症)は 3 群間で差を認めなかった。血清アルブミンは 8.0g/dL 未満の患者で他の 2 群に比べて有意に低値であった。腎機能の指標である血清クレアチニン値および eGFR, また鉄欠乏の指標である TSAT および血清フェリチン値は, いずれも 3 群間に差を認めなかった。その他の検査成績, 糖尿病治療, 降圧薬, 抗脂血薬の服用状況は, Table 1 に示す通りである。男女別に行った臨床所見の比較も, 全例と同様の結果であった。

観察期間は中央値 14.3 月, 平均 20.4 ± 18.0 月, 最長 84.9 月であった。対象患者 285 名中 201 名 (70.5%) が複合エンドポイントに到達し, その内訳は, ①透析導入 82 名, ② eGFR 6.0mL/min/1.73m² 未満へ低下 94 名, ③死亡 25 名であった (Table 2)。

エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値によって分類した 3 群の累積エンドポイント到達率は, Fig. 1 に示すように, 8.0~8.9g/dL, および 9.0g/dL 以上の患者に比べ, 8.0g/dL 未満の患者で高く, 50% 到達期間も 8.0g/dL 未満で最も短かった (Table 2)。Log-rank test では p 値 0.198 と有意でなかったが, Wilcoxon 検定で p 値 0.048 と有意であった。

次に, 男女別に 3 群間の累積エンドポイント到達率を比較した。女性では 3 群間に明らかな差がなく (Fig. 2-A), 50% 到達期間もほぼ同等であり (Table 2), log-rank test (p 値 0.784), Wilcoxon test (p 値 0.552) のいずれも有意でなかった。一方男性では, Fig. 2-B に示すように, 8.0g/dL 未満の患者でエンドポイントへ到達率が高く, 50% 到達期間も最も短

かった (Table 2)。Log-rank test (p 値 0.029) および Wilcoxon 検定 (p 値 0.004) のいずれも有意であった。

ヘモグロビン値のエンドポイント到達に対する影響が, 他の腎症進展に対する危険因子と独立した効果であるかを検証するために, Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を行った。まず, ヘモグロビン値を連続量とした単変量解析では, 男性のみエンドポイント到達と有意に関連し, そのハザード比から, ヘモグロビン値 1.0g/dL の低下に対するエンドポイント到達リスクの増加は 22% と推算された (Table 3)。ヘモグロビン値を離散量とした解析では, やはり男性においてのみ, ヘモグロビン 9.0g/dL 以上に対する 8.0g/dL 未満のハザード比が有意であったが (p 値 0.014), ヘモグロビン 8.0~8.9g/dL に対するハザード比は有意でなかった (Table 3, 多変量解析モデル 1)。

年齢, 性別(男女を併せた解析のみ), 収縮期血圧, 拡張期血圧, BMI, HbA1c, eGFR, HDL コレステロール, non-HDL コレステロール, アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬使用の有無を共変量とし, 逐次変数選択法を用いた多変量解析モデル 2 (Table 3) では, 全例および男性のみの解析において, ヘモグロビン 9.0g/dL 以上に対する 8.0g/dL 未満のハザード比が有意であった (全例 p 値 0.016, 男性 p 値 0.031)。

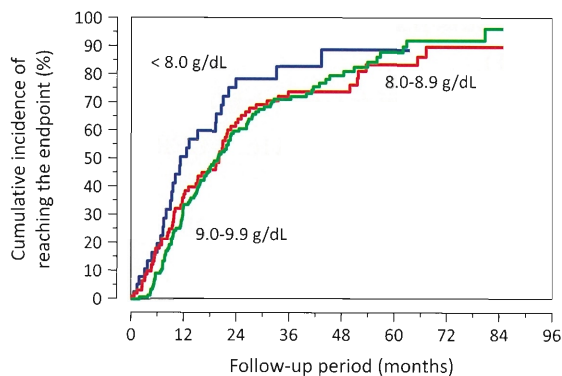
エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値によって分類した 3 群における, 治療開始後の平均ヘモグロビン値の推移を Fig. 3 に示す。開始時のヘモグロビンが 9.0g/dL 以上および 8.0~8.9g/dL であった患者では, 開始後比較的早期に治療目標であるヘモグロビン 10.0g/dL 前後を維持することが可能であった。一方 8.0g/dL 未満の患者では, 全経過を通して低いヘモグロビン値で推移した。3 群の最終観察時点における, エポエチンベータ使用量とヘモグロビン値の比較を Table 4 に示す。ヘモグロビン 8.0g/dL 未満の患者では, 9.0g/dL 以上の患者に比べエポエチンベータ使用量が有意に多いにもかかわらず, 平均ヘモグロビンは有意に低値であった。

