

ヘモグロビン変動とその臨床的意義

鈴木正司

信楽園病院腎臓内科

key words : ヘモグロビン, 変動, 死亡リスク, 合併症

要旨

ESAによる腎性貧血の治療の現場では、Hb値を目標域に維持することが必ずしも容易ではない。このようにHb値が動揺する実態はHb cycling, Hb fluctuation, Hb variabilityなどと呼称され、その変動をどのような手法で評価するかも問題である。さらに、大きなHb変動は生命予後にも影響するとの解析も出て、この変動を大きくする背景や誘因の検討、さらにその改善を図る方策も検討されている。

はじめに

20年前から腎性貧血の治療に遺伝子工学的に産生されたエリスロポエチン (rHuEPO : EPO) が投与可

能となって、腎不全治療の臨床現場では状況が一変したとも言える。しかしながら貧血治療の目標をどう設定するのか、EPOに低反応性の症例へどう対応するのか、適切な鉄の補給をどうするか……など、検討すべき課題は少なくない。このような従来からの課題が解決されていない間に、EPOに加えて新たな造血刺激因子が登場し、従来のEPOをも含めてerythropoiesis stimulating agent (ESA)と総称される時代に移行しつつある。

このような中で、ESA治療中によってもヘモグロビン (Hb) 値を安定的に目標域に留めることが容易ではないことが体験的にも認識されていた (図1)。これらのHb値の不安定性 (変動) は、Hb cycling, Hb fluctuation, Hb variabilityなどと呼ばれる。

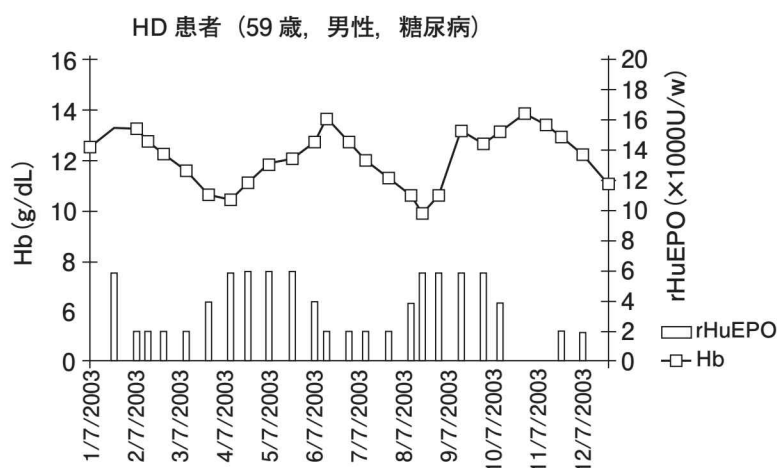


図1 Hb cyclingの典型例
(文献9より)

当初の Hb 変動は単なる治療上の厄介さだけかと考えられたが、高値あるいは低値に振れる大きな変動は、生命予後にも関連するとの報告が出てから、にわかに Hb 変動が関心を集めるようになってきた。

1 血液透析 (HD) 患者群での Hb 変動の実態

実際的には個々の患者での「Hb 変動」が問題とされる。しかし個々の患者での Hb 値の変動をベースにして、多数の患者を群として見た場合にも同様な現象が観察される。たとえば Lacson の報告¹⁾では、2000 年 1~12 月の間に、65,000 例の透析患者を対象に、個々の患者で 3 カ月ごとの Hb 値の平均をみると、目標域 (Hb 11~12 g/dl) に維持された患者の割合は 38% であり、また、EPO 治療を受けた患者の 29% は Hb 値が絶えず変動し、常に目標域から逸脱していた。

また、Ebben ら²⁾は、HD 患者の医療費償還請求書を基にした 152,846 例の Hb 値を集積し、6 カ月間の観察を行い、目標値 (Hb 11~12.5 g/dl)、低値 (< 11 g/dl)、高値 (> 12.5 g/dl) の 3 群に分類して観察した。すると毎月の平均 Hb 値は、大部分の患者では最初の群に留まることがなく容易に別の群に移動し、6 カ月後に観察開始時と同じ群に留まったのはわずか 10% であった。

