

基礎治療下の腎不全保存期患者における経口吸着薬 AST-120 の併用効果

吉田 泉 駒田 敬則 佐久間由紀 森 穂波
船山いずみ 田部井 薫

Effect of oral adsorbent AST-120 under standard treatment of care in patients with chronic renal failure

Izumi YOSHIDA, Takanori KOMADA, Yuki SAKUMA, Honami MORI, Izumi FUNAYAMA, and Kaoru Tabei

Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center,
Jichi Medical University, Saitama, Japan

要 旨

目 的：慢性腎不全における腎不全進行速度と経口吸着薬 AST-120(クレメジン®)投与による進行抑制効果との関連を検討した。

方 法：自治医科大学さいたま医療センターにおいて 2001 年 10 月～2004 年 12 月の期間に AST-120 処方が開始され、投与開始時の推算クレアチニンクリアランス(eCCr)が 30 mL/min 以下、投与前 6 カ月間の eCCr の時間変化が負の患者、かつ投与前後 6 カ月以上の追跡データを有する慢性腎不全患者 44 例(平均年齢 64.9±11.6 歳、糸球体腎炎 16 例、糖尿病性腎症 9 例、腎硬化症 13 例、その他 6 例)を対象に、基礎治療(血圧、血糖、食事管理)下における腎不全進行速度と AST-120 の腎不全進行抑制作用との関連をレトロスペクティブに検討した。

結 果：Cockcroft-Gault 式により eCCr を算出し、AST-120 投与前後の Δ eCCr (mL/min/year) を比較検討した結果、投与前 -7.28 ± 6.33 から投与後 -4.29 ± 5.09 へと有意に抑制された。AST-120 投与前の Δ eCCr (mL/min/year) で Fast(F)群(−10 未満)、Middle(M)群(−10 以上−3 未満)、Slow(S)群(−3 以上)の 3 群に分け、各群の各種パラメーターを比較検討した結果、基礎治療反応不良群と考えられる F 群で血中尿酸値、尿蛋白量(vs S 群)、尿比重(vs S 群 & M 群)が有意に高かった。AST-120 による進行抑制効果は F 群において有意な進行抑制効果が認められた。

結 論：基礎治療反応不良群に対して、経口吸着薬 AST-120 投与は有効であることが示唆された。

Background : Oral adsorbent AST-120 reduces uremic toxins, such as indoxyl sulfate, and retards the progression of chronic kidney disease (CKD). The present study was conducted to elucidate the association between the progression of CKD and the combined effect of AST-120 and standard care based on diet therapy and medications such as ACE inhibitor and ARB.

Method : Retrospective analysis was performed using forty-four CKD patients (chronic glomerular nephritis 16, diabetic nephropathy 9, nephrosclerosis 13, and others 6) who were treated by AST-120 during the period from October, 2001 through December, 2004 and followed up for more than 6 months. The selection criteria were an estimated creatinine clearance (eCCr) of 30 mL/min or under at the initiation of treatment and a negative change in eCCr over time (Δ eCCr (mL/min/year)) before AST-120 treatment. The eCCr was calculated using the Cockcroft-Gault equation and the Δ eCCr was evaluated as a marker for the progression of chronic renal failure.

Result : Overall Δ eCCr before and after AST-120 treatment significantly improved from -7.28 ± 6.33 to -4.29 ± 5.09 (paired Wilcoxon test, $p < 0.05$). AST-120 led to greater improvement of Δ eCCr in patients with an

Δ eCCr of less than -10 mL/min/year before AST-120 treatment and who had higher blood uric acid, urinary protein, and urinary specific gravity values.

Conclusion : This finding suggests that AST-120 treatment is effective in slowing the progression of chronic kidney disease, especially, in patients who exhibit a poor response to standard care.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 121-129.

Key words : oral adsorbent, AST-120, chronic renal failure, change in CCr

はじめに

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の治療には、生活習慣の改善、蛋白制限、塩分制限などの食事療法に加え、厳格な血圧管理が重要である。また、糖尿病性腎症初期においては厳格な血糖管理が進行抑制に重要である¹⁾。

近年、保存期慢性腎不全患者の薬物療法のなかで最も確立されているのは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor : ACEI)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker : ARB)によるレニン-アンジオテンシン系の抑制である^{2~4)}。これらの薬剤は、降圧効果に加え腎保護作用も兼ね備えていることが示され、NKF-K/DOQI ガイドラインでは CKD に対する第一選択薬となっている⁵⁾。血圧管理に関しては、目標血圧に到達させるために複数の降圧薬を併用することも必要である。低蛋白食事療法については、米国の大規模臨床試験 MDRD 試験では腎不全進行抑制効果を証明できなかったものの⁶⁾、MDRD を含めたメタアナリシスの結果からは有効であることが示されている⁷⁾。さらに、慢性腎不全では腎性貧血の進行や高脂血症が合併しやすいことが知られており、腎性貧血治療や抗高脂血症薬も腎不全進行抑制に必要とされている^{8~10)}。しかし実際の臨床場においては、降圧目標ばかりでなく、それぞれの目標値を達成することは容易ではなく、腎不全の進行を十分に抑制できていないのが現状である。また、目標値を達成してもなお進行を抑制できない症例もあり、末期腎不全(end-stage renal disease : ESRD)に至る患者数は依然多い状況が続いている。

