

【各 論】

HIF-PH 阻害薬と ESA の相違点 HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分け：腹膜透析*

新倉崇仁** 丸山之雄**

はじめに

2020 年日本透析医学会統計調査報告書¹⁾によると、わが国で腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD) を実施している患者数は、血液透析 (hemodialysis : HD) 併用を含めて 10,338 人と、2019 年の 9,920 人から増加しており、透析治療形態の全体に占める割合は 3.0% であった。一時減少傾向を示していた PD 患者数は、近年増加傾向を示しており、今後もその動向が注目される。

赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) を代表とした慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者における腎性貧血治療の進展により、心血管イベントの発症リスクの低下、生命予後の改善、日常生活動作の向上など、透析患者の予後が大いに改善されてきた事実は周知のとおりであり、PD 患者においても決して例外ではない。さらに、2019 年 12 月に上市されたロキサデュスタットを皮切りに、今日に至るまで合計 5 種類の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor : HIF-PH) 阻害薬が腎性貧血治療薬として使用可能となっており、PD 患者の腎性貧血治療の選択肢が拡充している。ただし、HIF-PH 阻害薬のエビデンスはまさに現在蓄積中であり、今後、実地臨床において新たな課題が生じる

ことも予想される。

本稿では、PD 患者における HIF-PH 阻害薬について、これまで得られている知見をもとに概説する。

I HIF-PH 阻害薬の効果・安全性に関するエビデンス

以下に、HIF-PH 阻害薬のエビデンスを列挙するが、ESA と比較すると、効果や有害事象に概ね差はないようである。しかしながら、HIF-PH 阻害薬は ESA と比較すると、ヘモグロビン (hemoglobin : Hb) 値の立ち上がりが緩やかであるという点が多くの研究で共通している。

1. ロキサデュスタット

1) わが国の臨床試験

56 名の日本人 PD 患者を対象とした多施設共同非盲検非対照第Ⅲ相試験 (NCT02780726) が実施されている²⁾。ESA 投与歴のない PD 患者 (ESA 未治療群) では、ロキサデュスタット 50 mg ないし 70 mg の週 3 回投与で治療を開始し、ESA 投与歴のある PD 患者 (ESA 切り替え群) では、ESA からロキサデュスタット 70 mg ないし 100 mg の週 3 回投与に変更して、投与 18~24 週における平均 Hb 値の目標範囲維持率および平均 Hb 値を評価した。平均 Hb 値の目標範囲維持率は、ESA 未治療群で 92.3%、ESA 切り替え群で 74.4%、平均

* Use properly of ESAs and HIF-PH inhibitors in patients on peritoneal dialysis

key words : 腹膜透析, 腎性貧血, ESA, HIF-PH 阻害薬

** 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 NIHKURA Takahito, MARUYAMA Yukio

Hb 値は ESA 未治療群で 11.05 g/dL, ESA 切り替え群で 10.93 g/dL であった。一方、有害事象としては、鼻咽頭炎および背部痛の頻度が高かったが、重篤な副作用は認められなかった。

2) 海外の臨床試験

海外では、PD 患者単独ではないものの、透析患者を対象とした複数の大規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) が実施されている。2,133 名の維持透析患者 (PD 患者 10.8%) を対象として、エポエチンアルファ (epoetin alfa: EPO- α) と効果・安全性を比較した ROCKIES 試験 (NCT02174731) では、28~52 週での平均 Hb 変化量はロキサデュスタット群で 0.77 g/dL, EPO- α 群で 0.68 g/dL と EPO- α に対する非劣性が確認され、有害事象発現率も同等であった³⁾。また、ESA 療法を受けている 741 名の維持透析患者 (PD 患者 33 名) を対象として、EPO- α と効果・安全性を比較した SIERRAS 試験 (NCT02273726) では、28~52 週での平均 Hb 変化量はロキサデュスタット群で 0.39 g/dL, EPO- α 群で -0.09 g/dL と EPO- α に対する非劣性が確認された⁴⁾。1,043 名の透析導入患者 (PD 患者 111 名) を対象として、EPO- α と効果・安全性を比較した HIMALAYAS 試験 (NCT02052310) では、28~52 週での平均 Hb 変化量はロキサデュスタット群で 2.57 g/dL, EPO- α 群で 2.36 g/dL と非劣性を認め、有害事象発現率も同等であった⁵⁾。さらに、ESA 療法を受けている 836 名の維持透析患者 (PD 患者 50 名) を対象に、ESA [EPO- α またはダルベポエチンアルファ (darbepoetin alfa: DA)] と効果・安全性を比較した PYRENEES 試験 (NCT02964936) では、救援療法を行わない 28~36 週における平均 Hb 変化量は、ロキサデュスタット群で 0.428 g/dL, ESA 群で 0.193 g/dL であり、救援療法の有無を問わない 28~52 週における平均 Hb 変化量は、ロキサデュスタット群で 0.363 g/dL, ESA 群で 0.192 g/dL と、いずれにおいても ESA に対する非劣性が確認された⁶⁾。

2. ダプロデュスタット

1) わが国の臨床試験

56 名の PD 患者を対象とした多施設共同非盲検

非対照第Ⅲ相試験 (NCT02791763) が実施されている⁷⁾。本試験では、ESA 治療群・未治療群のいずれの群も、最初の 4 週間はダプロデュスタット 4 mg/日で治療を開始し、以降は 4 週ごとに 1~24 mg/日の範囲で調整しながら、40~52 週における平均 Hb 値、目標 Hb 値に到達・維持した患者の割合を評価したところ、平均 Hb 値は 12.1 g/dL であり、95% の患者が目標 Hb 値に到達し、その値を維持した。有害事象は鼻咽頭炎が最も多かったが、死亡に至る有害事象は認められなかった。

2) 海外の臨床試験

海外では、PD 患者のみを対象とした臨床試験は報告されていないが、PD 患者を含む透析患者を対象とした大規模な RCT が実施されている。2,964 名の維持透析患者 (PD 患者 340 名) を対象として、ESA (HD 患者では EPO- α , PD 患者では DA) と効果・心血管イベント発生率を比較した ASCEND-D 試験 (NCT02879305) では、28~52 週における平均 Hb 変化量は、ダプロデュスタット群で 0.28 g/dL, ESA 群で 0.10 g/dL であり ESA に対する非劣性が確認された⁸⁾。主要心血管イベント (全死因死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の複合アウトカム) についても、ダプロデュスタット群で 374 名/1,487 名 (25.2%), ESA 群で 394 名/1,477 名 (26.7%) と、ESA に対する非劣性が確認された。また、312 名の透析導入患者 (PD 患者 60 名) を対象として、DA と効果・安全性を比較した ASCEND-ID 試験 (NCT03029208) では、28~52 週における平均 Hb 変化量は、ダプロデュスタット群で 1.02 g/dL, DA 群で 1.12 g/dL と非劣性が確認され、有害事象についても同等であった⁹⁾。

3. バダデュスタット

1) わが国の臨床試験

42 名の PD 患者を対象とした多施設共同非盲検非対照第Ⅲ相試験 (NCT03402386) が実施されている¹⁰⁾。初回用量としてバダデュスタット 300 mg/日で導入し、150~600 mg/日の範囲で目標 Hb 値 (11~13 g/dL) を維持するよう調整しながら、24 週間の追跡を行ったところ、投与 20~24 週における平均 Hb 値は、目標範囲内の 11.35 g/

dLであった。有害事象については、カテーテル留置部位感染が23.8%と最も多かったが、バダデュスタットとの関連性は認められなかった。

2) 海外の臨床試験

海外では、PD患者318名を含む透析患者3,923名を対象として、DAと安全性・効果を比較したINNOVATE試験(NCT02865850, NCT02892149)が実施されている¹¹⁾。本試験は、透析導入患者および維持透析患者に分けて実施されたRCTの複合解析である。主要心血管イベント(全死因死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中の複合アウトカム)は、バダデュスタット群で355名(18.2%)、DA群で377名(19.3%)と、DAに対する非劣性が確認された。また、Hb値の平均群間差は、透析導入患者では-0.31 g/dL(24~36週)、-0.07 g/dL(40~52週)、維持透析患者では-0.17 g/dL(24~36週)、-0.18 g/dL(40~52週)であり、DAに対する非劣性が確認された。

4. モリデュスタット

わが国で50名のPD患者を対象とした多施設共同非盲検非対照第Ⅲ相試験(MIYABI PD試験)(NCT03418168)が実施されている¹²⁾。モリデュスタット75 mg/日を初期投与量とし、Hb 11~13 g/dLを目標に4週ごとに投与量を調整した。①観察期間(30~36週)における平均Hb値が11 g/dL以上13 g/dL未満であること、②観察期間におけるHb値の50%以上が目標範囲内に維持されていること、③観察期間内に救済治療を受けないこと、の3つのcriteriaをすべて満たしたものをレスポnderとして評価したところ、54.9%のPD患者がレスポnderと判定された。また、98.0%のPD患者が観察期間内に最低1個以上の有害事象を経験したが、死亡例は報告されなかった。なお、現時点で海外では、PD患者が対象に含まれるRCTは報告されていない。

5. エナロデュスタット

わが国の保存期CKD患者およびHD患者を対象とした、DAに対する効果・安全性を検証した第Ⅲ相試験(SYMPHONY ND試験, SYMPHONY HD試験)が実施され、それぞれの試験において、Hb維持効果のDAに対する非劣性が確認されて

いる^{13,14)}。一方、PD患者においても、わが国で非盲検非対照第Ⅲ相試験(SYMPHONY PD試験)が実施されており、今後その結果の公表が待たれるところである(2022年7月時点では未公開)。

II HIF-PH 阻害薬の貧血関連の病態に対する効果

前述のように、これまでの多くの臨床試験の結果から、PD患者においてもHIF-PH阻害薬は、ESAと同等の貧血改善・維持効果が確認されている。ここでは、貧血管理を行ううえで特に重要となる鉄動態およびESA低反応性について、HIF-PH阻害薬の効果を概説する。

1. 鉄動態への影響

HIF-PH阻害薬は、内因性エリスロポエチンの産生誘導により赤血球造血を促すだけでなく、腸管からの鉄吸収の促進や、血清での鉄輸送にかかわるトランスフェリン・トランスフェリン受容体の発現亢進、ヘプシジンの抑制を介した体内貯蔵鉄利用の効率化などによっても貧血の改善をもたらすことが知られている。

PD患者を対象とした国内の第Ⅲ相臨床試験においても、HIF-PH阻害薬により、血清ヘプシジンと血清フェリチンが低下する一方で、トランスフェリン飽和度(transferrin saturation: TSAT)は同等もしくは低下と、貯蔵鉄の利用効率が改善することが示されている。また、PD患者単独ではないものの、透析患者を対象としたESAとの比較試験において、血清ヘプシジンと血清フェリチンが有意に低下し、TSATが同等であったことも証明されている^{3,6)}。さらに、静注鉄の使用量もHIF-PH阻害薬で有意に減少したことが複数の臨床試験で報告されている^{3~6)}。これらの知見をもとにすると、HIF-PH阻害薬は、PD患者においても鉄利用の亢進により貧血の改善をもたらす可能性が十分あるといえよう。筆者らは以前、CKD患者の鉄動態を評価するため、血清ヘプシジンと血清フェリチンとの関連性を検討したところ、保存期CKD患者およびHD患者と比較して、PD患者ではこれらの関連性が異なることを報告した¹⁵⁾。この事実は、PD患者における鉄動態がHD

患者とは異なる可能性を示唆しているが、今後さらなる検証を要すると思われる。

2. ESA 低反応性

1) PD患者におけるESA低反応性と予後の関係

保存期CKD患者やHD患者では、ESA低反応性と生命予後との関連が報告され^{16,17)}、ESA低反応性を示すCKD患者は、予後が不良であるとの認識が一般的となっている。では、PD患者ではどうか。透析導入患者1,474名(HD患者1,013名、PD患者461名)を対象として、ESA抵抗指数(ESA resistance index: ERI)と生命予後の関連を調べた前向きコホート研究では、HD患者だけでなくPD患者でも、ERI高値群で有意に死亡イベント発生が多いことが示された¹⁸⁾。また、HD患者139,103名、PD患者10,527名を対象とした観察研究において、HD・PDにかかわらず、ESA低反応性を示す患者で高い死亡率を示すことが報告された¹⁹⁾。一方、HD患者1,594名、PD患者876名を対象とした前向きコホート研究では、PD患者はHD患者と比較してESA反応性が良好であり、PD患者でERIと全死亡は関連しないことが報告されている²⁰⁾。

このようにPD患者では、ESA低反応性と生命予後との関連について、必ずしも見解が一致していないのが実情だが、少なくともESA低反応性を示す病態と貧血管理に関しては、保存期CKD患者やHD患者と同様に適切に対処しておくべきであろう。

2) ESA低反応性に対する効果

ESA低反応性を示す病態として重要なものに、慢性炎症による機能的鉄欠乏が挙げられる。炎症状態ではヘプシジンの産生が亢進するために鉄利用障害が生じるが、HIF-PH阻害薬は、ヘプシジンの抑制を介して鉄利用効率の改善をもたらす。PD患者単独でのデータはないが、PD患者を含む透析患者を対象としたESAとの比較試験において、高感度C反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)高値の患者では、目標Hb値を維持するのにESAの投与量が増加した一方で、HIF-PH阻害薬の投与量は変化しなかったと報告されている⁹⁾。ESA低反応性を示すようなPD患者では、

HIF-PH阻害薬の使用は、高用量のESAを回避できる点で有益となる可能性が示唆される。

◆ おわりに

これまでのところ、PD患者の貧血管理に関するエビデンスは十分でないのが実情である。そのなかで新規の腎性貧血治療薬であるHIF-PH阻害薬が登場し、PD患者においても、今後その使用は増加すると考えられる。HIF-PH阻害薬は、その薬理特性から貧血以外の効果や課題が顕在化する可能性も指摘されている。詳細は他稿に譲るが、2020年に日本腎臓学会より『HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation』が発出され、そのなかで、血栓塞栓症、悪性腫瘍、糖尿病網膜症・加齢黄斑変性症や嚢胞の増大など、HIF-PH阻害薬に関する懸念点が指摘されている²¹⁾。PD患者における腎性貧血治療薬については、現時点で「ESAとHIF-PH阻害薬のどちらを使用すべきか」という明確な提言はなく、当面は個々の症例に応じて選択していくのが妥当であろう。その際、HIF-PH阻害薬の使用にあたっては、有効性・安全性に関する最新の知見をもとに、適切な症例に対して、適正に使用していくことが肝要である。

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2020年12月31日現在）、透析会誌 54：611-657, 2021
- 2) Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, et al: Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study. *Ther Apher Dial* 24: 115-125, 2020
- 3) Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al: Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: results from the randomized phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol* 33: 850-866, 2022
- 4) Charytan C, Manllo-Karim R, Martin ER, et al: A randomized trial of roxadustat in anemia of kidney failure: SIERRAS Study. *Kidney Int Rep* 6: 1829-1839, 2021
- 5) Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, et al: Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant*

- 36 : 1717-1730, 2021
- 6) Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al : Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis : a european phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (PYRENEES). *Adv Ther* **38** : 5361-5380, 2021
 - 7) Kanai H, Nangaku M, Nagai R, et al : Efficacy and safety of daprodustat in Japanese peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial* **25** : 979-987, 2021
 - 8) Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al : Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2325-2335, 2021
 - 9) Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al : Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients : a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* **182** : 592-602, 2022
 - 10) Nangaku M, Kondo K, Takabe S, et al : Vadadustat for anemia in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis : a phase 3 open-label study in Japan. *Ther Apher Dial* **25** : 642-653, 2021
 - 11) Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al : Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **384** : 1601-1612, 2021
 - 12) Akizawa T, Nobori K, Matsuda Y, et al : Molidustat for the treatment of anemia in Japanese patients undergoing peritoneal dialysis : a single-arm, open-label, phase 3 study. *Ther Apher Dial* **26** : 368-377, 2022
 - 13) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat in anemic patients with CKD not requiring dialysis : the SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep* **6** : 1840-1849, 2021
 - 14) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat (JTZ-951) in Japanese hemodialysis patients for treatment of anemia in chronic kidney disease : SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel)* **7** : 494-502
 - 15) Niikura T, Maruyama Y, Nakashima S, et al : Hepcidin/ferritin ratios differ among non-dialyzed chronic kidney disease patients, and patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* **23** : 341-346, 2019
 - 16) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363** : 1146-1155, 2010
 - 17) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 1077-1083, 2008
 - 18) Suttorp MM, Hoekstra T, Rotmans JI, et al : Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* **14** : 200, 2013
 - 19) Duong U, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, et al : Mortality associated with dose response of erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* **35** : 198-208, 2012
 - 20) Bae MN, Kim SH, Kim YO, et al : Association of erythropoietin-stimulating agent responsiveness with mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *PLoS One* **10** : e0143348, 2015
 - 21) 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬の適正使用に関する recommendation 策定委員会 : HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* **62** : 711-716, 2020

*

*

*

【各 論】

HIF-PH 阻害薬と ESA の相違点 HIF-PH 阻害薬と ESA の使い分け：腎移植*

辻田 誠**

はじめに

一般的に貧血を治療することによって、腎機能障害の進展抑制や QOL の改善、生命予後改善、心血管イベントの抑制などが期待される。腎移植領域でも同様のことが期待されているが、いまだエビデンスに乏しい。

腎移植後貧血 (post-transplant anemia : PTA) の原因は多岐にわたることから、同定は困難なことが多い。血中エリスロポエチン濃度低下に伴う腎性貧血のみならず、特に鉄欠乏性貧血や薬剤性貧血に注意が必要である。

いわゆる腎移植後維持期における PTA の管理目標については、徐々にエビデンスが蓄積され、移植腎機能保持が期待できる目標ヘモグロビン (Hb) 濃度が明らかとなってきた。しかしながら、これまでのほとんどの報告では赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) を使用している。新規腎性貧血治療薬として hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が腎移植領域でも使用されているが、報告はほとんどない。腎移植患者は、透析患者や保存期慢性腎臓病患者と比較して慢性炎症が強く、血中ヘプシジン濃度が高いといわれている。HIF-PH 阻害薬はヘプシジン濃度を下げて貧血改善効果を高めるため、期待される薬剤である。そのほか、臓器保護薬としても期待されて

いるが、実臨床でのエビデンスを高めていく必要がある。

本稿では、PTA の原因、貧血改善による腎保護効果および HIF-PH 阻害薬への期待などを中心に述べる。

1 PTA の原因 (表 1)

PTA を呈したら、まず原因を精査する必要がある。保存期慢性腎臓病と比較して、腎移植後は比較的腎機能が保たれている時期から貧血を呈することが多く¹⁾、腎性貧血以外の原因であることが少なくない。PTA は発症する時期によって移植後早期貧血と維持期貧血の 2 つに分けられる。その原因は発症時期によってさまざまであることが知られているが、共通して高頻度に認められるのが鉄欠乏性と薬剤性によるものである²⁾。鉄欠乏性貧血は、後述するようにさまざまな原因で起こり、鉄代謝マーカーを測定することで診断が可能であるが、その基準については明確に定まっていない。薬剤性貧血に関しては、免疫抑制薬を含めさまざまな薬剤が原因となる。薬剤の使用時期と貧血の出現時期を把握することが大切である。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) はその代表的な薬剤であるが、中止することで貧血が改善することはしばしば経験される。免疫抑制薬 (特に

* Treatment of anemia in kidney transplant recipients

key words : 貧血, 腎移植, HIF-PH 阻害薬, ESA

** 増子記念病院 腎臓内科 TSUJITA Makoto

代謝拮抗薬)も原因薬剤として可能性が高い。慎重に調節される必要があるが、減量により貧血は改善される。

II 腎移植後の貧血管理

1. 早期 PTA

腎移植後早期 PTA の管理目標値は、定められていない。移植後2日からEPO産生がはじまり、約2~3週間で血中EPO濃度はピークに達するといわれている^{3,4)}。この時期は、手術による出血の影響やEPO産生亢進に伴う鉄利用効率の亢進によって鉄欠乏になりやすい。移植腎機能が保たれていれば腎性貧血の可能性は低く、移植後早期からESAやHIF-PH阻害薬を使用する必要はない。一方、急性拒絶反応後などでは腎臓が障害を受け、また拒絶の治療で免疫抑制療法も強化されることから高度の貧血が遷延することがあるが、低酸素状態が長引くと障害を受けた腎の回復の遅れや移植腎代償肥大に影響を及ぼす可能性があり、高度の貧血は避けた。早期PTAの目標Hb値に関しては非常に報告が少ないが、Up To Dateに記載されているように10 g/dL以上を保つようにすることが望まれる。

2. 維持期 PTA

腎移植後6カ月以降の維持期PTAに関しては、日本を含めいくつかのランダム化比較試験の報告がなされている。表2に示すようにいずれの研究も腎予後をアウトカムとしており、目標Hb値に相違はあるものの高Hb群で腎予後が良好な結果であった。平均年齢は50歳前後で試験開始時のestimated glomerular filtration rate (eGFR) は30~40 mL/min/1.73 m²であり、比較的若く腎機能の安定している患者が対象となっている。まず報告されたのは、フランスの多施設で行われたCAPRIT試験である。平均estimated creatinine clearanceは38.3 mL/min/1.73 m²であった。高Hb群の目標Hb濃度は高めの13.0~15.0 g/dL、低Hb群は10.5~11.5 g/dLに設定し、2年後の腎機能およびQOLを比較した。その結果、高Hb群で有意に腎機能が保持されており、QOLも高かった。終了時の高Hb群の平均Hb値は13.4 g/dLであった

表1 腎移植後貧血の原因

	早期 PTA	維持期 PTA
薬剤性	◎ 免疫抑制薬 RAS 阻害薬 抗ウイルス薬 ST 合剤	◎ 免疫抑制薬 RAS 阻害薬
鉄欠乏	◎	◎
感染症	◎ ウイルス感染	○
拒絶反応	◎ 急性拒絶反応が多い	○ 慢性拒絶反応が多い
エリスロポエチン不足	△	◎
悪性腫瘍	△	○
葉酸, ビタミン B ₁₂ 不足	△	△

RAS: レニン-アンジオテンシン系, ST: スルファメトキサゾール・トリメトプリム

が、低Hb群と比較しても心血管イベントは増えていない⁵⁾。筆者らが施行したランダム化比較試験においては、試験開始時の平均年齢は47.9歳で平均eGFRは35.7 mL/min/1.73 m²であった。目標Hb濃度は高Hb群で12.5~13.5 g/dL、低Hb群で10.5~11.5 g/dLとした。この時期は、保存期慢性腎臓病患者を対象としたTREAT試験、CHOIR試験、CREATE試験などの大規模試験により高Hb値を目標とすることが困難な時期であった。よって、心血管イベントの既往がある、蛋白尿が多いなど、リスクの高い症例は対象外とした。また、高Hb群の平均Hb濃度が目標範囲に到達するのに18カ月を要した。試験開始から3年後の腎機能は、表2に示すように高Hb群で有意に悪化を抑えることが可能であった。懸念される合併症に関しては、高Hb群の1例で低用量ビルを内服中の患者に下肢静脈血栓症および肺塞栓を認めたが、新たな心血管イベントはいずれの症例においても認めなかった⁶⁾。2021年にObiらが中心となって実施された日本における多施設共同ランダム化比較試験(CANDLE-KIT試験)が報告された。2年後の腎機能はほかの試験同様に、高Hb群

表2 腎移植後貧血に関するランダム化比較試験

	CAPRIT ⁵⁾	Tsujita ら ⁶⁾	CANDLE-KIT ⁷⁾
症例数, n	128	126	153
平均年齢, years	49	47.9	51
登録時 eGFR, mL/min/1.73 m ²	38.3	35.7	30.6
糖尿病, %	3	3	15
心血管の既往	25	除外	15.7
平均目標 Hb 値 (高 Hb 群 vs 低 Hb 群), g/dL	14 vs 11	13 vs 11	>12.5 vs <10.5
達成 Hb 値 (高 Hb 群 s 低 Hb 群), g/dL	13.4 vs 11.2	12.8 vs 11.5	11.5~12.0 vs 10.5~11.0
試験期間, years	2	3	2
ΔeGFR (高 Hb 群 vs 低 Hb 群), mL/min/1.73 m ²	-2.4 vs -6.0	-1.0 vs -5.1	-1.6 vs -4.0

で有意に腎機能の悪化が抑制された。試験終了時の両群の Hb 濃度は、高 Hb 群では 11.5~12.0 g/dL、低 Hb 群では 10.5~11.0 g/dL であった⁷⁾。『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン』においては、腎移植患者の目標 Hb 濃度は 13 g/dL 未満とされているが、保存期慢性腎臓病患者における目標である 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満でもよいのかもしれない。しかし、高齢者や腎機能低下症例などにおける目標値は不明であり、それぞれの患者にあった貧血治療がなされるべきである。また、後述する HIF-PH 阻害薬の登場により貧血治療目標は大きく変わる可能性があり、今後の研究結果が待たれる。

III 腎移植における鉄欠乏

1. 腎移植における鉄欠乏の原因

腎移植患者は、表3に示すようにさまざまな原因で鉄が不足する。腎移植後早期は、頻回の採血やエリスロポエチン濃度の上昇に伴う鉄利用の増加、月経の再開などがある。そのほかプロトンポンプ阻害薬による鉄吸収の低下がある⁸⁾。鉄は腸管から吸収されると造血や心臓、筋肉などで使用され、肝臓やマクロファージ、脾臓など網内系に取り込まれ、貯蔵される。生体内に鉄の能動的な排泄経路は存在せず、腸管粘膜の脱落や出血、皮膚のターンオーバーなどによって受動的に失われる⁹⁾。しかし、免疫抑制薬を内服していると、腸管粘膜や皮膚が脆弱となり、脱落に伴う失鉄が少

表3 腎移植患者における鉄欠乏の原因

Blood loss	<ul style="list-style-type: none"> ・頻回の採血 ・悪性腫瘍 ・抗血小板薬、抗凝固薬 ・月経の再開 ・腸管粘膜の脱落
鉄利用効率の上昇	移植腎からのエリスロポエチン上昇
細胞内への鉄のシフト	慢性炎症によるヘプシジンの上昇
鉄吸収の低下	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性炎症によるヘプシジンの上昇 ・プロトンポンプ阻害薬

(Vinke ら⁸⁾, 2021 より改変)

なくないと考えられる。

2. 腎移植における鉄代謝評価

鉄代謝評価は、保存期慢性腎臓病における鉄代謝評価を用いているのが現状かと思われる。すなわち、トランスフェリン飽和度 (TSAT) <20% あるいはフェリチン <100 ng/mL となれば鉄補充を行う。これらの評価を複雑にしているのは拒絶反応や感染症、虚血再灌流障害などによる慢性炎症である¹⁰⁾。強い慢性炎症状態では血中ヘプシジン濃度が上昇し、腸管上皮細胞の基底側にあるフェロポーチンが減少するため、鉄の利用効率が悪くなり、相対的鉄欠乏になりやすい (TSAT が低下、フェリチンが上昇)。実際、腎移植患者では血液透析や保存期慢性腎臓病患者と比較して血中

ヘプシジン濃度が高いと報告されている¹¹⁾。よって、HIF-PH 阻害薬を使用した際に鉄代謝が急激に亢進する可能性があり、注意が必要である。鉄欠乏による血栓症のリスクが報告されているが¹²⁾、特に腎移植患者ではそもそも下肢静脈血栓症などの深部静脈血栓症がしばしば経験されるため、HIF-PH 阻害薬を使用する際にはより一層注意が必要である。

IV 腎移植における HIF-PH 阻害薬

実臨床における HIF-PH 阻害薬の報告は非常に少ない。そのようななか、日本より腎移植患者の HIF-PH 阻害薬の使用についての報告が2報なされている。いずれもロキサデウスタットを使用しているが、注目すべきはやはり鉄動態である。TSAT 値・フェリチン値ともに開始1カ月で減少しており、鉄利用が亢進しているため鉄動態をしっかりと把握する必要がある。また、Hb 値が開始後オーバーシュートしている症例も散見される^{13,14)}。各薬剤の添付文書に従い、特性をしっかりと理解したうえで使用する必要があるが、少なくとも貧血改善効果は十分にある。

今後期待されることとしては、interstitial fibrosis/tubular atrophy (IF/TA) の進行を抑制できる可能性があることであろうか。腎移植の長期成績は良好であるが、移植腎廃絶の1つの要因となっているのがIF/TAの進行である¹⁵⁾。免疫抑制療法が向上するなかで、IF/TAを抑制することができれば、さらなる長期成績が望める可能性がある。ラット腎移植モデルを用いた報告では、腎摘前のドナーに HIF-PH 阻害薬を投与し、ドナー腎での HIF の発現を増加させたのちにレシピエントへ移植すると、移植腎尿細管上皮での angiopoietin-like 4 (AngPTL4), heme oxygenase-1 (HO-1) のアップレギュレーション、アポトーシスの抑制を介して腎移植の短期および長期成績が改善した¹⁶⁾。また、カルシニューリン阻害薬による腎毒性は IF/TA の原因の1つであるが、シクロスポリン腎症のモデルマウスを用いた研究では、シクロスポリンと HIF-PH 阻害薬を同時に投与するとシクロスポリン腎毒性を軽減できたとされている¹⁷⁾。

しかし、一方で5/6腎摘ラットモデルを用いて HIF-PH 阻害薬を長期投与および中期投与したところ、長期投与群で腎機能や尿細管障害が悪化したと報告されている¹⁸⁾。

このように基礎実験からの報告では、IF/TA の進行抑制やシクロスポリン腎毒性の軽減などが報告されており、貧血以外の臓器保護効果が期待される。しかしながら、実臨床からの報告は少なく、副作用なども含め今後の臨床研究の結果が待たれる。

◆ おわりに

PTA は、さまざまな原因で起こる。そのため、貧血の原因を突き止めることは困難であるが、少なくとも貧血が出現したら鉄欠乏状態或使用薬剤を見直す必要がある。これまでの PTA のランダム化比較試験により、患者の QOL や移植腎機能に影響を及ぼすことが明らかとなってきたが、すべて ESA による治療介入である。HIF-PH 阻害薬は、内因性 EPO の生理範囲内での増加により貧血改善効果が期待される新規の腎性貧血治療薬である。その使用に効果が期待される一方、血栓症を中心としたリスクを伴う可能性があり、注意を要する。

謝辞：このような執筆の機会に恵まれたことについて、これまで日本赤十字社 愛知医療センター 名古屋第二病院や増子記念病院で腎移植医療に携わってきたすべての医師、看護師、移植コーディネーター、薬剤師にこの場を借りて感謝申し上げます。

利益相反：本稿に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

文 献

- 1) Chadban SJ, Baines L, Polkinghorne K, et al: Anemia after kidney transplantation is not completely explained by reduced kidney function. *Am J Kidney Dis* **49**: 301-309, 2007
- 2) Gaftan-Gvili A, Gaftan U: Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol* **142**: 37-43, 2019

- 3) Afzali B, Al-Khoury S, Shah N, et al : Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* **48** : 519-536, 2006
- 4) Beshara S, Birgegård G, Goch J, et al : Assessment of erythropoiesis following renal transplantation. *Eur J Haematol* **58** : 167-173, 1997
- 5) Choukroun G, Kamar N, Dussol B, et al : Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **23** : 360-368, 2012
- 6) Tsujita M, Kosugi T, Goto N, et al : The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients : a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* **34** : 1409-1416, 2019
- 7) Obi Y, Ichimaru N, Sakaguchi Y, et al : Correcting anemia and native vitamin D supplementation in kidney transplant recipients : a multicenter, 2×2 factorial, open-label, randomized clinical trial. *Transpl Int* **34** : 1212-1225, 2021
- 8) Vinke JSJ, Francke MI, Eisenga MF, et al : Iron deficiency after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1976-1985, 2021
- 9) Camaschella C : Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* **372** : 1832-1843, 2015
- 10) Ponticelli C, Campise MR : The inflammatory state is a risk factor for cardiovascular disease and graft fibrosis in kidney transplantation *Kidney Int* **100** : 536-545, 2021
- 11) Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, et al : Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* **81** : 832-837, 2006
- 12) Tang X, Fang M, Cheng R, et al : Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circ Res* **127** : 651-663, 2020
- 13) Naganuma T, Iwai T, Takemoto Y, et al : Experience with the use of a novel agent, hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, for posttransplant anemia in renal transplant recipients : a case report. *Transplant Proc* **54** : 544-548, 2022
- 14) Ogata M, Miyauchi T, Sakurai Y, et al : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in kidney transplant recipients. *Clin Kidney J* **15** : 1024-1026, 2022
- 15) Saritas T, Kramann R : Kidney allograft fibrosis : diagnostic and therapeutic strategies. *Transplantation* **105** : e114-e130, 2021
- 16) Bernhardt WM, Gottmann U, Doyon F, et al : Donor treatment with a PHD-inhibitor activating HIFs prevents graft injury and prolongs survival in an allogenic kidney transplant model. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 21276-21281, 2009
- 17) Labes R, Brinkmann L, Kulow VA, et al : Daprodustat prevents cyclosporine-A mediated anemia and peritubular capillary loss. *Kidney Int*, 2022 doi : 10.1016/j.kint.2022.04.025 [Online ahead of print]
- 18) Yu X, Fang Y, Liu H, et al : The balance of beneficial and deleterious effects of hypoxia-inducible factor activation by prolyl hydroxylase inhibitor in rat remnant kidney depends on the timing of administration. *Nephrol Dial Transplant* **27** : 3110-3119, 2012

*

*

*

【各 論】

HIF-PH 阻害薬治療と貧血・鉄代謝マーカーの管理基準 保存期・腹膜透析・腎移植患者における ヘモグロビン管理目標の再考*

林 晃正**

はじめに

1998～2009年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial, CHOIR 試験, TREAT などの大規模臨床試験の結果, 保存期慢性腎臓病 (non-dialysis-dependent chronic kidney disease: NDD-CKD) 患者に対する赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agents: ESA) による腎性貧血治療において, ヘモグロビン (Hb) の正常化は心血管イベントならびに死亡率増加につながることを示された^{1～3)}。その後, これらの大規模臨床試験の事後解析が行われ, ESA 反応性不良や高用量の ESA 使用が予後不良と関連する可能性が指摘されたが^{4～6)}, 2012 年 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ガイドラインでは目標 Hb は 11.5 g/dL を超えないことが推奨された⁷⁾。一方, 『2015 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』(以下, 2015 年版日本透析医学会ガイドライン) では⁸⁾, 上述の海外のエビデンスやガイドラインを参考にしつつも, わが国で実施された A21 試験⁹⁾を含めた小規模の介入研究や観察研究の結果, ならびに欧米とわが国の患者背景や ESA 反応性の違いを考慮し, NDD-CKD 患者 (腎移植患者を含む) や腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) 患者における目標 Hb は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未

満, 血液透析 (hemodialysis: HD) 患者では 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満に設定された。

2019 年 11 月, わが国においても低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase: HIF-PH) 阻害薬の使用が可能となり, 腎性貧血治療は新たな時代に入った。臨床試験では, 従来の ESA と同等の貧血改善効果が認められており, 同時にヘプシジンの低下, トランスフェリンの増加など, 鉄が造血に有効利用されることも示されている。一方, HIF の安定化は, 癌の増殖, 網膜症増悪, 肺高血圧, 血栓塞栓症など造血系以外の臓器や組織に対する好まざる影響が懸念されることから, 実臨床においてより長期の安全性について検証する必要がある¹⁰⁾。

本稿では, これまでの ESA 時代における目標 Hb に関するエビデンス, さらには HIF-PH 阻害薬のこれまでの第 3 相臨床試験のデータを踏まえ, 今後の ESA/HIF-PH 阻害薬による腎性貧血治療における目標 Hb について考えてみたい。

1 ESA 治療における目標 Hb 値

ESA の臨床使用がはじまった 1990 年代当初, HD 患者では透析後の血液濃縮, NDD-CKD 患者では血圧上昇による腎機能増悪などへの懸念から, ESA 治療における目標 Hb は 10 g/dL 程度が推奨されていた。2000 年代に入ると, ESA によ

* Should target hemoglobin be changed in anemia treatment by HIF-PH inhibitor?

key words: 腎性貧血, 目標ヘモグロビン, ESA, HIF-PH 阻害薬

** 大阪急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科 HAYASHI Terumasa

る Hb の正常化が、心血管イベントや死亡といったアウトカムに及ぼす影響を検討した大規模な無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) が実施された。1998 年に発表された Normal Hematocrit Cardiac Trial¹⁾では、虚血性心疾患あるいはうつ血性心不全の既往のある HD 患者を対象に、エポエチンアルファによるヘマトクリット正常化 (42%) 目標群と 30% 目標群で、死亡あるいは心血管イベントの発症頻度が比較された。中間解析の結果、正常化群で有意に心血管イベント発生が多く、試験が中止された。2006 年に発表された NDD-CKD ステージ G3~G4 の患者を対象とした CHOIR 試験²⁾では、エポエチンアルファにより Hb 13 g/dL 以上を目標とする群では、Hb 10.5~11 g/dL を目標とする群に比して、死亡を含む心血管イベント発症が有意に多く、やはり中間解析の結果、試験が中止された。2009 年に発表された TREAT³⁾では、2 型糖尿病を合併した NDD-CKD ステージ G3~G4 の患者を対象に、ダルベポエチンアルファ (DA) により Hb 13 g/dL を目標とする群とプラセボ群で、死亡ならびに心血管イベントの発症頻度が比較された。その結果、死亡や心血管イベントについては、両群で有意差を認めなかったが、Hb 13 g/dL を目標とした群において、脳卒中の発症が有意に増加した。これらの大規模 RCT の結果が発表されるなか、Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ガイドラインは 2006 年に設定した目標 Hb 値の上限 13 g/dL を翌 2007 年には 12 g/dL に下方修正し¹¹⁾、2011 年米国食品医薬品局 (FDA) は ESA のラベルから「目標 Hb 10~12 g/dL」という記述を削除し¹²⁾、2012 年 KDIGO のガイドラインは、目標 Hb 値の上限を 12 g/dL から 11.5 g/dL とさらに下方修正した⁷⁾。一方、わが国で実施された A21 試験では⁹⁾、322 名の NDD-CKD 患者が高 Hb 群 (Hb 11~13 g/dL) と低 Hb 群 (9~11 g/dL) に割り付けられ、それぞれ DA とエポエチンアルファ使用のもと 3 年間観察された。両群で腎複合エンドポイントの発生に差を認めなかったが、調整 Cox 比例ハザードモデルでは、高 Hb 群で腎複合エンドポイントが 29% 抑制された。ま