さらに 2005 年の Collins ら³⁾の 31,000 例を対象とした解析では、3 カ月のローリング平均 Hb 値が目標域 (11~12 g/dl) にあった患者はわずか 39% であり、低値が 27%、高値が 34% であった。そして 24 カ月間の推移では、低値群、高値群に属する患者は激しく入れ替わり、お互いに逆向きの変動を示した。

このように、HD 患者の Hb 値は一定域に留まることはきわめて少なく、常に上下に変動しているのが実態である。さらに HD 患者に限らず、腹膜透析 (PD) 患者でも Hb 変動は同様にみられるとの報告もある⁴⁾。

2 保存期 CKD 患者・腎臓移植患者における Hb 変動

Hb 変動は、当初は主として血液透析患者を対象として注目されたが、このような現象は ESA を投与されている保存期 (ND) 腎不全患者でも同様に観察されることが示されている⁵⁻⁷⁾。さらには、ESA を投与されていない保存期腎不全患者でも Hb 変動が存在することも指摘されるようになった⁴⁾。

また腎臓移植を受けた後に少なくとも 3 カ月以上 ESA 治療を受けている患者で、最低でも 1 年間に Hb 測定が 6 回以上ある 85 例では、58% で 1.5 g/dl を超える Hb 変動がみられ、Hb 値が 11~13 g/dl に安定した例はわずか 3% であった。このように腎臓移植患者でも Hb 変動は日常的に認められる⁸⁾。

3 Hb cycling の提唱

EPO 投与中の患者の Hb 値が必ずしも安定しないことを示した初期の Lacson らの報告後に、Fishbane と Berns⁹⁾ は、EPO を投与されている患者の Hb 変動の実態を検討し、個々の患者毎に異なる周期性パターンを呈する傾向があることを指摘した。彼らはそれを「Hb cycling」と呼んだ。つまり Hb cycling とは、長期間に亘って周期的に変動する個々の患者毎に見られる特有な Hb 値の変動状態を意味している。

彼らの報告内容の実際は、281 例の透析患者に対し一定の EPO (epoetin- α) 投与プロトコールに従って治療を行って、個々の患者をそれぞれ 1 年間観察した結果である。なかでも Hb 値の変動が 1 g/週以上の低下をする場合には潜血、溶血の有無を検査して、出血や溶血による例を除外した。

その結果、Hb 変動幅 1.5 g/dl を超え、1 周期が 8 週間以上の変動を Hb cycling と定義すると、このような Hb cycling は患者の 90% 以上で認められた。そしてその cycling 周期長は平均で 10.3 ± 5.1 週であり、変動 Hb 幅は平均で 2.5 ± 0.89 g/dl であった。また最低 Hb 値→ピーク Hb 値、またはピーク Hb 値→最低 Hb 値への変動を excursion と定義すると、1 年間で平均 3.1 ± 1.1 回の excursion が観察された。

4 Hb 変動の評価法

Fishbane らによる Hb cycling の報告後から、Hb 変動を検討する報告が相次ぐようになった。しかし Hb 変動を評価する方法は彼らの方法だけではないことから、以下のいくつかの評価法が用いられている。

① Hb cycling 法⁹⁾

本法の詳細は前に記したとおりである。ただし Hb 変動幅を Fishbane らは 1.5 g/dl と設定したが、その設定幅にも研究者による選択の余地がある。

② 標準偏差法¹⁾

最も簡便で一般的な方法で、患者毎に観察対象期間

中の Hb 平均値を求め、個々の Hb 値との差を算出するものである。この方法では、観察期間中に生じている Hb 値の周期的な変動にまったく配慮しない点を考慮しておく必要がある。

③ 残差標準偏差法^{10,11)}

個々の患者で各月毎の Hb の回帰直線を求め、その回帰直線から個々の Hb 値との差を算出するものである。算出がやや複雑であることと、対象期間内に U 字型、あるいは逆 U 字型の Hb 変動がある場合には、互いに相殺されて正しい実態が表現されない。

④ 変動閾値法^{2,10,12)}

Hb の目標域の上限と下限を定めておき、それを変動閾値とする。そして観察期間内に個々の患者の Hb 値がその閾値内に留まっているか、あるいは下限値以下に、または上限値以上に留まっているかの 3 群に区別する。しかしながら現実の症例では、ある程度の長い期間を設定すると、それぞれの群を渡り歩くようなケースが多く、きれいに 3 群に分類することは不可能である。そうすると、想定されるいくつかのパターン