経口吸着薬 AST-120(クレメジン®)は、慢性腎不全患者の体内に蓄積した尿毒症毒素あるいはその前駆体を消化管内で吸着除去することにより腎不全の進行を抑制し、尿毒症症状を軽減する効果を有する薬剤としてわが国で広く臨床で使用されている^{11,12)}。AST-120 の作用メカニズムは他の薬物療法の作用メカニズムと異なることから、それらと併用することにより上乘せ効果が期待される。AST-120 は

腎不全の進行した患者においてその有用性が示されているが^{13,14)}、軽・中程度の腎不全患者に対するエビデンスは不足しており、現在、日本腎臓学会の推進事業として CAP-KD study が進められている¹⁵⁾。

CKD 発症からその後の腎不全進行は、病態進行に関与する複数の因子が複雑に関与しているため、個々の患者で非常に多様であり、基礎治療に対する応答性も異なっている。したがって、特に、基礎治療に応答不良の患者に対しては更なる治療法の確立が求められる。そこで本報告では、当院において AST-120 が併用されていた患者の臨床データを基に、通常的基础治療下における応答性と AST-120 投与の影響をレトロスペクティブに解析した。

対象と方法

2001 年 10 月~2004 年 12 月の期間に自治医科大学さいたま医療センターにおいて AST-120 投与が開始された慢性腎不全患者全 73 例のデータをレトロスペクティブに解析した。解析対象症例は、①AST-120 投与開始時の推算クレアチニンクリアランス(eCCr)が 30 mL/min 以下の患者、②AST-120 投与前後にそれぞれ 6 カ月間以上のデータが追跡できる患者、③投与前 6 カ月間の eCCr の時間変化(Δ eCCr)が負の患者とし、最終的に 44 例が解析対象症例となった。eCCr は患者の年齢、体重、血清 Cr 値を基に Cockcroft-Gault 式¹⁶⁾を用いて算出した。なお、 Δ eCCr は、AST-120 投与前 6 カ月間の eCCr 値を用いて、線形回帰分析により算出した。AST-120 投与後の Δ eCCr も同様に計算した。症例は基礎治療として蛋白制限、塩分制限、血圧管理、血糖管理、脂質管理が行われており、この目的で降圧薬、利尿薬、糖尿病薬、抗高脂血症薬などが投薬された。また、血中尿酸値の高い症例には抗尿酸薬が処方された。

蛋白制限および塩分制限はそれぞれ 0.6~0.8 g/kg/day、5~8 g/day、血圧、総コレステロール、血糖はそれぞれ 140/90 mmHg 以下、220 mg/dL 以下、110 mg/dL 未満を目標とした。年齢、性別、身長、体重に加え、原疾患、血圧、

Table 1. Patient background (average±SD)

	ALL (n=44)	ΔeCCr(mL/min/year)			ANOVA (p-value)
		Fast (F) ΔeCCr < -10 (n=10)	Middle (M) -10 ≤ ΔeCCr < -3 (n=21)	Slow (S) -3 ≤ ΔeCCr (n=13)	
Gender (male/female)	26/18	7/3	14/7	5/8	0.1940 [†]
Age	64.9±11.6	64.5±10.4	63.9±13.6	66.8±9.4	0.7847
Height (cm)	157.2±8.6	158.2±6.9	158.2±8.5	154.7±9.9	0.4864
Weight (kg)	56.0±9.2	60.3±9.2	55.9±9.4	52.8±8.1	0.1568
eCCr (mL/min)	14.5±5.5	17.6±5.3	14.2±6.0	12.6±3.8	0.0878
Pre-ΔeCCr (mL/min/year)	-7.3±6.3	-16.5±6.3 ^{a,b}	-6.3±2.0 ^b	-1.7±0.8	<0.0001
SBP (mmHg)	140.6±18.7	133.6±17.4	143.6±22.3	141.1±11.9	0.3887
DBP (mmHg)	77.5±17.9	72.2±7.3	80.9±24.6	76.2±7.8	0.4361
Observation period (month)	-11.2±1.2	-10.9±2.1	-11.4±0.8	-11.1±1.0	0.6333
Treatment period (month)	10.3±2.0	10.3±1.5	10.4±2.2	10.0±2.1	0.8185
*Original disease (n)					0.6700 [†]
CGN	16	3	6	7	
DN	9	3	5	1	
NS	13	3	6	4	
Others	6	1	4	1	
*Concomitant medication					
Number of medications	5.8±2.4	5.2±2.3	5.5±2.1	6.6±2.8	0.2993
ARB (%)	50.0	50.0	52.4	46.2	0.9435
ACEI (%)	34.1	40.0	28.6	38.5	0.7725
Ca-blocker (%)	70.5	60.0	76.2	69.2	0.6652
Diuretics (%)	31.8	50.0	23.8	30.8	0.3579
α, β-blocker (%)	47.7	40.0	42.9	61.5	0.5073
Antidiabetic (%)	11.4	10.0	14.3	7.7	0.8409
Antilipemic agent (%)	18.2	40.0	14.3	7.7	0.1168
Antihyperuricemic agent (%)	56.8	50.0	52.4	69.2	0.5743
Vitamin D ₃ (%)	25.0	10.0	19.0	46.2	0.0987
Coronary vasodilator (%)	50.0	40.0	52.4	53.8	0.7820
Antihyperkalemic agent (%)	22.7	10.0	28.6	23.1	0.5326

a : p<0.05 vs M, b : p<0.05 vs S, † : χ^2 test

eCCr : estimated creatinine clearance, CGN : chronic glomerular nephritis, DN : diabetic nephropathy, NS : nephrosclerosis