た、両群間で死亡ならびに心血管イベントを含む有害事象に差はみられなかった。2015 年版日本透析医学会ガイドラインでは、A21 試験の結果ならびにわが国と欧米の CKD 患者における ESA 反応性や ESA 使用量の差異、さらには動脈硬化の程度や心血管疾患合併症の頻度が大きく異なるという患者背景の差を考慮し、NDD-CKD 患者や PD 患者における目標 Hb は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満、HD 患者では 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満と高く設定している⁸⁾。

その後、わが国から目標 Hb に関する 2 つの RCT の結果が発表された。PREDICT 試験¹³⁾は、NDD-CKD ステージ G4~G5 患者を、DA 治療により高 Hb 群 (目標 Hb 11~13 g/dL, 239 例) と低 Hb 群 (目標 Hb 9~11 g/dL, 240 例) に割り付け、腎機能保護効果を比較した RCT であるが、腎複合エンドポイント [腎代替療法導入、推算糸球体濾過量 (eGFR) 6 mL/min/1.73 m² 以下、または eGFR 50% 減少] については、平均観察期間 74 週において両群間で有意差を認めなかった。なお、治療期間中の平均 Hb は高 Hb 群 11.2 ± 1.1 g/dL、低 Hb 群 10.0 ± 0.9 g/dL と高 Hb 群においては当初の目標である平均 12 g/dL は達成されなかった。一方、心血管イベント・死亡・血栓塞栓症・悪性腫瘍の発生については両群間で差はみられなかった。

RADIANCE-CKD 試験¹⁴⁾は、ESA 低反応性を呈する NDD-CKD 患者 (eGFR 15.6 ± 8.5 mL/min/1.73 m²) に対し、エポエチンベータベゴル (CERA) により積極的に Hb 11 g/dL を目指す群 (183 例) と Hb を現状維持する群 (179 例) で、腎複合エンドポイントを比較した RCT であるが、21 カ月の治療期間中の腎複合エンドポイント発生に両群間で差を認めなかった。なお、積極的治療群における治療期間中の達成 Hb は平均 10.4 g/dL と実際には目標に届かず、現状維持群の 10.1 g/dL と統計学的に有意差を認めるものの、臨床的に意義のある差とならなかった。なお、心血管イベントを含めた有害事象については、群間差を認めなかった。

PREDICT 試験や RADIANCE-CKD 試験の結

果は、わが国のガイドラインで示されている目標 Hb 11~13 g/dL を積極的に支持する結果とはなかったが、その理由として両試験は実臨床下で実施された臨床試験であり、PREDICT 試験では高 Hb 群における DA 平均使用量は約 2 μ g/kg/4 週、RADIANCE-CKD 試験では積極的治療群における CERA 平均使用量は 112 μ g/4 週と、目標 Hb を達成するための用量として不十分であった感否めない。一方、高 Hb 群あるいは積極的治療群では対照群に比して、有害事象、特に心血管イベントの発生に差がなかったことから、通常用量の ESA を使用し、わが国のガイドラインで示されている目標 Hb 11 g/dL を目指す治療の安全性は示されたといえる。

II HIF-PH 阻害薬投与下における目標 Hb 値

HIF-PH 阻害薬が臨床現場に登場して 4 年になるが、欧米ではほとんど使用されておらず、目標 Hb 値を論じるに足るエビデンスは存在しない。したがって本稿では、これまでの HIF-PH 阻害薬の ESA を対照薬とした第 3 相臨床試験のデータから、今後の目標 Hb 値の方向性について考えてみたい。

DOLOMITIES 試験¹⁵⁾は NDD-CKD ステージ G3~G5 を対象に実施された、ロキサデュスタットの DA に対する第 3 相非劣性試験であり、ロキサデュスタット群 323 例、DA 群 293 例が、Hb 10~12 g/dL を目標に 104 週間観察された。なお、悪性腫瘍の既往のある患者は除外された。貧血改善効果以外に安全性や MACE (major cardiovascular events) などが評価された。治療期間中に達成された Hb 値は両群ともに 11.0~11.5 g/dL であり、貧血改善効果についてはロキサデュスタットの DA に対する非劣性が証明され、有害事象の発現についても両群に明らかな差はみられなかった。

ASCEND-ND 試験¹⁶⁾は、NDD-CKD ステージ G3~G5 患者を対象に、ダプロデュスタットの貧血改善効果ならびに心血管イベントについて、DA を比較対照とした第 3 相非劣性試験である。ダプロデュスタット群 1,937 例、DA 群 1,935 例が、目標 Hb 10~11 g/dL と狭い範囲で 1.9 年間観

察された。貧血改善効果ならびに心血管イベント発生に関して、ダプロデュスタットの DA に対する非劣勢が示されたが、癌に関連した死亡あるいは癌の進行や再発は、ダプロデュスタット群で有意に高率であった。同試験では、2 年以内の癌の既往、現在癌の治療中、悪性が疑われる腎嚢胞を有する患者は除外されたが、限局した皮膚癌で 4 週以上治療されている場合は登録可とされており、実際にダプロデュスタット群 101 例 (5.2%)、DA 群 86 例 (4.4%) が癌の既往を有していた。

PRO₂TECT 試験¹⁷⁾は、NDD-CKD 患者に対するバダデュスタットの 2 つの第 3 相非劣性試験の統合解析であり、バダデュスタット群 1,739 例、DA 群 1,732 例について、MACE ならびに安全性が解析された (観察期間約 1.7 年)。目標 Hb は米国内 10~11 g/dL、米国以外 10~12 g/dL に設定された。バダデュスタット群において、米国以外の地域で非致死性心筋梗塞と非心血管死が DA 群に比して多く発生したため、MACE についてバダデュスタットは DA に対する非劣性を示すことができなかった。2 年以内の癌の既往は除外され、一部の皮膚癌や上皮内子宮頸癌については登録可とされたが、MACE 以外の有害事象においては両群間で差はみられなかった。

わが国において、NDD-CKD 患者を対象に実施されたバダデュスタットの DA に対する第 3 相非劣性試験では¹⁸⁾、バダデュスタット群ならびに DA 群それぞれ 151 例と 153 例が、Hb 10~12 g/dL を目標に 52 週間観察され、貧血改善効果ならびに安全性が評価された。なお、5 年以内の悪性腫瘍の既往のある患者は除外された。治療期間中、実際に達成された Hb 値は 11.5~12.0 g/dL であり、両群において心血管イベント、悪性疾患発症、血栓塞栓症発症、悪性腫瘍発症などの有害事象に差はみられなかった。

なお、これらの第 3 相試験では、患者組み入れ基準としてフェリチン 100 ng/mL 以上かつ (欧米)/または (わが国) TSAT 20% 以上の条件があり、治療期間中もフェリチン 100 ng/dL または TSAT 20% を満たすよう、適宜鉄の補充が推奨されていた。

上述のように、これまで欧米で実施された大規模第3相臨床試験における目標Hbは、2012年KDIGOガイドラインで推奨された11.5 g/dL未満が遵守され、一方、わが国の臨床試験では2015年版日本透析医学会ガイドラインに則り、11 g/dL以上13 g/dL未満とされていた。HIF-PH阻害薬の貧血改善効果については、ESAに対する非劣性が証明され、鉄が適正に補充されている条件下では、有害事象についてもESAとの差を認めないことから、NDD-CKD患者に対するHIF-PH阻害薬治療における目標Hbは、現行のガイドラインに準拠することが望ましいと考えられる。

なお、PD患者ならびに腎移植後患者については、HIF-PH阻害薬治療における目標Hbを考察するためのデータがほとんどないため、当面は現行どおりのガイドラインに準拠するのが妥当と考えられる。

◆ おわりに

これまでの大規模第3相臨床試験の結果からは、HIF-PH阻害薬治療における目標Hbについて、従来のESA治療下の目標Hbを変更すべき根拠はない。むしろ、実臨床においてはESA以上に鉄代謝やほかの臓器への影響について、慎重に経過観察すべきである。そして、今後HIF-PH阻害薬が実臨床で長期使用される段階で、改めて目標Hbについて再考すべきであろう。

文 献

- 1) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339** : 584-590, 1998
- 2) 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, 2006
- 3) 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
- 4) Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al : Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **3** : 1077-1083, 2008
- 5) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al : Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* **74** : 791-798, 2008
- 6) Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al : Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* **363** : 1146-1155, 2010
- 7) McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, et al : Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **2** : 279-335, 2012
- 8) 日本透析医学会 : 2015 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 **49** : 89-158, 2016
- 9) Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, et al : High target hemoglobin with erythropoiesis-stimulating agents has advantages in the renal function of non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* **16** : 529-540, 2012
- 10) Sanghani NS, Haase VH : Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia : current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* **26** : 253-266, 2019
- 11) KDOQI : KDOQI Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease : 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* **50** : 471-530, 2007
- 12) FDA : FDA drug safety communication : modified dosing recommendations to improve the safe use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in chronic kidney disease <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm> (2020 年 6 月 15 日アクセス)
- 13) Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, et al : Darbepoetin alfa in patients with advanced CKD without diabetes : randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15** : 608-615, 2000
- 14) Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, et al : Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent : a multicenter open-label randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol* **25** : 456-466, 2021
- 15) Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al : Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis : a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1616-1628, 2021
- 16) Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al : Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2313-2324, 2021
- 17) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* **384** : 1589-1600, 2021
- 18) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al : Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* **32** : 1779-1790, 2021

【各 論】

HIF-PH 阻害薬治療と貧血・鉄代謝マーカーの管理基準 血液透析患者におけるヘモグロビン管理目標の再考*

谷口正智**

はじめに

腎性貧血とは、ヘモグロビン (Hb) の低下に見合った十分量のエリスロポエチン (EPO) が腎臓において産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないものをいう。1985年にEPOがクロニンゲされ、1990年にEPO製剤の発売が開始されると、透析患者の腎性貧血治療は一変した。それに伴い、最も影響を受けたのは心不全の減少であるといわれている。わが国の透析患者の主な死因である心不全は、1988年の36.5%が死因全体に占める割合として最も高く、以後低下傾向を示し、2020年末には22.4%まで低下した¹⁾。

1997年に米国Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)からはじめての腎性貧血ガイドラインが発表され、2001年、2006年に改訂された。国際的腎臓病ガイドライン機構 (Kidney Disease : Improving Global Outcomes : KDIGO) は2007年に腎性貧血ガイドラインを作成し、2012年に改訂した。わが国では2004年に血液透析患者のみを対象としたガイドラインが作成され、2008年に保存期腎不全 (ND)、腹膜透析、小児患者も対象に加え、2015年が現時点での最終の改訂となった。この間、わが国では2006年にEPO製剤が包括化され、Hb値は当時の10.5 g/dLから2020

年末で11.0 g/dLと緩やかな上昇傾向を示しており、ガイドラインにおけるHb管理目標値の影響を受けていると考えられる。一方、米国では2011年にEPO製剤が包括化されて以降、Hb濃度は逆に低下傾向を示している。わが国と米国のHb動向の違いが患者の予後にどのような影響を与えているかについては、今のところ明らかになっていない。

本稿では、ガイドラインにおける血液透析患者のHbターゲットに焦点を当て、その課題と今後の方向性について考察する。

日本の腎性貧血ガイドラインにおける

① Hbターゲットの変遷

—2004年、2008年ガイドライン

2004年、わが国の腎性貧血に関するはじめてのガイドラインが日本透析医学会 (JSDT) より策定され、「週はじめ (前透析2日後) の透析前の臥位採血による値で、Hb値10~11 g/dL [ヘマトクリット (Ht) 値30~33%]、ただし活動性の高い比較的若年者ではHb値11~12 g/dL (Ht値33~36%)」が提案された²⁾。当時の米国K/DOQIガイドライン³⁾や欧州のEuropean Renal Association (ERA)/European Dialysis and Transplant Association (EDTA) ガイドライン⁴⁾では、生存率、罹病率、左室心筋重量、QOL、身体活動能力、入院

* Reconsideration of hemoglobin target in hemodialysis patients

key words : 腎性貧血, 血液透析, ヘモグロビン管理目標, ESA 抵抗性貧血

** 福岡腎臓内科クリニック TANIGUCHI Masatomo

回数(日数)、認知機能、代謝機能、睡眠パターンを評価した研究結果から、Hb 目標値を 11~12 g/dL としていたが、それと比較するとわが国は相対的に低い目標値であった。その設定根拠として、JSDT の 1995 年末の統計調査データを用いて Ht 値層別の 5 年生存率が検討され、Ht 値 30~33% で相対危険度が最も低かったことが示された(未発表データ)。また、欧米人と日本人の人種差による違い、採血曜日の違い(欧州は週半ば、日本は週はじめで評価されることが多い)、採血時の体位の違い(欧州は座位、日本は臥位での採血が多い)なども考慮され、結果的に低い Hb 目標値となった。

この 2004 年ガイドライン策定後、2008 年という比較的早期に改訂されることになるのだが、その背景として 2006 年の EPO 製剤の包括化、K/DOQI ガイドラインの改訂⁵⁾、後述する CHOIR trial⁶⁾の研究結果、それに対する米国食品医薬品局(FDA)からの勧告、2007 年のダルベポエチンアルファの上市、K/DOQI ガイドラインの再改訂⁷⁾などが挙げられる。改訂された 2008 年ガイドライン⁸⁾では、Hb 目標値 10~11 g/dL(活動性の高い若年者は 11~12 g/dL)と前回と変更はなかったものの、「減量・中止の基準として 12 g/dL(活動性の高い若年者は 13 g/dL)」が新たに設けられた。この 2008 年ガイドラインにおける Hb 目標値の設定根拠は、前回と同様にわが国の観察研究が中心であり、1995 年の JSDT 統計調査データの検討、2003 年に発表されたわが国の 22 施設の維持透析患者における EPO に関する特別調査⁹⁾の結果も採用された。また、長時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis-stimulating agents: ESA)として上市されたダルベポエチンアルファ¹⁰⁾およびエポエチンベータペゴルの臨床試験成績についても紹介されており、これらの試験で Hb 10~13 g/dL の治療幅において、高い Hb 値に安全性で問題はなかったとしているが、12 g/dL という減量中止の基準を設けたのは、ND 患者を対象としたランダム化比較試験(RCT)ではあるものの、CHOIR trial⁶⁾の結果に影響されたものと推察される。

II CHOIR trial が Hb ターゲットにもたらした影響

ESA 投与による Hb 上昇が心機能や心肥大、QOL、運動能、認知機能を改善する可能性から、Hb 目標値を高くしようという試みは以前よりなされていた。1998 年、心不全や虚血性心疾患を有する血液透析患者を対象にした RCT において¹¹⁾、エポエチンアルファを用いて正常 Ht 目標群(目標 Ht: 42%)と低 Ht 目標群(同 30%)に群分けし、死亡と非致死性心筋梗塞の複合エンドポイントが評価された。この試験の途中、正常 Ht 目標群において有意差はないものの死亡リスクが高い傾向[ハザード比(HR) 1.3, 95%信頼区間(95% CI) 0.9~1.9]が出たために、試験自体が中止になった。以後、透析患者を対象とした同様の試験はこれまで報告されていないが、ND 患者を対象とした新たな RCT が報告された。

2006 年に発表された CHOIR trial⁶⁾は、ND 患者を対象として目標 Hb 13.5 g/dL(高 Hb 群)と 11.3 g/dL(低 Hb 群)に群分けした RCT で、高 Hb 群において主要評価項目である主要心血管イベント(MACE: 死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中の複合エンドポイント)の発症が有意に多いという結果となった(HR 1.34, 95% CI 1.03~1.74, 実際に高 Hb 群は 12.5~13.0 g/dL で推移した)。この結果を重くみた米国 FDA は、ESA 投与の際の Hb 値上限を 12 g/dL にすべきとの勧告を発した。この CHOIR trial の結果で注意しなければならない点は、①実際に到達した Hb 値でみた解析では、達成 Hb 値が低いほどイベント発症が多いこと、②ESA 低反応の症例でイベント発症が多いこと、である。すなわち、われわれが臨床の現場で遭遇する ESA 抵抗性の症例では、Hb が管理目標値に達しないために自ずと ESA 投与量が増えて、結果、高用量となった ESA 投与が有害になっている可能性が示唆される。実際、CHOIR trial の高 Hb 群では低 Hb 群に比して、より多量の ESA が投与されていた(それぞれエポエチンアルファとして 11,215 および 6,276 単位/週)。この点に関連して、2008 年に CHOIR trial の

a

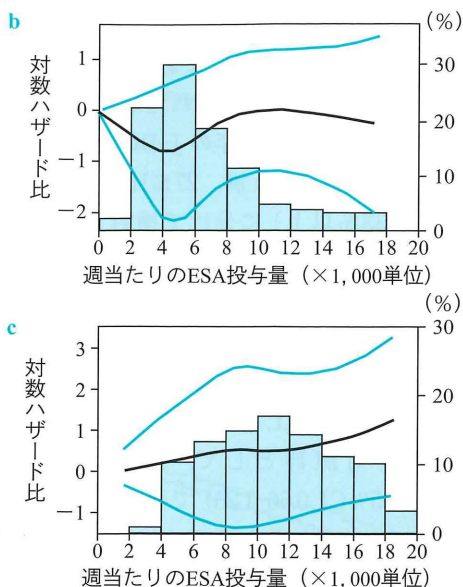
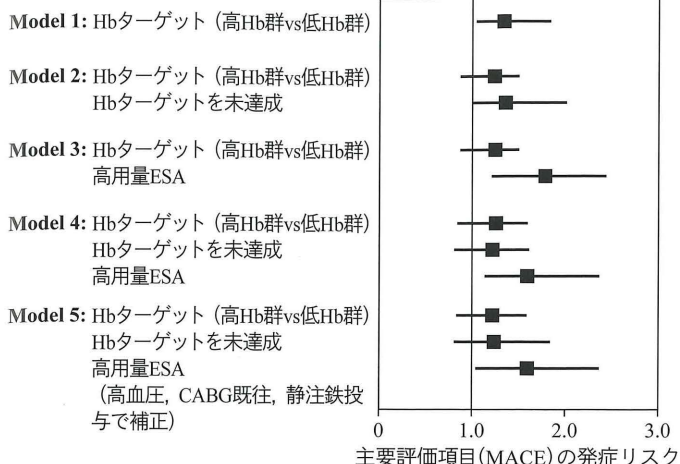


図1 CHOIR trialの2次解析の結果

a: 各モデルにおける主要評価項目 (MACE) のハザード比。Model 5では、高Hb群と低Hb群の間でMACE発症リスクに差がみられず、高用量ESA投与のみがMACE発症に有意に寄与した。

b, c: 低Hb群 (b) および高Hb群 (c) におけるESA投与量とMACE発症リスクの関係。高Hb群における検討でESA投与量の増加とともにMACE発症リスクが上昇する傾向がみられた。

CABG: 冠動脈バイパス手術

(Szczecz 12, 2008より改変)

二次解析が発表された¹²⁾。高Hb群と低Hbを比較した場合、高HbでMACE発症リスクは有意に高かった (HR 1.44, 95%CI 1.05-1.97) が、これに「Hbターゲットの未達成」や「高用量ESA投与」という因子を加えたModel 2, 3では、高Hb群と低Hb群で有意差はみられなくなった (図1-a)¹²⁾。この2つの因子をすべて加えたModel 4, 5で最後まで有意だったのは「高用量ESA投与」であった。また、高Hb群におけるESA投与量と予後の関係は直線状であったことも示された (図1-b, c)¹²⁾。ちなみに、この報告における高用量ESAは週20,000単位以上と定義されていた。これら一連の結果はND患者を対象としたRCTではあるものの、Hb管理目標値を考察するうえで、ESA抵抗性や高用量ESAが予後を増悪させている可能性を考慮に入れる必要があることを示唆している。

III 2015年ガイドラインにおけるHbターゲット

『2015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¹³⁾では、まずHb目標下限値については前回までと同様で、わが国の観察研究^{14,15)}における生命予後の検討から、Hb \geq 10 g/dLが妥当であるとされた。また、この下限値に関してはMOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36[®]) で評価した活力スコア¹⁶⁾、輸血頻度¹⁷⁾、疲労スコア¹⁸⁾などを指標としたRCTが採用されており、Hb値上昇によるQOLの改善が示唆される結果となっている。ESA投与と倦怠感に関するsystematic review¹⁹⁾では、Hb 10 g/dL未満の患者が10 g/dL以上になると、SF-36[®]による評価で倦怠感が34.6%改善することが示された一方で、Hb 11 g/dL以上の患者やESA治療でHb \geq 12 g/dL以上になった患者の倦怠感の改善は5.5%であった。この結果は、Hb管理目標値の下限値、10 g/dL以上を支持する。

Hb目標上限値については、2015年ガイドラインで「成人の血液透析患者の場合、維持すべき目

標 Hb 値は週はじめの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とする」とされており、事実上、上限値は 12 g/dL へと引き上げられた形となった。その設定根拠として、2012 年の J-DOPPS において、Ht 値で 4 群 (27% 未満, $27 \leq \text{Ht} < 30\%$, $30 \leq \text{Ht} < 33\%$, 33% 以上) に分けて検討し、Ht 値が上昇するほど死亡リスクが低かったこと¹⁵⁾、エポエチンベータを用いた前向き観察研究である JET study²⁰⁾において、Hb で 5 群 (9 g/dL 未満, $9 \leq \text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$, $10 \leq \text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$, $11 \leq \text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$, 12 g/dL 以上) に分けて検討し、 $10 \leq \text{Hb} < 11 \text{ g/dL}$ を対照群として、 $11 \leq \text{Hb} < 12 \text{ g/dL}$ (HR 0.91, 95%CI 0.66-1.26) で死亡リスクが最も低い傾向であったことを挙げている。さらに、ダルベポエチンアルファ¹⁰⁾やエポエチンベータペゴルの臨床試験成績で、Hb 値 10~13 g/dL の治療幅で安全性上問題がなかったことや管理のしやすさという観点から、上限値 12 g/dL としたことを説明した。問題の高用量 ESA については、章末に「目標 Hb 値のみではなく ESA 投与量も死亡率に関与する可能性が指摘されている」との表現にとどまった。このように 2015 年ガイドラインは、わが国の観察研究をもとに Hb 管理目標が設定されており、重要なことは透析患者を対象とした腎性貧血に関する RCT が欠如していることである。この点に関して、血液透析患者を対象にエポエチンベータペゴルを用いて $\text{Hb} \geq 11 \text{ g/dL}$ を目標にした群と 9~10 g/dL 群に群分けし、MACE を主要アウトカムとした RCT である PARAMOUNT-HD 試験が 2013 年より開始されたが、結果は公表されていない (UMIN000010138)。

IV ESA 抵抗性の問題

ESA 抵抗性と予後に関して、以前よりいくつか報告がなされている。前述の JET study²⁰⁾で、エポエチンベータ投与量 $\geq 9,000$ 単位かつ $\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$ の集団を“poor responder”と定義したところ、 $\text{Hb} 10 \sim 11 \text{ g/dL}$ の集団と比べて有意に死亡リスクが高いことを示した (HR 1.71, 95%CI 1.13-2.60)。ESA 抵抗性を示す指標として、EPO (もしくは ESA) 抵抗係数 (ERI) が用いられる²¹⁾。

ERI = 週当たりの ESA 投与量 (単位)/透析後体重 (kg)/Hb 値 (g/dL)

九州北部を中心とした透析コホート集団 (2,905 名) において、ERI を 3 分位 (tertile) に分けて生命予後を検討したところ、最も高い 3rd tertile ($\text{ERI} \geq 9.44$) において有意に死亡リスクが高かった (HR 1.64 95%CI 1.27-2.11)²²⁾。この 3rd tertile の臨床背景をみると、女性、透析歴が長いこと、慢性炎症、低栄養状態などが ERI 高値に関与しており、しかも ESA 投与量が有意に多かった。これらの結果は、ERI 高値で予後が悪い要因として、臨床背景および ESA 高用量の両方が関与していることを示唆している。

ここで興味深い観察研究を紹介する。わが国の JSDT 統計調査を用いた検討で、長時間作用型 ESA (ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴル) と短時間作用型 ESA (エポエチンアルファ/ベータおよびカップ) の投与と 2 年予後を多変量解析、傾向スコア解析、inverse probability of treatment weighting (IPTW) 法にて評価した²³⁾。その結果、すべての解析法で長時間作用型 ESA における総死亡、心血管死、感染症死、腫瘍死リスクが有意に高かった。しかし、一概に長時間作用型で予後が悪かったわけではない。ESA 投与量および ERI で 3 分位に分けた検討では、ESA 投与量が多い tertile や ERI が高い tertile において、2 群間の差が有意となったが、1st tertile では 2 群間に差はなかった (図 2)²³⁾。この結果を臨床に当てはめて考えると、ESA 投与量が比較的に少ない場合には問題になることはないが、慢性炎症や低栄養状態などで ESA 抵抗性になっている症例では、Hb 管理目標を満たすために ESA 投与量が増えてしまい、結果的に作用時間が長く、力価が強いと考えられる長時間作用型 ESA の有害性が出現する可能性があるということを示唆している。

◆ おわりに

本稿では、わが国のガイドラインにおける Hb ターゲットの変遷を概説した。実際の臨床の場で

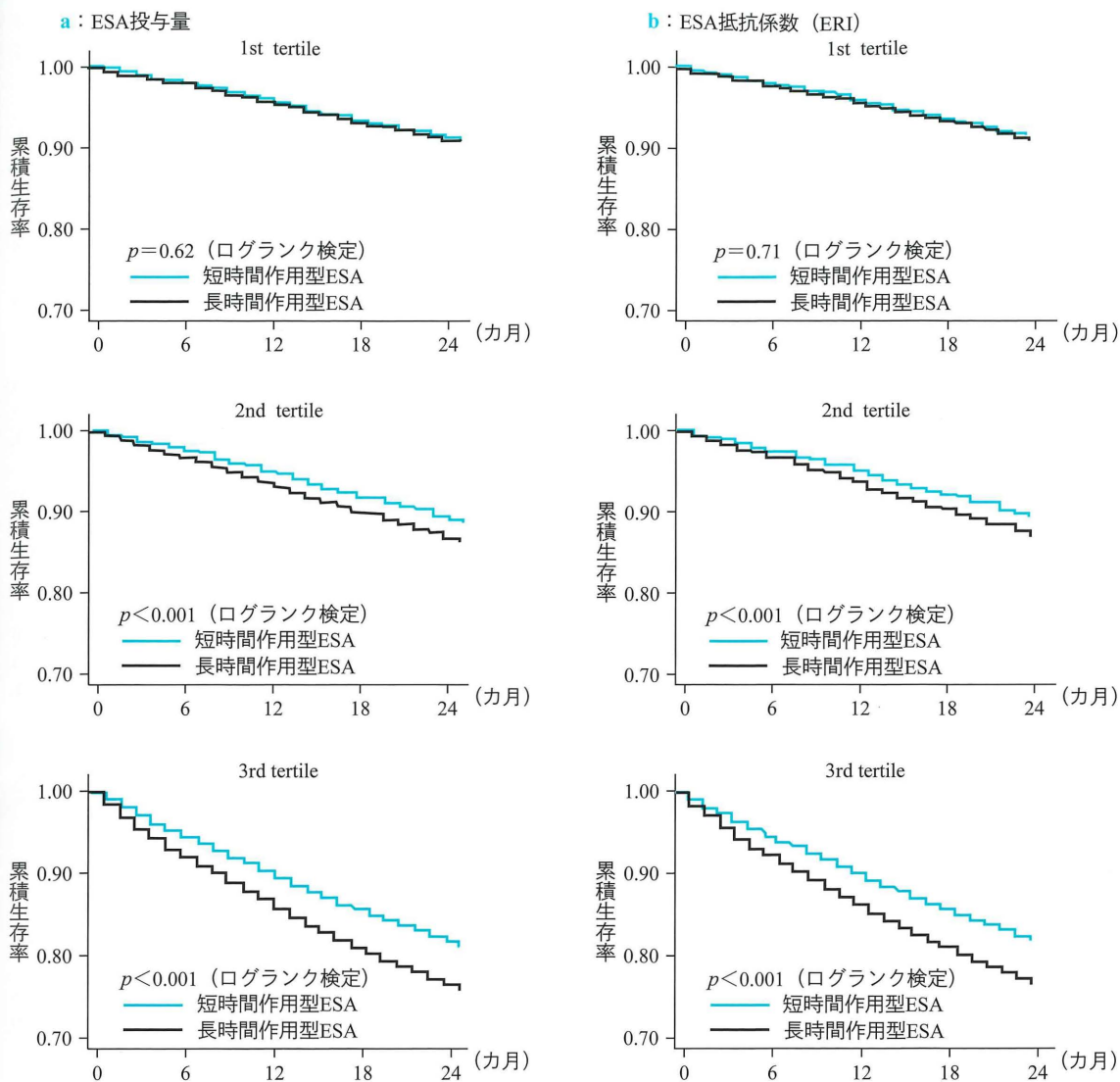


図2 JSDT 統計調査コホートにおける長時間および短時間作用型ESA投与と死亡リスク

ESA投与量 (a) および ERI (b) により3分位に分けた場合、最も低い1st tertileでは長時間作用型ESAと短時間型の間に差はなかった。一方、2ndおよび3rd tertileでは長時間型において有意に死亡リスクが高かった ($p<0.001$)。

(Sakaguchi ら²³⁾, 2019より改変)

は、ほとんどの症例において比較的少量のESA製剤で、Hbを管理目標値内に保つことができているが、一部のESA抵抗性のある症例に対してはHb管理目標値を目指すあまり、ESA投与量が多くなっている現状がある。したがって、Hbターゲットを考える場合、単に管理目標値を設定するだけでなく、その管理方法 (practice pattern) についても言及する必要があると考えられる。新しく上市された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素

(HIF-PH) 阻害薬についても、おそらく抵抗性を示す症例があると思われ、ESAとともに高用量投与における有害性の可能性について、さらに検討する必要がある。今後、わが国のガイドラインが改訂されるのであれば、ESA抵抗性の問題、ESA高用量の問題、どのカットオフからESA抵抗性、ESA高用量と定義されるのかも含めて議論する必要があり、現在の腎性貧血治療に求められる課題に即したガイドラインになることを期待する。

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況（2020年12月31日現在）。透析会誌 **54**：611-657, 2021
- 2) 日本透析医学会：2004年版 日本透析医学会「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」。透析会誌 **37**：1737-1763, 2004
- 3) National Kidney Foundation：NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease：update 2000. *Am J Kidney Dis* **37** (Suppl 1)：S182-S238, 2001
- 4) Jacobs C, Hörl WH, Macdougall IC, et al：European best practice guidelines 9-13：anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* **15** (Suppl 4)：33-42, 2000
- 5) KDOQI：National Kidney Foundation：KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **47** (Suppl 3)：S11-S145, 2006
- 6) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al：CHOIR Investigators：Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* **355**：2085-2098, 2006
- 7) KDOQI：KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease：2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* **50**：471-530, 2007
- 8) 日本透析医学会：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
- 9) 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 他：血液透析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 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査)。透析会誌 **36**：1265-1272, 2003
- 10) Akizawa T, Koshikawa S, Iwasaki M；KR321 A08 Study Group：Darbepoetin alfa effectively maintains hemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous rHuEPO in Japanese dialysis patients. *Ther Apher Dial* **11**：220-226, 2007
- 11) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al：The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339**：584-590, 1998
- 12) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al：Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* **74**：791-798, 2008
- 13) 日本透析医学会：2015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 **49**：89-158, 2016
- 14) 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
- 15) Inaba M, Hayashino Y, Shoji T, et al：Disappearance of association in diabetic patients on hemodialysis between anemia and mortality risk：the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Nephron Clin Pract* **120**：c91-c100, 2012
- 16) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al：Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* **16**：2180-2189, 2005
- 17) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS：Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* **3**：1669-1675, 2008
- 18) Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS：Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients：a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **4**：726-733, 2009
- 19) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al：Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **27**：2418-2425, 2012
- 20) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al；JET Study Group：Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* **18**：404-413, 2014
- 21) López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P：Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int* **74** (Suppl 111)：S75-S81, 2008
- 22) Eriguchi R, Taniguchi M, Ninomiya T, et al：Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agent as a prognostic factor in Japanese hemodialysis patients：the Q-Cohort study. *J Nephrol* **28**：217-225, 2015
- 23) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al：Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* **30**：1037-1048, 2019

*

*

*

【各 論】

HIF-PH 阻害薬治療と貧血・鉄代謝マーカーの管理基準 鉄代謝マーカーの評価と使い方*

本田浩一**

はじめに

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬は, human recombinant erythropoietin (EPO) 製剤 (rHuEPO) や rHuEPO を改良した erythropoiesis stimulating agents (ESA) とは腎性貧血に対する作用機序が異なり, EPO 産生に加えて鉄代謝関連因子の発現誘導にも関与する薬剤である^{1,2)}。臨床上用いられる HIF-PH 阻害薬の用量で誘導できる内因性 EPO 産生量は, 生理的な範囲を超えることはない。一方, HIF-PH 阻害薬は鉄代謝を亢進させる作用に優れ, 鉄代謝改善薬と言い換えることも可能な薬剤である。その結果, HIF-PH 阻害薬治療での鉄代謝マーカーの推移は ESA 治療とは相違し, 検査値の解釈が異なる可能性があるため注意が必要である。

本稿では, HIF-PH 阻害薬と ESA 療法下での鉄代謝マーカーの評価について解説する。

1 HIF-PH 阻害薬が影響する鉄代謝調節系

HIF の鉄代謝への作用の詳細は他稿に譲るが, HIF-2 α は十二指腸での 3 価鉄 (Fe³⁺) から 2 価鉄イオン (Fe²⁺) への還元 [duodenal cytochrome B (DCYTB) の作用] や十二指腸上皮細胞刷子縁膜トランスポーター (divalent metal transporter 1: DMT1) (図 1)³⁾, 腸上皮細胞側底膜, マクロ

ファージなどの網内系細胞や肝細胞, 尿細管⁴⁾におけるフェロポーチン (FPN) の発現を誘導・調節する (図 2)^{5,6)}。また, 流血中の鉄は鉄結合蛋白であるトランスフェリン (Tf) に結合して存在し, 骨髄に運搬されるが (図 1), HIF は Tf や Tf 受容体の発現を誘導し, 鉄の細胞内輸送にも関与している⁷⁾。

ヘプシジン 25 は FPN の発現調節に重要な役割を果たし, エリスロフェロン (ERFE) の制御を受ける (図 1)^{3,8,9)}。ESA 療法下では, ERFE は ESA 投与後から産生が増加し, ESA の半減期に依存して投与前値に減少する (図 3)^{10,11)}。ESA 投与後, ERFE の増加に伴いヘプシジン 25 は減少する (図 3)¹⁰⁾。つまり ESA 療法での鉄代謝変動の一部は, ERFE 産生・分泌に依存した間接的なヘプシジン 25 の制御の結果である。HIF-PH 阻害薬での赤血球造血・鉄代謝調節においても ERFE は関係するが, ERFE 非依存性の経路も存在する¹²⁾。HIF はヘプシジン 25 の発現調節を直接誘導することはないため^{13,14)}, 未知のヘプシジン 25 制御経路が存在する可能性が考えられる。このことを踏まえると, ESA と HIF-PH 阻害薬ではヘプシジン 25 制御に対する効果も異なるため, 鉄代謝マーカーの評価へも影響する。

* Estimation of biomarkers for iron metabolism

key words : 鉄代謝, トランスフェリン, hepcidin 25, TIBC

** 昭和大学医学部内科学講座 腎臓内科学部門 HONDA Hirokazu

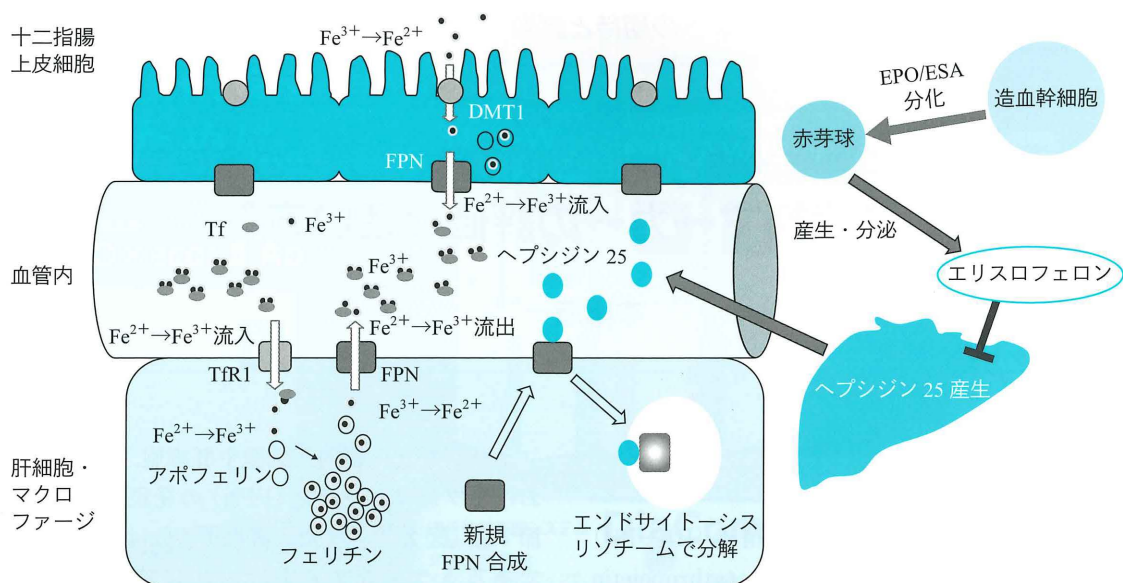


図1 鉄代謝調節系、ヘプシジン 25 の産生調節とフェロポーチンへの作用
(本田³⁾, 2020 より改変)