を用意しておいて、いずれかに当てはめることが必要となる。Arneron ら、Ebben らは、結果的に 6 種類のパターンに分類した。この方法ではどのような所属パターンをとるかが問題となり、Hb 値自体の変動幅は評価されない。

5 臨床的に Hb 変動が示唆するもの

当初の Fishbane ら⁹⁾の Hb cycling の報告の中でも、入院時に Hb 値が低下し、退院後に上昇する傾向が指摘されており、合併症との関連が示唆された。これは感染症や炎症では ESA への抵抗性が生じることからも頷けることである。逆に Hb 値の低下は組織や臓器への酸素供給を減少させることになり、重要臓器での虚血性障害を引き起こす可能性がある。

これまでに Hb 変動と合併症や死亡リスクとの関連を検討した報告がいくつか存在する。Ebben ら²⁾は、変動閾値法を用いた多数例 (Medicare の 152,846 例) のデータ解析で、目標 Hb 範囲に収まる例を対照とすると、常時低レベル群、常時高レベル分、低レベル～

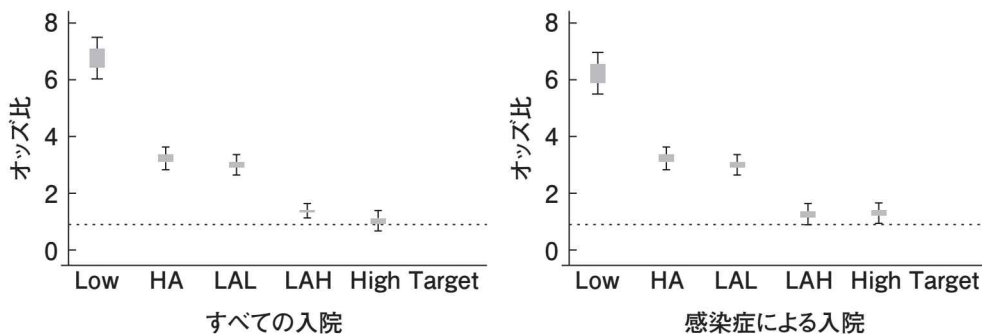


図2 Ebben らによる Hb 変動と入院頻度との関係
Hb 値が低い/変動が大きいと、全入院、感染症入院の頻度が高い。(文献 2 より)

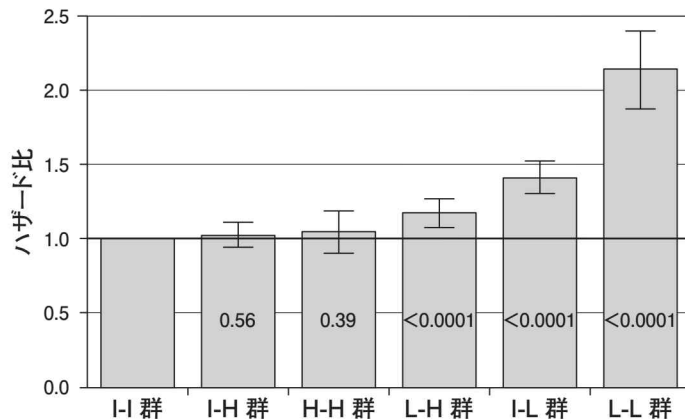


図3 Gilbertson らによる Hb 変動と死亡リスクとの関係
観察期間中に目標 Hb 値 (11~12.5 g/dl) 以下に分布した回数・期間が長くなると死亡リスクが高くなるが、Hb 変動自体とは関連しない。(文献 12 より)

目標レベルで推移する群では、入院、合併症、感染症リスク（オッズ比）が高いことを報告している（図2）。

同様に Medicare の患者（159,720 例）を対象とした変動閾値法による Gilbertson ら¹²⁾の解析では、目標 Hb（11～12.5 g/dl）に維持される患者はわずか6%であって、観察期間中に 11.5 g/dl 以下に分布した回数・期間が長くなると、合併症が多くなり、死亡リスクが高くなるが、Hb 変動自体とは関連がない（図3）。また、観察期間中に Hb 濃度が下降する場合にのみ死亡リスクが上昇する。

残差標準偏差法で Fresenius Medical Care の患者（34,964 例）を解析した Yang ら¹¹⁾の報告では、偏差 Hb 値が 1 g/dl 増加すると死亡リスクが 1.33 倍となる。