血清および尿(24時間尿および随時尿)生化学データ,併用薬データを収集した。24時間尿を用いて測定された尿素窒素量を基に, Maroni の式¹⁷⁾を用いて摂取蛋白量を算出した。また, 尿中ナトリウム排泄量から塩分摂取量を算出した。なお, 24時間尿についてはすべてのデータを得ることができなかつたため, 得られた患者のデータのみを適用した。AST-120 は 6 g を 1 日 3 回に分けて食間に投与した。

患者全体における AST-120 の腎不全進行抑制効果は, AST-120 投与前後の ΔeCCr (mL/min/year) を対応のある Wilcoxon 検定により評価した。AST-120 投与前のデータを基に, 通常の基礎治療下での患者の治療応答性を腎不全進行速度である ΔeCCr (mL/min/year) で表わし, AST-120 投与前の ΔeCCr の平均値(-7.3±6.3 mL/min/year) を考慮

して, 平均値に対して 50%増減させた値を用いて, 進行の速い群(Fast(F)群); -10 mL/min/year 未満, 中程度の群(Middle(M)群); -10 以上-3 mL/min/year 未満, 遅い群(Slow(S)群); -3 mL/min/year 以上の 3 群に分けた。これら 3 群の背景データは, χ^2 検定, 分散分析(ANOVA)あるいは Kruskal-Wallis(H 検定)により検定された。各群における AST-120 の腎不全進行抑制効果は, AST-120 投与前後の ΔeCCr (mL/min/year) により評価した。また, 全症例を原疾患別に慢性糸球体腎炎(chronic glomerulonephritis : CGN), 糖尿病性腎症(diabetic nephropathy : DN), 腎硬化症(nephrosclerosis : NS)およびその他の 4 群に分け, AST-120 の腎不全進行抑制作用を AST-120 投与前後の ΔeCCr を用いて評価した。有意水準は両側 5%未満とし, 個々の

Table 1. Patient background (Cont'd)

	ALL (n=44)	$\Delta eCCr$ (mL/min/year)			ANOVA (p-value)
		Fast (F) $\Delta eCCr < -10$ (n=10)	Middle (M) $-10 \leq \Delta eCCr < -3$ (n=21)	Slow (S) $-3 \leq \Delta eCCr$ (n=13)	
*Blood data					
Cr (mg/dL)	4.6±1.6	3.9±1.1	4.8±1.8	4.6±1.7	0.3494
BUN (mg/dL)	57.4±20.2	58.3±25.0	61.4±22.4	50.2±8.9	0.2955
Uric acid (mg/dL)	7.6±1.6	8.8±1.5 ^b	7.7±1.5	6.8±1.3	0.0095
Total cholesterol (mg/dL)	180.6±39.8	196.5±35.6	178.3±44.7	172.9±33.2	0.4288
Blood glucose (mg/dL)	121.3±33.1	145.7±59.7	109.3±13.6	125.0±32.4	0.2974
Total protein (g/dL)	6.6±0.6	6.7±1.0	6.7±0.5	6.5±0.3	0.5834
Alb (g/dL)	4.0±0.4	3.9±0.5	4.0±0.4	4.0±0.2	0.5251
Hb (g/dL)	9.7±1.6	10.3±1.3	9.6±1.8	9.5±1.5	0.4164
Ht (%)	29.4±4.7	31.2±3.7	28.9±4.8	28.9±5.2	0.4069
Na (mEq/L)	140.9±3.5	140.4±4.5	141.0±3.8	141.2±1.9	0.8608
K (mEq/L)	5.1±0.8	5.0±0.8	5.2±0.9	5.1±0.6	0.8511
Cl (mEq/L)	109.4±5.2	106.4±8.2	110.6±2.6	109.6±4.9	0.1026
Ca (mg/dL)	8.4±0.8	8.5±0.6	8.3±0.9	8.3±0.6	0.7461
P (mg/dL)	4.3±0.7	4.2±0.8	4.4±0.7	4.1±0.6	0.4640
*Spot urinary data					
Urinary specific gravity	1.010±0.003	1.012±0.002 ^{a,b}	1.010±0.003	1.009±0.002	0.0104
pH	5.84±0.70	5.55±0.50	5.79±0.68	6.17±0.81	0.0617
uPro (g/gCr)	1.90±1.52	2.69±1.64 ^b	2.04±1.68 ^b	1.05±0.44	0.0264
NAG (IU/gCr)	11.5±6.0	14.1±5.7	11.5±6.3	9.7±5.3	0.2416
*24 hr urine collection data					
	(n=43)	(n=10)	(n=21)	(n=12)	
Urinary volume (L/day)	1.91±0.61	1.89±0.64	1.99±0.56	1.84±0.70	0.8751
uPro (g/day)	1.45±1.20	2.50±1.58 ^{a,b}	1.32±1.00 ^b	0.82±0.45	0.0020
u β_2 MG (mg/L)	14.3±13.4	13.0±8.8	14.1±19.9	16.4±7.8	0.9400
Protein intake (g/kg/day)	0.97±1.20	0.74±0.24	1.26±1.78	0.75±0.15	0.4335
Salt intake (g/day)	8.4±3.2	8.5±2.7	8.5±3.8	8.0±3.0	0.9016

a : p<0.05 vs M, b : p<0.05 vs S

uPro : urinary protein, NAG : N-acetyl glucosamine, u β_2 MG : urinary β_2 -microglobulin

測定値は平均値±標準偏差で表わした。統計解析は SAS リリース 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) により行った。