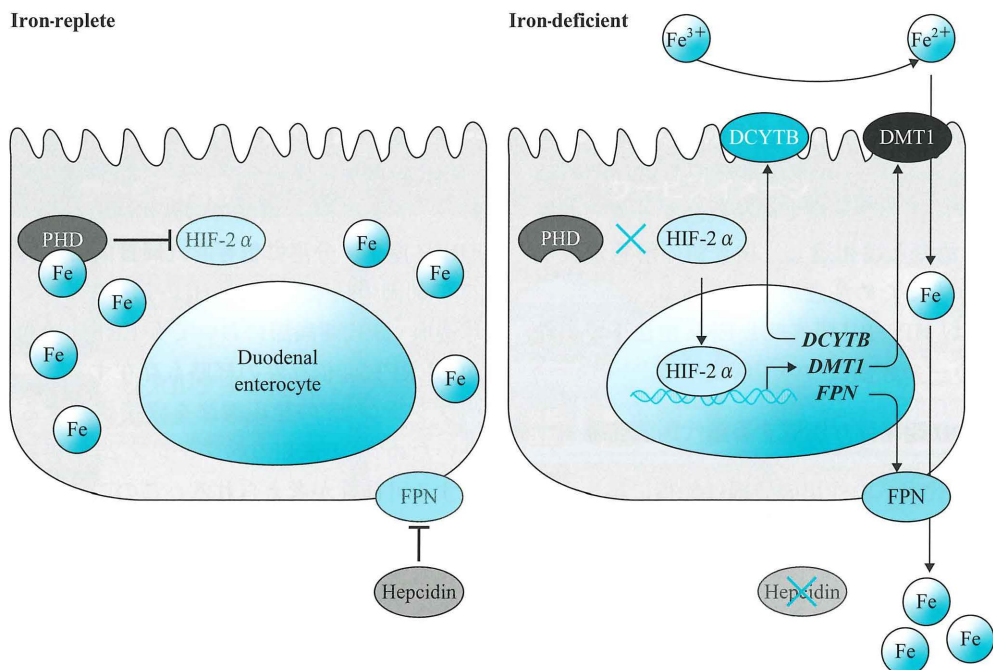


図2 十二指腸での鉄吸収におけるヘプシジン 25 と HIF-2α の調節機構
(Lee⁶⁾, 2019)

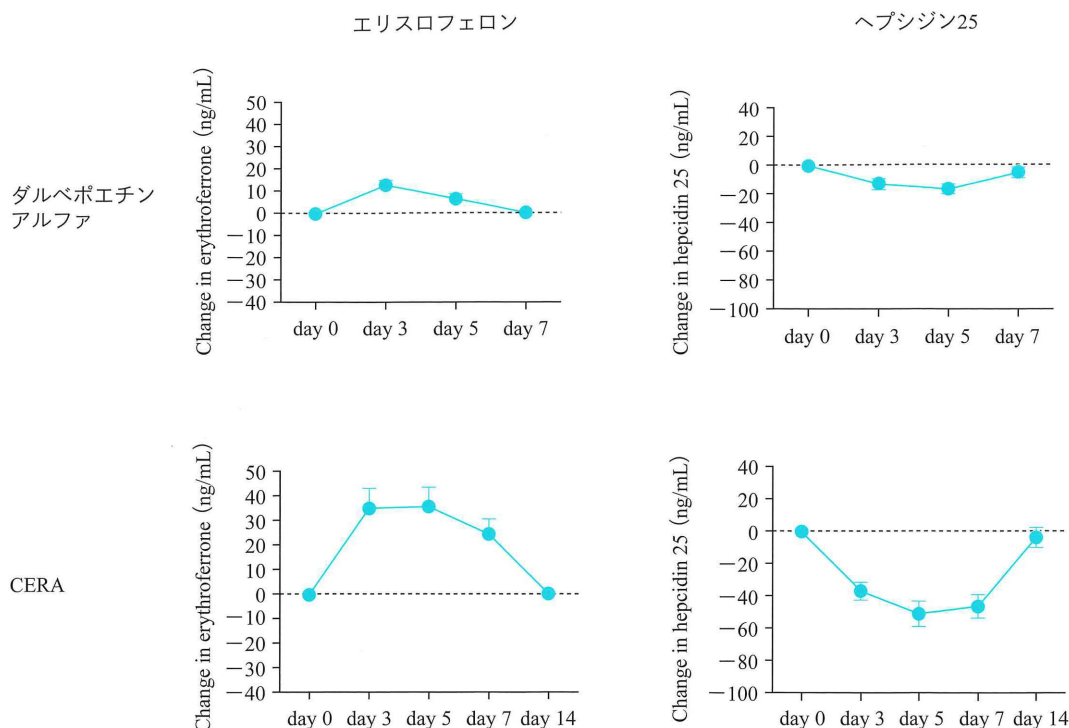


図3 ESA投与後のエリスロフェロン (ERFE) とヘプシジン 25 の挙動

(Honda ら¹⁰⁾, 2020 より改変)

II

ESA療法とHIF-PH阻害薬療法での 鉄代謝マーカー評価の違い

1. 鉄代謝マーカー管理基準への影響

日本透析医学会から刊行されている『2015年版慢性腎臓病の腎性貧血治療のガイドライン』では、ESA療法下でターゲットヘモグロビン (Hb) 値の下限を下回った場合の鉄代謝マーカーの管理基準として、フェリチン 100 ng/mL 未満かつ Tf 飽和度 (TSAT) 20% 未満での鉄補充が推奨されている¹⁵⁾。

TSAT への影響因子に総鉄結合能 (TIBC) 変動がある。慢性炎症や栄養障害などを合併した慢性腎臓病 (CKD) 患者では、Tf 低値を示す頻度が上昇する。TSAT は血清鉄を TIBC で除した値のため、TIBC は必然的に Tf の増減に伴い変動する。TIBC の正常下限値は 240 μ g/mL 程度であるが、TIBC 値 240 μ g/mL を下回る患者と TIBC が正常な患者では、鉄代謝マーカーの値が異なるこ

とが多い。TIBC が低値を示す患者では、相対的に TSAT が増加し、慢性炎症や酸化ストレスからフェリチンが上昇することが多く、ESA の用量が増加する¹⁶⁾。見かけ上、鉄は充足した値を示すが、機能的な鉄欠乏状態であり、ESA の反応性が低下する。

HIF-PH 阻害薬療法においてもフェリチン、TSAT 値は同様の基準値が考慮されるが、造血に伴う鉄の消費と TIBC 変動 (TIBC 増加) が同時に生じることから、TSAT の変化の評価に注意が必要となる。

2. 造血・鉄補充の観点でのデータの読み方

前述のように HIF-PH 阻害薬は Tf 増加効果を有するため、TIBC も増加させる (図 4)^{17~19)}。その結果、TSAT が相対的に低下傾向を示す。ESA療法下の症例で TIBC が正常、鉄が充足した状態の場合は HIF-PH 阻害薬投与後に速やかに造血が進み、Hb 値が上昇する。その過程で貯蔵鉄からの鉄の動員が充進してフェリチン低下、TSAT は

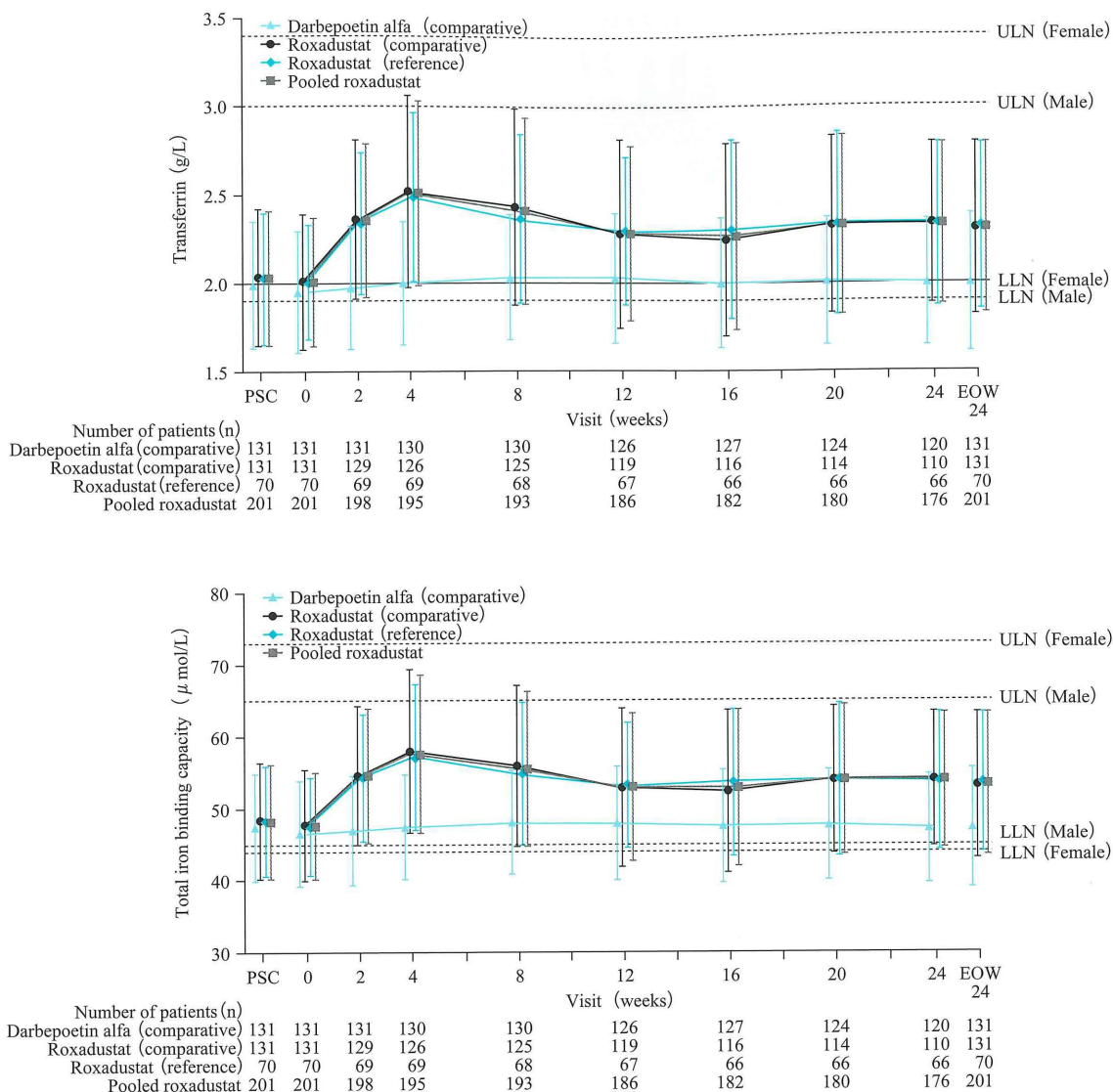
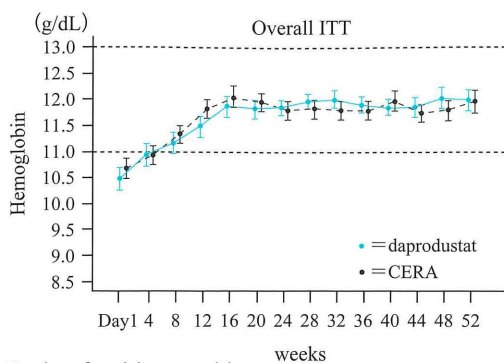


図4 HIF-PH 阻害薬投与後のトランスフェリン、TIBC の変動
(Akizawa ら¹⁷⁾, 2021)

横ばい～低下傾向となる。図5に保存期CKD患者を対象としたダプロデュスタット第3相試験の結果を示す¹⁸⁾。ダプロデュスタットと対照薬のエポエチンベータペゴル (CERA) 投与後のHb値は同様に推移していることがわかる (図5)¹⁸⁾。ヘプシジン25はダプロデュスタットで有意な低下を認め、CERAでは変化に乏しい。しかし、前述のようにCERAでは半減期依存性にヘプシジン25が変動し (図3)¹⁰⁾、フェリチンも同様の挙動を示

す。第3相試験ではダプロデュスタットよりもCERA投与後のフェリチンの変動が小さいが、その理由はCERAでのヘプシジン25の変化が減少と増加を繰り返し、フェリチンも同様の挙動を示した結果、平均的な変化量が少なくなるためである。TSATをみるとその変化はダプロデュスタットで有意である。薬剤投与後のHb値の変化が2薬剤間で変わらないことを考慮すると、ダプロデュスタットのTSATの低下はTIBC上昇の影響



Number of participants at visits

Daprodustat 108 107 107 106 104 102 99 96 92 92 88 88 87 87

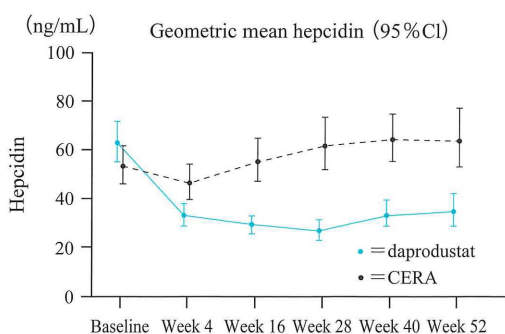
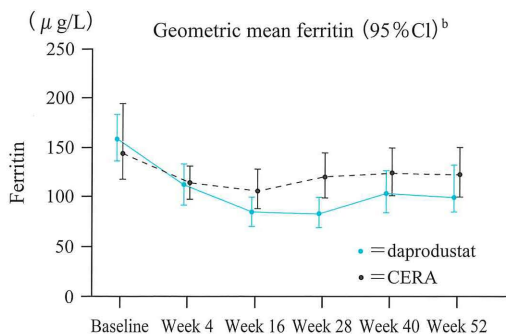
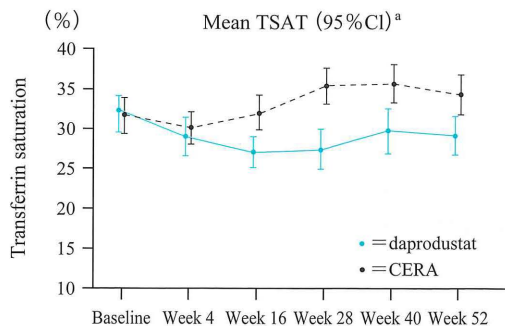
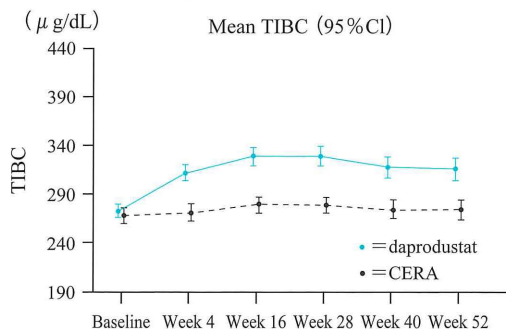
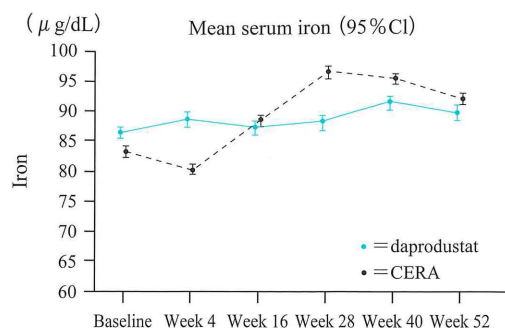


図5 ダプロデュスタットの鉄代謝マーカーへの作用

^a The distribution in TSAT had been assumed to be skewed but was found not to be skewed after the data review ; therefore, the post hoc analysis of TSAT was not based on transformed values.

^b The distributions were skewed and required a log transformation for the analysis. The distribution in ferritin had been assumed not to be skewed but was found to be skewed after the data review ; therefore, the analysis of ferritin based on a log transformation was done as a post hoc analysis.

(Nangaku ら¹⁸⁾, 2021)

で生じた変化であることがわかる。このように ESA と HIF-PH 阻害薬では同様の Hb 増加作用があるが、鉄代謝マーカーの挙動は異なることを念頭に評価する必要がある。

TIBC が低値で見かけ上 TSAT が上昇した例で

は、フェリチンが高めであるにもかかわらず Hb 維持のために高用量の ESA が必要な場合がある。そのような症例において HIF-PH 阻害薬に切り替えると鉄の動員や輸送能 (TIBC 増加) が改善するため、Hb が上昇しやすくなる。単に TSAT が

低下したことに對して鉄補充を行うと、鉄の過剰負荷になり、急激に造血が進むことがあるため注意が必要である。TSATやフェリチンの変動とHb値上昇との関係を確認し、TIBCや血清鉄そのものの推移も評価し、鉄補充のタイミングを図る必要がある。

3. 血栓塞栓症の観点での注意点

鉄欠乏性貧血で発症する血栓塞栓症の原因にTfの増加が関係する可能性が示唆されている²⁰⁾。HIF-PH阻害薬治療では、HIFの作用と鉄欠乏状態がTf上昇に関係する可能性がある。鉄欠乏症患者で脳梗塞を発症した群では、Tf値が平均500 mg/dL程度に上昇することが示されている²⁰⁾。TIBCの上昇と血栓塞栓症の発症に関するエビデンスはないが、HIF-PH阻害薬によりTIBC値が正常値を逸脱するレベルまで増加する場合は、相当のTf増加があるため注意して経過を観察することが望ましい。

◆ おわりに

HIF-PH阻害薬とESA使用時の鉄代謝マーカーの評価の違いについて解説した。

文 献

- Gupta H, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* **69** : 815-826, 2017
- Schödel J, Ratcliffe PJ : Mechanisms of hypoxia signalling : new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* **15** : 641-659, 2019
- 本田浩一, 森川友喜 : エリスロフェロン. *腎と透析* **89** : 251-255, 2020
- Mohammad G, Matakidou A, Robbins PA, et al : The kidney hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines the magnitude of kidney and systemic iron overload. *Kidney Int* **100** : 559-569, 2021
- Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, et al : Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2 α axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. *J Clin Invest* **129** : 336-348, 2019
- Lee FS : At the crossroads of oxygen and iron sensing : hepcidin control of HIF-2 α . *J Clin Invest* **129** : 72-74, 2019
- Tacchini L, Bianchi L, Bernelli-Zazzera A : Transferrin receptor induction by hypoxia. HIF-1-mediated transcriptional activation and cell-specific post-transcriptional regulation. *J Biol Chem* **274** : 24142-24146, 1999
- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al : Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* **46** : 678-684, 2014
- Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al : Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* **124** : 2569-2574, 2014
- Honda H, Tanaka K, Michihata T, et al : Erythropoiesis stimulating agents are associated with serum fibroblast growth factor 23 metabolism in patients on hemodialysis. *Clin Kidney J* **14** : 943-949, 2020
- Honda H, Hosaka N, Ganz T, et al : Iron metabolism in chronic kidney disease patients. *Contrib Nephrol* **198** : 103-111, 2019
- Hanudel MR, Wong S, Jung G, et al : Amelioration of chronic kidney disease-associated anemia by vadadustat in mice is not dependent on erythroferrone. *Kidney Int* **100** : 79-89, 2021
- Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al : Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest* **122** : 4635-4644, 2012
- Koury MJ, Haase VH : Anaemia in kidney disease : harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* **11** : 394-410, 2015
- 日本透析医学会 : 2015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* **49** : 89-158, 2016
- Ikeda-Taniguchi M, Takahashi K, Shishido K, et al : Total iron binding capacity is a predictor for muscle loss in maintenance hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* **26** : 583-592, 2022
- Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al : Phase 3 study of roxadustat to treat anemia in non-dialysis-dependent CKD. *Kidney Int Rep* **6** : 1810-1828, 2021
- Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, et al : Daprodustat compared with epoetin beta pegol for anemia in Japanese patients not on dialysis : a 52-week randomized open-label phase 3 trial. *Am J Nephrol* **52** : 26-35, 2021
- Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al : Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* **32** : 1779-1790, 2021
- Tang X, Fang M, Cheng R, et al : Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circ Res* **127** : 651-663, 2020

【各 論】

国内で使用される HIF-PH 阻害薬 5 剤の特徴*

倉賀野隆裕**

はじめに

2019 年に初の経口腎性貧血治療薬として低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬が国内ではじめて承認され、臨床使用が可能となった。その後 4 剤の HIF-PH 阻害薬が販売され、現在はそれらの多くが長期使用も可能となっている。HIF-PH 阻害薬は、内因性エリスロポエチン (EPO) の産生を誘導し造血を促す。さらに鉄調節因子である divalent metal transporter 1 (DMT1), duodenal cytochrome B (DCytB), トランスフェリン, トランスフェリン受容体 (TfR) などの生体内で鉄の輸送・吸収を調節する遺伝子を誘導することにより、貯蔵鉄の有効な造血への利用を促し、消化管からの鉄の吸収を亢進させる環境を作る¹⁾。HIF-PH 阻害薬は、従来の腎性貧血治療薬とは異なる作用機序で貧血を改善させるため、鉄利用障害を伴う患者や赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 低反応を伴う患者への有効な貧血改善効果が期待されている。一方で、本剤が有する多面的機能により悪性腫瘍、糖尿病網膜症・加齢黄斑変性症、肝機能異常、高血圧、高カリウム血症、血栓塞栓症、血管石灰化、肺高血圧症・心不全、嚢胞の増大、糖・脂質代謝への影響などが懸念されている²⁾。

わが国では現在 5 剤の HIF-PH 阻害薬の臨床使用が可能であるが、現在のところ、有効性・安全

性・固有の臨床的特徴に関して、製剤間における明確な差別化を行えるだけのエビデンスは存在しない。一方で近年、第 3 相開発治験の pooled 解析で有効性や安全性を検証した結果も報告されている。本稿では、これらの第 3 相試験で検証された有効性・安全性に関する報告を参考とし、HIF-PH 阻害薬 5 剤のそれぞれの特徴について議論したい。

1 ロキサデュスタット

1. 投与方法と併用注意薬

ロキサデュスタットは 20 mg, 50 mg, 100 mg の剤形を有し、ESA 未使用の患者には 50 mg を開始用量とし、ESA からの切り替え例においては 70 mg, 100 mg を開始用量としている。ほかの HIF-PH 阻害薬 4 剤が連日投与であるのに対して週 3 回投与であることが本剤の大きな特徴である。また、リン結合性ポリマーであるセベラマー塩酸塩やピキサロマー、多価陽イオンを含有する経口薬剤 (カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムなどを含む製剤)、3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬、プロベネシド、ゲムフィプロジル (国内未承認) との併用は、ロキサデュスタットの薬効の低下や併用薬の血中濃度の上昇が懸念されているため、注意が求められている。

* The characteristic of 5 HIF-PH inhibitors which used in Japan.

key words : 腎性貧血, HIF-PH 阻害薬, 慢性腎臓病

** 兵庫医科大学 循環器・腎透析内科学 KURAGANO Takahiro

2. 有効性と安全性に関する検証

1) 国内第3相試験におけるロキサデュスタットの有効性とその特徴

ロキサデュスタットはわが国で最も早く承認された HIF-PH 阻害薬であり、その有効性と安全性に関連した報告も多い。緩やかに貧血を改善させる HIF-PH 阻害薬が多いなか、ロキサデュスタットが従来の ESA よりも速やかに貧血を改善させることは大きな特徴である。貧血治療中である保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者 334 名を対象に、ESA からの切り替えでダルベポエチンアルファ (DA) と比較した国内第3相試験では、ロキサデュスタットの貧血改善効果の非劣性が示されている。また本試験では、炎症を伴う患者群において DA の使用量は増加していたが、ロキサデュスタットは増量を伴わずに目標ヘモグロビン (Hb) 値の維持が可能であったことも示されている³⁾。303 名の血液透析 (HD) 患者を対象とした国内第3相試験でも同様の結果が報告されている⁴⁾。さらに、HD 患者を対象とした第3相試験の post-hoc 解析では、ロキサデュスタット投与量は ESA 反応性、高感度 C 反応性蛋白 (CRP)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)、鉄関連因子に強い影響を受けていないことが示されており、従来の ESA では貧血管理が不十分な患者においても適正に貧血管理が行われる可能性が期待されている⁵⁾。

2) グローバルで実施された第3相試験の pooled 解析による安全性の評価

保存期 CKD 患者を対象とした ALPS 試験、ANDES 試験、OLYMPUS 試験を用いた pooled 解析では、プラセボ群と比較して、ロキサデュスタットの使用は MACE (総死亡、心筋梗塞、脳梗塞)、MACE+ (MACE に不安定狭心症、入院を必要とする心不全を追加)、総死亡のリスクに有意な差がないことが報告されている⁶⁾。また、保存期 CKD 患者を対象とした DOLOMITES 試験と透析導入期 (導入4カ月以内) を対象とした HIMALAYAS 試験、ROCKIES 試験、SIERRAS 試験を用いた pooled 解析では、ESA 投与群とロキサデュスタット群には MACE、MACE+、総死亡のリスク

には有意な差がないことが示されている⁷⁾。一方で、透析導入期患者を対象とした HIMALAYAS 試験と HD 患者を対象とした ROCKIES 試験、SIERRAS 試験、PYRENEES 試験を用いた pooled 解析では、ESA 使用群と比較し、ロキサデュスタット群の MACE や総死亡における非劣性を示すことはできていない⁸⁾。

II バダデュスタット

1. 投与方法と併用注意薬

バダデュスタットは 150 mg と 300 mg の剤形を有している。すべての CKD 患者、また ESA からの切り替え症例においても開始用量は 300 mg に統一されており、用量調節が簡便であることが特徴である。多価陽イオンを含有する経口薬剤 (カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムなどを含む製剤)、プロベネシド、breast cancer resistant protein (BCRP) の基質となる薬剤 (ロスバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、サラゾスルファピリジン)、organic anion transporter 3 (OAT3) の基質となる薬剤 (フロセミド、メトトレキサートなど) などの併用が、バダデュスタットの血中濃度の低下・上昇、もしくは併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性が指摘され、注意が求められている。

2. 有効性と安全性に関する検証

1) 国内第3相試験におけるバダデュスタットの有効性とその特徴

保存期 CKD 患者 (ESA 未使用患者、ESA 使用中患者) を対象とした国内第3相試験⁹⁾では DA 投与群と比較するとバダデュスタット投与群では Hb 値は緩やかに上昇し、目標 Hb 値の維持が可能であったことが示されている。またバダデュスタット投与群では、投与期間中に DA よりも血清フェリチン値、ヘプシジン値、トランスフェリン飽和度 (TSAT) は低値で、総鉄結合能 (TIBC) は高値で推移した。さらに、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH) が高値で、赤血球分布幅 (RDW) は低値で推移した。本結果は、バダデュスタットの投与は鉄関連因子や造血環境に従来の ESA とは異なる影響を与えている

可能性を示している。また、HD 患者を対象に 52 週間にわたりバダデュスタットと DA の有効性と安全性を比較した検討¹⁰⁾では、両群において目標 Hb 値の維持率に差がないことに加え、両群間における有害事象の発現率にも有意な差はなく（バダデュスタット群 25.3% vs. DA 群 27.3%）、重篤な有害事象も報告されなかった。

2) グローバルで実施された第 3 相試験による安全性の評価

保存期 CKD 患者を対象に 52 週間にわたる安全性と有効性を pooled 解析で評価した PRO₂TECT 試験¹¹⁾では、バダデュスタット投与群 (n=1,739) は DA 投与群 (n=1,732) と比較しても貧血改善効果において非劣性が証明されたものの、MACE (総死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳梗塞) や Expanded MACE (MACE に心不全による入院、またはブラッドアクセス不全を含めた血栓塞栓症を追加) においてバダデュスタットの非劣性を証明することはできなかった。一方で、透析患者 3,923 名を対象とした INNO₂VATE 試験¹²⁾では、DA 投与群と比較してもバダデュスタット投与群において貧血改善効果や MACE のリスクの非劣性が示されている。

III ダプロデュスタット

1. 投与方法と併用注意薬

ダプロデュスタットは 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg の剤形を有しており、保存期 CKD 患者への初回投与量は ESA 未使用症例では 2 mg もしくは 4 mg, ESA からの切り替え症例では 4 mg とし、透析患者への初回投与量は 4 mg としている。剤形が豊富であり、きめ細かい調整が可能であることがダプロデュスタットの特徴である。また、ダプロデュスタットは cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) 阻害薬 (クロピドグレル, トリメトプリムなど) や リファンピシンなどの併用注意薬があるが、ほかの HIF-PH 阻害薬より少ないことも特徴といえる。

2. 有効性と安全性に関する検証

1) 国内第 3 相試験におけるダプロデュスタットの有効性と安全性

ダプロデュスタットは、エポエチンベータペゴ

ルを対照薬とした国内第 3 相試験において、保存期 CKD 患者では ESA 初回投与群と ESA からの切り替え群双方ともに貧血改善効果における非劣性が示されている¹³⁾。HD 患者を対象とした検討でも DA を対照とし、同様の結果が示されている¹⁴⁾。観察期間が短い、症例数が少ないなどの問題があるものの、保存期 CKD 患者や HD 患者、腹膜透析患者を対象とした国内第 3 相試験の pooled 解析でも¹⁵⁾、ダプロデュスタット使用群と従来の ESA 使用群の間で、血栓塞栓症、網膜症、心血管系合併症、悪性腫瘍の発現率に有意な差がなかったことが示されている。

2) グローバルで実施された第 3 相試験による安全性の評価

3,872 名の保存期 CKD 患者を対象に、ダプロデュスタットと DA を用いて 52 週間貧血治療を行い、MACE (総死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳梗塞) のリスクを比較した ASCEND-ND 試験¹⁶⁾では、両群間において MACE のリスクや CKD 進行のリスクに有意な差がなかったことが示されている。さらに、同様の手法で 2,964 名の HD 患者を対象に、ダプロデュスタットと DA を用いた 2 群間で MACE の発生リスクを比較した ASCEND-D 試験¹⁷⁾では、両群間において MACE や総死亡のリスクに有意な差がないことが示されている。

IV モリデュスタットナトリウム

1. 投与方法と併用注意薬

モリデュスタットナトリウムは 5 mg, 12.5 mg, 25 mg, 75 mg の剤形が存在する。保存期 CKD 患者に対しては 1 回 25 mg を、ESA からの切り替え症例には 25 mg または 50 mg を、透析患者では 75 mg を開始用量としている。Human immunodeficiency virus (HIV) プロテアーゼ阻害薬 (アタザナビル, リトナビル, ロピナビル・リトナビルなど) やチロシンキナーゼ阻害薬 (ソラフェニブ, エルロチニブ, ニロチニブなど) との併用でモリデュスタットナトリウムの効果が増強、多価陽イオン (カルシウム, 鉄, マグネシウム, アルミニウムなど) を含有する経口製剤との併用でモリ

デュスタットナトリウムの効果が低減する可能性があるため、注意が必要である。

2. 有効性と安全性に関する検証

162名の保存期CKD患者を対象とし、DAを対照とした国内第3相試験では、モリデュスタットナトリウムを用いた患者群で貧血改善効果において非劣性が示されている。また、本試験中の有害事象発生率も両群間で有意な差がないこと（モリデュスタットナトリウム群 9.39% vs. DA群 93.7%）が示されている¹⁸⁾。229名のHD患者を対象としたESAからの切り替え試験においても、モリデュスタットナトリウムの貧血改善効果は、DAと比較しても非劣性が報告されている¹⁹⁾。

V エナロデュスタット

1. 投与方法と併用注意薬

エナロデュスタットは2mgと4mgの剤形が存在する。初回投与量は保存期CKD患者では2mg、HD患者では4mgに設定されている。リン吸着薬（セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、炭酸ランタン）、多価陽イオン（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウムなど）を含有する経口製剤などと併用すると、エナロデュスタットの効果が低減する可能性があるため、注意が必要である。

2. 有効性と安全性に関する検証

保存期CKD患者²⁰⁾やHD患者²¹⁾を対象とし、ESA切り替え群、ESA未使用患者群において、エナロデュスタット群とDA群との比較を行った国内第3相試験では、エナロデュスタットの貧血改善効果はDAと同等であることが示されている。これらの国内で実施された2つの第3相試験のpooled解析において、52週間にわたり安全性の検証がなされている。本検討では132名の保存期CKD患者と136名のHD患者が対象となっているが、最も頻度が高い有害事象は上気道感染症であり（保存期CKD患者25.8%、HD患者49.8%）、これらの有害事象は観察期間中に増加することはなかったことが示されている²²⁾。また、保存期CKD患者とHD患者それぞれの解析^{20,21)}でも、ESA使用群とエナロデュスタット群との間に高血圧、血栓塞栓症の頻度に有意な差がないこと

が示されているが、本pooled解析においても両群間で高血圧、血栓塞栓症の頻度に有意な差がないことが示されている。

◆ おわりに

現在、日本国内で発売されている5種類のHIF-PH阻害薬は、その投与間隔や相互作用を有する薬剤が異なるため注意が必要である。また剤形が少ないものや多数有するものも存在し、使用感は少し異なる。その臨床効果についても短期間に貧血改善効果が期待できる薬剤もあれば、貧血改善効果が緩やかなものも存在する。しかしながら、これらのHIF-PH阻害薬間での有効性や安全性を直接比較した検討がなされていない現状では、これらの特徴を述べるのは困難である。一方で近年、HIF-PH阻害薬使用の際に懸念されている血栓塞栓症のリスクに関しては、開発治験のpooled解析を用いた検証結果の報告が続いている。しかしながら、安全性を評価したpooled解析に用いられた結果の多くが海外で実施されており、臨床的な背景が異なる点、対照とされているESAの種類が異なる点、HIF-PH阻害薬の投与量もわが国とは異なる点などを考慮してこれらの結果を参考にする必要がある。今後はわが国においてもHIF-PH阻害薬の使用頻度が増加し、各種HIF-PH阻害薬の特徴がより明確になることを期待している。

文 献

- 1) Locatelli F, Fishbane S, Block GA, et al : Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 45 : 187-199, 2017
- 2) 日本腎臓学会: 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* 62 : 711-716, 2020
- 3) Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al : Phase 3 study of roxadustat to treat anemia in non-dialysis-dependant CKD. *Kidney Int Rep* 6 : 1810-1828, 2021
- 4) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al : Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 31 : 1628-1639, 2020

- 5) Akizawa T, Yamaguchi Y, Majikawa Y, et al : Factors affecting the doses of roxadustat vs darbepoetin alfa for anemia treatment in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* **25** : 575-585, 2021
- 6) Provenzano R, Szczech L, Leong R, et al : Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD : pooled results of three randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* **16** : 1190-1200, 2021
- 7) European Medicines Agency : Evrenzo : EPAR-product information https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf (2022 年 7 月 15 日アクセス)
- 8) Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al : Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease : pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther* **38** : 5345-5360, 2021
- 9) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al : Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* **32** : 1779-1790, 2021
- 10) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al : Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis : a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1731-1741, 2021
- 11) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al ; PRO₂TECT Study Group : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* **384** : 1589-1600, 2021
- 12) Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al : Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **384** : 1601-1612, 2021
- 13) Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al : Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **384** : 1601-1612, 2021
- 14) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al : Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepoetin alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia : a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15** : 1155-1165, 2020
- 15) Nangaku M, Akizawa T, Nagakubo T, et al : Safety of daprodustat in patients with anemia of chronic kidney disease : a pooled analysis of phase 3 studies in Japan. *Ther Apher Dial*, 2022 doi : 10.1111/1744-9987.13839 [Online ahead of print]
- 16) Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al ; ASCEND-ND Study Group : Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2313-2324, 2021
- 17) Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al ; ASCEND-D Study Group : Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2325-2335, 2021
- 18) Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al : Efficacy and safety of molidustat for anemia in ESA-naïve nondialysis patients : a randomized, phase 3 trial. *Am J Nephrol* **52** : 871-883, 2021
- 19) Akizawa T, Yamada T, Nobori K, et al : Molidustat for Japanese patients with renal anemia receiving dialysis. *Kidney Int Rep* **6** : 2604-2616, 2021
- 20) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat in anemic patients with CKD not requiring dialysis : the SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep* **6** : 1840-1849, 2021
- 21) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat (JTZ-951) in Japanese hemodialysis patients for treatment of anemia in chronic kidney disease : SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel)* **7** : 494-502, 2021
- 22) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis : SYMPHONY ND-Long and HD-Long studies. *Ther Apher Dial* **26** : 345-356, 2022

* * *

【各 論】

HIF-PH 阻害薬使用時の注意点 HIF-PH 阻害薬開始時と使用後のスクリーニング*

深谷大地** 岡田浩一**

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) の代表的合併症である腎性貧血は、腎におけるエリスロポエチン (EPO) の産生・分泌障害によって、ヘモグロビン (Hb) 低下時に見合った EPO 産生ができないことが主因で引き起こされる。これまでの腎性貧血の治療は赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agent : ESA) の投与と適切な鉄補充療法が中心であったが、EPO 産生を制御する低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor : HIF) の機能解明¹⁾を契機に、HIF の調整機構である HIF-プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain : PHD) に対する阻害薬 (HIF-PH 阻害薬) が腎性貧血治療薬として開発された。HIF-PH 阻害薬はわが国において、2019 年より新たな経口腎性貧血治療薬として臨床導入・販売が開始されており、2022 年 5 月時点では 5 種の HIF-PH 阻害薬が承認を受けて使用されている。これらの HIF-PH 阻害薬の使用においては、HIF の反応経路やこれまでの臨床試験の結果から注意すべき病態が挙げられており、わが国においては『日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』²⁾が公開されている。