同じ対象患者を、変動閾値法に時間的経過を調整した「周辺構造モデル」で再解析した Brunelli ら¹³⁾の報告では、偏差 Hb 値が 1 g/dl あたりで死亡リスクはさらに高く 1.93 倍となる。しかし Hb の絶対値や Hb 値の上昇傾向や下降傾向は死亡リスクと有意な関連はなかった。

これらの報告はすべて後ろ向き観察研究であり、さらなる検討の余地はあるが、これを無作為化対照試験（RCT）で介入試験を行うことで解明することは事実上は不可能である。

6 「Hb 変動」の原因

ESA 治療に伴う Hb 変動は、Fishbane ら⁹⁾によれば、上昇と関連する事象は EPO の増量（84%）、静注用鉄剤の投与開始や増量（27%）、直近の退院（36%）などであった。また 40% の患者で入院 4 週間前の Hb 値が平均 2.8 g/dl 低下する傾向が見られた。しかも入院後に EPO 投与量が平均 75% 増量されても、4 週以内に Hb 値が上昇した患者はわずかに 35% であった

ことは、これらの入院理由が単なる EPO 投与量の不足だけではなくたことをも示唆している。つまり、Hb 変動は単に ESA 投与や鉄剤投与のタイミング、あるいは感染症などの合併症のみで生じるものではない。

最近の文献や関連学会での報告を集約すると、一般的に Hb 変動に影響を及ぼす可能性のある因子としては表 1 のようなものが想定される。中でも「EPO に対する感受性（反応性）」には種々の状況が想定できるが、「EPO に対する個々の患者での感受性の差」を定量化することは現時点では困難である。

7 新規 ESA 製剤による Hb 変動減少の可能性

Hb 変動のひとつの要因として、ESA の頻回の投与量変更があげられるが、これは逆に Hb 値が安定しないための結果でもある。初期の ESA 製剤は rHuEPO であり、それを静注すると直後の血中濃度は非生理的な高値（3,000 単位の静注では 1,000 mIU/ml）となり、その後は急激に減少してその半減期は 7～9 時間程度である。このような血中 EPO 濃度の急激な低下や、きわめて低い EPO 濃度では、赤血球に成熟できなかった前駆細胞のアポトーシス、幼弱な赤血球の選択的破壊（neocytolysis）が誘発される可能性がある¹⁴⁾。このような血中 EPO 濃度の変動を避ける方法が皮下注射であるが、皮下出血を考慮すると HD 患者への皮下注射はできれば避けたい。

最近になって新たな ESA 製剤の開発が進行しており、すでにわが国でも darbepoetin（DA）が臨床に使用されている。DA を静注した場合の血中半減期は約 25 時間程度に延長され、EPO 受容体との親和性もあって、週 1 回あるいは 2 週に 1 回の静注でも Hb 維持が可能となる。なお、DA の皮下注射の場合の半減期は約 70 時間である。そこで週 3 回静注投与する EPO

表 1 Hb 変動に影響を与える可能性のある因子

● 出血・溶血	● 妊娠
● 鉄欠乏	● 季節変動
● ビタミン欠乏	● 喫煙
● 悪性腫瘍	● 不安感
● 造血抑制作用のある薬剤	● 高い目標 Hb
● ESA の投与量の過・不足	● 狭い目標 Hb 幅
● 二次性副甲状腺機能亢進症	● 少ない body mass index
● 大きな透析間体液貯留	● 低アルブミン血症
● Ht 値に基づく評価・測定誤差	● vascular access 不全
● 不適切な採決方法	● 多い ESA の変更回数
● 高い標高（低酸素）	