考 察

本研究は, 当施設で rHuEPO であるエポエチンベータを開始した糖尿病患者における開始時のヘモグロビン値と腎症進展との関連を検討することによって, 糖尿病患者における rHuEPO 製剤の至適開始時期を考察することを目的とした。その結果, 男

性においてのみ、エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値が8.0g/dL未満の患者において、複合腎エンドポイントへの進展が有意に高率であった。腎症進展に対するその他の危険因子で調節してもその有意性が維持されたことから、ヘモグロビン低値の独立した影響を強く示唆する結果であった。なお女性では、開始時のヘモグロビン値と腎症進展との間に、統計学的に有意な関連は認められなかった。

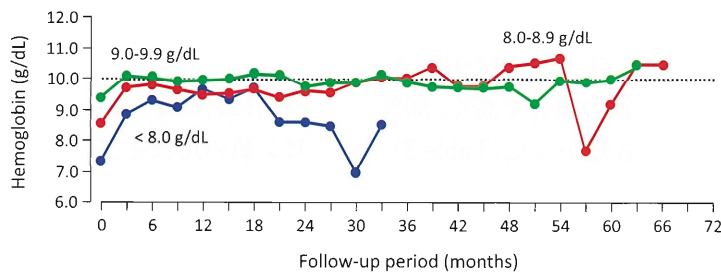
血液透析患者を対象としたわが国の大規模多施設研究¹⁹⁾では、ヘモグロビン8.0g/dL未満でrHuEPOが開始された透析患者の生命予後が有意に不良であったことが報告されており、保存期糖尿病性腎症患者を対象とした本研究の結果と同様であった (Table 2)。本研究において、ヘモグロビン8.0g/dL未満



Number of patients at risk by baseline hemoglobin

< 8.0 g/dL	39	16	8	3	2	1	-	-	-	-
8.0-8.9 g/dL	97	51	30	17	13	7	3	1	-	-
9.0-9.9 g/dL	149	88	49	30	16	6	4	1	-	-

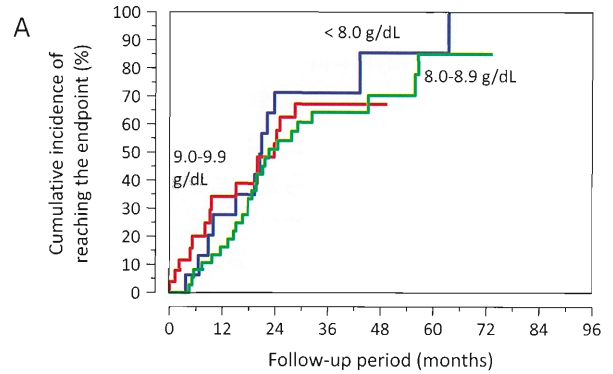
Fig. 1 Cumulative incidence of reaching primary endpoint in diabetic patients by hemoglobin levels at the start of recombinant human erythropoietin