本稿では、これらの臨床試験や recommendation を参考に、HIF-PH 阻害薬使用における注意

点を述べたい。

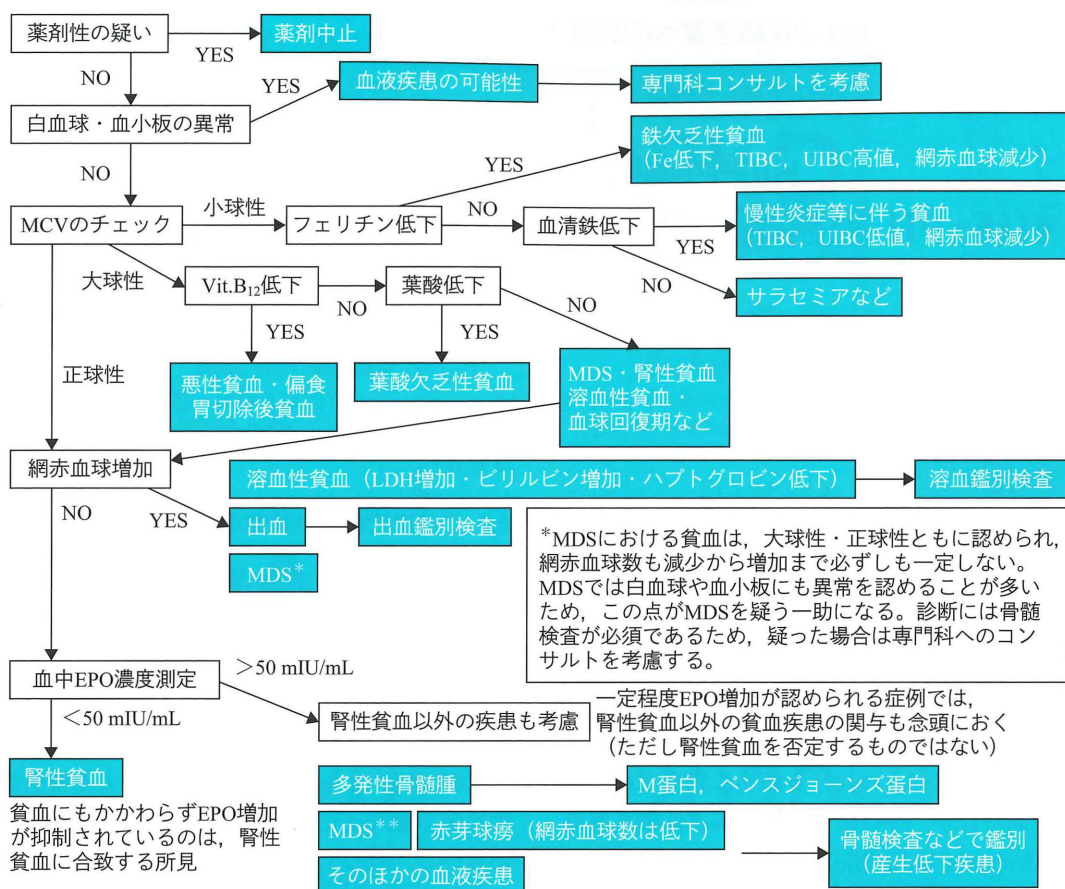
1 これまでの腎性貧血治療

これまでの腎性貧血治療において、ESA がもたらした功績としては、頻回輸血からの離脱や自覚症状の改善³⁾、2 型糖尿病性腎症患者の CKD 進行改善⁴⁾など多数挙げられる。一方で、Normal Hematocrit Cardiac 試験⁵⁾、CREATE 試験⁶⁾、CHOIR 試験⁷⁾といった複数の海外の大規模無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) において、Hb>13 g/dL 目標として補正された群では、生命予後や腎機能予後の改善にはつながらず、むしろ心血管病 (cardiovascular disease : CVD) の発症を増加させるといった結果がみられた。特に、ESA 低反応性の患者に対する高用量の ESA 使用は高リスクであると考えられ、腎性貧血治療の課題となっている。また、わが国で行われた、保存期 CKD 患者を対象とした BRIGHTEN 研究⁸⁾では、ダルベポエチンアルファ (DA) に対する抵抗性を示す患者割合が 13.3% と報告されており、逆に「良好な反応性を示す因子」として鉄補充、低 C-reactive protein (CRP)、低 N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)、低尿蛋白であることが挙げられている。そのため、各患者において、その疾患背景や合併症の評価を確認することは重要 (図 1)⁹⁾であり、実際に、日

* Screening for effectiveness and adverse-events before and after initiation of HIF-PH inhibitors

key words : HIF-PH 阻害薬、鉄利用障害、ESA 抵抗性、腎性貧血

** 埼玉医科大学病院 腎臓内科 FUKAYA Daichi, OKADA Hirokazu



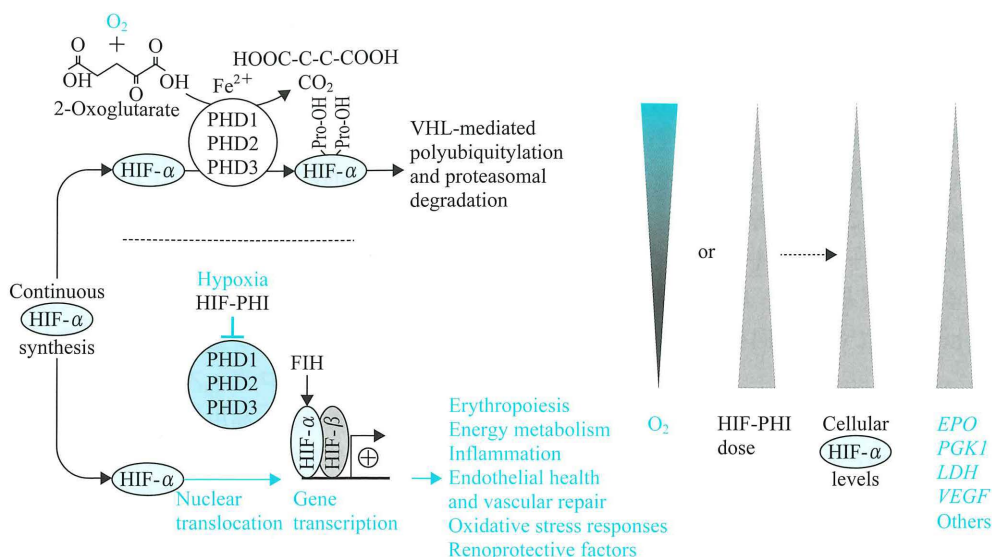


図2 HIFの反応経路

(Haase ら¹¹⁾, 2021)

亢進させる。また、肝臓で合成される鉄代謝の抑制因子であるヘプシジンの血中濃度も低下させ、鉄利用障害を改善させている。

これ以外にも、低酸素応答としてHIFはさまざまな遺伝子の発現にかかわり、その1つとして血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が挙げられる。VEGFは血管内皮細胞の分裂・遊走・分化を刺激することで血管新生にかかわる因子であり、創傷治癒や虚血に対しての生体反応として発現することもあるが、腫瘍の血管新生をもたらす転移に関与するなど、悪性腫瘍を進行させることもある。実際に、抗VEGF作用をもつ薬剤は、抗悪性腫瘍薬として臨床応用されており、HIF-PH阻害薬使用において無視できない経路となっている。

III HIF-PH阻害薬による有害事象リスクと注意点

このように、HIF活性化による生体内の反応はさまざまである。これまで臨床試験を通じて蓄積された報告と、基礎研究から理論上想定される、HIF-PH阻害薬使用における特異的な合併症に関して、使用後は注意深い観察が必要であるとされる。

1. 悪性腫瘍

HIFの活性化はVEGFや腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α) などの腫瘍関連因子の転写を亢進させるため、悪性腫瘍の増殖に影響すると考えられている。固形腫瘍の内部では、腫瘍の増殖と血管新生の不均衡によって低酸素状態をきたしていることが想定され、そういった腫瘍内部ではHIF- α の蓄積がみられる。特に淡明細胞型腎癌においては、von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子の変異していることから、VHL遺伝子が誘導するHIF- α の分解が阻害され、内部の低酸素状態とは無関係に蓄積している¹³⁾。そのため、HIF-PH阻害薬使用によるHIF- α の蓄積は、悪性腫瘍の増悪因子として懸念されている。一方で、ダブロデスタットをマウス、ラットに投与した研究において、2年間の投与でも高用量使用群で悪性腫瘍の発生は増加しなかったといった報告¹⁴⁾や、Lewis肺癌株化細胞に対してロキサデスタット投与が腫瘍増大抑制効果を示したといった報告¹⁵⁾もみられる。また、これまでの臨床試験において、プラセボ群やESA使用群と比較して、悪性腫瘍の増悪をきたしたといった報告は得られていない。実際に、各HIF-PH阻害薬の添付文書では、悪性腫瘍を禁忌とする記載はない。ただし、

ほとんどの臨床試験は観察期間が1年以内と短く、担癌患者は投与群からは外されていることから、長期間のHIFの活性化状態がCKD患者に与える影響はまだ不確かである。そもそも、透析患者では尿毒性物質の蓄積により腫瘍発生率が健常者よりも増大している。そのため、投与開始前の悪性腫瘍スクリーニングや、投与開始後の適切な画像検査が重要と考えられ、日本腎臓学会のrecommendationでは年1回程度の検索が推奨されている²⁾。

2. 網膜症

VEGFをはじめとした血管新生因子は、加齢黄斑変性症、糖尿病網膜症の新生血管形成に関与しており、抗VEGF薬はこれらの網膜症の治療薬としての効果が期待されている。そのため、HIF-PH阻害薬の副作用として網膜症の悪化が懸念されている。ただし、これまでの臨床試験においては、網膜症を認める患者を除外していない試験も含めて、明らかに網膜症を増悪させたという結果は得られていない。複数の臨床試験において、血中のVEGF濃度の上昇が確認されていないこと、悪性腫瘍の発生率上昇がないことなどに関連して、少なくとも短期的にはVEGF発現の影響が大きい可能性も考慮できる。ただし、わが国の透析患者の原疾患としては糖尿病性腎症が最も多く、網膜症は糖尿病罹患歴10年を超えた頃に出現するとされていることから、多くの透析患者が高リスク群であると考えてよい。網膜症は1度発症すると視力低下をきたし、患者QOLを低下させる。また、CKD患者は一般に加齢黄斑変性症の好発年齢でもある。そのため、HIF-PH阻害薬投与後においては、より綿密な眼科的な評価が必要であると考えられる。

3. 心血管病変・血栓塞栓症

VHL遺伝子変異の1つであるChuvash多血症ではHIF- α の活性化が引き起こされ、EPOの過剰産生を起こしている¹⁶⁾。本疾患においては低酸素曝露によって有意な肺動脈攣縮がみられることが確認されており、同一のシグナルではないものの、HIF-PH阻害薬投与によるHIFの活性化も近い状態であるとして肺高血圧症の発症が危惧

されている。これまでの臨床試験においてもいくつか報告があり、保存期CKD患者を対象としたPROTECT試験では、バダデュスタット投与群における主要心血管イベント(Major Adverse Cardiovascular Events: MACE)の非劣性は証明できなかった¹⁷⁾。また、透析期CKD患者を対象としたロキサデュスタットに関する第Ⅲ相試験のブール解析では、ESAからの切り替え例において心血管系合併症および全死亡の非劣性が確認されなかった¹⁸⁾。ダプロデュスタットをマウスに投与した基礎研究では、高用量使用群において心筋症や心房血栓がみられたとの報告¹⁴⁾もみられる。

実際にすべてのHIF-PH阻害薬使用に際して心血管病変と血栓症への注意喚起がなされており、使用前のリスク評価・スクリーニングが推奨されている。特にHD患者においては血栓症としてシャント閉塞がみられることがあり、透析の安定した継続のうえではリスクとなるため、使用の際には定期的な心電図、超音波検査以外にシャント評価などの追加評価が行われることも望ましい。

4. 高カリウム血症

原因は不明であるが、これまでの臨床試験において保存期・透析期CKD患者いずれにおいても高カリウム血症の傾向があることが示唆されている。また、中国における第Ⅲ相試験では、ロキサデュスタット投与群の12%で代謝性アシドーシスが認められた¹⁹⁾。特に保存期CKD患者は専門医以外の内科外来管理となっていることもあり、透析期CKD患者に比して採血頻度も低いことから、カリウムの急激な上昇には注意が必要と思われる。

5. 腎嚢胞の増大

常染色体顕性多発性嚢胞腎(ADPKD)の腎組織においては、多発した嚢胞によって物理的な組織圧排が生じ、局所的な低酸素がもたらされることで、HIFの活性化がみられる。臨床試験において、ADPKD患者へのHIF-PH阻害薬投与による有意な嚢胞増大効果はまだ報告されていないが、もともとの多嚢胞化萎縮腎関連腎癌の発生リスクも含めて、前述の悪性腫瘍スクリーニングとともに1年ごとの画像評価が望ましい。

表 わが国で承認されている5剤のHIF-PH阻害薬の投与方法

薬剤	保存期CKD患者 開始用量	透析患者 開始用量	維持量	半減期 (時間)	薬物代 謝酵素	投与方法	併用注意
ロキサデュ スタット	ESA未治療: 50 mg ESAから切り替え: 70 mg または 100 mg	ESA未治療: 50 mg ESAから切り 替え: 70 mg ま たは 100 mg	20~400 mg (3.5 mg/kg)	12~15	CYP2C8 UGT1A9	週3回 (週1回ま で減量可)	P結合性ポリマー Ca, Fe, Mg, Al 含 有薬剤 スタチン系薬剤 スタチン系薬剤
ダプロデュ スタット	ESA未治療または Hb値9.0 g/dL以上: 2 mg それ以外: 4 mg	4 mg から開始	1~24 mg	1~7	CYP2C8 CYP344	1日1回	クロピドグレル トリメトプリム リファンピシン など
バダデュス タット	300 mg	300 mg	150~600 mg	4.7~9.1	UGTs	1日1回	P結合性ポリマー Ca, Fe, Mg, Al 含 有薬剤 スタチン系薬剤 フロセミド, MTX
エナロデュ スタット	2 mg から開始 (食前または就寝前)	PD: 2 mg から 開始 HD: 4 mg から 開始	1~8 mg	~11	未報告	1日1回 (食事前 or 就寝前)	P結合性ポリマー 炭酸ランタン Ca, Fe, Mg, Al 含 有薬剤
モリデュス タット	ESA未治療: 25 mg ESAから切り替え: 25 mg または 50 mg	75 mg から開始	5~200 mg	4~10	UGTs	1日1回	Ca, Fe, Mg, Al 含 有薬剤 HIVプロテアーゼ 阻害薬 チロシンキナーゼ 阻害薬

CYP: cytochrome P450, UGTs: uridine diphosphate glucuronosyltransferases, MTX: メトトレキサート, HIV: human immunodeficiency virus

(各添付文書を参考に作成)

6. 他剤との相互作用

現在、わが国で使用可能な5種類のHIF-PH阻害薬では、各薬剤の添付文書上に注意すべき併用薬剤が挙げられている(表)。例えば、プロトンポンプ阻害薬・鉄製剤・炭酸ランタンのような金属含有製剤は、HIF-PH阻害薬の消化管からの吸収を阻害するため、ほとんどのHIF-PH阻害薬で内服するタイミングの調整が必要とされている。CKD患者は併存疾患が多く、これらの薬剤がすでに投薬されていることが多いため、注意が必要と思われる。さらに、ESAとの同時併用は想定されておらず、切り替えの際にはHbの変化に注意が必要である。また、他院からの処方や入院中の管理の際、内服薬であることから、腎臓内科専門医以外が確認・管理することもあるため、新規薬

剤であるHIF-PH阻害薬の存在を周知することは医療連携のうえで重要であると思われる。

IV 鉄利用と有害事象リスク

HIF-PH阻害薬は投与後早期から鉄利用障害を改善させることから、機能的な鉄欠乏への関与も大きいものと推定される。これを示唆する代表的な試験として、HD患者と腹膜透析(PD)患者を対象として、HD患者の鉄剤補充なし群、経口補充群、静注補充群と、PD患者の鉄剤経口補充群の合計4群に分けて、ロキサデュスタットを12週間投与した際の貧血改善効果を評価する、というRCT(n=60)²⁰⁾が行われた。この結果では、非鉄剤補充群は補充群と比較して、10週以降で腎性貧血の治療効果が著明に減弱した。これは、HIF-

PH 阻害薬による貯蔵鉄利用の亢進により、時間経過とともに鉄欠乏状態を引き起こして貧血改善効果が減弱した結果と考えられる。

こういった鉄利用改善に関しては、各 HIF-PH 阻害薬の第Ⅲ相試験でも示されており、ESA 前投与のない群、DA からの切り替え群ともに、いずれの薬剤においても、早期からヘプシジンの抑制と、血清フェリチンの低下、トランスフェリン飽和度 (TSAT) の低下がみられた^{11,21)}。

そのため、HIF-PH 阻害薬投与前のみならず、投与中においても鉄欠乏の是正が推奨されており、血清フェリチン値 >100 ng/mL、TSAT >20% が目標値とされている。鉄利用障害の改善に伴う貯蔵鉄の利用亢進による鉄欠乏は、血栓塞栓イベントに関連する危険性が指摘されており、定期的な鉄代謝マーカーの評価と、適切な鉄補充が重要と考えられる。

◆ おわりに

腎性貧血に対する治療薬としての HIF-PH 阻害薬の有効性は多くの臨床試験を経て確立されつつあり、ESA 抵抗性を示す病態などへの有効性が期待される。ただし、本稿で示したように HIF-PH 阻害薬使用における懸念点が複数挙げられている。一方、常時低酸素状態にあるような場合、例えば高地居住者が低地居住者に比較して癌の発生率が高いかという点、正確な結論は出ていない。また、標高 1,800 m を超えた居住区の HD 患者は、標高 76 m 未満に住んでいる透析患者に比較して相対死亡率が 15% 低い²²⁾ という結果が得られているなど、低酸素応答そのものは必ずしも不利益には働かない印象である。そのため、これまでの腎性貧血治療同様に、使用する際の背景疾患のスクリーニングや、使用後の評価を行いつつ、長期使用を重ねることが重要と思われる。

また、包括的慢性腎臓病データベース (J-CKD-DB) によると、これまでの腎性貧血治療の目標 Hb 達成率は CKD ステージ G4 で 54.6%、CKD ステージ G5 で 44.8% と、海外に比して低かった²³⁾。新規内服薬である HIF-PH 阻害薬への期待も踏まえ、非専門医による処方が増えること

も想定すると、腎性貧血管理だけでなく、本稿で述べた副作用発現に関しても情報の共有は重要と思われる。国内外での臨床試験において、さまざまな患者への長期使用の結果と、多くの知見の蓄積が待たれる。

文 献

- 1) Semenza GL, Wang GL : A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* **12** : 5447-5454, 1992
- 2) 日本腎臓学会 : 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation, 2020 年 9 月 29 日版. *日腎会誌* **62** : 711-716, 2020
- 3) Canadian Erythropoietin Study Group : Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* **300** : 573-578, 1990
- 4) Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al ; RENAAL Study Investigators : Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy : the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* **1** : 761-767, 2006
- 5) Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al : The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* **339** : 584-590, 1998
- 6) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al ; CREATE Investigators : Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* **355** : 2071-2084, 2006
- 7) Singh AK, Szczec L, Tang KL, et al ; CHOIR Investigators : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* **355** : 2085-2098, 2006
- 8) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al : Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol* **25** : 110-119, 2021
- 9) 日本透析医学会 : 2015 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* **49** : 89-158, 2016
- 10) McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, et al ; Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **2** : 279-335, 2012
- 11) Haase VH : Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **11** : 8-25, 2021
- 12) Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al : Inhi-

bition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. J Am Soc Nephrol **21** : 2151-2156, 2010

- 13) Kaelin WG Jr : The VHL tumor suppressor gene : insights into oxygen sensing and cancer. Trans Am Clin Climatol Assoc **128** : 298-307, 2017
- 14) Adams DF, Watkins MS, Durette L, et al : Carcinogenicity assessment of daprodustat (GSK1278863), a hypoxia-inducible factor (HIF)-prolyl hydroxylase inhibitor. Toxicol Pathol **48** : 362-378, 2020
- 15) Nishide S, Matsunaga S, Shiota M, et al : Controlling the phenotype of tumor-infiltrating macrophages via the PHD-HIF axis inhibits tumor growth in a mouse model. iScience **19** : 940-954, 2019
- 16) Ang SO, Chen H, Gordeuk VR, et al : Endemic polycythemia in Russia : mutation in the VHL gene. Blood Cells Mol Dis **28** : 57-62, 2002
- 17) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al : PROTECT Study Group : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. N Engl J Med **384** : 1589-1600, 2021
- 18) Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, et al : Efficacy and

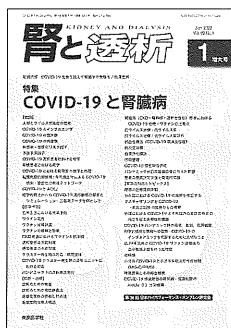
cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease : pooled analysis of four phase 3 studies. Adv Ther **38** : 5345-5360, 2021

- 19) Chen N, Hao C, Peng X, et al : Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. N Engl J Med **381** : 1001-1010, 2019
- 20) Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al : Roxadustat (FG-4592) : correction of anemia in incident dialysis patients. J Am Soc Nephrol **27** : 1225-1233, 2016
- 21) Sanghani NS, Haase VH : Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia : current clinical experience. Adv Chronic Kidney Dis **26** : 253-266, 2019
- 22) Winkelmayer WC, Liu J, Brookhart MA : Altitude and all-cause mortality in incident dialysis patients. JAMA **301** : 508-512, 2009
- 23) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al : Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan : a nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). PLoS One **15** : e0236132, 2020

雑誌『腎と透析』92巻1号(2022年1月増大号)

好評発売中

特集 COVID-19 と腎臓病



定価 4,400 円
(4,000 円+税 10%)

【総論】

人類とウイルス感染症の歴史／COVID-19とインフルエンザ／COVID-19の臨床像／COVID-19の病理像／易感染・重症化リスク因子／予後予測因子／COVID-19透析患者における疫学／移植患者における疫学／COVID-19における腎障害の機序と病理／粘膜免疫防御機構：有用微生物によるCOVID-19感染・重症化の軽減ネットワーク／COVID-19とACE2／疫学の観点からのCOVID-19流行動態の解析とシミュレーション—広島県データを例として

【感染予防】

日常生活における感染予防／ワクチン開発／ワクチン接種計画／ワクチンの種類と効果／CKD患者におけるワクチンと抗体価／透析室感染予防対策／感染患者の手術対策／クラスター発生時の対応：病院全体／COVID-19クラスター発生時の透析ユニットにおける対応／パンデミック下の透析療法選択

【診断・治療】

診断のための検査／診断のための補助検査法／各種変異株の特徴と対処法／重症度別治療

法概説／腎臓病（CKD・腎移植・透析を含む）患者におけるCOVID-19治療・ワクチンの注意点／抗ウイルス治療：抗ウイルス薬／抗ウイルス治療：抗ウイルス薬以外／抗血栓療法（COVID-19関連血栓症）／抗炎症治療／血液浄化療法／呼吸管理／COVID-19慢性期合併症／パンデミックが日常腎臓診療に与えた影響／患者の意思決定支援と倫理的問題

【実際の対処とトピックス】

理想の医療提供体制／わが国におけるCOVID-19の政策を検証するマスコギザリとCOVID-19—東京2020の知見からの考察／地域におけるCOVID-19とそれ以外の重症疾患との両立を図る医療体制構築／COVID-19パンデミック時の偏見、差別、風評被害／科学的根拠と情報への信頼—COVID-19のインフォデミックを克服するために大切なこと／抗PF4抗体とCOVID-19ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症／肺移植／小児のCOVID-19と小児多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）／嗅覚異常とその再生機構／COVID-19感染防御の最前線：気道粘膜のiodide (I⁻)分泌機構

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : https://www.tokyo-igakusha.co.jp/

【各 論】

HIF-PH 阻害薬使用時の注意点 悪性腫瘍*

松永慎司** 富田修平**

はじめに

腫瘍組織では、脆弱な新生血管の形成と高い細胞増殖率をもつ腫瘍細胞により、低酸素状態が頻繁に発生している。低酸素の微小環境は腫瘍の成長と転移を促進し、がんの発生と進行に作用する。低酸素微小環境で誘導される因子として、多くの標的遺伝子や成長因子などの蛋白因子を活性化する転写因子、低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor : HIF) がある。HIF を活性化する HIF-プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase : PH) 阻害薬の使用は、HIF を介して有益な生体作用をもたらすと同時に、悪性腫瘍の疾患病態では HIF による防御機構の発動に起因する副作用の可能性も懸念される。

本稿では、HIF-PH 阻害薬使用における悪性腫瘍リスクについて概説する。

1 HIF-PH 阻害薬使用における 悪性腫瘍発症の懸念

2020 年に日本腎臓学会から発出された『HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』では、投与開始前には悪性腫瘍の精査を行うことが推奨されている¹⁾。特に、悪性腫瘍の治療中もしくは治療後で再発リスクが考えられる患者においては、HIF-PH 阻害薬の投与を慎重に決定することが推奨されている。また、本剤の投与前と投与

中、悪性腫瘍について、特に腎臓の適切な画像検査による定期的な経過観察を行うことが推奨されている。HIF-PH 阻害薬のこれまでの臨床試験および動物実験の結果から、HIF-PH 阻害薬が腎がんやその他の悪性腫瘍の発生頻度を上昇させるというエビデンスは報告されていない。しかし一方で、すでに悪性転化した細胞の増殖や浸潤能、転移能について、本薬剤による HIF の活性化が促進的に作用する可能性は否定しきれないという理由により上述の推奨事項がある。

II 腫瘍組織における HIF 活性化と 悪性腫瘍リスクの関連

固形腫瘍では、急速に増殖する腫瘍細胞に対して形成された腫瘍血管は灌流障害を示し、腫瘍内の酸素拡散に制限が生じる。事実、固形腫瘍ではしばしば高いレベルの HIF- α 蛋白質の蓄積を示すことが報告されている²⁾。また腫瘍細胞における HIF- α 蛋白質発現は、低酸素などの腫瘍微小環境の特性によるもののほかに、低酸素非依存的な機序によっても増加する。例えば、淡明細胞型腎細胞がん (ccRCC) において高頻度に観察される VHL がん抑制遺伝子の変異・不活性化や、結腸がんにおける Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路の変異、およびその他の腫瘍細胞の体細胞遺伝子変異によって、HIF- α 蛋白質の蓄積が報告されている³⁾。これらの知見を総合すると、HIF- α

* Malignancy risk in the use of HIF-PH inhibitors

key words : 腫瘍微小環境, 低酸素, VHL 病, 発がん, 腫瘍増悪

** 大阪公立大学大学院医学研究科 分子病態薬理学 MATSUNAGA Shinji, TOMITA Shuhei

の発現とその下流の低酸素ストレス応答の活性化は多くのがん広く観察されることが推察できる。これまでの多くの研究室からの報告により、HIFが制御する遺伝子応答は、細胞増殖 (MYC など)、血管新生 (VEGF, PDGF など)、アポトーシス・オートファジー (NDRG2, BNIP3 など)、代謝 (PDK1, LDHA など)、DNA 損傷応答 (GADD45A など)、microRNA (MIR210 など)、細胞外マトリックス代謝 (LOX, MMP1 など)、細胞遊走や浸潤 (CXCR4, SDF-1 など) など腫瘍形成のさまざまな局面で重要な役割を果たすことがわかってきた (図)²⁻⁵⁾。

悪性腫瘍における HIF 活性の重要性については、多くの固形がんで HIF- α 蛋白質発現亢進と臨床的予後不良に正の相関があるという事実からも推察できる⁶⁾。悪性腫瘍に関連する HIF- α サブユニットには、HIF-1 α および HIF-2 α のアイソフォームの寄与が報告されている。特に HIF-1 α は腫瘍環境で認識される主要なアイソフォームであり、これまで腫瘍増殖の重要な制御因子として研究されてきた。腫瘍における HIF-1 α (HIF-2 α よりも) の発現は下流の腫瘍関連遺伝子の活性にかわり、乳がん、前立腺がん、肺がん、骨がん、大腸がんの転移・進行との関連を示唆する報告がある⁷⁾。他報では、HIF-1 α の発現は非小細胞肺がん、頭頸部扁平上皮がん、神経芽腫などにおいて、病期が進行していないことや患者の死亡率が低いことと相関し、逆にこれらの腫瘍における HIF-2 α の発現は予後不良と相関することを示している²⁾。また、HIF-2 α は、悪性の肝細胞株で発現が認められ、がん幹細胞性の活性化に関与し、多くのがんの転移や予後不良に強く相関している⁸⁾。総合して、腫瘍の HIF-1 α と HIF-2 α の発現の違いは、HIF- α サブユニットがある特定のがんの腫瘍形成に対して異なる寄与をしている可能性を示している。

腫瘍形成における HIF-1 α と HIF-2 α の異なる役割は、がん抑制遺伝子 *VHL* が欠損した ccRCC において最も研究されてきた。ほとんどの ccRCC では、*VHL* 遺伝子の体細胞変異を示し、HIF- α サブユニットの発現の増加がみられる⁹⁾。*VHL* 欠

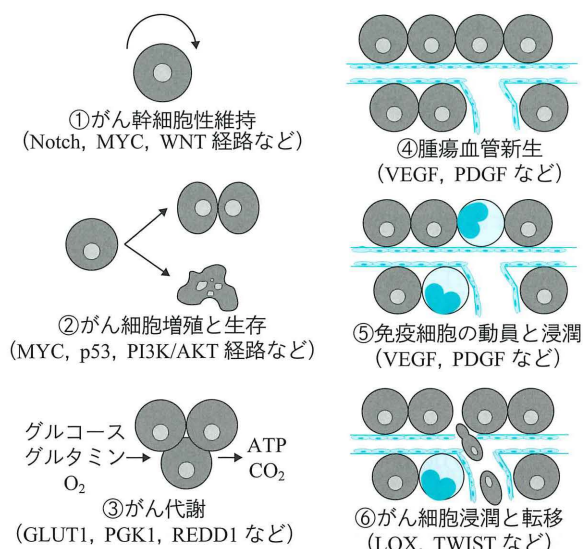


図 腫瘍組織における HIF 活性化による多面的機能

腫瘍細胞における HIF 活性化の増強は、がんの増悪に多面的に寄与していることが報告されている。① がん幹細胞性の維持、② 増殖と生存、③ 代謝、④ 血管新生、⑤ 腫瘍関連マクロファージや骨髄由来細胞などの浸潤細胞の動員、⑥ 腫瘍細胞の浸潤と転移などにかかわる多くの遺伝子の発現上昇と関連づけられている。

(Majmundar ら⁵⁾, 2010 より改変)

損 ccRCC は、HIF-1 α および HIF-2 α の両方または HIF-2 α のみを発現する腫瘍に分類される¹⁰⁾。*VHL* 欠損 ccRCC 細胞株における実験結果では、HIF-1 α でなく HIF-2 α が腫瘍増殖に必要であることを示しており³⁾、HIF-1 α ががん遺伝子産物 MYC の機能に拮抗するのに対し、HIF-2 α は MYC 活性を促進することが報告されている¹¹⁾。そのほかの多くの検証実験により、HIF-2 α がヒト ccRCC において主要な腫瘍形成の役割を果たしているのに対し、HIF-1 α は腫瘍の増悪を抑制する方向に機能しているようにみえたとされている。その結果、HIF-2 α は ccRCC がん遺伝子として機能し、HIF-1 α は腫瘍抑制因子として機能するという概念が生まれた⁵⁾。そのような背景より、最近、von Hippel-Lindau (VHL) 病に伴う ccRCC などの腫瘍に対して HIF-2 α 選択的な阻害薬が開発され、米国食品医薬品局 (FDA) に承認され、現在臨床効果を検証する試験が進行している¹²⁾。しかし、これまでの患者由来の異種移植モデルに

おける薬理学的研究では、HIF-2 α 特異的阻害がすべての ccRCC の増殖を阻害するのに十分ではないことも示されており、ほかの発がんドライバーが一部またはすべての腫瘍で重要である可能性があることを示唆している。これまでの報告を総合すると、HIF-1 α および HIF-2 α の発がんドライバーとしての可能性、すなわち HIF の活性化による細胞の悪性転化については、これに決定的に働くドライバー遺伝子変異が必要であり、この過程を HIF-PH 阻害薬が促進するエビデンスは現時点ではないと考えられる。一方、すでにがん化した細胞の増殖や転移といった腫瘍増悪の事象については、HIF 活性化の影響は上述の理由から十分予測される。したがって、HIF-PH 阻害薬使用に直結する VHL がん抑制遺伝子の体細胞変異を起こしている VHL 病では、ccRCC の発症の可能性を鑑み、本薬剤を使用するにあたり最もリスクのある腎臓においては、投薬前と投与開始後は定期的に、少なくとも年1回程度は、MRI、造影CT、超音波などの適切な画像検査を用いて評価、経過観察を行うことが推奨されている¹⁾。

III HIF-PH 阻害薬の臨床使用の現状と悪性腫瘍リスクの懸念

現在国内で臨床使用されている HIF-PH 阻害薬ダプロデスタット、ロキサデスタット、バダデスタット、モリデスタット、エナロデスタットについて、いずれの薬剤においても国内第Ⅲ相臨床試験での有効性と安全性が確認され、それぞれ慢性腎臓病 (CKD)・透析患者でのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。注目すべきは、HIF-PH 阻害薬使用は理論的には悪性腫瘍の発症が懸念されるにもかかわらず、どの第Ⅲ相試験も関連するデータモニタリング委員会により中止されていない点である^{13~15)}。現在のところ、臨床試験の安全性が認められている理由について、HIF-PH 阻害薬により活性化された HIF-1 α あるいは HIF-2 α の寄与度が、各種腫瘍の発生と増悪に対して限られている可能性がある。あるいは投与された本薬剤による HIF の活性化効果が明らかに小さい可能性もあると考えられ

る。その傍証として、それぞれの臨床試験において、HIF の標的分子であり血管形成にかかわる血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の血中数値の変化は検出されていない¹⁶⁾。また、上記5種の HIF-PH 阻害薬において、分子構造、半減期、有害事象プロファイル、そしてその標的である HIF-プロリン水酸化酵素 (PHD) アイソフォームに対する選択性も異なる¹⁷⁾。例えば、モリデスタットは主に PHD2、ダプロデスタットは PHD2 および PHD3 を阻害するが、ロキサデスタットは PHD1, 2, 3 をすべて阻害する傾向にあるようである。このような個々の薬剤の特性が悪性腫瘍リスクに与える影響についてはまだ不明である。

◆ おわりに

これまで報告された HIF-PH 阻害薬投与による動物実験や短期間の臨床研究結果では、悪性腫瘍リスクを示す証拠は得られていない。しかし、そもそも臨床試験では既知の腫瘍をもつ患者は登録されていないと考えられるので、本薬剤投与そのものが腫瘍の発生と増悪に及ぼすリスクを評価することには制限があると考えられる。したがって、HIF の活性化実験に基づく理論的ながんリスクの懸念や VHL 病などの遺伝性疾患による長期的な悪性腫瘍の発生リスクを考えると、長期使用による臨床上的フォローアップが必要と考えられ、引き続き関連するエビデンスの蓄積に期待する。

文 献

- 1) 日本腎臓学会：日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 62 : 711-716, 2020
- 2) Bertout JA, Patel SA, Simon MC : The impact of O₂ availability on human cancer. Nat Rev Cancer 8 : 967-975, 2008
- 3) Kaelin WG Jr : The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein : O₂ sensing and cancer. Nat Rev Cancer 8 : 865-873, 2008
- 4) Huang X, Ding L, Bennenwith KL, et al : Hypoxia-inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation. Mol Cell 35 : 856-867, 2009
- 5) Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC : Hypoxia-

inducible factors and the response to hypoxic stress. Mol Cell **40** : 294-309, 2010

- 6) Semenza GL : Evaluation of HIF-1 inhibitors as anti-cancer agents. Drug Discov Today **12** : 853-859, 2007
- 7) Pezzuto A, Carico E : Role of HIF-1 in cancer progression : novel insights. A review. Curr Mol Med **18** : 343-351, 2018
- 8) Semenza GL : HIF-1 : upstream and downstream of cancer metabolism. Curr Opin Genet Dev **20** : 51-56, 2010
- 9) Gnarr JR, Tory K, Weng Y, et al : Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet **7** : 85-90, 1994
- 10) Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al : HIF- α effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. Cancer Cell **14** : 435-446, 2008
- 11) Gordan JD, Bertout JA, Hu CJ, et al : HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-Myc transcriptional activity. Cancer Cell **11** : 335-347, 2007
- 12) Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al : Belzutifan

for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med **385** : 2036-2046, 2021

- 13) Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M : An evaluation of roxadustat for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. Expert Opin Pharmacother **23** : 19-28, 2022
- 14) Ishii T, Tanaka T, Nangaku M : Profile of daprodustat in the treatment of renal anemia due to chronic kidney disease. Ther Clin Risk Manag **17** : 155-163, 2021
- 15) Fujikawa R, Nagao Y, Fujioka M, et al : Treatment of anemia associated with chronic kidney disease with the HIF prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat : a review of the evidence. Ther Apher Dial **26** : 679-693, 2022
- 16) Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, et al : Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology (Carlton) **26** : 105-118, 2021
- 17) Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, et al : Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. Chem Sci **8** : 7651-7668, 2017

雑誌『腎と透析』90巻5号(2021年5月増大号)

特集 水・電解質を科学する

好評発売中



定価 4,400 円
(4,000 円 + 税 10%)

【生理学的基礎】

総論

細胞外液のホメオスタシスにおける腎臓の役割／尿細管のイオン輸送調節における CFTR の役割

各論

体液組成／体液量調節のメカニズム／尿電解質の意味と読み方／尿浸透圧の意味と読み方／酸塩基平衡の意味と読み方

【尿細管の機能と特徴】

総論

尿細管の電解質輸送におけるクロロデインの役割／腎集合管の主細胞と間細胞—発生学的位置づけ

各論

尿細管における Na⁺ の動態／尿細管における K⁺ の動態／尿細管における Ca²⁺、Mg²⁺ の動態：TRP チャネル／尿細管におけるクロライド (Cl⁻) の動態／尿細管における水の動態

【薬理学的基礎】

利尿薬の種類と意義—SGLT2 阻害薬：夜間多尿・頻尿を含めて／パソプレシンとトルバプタン／MR 拮抗薬／カリウム製剤／陽イオン交換樹脂製剤／非ポリマー無機陽イオン交換化合物／炭酸水素ナトリウム—アルカ

リ化剤として／ビタミン D とリン低下薬／ビスホスホネート／カルシウム受容体作動薬 (カルシミメティクス)／キサンチンオキシダーゼ阻害薬／尿酸排泄促進薬

【体液異常の病態と治療】

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系パソプレシン受容体の種類と役割
体液量の評価方法

浮腫の発症メカニズムと治療

細胞外液量が増加する病態と治療

うっ血性心不全と慢性腎臓病／ネフローゼ症候群における体液過剰とその治療／肝硬変、肝不全

細胞外液量が低下する病態と治療

多尿、尿崩症／脱水／高血糖—糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)、高浸透圧高血糖状態 (HHS)

【水・電解質異常の病態と治療】

ホルモン調節と腎臓／骨代謝と腎臓／低ナトリウム血症／高ナトリウム血症／低カリウム血症／高カリウム血症／低カルシウム血症／高カルシウム血症／低リン血症／高リン血症／低マグネシウム血症／高マグネシウム血症

【付録】

尿細管機能検査—糸球体濾過量測定を含めて

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : https://www.tokyo-igakusha.co.jp/

【各 論】

HIF-PH 阻害薬使用時の注意点 糖尿病網膜症，加齢黄斑変性症*

長岡泰司**

はじめに

2020 年に『日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』が発表された。そのなかに，糖尿病網膜症と加齢黄斑変性（age-related macular degeneration：AMD）に関する項目があり，「網膜出血を発現するリスクが高い患者（増殖糖尿病網膜症，黄斑浮腫，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症などを合併する患者）に対しては特に注意して投与することを推奨する」と明記されている。このため，低酸素誘導因子（hypoxia-induced factor：HIF）-プロリン水酸化酵素（prolyl hydroxylase：PH）阻害薬を投与する際にはこのような眼科疾患を有していないか事前に確認し，必要に応じて適宜眼科医にコンサルトする必要があるという主旨であると理解している。しかしながら，なぜこのような眼科疾患への配慮が必要であるのかを十分理解されていない内科医は少なくないと思われる。