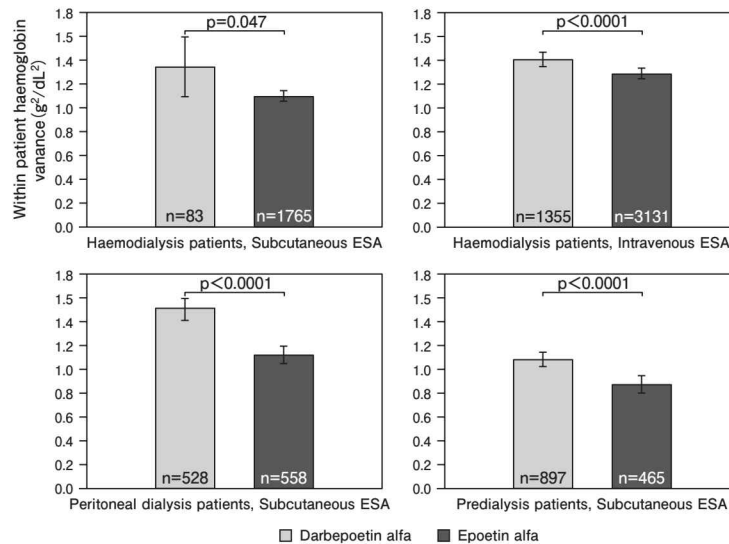


図4 Hb変動とDA, EPO治療の比較

HD・PD・保存期でも、DA治療群はEPO治療群よりHb変動は9~26%大きい。
(文献15より)

から、週1回静注のDAによる治療に切り替えてHb変動を比較した報告が散見されるが、半減期の長いDAが有利であったとするよりも、むしろ劣る¹⁵⁾が同等であった^{16,17)}との報告が多い(図4)。

さらに半減期の長い(静注した場合、およそ130~140時間)ESA製剤として、欧州ではmethoxy polyethylene glycol-epoetin beta (MIRCERA)の臨床使用が始まっている。本剤が、HD患者において、4週に1回の投与で安定したHb値が得られるとの報告¹⁸⁾があるが、EPO, DAと比較してHb変動の面での優劣は未だ明らかにはされていない。

文 献

- 1) Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM : Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*, 1; 111-124, 2003.
- 2) Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, et al. : Hemoglobin level variability : Associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1; 1205-1210, 2006.
- 3) Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, et al. : Erythropoietin alfa use in patients with ESRD : an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis*, 46; 481-488, 2005.
- 4) Van Der Putten K, Van Der Baan F, Schellekens H, et al. : Hemoglobin variability in patients with chronic kidney disease in the Netherland. *Int J Artif Organs*, 32; 787-793, 2009.
- 5) De Nicola L, Conte G, Chiodini P, et al. : Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2; 938-946, 2007.
- 6) Boudville N, Djurdjev O, Macdougall I, et al. : Hb variability in non dialysis chronic kidney disease : examining the association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 1176-1182, 2009.
- 7) Minutolo R, Chiodini P, Cinciaruso B, et al. : Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4; 552-559, 2009.
- 8) Fresnedo GF, de Francisco ALM, Alamillo CG, et al. : The phenomenon of hemoglobin variability with erythropoiesis stimulating agents in renal transplant patients. *Clin Nephrol*, 72; 292-297, 2009.
- 9) Fishbane S, Berns JS : Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*, 68; 1337-1343, 2005.
- 10) Arneson TJ, Zaum D, Peng Y, et al. : Comparison of methodologies to characterize haemoglobin variability in the US Medicare haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*, 24; 1378-1383, 2009.
- 11) Yang W, Israni RK, Brunelli SM, et al. : Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 18; 3164-3170, 2007.
- 12) Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, et al. : Hemoglobin level variability : Associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3; 133-138, 2008.
- 13) Brunelli SM, Fishbane S, Berns JS, et al. : History-adjusted marginal structural analysis of the association between hemoglobin variability and mortality among chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3; 777-782, 2008.
- 14) Fishbane S, Besarab A : Mechanism of increased mortality

- risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2; 1274-1282, 2007.
- 15) Walker R, Pussell BA : Fluctuation in hemoglobin levels in hemodialysis patients receiving intravenous epoetin alfa or intravenous darbepoetin alfa. *Nephrology*, 14; 689-695, 2009.
- 16) Agrawal V, Mukherjee S, Kosuri R, et al. : Anemia management with darbepoetin-alfa in outpatients hemodialysis patients switched from epoetin-alfa. A community hospital experience. *Am J Therapeut*, 2009 (on-line).
- 17) 稲荷場ひろみ, 崔 吉永, 井上圭右, 他 : ESA (erythropoiesis stimulating agent) 投与下のヘモグロビン変動についての検討—エリスロポエチン製剤とダルベポエチン α との比較—. *透析会誌*, 43; 607-613, 2010.
- 18) Sulowicz W, Locattelli F, Ryckelynck JP, et al. : Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2; 637-646, 2007.