結 果

1. 解析対象症例患者背景

Table 1 に解析対象症例患者の背景を示した。原疾患としては、慢性糸球体腎炎 16 例、糖尿病性腎症 9 例、腎硬化症 13 例およびその他 6 例で、その他の内訳は多発性嚢胞腎 3 例、多発性骨髄腫 1 例、先天性尿路奇形 1 例、不明 1 例である。全例における AST-120 投与開始時の平均血清 Cr 値は 4.6±1.6 mg/dL、BUN は 57.4±20.2 mg/dL であった。基礎治療の血圧管理では、ARB、ACEI、カルシウ

ム拮抗薬、利尿薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬が投与され、平均収縮期血圧は 140.6±18.7 mmHg、拡張期血圧は 77.5±17.9 mmHg であった。何らかの降圧・利尿薬が使用されていた患者は全体の 88.6%であり、そのなかの 74.4%で ARB あるいは ACEI、または併用投与がなされていた。これらの患者は、その他に基礎治療として蛋白制限、塩分制限、血糖管理、脂質管理が行われていた。AST-120 投与前の $\Delta eCCr$ (mL/min/year) を基に、進行の速い群 (Fast (F) 群) ; -10 mL/min/year 未満、中程度の群 (Middle (M) 群) ; -10 以上 -3 mL/min/year 未満、遅い群 (Slow (S) 群) ; -3 mL/min/year 以上の 3 群に分けた。その結果、F 群 10 症例、M 群 21 症例、S 群 13 症例に分けられ、それぞれの平均の $\Delta eCCr$ は -16.5 ± 6.3 , -6.3 ± 2.0 , -1.7 ± 0.8 (mL/min/year) であった。S 群に慢性糸球体腎炎患者が多い傾向にあったが、3 群間

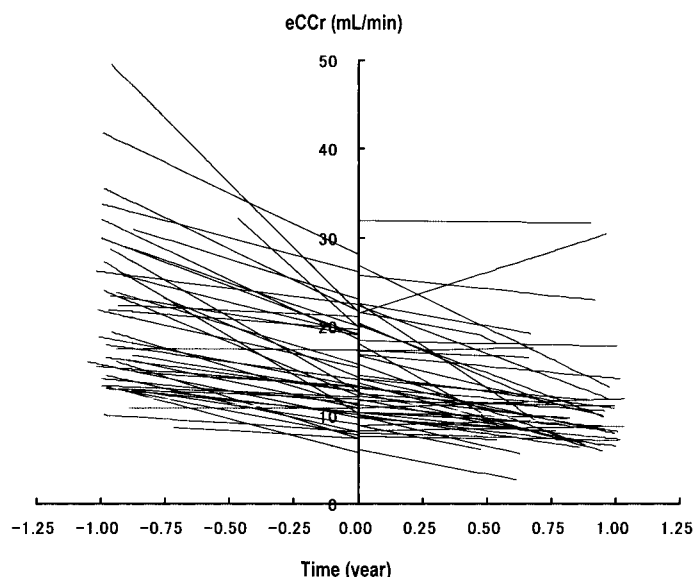


Fig. 1. Suppressive effect of AST-120 on CKD progression
 Change in eCCr (mL/min) before and after AST-120 treatment is shown using all patient data. The Δ eCCr levels before and after AST-120 treatment were -7.28 ± 6.33 , and -4.29 ± 5.09 (mL/min/year), respectively. AST-120 showed significant suppression of CKD progression (paired Wilcoxon test, $p < 0.05$).

で血中尿酸, 尿比重, 尿蛋白以外は有意差は認められなかった (Table 1)。

2. 全症例における AST-120 の腎不全進行抑制効果

Fig. 1 に症例ごとの AST-120 投与前後の Δ eCCr の推移を示した。全症例の AST-120 投与前後の Δ eCCr は, それぞれ平均で -7.28 ± 6.33 , -4.29 ± 5.09 (mL/min/year) であり, AST-120 投与により有意に腎不全の進行が抑制された ($p < 0.05$)。

3. 進行度別症例における AST-120 の腎不全進行抑制効果

腎不全の進行速度別に AST-120 投与前後の Δ eCCr を比較した結果および症例ごとの Δ eCCr の変化を Fig. 2 に示した。M 群, S 群では AST-120 の投与前後で Δ eCCr に有意差は認められなかったが (M 群: $-6.35 \pm 2.01 \rightarrow -4.69 \pm 4.02$, S 群: $-1.68 \pm 0.85 \rightarrow -3.04 \pm 4.33$), F 群では AST-120 投与により有意に Δ eCCr が減少した ($-16.54 \pm 6.26 \rightarrow -5.10 \pm 7.70$, $p < 0.01$)。

4. 原疾患別症例に対する AST-120 の腎不全進行抑制効果

腎不全の原疾患別に AST-120 投与前後の Δ eCCr を比較した。原疾患別症例における AST-120 投与前の患者背景には血糖を除き有意な差は認められなかった (Table 2)。慢性糸球体腎炎, 糖尿病性腎症, その他では AST-120 投与