そこで本稿では，眼科医の視点でこの HIF-PH 阻害薬使用に関する注意点を解説したい。

1 HIF-PH 阻害薬が影響を及ぼしうる眼疾患

1. 糖尿病網膜症

1) 疫学

糖尿病網膜症は長年にわたりわが国の成人失明

の主因であり，最近では糖尿病黄斑浮腫による視力障害が増えている。日本人の 2 型糖尿病患者を対象に平均 8.3 年前向きに観察した研究 Japan Diabetes Complications Study (JDCS) によれば，糖尿病網膜症の発症率は年間 3.98%，さらに非増殖糖尿病網膜症から増殖糖尿病網膜症への進展率は年間 2.11%であった¹⁾。糖尿病網膜症の有病率についてはさまざまなデータが出されているが，2000 年以降の研究に絞ると，何らかの眼底所見を有する糖尿病網膜症の有病率は 24.8%であり，そのうち増殖糖尿病網膜症は 3.5%，糖尿病黄斑浮腫は 5.5%であった²⁾。

2) 診断

糖尿病網膜症の分類は，わが国では広く Davis 分類が用いられており，透過性亢進（点状・斑状網膜出血や硬性白斑など）を特徴とする単純糖尿病網膜症，血管閉塞・虚血が認められる増殖前糖尿病網膜症，新生血管を生じている増殖糖尿病網膜症の 3 期に分けられる（図 1）。眼科医は増殖前の段階で蛍光眼底造影検査などにより虚血の程度を評価し，増殖期への進行を抑制することを日常臨床の目標としている。現在，この分類で眼科医は糖尿病連携手帳に病期を記載している。

一方，網膜の中心に位置する黄斑には視力を司る錐体細胞が密集しており，糖尿病細小血管障害により網膜血管透過性が亢進し浮腫が生じると黄

* Possible influences of HIF-PH inhibitors on diabetic retinopathy and age-related macular degeneration

key words：糖尿病網膜症，腎性貧血，加齢黄斑変性，VEGF 阻害薬，血管新生

** 日本大学医学部視覚科学系 眼科学分野 NAGAOKA Taiji



図1 糖尿病網膜症の病期

a: 単純糖尿病網膜症, b: 増殖前糖尿病網膜症, c: 増殖糖尿病網膜症

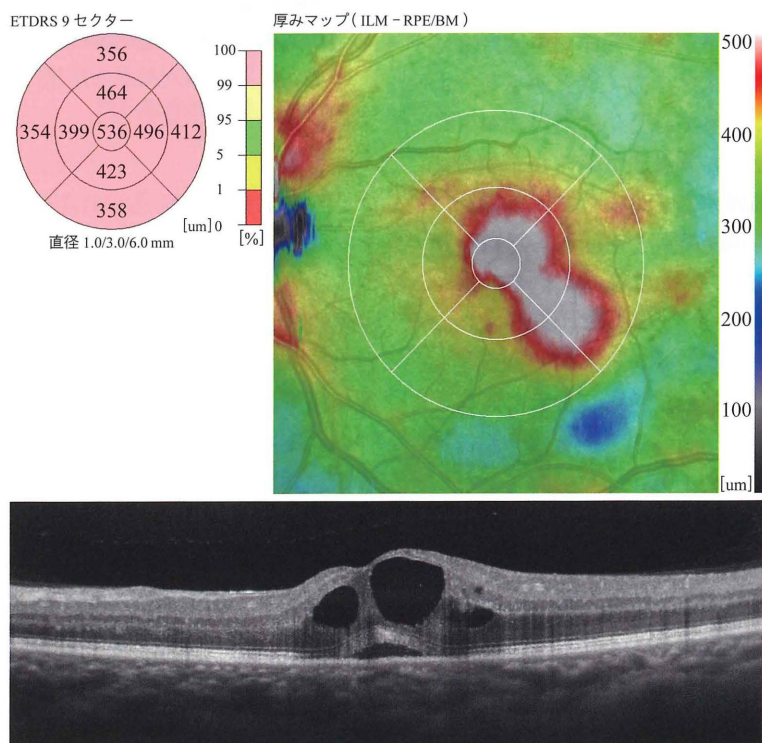


図2 糖尿病黄斑浮腫症例

OCT では中心窩網膜厚の増加が認められる。OCT マップでも黄斑部全体に網膜肥厚が認められる (赤～白色)。

斑部網膜の肥厚と層構造の乱れが生じ、視力低下に直結する(糖尿病黄斑浮腫, 図2)。前述の単純～増殖糖尿病網膜症のいかなる病期でも発症する可能性がある。糖尿病黄斑浮腫の診断は、1990年代後半から登場した光干渉断層系(optical coherence tomography: OCT)で行う。これまでの臨床研究では主に中心窩を中心とする直径1 mmの円の平均網膜厚(中心網膜厚)が300 μm 以上ある

ものを黄斑浮腫と定義している。

3) 治療

糖尿病網膜症の治療としては、蛍光眼底造影検査で確認された無灌流領域(non-perfusion area: NPA)に対する網膜光凝固術(以下、光凝固)と、黄斑部を脅かす増殖変化をきたすものや光凝固では改善しない硝子体出血などに対する硝子体手術がある。

無灌流領域は増殖前糖尿病網膜症の特徴であるが、初期には散在性に小梗塞巣が生じ、それが進行して広範な無灌流領域を形成すると、組織低酸素に反応して網膜での血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) 産生が亢進し、その後の血管透過性亢進による黄斑浮腫や増殖性変化などの病態に進展すると考えられている。このため、わが国で推奨されているように、増殖前の段階で蛍光眼底造影検査、あるいは最近では造影剤を使わない OCT 血管造影 (OCT angiography : OCTA) で広範な無灌流領域を認めた場合には、早期から光凝固を施行して網膜新生血管の出現を未然に防ぐことが重要である (図 3)。光凝固に関しては近年、短時間照射によるパターンレーザーが普及しているが、網膜症沈静化に必要な凝固斑が得られないことも懸念されており、従来からの光凝固を併用して糖尿病網膜症の重症化を予防することが必要である。

硝子体手術については、光凝固が施行できない大量の硝子体出血や、黄斑部に及ぶ増殖性変化・牽引性網膜剝離などの絶対的適応に加えて、低侵襲小切開硝子体手術の普及により適応は徐々に拡大しており、遷延する硝子体出血に対しても社会的必要性に応じて早期に硝子体手術が施行されることが多くなっている。

糖尿病黄斑浮腫に対する治療としては、1980 年代には光凝固による治療が主であったが、光凝固は網膜組織破壊を伴う侵襲性の強い治療法であり、術後の瘢痕拡大による視力低下も懸念されていた。その後、抗 VEGF 療法が光凝固よりも良好な視力改善効果を示すことが報告され、現在では糖尿病黄斑浮腫治療の第一選択となっている。わが国でも 2014 年から正式に糖尿病黄斑浮腫への抗 VEGF 療法が認可されて以来、抗 VEGF 療法の有効性・優位性については揺るぎないものになっているが、再発が非常に多く頻回投与が必要となる症例がほとんどであり、投与間隔や薬剤選択などについて、いまだ多くの議論がある。抗 VEGF 療法の薬価を考慮すると、今後は費用対効果など医療経済の側面も考慮する必要がある。

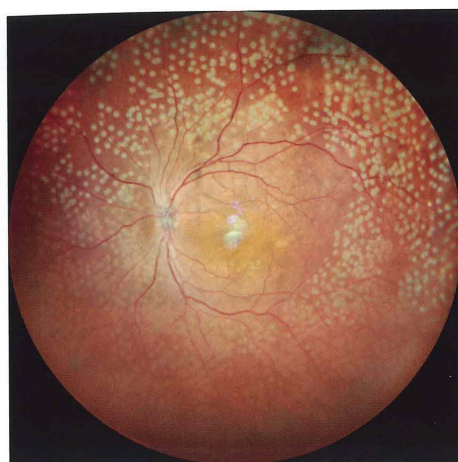


図 3 汎網膜光凝固術が施行された増殖糖尿病網膜症例

2. 加齢黄斑変性 (AMD) (図 4)

AMD は加齢変化による網膜色素上皮と Bruch 膜の変性を基盤とし、脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) が Bruch 膜から網膜色素上皮下、さらには網膜色素上皮層を通して感覚網膜下に伸展して滲出性変化や出血、それらに伴い線維増殖を起こすことにより視力障害をきたす。早期には新生血管は小さく、黄斑部に扁平な漿液性網膜剝離を生じるのみであるが、CNV が破綻すると網膜色素上皮下あるいは網膜下にも血腫を形成し、急激な視力低下をきたす。ときには大量の硝子体出血となる場合もある。

以前は欧米に多く、わが国には少ないとされていたが、食生活の欧米化に伴い近年、日本でも患者数が増加している。現在では糖尿病網膜症と同じくわが国の中途失明の主因である。2000 年代に入り AMD に対する抗 VEGF 療法が承認され、従来の治療法に比べても視力の維持・改善が可能となった。AMD に対する抗 VEGF 療法を検討した VIEW 1 and VIEW 2 試験でも、抗 VEGF 薬アフリベルセプトによる視力改善が示された³⁾。

Ⅱ 眼科疾患における VEGF の重要性和抗 VEGF 療法の現状

古くから虚血網膜より新生血管を生じさせる何らかの因子が産生されることが予想されていた

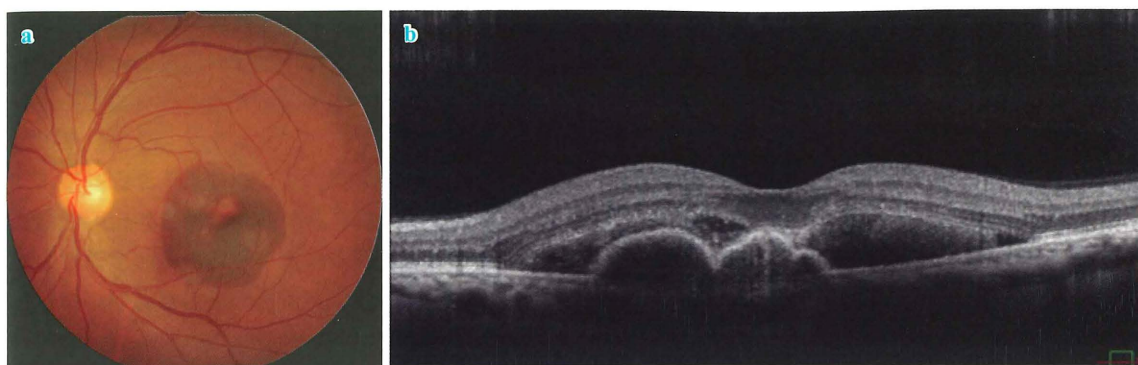


図4 加齢黄斑変性の眼底写真 (a) と OCT (b)

a : 黄斑部に滲出性病変と網膜出血を認める。

b : 網膜色素上皮の不正な隆起と漿液性網膜剝離を認める。

が、Aiello らによって糖尿病網膜症・黄斑浮腫では眼内 VEGF 濃度が高値であることが示されて以来⁴⁾、糖尿病網膜症の病態において VEGF は責任分子として脚光を浴びることとなった。新規治療標的として VEGF は類をみなないスピードで開発が進み、前述のとおり臨床試験でも良好な成績が示され、わが国ではラニズマブ、アフリベルセプトに加えてファリシマブとプロルシズマブも糖尿病黄斑浮腫と AMD への使用が承認されている。

抗 VEGF 療法が必要となった患者はほとんどが外来通院となる。薬剤は硝子体注射で眼球内に直接投与される。重篤な合併症は術後眼内炎であり、投与前後での抗菌薬点眼が推奨されている。硝子体注射は点眼麻酔下で角膜輪部より 3.5~4.0 mm の部位から眼球中心部に向けて 30 G 針で 0.5 mL 注入する。投与方法としては、導入期に複数回の連続投与が推奨され、浮腫再発時に適宜投与を考慮する要時投与 (*pro re nata* : PRN) や固定投与 + 間隔延長 (*treat and extend* : TAE) などの治療レジメンが用いられているが、全身状態や経済的事情などにより実際の投与方法を検討しているのが実情である。

抗 VEGF 療法の課題としては注射回数の多さが挙げられる。糖尿病黄斑浮腫に対する抗 VEGF 薬ラニズマブの 5 年間の経過観察研究の結果から、5 年で平均 15 回の投与が必要であった⁵⁾。ただし、4~5 年目には半数近くは注射が必要なく

なっており、粘り強く治療すれば黄斑浮腫が沈静化することが期待される。

硝子体内に注射した抗 VEGF 薬は、一部全身血流に移行して血中 VEGF 濃度を一時的に低下させることも知られており⁶⁾、VEGF 阻害による動脈血栓塞栓に関連する心血管イベントが発生する可能性も指摘されているため、抗 VEGF 療法を行う際には全身状態のチェックを怠ってはならない。

Ⅲ 糖尿病網膜症・黄斑浮腫と腎臓との関連

糖尿病細小血管合併症として腎症・神経症・網膜症が知られている。網膜症と腎症の主な特徴を表に示す。発症までの期間は網膜で 10~15 年、腎症では 20 年といわれているが、実臨床では腎機能良好な増殖糖尿病網膜症患者や、糖尿病網膜症を認めない糖尿病腎症患者も存在する。日本人 2 型糖尿病患者 2,205 名を対象として糖尿病腎症と網膜症との関連について検討した結果、微量アルブミン尿と網膜症合併症例では推算糸球体濾過量 (eGFR) の低下率がより大きいことが示されている⁷⁾。さらに、糖尿病網膜症の重症度に依存して腎機能が低下することも示されており⁸⁾、網膜症の存在は糖尿病細小血管合併症としてのリスクが高いことを示すと考えられている。

筆者らの検討では、2 型糖尿病患者では網膜症のない病期 (no diabetic retinopathy : NDR) でもすでに網膜血流は低下しているが⁹⁾、腎機能低下症例ではさらに血流量は低下しており¹⁰⁾、両者は

表 糖尿病細小血管合併症：網膜症と腎症の比較

	網膜症	腎症
発症までの期間	10～15 年	20 年
初期病変	毛細血管瘤/ 網膜出血	微量アルブミン尿
進行所見	血管閉塞	蛋白尿
重症型	血管新生	糸球体濾過量減少
治療法	薬物局所治療 レーザー光凝固 硝子体手術	薬物療法 (SGLT2 阻害薬) 血液透析 腎移植

SGLT2：sodium glucose cotransporter 2

微小血管障害としての側面を共通病態として有していることが確認されるとともに、腎症と網膜症が併存する症例ではより微小血管障害が進行していることが予想される。網膜血流低下は網膜組織低酸素に直結し、VEGF 産生を促進する因子と考えられているため、網膜症＋腎症が併存する糖尿病患者では両者の進行に留意する必要がある。実際に腎機能が低下して血液透析が導入されると糖尿病黄斑浮腫は改善する症例があり、透析導入前後の黄斑部形態と視力を評価した多施設研究の結果から、特に視力 0.4 以上の良好群で黄斑浮腫は改善し、視力も改善することが報告されている¹¹⁾。筆者らも、透析導入後も遷延する治療抵抗性糖尿病黄斑浮腫が透析条件再調整により消失して視力が改善する症例を経験しており、全身水分管理が黄斑浮腫に密接に関連する症例が一定数存在することを実感している。

IV 糖尿病網膜症における貧血の影響

糖尿病網膜症における貧血の影響についてもこれまでに多くの報告がなされているが¹²⁾、最近 Xin らは 2 型糖尿病患者 1,389 名を対象とした横断研究において、貧血のみを有する患者では貧血と糖尿病腎症のどちらも有しない患者と比べて 3.7 倍、貧血と糖尿病腎症の両方を有する患者では 10 倍以上に増殖糖尿病網膜症のリスクは上昇すると報告している。さらに、男女に分けて網膜症病期の割合を検討しても、貧血が強いと増殖糖尿病網

膜症の頻度は男女ともに上昇することが示されている¹³⁾。韓国における 2 型糖尿病患者の検討でも同様に、増殖糖尿病網膜症では貧血を有する頻度が上昇していた¹⁴⁾。

ただし、現時点では貧血を改善させることによって糖尿病網膜症を予防することを示した報告はなく、腎機能低下自体が貧血を惹起することを考えると、どの程度貧血そのものを改善させればよいかは現状では明らかではない。

V HIF-PH 阻害薬の眼科診療への影響

これまで述べてきたように、組織低酸素で誘導される VEGF は糖尿病網膜症や AMD の責任分子であり、これを標的とした抗 VEGF 薬による治療が現在広く普及している。低酸素ストレスに対する細胞応答で中心的役割を果たすのが、HIF である。具体的には、通常酸素下では HIF-1 α は PH による水酸化反応により VHL 蛋白 (pVHL) が結合してユビキチン化され、プロテアソームにより分解される。一方、低酸素下では、PH は不活性化されるため HIF-1 α が核内に移行し、HIF- β との 2 量体を形成し、VEGF やエリスロポエチン (EPO) などの低酸素関連遺伝子を誘導する。

近年、腎性貧血に適応となった HIF-PH 阻害薬が投与されると、網膜では一時的に低酸素環境と同様の反応が再現されると予想される。そうすると相対的に網膜における VEGF の発現は亢進すると予想される。治験の段階では AMD や進行した糖尿病網膜症は除外されていたため眼疾患への副反応は明らかにはならなかったが、実臨床においてはこれらの疾患を有する患者に対しても HIF-PH 阻害薬が投与される可能性があるため、注意が必要である。

◆ おわりに

このような観点から、眼科医から推奨したいのが HIF-PH 阻害薬投与前の眼底スクリーニングである。糖尿病網膜症や AMD の有無に加えて、抗 VEGF 薬投与歴などを聴取し、できるかぎり投与前に眼科医の検診を受けることが重要となる。眼底検査で仮に糖尿病網膜症を有していても、早期

の単純糖尿病網膜症では血管閉塞がみられないため、あまり影響はないと思われる。一方、糖尿病黄斑浮腫を有する糖尿病患者では、網膜における VEGF 産生が亢進すれば、抗 VEGF 薬などの治療効果が減弱し、黄斑浮腫が再燃・悪化したり、最悪の場合には失明に直結する血管新生緑内障が発症する可能性もある。いずれにしても HIF-PH 阻害薬の糖尿病網膜症への影響については、いまだ明確なエビデンスが得られていないが、今後、眼科と内科が連携して前向きに検討することによって明らかになるとと思われる。

文 献

- 1) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Incidence and progression of diabetic retinopathy in Japanese adults with type 2 diabetes : 8 year follow-up study of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* **54** : 2288-2294, 2011
- 2) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al : Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group : Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* **35** : 556-564, 2012
- 3) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al : VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups : Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **119** : 2537-2548, 2012
- 4) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al : Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* **331** : 1480-1487, 1994
- 5) Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al : Diabetic Retinopathy Clinical Research Network : Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment : 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* **122** : 375-381, 2015
- 6) Wang X, Sawada T, Sawada O, et al : Serum and plasma vascular endothelial growth factor concentrations before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* **158** : 738-744, 2014
- 7) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al : Japan Diabetes Complications Study Group : Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients : Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* **36** : 2803-2809, 2013
- 8) Man RE, Sasongko MB, Wang JJ, et al : The association of estimated glomerular filtration rate with diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **56** : 4810-4816, 2015
- 9) Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, et al : Impaired retinal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus : retinal laser Doppler velocimetry study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **51** : 6729-6734, 2010
- 10) Nagaoka T, Yoshida A : Relationship between retinal blood flow and renal function in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* **36** : 957-961, 2013
- 11) Takamura Y, Matsumura T, Ohkoshi K, et al : Functional and anatomical changes in diabetic macular edema after hemodialysis initiation : one-year follow-up multicenter study. *Sci Rep* **10** : 7788, 2020
- 12) Traveset A, Rubinat E, Ortega E, et al : Lower hemoglobin concentration is associated with retinal ischemia and the severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res* **2016** : 3674946, 2016
- 13) Wang J, Xin X, Luo W, et al : Anemia and diabetic kidney disease had joint effect on diabetic retinopathy among patients with type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **61** : 25, 2020
- 14) Lee MK, Han KD, Lee JH, et al : High hemoglobin levels are associated with decreased risk of diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes. *Sci Rep* **8** : 5538, 2018

* * *

【各 論】

HIF-PH 阻害薬使用時の注意点 血栓塞栓症*

鶴屋和彦**

はじめに

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬はこれまでにロキサデュスタット (Rox), ダプロデュスタット (Dap), バダデュスタット (Vad), エナロデュスタット (Ena), モリデュスタット (Mol) の 5 剤がわが国で承認・販売されているが, 最初に承認申請された Rox の治験データ¹⁾において, 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 治療群と比べて Rox 群で脳梗塞, シヤント閉塞, 深部静脈血栓症などの血栓塞栓症関連事象の発現割合が高かったことから, 「本剤投与中に, 脳梗塞, 心筋梗塞, 肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ, 死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に, 脳梗塞, 心筋梗塞, 肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で, 本剤の投与の可否を慎重に判断すること」という警告文が添付文書に附記された。その後承認された 4 剤でも, 同種同効薬という理由で, すべての薬剤の添付文書にこの警告は附記されている。

本稿では, HIF-PH 阻害薬の使用と血栓塞栓症の関係について, これまでのエビデンスと想定される機序を概説する。

I 低酸素および HIF (低酸素誘導因子) の活性化と血栓傾向

低酸素に対する血管の応答は主に HIF によって制御されており, その標的遺伝子には, 組織因子 (TF), プラスミノゲン活性化抑制因子 1 (PAI-1), 組織因子経路インヒビター (TFPI) など血栓形成を制御する因子が含まれている^{2,3)}。

Kaneko ら⁴⁾は, 褥瘡発生の新たなメカニズムとして HIF の活性化が関与していることを明らかにしている。すなわち, マウスの背部を 1 時間圧迫すると圧迫皮膚において血栓が形成されるが, HIF-1 活性化と PAI-1 発現亢進が認められ, HIF-1 阻害薬によってこれらの現象が抑制されたことを報告した。がん患者の血栓症についても, HIF の関与が示唆されている⁵⁾。

II Chuvash 赤血球増加症における血栓症

恒常的に HIF が活性化し, エリスロポエチンや血管内皮細胞増殖因子の濃度が健常人と比較して高い Chuvash 赤血球増加症患者 [VHL バリエント (c.598C>T)] では, 腎細胞がんや褐色細胞腫, 血管芽腫などの悪性腫瘍の発生率の上昇は認められなかったが, 血栓症の増加は認められることが報告されている⁶⁾。この血栓症の一因として, 高ヘマトクリット (Hct) 値に伴う血液粘稠度の上昇が考えられるが, Hct 値上昇とは関係なく, HIF

* Thromboembolism as a complication of treatment with HIF-PH inhibitors

key words: 鉄欠乏, トランスフェリン, バスキュラーアクセス閉塞, 深部静脈血栓症, 心血管イベント

** 奈良県立医科大学 腎臓内科学 TSURUYA Kazuhiko

の活性化による HIF 制御性遺伝子発現増加による可能性が示唆されている。Gordeuk ら⁷⁾は、155 例の Chuvash 赤血球増加症患者と背景をマッチさせた対照者 154 例を対象に 11 年追跡し、新規血栓症の発生リスクについて検討した。新規血栓症は、患者群で 37 件 (33 例) 発生したのに対し、対照群ではわずか 5 件 (4 例) であった。多変量 Cox 比例ハザード解析では、VHL バリエント (c.598C>T) のホモ接合性が新規血栓症発生の強力な独立した予測因子だったのに対し、高 Hct 値はむしろ血栓症の逆予測因子であった。Chuvash 赤血球増加症患者 155 例に限定した解析では、年齢と血栓症の既往、治療的瀉血の既往が新規血栓症の独立した予測因子で、高 Hct 値は有意ではなかったがリスク低下の傾向がみられた。この結果より、Chuvash 赤血球増加症患者の血栓症には Hct 値上昇ではなく遺伝子変異による HIF 活性化と血栓症を引き起こす可能性のある多くの HIF 制御因子の発現亢進が寄与し、瀉血による Hct 値低下は鉄欠乏をきたし、逆に血栓症のリスクを増加させているのかもしれない。

III HIF-PH 阻害薬と血栓塞栓症・心血管イベント

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者や透析患者を対象に、HIF-PH 阻害薬と対照薬 (ESA あるいはプラセボ) の有効性・安全性に関してランダム化比較試験 (RCT) が多数行われ、多くの試験で血栓塞栓症や心血管イベントについて検討されている。

1. 血栓塞栓症

1) 保存期 CKD 患者

保存期 CKD 患者ステージ G3~G5 を対象とした第 3 相臨床試験 (Rox 群 1,393 例とプラセボ群 1,388 例の二重盲検 RCT) の結果が報告され、貧血改善効果については Rox の有効性が認められ、一方、有害事象については、両群間に差がなかったことが報告された⁸⁾。しかしながら、血栓塞栓症については深部静脈血栓症が Rox 群で有意に多く [15 例 (1.1%) vs. 4 例 (0.3%)]、バスキュラーアクセス (VA) 血栓症も 2 倍認められた [18

例 (1.3%) vs. 9 例 (0.7%)]。その後、Rox のプラセボに対する 3 つの第 3 相臨床試験 (ALPS 試験、ANDES 試験、OLYMPUS 試験) のプール解析⁹⁾が行われ、Rox 群 (2,386 例) においてプラセボ群 (1,884 例) に比して VA 血栓症 [66 例 (2.8%) vs. 28 例 (0.9%)]、深部静脈血栓症 [29 例 (1.2%) vs. 7 例 (0.4%)] の発生率が有意に高かったことが報告された。保存期 CKD 患者を対象とした Rox の RCT のメタ解析¹⁰⁾でも、Rox は深部静脈血栓症の有意な危険因子であったことが報告されている (リスク比 3.80, 95%信頼区間 1.50~9.64)。

一方、Vad については、保存期 CKD 患者を対象にダルベポエチンアルファ (DA) と有効性・安全性を比較したわが国の第 3 相臨床試験 (Vad 群 151 例, DA 群 153 例) で、Vad 群における血栓塞栓症の増加はみられなかった [1 例 (0.7%) vs. 6 例 (3.9%)]¹¹⁾。

Ena については、わが国で行われた保存期 CKD 患者 193 例 (Ena 群 97 例, DA 群 96 例) を対象とした第 3 相臨床試験 (SYMPHONY ND 試験)¹²⁾で、両群ともに血栓塞栓症は 1 例も認められていない。

2) 透析患者

透析患者でも HIF-PH 阻害薬投与により血栓塞栓症が増加することが報告されている。透析患者を対象とした Rox の国際共同第 3 相臨床試験 [ROCKIES 試験: Rox 群 1,068 例, エポエチンアルファ (EA) 群 1,065 例]¹³⁾で、Rox 群で深部静脈血栓症の発生率が有意に高く [10 例 (1.0%) vs. 0 例 (0.0%)]、VA 血栓症の発生率も高い傾向であった [78 例 (4.4%) vs. 57 例 (2.8%)] ことが報告された。欧州の第 3 相臨床試験 (PYRENEES 試験: Rox 群 415 例, EA または DA 群 421 例)¹⁴⁾でも、VA 血栓症の増加 [50 例 (12.1%) vs. 31 例 (7.4%)] が認められた。

わが国での検討では、血液透析患者 303 例 (Rox 群 151 例, DA 群 152 例) を対象にした第 3 相臨床試験 (二重盲検 RCT)¹⁵⁾で、深部静脈血栓症を含む血管障害は多い傾向であった [5 例 (3.3%) vs. 1 例 (0.7%)] ことが報告されたが、承認申請時のプール解析データで、Rox 群 (388 例)

は、DA 群 (152 例) に対して血栓塞栓症の発生率が有意に高かった[44 例 (11.3%) vs. 6 例 (3.9%)]。

Vad については、血液透析患者 323 例 (Vad 群 162 例, DA 群 161 例) を対象にした第 3 相臨床試験 (二重盲検 RCT)¹⁶⁾ で、血栓塞栓症の有害事象には両群間で差がみられなかった [12 例 (7.4%) vs. 14 例 (8.7%)]。

Ena については、わが国で行われた血液透析患者 172 例 (Ena 群 86 例, DA 群 86 例) を対象とした第 3 相臨床試験 (SYMPHONY HD 試験)¹⁷⁾ で、血栓塞栓症については両群間に差はみられなかった [6 例 (6.9%) vs. 5 例 (5.8%)]。

3) 保存期 CKD および透析患者をあわせたメタ解析

Chen ら¹⁸⁾ は、30 の臨床試験 (合計 13,146 例; Rox 15 試験, Dap 8 試験, Vad 3 試験, Ena 2 試験, Mol 1 試験, そのほか 1 試験; 保存期 CKD 患者 18 試験, 透析患者 18 試験; プラセボ群対照 RCT 20 試験, ESA 群対照 RCT 16 試験) をメタ解析し、ESA 群と比較して HIF-PH 阻害薬は有意に血栓塞栓症 (定義は不明) を増加させた (リスク比 1.32, 95% 信頼区間 1.01-1.59) ことを報告したが、プラセボ群を対照とした試験では血栓塞栓症の記載がなく不明である。保存期 CKD 患者・透析患者別の層別解析は行われていない。

2. 心血管イベント

1) 保存期 CKD 患者

Rox のプラセボに対する 3 つの第 3 相臨床試験のプール解析⁹⁾ で心血管に関する安全性が検討され、Rox 群 (2,386 例) とプラセボ群 (1,884 例) で心血管イベント [480 例 (10.6%) vs. 350 例 (10.3%)] や総死亡 [400 例 (8.3%) vs. 301 例 (8.1%)] の発生率に有意差はみられなかった。また、Dap の第 3 相臨床試験 (ASCEND-ND 試験)¹⁹⁾ においても心血管イベントに関して、Dap の DA に対する非劣性が証明されている。

一方、Vad の第 3 相臨床試験 (PRO₂TECT 試験)²⁰⁾ では異なる結果が示されている。保存期 CKD 患者を対象に Vad と DA の有効性と安全性について心血管イベント (総死亡, 非致死的心筋梗塞, 非致死の脳卒中) が主要評価項目として比

較検討され、Vad 群 (1,739 例) が DA 群 (1,732 例) に対し、ハザード比 1.17 (95% 信頼区間 1.01-1.36) で、非劣性が証明されず、むしろ心血管イベント発生の有意なリスクであったことが報告された。層別解析で、目標ヘモグロビン (Hb) 値が 10~11 g/dL の米国の患者では有意差がなく、10~12 g/dL の米国以外の患者で差が顕著であったことから、Hb 高値 (あるいは Vad の投与量増加) の影響があったのかもしれない。

Mol については、ESA 投与中の保存期 CKD 患者 164 例 (Mol 群 82 例, DA 群 82 例) を対象としたわが国の第 3 相臨床試験²¹⁾ において、両群間で心血管イベントの発生率は同等であった [Mol 群 3 例 (3.7%), DA 群 1 例 (1.2%)] が、ESA 未投与患者 162 例 (Mol 群 82 例, DA 群 80 例) を対象とした第 3 相臨床試験²²⁾ においては、Mol 群で多くの心血管イベントが認められた [Mol 群 6 例 (7.3%), DA 群 0 例 (0.0%)] ことが報告されている。

アジア太平洋腎臓学会 (APSN) による HIF-PH 阻害薬の適切な使用に関する勧告²³⁾ において、HIF-PH 阻害薬の臨床試験における合併症に関してレビューされ、保存期 CKD 患者では HIF-PH 阻害薬の心血管イベントリスク増加はみられなかったことが示された (表 1)。しかし、大規模試験が含まれておらず、参考程度にしかない。

2) 透析患者

透析患者を対象とした大規模試験においては、HIF-PH 阻害薬による心血管イベントリスクの増加は報告されていない。Rox 群と EA 群との RCT において心血管イベント発生率に差はなく (23.4% vs. 26.3%), Dap (ASCEND-D 試験)²⁴⁾, Vad (INNO₂VATE 試験)²⁵⁾ についても、心血管イベント発生について DA 群に対する非劣性が証明されている。透析患者を対象とした Rox の RCT のメタ解析²⁶⁾ でも、心血管イベントの発生リスクは ESA 群と同等 (リスク比 1.03, 95% 信頼区間 0.95-1.11) であったことが示されている。

わが国でも、Dap については、血液透析患者 271 例 (Dap 群 136 例, DA 群 135 例) を対象にした第 3 相臨床試験 (二重盲検 RCT)²⁷⁾ で、血栓塞栓

表1 HIF-PH 阻害薬における血栓塞栓症と重篤なイベント（保存期 CKD 患者）

		ダプロデュスタット		ロキサデュスタット		その他		全薬剤		χ^2 検定
		HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	
総死亡		4/257	1/125	0/330	0/136	4/759	0/264	8/1,346	1/525	0.176
CKD 関連 イベント	高カリウム血症	0/257	0/125	26/330	6/136	11/759	3/264	37/1,346	9/525	0.094
	急性腎障害	3/257	0/125	0/330	0/136	10/759	4/264	13/1,346	4/525	0.588
	CKD 急速進行	3/257	3/125	10/330	1/136	18/759	3/264	31/1,346	7/525	0.090
心血管 イベント	急性冠症候群	2/257	0/125	0/330	1/136	2/759	0/264	4/1,346	1/525	0.618
	脳卒中	0/257	0/125	0/330	0/136	0/759	1/264	0/1,346	1/525	0.768
	末梢動脈閉塞疾患	1/257	0/125	0/330	0/136	3/759	0/264	4/1,346	0/525	0.156
	深部静脈血栓症	0/257	0/125	0/330	0/136	0/759	0/264	0/1,346	0/525	—
	うっ血性心不全	4/257	4/125	1/330	1/136	0/759	1/264	5/1,346	6/525	0.002
	全心血管イベント	7/257	4/125	1/330	2/136	5/759	2/264	13/1,346	8/525	0.153

(Yap ら²³⁾, 2021 より改変)

症、心血管疾患、総死亡の複合イベント発生率には両群間で差がみられず [9 例 (6.6%) vs. 10 例 (7.4%)], Vad についても、血液透析患者 323 例 (Vad 群 162 例, DA 群 161 例) を対象にした第 3 相臨床試験 (二重盲検 RCT)¹⁶⁾ で、心血管イベントの発生率に両群間で差はみられなかった [13 例 (8.0%) vs. 15 例 (9.3%)].

Ena については、わが国の SYMPHONY HD 試験¹⁷⁾ で両群ともに心血管イベントの発生はなく、Mol についても、ESA 投与中の血液透析患者 229 例 (Mol 群 153 例, DA 群 76 例) を対象としたわが国の第 3 相臨床試験²⁸⁾ において、心血管イベント発生率に差はみられなかった [Mol 群 5 例 (3.3%), DA 群 2 例 (2.6%)].