Number of patients

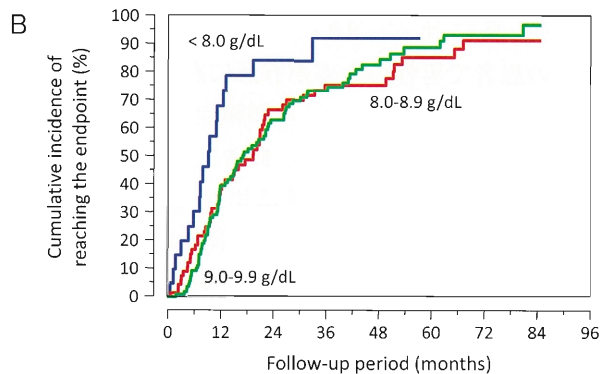
< 8.0 g/dL	39	26	16	13	8	6	-	-	-	-	-	-
8.0-8.9 g/dL	97	73	51	42	30	23	17	14	13	7	7	5
9.0-9.9 g/dL	149	130	88	66	49	36	30	21	16	9	6	-

Fig. 3 Changes in hemoglobin levels during recombinant human erythropoietin therapy in diabetic patients



Number of patients at risk by baseline hemoglobin

< 8.0 g/dL	18	10	5	2	1	-	-	-	-
8.0-8.9 g/dL	26	14	11	3	2	1	-	-	-
9.0-9.9 g/dL	38	30	16	10	5	1	1	-	-



Number of patients at risk by baseline hemoglobin

< 8.0 g/dL	21	6	3	1	1	-	-	-	-
8.0-8.9 g/dL	71	37	19	14	11	6	3	1	-
9.0-9.9 g/dL	111	58	33	20	11	5	3	1	-

Fig. 2 Cumulative incidence of reaching primary endpoint in diabetic women (Panel A) and men (Panel B) by hemoglobin levels at the start of recombinant human erythropoietin

Table 3 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analysis to determine the effects of hemoglobin levels at the start of recombinant erythropoietin on the primary endpoint in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease

Variable	Overall			Women			Men		
	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value	Hazard ratio	95% CI	p value
Univariate analysis									
Hemoglobin (g/dL)	0.83	0.68-1.01	0.064	0.85	0.60-1.21	0.372	0.78	0.61-1.00	0.049
Multivariate analysis, model 1									
Hemoglobin <8.0 g/dL (versus ≥9.0 g/dL)	1.45	0.96-2.20	0.080	1.28	0.63-2.60	0.500	1.94	1.45-3.27	0.014
Hemoglobin 8.0-8.9 g/dL (versus ≥9.0 g/dL)	1.02	0.75-1.39	0.892	1.14	0.60-2.16	0.697	0.96	0.68-1.37	0.836
Multivariate analysis, model 2									
Hemoglobin <8.0 g/dL (versus ≥9.0 g/dL)	1.77	1.11-2.83	0.016	1.30	0.58-2.90	0.528	1.87	1.06-3.23	0.031
Hemoglobin 8.0-8.9 g/dL (versus ≥9.0 g/dL)	0.81	0.57-1.15	0.239	0.66	0.32-1.38	0.269	0.90	0.60-1.37	0.633
Men (versus women)	1.65	1.15-2.37	0.006	—	—	—	—	—	—
SBP (mmHg)	—	—	—	—	—	—	1.01	1.00-1.02	0.014
DBP (mmHg)	1.02	1.01-1.03	0.006	1.03	1.00-1.05	0.021	—	—	—
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	0.95	0.94-0.97	<0.001	0.92	0.88-0.97	<0.001	0.97	0.95-0.99	0.001
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	1.01	1.00-1.01	0.005	—	—	—	1.01	1.00-1.01	0.005

In the univariate analysis, hemoglobin was treated as a continuous variable. In the multivariate analysis model 1, hemoglobin was treated categorically. Two dummy variables were used to discriminate three groups classified according to hemoglobin levels (<8.0, 8.0-8.9, and ≥9.0 g/dL). In the multivariate analysis model 2, age, sex (analysis in overall patients only), SBP, DBP, body mass index, hemoglobin A1c, eGFR, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and usage of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers as well as the two dummy variables associated with hemoglobin were incorporated. Variables were selected using a stepwise procedure; the two variables associated with hemoglobin were always included regardless of the p value.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HDL: high-density lipoprotein.