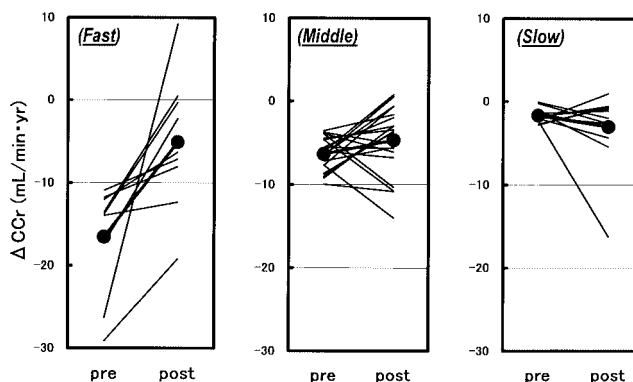
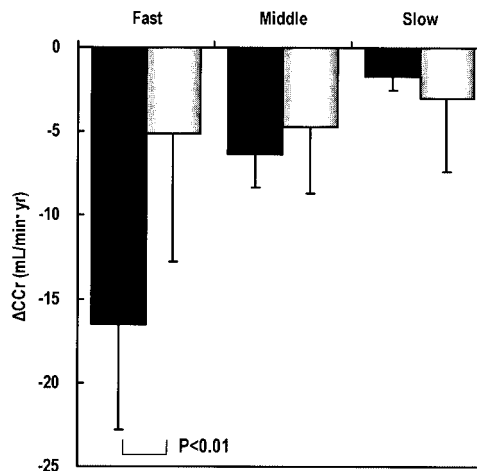


Fig. 2. Suppressive effect of AST-120 on CKD progression by Δ eCCr level

The Δ eCCr before and after AST-120 treatment was examined in terms of the severity of CKD progression. The upper figure shows the average Δ eCCr before and after AST-120 treatment (black bar: pre-AST-120 treatment, white bar: post-AST-120 treatment) and the lower figure shows individual Δ eCCr values (paired Wilcoxon test, $p < 0.05$).

前後で Δ eCCr に有意差は認められなかったが, 腎硬化症では AST-120 投与により有意に Δ eCCr が減少した ($-7.89 \pm 7.05 \rightarrow -0.72 \pm 3.34$, $p < 0.05$) (Fig. 3)。

考 察

全症例に関して AST-120 投与前後の Δ eCCr (mL/min/year) を比較検討した結果, AST-120 投与によって有意に eCCr の変化が改善した。CKD の腎不全進行には, 病態進展に関与する複数の因子が複雑に関与しているため, 個々の患者で非常に多様であり, 基礎治療に対する応答性も個々の患者で異なっていることから, AST-120 が投与され

Table 2. Patient background by original disease (average \pm SD)

	Original disease				ANOVA (p-value)
	CGN (n=16)	DN (n=9)	NS (n=13)	others (n=6)	
Gender(male/female)	8/8	7/2	9/4	2/4	0.2565 [†]
Age	64.8 \pm 10.7	66.8 \pm 8.0	67.8 \pm 9.1	56.0 \pm 19.6	0.2072
Height(cm)	154.3 \pm 9.9	161.4 \pm 8.0	157.7 \pm 6.1	157.3 \pm 9.3	0.2586
Weight(kg)	56.5 \pm 10.1	60.0 \pm 7.2	55.4 \pm 9.4	49.9 \pm 6.8	0.2204
eCCr(mL/min)	13.0 \pm 5.0	16.8 \pm 6.2	15.2 \pm 5.2	13.6 \pm 6.2	0.3778
Pre- Δ eCCr(mL/min/year)	-5.1 \pm -5.1	-10.4 \pm 8.9	-7.9 \pm 7.1	-7.2 \pm 3.8	0.2322 [†]
Observation period(month)	-11.2 \pm -11.2	-11.7 \pm 0.5	-10.8 \pm 1.8	-11.2 \pm 0.7	0.3625
Treatment period(month)	10.1 \pm 10.1	9.7 \pm 2.0	10.9 \pm 1.7	10.3 \pm 2.3	0.5803
SBP(mmHg)	141.0 \pm 19.5	134.9 \pm 19.3	145.5 \pm 17.1	137.3 \pm 21.1	0.6072
DBP(mmHg)	74.9 \pm 12.2	84.1 \pm 33.8	76.9 \pm 9.3	76.0 \pm 13.1	0.6688
*Blood data					
Cr(mg/dL)	4.9 \pm 1.9	4.2 \pm 1.4	4.1 \pm 1.3	5.2 \pm 2.0	0.3412
BUN(mg/dL)	55.4 \pm 13.9	53.7 \pm 14.9	55.5 \pm 23.7	72.5 \pm 30.3	0.2763
Uric acid(mg/dL)	7.9 \pm 1.6	7.7 \pm 1.5	7.2 \pm 1.8	7.9 \pm 1.2	0.6667
Blood glucose(mg/dL)	104.7 \pm 15.1	173.0 \pm 58.0	107.8 \pm 6.9	135.0 \pm 38.2	0.0419
Total cholesterol(mg/dL)	197.6 \pm 50.0	177.1 \pm 36.2	171.5 \pm 29.5	167.8 \pm 38.2	0.3451
Total protein(g/dL)	6.5 \pm 0.5	6.5 \pm 0.7	6.8 \pm 0.7	6.8 \pm 0.6	0.3761
Alb(g/dL)	4.0 \pm 0.3	3.8 \pm 0.5	4.0 \pm 0.3	4.2 \pm 0.5	0.2051
Hb(g/dL)	9.4 \pm 1.3	10.1 \pm 1.6	10.2 \pm 1.8	9.1 \pm 1.9	0.3549
Ht(%)	28.3 \pm 3.8	30.5 \pm 4.0	31.1 \pm 5.4	27.5 \pm 5.4	0.2589
*Spot urinary data					
uPro(g/gCr)	2.03 \pm 1.15	3.26 \pm 2.19	1.29 \pm 0.92	0.81 \pm 0.62	0.0030 [†]
*24 hr urinary collection data					
uPro(g/day)	1.62 \pm 1.15	2.14 \pm 1.47	1.10 \pm 0.87	0.70 \pm 1.04	0.0800 [†]
Protein intake(g/kg/day)	0.76 \pm 0.21	1.73 \pm 2.58	0.75 \pm 0.24	0.83 \pm 0.23	0.2596
Salt intake(g/day)	8.0 \pm 3.2	8.0 \pm 4.1	9.6 \pm 2.7	7.6 \pm 2.9	0.6008