APSN による HIF-PH 阻害薬の適切な使用に関する勧告²³⁾ のレビューでは、透析患者では、HIF-PH 阻害薬の心血管イベントリスクが有意に増加したことが示された (表 2)。しかし、前述したように、大規模試験が含まれていないところが残念である。

3) 保存期 CKD および透析患者をあわせたメタ解析

Chen ら¹⁸⁾ のメタ解析では、プラセボ群との比較において、HIF-PH 阻害薬は心血管イベントのリスクを増加させる傾向 (リスク比 1.14, 95% 信

頼区間 0.99-1.30) にあったが、ESA 群との比較では同等 (リスク比 1.02, 95% 信頼区間 0.90-1.14) であったことが示された (図)。保存期 CKD 患者・透析患者別の層別解析は行われていない。

IV HIF-PH 阻害薬による血栓リスクの機序

1. トランスフェリン

HIF-PH 阻害薬は、HIF-1 α の転写活性を介し、肝細胞においてトランスフェリン発現を亢進させる。増加したトランスフェリンは、トロンビン/凝固第 XIIa 因子に相互作用し、活性を増強し、アンチトロンビン因子に結合することによりアンチトロンビンの作用を阻害し、凝固亢進を誘発する²⁹⁾。また、トランスフェリンの増加は血小板によるトロンビン生成や凝固能亢進を促進する³⁰⁾。

2. 鉄欠乏の影響

鉄欠乏性貧血は血栓症と関連し^{31,32)}、その一因として血小板数増加が寄与していることが報告されている^{33,34)}。Song ら³⁴⁾ は、600 万人以上の患者の包括的なチャートデータを含む施設の患者データリポジトリに照会し、40 年間 (1979~2019 年) の血小板増加症および血栓イベントの有無を特定し、鉄欠乏性貧血と血小板増加症、血栓性合併症の関連性について検討した。その結果、鉄欠乏性貧血患者の 32.6% に反応性血小板増加症を認め、

表2 HIF-PH 阻害薬における血栓塞栓症と重篤なイベント（透析患者）

		ダプロデュスタット		ロキサデュスタット		その他		全薬剤		χ^2 検定
		HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	HIF-PH 阻害薬群	対照群	
総死亡		5/414	0/113	3/536	0/310	0/274	0/94		0/517	0.035
透析関連 イベント	高カリウム血症	8/414	0/113	16/536	3/310	4/218	3/72	28/1,168	6/495	0.048
	シャント閉塞	6/414	3/113	6/536	3/310	2/274	0/94	14/1,224	6/517	0.964
心血管 イベント	急性冠症候群	3/414	0/113	6/536	2/310	2/274	0/94	11/1,224	2/517	0.164
	脳卒中	0/414	0/113	5/536	0/310	4/274	1/94	9/1,224	1/517	0.103
	末梢動脈閉塞疾患	1/414	0/113	0/428	1/274	0/274	0/94	1/1,116	1/481	0.353
	深部静脈血栓症	0/414	0/113	2/428	0/274	0/274	0/94	2/1,116	0/481	0.289
	うっ血性心不全	7/414	1/113	6/536	1/310	0/274	0/94	13/1,224	2/517	0.090
	全心血管イベント	11/414	1/113	19/536	4/310	6/274	1/94	36/1,224	6/517	0.005

(Yap ら²³⁾, 2021 より改変)

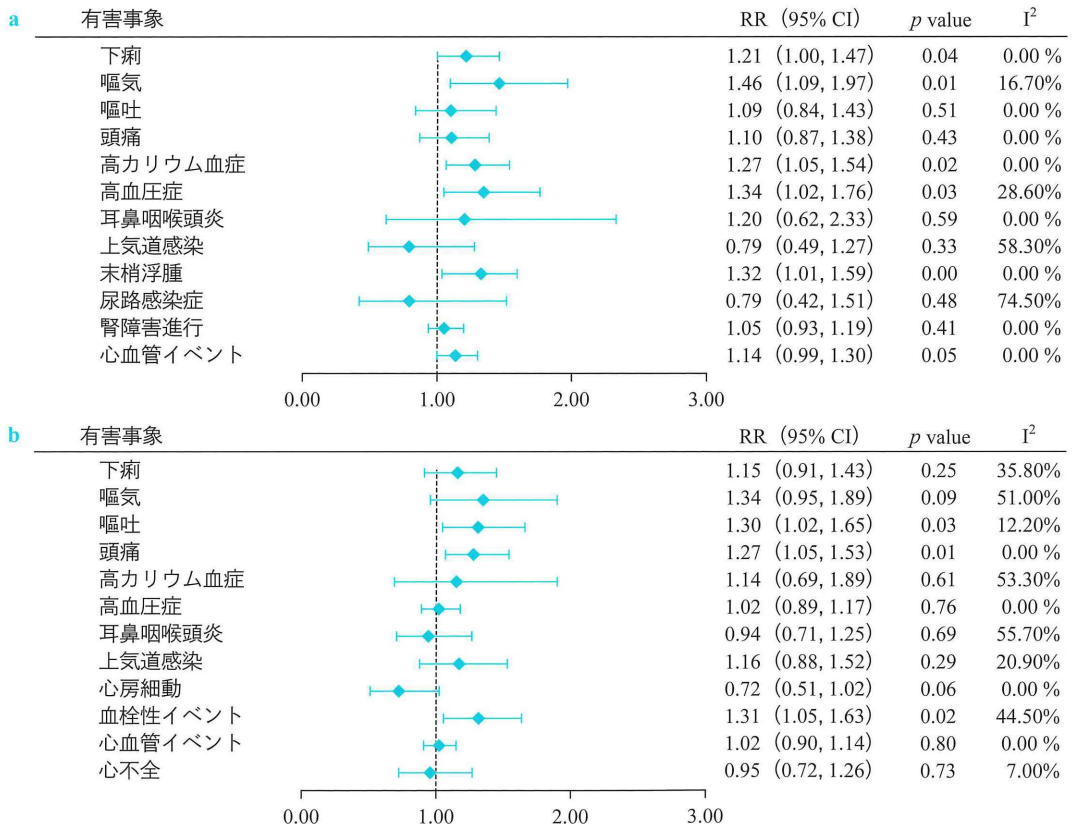


図 HIF-PH 阻害薬による有害事象の発生リスク (a: 対プラセボ, b: 対 ESA)

RR: 相対危険度, CI: 信頼区間, ESA: 赤血球造血刺激因子製剤, I²: 統計学的異質性の検定
(Chen ら¹⁸⁾, 2021 より改変)

血小板増加症を伴う鉄欠乏性貧血の患者では鉄欠乏性貧血単独患者と比較して2倍(15.8% vs. 7.8%)の血栓症リスクがあることを明らかにした。鉄欠乏における血小板増加症の機序として、HIF-2 α ³⁵⁾やエリスロポエチン³⁶⁾を介した巨核球分化への影響が示唆されている一方で、トロンポエチンを介していないことが報告されている³⁷⁾が、あまり明らかにはされていない。

◆ おわりに

HIF-PH 阻害薬は、Hb 値の上昇による血液粘稠度の上昇だけでなく、HIF の安定化に伴う HIF 制御因子の発現亢進によって血栓傾向を上昇させる可能性がある。特に、HIF-PH 阻害薬では鉄利用能が向上し、鉄欠乏になりやすいため、血栓傾向がさらに上昇する。HIF-PH 阻害薬を使用する際は、血栓症や鉄欠乏のリスクに注意して使用することが重要である。

文 献

- 1) PMDA : Japanese Pharmaceutical and Medical Devices Agency report on roxadustat <https://www.pmda.go.jp/files/000234811.pdf>(2022年7月1日アクセス)
- 2) Gupta N, Zhao YY, Evans CE : The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* **181** : 77-83, 2019
- 3) Pilli VS, Datta A, Afreen S, et al : Hypoxia downregulates protein S expression. *Blood* **132** : 452-455, 2018
- 4) Kaneko M, Minematsu T, Yoshida M, et al : Compression-induced HIF-1 enhances thrombosis and PAI-1 expression in mouse skin. *Wound Repair Regen* **23** : 657-663, 2015
- 5) Evans CE, Bendahl PO, Belting M, et al : Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation. *Blood* **127** : 1355-1360, 2016
- 6) Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, et al : Congenital disorder of oxygen sensing : association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood* **103** : 3924-3932, 2004
- 7) Gordeuk VR, Miasnikova GY, Sergueeva AI, et al : Thrombotic risk in congenital erythrocytosis due to up-regulated hypoxia sensing is not associated with elevated hematocrit. *Haematologica* **105** : e87-e90, 2020
- 8) Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R, et al : Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis : results from a randomized phase 3 study. *J Am Soc Nephrol* **32** : 737-755, 2021
- 9) Provenzano R, Szczech L, Leong R, et al : Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD : pooled results of three randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* **16** : 1190-1200, 2021
- 10) Abdelazeem B, Shehata J, Abbas KS, et al : The efficacy and safety of roxadustat for the treatment of anemia in non-dialysis dependent chronic kidney disease patients : an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* **17** : e0266243, 2022
- 11) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al : Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* **32** : 1779-1790, 2021
- 12) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat in anemic patients with CKD not requiring dialysis : the SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep* **6** : 1840-1849, 2021
- 13) Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al : Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis : results from the randomized phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol* **33** : 850-866, 2022
- 14) Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al : Roxadustat for the maintenance treatment of anemia in patients with end-stage kidney disease on stable dialysis : a European phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (PYRENEES). *Adv Ther* **38** : 5361-5380, 2021
- 15) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al : Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* **31** : 1628-1639, 2020
- 16) Nangaku M, Kondo K, Ueta K, et al : Efficacy and safety of vadadustat compared with darbepoetin alfa in Japanese anemic patients on hemodialysis : a phase 3, multicenter, randomized, double-blind study. *Nephrol Dial Transplant* **36** : 1731-1741, 2021
- 17) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al : A phase 3 study of enarodustat (JTZ-951) in Japanese hemodialysis patients for treatment of anemia in chronic kidney disease : SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel)* **7** : 494-502, 2021
- 18) Chen H, Cheng Q, Wang J, et al : Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease : a meta-analysis including 13,146 patients. *J Clin Pharm Ther* **46** : 999-1009, 2021
- 19) Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al : ASCEND-ND Study Group : Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J*

- Med **385** : 2313-2324, 2021
- 20) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al : PROTECT Study Group : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* **384** : 1589-1600, 2021
 - 21) Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al : Molidustat for renal anemia in nondialysis patients previously treated with erythropoiesis-stimulating agents : a randomized, open-label, phase 3 study. *Am J Nephrol* **52** : 884-893, 2021
 - 22) Yamamoto H, Nobori K, Matsuda Y, et al : Efficacy and safety of molidustat for anemia in ESA-naïve nondialysis patients : a randomized, phase 3 trial. *Am J Nephrol* **52** : 871-883, 2021
 - 23) Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, et al : APSN HIF-PHI Recommendation Committee : Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology (Carlton)* **26** : 105-118, 2021
 - 24) Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al : ASCEND-D Study Group : Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2325-2335, 2021
 - 25) Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al : Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **384** : 1601-1612, 2021
 - 26) Abdelazeem B, Abbas KS, Shehata J, et al : The efficacy of Roxadustat for the treatment of anemia in dialysis dependent chronic kidney disease patients : an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Transl Med* **9** : 1714, 2021
 - 27) Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, et al : Efficacy and safety of daprodustat compared with darbepoetin alfa in Japanese hemodialysis patients with anemia : a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Clin J Am Soc Nephrol* **15** : 1155-1165, 2020
 - 28) Akizawa T, Yamada T, Nobori K, et al : Molidustat for Japanese patients with renal anemia receiving dialysis. *Kidney Int Rep* **6** : 2604-2616, 2021
 - 29) Tang X, Zhang Z, Fang M, et al : Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res* **30** : 119-132, 2020
 - 30) Tang X, Fang M, Cheng R, et al : Iron-deficiency and estrogen are associated with ischemic stroke by up-regulating transferrin to induce hypercoagulability. *Circ Res* **127** : 651-663, 2020
 - 31) Chang YL, Hung SH, Ling W, et al : Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia : a population-based study. *PLoS One* **8** : e82952, 2013
 - 32) Hung SH, Lin HC, Chung SD : Association between venous thromboembolism and iron-deficiency anemia : a population-based study. *Blood Coagul Fibrinolysis* **26** : 368-372, 2015
 - 33) Jimenez K, Leitner F, Leitner A, et al : Iron deficiency-induced thrombocytosis increases thrombotic tendency in rats. *Haematologica* **106** : 782-794, 2021
 - 34) Song AB, Kuter DJ, Al-Samkari H : Characterization of the rate, predictors, and thrombotic complications of thrombocytosis in iron deficiency anemia. *Am J Hematol*, 2020 doi : 10.1002/ajh.25925 [Online ahead of print]
 - 35) Jimenez K, Khare V, Evstatiev R, et al : Increased expression of HIF2 α during iron deficiency-associated megakaryocytic differentiation. *J Thromb Haemost* **13** : 1113-1127, 2015
 - 36) Akan H, Güven N, Aydogdu I, et al : Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol* **103** : 152-156, 2000
 - 37) Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, et al : Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol* **89** : 524-529, 2014

*

*

*

【各 論】

HIF-PH 阻害薬使用時の注意点 肺高血圧，血管石灰化，嚢胞性腎疾患*

緒方浩顕^{***} 山本真寛^{**}

はじめに

慢性腎臓病 (CKD) では、腎機能の低下に伴い正球性正色素性貧血を特徴とする腎性貧血が生じる。その病態には、近位尿細管近傍に存在するエリスロポエチン (EPO) 産生細胞の傷害による EPO の相対的産生低下が大きな役割を果たしている。従来の腎性貧血治療では、遺伝子組換えヒト EPO 製剤やその誘導体である erythropoiesis-stimulating agent (ESA) が使用され、大きな成果を上げている。その一方で、ESA 抵抗性貧血や ESA 高用量使用患者ではイベントリスクが高いなどの問題点も指摘されており、新たな腎性貧血の治療法が待望されている。

近年、低酸素状況下の生体反応のメカニズムの解明が進み、低酸素誘導因子 (hypoxic-inducible factor: HIF) がその中心的な役割を担っていることが明らかにされた。そのなかで、HIF 活性化は血中 EPO 濃度を上昇させ、貧血を改善することが判明した。臨床試験においても、ESA 同様、HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬は、非透析および透析患者の腎性貧血に対してヘモグロビン (Hb) 濃度を増加させることが明らかにされた。HIF 活性化による低酸素シグナルは、血管新生を促進する vascular endothelial growth factor

(VEGF) や鉄代謝に関与する因子などの転写調節を行っており、HIF 活性化により EPO 転写増加だけでなく、さまざまな生体反応が惹起される可能性が示唆されている¹⁾。これまでに、酸素依存性に調節を受ける可能性のある遺伝子は 1,000 以上確認されている¹⁾。

つまり、HIF-PH 阻害薬は ESA 同様に腎性貧血の改善に有用だけでなく、それ以外の効果を示す可能性がある。これを受けて、日本腎臓学会は 2020 年秋に『HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation』を発表し²⁾、HIF-PH 阻害薬使用時の 10 の注意点を挙げている。

本稿では、① 肺高血圧、② 血管石灰化、および③ 嚢胞の増大、について HIF 活性化との関連を概説する。

1 低酸素シグナルと肺高血圧

肺高血圧は保存期 CKD 患者では 20~25% にみられ、末期腎不全ではさらに高頻度であることが報告されている³⁾。CKD 患者を対象とした 16 の臨床研究のメタアナリシスでは、非肺高血圧患者に比して総死亡の相対リスクは 2.04 (95% 信頼区間 1.71-2.44)、心血管イベントは 1.97 (1.45-2.68) と有意に上昇していた⁴⁾。体液過剰、弁膜症 (特に僧帽弁) や動脈石灰化 (硬化) が右室圧上昇、肺動脈

* Concerns for HIF-PH inhibitors use ; pulmonary hypertension, vascular calcification, and autosomal dominant polycystic kidney disease

key words : HIF-PH 阻害薬、肺高血圧、血管石灰化、常染色体顕性多発性嚢胞腎、エリスロポエチン

** 昭和大学横浜市北部病院 内科腎臓 OGATA Hiroaki, YAMAMOTO Masahiro

*** 昭和大学横浜市北部病院 医療教育支援室

圧上昇の危険因子とされており、これらの病態はCKD、特に末期腎不全患者では高頻度である。また、睡眠時無呼吸症候群は肺動脈圧の上昇とも関連しているが、CKD患者で頻度が高いことが報告されている。

肺高血圧の病態について、疾患モデル動物の検討から、HIFの恒常的活性化が肺高血圧の発症・進展に関与することが明らかにされている。肺以外の組織では低酸素状態になると血流を増加させるために動脈は拡張するが、肺では肺動脈の収縮が惹起される。この反応はガス交換の効率が悪い部位（肺胞）への血流を減少させ、より効率の高い部位への血流を増加させることにより肺内シャントを減少させ、低酸素血症の悪化を抑制する生理的な代償反応であるが、肺全体が傷害され低酸素に曝露されるような疾患では、肺動脈圧、右心室圧の上昇が惹起され、肺動脈や右心系のリモデリングによる持続性の肺高血圧が生じる⁵⁾。この反応にはHIF活性化調節が関与していることが明らかにされている。常染色体潜性遺伝疾患であるChuvash erythrocytosis (CE)では、多血症、肺動脈圧上昇を呈するが、これはvon Hippel Lindau (VHL) 遺伝子のloss-of-function変異による持続的なHIF活性化刺激が原因である(図1, 2)^{6,7)}。CE症例14名とコントロール14名を比較した検討では、CE症例で正常者に比してVEGF、EPOの血漿濃度が有意に上昇している一方、収縮期血圧が有意に低い、肺動脈圧(収縮期)が有意に高いことが報告されている⁶⁾。また、iron regulatory protein (IRP-1)はHIF-2 α の転写抑制因子であるが、rpl欠失マウスでは赤血球増多症、肺高血圧や心筋線維化がみられることから、HIF-2 α の転写亢進によるHIFの過剰発現とこれらの病態の関連が示唆されている⁷⁾。原発性肺高血圧症患者や疾患モデル動物の肺組織ではHIF-1 α 発現の増加は観察されなかったが、HIF-2 α 発現は有意に増加していることが示されている⁸⁾。さらに、疾患モデル動物にHIF-2 α 阻害薬を投与したところ、赤血球増多症、右心室圧の低下および右心室・肺動脈病変の改善が観察されたことが報告されており⁸⁾、HIF-2 α 活性化が赤血球造血

の亢進だけでなく、肺動脈圧上昇の病態に大きな役割を担っていることが想定されている。

これまでの各種HIF-PH阻害薬の臨床治験や心血管イベントに対する効果をESAと比較検証したランダム化比較試験(RCT)でもHIF-PH阻害薬投与と肺高血圧との関連を示す報告はない。腎性貧血を呈する保存期CKD患者を対象にダルベポエチンアルファとバダデュスタットの効果を検証したRCTにおいて、有害事象として報告された肺高血圧は、ESA治療歴のない患者(n=1,751, 観察期間1.63年(中央値))ではバダデュスタット群で14名(1.6%)、ダルベポエチンアルファ群では12名(1.4%)、ESA治療歴のある患者(n=1,725, 1.80年)では、12名(1.4%)と15名(1.7%)であり、両治療群間で明らかな差はみられなかった⁹⁾。透析患者を対象にダプロデュスタットとエポエチンアルファを比較したRCTでは、観察期間2.5年間(中央値)の肺高血圧はダプロデュスタット群(n=1,487)で9名(0.6%)、エポエチンアルファ群(n=1,477)で12名(0.8%)にみられたことが報告されている¹⁰⁾。現時点では、臨床的にはHIF-PH阻害薬による肺高血圧発症・増悪に関する明確な根拠はないが、臨床試験は限られた患者層を対象としており、また観察期間も比較的短いことから、さらなる検証は必要であろう。『HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation』では、HIF-PH阻害薬の投与に際しては、肺高血圧症の発症・進展に十分注意を払うことを勧告している²⁾。肺高血圧や右室負荷の評価において、心臓超音波検査(UCG)が有用であることが明らかになっている。右室カテーテル検査を実施したCKD患者(n=4,036)を対象にUCG所見を検討した研究では、三尖弁逆流速度、右房圧および収縮期三尖弁輪部外転の所見が肺高血圧の診断に有用であることが報告されている¹¹⁾。HIF-PH阻害薬使用前や使用中は定期的にUCGを実施し、肺動脈圧上昇の有無を確認すべきであろう。また、すでに低酸素血症を呈している慢性閉塞性肺疾患(COPD)や肺線維症などの慢性肺疾患患者では、安全性が確認されるまでHIF-PH阻害薬の使用は慎重に行うべきであろう。

a : 正常 (正酸素状態)

b : Chuvash erythrocytosis
(VHL遺伝子のloss-of-function変異)

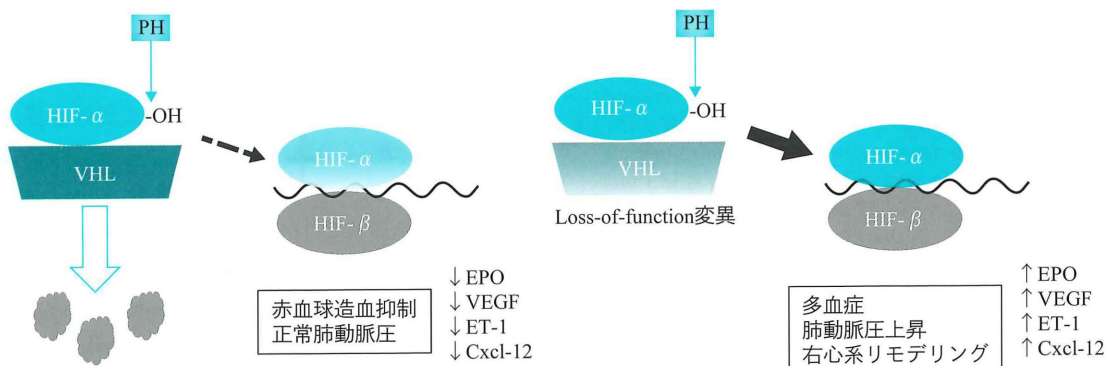


図1 HIF活性化調節と多血症, 肺高血圧

a : 正酸素状態では, PH により HIF- α は水酸化を受け, VHL によりユビキチン化され, プロテアソームにより分解される

b : VHL 遺伝子の loss-of-function 変異である Chuvash erythrocytosis では, 正酸素状況下でも HIF- α は分解されず, HIF- β と 2 量体を形成し, 標的遺伝子である EPO, VEGF, ET-1 や Cxcl12 などの転写は促進され, 多血症, 肺動脈圧上昇や右心系リモデリングなどの表現型が発現する

HIF : hypoxia-inducible factor, PH : prolyl hydroxylase, VHL : von Hippel-Lindau protein, EPO : erythropoietin, VEGF : vascular endothelial growth factor, ET-1 : endothelin-1, Cxcl-12 : C-X-C motif chemokine 12

(Prchal ら⁷⁾, 2021 より作成)

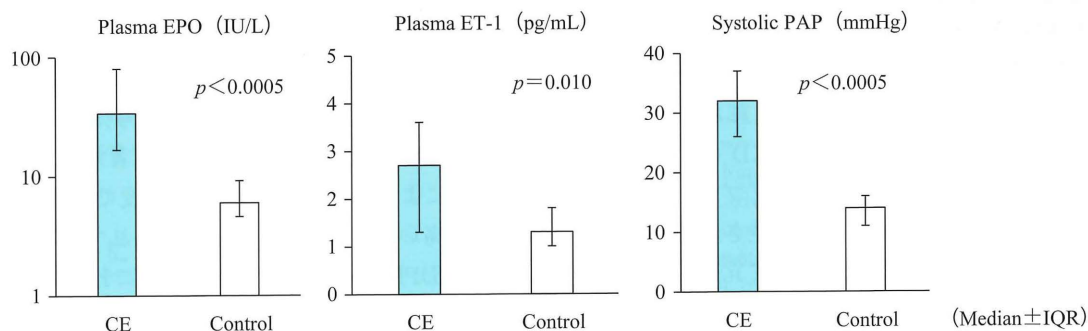


図2 Chuvash erythrocytosis 患者における血漿 EPO/ET-1 濃度と肺動脈圧

Chuvash erythrocytosis (CE) 患者 (n=14) ではコントロール (n=14) に比較して, 血漿 EPO, ET-1 濃度および収縮期肺動脈圧は上昇していた。

EPO : erythropoietin, ET-1 : endothelin-1, PAP : pulmonary artery pressure

(Bushuev ら⁶⁾, 2006 より作成)

II HIF-PH 阻害薬治療と血管石灰化

CKD では, CKD-mineral and bone disorder (MBD) の 1 つの病態である動脈中膜の石灰化 (Mönckeberg's medial sclerosis) がよくみられるが, これは, リン (P), カルシウム (Ca) 負荷の増大が原因の 1 つである。最近, 動脈中膜石灰化で重要な役割を担っている血管平滑筋細胞

(VSMC) の形質転換に低酸素シグナルが関与していることが明らかにされている。VSMC 培養では, P 負荷により骨芽細胞様細胞への形質転換が増加するが, 低酸素状況下ではさらに促進され, 石灰化も加速することが報告されている¹²⁾。P 負荷により VSMC の HIF-1 α 発現が増加しており, HIF-1 α を欠失させた細胞では P 負荷による石灰化が抑制されることから, P 負荷刺激による

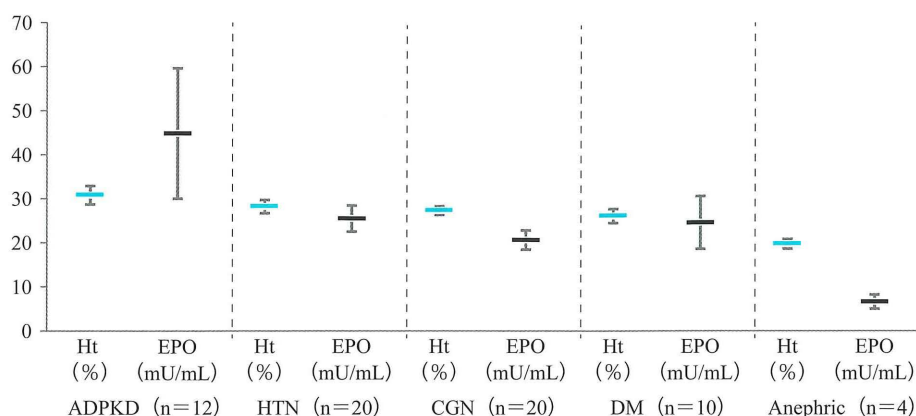


図3 透析患者における原疾患別のHt値、血中EPO濃度

ADPKDを原疾患とする透析患者ではほかの疾患の患者よりHt値、血中EPO濃度が高い。
Ht: hematocrit, EPO: erythropoietin, ADPKD: autosomal-dominant polycystic kidney disease,
HTN: hypertensive kidney disease, CGN: chronic glomerulonephritis, DM: diabetic nephropathy,
Anephric: post bilateral nephrectomy (Besarabら¹⁶⁾, 1987より作成)

VSMCの骨芽細胞様形質転換、石灰化はHIF-1 α 依存性であると考えられている¹²⁾。この病態には、P負荷が低酸素同様、HIF-1 α 発現を安定化させることが関与していると推定されている。HIF-PH阻害薬のロキサデュスタット添加によりVSMC培養細胞のHIF-1 α 発現は増加し、P負荷によるVSMCの石灰化が促進されたことが報告されている¹²⁾。アデニン投与CKDモデルマウスの検討では、HIF-PH阻害薬のダプロデュスタット投与により、貧血の進行は抑止されたが、大動脈の石灰化は非投与群に比較して亢進したことが示されている¹³⁾。

これまでの、HIF-PH阻害薬の臨床治験、臨床試験では対照群に比較して動脈硬化の進展や心血管イベント増加は報告されていない。しかしながら、限られた患者集団での比較的短期間の検討であり、幅広い患者層を対象とした長期的な検証が必要であろう。最近、HIF-1 α 依存性血管石灰化にはエストロゲンが抑制的に作用していることが示された¹⁴⁾。男性、閉経女性患者ではより注意深い観察が必要かもしれない。

III HIF活性化と嚢胞の増大

正常の腎組織では、HIF-1 α 、2 α の発現は軽微であるが、低酸素負荷ではHIF-1 α は尿細管上皮

に、HIF-2 α は尿細管周囲や糸球体に安定的に発現する¹⁵⁾。常染色体顕性多発性嚢胞腎(ADPKD)では、嚢胞上皮細胞や周囲の間質にHIF発現がみられるが、これは、拡張した嚢胞が局所の血管を圧迫し血流を低下させることによる酸素供給の低下と、嚢胞の拡大に伴う酸素需要の増加とのミスマッチによる低酸素状態の反映と考えられている。ADPKDを原疾患とする透析患者では、ほかの疾患による患者よりも貧血が軽度で血中EPO濃度が高いことが古くから報告されており(図3)¹⁶⁾、ADPKDの腎組織では慢性的にHIF活性化が亢進していると推定される。疾患モデル動物での検討から、多発性嚢胞腎の嚢胞の増大にはHIF-1 α 活性化が重要な役割を果たしていると考えられている。Krausらは、*PKD1*遺伝子欠失マウス(*Pkd*⁻)と*PKD1/HIF-1 α* 遺伝子欠失マウス(*Pkd*⁻/*Hif*⁻)を作製し、比較したところ、軽度の嚢胞腎モデルでは、*HIF-1 α* 欠失と腎腫大、嚢胞の拡大との関連は明らかでなかった¹⁷⁾。しかしながら、進行性の嚢胞増大を呈する個体では、*Pkd*⁻/*Hif*⁻マウスのほうが*Pkd*⁻マウスより腎サイズ腫大、嚢胞数の増加、嚢胞サイズ増大とも抑制された。さらに、HIF-PH阻害薬の投与により*Pkd*⁻マウスでは腎腫大、嚢胞サイズの増大の促進が観察された。つまり、早期のADPKDモデル

における嚢胞病変への HIF-1 α の関与はないか軽微だが、進行性の嚢胞病変においては HIF-1 α 発現増加はその進行を加速させる可能性がある。これまでの臨床試験では、HIF-PH 阻害薬投与により、嚢胞の拡大や腎機能の悪化が加速したとの報告はない。しかしながら、いずれも投与期間が短く、長期的な影響は不明である。現時点では、ADPKD 症例に対して HIF-PH 阻害薬を投与する場合には、定期的に超音波検査などによる腎サイズ、嚢胞サイズのフォローが必要であろう。

長期透析患者でみられる萎縮腎における後天性腎嚢胞も尿管細管由来であり、それを母地に腎細胞癌を生じることが広く知られているが、HIF との関連は不明である。VHL は低酸素シグナル調節に重要な役割を果たしているが、それをコードする VHL 遺伝子は癌抑制遺伝子であり、その変異が腎細胞癌の clear cell carcinoma の半数以上に観察されることが明らかにされ、最近、HIF-2 α 阻害薬が clear cell carcinoma の治療に有効であると報告された。萎縮腎の後天性腎嚢胞、そして carcinogenesis における HIF 活性化の意義は現時点では不明である。今後の検討が必要であるが、これまでの臨床試験では HIF-PH 阻害薬使用による腎細胞癌を含む悪性腫瘍の頻度の上昇は確認されていない。

◆ おわりに

HIF 活性化と肺高血圧、血管石灰化および腎嚢胞との関連、HIF-PH 阻害薬の影響を概説した。現時点では、HIF-PH 阻害薬による肺高血圧、血管石灰化の増強や ADPKD の進行などは報告されていない。しかしながら、低酸素シグナルは EPO 産生調節だけでなく、さまざまな生体反応調節に関与しており、HIF-PH 阻害薬の貧血改善効果以外の影響は注意深く検証すべき課題である。

文 献

- Schödel J, Ratcliffe PJ : Mechanisms of hypoxia signalling : new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* **15** : 641-659, 2019
- 日本腎臓学会 : 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* **62** : 711-716, 2020
- Navaneethan SD, Walther CP, Gregg LP, et al : Mortality, kidney failure, and hospitalization among medicare beneficiaries with CKD and pulmonary hypertension. *Am J Kidney Dis* **78** : 700-708, 2021
- Tang M, Batty JA, Lin C, et al : Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **72** : 75-83, 2018
- Pullamsetti SS, Mamazhakypov A, Weissmann N, et al : Hypoxia-inducible factor signaling in pulmonary hypertension. *J Clin Invest* **130** : 5638-5651, 2020
- Bushuev VI, Miasnikova GY, Sergueeva AI, et al : Endothelin-1, vascular endothelial growth factor and systolic pulmonary artery pressure in patients with Chuvash polycythemia. *Haematologica* **91** : 744-749, 2006
- Prchal JT, Gordeuk VR : HIF-2 inhibitor, erythrocytosis, and pulmonary hypertension. *Blood* **137** : 2424-2425, 2021
- Dai Z, Zhu MM, Peng Y, et al : Therapeutic targeting of vascular remodeling and right heart failure in pulmonary arterial hypertension with a HIF-2 α inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* **198** : 1423-1434, 2018
- Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* **384** : 1589-1600, 2021
- Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al : Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* **385** : 2325-2335, 2021
- Edmonston DL, Rajagopal S, Wolf M : Echocardiography to screen for pulmonary hypertension in CKD. *Kidney Int Rep* **5** : 2275-2283, 2020
- Mokas S, Larivière R, Lamallice L, et al : Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification. *Kidney Int* **90** : 598-609, 2016
- Tóth A, Csiki DM, Nagy B Jr, et al : Daprodustat accelerates high phosphate-induced calcification through the activation of HIF-1 signaling. *Front Pharmacol* **13** : 798053, 2022
- Wu X, Zhao Q, Chen Z, et al : Estrogen inhibits vascular calcification in rats via hypoxia-induced factor-1 α signaling. *Vascular* **28** : 465-474, 2020
- Rosenberger C, Mandriota S, Jürgensen JS, et al : Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* **13** : 1721-1732, 2002
- Besarab A, Caro J, Jarrell BE, et al : Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* **32** : 526-536, 1987
- Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al : HIF-1 α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* **94** : 887-899, 2018

【トピックス】

造血系とエネルギー産生系における HIF 系とミトコンドリア・ マクロファージ機能との交点*

三船瑞夫**

◆ はじめに

赤血球内のヘモグロビン (Hb) による、生体内末梢諸臓器への酸素の運搬能低下に対する低酸素応答は、飢餓応答同様、個体生命維持のため最も重要な生体防御反応であり、さまざまな低酸素応答のなかでも、hypoxia-inducible factor (HIF) は最も主要なシステムである。

腎性貧血においては、腎臓間質線維芽細胞〔renal erythropoietin-producing (REP) 細胞〕でのエリスロポエチン (EPO) 産生低下、EPO とトランスフェリン (Tf) の受容体を介した刺激による骨髓ニッチでの造血幹細胞からの赤血球の分化・増生・成熟能の低下、また炎症反応性に分泌されるヘプシジンによる鉄代謝不全が認められることがよく知られており、新規腎性貧血治療薬である HIF-prolyl hydroxylase (PH) 阻害薬は、HIF 活性化に応答した造血刺激・炎症の低減・鉄代謝改善などのさまざまな遺伝子発現により、腎性貧血への治療効果を発揮する。

本稿では、HIF 系活性化の遺伝子応答を、① ミトコンドリア内・電子伝達系の抑制から解糖系の亢進という細胞内代謝変換、② マクロファージの炎症型 (HIF-1 α) から非炎症型 (HIF-2 α) へのスイッチに代表される免疫細胞の細胞機能変換、③

循環システム (赤血球数と血管網の増生) の構造変換と、細胞内代謝・免疫細胞機能・血流システム構造の変換と捉えることにより、まず、「骨髄での造血・赤血球成熟化から網内系での老化赤血球処理・鉄回収までの造血システムにおける、低酸素環境でのミトコンドリアとマクロファージの機能変換」を説明する。

また、赤血球による酸素運搬の目標が、ミトコンドリア電子伝達系での酸化還元反応による、熱とアデノシン三リン酸 (ATP) の2通りのエネルギー産生であり、HIF 系は抗酸化ストレス応答である Keap1-Nrf2 系とともに活性酸素種 (ROS) の産生を制御していることから、電子伝達系の電子担体であるヘム鉄、鉄硫黄クラスター (Fe-S) ならびにニコチンアミドジヌクレオチド (NAD) の3つの因子を、fibroblast growth factor (FGF) 23 と FGF21 が制御する機構を想定することで (仮想モデル化)、「生体内の代謝恒常性維持のための低酸素応答下における、ミトコンドリアでの酸化還元反応によるエネルギー産生の調整機構」を概念的に説明する。

① HIF 活性化による低酸素応答

生体内では、低酸素環境に適応するため、以下のように複数の低酸素応答を担う機構が存在する。

* Functional shift of mitochondria and macrophage in hematopoiesis and energy production system on hypoxic condition

key words : HIF, マクロファージ, ミトコンドリア

** 篠崎透析クリニック MIFUNE Mizuo

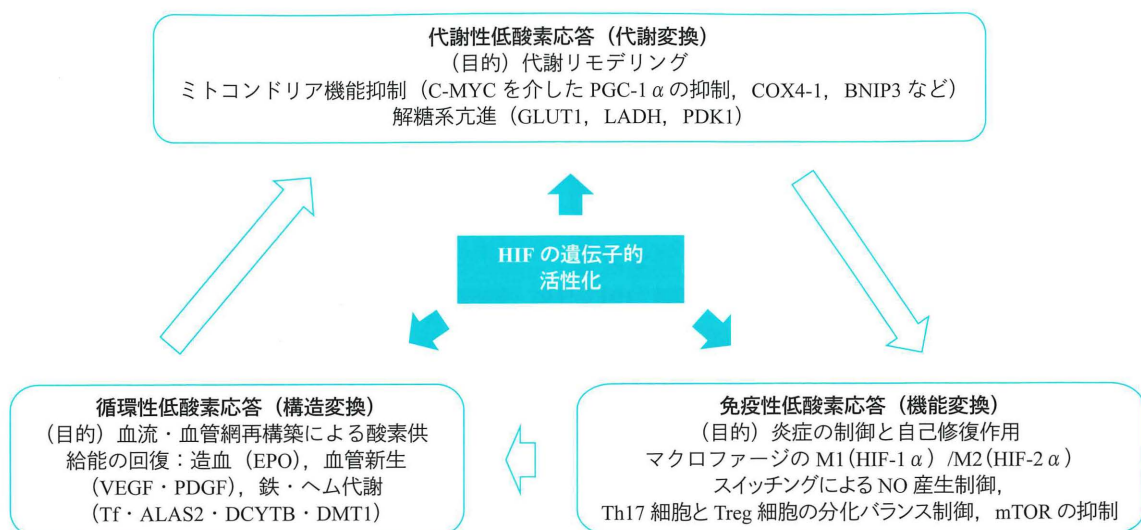


図 1 HIF 活性化による代謝・機能・構造変換

- ① 個体レベル: 循環血液の pH の低下や温度の上昇による, 末梢での赤血球内 Hb の酸素解離の促進作用 (Bohr 効果)
- ② 血管組織レベル: 血管内皮細胞にアンカーしたキサンチンオキシダーゼ (XO) が産生する過酸化水素を介して, transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) の活性化が内向きのカリウム電流を増幅することによる血管拡張作用 (血流維持機構)
- ③ 頸動脈小体: グロムス細胞の transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) を介した, 血液中の酸素分圧の感知機構

全身の個々の細胞レベルにおいても, 複数の遺伝子応答が存在するが, そのなかで, PHD (prolyl hydroxylase domain)-HIF 経路がマスターシステムである。HIF の活性調節は, 酸素分子, Fe^{2+} , ビタミン C, α -ケトグルタル酸を制御因子とした水酸化反応が重要であり, なかでも酸素分子依存的な PHD の分解によって, 水酸化から逃れた HIF 蛋白の安定化は下流の応答する遺伝子の転写活性化を誘導する¹⁾。HIF 活性化による低酸素応答の代表格が, EPO 産生増強とその刺激による造血作用である。HIF 活性化による遺伝子応答を以下に概説する (図 1)。

1. 代謝性低酸素応答 (代謝変換)

低酸素状態においては, ミトコンドリアの電子伝達系からの ATP 産生は減少し, 同時に ROS の産生が高まる。HIF による代謝シフトの目的は, ROS 産生の抑制と, 無酸素下にて ATP を産生する解糖系の亢進による, 細胞内 ATP 産生能の代償機構である。ミトコンドリアでのエネルギー産生機構とは, 電子伝達系でのモーター蛋白といえる ATP 合成酵素による酸化的リン酸化を介した細胞内共通エネルギーである ATP 産生と, 脱共役蛋白 (UCP) を介した熱産生の 2 通りであるが, HIF の活性化により, ミトコンドリアの生合成抑制 [C-MYC を介した peroxisome proliferators-activated receptor- γ co-activator-1 α (PGC-1 α) の抑制], ミトコンドリアの電子伝達系抑制やマイトファジーの誘導 [Bcl2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3 (BNIP3), cytochrome c oxidase subunit IV isoform 1 (COX4-1), microRNA-210] が認められる。同時にグルコース代謝亢進のための解糖系の諸酵素遺伝子の亢進 [glucose transporter 1 (GLUT1), lactate dehydrogenase A (LDHA), pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1)] が認められる¹⁾。

2. 免疫性低酸素応答 (機能変換)