Table 4 Dosage of rHuEPO and hemoglobin levels at the last observation in diabetic patients by hemoglobin levels at the start of rHuEPO

	Hemoglobin (g/dL)		
	<8.0 (n = 39)	8.0-8.9 (n = 97)	≥9.0 (n = 149)
Dosage of rHuEPO (units/month)	16,500 ± 9,446*	16,055 ± 8,142	13,414 ± 7,959
Hemoglobin levels (g/dL)	9.1 ± 1.5*	9.5 ± 1.3	9.6 ± 1.2

rHuEPO: recombinant human erythropoietin. *p<0.05 versus "Hemoglobin ≥9.0".

で開始した患者で、治療目標とされるヘモグロビン 10.0g/dL 前後に達するまでの期間が長く、それを長期間維持することも困難であった。また最終観察時点において、より多量のエポエチンベータを使用してもヘモグロビンが有意に低かったことから、開始時のヘモグロビン値が低いと目標のヘモグロビン値に達する以前に末期腎不全に至るか死亡する可能性が高いことが推察された。

本研究では、3群間の血清アルブミン値に有意差を認めており (Table 1), ヘモグロビン 8.0g/dL 未満で rHuEPO を開始した患者で血清アルブミン値が最も低かった。低アルブミン血症が低栄養状態を反

映することから低栄養が rHuEPO 抵抗性を引き起こし、そのことが貧血の十分な改善がみられなかった一因と考えられた。さらに低栄養自体が生命予後を不良としたこと、血清アルブミン値が尿蛋白排泄量と反比例することから低ヘモグロビン群で尿蛋白排泄量が多く、その結果腎機能低下がより急峻であったなどの可能性が考えられた。このような交絡因子の影響を排除できない点、観察研究の限界であるが、ヘモグロビン 9.0g/dL 以上の保存期非糖尿病性腎不全を対象とした前向き無作為介入研究²⁰⁾では、より早期に rHuEPO 治療を開始した患者で腎機能低下がより緩徐であったことが報告されている。

心疾患あるいは心不全、腎臓病、および貧血の相互の関連は、cardio-renal-anemia (CRA) syndrome²¹⁾として最近認知されている。CKDの有無を問わず、貧血が心機能におよぼす悪影響は古くから知られているが、rHuEPOによる腎性貧血の改善が、心予後を改善するのみならず²¹⁾、CKD自体の進展も抑制する可能性が示唆されている¹¹⁾²⁰⁾。rHuEPOの腎症進展抑制効果の機序を解明する上で、rHuEPO投与前後における心機能の評価は今後の課題である。

欧米で保存期CKD患者を対象として行われたThe Cardiovascular Risk Reduction By Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) Trial¹⁴⁾およびThe Correction of Hemoglobin and Outcome in Renal Insufficiency (CHIOR)¹⁵⁾、さらには糖尿病性腎症のみを対象としたThe Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT)²²⁾では、rHuEPOあるいは新世代の持続性赤血球造血刺激因子製剤であるダルベポエチン治療により、より高いヘモグロビン値を目標とした患者において、心血管イベントが抑制できないか、むしろ有意に多いという結果が報告された。ただしこれらの試験では、目標ヘモグロビンが13~15g/dLと、本研究の結果やわが国の治療実態¹³⁾とはかけ離れて高い値であったことや、重篤な心血管系合併症を有する症例を多く含む集団であったことに留意する必要がある。

本研究で、rHuEPO開始時のヘモグロビン値と複合腎エンドポイントへの進展との関連に男女差が認められたことに関しては、対象患者のうち女性が男性の半数以下であり、女性で統計学的検出力がより低かったことを考慮する必要がある。ただし本来ヘモグロビンは女性に比べて男性で高く、同じ程度のヘモグロビン値では相対的に男性でより高度の貧血であるといえる。これまでの内外のガイドラインにおいて、rHuEPO開始基準および治療中の目標ヘモグロビン値に男女別の設定はされていないが、本研究の結果から、少なくとも糖尿病性腎症患者では男女別に目標値を設定する必要性が示唆された。今後さらに多数例での解析が必要である。