† : χ^2 test, ‡ : H test, eCCr : estimated creatinine clearance, uPro : urinary protein

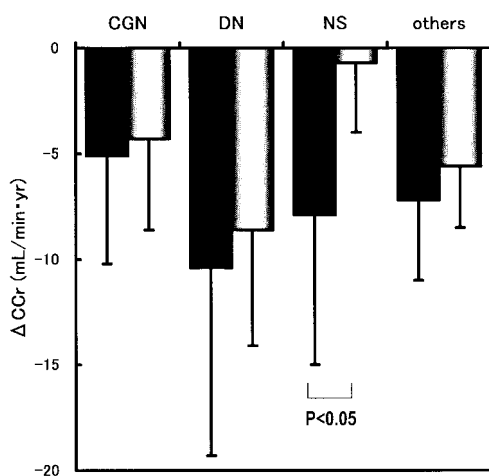


Fig. 3. Suppressive effect of AST-120 on CKD progression by original disease

The Δ eCCr before and after AST-120 treatment was examined in terms of the original disease (black bar : pre-AST-120 treatment, white bar : post-AST-120 treatment). A significant difference was observed in patients with NS (paired Wilcoxon test, $p < 0.05$).

る前の臨床データを基に、通常的基础治療下での患者の治療応答性を腎不全進行速度 Δ eCCr(mL/min/year)により検討した。その結果、基礎治療下において進行が比較的緩やかなS群、M群では、AST-120の上乗せ効果は明らかではなかったが、基礎治療に対する応答性が不良群と考えられるF群においてAST-120投与により有意に進行抑制効果が認められた(Fig. 2)。なお、CCrは24時間尿から算出できるが、24時間蓄尿データを解析対象症例全例では得られなかったことより、今回の検討ではeCCrを採用している。

1. 各種パラメーターとの関連

進行速度の違いから3群に分け、各群の各種パラメーターを比較検討したところ、進行の緩やかなS群に慢性糸球体腎炎患者が多く、糖尿病性腎症患者が少ない印象があるが、症例数が多くないこともあり、各群で原疾患と治療応答性の関連は見出せず、また、平均血圧は、各群ともに

目標値に近くコントロールされており、基礎治療反応不良群の F 群においても他の群と比較して有意な差は認めていない。しかしながら、血清・尿生化学パラメーターでは、基礎治療反応不良群と考えられる F 群で血中尿酸値(vs S 群)、尿蛋白値(vs S 群)、尿比重(vs S 群 & M 群)が有意に高かった。高尿酸血症は慢性腎不全患者の合併症としてしばしば観察され、また、高尿酸血症が腎不全患者における ESRD のリスク因子であるということも報告されている¹⁸⁾。さらに、高尿酸血症の治療が腎機能低下を抑制するといった報告もある¹⁹⁾。したがって、F 群においては、この高い血中尿酸値が進行速度を速めている一因であるかもしれない。データは示していないが、血中尿酸値、尿蛋白値(g/day)の AST-120 投与後の変動を、投与後 3 カ月、6 カ月、12 カ月の測定値で検討すると、全 44 例では、投与前に対する各時点間での有意な変動は得られていないが、進行速度の速かった F 群において、有意な尿酸値の低下が投与後 6 カ月において認められている(投与前: 8.8 ± 1.5 mg/dL → 投与後 6 カ月: 7.5 ± 1.1 mg/dL, $p < 0.05$)。

2. 尿蛋白との関連

尿蛋白は CKD 進行の重要なリスク因子であることが示されている²⁰⁾。F 群が基礎治療反応不良であった理由としてこの尿蛋白が十分に減少できていなかったことが考えられた。尿蛋白を減少させるためには、降圧薬や体液量の調節による全身血圧の低下に加え、蛋白制限や ACEI/ARB などによる糸球体内圧の低下が有効である。F 群では、全身血圧や摂取蛋白量、ACEI/ARB 使用頻度も他の群と比較して差がないが、糸球体内圧が十分にコントロールできていなかったことが予想され、蛋白尿を減少させるために更なる強化療法が必要であったかもしれない。なおデータは示していないが、F 群において、AST-120 投与後、尿蛋白(g/day)は、投与後 6 カ月、12 カ月で有意差はないものの傾向をもって減少が認められており(投与前: 2.50 ± 1.58 g/day, 投与後 3 カ月: 2.51 ± 2.10 g/day, 6 カ月: 1.58 ± 0.97 g/day, 12 カ月: 1.43 ± 0.83 g/day)、AST-120 はリスク因子でもある尿酸、尿蛋白の改善を示すことで、腎不全進行の抑制効果を示したのではないかと考えられた。また、腎の濃縮力、希釈力を測る尿比重が、健常人の尿比重の変動範囲(1.003~1.030)内ではあるものの、F 群において、M 群、S 群に比し有意に高値であったことは、尿蛋白が F 群において高値であったことを反映したものと考えられた。