免疫代謝リモデリングにより, 炎症型作用 (食

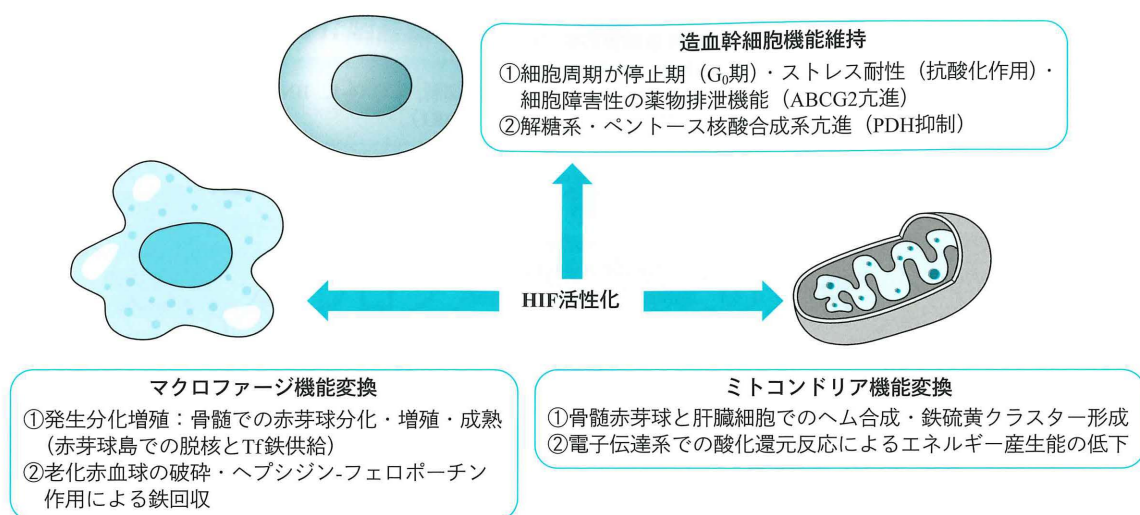


図2 HIF活性化による幹細胞・マクロファージ・ミトコンドリアの特異的機能

作用・感染免疫作用)から、非炎症型作用(自己修復)への免疫細胞の機能変換が認められる。低酸素応答におけるHIF-1 α からHIF-2 α への変換によるマクロファージのM1[炎症型・inducible nitric oxide synthase (iNOS) 活性]/M2(非炎症型・arginase 1 活性)スイッチングによるNO産生制御作用²⁾や、自己免疫性疾患を誘導するT helper 17 cell (Th17細胞)と制御系であるregulatory T cell (Treg細胞)の分化誘導のバランス変化による、がん回避への誘導³⁾やmammalian target of rapamycin (mTOR) 抑制が報告されている。

3. 循環性低酸素応答(構造変換)

そもそも、HIFの活性化は、血球の増加・血流の増大・血管網再構築による酸素供給の回復のため、造血としてEPO、血管新生のため血管内皮細胞増殖因子(VEGF)と血小板由来増殖因子(PDGF)、鉄・ヘム代謝亢進のためTf(TF)、ヘム合成酵素(ALAS2)、鉄吸収のduodenal cytochrome B(DCYTB)、divalent metal transporter 1(DMT1)と、それぞれの遺伝子を活性化⁴⁾すると同時に、骨髄内の血球系幹細胞の休眠への誘導作用がある。

このように、HIFによる低酸素応答には、①応答する遺伝子発現の変化を通じた代謝応答(ミト

コンドリア系から解糖系という代謝変換)、②免疫代謝応答(炎症型から非炎症型への機能変換)、③循環応答(造血・血管網再構築等の構造変換)、と代謝・機能・構造の3つの変換が認められる。

Ⅱ 赤血球造血時のミトコンドリアとマクロファージの機能変換(図2)

1. 赤血球の細胞性状と造血の特徴

赤血球細胞は、酸素運搬に特化した特殊な細胞であり、Hbがその総重量の90%を占め、通常細胞に認められる細胞内小器官である核、ミトコンドリアやリボソームが一切存在しない。体内の赤血球の総数は、およそ26兆個であり、これは全身の細胞数約37兆個の2/3を占めると報告されている。また赤血球の寿命は約120日であり、骨髄では毎日約2,000億個、1秒間に約200万個の赤血球が作られる。すなわち、酸素運搬に特化した赤血球細胞の造血の特徴は、骨髄ニッチにおいて、①造血幹細胞からの増殖(DNA合成・細胞核分裂)、②成熟前赤血球細胞内でのHb(鉄+ヘム+グロブリン)合成と成熟時の脱核、③網内系での老化赤血球の処置が、それぞれ膨大な規模で行われているといえる⁵⁾。

2. 骨髄ニッチ(低酸素環境下)の造血幹細胞

骨髄環境(骨髄ニッチ)は管理された低酸素環

境である。ここでは細胞周期の調整、ストレス耐性(抗酸化作用)、細胞障害性の薬物排泄機能[ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2)]の維持や、ピルビン酸脱水素酵素(PDH)抑制作用による解糖系・ペントース核酸合成系の亢進と、造血幹細胞にとって持続的な増生に適した低炎症環境かつ低酸化ストレス環境が維持されている⁶⁾。

3. 赤血球の分化・増生における EPO と Tf 鉄による造血刺激

赤血球の分化・成熟過程において、前期赤芽球系前駆細胞から前赤芽球までは、EPO 受容体と Tf2 受容体との複合体、続く赤芽球形成では Tf1 受容体が、赤血球の分化・増殖に関与する。すなわち、Tf 鉄は鉄を供給するとともに、EPO 同様、造血刺激因子として作用する。EPO は、胎生期ではまず卵黄囊の神経堤細胞[neural EPO-producing (NEP) 細胞]、発生が進むと肝実質細胞、生体では REP 細胞が産生する。慢性腎臓病 (CKD) においては、腎間質の線維化の進行により、REP 細胞が形質転換され、EPO 産生能力を失う。

4. 赤芽球の成熟

赤芽球の成熟においては、赤芽球内ミトコンドリアでのヘム合成と、赤芽球島を形成するマクロファージによる、脱核とヘム鉄形成が必要である。

1) 赤芽球内ミトコンドリアでのヘム合成亢進

赤芽球細胞内でのミトコンドリアは、電子伝達系での熱と ATP エネルギー産生機能と、アポトーシス誘導作用は抑制されている一方で、ヘムの合成作用が亢進している。ヘムとは、「2 価の鉄原子とポルフィリンから成る錯体」であり、金属と化合するポリフィレン環で、Hb、ミオグロビン、ミトコンドリアの電子伝達系(シトクロム)、薬物代謝酵素(P450)、カタラーゼ、NOS、ペルオキシダーゼなどのヘム蛋白質の補欠分子族として構成することから、呼吸・光合成などのエネルギー代謝の活性化のみならず、多様な生体機能調整を行う重要な生体内分子である。生体内のヘムは、骨髓赤芽球で 85%、残りの 15%が肝臓にて産生され、グリシンとサクニシルコエンザイム A (CoA) が縮合することで、5-アミノレブリン酸(5-ALA)を経て、ミトコンドリア内にて合成

される。ヘム合成酵素である ALA 合成酵素(ALAS2)は、鉄応答配列をもち、細胞内鉄濃度依存的に ALA 産生の調節を行っている⁷⁾。

2) マクロファージ(赤芽球島形成)による成熟

赤芽球はマクロファージを中心に集まり(赤芽球島)、Tf が運んできた鉄(Fe^{2+})がヘムと一緒にヘム鉄を形成し、グロビンとともに Hb が生成される。この際、骨髓ニッチのマクロファージは、赤芽球から脱核された核を、核表面にアポトーシスを受けるための eat me シグナルであるホスファチジルセリンを認識することで貪食し、また Tf により運搬された鉄を受け取り、赤芽球に渡す役目を担っている⁸⁾。赤血球成熟の最終段階では、ミトコンドリアやグロブリンなどの細胞内小器官が破棄され、最終的に成熟赤血球となる。

5. マクロファージによる老化赤血球の破碎・ヘム処理、そして鉄再回収機構

血液透析症例では、尿毒素の影響もあり、赤血球寿命の約 20%の短縮が認められる。老化した赤血球は、網内系である脾臓でマクロファージに捕捉・貪食され分解されるが、分解産物の鉄原子とヘムは高度の ROS 発生源となるため、特異的なシステムにて処置される。まずヘムは、ヘムオキシゲナーゼにより分解代謝産物であるビリルビンに分解され、胆汁もしくは尿として排出される。鉄は、マクロファージを介して再回収され、肝細胞内や脾臓内のマクロファージ細胞内にフェリチン鉄として保存される。回収された鉄を、再び骨髓に運搬するのが Tf である。すなわち、脾臓マクロファージにより、老化赤血球から回収された鉄は、Tf により骨髓まで運搬され、造血時には骨髓マクロファージから赤芽球に渡される⁹⁾。

この「マクロファージによる鉄回収システム」を調整しているのが、炎症反応性の蛋白である「ヘプシジン」である¹⁰⁾。ヘプシジンは、マクロファージなどの免疫細胞が産生する interleukin (IL)-1 β や IL-6 の刺激により肝臓から分泌され、細胞内貯蔵鉄を細胞外に取り出す唯一の輸送体であるフェロポーチンの抑制作用を介し、老化赤血球からのマクロファージによる鉄の回収作用や肝細胞やマクロファージ内の貯蔵鉄(フェリチン)

からの鉄の取り出し作用を抑制する¹¹⁾。すなわち、炎症によるヘプシジンの分泌亢進は、細胞内に鉄を囲い込みこむことで鉄代謝回転を悪化させ、造血を抑制する。

このように、腎性貧血においては、EPO 刺激性造血作用低下をはじめとして、Tf 鉄刺激の低下作用、炎症に応答したヘプシジンの増加によるマクロファージを介した鉄リサイクルシステムの抑制と鉄消化吸收、さらに老化赤血球の膜脆弱化に伴う赤血球寿命の短縮により破碎の亢進が認められる。

HIF-PH 阻害薬の投与による低酸素応答の誘導は、EPO 産生の増加のみならず、ヘプシジンの低下、Tf の増加、フェリチンと Tf 飽和度 (TSAT) の低下といった鉄代謝効率の改善作用と、また十二指腸細胞における DCYTB や DMT1 の活性化を介して、食事からの鉄の取り込みを増加させ、造血を誘導するとされる。

すなわち、ミトコンドリアとマクロファージは、通常酸素環境では、それぞれ酸化還元反応によるエネルギー産生や外来性の感染免疫などの異化作用が主たる機能であるが、骨髄ニッチや網内系といった低酸素環境では、それぞれヘム合成や赤血球の成熟作用、いわゆる自己増殖・修復という同化作用に、機能変換しているといえる。

III エネルギー産生系における、HIF 系とミトコンドリア・マクロファージ機能との交点

これまで CKD における貧血病態は、cardio-renal-anemia (CRA) 症候群として、心病態との共存性が指摘されていた。また CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) でも、心臓機能障害である心不全、構造障害である心肥大との関連が指摘されており、これまでも CKD 関連疾患の概念の拡張が提唱されている¹¹⁾。それは、CKD-MBD 病態の鍵となるホルモンである生体内リン恒常性を保つ FGF23 が直接的に造血抑制作用をもち、また EPO 刺激が FGF23 の分泌促進作用をもつことから、造血 (EPO・鉄) と CKD-MBD との密接な関連性が示唆された¹²⁾。

1. HIF-PH 阻害薬使用により顕在化した生体内鉄代謝の重要性

昨今、HIF-PH 阻害薬の臨床使用で強調されたのが、腎性貧血における生体内鉄代謝への介入の重要性である。Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis (MIA) 症候群に代表される慢性炎症では、ヘプシジン分泌の亢進による鉄代謝回転の悪化と骨髄環境の悪化による骨髄機能抑制が認められ、ここでも「造血における炎症制御の重要性」が示唆されていた。

1) マクロファージの機能変換とミトコンドリア ROS 産生軽減作用による炎症抑制を介した鉄代謝改善作用

炎症の制御には、先述のマクロファージの機能変換 (炎症性から非炎症性) と、ミトコンドリアで産生される ROS の制御が必要である。低酸素応答としての HIF の活性化のミトコンドリア機能への介入目的は、電子受容体である酸素分子の不足に対応するため、電子伝達系の機能を低下させ、ROS 産生の増加を防ぐことである。また細胞内の ROS の消去応答系として、「硫黄原子の還元性を利用した生体防御系である Keap1-Nrf2 制御系」が中心的な役割を果たす¹³⁾。すなわち、HIF-PH 阻害薬は、Keap1-Nrf2 活性化による ROS 消去能力と協調して、HIF 活性化によりミトコンドリアでの ROS 増加を抑制することで細胞内 ROS 総量を減らし、またマクロファージの非炎症型への誘導により炎症性サイトカイン産生を軽減することで、炎症応答性に肝臓から分泌されたヘプシジンの鉄囲い込み作用を抑制し、鉄代謝を改善することで造血を促進させている¹⁰⁾。

2) 鉄投与による心腎機能改善=ミトコンドリア機能改善作用の可能性

現在、米国腎臓学会からは、腎性貧血における EPO 投与に先立つ鉄補充が推奨されているのみならず、貧血を伴わない鉄欠乏性の心不全に対する鉄補充の有効性が提唱されている¹⁴⁾。

このような、「積極的な鉄補充」の有効性を類推するに、生体内の鉄の 1% に満たない組織鉄の機能改善に、鉄補充が関与している可能性は高いと考えられる。組織鉄とは、先述のヘムと「Fe-S」

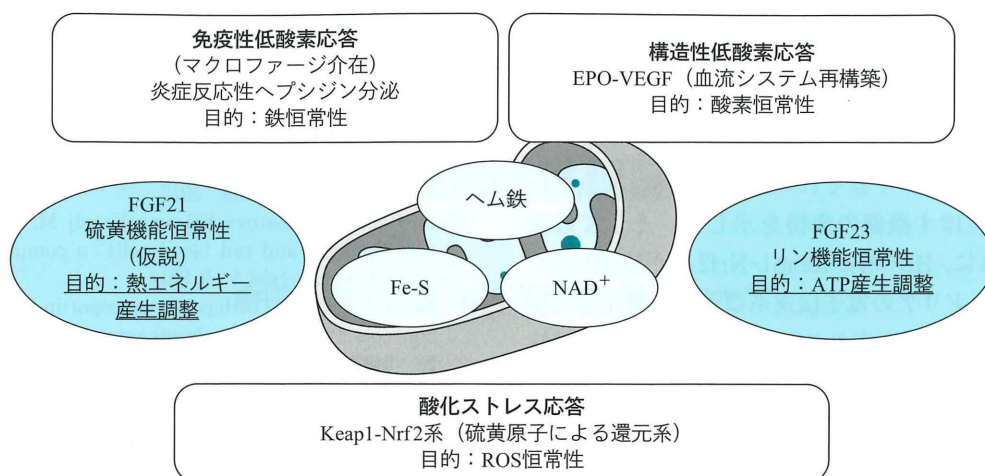


図3 FGF23とFGF21によるミトコンドリアエネルギー代謝調節機構（仮説）

が代表的である¹⁵⁾。Fe-Sは、フェレドキシンや nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) デヒドロゲナーゼ、ヒドロゲナーゼ、補酵素Qシトクロムcレダクターゼ、コハク酸デヒドロゲナーゼ、ニトロゲナーゼなど多くの金属蛋白質でみられ、ミトコンドリアでの電子伝達系に必須の構成因子でもあり、生体内にて多彩な作用をもつ重要な分子である。心不全病態では、心筋細胞において高用量のエネルギー(ATP)を必要とするため、ミトコンドリア内電子伝達系にて酸化還元反応に寄与するFe-Sをはじめとする組織鉄作用の重要性から、潜在的・機能的鉄不足時に鉄補充が有効である可能性は高いと考えられる¹⁶⁾。

2. FGFが調整するミトコンドリアでのエネルギー産生の恒常性維持機構（仮説）

ミトコンドリア電子伝達系での酸化還元反応における電子担体は、先述のヘム鉄、Fe-SならびにNADの3つであり、電子エネルギーは最終的に、①リン酸との化学結合エネルギーに変換され、ATPが産生されるのと同時に、②熱エネルギーに変換される。生体内のリン酸はFGF23により制御されているが、FGF21はFGFファミリーのなかでもFGF23と同様、ホルモン様の作用をもち、肝細胞や脂肪細胞で、ミトコンドリアに存在する脱共役蛋白質(UCP)を介した熱産生の亢進による、糖・脂質代謝異常の改善作用が目ざ

れている。また、FGF23はFe-Sの欠乏下において、その濃度を上昇させることから¹⁷⁾、FGF23の代謝機能は、Fe-Sの電子伝達系での酸化還元反応・UCPの熱産生能に関与している可能性が高いと考えられる。

繰り返しになるが、このように通常酸化環境下では、ミトコンドリアは電子伝達系での酸化還元作用による熱エネルギーとATPエネルギーの産生を目的としている。一方、低酸素環境では、低酸素応答であるHIF系は、Keap1-Nrf2系と協調して、酸素不足による細胞内ROSの異常発生を抑制することで、ミトコンドリア機能を制御している。また、マクロファージなどの免疫細胞が産生するIL-6をはじめとしたさまざまな炎症性サイトカイン刺激により肝臓が分泌するヘプシジンが生体内鉄機能の恒常性を、またFGF23が血漿中のリン濃度に応じて尿中でのリン排泄量を調整する結果、生体内リン機能の恒常性を保っているといえる。さらに、現時点では推定段階ではあるが、FGF21が、Fe-SとKeap1-Nrf2の重要な構成原子である硫黄の機能調整システム、拡大解釈すると、生体内硫黄機能の恒常性に関与している可能性は高い。以上を踏まえ、今回、仮説概念図として図3を作成した。

本稿では、まず図1に、HIF活性化時の生体内の遺伝子発現変化がもたらす変化を、①細胞内エ

エネルギー代謝変換, ② 免疫機能変換, ③ 循環システム (構造) 変換, という3つの軸に分けて整理した。次に, 図2では, HIF 遺伝子の活性化が, ① 造血幹細胞, ② マクロファージ, ③ ミトコンドリア, の3つそれぞれの細胞もしくは細胞内小器官に及ぼす機能の変換を示した。そして最後に, 図3に, HIF系と Keap1-Nrf2系が協調して, ミトコンドリアの電子伝達系における酸化還元反応を調整する (過度の ROS 産生の抑制) のと同時に, ミトコンドリアにおける熱と ATP の2つのエネルギー産生機構が, それぞれ FGF21 (硫黄機能系) と FGF23 (リン酸機能系) により制御されている可能性を示した。

本稿の3つの概念図が, CKD 関連病態としての CRA 症候群, MIA 症候群, そして CKD-MBD の複雑な相関性¹⁸⁾を理解する一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 合田亘人, 鈴木智大, 金井麻衣: HIF が制御するエネルギー代謝. 実験医学 30: 1252-1257, 2012
- 2) 武田憲彦: マクロファージの食と代謝—マクロファージ活性化における代謝プログラミング. 実験医学 32 (増): 2353-2358, 2014
- 3) 池尻 藍, 永井重徳, 小安重夫: HIF-1 α と低酸素がもたらす T 細胞分化への影響. 実験医学 30: 1264-1269, 2012
- 4) 山口純奈, 田中哲洋, 南学正臣: 低酸素と栄養遺伝子制御. 実験医学 34 (増): 2545-2551, 2016
- 5) 川端 浩, 高折晃史: 赤血球の生理機能と産生調節. 日内会誌 104: 1367-1374, 2016
- 6) 綿貫慎太郎, 小林 央, 田久保圭誉: 酸素環境と造血幹細胞システム. 実験医学 38: 1436-1440, 2020
- 7) 藤原 亨, 張替秀郎: 赤血球造血細胞への影響. 現代化学 45 (増): 144-148, 2015
- 8) 鶴生川久美, 澤田賢一: 赤芽球脱核のメカニズム. 日内会誌 101: 2002-2009, 2012
- 9) de Back DZ, Kostova EB, van Kraaij M, et al: Of macrophages and red blood cells: a complex love story. Front Physiol 5: 9, 2014
- 10) Nemeth E, Ganz T: Heparin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. Int J Mol Sci 22: 6493, 2021
- 11) 濱野高行: CKD-MBD の概念と生命予後. 日本腎臓学会誌 60: 101-105, 2018
- 12) 谷口正智: 腎性貧血と CKD-MBD 腎臓内科 13: 650-657, 2021
- 13) Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H: The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis. Physiol Rev 98: 1169-1203, 2018
- 14) 濱野高行: 鉄は積極的に投与すべきか. 腎と透析 89: 238-243, 2020
- 15) Crooks DR, Natarajan TG, Jeong SY, et al: Elevated FGF21 secretion, PGC-1 α and ketogenic enzyme expression are hallmarks of iron-sulfur cluster depletion in human skeletal muscle. Hum Mol Genet 23: 24-39, 2014
- 16) Wachnowsky C, Fidai I, Cowan JA: Iron-sulfur cluster biosynthesis and trafficking—impact on human disease conditions. Metallomics 10: 9-29, 2018
- 17) Paul BT, Manz DH, Torti FM, et al: Mitochondria and iron: current questions. Expert Rev Hematol 10: 65-79, 2017
- 18) 鶴屋和彦: 心不全と腎不全を合併する貧血をいかに治療するか? 骨・ミネラル代謝異常がある場合はどうするか? 薬局 71: 3163-3168, 2020

*

*

*

【トピックス】

HIF と糖尿病性腎臓病*

倉田 遊** 田中哲洋*** 菅原真衣**

はじめに

低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor : HIF) は、生体における低酸素環境への順応を司る転写因子である。この HIF による低酸素応答の解明に貢献した William G. Kaelin Jr, Gregg L. Semenza, Sir Peter J. Ratcliffe の 3 名は、2019 年のノーベル生理学・医学賞を受賞している。そのなかでも Sir Peter J. Ratcliffe ははじめてノーベル生理学・医学賞を獲得した腎臓内科医である。HIF は低酸素環境下において、標的遺伝子の転写誘導を介して造血・血管新生による酸素供給量の増加や解糖系へのシフトによる酸素需要の抑制など、さまざまな生体の防御機構を誘導する。造血にかかわるエリスロポエチンも HIF によって転写誘導される標的遺伝子の 1 つである。この HIF による造血促進を活用した新規腎性貧血治療薬である HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が近年開発され、すでに臨床現場で使用されている^{1,2)}。腎臓は血流が豊富な臓器である一方で、内部の動静脈シャントの存在により生理的に低酸素となっており、虚血に対して脆弱な臓器である。それに加えて慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) が進行すると、間質線維化などに伴う酸素供給の減少によりさらなる低酸素状態となり、この低酸素状態が線維化を促進するという悪

循環に陥る³⁾。

糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) は糖尿病の主要な合併症の 1 つである。DKD は 1998 年以降、わが国における新規透析導入患者の原疾患の第 1 位であり、2011 年には慢性透析療法患者の原疾患の第 1 位となっている。2020 年末における慢性透析患者の原疾患の 39.5% を DKD が占めており、患者予後・QOL という観点だけでなく社会経済学的にもその対策は最重要課題の 1 つである。DKD では CKD 共通の機序に加えて、代謝変化に伴う酸素需要の増大により低酸素状態が増悪する。また、高血糖状態においては低酸素の程度に対する HIF 活性化が不十分であり、薬理学的な HIF 活性化が糖尿病モデル動物において腎保護的に働くことが報告されている。

本稿では DKD と慢性低酸素とのかかわりを中心に sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬が腎臓低酸素に与える影響も含めて概説する。

1 腎臓と低酸素

尿細管における Na^+/K^+ -ATPase を介したナトリウム再吸収のために腎臓はエネルギー需要が高く、心拍出量の 20~25% を受ける血流が豊富な臓器である。尿細管への酸素供給は、輸出細動脈から血流を受ける傍尿細管毛細血管 (peritubular capillary : PTC) を介して行われる。尿細管周囲

* HIF and diabetic kidney disease

key words : 低酸素, HIF, DKD, HIF-PH 阻害薬, SGLT2 阻害薬

** 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 KURATA Yu, SUGAHARA Mai

*** 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 TANAKA Tetsuhiro,

を伴走する上行・下行直細血管の間に動静脈シャント経路が存在することにより腎臓は酸素の取り込み効率が悪く、生理的な低酸素状態となっている。腎皮質および髄質の酸素分圧はそれぞれ 50 mmHg, 10~20 mmHg 程度である⁴⁾。CKD が進行すると、間質線維化・糸球体硬化・PTC 減少などによる酸素供給の減少および尿細管における代謝亢進などによる酸素需要の増大により、さらなる低酸素状態に陥る^{4,5)}。慢性低酸素状態は間質線維化を進行させることで酸素化を増悪させるという悪循環を形成する³⁾。DKD では CKD 共通の機序に加えて代謝変化に伴う酸素需要の増加により酸素供給バランスが悪化する。糖尿病では尿細管肥大、糸球体過剰濾過、SGLT2 発現亢進、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系亢進などの機序による尿細管でのナトリウム再吸収の亢進およびミトコンドリア脱共役に伴い酸素消費が亢進している (図)⁶⁾。

微小電極法、低酸素組織に取り込まれる pimonidazole を利用した免疫染色、blood oxygenation level-dependent (BOLD)-MRI などの手法により、糖尿病モデル動物における腎臓の低酸素が証明されている^{7,8)}。ヒトにおける腎臓低酸素については、非侵襲的に評価可能である BOLD-MRI を用いた検討が主に行われている。BOLD-MRI は酸素を失った還元状態のデオキシヘモグロビンが常磁性である一方、酸素をもつ酸化状態のオキシヘモグロビンが反磁性であることから、これらの比率により MRI の信号強度が変化する BOLD 効果を利用した撮像法である。デオキシヘモグロビンは周囲に不均一な磁場を作ることで T2* 短縮効果を示す。組織容量あたりのデオキシヘモグロビン量が増加するほど T2* の逆数である R2* (relaxation rate) が増加するため、この R2* 値が低酸素状態の指標となる。DKD 患者を対象とした検討では、健常人と比較し DKD 患者において皮質・髄質ともに R2* 値が高かったことが報告されている⁹⁾。さらに DKD 患者における腎皮質の T2* 値はその時点での推算糸球体濾過量 (eGFR) と関連がなかったが、その後の eGFR 低下速度と関連を認めており、低酸素状態が DKD 進行に寄与して

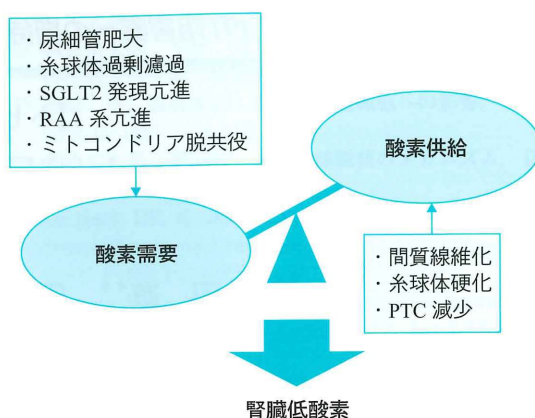


図 DKD における腎臓低酸素

DKD : diabetic kidney disease, SGLT2 : sodium glucose cotransporter 2, RAA : renin-angiotensin-aldosterone, PTC : peritubular capillary

(Hesp ら⁶⁾, 2020 より改変)

いる可能性が指摘されている¹⁰⁾。

II 糖尿病と HIF 活性化

糖尿病では、低酸素環境における HIF 活性化がその組織低酸素の程度に対して不十分である可能性が指摘されている。その機序としては酸化ストレス¹¹⁾、異常糖化修飾¹²⁾などが挙げられている。また、ヒトにおいて *HIF1A* 遺伝子の Pro582Ser という一塩基多型が高血糖による HIF-1 活性抑制に対して抵抗性を示し、DKD を含む糖尿病合併症発症リスク低下との関連が報告されている¹³⁾。以上の報告より、糖尿病における不十分な HIF 活性化に対する介入による低酸素応答の改善が、DKD の治療手段となりうることが期待される。実際にこれまで複数の動物実験において HIF 活性化の DKD に対する腎保護効果が示されている。ストレプトゾシン (STZ) 誘導性 1 型糖尿病モデルラットにおいて、4 週間のコバルト投与により HIF を活性化すると、尿蛋白・尿細管間質障害・PTC 脱落がいずれも軽減した¹⁴⁾。さらに、糖尿病発症早期における HIF-PH 阻害薬による腎保護効果も報告されている¹⁵⁾。STZ 誘導性 1 型糖尿病モデルラットに対して、糖尿病誘導 1 週間後から HIF-PH 阻害薬投与を開始したところ、治療開始 2 週間後の評価において糸球体肥大が改善し

た。さらに腎臓のトランスクリプトームおよびメタボローム解析の結果、糖尿病モデルラットでは脂質およびアミノ酸代謝が亢進していたが、HIF-PH 阻害薬はこれらを抑制すると同時に解糖系を亢進させ、酸化ストレスを軽減させたことが示されている。また、2型糖尿病モデルマウスである *ob/ob* マウスに対する HIF-PH 阻害薬の腎保護効果も報告されている¹⁶⁾。*ob/ob* マウスに対する計18週間(4週齢から22週齢まで)の HIF-PH 阻害薬投与によりアルブミン尿の減少を認めた。病理学的評価では糸球体へのマクロファージ浸潤が抑制されており、その機序として HIF 活性化によるメサングウム細胞での monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 産生の抑制が考えられた。また、HIF-PH 阻害薬投与により白色脂肪細胞の肥大および炎症細胞浸潤が抑制され、それに伴うアディポネクチンの上昇が adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) 活性化を介してメサングウム細胞の MCP-1 産生抑制に寄与していた。さらに、高脂肪食負荷による肥満関連腎症モデルにおいても HIF-PH 阻害薬によるアルブミン尿抑制効果が示されている¹⁷⁾。一方で遺伝子改変マウスを用いた検討により、腎実質細胞における HIF 活性化が、特に長期経過においては線維化を誘導する可能性が指摘されている。近位尿細管特異的 HIF-1 α ノックアウトマウスを用いて代表的な腎線維化モデルの1つである片側尿管結紮モデルを作製したところ、ノックアウトマウスでは間質線維化が抑制された¹⁸⁾。この結果は近位尿細管の HIF-1 α が線維化促進的に働くことを示唆している。さらに、近位尿細管特異的 von Hippel-Lindau (*Vhl*) ノックアウトマウスを用いて CKD モデルである 5/6 腎摘モデルを作成したところ、長期観察(15カ月)においてノックアウトマウスでは腎線維化が増悪した¹⁹⁾。遠位尿細管・集合管特異的 HIF-2 α 過剰発現マウス²⁰⁾、内皮細胞特異的 HIF-PH2 ノックアウトマウス²¹⁾においても長期間の自然経過観察中に嚢胞形成、腎線維化の増悪を認めた。また、ドキシサイクリン(Dox)誘導性尿細管特異的 HIF-2 α 過剰発現マウスに対してアデニン投

与による CKD モデルを作製し、アデニン投与開始と同時に(早期誘導群)または投与開始2週間後(晩期誘導群)にそれぞれ Dox による尿細管での HIF-2 α 発現誘導を行ったところ、早期誘導群では線維化が増悪した一方で晩期誘導群では線維化が軽減していた²²⁾。これらの遺伝子改変動物を用いた検討に基づくと、HIF 活性化はその部位やタイミングによって腎保護的にも線維化促進的にも働きうる可能性が考えられる。ただし、遺伝子改変による HIF 活性化は薬理学的な HIF 活性化と比較し強力かつ永続的であることに留意が必要である。HIF-PH 阻害薬により適切なタイミングで適切なレベルに HIF を活性化することで、線維化を進行させることなく腎保護作用を発揮できる可能性がある。HIF-PH 阻害薬はすでに腎性貧血治療薬として臨床現場で使用されているが、実臨床において HIF-PH 阻害薬が CKD 進展に与える影響に関してはまだ十分なデータが得られていない。HIF-PH 阻害薬の1つであるロキサデュスタットを用いた保存期 CKD 患者を対象とした第3相試験の1つである OLYMPUS 試験(NCT02174627)では、副次項目としての評価であるが、52週間の観察期間における eGFR 低下速度がプラセボ群と比較してロキサデュスタット群で有意に速かった(-3.19 vs -3.70 mL/min/1.73 m², $p=0.046$)。一方で、同様に保存期 CKD 患者を対象とした第3相試験である ANDES 試験(NCT01750190)・ALPS 試験(NCT01887600)・DOLOMITES 試験(NCT02021318)では対照群とロキサデュスタット群で eGFR の経時的変化に差を認めておらず、試験間で結果は一致していない。

III SGLT2 阻害薬と腎臓低酸素

SGLT2 阻害薬は近位尿細管の管腔側に存在するナトリウム・グルコース共輸送体である SGLT2 を阻害することで糖吸収を抑制し、尿からの糖排泄を促進する糖尿病治療薬として開発された。その後、EMPA-REG OUTCOME 試験, CANVAS Program 試験, DECLARE-TIMI 58 試験などの心血管イベントに関する安全性評価を目的と

した大規模試験において腎イベント抑制効果が報告され、腎アウトカムを主要評価項目とした CREDENCE 試験、DAPA-CKD 試験でも同様に腎保護効果を示した。SGLT2 阻害薬による腎保護効果の機序としては尿細管糸球体フィードバックを介した糸球体内圧の低下が考えられているが、SGLT2 阻害薬は腎臓の低酸素環境にも影響を与えることが報告されている⁶⁾。糖尿病モデルラットに対して非特異的 SGLT 阻害薬であるフロリジンを投与すると、腎皮質の酸素分圧が増加した一方で、髄質の酸素分圧は低下した²³⁾。これは SGLT 阻害により近位尿細管での溶質再吸収が減少することで酸素消費が減少した一方で、遠位ネフロンでの代償的な溶質再吸収の増加により髄質での酸素消費が増加したためと考えられる。また、臨床試験において SGLT2 阻害薬による貧血改善効果が報告されており、これはエリスロポエチン産生増加を伴っていた。エリスロポエチンは主に皮髄境界付近の間質細胞で産生されており、SGLT2 阻害により誘導された髄質低酸素が HIF 安定化を介してエリスロポエチン産生を促進させた可能性が考えられている。ヒトでの SGLT2 阻害薬の腎臓低酸素に対する影響に関しては、1 型糖尿病患者に対して SGLT2 阻害薬を投与した際の腎臓の酸素化を BOLD-MRI で評価した試験が報告されている²⁴⁾。SGLT2 阻害薬投与 6 時間後に腎皮質の R* 値の低下、つまり低酸素の改善を認めており、糖尿病モデル動物を用いた報告に合致する結果であった。ただし、この試験では通常の臨床で使用する投与量の 5 倍量を投与しており、またこの低酸素改善が長期投与時においても持続するかどうかについては検討されていない。

◆ おわりに

生体の低酸素応答を司る HIF 経路に関しては、2019 年にノーベル生理学・医学賞が授与され、HIF-PH 阻害薬が新規腎性貧血治療薬として臨床現場に登場したこともあり、非常に注目が集まっている研究領域である。低酸素環境は CKD 進行の病態に深くかかわっているが、DKD においては代謝変化に伴う酸素消費亢進が低酸素環境の増

悪に寄与している。これまでの動物実験の結果からは、薬理的な HIF 活性化が DKD に対して保護的に働くことが期待される一方で、遺伝子改変による HIF 活性化が線維化促進的に働く可能性が指摘されている。HIF 活性化の CKD 進行に対する影響については、HIF-PH 阻害薬の臨床試験では一貫した結果が得られておらず、さらなる知見の集積を要する。

文 献

- 1) Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M : Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* **92** : 306-312, 2017
- 2) Kurata Y, Tanaka T, Nangaku M : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor in the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **29** : 414-422, 2020
- 3) Nangaku M : Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury : a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* **17** : 17-25, 2006
- 4) Mimura I, Nangaku M : The suffocating kidney : tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* **6** : 667-678, 2010
- 5) Tanaka T, Nangaku M : Angiogenesis and hypoxia in the kidney. *Nat Rev Nephrol* **9** : 211-222, 2013
- 6) Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, et al : The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease : a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int* **98** : 579-589, 2020
- 7) Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M : Renal hypoxia in CKD : pathophysiology and detecting methods. *Front Physiol* **8** : 99, 2017
- 8) Sugahara M, Pak WLW, Tanaka T, et al : Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* **26** : 491-500, 2021
- 9) Yin WJ, Liu F, Li XM, et al : Noninvasive evaluation of renal oxygenation in diabetic nephropathy by BOLD-MRI. *Eur J Radiol* **81** : 1426-1431, 2012
- 10) Sugiyama K, Inoue T, Kozawa E, et al : Reduced oxygenation but not fibrosis defined by functional magnetic resonance imaging predicts the long-term progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **35** : 964-970, 2020
- 11) Katavetin P, Miyata T, Inagi R, et al : High glucose blunts vascular endothelial growth factor response to hypoxia via the oxidative stress-regulated hypoxia-inducible factor/hypoxia-responsible element pathway. *J Am Soc Nephrol* **17** : 1405-1413, 2006
- 12) Ceradini DJ, Yao D, Grogan RH, et al : Decreasing

- intracellular superoxide corrects defective ischemia-induced new vessel formation in diabetic mice. *J Biol Chem* **283** : 10930–10938, 2008
- 13) Gu HF, Zheng X, Abu Seman N, et al : Impact of the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF1A) Pro582Ser polymorphism on diabetes nephropathy. *Diabetes Care* **36** : 415–421, 2013
 - 14) Nordquist L, Friederich-Persson M, Fasching A, et al : Activation of hypoxia-inducible factors prevents diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* **26** : 328–338, 2015
 - 15) Hasegawa S, Tanaka T, Saito T, et al : The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease. *Kidney Int* **97** : 934–950, 2020
 - 16) Sugahara M, Tanaka S, Tanaka T, et al : Prolyl hydroxylase domain inhibitor protects against metabolic disorders and associated kidney disease in obese type 2 diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* **31** : 560–577, 2020
 - 17) Saito H, Tanaka T, Sugahara M, et al : Inhibition of prolyl hydroxylase domain (PHD) by JTZ-951 reduces obesity-related diseases in the liver, white adipose tissue, and kidney in mice with a high-fat diet. *Lab Invest* **99** : 1217–1232, 2019
 - 18) Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, et al : Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* **117** : 3810–3820, 2007
 - 19) Kimura K, Iwano M, Higgins DF, et al : Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* **295** : F1023–F1029, 2008
 - 20) Schietke RE, Hackenbeck T, Tran M, et al : Renal tubular HIF-2 α expression requires VHL inactivation and causes fibrosis and cysts. *PLoS One* **7** : e31034, 2012
 - 21) Wang S, Zeng H, Chen ST, et al : Ablation of endothelial prolyl hydroxylase domain protein-2 promotes renal vascular remodelling and fibrosis in mice. *J Cell Mol Med* **21** : 1967–1978, 2017
 - 22) Kong KH, Oh HJ, Lim BJ, et al : Selective tubular activation of hypoxia-inducible factor-2 α has dual effects on renal fibrosis. *Sci Rep* **7** : 11351, 2017
 - 23) O'Neill J, Fasching A, Pihl L, et al : Acute SGLT inhibition normalizes O₂ tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* **309** : F227–F234, 2015
 - 24) Laursen JC, Søndergaard-Heinrich N, de Melo JML, et al : Acute effects of dapagliflozin on renal oxygenation and perfusion in type 1 diabetes with albuminuria : a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *EClinicalMedicine* **37** : 100895, 2021

