

主論文の要旨

**The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients:
a randomized controlled trial**

腎移植患者において、高ヘモグロビン血症が長期の移植腎機能の
及ぼす影響について：ランダム化比較試験

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

辻田 誠

【緒言】

貧血になると組織が低酸素となり、特に腎臓や心臓に悪影響を及ぼし、Cardiorenal Syndrome と言われている。また、貧血の改善により Quality of life (QOL)の改善も期待される。腎移植後は貧血の合併が保存期腎不全と比較して多く、その原因として免疫抑制剤等によると言われている。一方、エリスロポエチン製剤(erythropoiesis stimulating agent, ESA)使用による高ヘモグロビン(hemoglobin, Hb)血症に伴う心血管イベントの増加が懸念される。海外からの報告では、貧血が改善し高 Hb 血症にコントロールすることにより、良好に移植腎機能(estimated glomerular filtration rate; eGFR)を保つことが可能であると報告されているが、日本人における腎移植後貧血の目標 Hb 値に関しては一定の見解が得られていないため、明らかにすることを目的に本研究を行った。

【方法】

平成 24 年 1 月 1 日から平成 26 年 3 月 31 日の期間で登録基準(20 歳以上 70 歳未満、腎移植後 1 年以上経過している、3 か月以上移植腎機能が安定している、ESA 使用にかかわらず過去 2 回の平均 Hb 値 9.0-11.5 g/dL、eGFR 15-50 ml/min/1.73m²)を満たす名古屋第二赤十字病院と増子記念病院に通院中の同意を得られた 127 名の患者を登録し、High Hb group (Hb; 12.5-13.5 g/dL)群、Low Hb group (Hb; 10.5-11.5 g/dL)群の 2 群にランダム化割付を行った。その後、ESA 製剤としてダルベポエチン α あるいはエポエチン β ペゴルを使用して、5 年間介入試験(3 年終了時に中間解析)を行った。Primary end point は、両群での移植腎機能の変化の差(Δ eGFR)、Secondary end point は、腎死、急性拒絶反応および心血管イベントの発症とした。サンプル数は、有意水準(両側) 5%、検出力 80%、5 年間での両群での移植腎機能の変化の差 Δ eGFR 5.7 ml/min/1.73m²、標準偏差 10 ml/min/1.73m²、2 群間サンプル数比 1:1、脱落率 20%で必要サンプル数を算出し、各群 60 名、計 120 名とした。本研究は、当該施設の倫理委員会の承認を得ると共に、UMIN Clinical Trials Registry に登録を行った。過去に心筋梗塞や狭心症、脳梗塞の既往のある患者、妊娠中の患者、コントロール困難な高血圧症の患者、ESA 製剤使用にかかわらず Hb 値 10 g/dL 未満の患者などハイリスク患者は除外した。移植腎機能の評価方法については、クレアチニン (Cre)を基にした eGFR_{cre} とシスタチン C をベースにした eGFR との平均をとった eGFR_{ave} の二通りを使用した。独立 2 群の差の検定は、unpaired t-test あるいは Mann-Whitney U-test で行い、統計ソフトは SPSS software 24 (Chicago, IL)を使用した。p < 0.05 を統計学的に有意水準とした。

【結果】

登録基準を満たす計 127 名(High Hb group 64 名、Low Hb group 63 名)を登録した。患者背景は Table 1 に示す。36 ヶ月の経過で高 Hb 血症群 10 名、低 Hb 血症群 9 名が脱落した。脱落理由については、Table 2 に示す。両群 54 名ずつを解析対象とした。Figure 1 に両群の Hb 値の推移を示す。High Hb group では、目標範囲に達するのに 18 ヶ月要した。一方、Low Hb group は、目標範囲を保つことが可能であった。Figure 2 に

eGFRcre と eGFRave の推移を示すように、High Hb group で移植腎機能が維持できる傾向にあった。36 ヶ月目の両群の腎機能は、平均 eGFRcre は high Hb group で 34.3 ± 10.3 mL/min/1.73 m²、low Hb group で 31.5 ± 9.4 mL/min/1.73 m² で、平均 eGFRave では、各々 38.1 ± 11.5 mL/min/1.73 m²、 33.8 ± 10.5 mL/min/1.73 m² であり、high Hb group で移植腎機能は保持される傾向にあった。ΔeGFR については Figure 3 に示す通り、平均 ΔeGFRcre は high Hb group で -1.0 ± 8.4 mL/min/1.73 m²、low Hb group で -5.1 ± 9.5 mL/min/1.73 m² ($p = 0.02$)、ΔeGFRave は high Hb group で -0.5 ± 9.6 mL/min/1.73 m²、low Hb group で -5.2 ± 9.5 mL/min/1.73 m² ($p = 0.01$) であり、統計学的に有意差を持って high Hb group で移植腎機能の悪化を抑えることが可能であると示された。血圧に関しては、両群ともに良好に血圧をコントロールすることが可能であった。ESA 製剤の使用量に関しては、Table 3 に示す。ダルベポエチン α とエポエチン β ペゴルの力価を 1:1.2 で換算し、毎月の平均ダルベポエチン α 使用量として表した。副作用に関しては、high Hb group で 1 名に低用量ピルの併用で肺塞栓症の重篤な合併症を認めたが、幸い後遺症なく回復された。その他急激な Hb の改善によると思われる血圧の上昇を 2 名認めたが、Hb の改善により血圧も改善した。

【考察】

日本人腎移植患者において、貧血を改善することで移植腎機能の悪化を抑制できることが示された。保存期腎不全を対象とした貧血に関するランダム化試験では、目標 Hb 値が比較的高値に設定されたが、腎機能に関する有用性は認められないのみならず、心血管イベントが増加した。過去に報告された腎移植患者を対象とした貧血に関するランダム化研究でも、移植腎機能の保持に貧血の改善は有効であり、また QOL についても有効な結果であった。この研究の目標 Hb 値は、13-15 g/dL と高めに設定されていたが、対象群 (目標 Hb 値 10.5-11.5 g/dL) と比較して特に心血管イベントの増加はなかったが、その危険性は懸念された。そういった背景があるために本研究において、high Hb group が目標を達成するのに慎重にならざるを得ず、18 ヶ月要した。3 年間の試験期間中で懸念された心血管イベントの副作用は特に認めず、安全に施行可能であった。その理由としては、登録時の腎機能 (eGFR) がこれまでの貧血研究と比較して高い傾向にあったことや平均 ESA 製剤使用量に関しては、high Hb group においても高用量ではなかったこと、心血管イベントの既往のある症例を除外したことなどが考えられる。今後は、心血管イベントの既往のある症例などハイリスク症例に対する貧血管理や貧血の改善が QOL に及ぼす影響などについて検証していく必要がある。

【結語】

日本人腎移植患者の貧血を改善することで安全にかつ効果的に移植腎機能を良好に保てることが示された。