3. 尿毒症毒素との関連

AST-120 は、慢性腎不全患者の体内に蓄積した尿毒症毒素あるいはその前駆体を消化管内で吸着除去することによ

り腎不全の進行を抑制し、尿毒症症状を軽減する効果を有する薬剤としてわが国では広く臨床で使用されている。尿毒症毒素の一つであるインドキシル硫酸(IS)については、近年、その腎障害メカニズムが解明されている。健常人では、IS は体内にほとんど蓄積することなく尿中に排泄されるが、腎不全状態では腎機能の低下とともに体内に蓄積される^{21,22)}。IS の尿中への排泄は、近位尿細管細胞膜上に存在する有機アニオントランスポーター(OAT-1, OAT-3)を介して行われることが示唆されている²³⁾。腎不全動物モデルでは、IS に対するモノクローナル抗体を用い、体内への IS 蓄積とともに OAT-1 あるいは OAT-3 が発現している近位尿細管細胞への蓄積が確認されている²⁴⁾。さらに、ヒト近位尿細管細胞を用いた検討では、IS 濃度依存的に細胞内フリーラジカル産生の上昇と、それに伴って NF- κ B の活性化、PAI-1 遺伝子の産生増加が報告されている²⁵⁾。これらより、IS は慢性腎不全患者において尿細管細胞に酸化ストレスを惹起し、間質障害や線維化を引き起こし、腎機能をさらに悪化させている可能性が示唆される。Niwa らは慢性腎不全患者において IS が腎不全の進行因子であるかを検討している。今回とほぼ同様の患者(SCr 4.5 ± 1.6 mg/dL, CCr 15.1 ± 7.6 mL/min)を対象として、尿中 IS 排泄が多い患者において腎不全の進行が速いことを報告している²⁶⁾。

IS 以外にも、多くの尿毒症毒素が腎不全進行に関わっていることが示唆されている²⁷⁾。それぞれの尿毒症物質に対する AST-120 の吸着除去効果は明らかではないが、その物理学的特性から、AST-120 は IS 以外の尿毒症毒素も減少させていることが想定できる。本検討では、残念ながら血中・尿中 IS やその他の尿毒症毒素の測定はされていないが、基礎治療に対する応答性が不良な群では、AST-120 投与により尿毒症毒素やそれに由来する酸化ストレスを低下させたことにより進行を抑制した可能性が考えられる。Yorioka らは ACEI あるいは ARB から成るレニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬および低蛋白食療法(0.8 g/kg/day)の治療下にもかかわらず、腎機能の悪化進行が観察された 28 例(SCr 1.5~5.0 mg/dL)を対象に、AST-120 の上乘せ効果を 12 カ月間の無作為化比較試験で検討し、推算の糸球体濾過量(eGFR)による腎機能低下は AST-120 群で非投与群に比べて有意に抑制されたこと、さらにその効果は開始時 SCr 値が 2.4 mg/dL 未満の症例あるいはスクリーニング時の eGFR の変化が -1.5 mL/min/1.73 m²/month 未満である症例で、特に AST-120 による腎機能悪化の抑制が得られたと報告している²⁸⁾。食事療法や RAS 阻害薬から成る基礎治療に対する反応不良群を対象とした比較試験

を行い、AST-120 による腎不全進行抑制を前向きに検討したものであり、われわれの層別結果を支持するものと考えられた。また、Shoji らはイオタラメートによる GFR が 20~70 mL/min であり、かつ観察期間において、年間 5 mL/min 以上低下した患者 26 例で無作為化比較試験を行い、AST-120 投与による腎不全の進行抑制結果を示しており、基礎治療に対する反応不良群での AST-120 投与の意義を前向き試験で明らかにしている²⁹⁾。

腎不全の原疾患別(慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、その他)に、AST-120 投与効果を解析した結果においては、腎硬化症群で AST-120 投与により有意に進行抑制効果が認められた(Fig. 3)。AST-120 投与による腎機能改善効果が腎硬化症に対してより顕著であった理由は不明である。今回解析対象となった症例における ARB/ACEI 使用頻度は比較的高く、進行の速い F 群でも他の群と比較して血圧管理には差がなかったが、尿蛋白は有意に高かった。こうした症例では、現在の治療原則に沿った治療法を行ってもなお腎不全進行を抑制できない場合も多い。腎不全の病態進展に複数の因子が複雑に関与していることから考えると、さらに多くの因子に対処していく必要がある。その一つが尿毒症毒素に対する対処であると考えられ、そうした観点から、AST-120 の併用は有用であると考えられる。

4. AST-120 投与量と効果との関係

AST-120 は経口吸着薬であり、また臨床用量は 1 日 6 g と服用量が多いことから、患者コンプライアンスの維持が効果発現には重要である。解析対象期間中の全症例の平均 1 日投与量は 5.4 ± 1.1 g であり、そのうち、1 日 6 g で維持された患者は 33 例(75%)であった。1 日 6 g で維持された群(33 例)と、1 日 6 g 未満群(11 例、平均 1 日投与量 3.8 ± 1.1 g)に分けて、AST-120 投与前後の $\Delta eCCr$ を評価すると、6 g 維持群では有意に改善がみられた($-7.3 \pm 6.8 \rightarrow -4.7 \pm 5.5$, $p=0.047$)が、6 g 未満群では有意差は認められなかった($-7.2 \pm 4.8 \rightarrow -3.1 \pm 3.7$, $p=0.083$)。後藤らは糖尿病性腎不全患者 28 例を用いて AST-120 の有用性を検討するなかで、血清 SCr 値の逆数傾斜は、1 日 6 g 維持量群では有意に投与後改善したが、1 日 3 g 群では改善はみられたが有意ではなかった、また血清インドキシル硫酸を測定したところ、6 g 維持量群では有意に低下したが、3 g 群では有意な変化を示さなかったと報告している³⁰⁾。AST-120 の慢性腎不全の進行抑制を期待するためには、臨床用量である 1 日 6 g での服用が重要であり、患者に対して服用の意義を十分に説明することが大切であると考えられる。