本研究の結果から、男性においてヘモグロビン値が少なくとも8.0g/dL以上でrHuEPOを開始することの臨床的意義が示唆されたが、rHuEPOを開始すべきヘモグロビン値の上限は不明であった。本研究では、エポエチンベータの添付文書による制限から、ヘモグロビン値10.0g/dL未満の患者のみを対象

としたが、上述したように、2008年のわが国の腎性貧血ガイドラインでは、複数回の検査でヘモグロビン値が11g/dL未満となった時点でrHuEPOを開始すべきとされている¹²⁾。また、最近保存期CKD患者にも適応が拡大されたダルベポエチンの添付文書では、その適応は腎性貧血のみで、具体的なヘモグロビン値の記載はない。保存期CKD患者における目標ヘモグロビン値を設定するには、今後生命予後のみならず、心機能やQOLなどもエンドポイントとした大規模な前向きランダム化対照試験(RCT)が必要であろう。特に糖尿病性腎症のような心血管疾患のハイリスク患者において、ヘモグロビンを高く維持することによって、上述したCHOIR study¹⁵⁾やTREAT²²⁾のような心血管イベントの増加がみられるかは重要な課題であり、わが国でのエビデンスの構築が必要である。

最後に本研究の限界として、rHuEPOの治療開始基準を提唱するには対象患者数が少ないこと、特に上述したように、女性を対象患者が少なく、統計学的検出率が低かった可能性があること、ヘモグロビン値による対象患者の区分は無作為ランダム化によって行っておらず、患者背景に偏りが存在したこと、などが挙げられる。ただし、これまで糖尿病性腎症を対象とし、rHuEPO開始時のヘモグロビンと腎予後との関連を検討した介入あるいは観察研究はなく、今後の前向き研究を行う上で示唆を与えると考えられる。

結 語

当施設でrHuEPOであるエポエチンベータを開始した糖尿病患者において、開始時のヘモグロビン値と腎症進展との関連を検討した結果、男性においてのみ、エポエチンベータ開始時のヘモグロビン値が8.0g/dL未満の患者で複合腎エンドポイントへの進展が有意に高率であった。ただし糖尿病性腎症患者におけるrHuEPO開始基準の設定、さらに男女における差を検証する上で、より多数例での検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S et al: Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 11: 83-86, 1998
- 2) Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24: 495-499, 2001
- 3) Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT et al:

- Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **16**: 1803–1810, 2005
- 4) **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**: 250–256, 2000
 - 5) 東海林隆男, 笹岡拓雄, 前田貞亮ほか: 保存期慢性腎不全の腎性貧血に対する rHuEPO の有用性の検討. *透析会誌* **25**: 142–144, 1992
 - 6) **Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M et al**: Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* **40**: 405–411, 1997
 - 7) **Ueda H, Ishimura E, Shoji T et al**: Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**: 1530–1534, 2003
 - 8) **Rossing K, Christensen PK, Hovind P et al**: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* **66**: 1596–1605, 2004
 - 9) **Babazono T, Hanai K, Suzuki K et al**: Lower haemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia* **49**: 1387–1393, 2006
 - 10) **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**: 1131–1138, 2004
 - 11) **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**: 176–185, 1997
 - 12) 椿原美治, 西 慎一, 秋葉 隆ほか: 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* **41**: 661–716, 2008
 - 13) 秋澤忠男, 下条文武, 齋藤 明ほか: 血液浄化法 JET Study/Co-JET. 「Annual Review 腎臓2010」, pp172–176 (2010)
 - 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, 2008
 - 15) **Drüeke 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, 2008
 - 16) 2009 年版日本透析医学会「腹膜透析ガイドライン」. *透析会誌* **42**: 285–315, 2009
 - 17) **Matsuo S, Imai E, Horio M et al**: Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53**: 982–992, 2009
 - 18) **Seino Y, Nanjo K, Tajima N et al**: Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. The Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int* **1**: 2–20, 2010
 - 19) **Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T et al**: Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999–2006): results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* **23**: 3643–3653, 2008
 - 20) **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**: 753–760, 2004
 - 21) **Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al**: The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* **60**(Suppl 1): S93–S102, 2003
 - 22) **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**: 2019–2032, 2009