おわりに

本研究は日常診療の実態を反映する目的で、レトロスペクティブに検討を行ったものであり、対象とした患者には食事療法および薬物療法により、蛋白摂取量 0.6~0.8 g/kg/day、塩分 5~8 g/day、空腹時血糖 110 mg/dL 未満、総コレステロール 220 mg/dL を目標とした管理が、AST-120 投与前後になされていた。しかしながら、AST-120 投与期間中に食事や薬物療法の変更や追加がないとは言えず、本結果に対する、AST-120 投与以外の要因の影響も否定できない。今後、薬物療法、食事療法を厳密に管理し、eCCr 値を基にした症例選択による前向きな臨床研究での検証が必要と考えられた。なお、本研究においては、解析対象を投与前 6 カ月間において、eCCr の時間変化が負であった症例を選択しており、AST-120 の過大評価、いわゆる平均への回帰といった統計的問題も考えられることから、AST-120 の有用性を評価するための最適な臨床試験デザインの考慮も必要である。

本研究の要旨は第 49 回日本腎臓学会学術総会(2006 年東京)にて報告された。

文 献

1. 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド. 東京: 東京医学社, 2007.
2. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelman A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 2): S1-S266.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction

- and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 877-884.
7. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 627-632.
 8. Kuriyama S, Nakamura K, Kaguchi Y, Tomonari H, Tokutome G, Hashimoto T, Sakai O. Increased Na-K transport in glomerular mesangial cell membrane from spontaneously hypertensive rats. *Nephron* 1992 ; 60 : 448-452.
 9. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004 Aug ; 66 : 753-760.
 10. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 565-570.
 11. Niwa T, Miyazaki T, Tsukushi S, Maeda K, Tsubakihara Y, Owada A, Shiigai T. Accumulation of indoxyl-beta-D-glucuronide in uremic serum : suppression of its production by oral sorbent and efficient removal by hemodialysis. *Nephron* 1996 ; 74 : 72-78.
 12. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure : an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1997 ; 62 (Suppl) : S23-28.
 13. Koide K, Sano M, Takeda F, Momose T, Koshikawa S, Akizawa T. A study of oral adsorbent in chronic renal failure. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991 ; 19 : 147-166.
 14. 小出圭三, 越川昭三, 山根至二, 日高三郎. 経口吸着剤. *日本臨牀* 1991 ; 49(Suppl) : 758-769.
 15. Morita S, Fukuhara S, Akizawa T, Asano Y, Kurokawa K. Study design and methods for a clinical trial of an oral carbonaceous adsorbent used to prevent the progression of chronic kidney disease (CAP-KD). *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 219-227.
 16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41.
 17. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985 ; 27 : 58-65.
 18. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 642-650.
 19. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 51-59.
 20. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Rostand SG, Miller E, Smith W, Bakris GL. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease : results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Intern Med* 2005 ; 165 : 947-953.
 21. Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, Maeda K. Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography. *Chem* 1988 ; 34 : 2264-2267.
 22. Niwa T. Organic acids and the uremic syndrome : protein metabolite hypothesis in the progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996 ; 16 : 167-182.
 23. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uraemic toxins induce proximal tubular injury via organic anion transporter 1-mediated uptake. *Br J Pharmacol* 2002 ; 135 : 555-563.
 24. Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S, Endou H, Niwa T. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1711-1720.
 25. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappa B and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1671-1680.
 26. Niwa T, Aoyama I, Takayama F, Tsukushi S, Miyazaki T, Owada A, Shiigai T. Urinary indoxyl sulfate is a clinical factor that affects the progression of renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999 ; 25 : 118-122.
 27. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N. New insights in uremic toxicity. *Contrib Nephrol* 2005 ; 149 : 315-324.
 28. Yorioka N, Kiribayashi K, Naito T, Ogata S, Yokoyama Y, Kyuden Y, Ogawa T, Wada K, Hayashi K, Hirabayashi A. An oral adsorbent, AST-120, combined with a low-protein diet and RAS blocker, for chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008 ; 21 : 213-220.
 29. Shoji T, Wada A, Inoue K, Hayashi D, Tomida K, Furumatsu Y, Kaneko T, Okada N, Fukuhara Y, Imai E, Tsubakihara Y. Prospective randomized study evaluating the efficacy of the spherical adsorptive carbon AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 105 : c99-c107.
 30. 後藤康生, 森寺邦三郎, 馬場泰人, 藤見忠生, 山谷利幸, 門脇誠三, 井上善通, 猪股純枝, 樫尾洋一, 筒泉正春, 喜多哲也, 千原和夫. 糖尿病患者にみられた慢性腎不全の進行速度に対するクレメジン経口投与の効果—阪神糖尿病性腎症研究会からの報告—. *糖尿病* 2001 ; 45 : 377-385.