* * *

【トピックス】 HIF と心不全*

武田憲彦**

◆ はじめに

Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) および HIF-2 α は低酸素環境下でエリスロポエチン (erythropoietin : EPO) 発現を誘導する転写因子である¹⁾。酵素 prolyl hydroxylase domain-containing protein (HIF-PH) は HIF-1/2 α 蛋白の水酸化・分解にかかわることから、現在 HIF-PH 阻害薬を用いて HIF-1/2 α シグナルを活性化することで腎性貧血を治療するアプローチが開始されている。HIF-1/2 α シグナルは EPO だけでなく、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor-A : VEGF-A) などさまざまな低酸素応答遺伝子発現を誘導し²⁾、生体の臓器機能の維持において重要な役割を果たしている。

本稿では特に心機能における HIF-1/2 α シグナルの役割につき概説する。

① VHL, FIH による HIF-1/2 α シグナルの制御機構

HIF- α には主要なアイソフォームとして HIF-1 α 、HIF-2 α および HIF-3 α が知られているが、これまで特に HIF-1 α および HIF-2 α の役割について多くの研究成果が報告されている。HIF-1/2 α シグナルは低酸素環境で活性化するが、酸素が存在する環境では分解、および転写制御の2つの機構により制御されている³⁾。HIF-1/2 α 蛋白

は正常酸素分圧下で HIF-PH により水酸化され、pVHL (von Hippel-Lindau 遺伝子がコードする蛋白) の作用によりユビキチン・プロテアソーム系を介して分解される⁴⁾。HIF-1/2 α 蛋白はまた、酸素が存在する条件で酵素 factor inhibiting HIF (FIH) による水酸化修飾を受け、その転写活性が低下する⁵⁾。HIF-PH 阻害薬は酵素 HIF-PH を阻害することで HIF-1/2 α シグナルを活性化するが、FIH に対する阻害効果は低いと考えられている。

② 心臓病と HIF シグナル

心臓は収縮・拡張を繰り返すことでポンプとして全身に血液を駆出している。この過程では、酸素を大量に消費することでエネルギー通貨であるアデノシン三リン酸 (ATP) が産生・消費されている。これまでに筆者らはマウス横行大動脈圧負荷モデル (transaortic constriction : TAC) を用いた検討により、心臓における酸素環境の解析を進めてきた。このなかで、圧負荷により左心室への後負荷を増加させた心筋細胞では酸素消費量が有意に増加すること、その結果、心筋組織の酸素濃度が低下することを見出した⁶⁾。

HIF-1 α シグナルはこのような心臓の低酸素環境で活性化し、VEGF-A などの血管増殖因子を誘導することで心筋組織の酸素恒常性維持に役立っていると考えられている。実際に心筋細胞特異的

* The roles of HIFs in cardiac function

key words : 低酸素, HIF-1 α , 心機能

** 自治医科大学分子病態治療研究センター 循環病態・代謝学研究部 TAKEDA Norihiko

に *HIF1A* 遺伝子を欠損したマウスでは、TAC モデルでの VEGF-A 発現が低下し、心機能が低下することが報告されている⁷⁾。

HIF-1 α シグナルはまた、虚血性心疾患における心筋保護にもかかわっている⁸⁾。突然心筋梗塞になった場合と比較して、短期間の心筋虚血後に心筋梗塞を発症すると心筋傷害が軽減し、心機能が保持されることが知られており、虚血プレコンディショニング効果と呼ばれている。モデル動物を用いた検討から、HIF-1 α を欠損したマウスでは虚血プレコンディショニング効果が消失することが明らかになった。すなわち HIF-1 α シグナルは虚血再灌流モデルにおいて心筋保護的な役割を果たしていると考えられている^{9,10)}。実際にラットに心筋梗塞モデルを作製し、HIF-PH 阻害薬である化合物 GSK360A を投与したところ、心筋梗塞部周辺の血管密度が有意に増加し、心機能が改善していた¹¹⁾。

上記知見はいずれも HIF-1/2 α による心保護効果を示しているが、HIF-1/2 α シグナルは常に心機能を向上させるわけではない。例えば、発生期より心筋細胞特異的に *VHL* 遺伝子を欠損したマウスでは、生後まもなくより心機能が低下することが報告されている¹²⁾。これらの知見は、適切な HIF-1/2 α シグナルが心筋保護的に働く一方で、発生早期から HIF-1/2 α シグナルを過剰に活性化すると心機能が低下する可能性があることを示している (図)。最近の研究でも HIF-1/2 α シグナルが心保護効果を発揮するには、その強度とタイミングが重要であることが明らかになっている¹³⁾。

成育後に心筋細胞で HIF-1/2 α シグナルを活性化すると心機能にどのような影響が及ぼされるか、今後の解析が待たれるところである。前述したとおり、HIF-PH 阻害薬を投与された細胞の挙動は *VHL* 遺伝子欠損に類似していると考えられている。成育した段階で心筋細胞特異的に *VHL* 遺伝子を欠損させることで、HIF-PH 阻害薬の心臓への直接効果を類推することができると期待される。

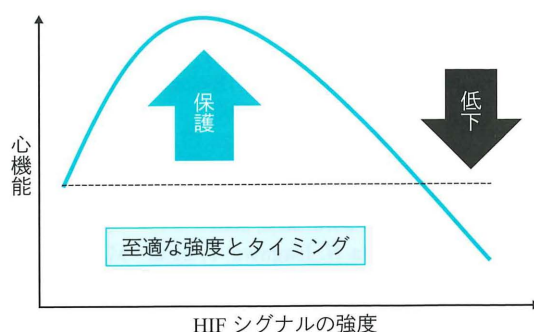


図 HIF-1/2 α シグナルと心機能

HIF シグナルは VEGF-A などの発現を誘導することで圧負荷を受けた心機能を保持する役割を果たしている。一方、過剰な HIF シグナル活性化は心機能を低下させる。

◆ おわりに

心臓における HIF シグナルの役割について概説した。これまで得られた知見の多くはモデル動物や遺伝子改変マウスを用いた解析結果であるが、近年、ヒト症例における知見も少しずつ報告されはじめている。例えば、わが国で行われたバダデスタットを投与した症例の解析で、約1年間の観察期間中に心血管イベントへの有意な影響は観察されなかった¹⁴⁾。一方、海外からの報告では目標ヘモグロビン値によっては心血管イベントが増加する傾向が指摘されている¹⁵⁾。HIF-PH 阻害薬を投与されたヒト症例において虚血性心疾患や心不全の発症が増加あるいは減少するのか、また HIF-PH 阻害薬がどのような心臓病の病態あるいは病期に有効であるのかなどについて、引き続き今後の臨床研究の結果を注意深く観察する必要がある。

文 献

- 1) Tojo Y, Sekine H, Hirano I, et al : Hypoxia signaling cascade for erythropoietin production in hepatocytes. *Mol Cell Biol* **35** : 2658-2672, 2015
- 2) Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, et al : Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* **16** : 4604-4613, 1996
- 3) Abe H, Semba H, Takeda N : The roles of hypoxia

- signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* **24** : 884-894, 2017
- 4) Weidemann A, Johnson RS : Biology of HIF-1 α . *Cell Death Differ* **15** : 621-627, 2008
 - 5) Mahon PC, Hirota K, Semenza GL : FIH-1 : a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev* **15** : 2675-2686, 2001
 - 6) Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al : Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun* **10** : 2824, 2019
 - 7) Sano M, Minamino T, Toko H, et al : p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* **446** : 444-448, 2007
 - 8) Sarkar K, Cai Z, Gupta R, et al : Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109** : 10504-10509, 2012
 - 9) Cai Z, Zhong H, Bosch-Marce M, et al : Complete loss of ischaemic preconditioning-induced cardioprotection in mice with partial deficiency of HIF-1 α . *Cardiovasc Res* **77** : 463-470, 2008
 - 10) Ong SG, Lee WH, Theodorou L, et al : HIF-1 reduces ischaemia-reperfusion injury in the heart by targeting the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res* **104** : 24-36, 2014
 - 11) Bao W, Qin P, Needle S, et al : Chronic inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase improves ventricular performance, remodeling, and vascularity after myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* **56** : 147-155, 2010
 - 12) Moslehi J, Minamishima YA, Shi J, et al : Loss of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase activity in cardiomyocytes phenocopies ischemic cardiomyopathy. *Circulation* **122** : 1004-1016, 2010
 - 13) Jatho A, Zieseniss A, Brechtel-Curth K, et al : Precisely tuned inhibition of HIF prolyl hydroxylases is key for cardioprotection after ischemia. *Circ Res* **128** : 1208-1210, 2021
 - 14) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al : Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol* **32** : 1779-1790, 2021
 - 15) Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al : Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* **384** : 1589-1600, 2021

好評発売中



定価 4,400 円
(4,000 円 + 税 10%)

雑誌『腎と透析』91 巻 4 号 (2021 年 10 月増大号)

特集 糖尿病性腎臓病 (DKD)

【DKD の基礎】

疾患概念／成因・進展・経過／糖尿病性腎臓病の疫学／遺伝的素因／インスリン抵抗性／インクレチン関連／異所性脂肪 (アディポサイトカイン)／筋肉関係 (ミオスタチン)／尿細管糸球体クロストーク／DKD におけるオートファジーの役割／DKD が引き起こすエビジェネティクス異常／小胞体ストレス／低酸素と HIF-PH 阻害薬／腸内細菌

【DKD の診断】

糖尿病性腎臓病の病理／DKD における腎生検の適応—臨床症候と病理所見の関連／糖尿病性腎臓病 (DKD) の病理診断／病期分類／Rapid decliner／アルブミン尿の意義／バイオマーカー／血糖コントロール指標

【DKD の治療】

発症予防／食事療法 (保存期)／食事療法 (透析期)／運動療法／血圧管理 (保存期)／血圧管理 (透析期)／糖尿病性腎臓病における脂質管理／血糖管理の実際 (保存期)／血糖管理の実際 (透析期)／低血糖症の原因と治

療／シックデイ／ビッグアナイド薬／チアゾリジン薬／ α グルコシターゼ阻害薬／SGLT2 阻害薬—糖尿病性腎症に対するエビデンス／DPP-4 阻害薬／GLP-1 受容体作動薬／スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬／インスリン／配合薬／AI・IoT 活用による肥満予防と DKD—沖縄県久米島デジタルヘルスプロジェクトの試み／集学的治療／重症化予防プログラム／専門医への紹介基準【ガイドライン】

「糖尿病診療ガイドライン 2019」からみた糖尿病性腎臓病 (DKD) の診療／「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」／「高血圧治療ガイドライン 2019」／「KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetic management in CKD」の要点

【トピックス】

SGLT2 阻害薬の臓器保護作用／DPP-4 阻害薬・GLP-1 受容体作動薬の臓器保護作用／MR ブロッカー／バルドキソロン／インターロイキン阻害薬／LDL アフェレシス

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail : hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL : <https://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

【トピックス】

HIF-PH 阻害薬と経済性*

船越 哲**

はじめに

2019年11月に世界初の低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬がわが国で発売され、安全性や有用性を含めて腎性貧血への臨床使用における効果が期待されている。HIF-PH 阻害薬の対象遺伝子は数多く、海外の報告では貧血の是正に加えて、腎臓および心臓の保護作用、HIF シグナルを標的とした糖尿病および関連合併症の予防・治療など、生体にとって有益な効果の可能性も多く報告されている^{1,2)}。しかし、すでに30年近い実績がある赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が存在する現状で、腎性貧血の治療に HIF-PH 阻害薬を導入、または ESA から切り替えるにあたり、その根拠となる臨床的なエビデンスが現時点ではきわめて乏しい。

加えて医療費の問題がある。2012年度の日本透析医学会の統計調査では、維持透析患者の88.1%で何らかのESAが投与されており、多くの透析施設の材料費と薬剤費において最大のコストを占めている³⁾。2009年よりバイオシミラーのESAが発売開始され、ESAの「割安感」が感じられる状況で、本年(2022年)度からHIF-PH阻害薬もESA同様に透析技術料に包括化された。HIF-PH阻害薬という新規の腎性貧血治療薬を患者の治療に使用し、医療費節減にも貢献することは困難な課題である^{4~6)}。現在、複数の製薬会社がHIF-PH

阻害薬を販売しているが、開始用量における薬価は前述のバイオシミラーESAより高額となる。しかし、遺伝子組換え製剤であるESAに比べ、低分子薬剤のHIF-PH阻害薬は、将来的に製造コストが低く抑えられることが期待できる⁷⁾。

① 治験データによる検討

薬剤において「経済性」を検討する場合、第一に同等の効果を発現するための医療費(薬価)が廉価である点、第二にはその薬剤により派生的な効果が得られ、結果的に投薬を受けた患者の医療費が節減される点が挙げられるが、HIF-PH阻害薬では現在いずれも検証可能なデータがない。現時点で経済性が検討できるとすれば、①薬剤量(薬剤費)が経時的に減量できる、②奏効症例を選択して投与できる、という2点であろう。

腎性貧血の治療薬剤においてESAは精製した造血ホルモンを投与しているので、原則的に投与量は一定であり、炎症やストレス時には投与量が増加することが考えられる⁸⁾。まず治験データからは、目標ヘモグロビン(Hb)値を維持した場合は、ロキサデュスタット(ROX)では24週で投与量が減少する傾向にあり、ダプロデュスタット(DAP)では48週でESAの前治療のない群で減少する傾向、既使用群ではむしろ増加する傾向にあったが、いずれも開始用量の設定基準が異なり、「必要量が減る」ことを示すエビデンスではな

* Health economics of HIF-PH inhibitors

key words : HIF-PH 阻害薬, ロキサデュスタット, ダプロデュスタット, 血液透析, コスト削減, 血液型

** 衆和会 長崎腎病院 FUNAKOSHI Satoshi

い^{9,10)}。しかし、その後の臨床研究で、ROXにおいては目標Hb値を維持した場合に経時的に投与量が減少することが報告されている^{11,12)}。またAkizawaらは、C反応性蛋白(CRP) 3.0 mg/dL以上の炎症が疑われる患者において、ROX群では経時的に投与量が減少する一方、ESA群では増加すること、ESA抵抗性の患者でROXの投与量は安定している一方、ダルベポエチンアルファの用量は増加することを報告している¹³⁾。HIF-PH阻害薬の対象遺伝子は数多く、これまで貧血の是正のみならず、腎臓・心臓・脳、さらに糖尿病と合併症の改善に寄与する報告があり、HIF-PH阻害薬の必要量減少は、このような患者側の造血環境の改善と関連があるのかもしれない^{12,14,15)}。

次に、HIF-PH阻害薬の適応症例についての報告は少ないものの、過去のESAのデータを比較し、いくつかの可能性が述べられている。まずESA抵抗性、次に低栄養・慢性炎症・動脈硬化(MIA)症候群を有する患者への適用である^{12,16)}。また、HIF-PH阻害薬の反応性に関しては、ABO血液型とHIF-PH阻害薬の奏効傾向についての報告もある¹⁷⁾。ABO型などの血液型の抗原は、赤血球膜のみならず、ほかの細胞・臓器・体液にも分布しており、近年では機能や疾患との関連も解明されつつある。O型患者では新型コロナウイルス感染症による肺炎が重症化しにくい、O型は血栓症や血管機能障害を起こしにくい、A型と比較して重症敗血症を伴う急性腎障害(AKI)リスクが低い、などの報告がある。10万年以上前に誕生した現在の人類は当初、全員O型であり、ほかの疾患においてもこのようにO型と非O型の個体が異なるプロファイルを示すという報告は多い^{18~20)}。

II 自験例による検討

前述のとおり、現時点ではHIF-PH阻害薬における経済性の報告がほとんどなく、以下の自験例(未発表)を提示する。当院ではESA抵抗性が疑われる症例に対し、2020年2月よりエポエチンカプタ(EPO κ)からROXに切り替え、同9月よりDAPによる治療も開始した。この経験に基づいて、2022年4月時点でのHIF-PH阻害薬2剤の効

果と経済性を比較した。

EPO κ 週9,000単位と比較的高用量を投与され、主治医の説明と患者の同意の得られた90例に対し、2020年2月よりEPO κ から順次ROX 100 mg \times 3/週に切り替えた。また、DAPの発売に伴い、同様にESA抵抗性が疑われる症例75例に対し、同年9月よりEPO κ からDAP 6 mg連日への切り替えを行った。なお、DAPのインタビューフォームでは開始用量を4 mg連日としているが、治験のデータでは一旦Hb値が低下しているため、6 mg連日で開始している。この間、鉄剤投与は変更せず、Hb値を10~12 g/dLの間に保つよう各HIF-PH阻害薬の投与量と頻度を調整し、16週観察が可能であったROX群64例とDAP群43例について、Hb値や鉄関連因子の推移、また薬剤投与量と薬価、加えて血液型と奏効性との関連を観察した。

週当たりのHIF-PH阻害薬投与量の推移を図1に示す。ROX投与群では、Hbを維持しながら徐々に減量でき、16週目には300 mg/週は約半数となり、64例中16例が40 mg/週末満まで減量された。DAP投与群では、切り替え後、43例中8例で6 mg連日から12 mg連日に増量が必要であり、8週までは平均の投与量は増加したが、12週から減量可能となり、16週でさらに減少していた。

患者の週当たりの平均薬価の推移を図2に示す。2022年5月の時点で、EPO κ 3,000単位を893円、DAP 100 mgを1,370円、DAP 6 mgを431円で計算した。EPO κ 3,000単位の週当たりの薬価は2,679円であり、ROX、DAPの開始量はそれぞれ4,110円、3,017円である。16週目のROX、DAPの週当たりの薬価はそれぞれ2,864円、2,503円まで減少し、DAPにおいてはEPO κ の薬価を下回っていた。この傾向は栗山らの国内での報告と一致していた¹²⁾。

ROX、DAPの奏効傾向と血液型を表に示す。EPO κ 3,000単位からHIF-PH阻害薬に切り替え後、16週まで連続して観察できたROX群64例とDAP群43例の構成は、日本人の血液型の割合(A:B:O:ABがそれぞれ40%:20%:30%:10%)とほぼ一致していた。ROXとDAPでは投

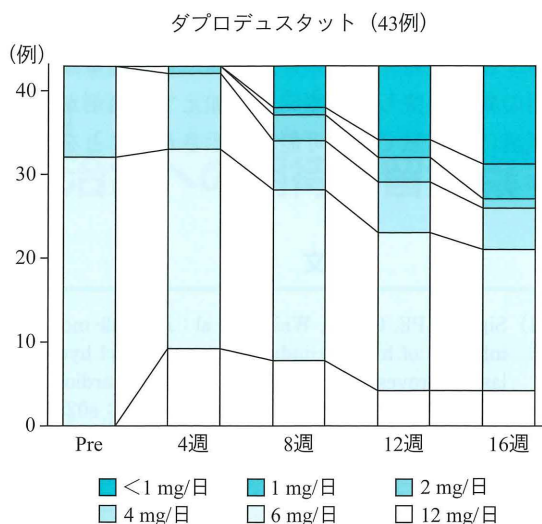
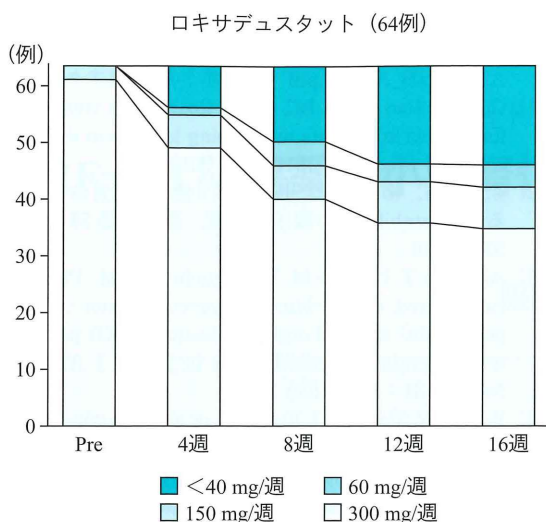
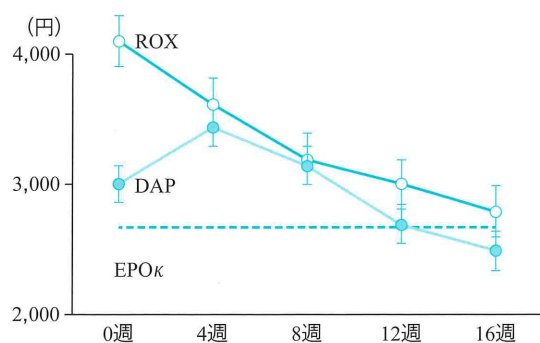


図1 EPOκからHIF-PH阻害薬に変更後の投与量の推移



ロキサデュスタット (64例) ダプロデュスタット (43例)

図2 EPOκからHIF-PH阻害薬に変更後の薬剤費の推移

表 血液型とHIF-PH阻害薬の初期反応性

HIF-PH 阻害薬	ABO 式 血液型	対象	4週目でHb 1.0 g/ dL 以上上昇 (%)
ロキサデュスタット	A	25	20 (80.8%)
	B	19	12 (63.1%)
	O	15	10 (66.7%)
	AB	5	4 (80.0%)
	計	64	
ダプロデュスタット	A	18	3 (16.6%)
	B	8	2 (25.0%)
	O	14	10 (71.4%*)
	AB	3	0 (0.0%)
	計	43	

* $p < 0.05$

与後早期のHb値上昇率が異なるため、両者が同様のHb値レベルになる4週目で奏効率（ここではベースラインよりHb値1.0 g/dL以上上昇）を検討したところ、ROX群では特に血液型による奏効性に差はなかったが、DAP群ではO型で14例中10例においてHbが上昇していた($p < 0.05$)。その後、当院で症例数を重ねているが、DAP群ではO型のみ奏効率が高い傾向が引き続き確認されている。

◆ おわりに

遺伝子組換え製剤であるESAに比べ、低分子薬剤のHIF-PH阻害薬は、将来的に製造コストが低く抑えられるであろう。また、HIF-PH阻害薬の対象遺伝子は数多く、貧血の是正のみならず、腎臓・心臓・脳、糖尿病の予防・治療など、付随的な効果も期待される。しかし、そもそもすでに30年近い実績があるESAに代えてHIF-PH阻害

薬の使用を支持する臨床的なエビデンスは、現時点ではきわめて乏しい。今後は、さらなる臨床使用の集積を待ち、治療成績に加えて本薬剤が医療経済にも貢献できる可能性が示されることを期待する。

文 献

- 1) Signore PE, Guo G, Wei Z, et al : A small-molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase improves obesity, nephropathy and cardiomyopathy in obese ZSF1 rats. *PLoS One* **16** : e0255022, 2021
- 2) Catrina SB, Zheng X : Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia* **64** : 709-716, 2021
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会 : わが国の慢性透析療法の現況 CD-ROM 版 (2012 年 12 月 31 日現在), 日本透析医学会, 東京, 2013
- 4) Gupta N, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* **69** : 815-826, 2017
- 5) 倉田 遊, 南学正臣, 田中哲洋 : PHD 阻害薬 : 腎性貧血治療薬としての開発状況ならびに低酸素に対する腎保護薬としての期待. *日腎会誌* **61** : 490-498, 2019
- 6) Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, et al : Roxadustat versus epoetin alfa for treating anemia in patients with chronic kidney disease on dialysis : results from the randomized phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol* **33** : 850-866, 2022
- 7) Yan L, Colandrea VJ, Hale JJ : Prolyl hydroxylase domain-containing protein inhibitors as stabilizers of hypoxia-inducible factor : small molecule-based therapeutics for anemia. *Expert Opin Ther Pat* **20** : 1219-1245, 2010
- 8) Akizawa T, Yamaguchi Y, Majikawa Y, et al : Factors affecting the doses of roxadustat vs darbepoetin alfa for anemia treatment in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* **25** : 575-585, 2021
- 9) 医薬品医療機器総合機構 : エベレンゾ錠 20 mg, 同錠 50 mg, 同錠 100 mg 審査報告書, 令和元年 8 月 13 日, pp64-66 https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20191007001/800126000_30100AMX00239_A100_1.pdf (2022 年 7 月 14 日アクセス)
- 10) 医薬品医療機器総合機構 : ダーブロック錠 1 mg, 同錠 2 mg, 同錠 4 mg, 同錠 6 mg 審査報告書, 令和 2 年 5 月 18 日, pp86-88 https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200619003/340278000_30200AMX00505_A100_1.pdf (2022 年 7 月 14 日アクセス)
- 11) Chen N, Hao C, Liu BC, et al : Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* **381** : 1011-1022, 2019
- 12) 栗山 哲, 柳沼樹宏, 平尾磨樹, 他 : 腎性貧血における HIF stabilizer の臨床的展望. *透析会誌* **53** : 493-503, 2020
- 13) Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al : Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* **31** : 1628-1639, 2020
- 14) Rojas DR, Tegeder I, Kuner R, et al : Hypoxia-inducible factor 1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing accumulation of reactive oxygen species. *J Mol Med (Berl)* **96** : 1395-1405, 2018
- 15) Wang Y, Shen Y, Yu X, et al : Role of NADPH oxidase-induced hypoxia-induced factor-1 α increase in blood-brain barrier disruption after 2-hour focal ischemic stroke in rat. *Neural Plast* **2021** : 9928232, 2021
- 16) Kuragano T, Kitamura K, Matsumura O, et al : ESA hyporesponsiveness is associated with adverse events in maintenance hemodialysis (MHD) patients, but not with iron storage. *PLoS One* **11** : e0147328, 2016
- 17) Funakoshi S, Harada T, Hashiguchi J, et al : Difference in therapeutic effects between roxadustat and daprodustat, HIF-PH inhibitors, depending on the blood type in hemodialysis (HD) patients. *ASN Kidney Week*, 3611648, 2021 [Abstract : PO0921] <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2021/program-abstract.aspx?controlId=3611648> (2022 年 7 月 14 日アクセス)
- 18) Pendu JL, Breiman A, Rocher J, et al : ABO blood types and COVID-19 : spurious, anecdotal, or truly important relationships? A reasoned review of available data. *Viruses* **13** : 160, 2021
- 19) Reilly JP, Anderson BJ, Mangalmurti NS, et al : The ABO histo-blood group and AKI in critically ill patients with trauma or sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* **10** : 1911-1920, 2015
- 20) Mel'nyk TO, Sokolenko VL, Sokolenko SV, et al : Normobaric hypoxia effects on some parameters of cellular immunity of persons with different blood groups. *Fiziol Zh* **51** : 61-64, 2005 [Ukrainian]

* * *

【トピックス】

HIF-PH 阻害薬の小児腎性貧血治療への期待と留意点*

服部元史**

はじめに

赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) 療法が臨床導入される以前の時期には、頻回の輸血に伴う鉄過剰症 (ヘモクロマトーシス)、感染症、そして抗 human leukocyte antigen (HLA) 抗体の産生により腎移植の実施が困難になるなど、腎性貧血はきわめて深刻な問題であった。しかし、わが国では、1990 年から透析患者に、そして1994年からは保存期腎不全患者にも ESA 療法が保険適用となり、それによってもたらされた恩恵は計り知れない¹⁾。

本稿では、わが国における小児腎性貧血治療の概要〔『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のガイドライン』(以下、2008 ガイドライン)²⁾、ダルベポエチンアルファの小児への適応承認^{3,4)}、『2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン』(以下、2015 ガイドライン)⁵⁾〕を紹介したうえで、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬の小児腎性貧血治療への期待と留意点について概説する。

『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のガイドライン』

2006年に発表された Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) の腎性貧血治療ガイ

表1 小児で腎性貧血治療ガイドライン作成が困難な理由

- ・腎不全患者数が少ない
- ・長期透析患者数が少ない (比較的早期に腎移植実施)
- ・エビデンスを得るための大規模ランダム化比較試験の実施が困難
- ・新生児期から思春期まで特質の異なる幅広い年齢層を対象とする
- ・代謝、成長・発達、精神心理学的要因が成人とは大きく異なる

ドライン⁶⁾は、K/DOQI 2000⁷⁾と European Best Practice Guidelines (EBPG) 2004⁸⁾を進化・集約する形でまとめられ、はじめて小児のセクションが独立した章として加えられた。このような小児腎性貧血治療のガイドライン作成の国際的な機運の高まりもあり、2008 ガイドラインでは、腹膜透析 (PD) 患者、保存期腎不全患者、そして小児が独立したセクションとして加えられた²⁾。

同ガイドライン²⁾では、ESA の投与開始基準は、腎性貧血と診断され、複数回の検査でヘモグロビン (Hb) 値 11 g/dL 未満となった時点とし、ESA 療法の目標 Hb 値は、11 g/dL 以上が推奨された²⁾。

しかし、表1に示した理由により、小児患者の目標 Hb 値の設定について、エビデンスレベルの高い研究結果を得るのは難しく、小児の臨床観察研究データや成人のデータをもとに推定せざるを

* HIF-PH inhibitors for pediatric patients with anemia of CKD

key words : 小児, 腎性貧血, HIF-PH 阻害薬

** 東京女子医科大学 腎臓小児科 HATTORI Motoshi

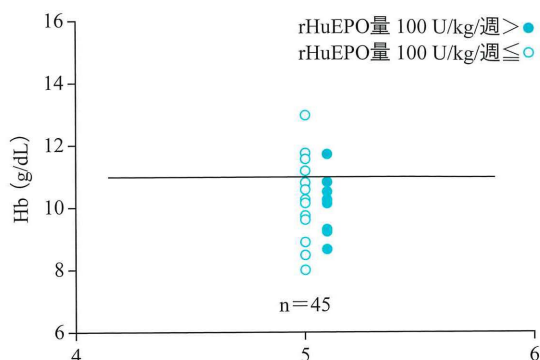


図1 rHuEPO治療を受けている小児PD患者*のHb値

日本透析医学会による『慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン』²⁾に示された投与量 (100 U/kg/週以下) にて治療されていた10例のうち、Hb値が11 g/dL以上に達していたのは1例のみであった。一方、ほかの35例ではガイドラインで示された量より多い量のrHuEPOが投与されていたが (平均rHuEPO投与量は220.4±192.5 U/kg/週)、Hb値が11 g/dL以上に達していたのは4例のみであった。

*東京女子医科大学腎臓小児科、埼玉県立小児医療センター、千葉県こども病院、都立清瀬小児病院、静岡県立こども病院、あいち小児保健総合医療センターで管理中の小児PD患者

(服部⁹⁾, 2009より改変)

えないのが現状である¹⁾。

II ダルベポエチンアルファ (DA) の小児への適応承認

1. 2008 ガイドライン当時のわが国における小児腎性貧血治療の状況

わが国では2007年4月に透析施行中の腎性貧血に対してDAが承認されたが、2008ガイドライン作成時点では、わが国における小児例での検討はなかった。そのため、既存の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) の承認されている投与量と投与回数で目標Hb値を達成しているかどうかを調査した。その結果、小児PD患者45例中40例 (88.9%) はHb値が11 g/dLに達していなかった⁹⁾。さらに35例では2008ガイドラインで示された量より多い量のrHuEPOが投与されていたが、Hb値が11 g/dL以上に達していたのは4例のみであった (図1)⁹⁾。また、rHuEPOの投与

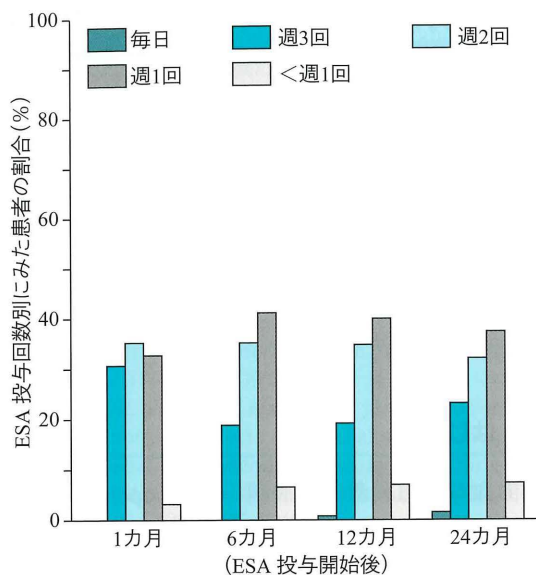


図2 小児PD患者でHb値を11 g/dL以上に維持するためのrHuEPOの投与頻度

週1~3回投与 (大多数が皮下注) が必要であった。

[North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2004 Annual Report¹⁰⁾, 2004より改変]

頻度は大多数 (90%) が2週間に1回であり、1週間に1回の投与を受けている症例は2例のみで、1週間に2回もしくは3回投与を受けている症例はなかった。

Hb値を11 g/dL以上に維持するためのrHuEPOの投与頻度に関して、North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) からの報告¹⁰⁾によれば、血液透析 (HD) 患者では週3回投与 (ほとんどが静注)、一方、PD患者でも週1~3回投与 (大多数が皮下注) が必要であった (図2)。

2. 欧米におけるDAの治療状況

上述したように、小児PD患者において、目標Hb値を達成・維持するためには、週1~3回の頻度でrHuEPOを皮下投与する必要がある。当時、欧米からは小児領域でもDAの治療成績 (用量、投与回数、副作用など) が報告され、DAの導入により、投与回数を減らしつつ目標Hb値が達成・維持されたことから (図3)¹¹⁾、痛みやアドヒアランス、家族への負担などへの配慮が必要な小

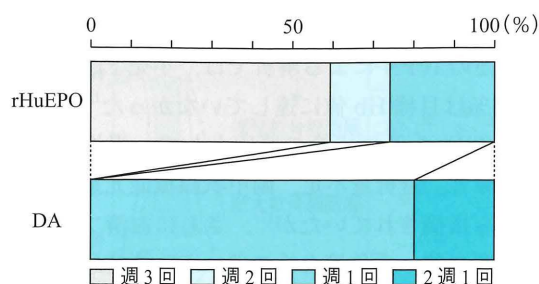


図3 rHuEPOからDAへの変更に伴う投与頻度の低下

(Warady¹¹⁾, 2006より作成)

児では、DAの恩恵は特に大きいものと思われた。

3. わが国におけるDAの小児への適応承認

1) 多施設共同前向き研究

そこで、2009年1月～2011年12月に多施設共同前向き研究が実施された³⁾。1～18歳の小児PD患者で、rHuEPOを2週に1回皮下投与しているにもかかわらずHb値が11 g/dLに達していなかった25例を対象とし、rHuEPOからDAへの切り替え投与の有効性と安全性を検討した。DA投与量は切り替え比率(200 IUのrHuEPOは1 μgのDAに相当)より算出し、2週に1回静脈投与した。その結果、小児PD患者に対するrHuEPOからDAへの切り替え投与の有効性と安全性が示された(図4)³⁾。

2) 治験と適応承認

さらに、2010年12月～2012年3月に小児の適応取得に向けた治験が実施された。対象はPD患者のみならずHD患者と保存期腎不全患者へ拡大し、DA投与ルートも静脈投与のほかに皮下投与、さらにrHuEPOからDAへの切り替えのみではなくDA新規投与について、有効性と安全性が検討された。その結果、DAの小児PD、HD、保存期腎不全患者に対する有効性と安全性が確認され⁴⁾、2013年9月に小児への適応が承認された。

Ⅲ 『2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン』

上記の状況を踏まえて、2015ガイドラインでは、ESAの投与方法において、DAに関する記述が追加された⁵⁾。

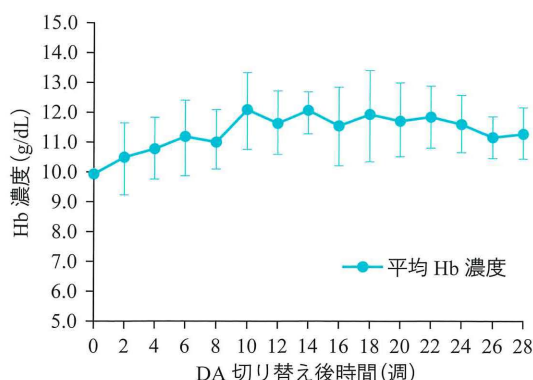


図4 小児PD患者におけるDA切り替え後のHb値の推移

DAへ切り替え後6週の時点でHb値は11 g/dLに達し、以後目標Hbレベル(11～13 g/dL)内で推移した。

(Hattoriら³⁾, 2013より作成)

目標Hb値に関しては、2013年に報告された国際小児腹膜透析ネットワーク(IPPN)による解析¹²⁾でも、Hb値11 g/dL未満の群の生存率はHb値11 g/dL以上の群に比し有意に低かったことから、2015ガイドラインでも、目標Hb値は11 g/dL以上とされた⁵⁾。

一方、上限値であるが、2012年に発表されたKidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO)ガイドラインでは12 g/dLとされている¹³⁾。成人例では、Hb値12 g/dL以上では死亡や重篤な心血管系イベントのリスクが高まるとの報告がなされている¹⁴⁾。しかし、表2に示したように、基礎合併疾患として動脈硬化や心血管合併症の少ない小児例に成人データを外挿することには問題があると思われる¹⁾。さらに発達期にある小児では、成長、精神運動発達、通園・通学、学習・運動能力など、成人とは異なる指標も考慮して目標Hb値を設定する必要がある¹⁵⁾。

Ⅳ HIF-PH阻害薬と小児腎性貧血治療

1. 国際的な状況

現時点で、小児の透析患者および保存期腎不全患者に対するHIF-PH阻害薬の開発治験データは報告されていない。国際小児腎臓学会誌に掲載された英国からの総説(2017年10月時点)によれ

ば¹⁶⁾、表3に示したように、pediatric investigation plan (PIP) が各メーカーと European Medicine Agency (EMA) 間で合意され、開発が進められている。

2. 期待される点

1) 痛みの回避と通院負担の軽減

ESA の皮下注に伴う痛みは小児にとって耐えがたい苦痛であり、さらに PD 患者や保存期腎不全患者が ESA 投与を目的として月に何回も通院することは、患者と家族の大きな負担である。HIF-PH 阻害薬は経口薬であるため、これらが回避・軽減されることは大きなメリットである。

表2 心血管合併症の頻度 (%) : 小児透析患者と成人透析患者の比較

	小児 (0~21歳)	成人 (45~64歳)
Atherosclerotic heart disease		
HD	2.5	36.8
PD	0.9	31.7
Acute myocardial infarction		
HD	0	12.5
PD	0.5	11.1
Congestive heart failure		
HD	10.7	33.7
PD	6.5	23.8
Atrial fibrillation		
HD	0.7	14.5
PD	0	10.4
Cardiac arrest and ventricular arrhythmia		
HD	0.4	6.9
PD	2.3	5.7

HD : 血液透析, PD : 腹膜透析

(Hattori¹⁾, 2017 より改変)

2) ESA 低反応症例への効果

前述の IPPN による解析では、小児 PD 患者の約 25% は目標 Hb 値に達していなかった¹²⁾。小児患者の ESA 低反応性の原因として、慢性炎症、栄養障害、透析量不足、副甲状腺機能亢進症が従来から指摘されていたが¹⁷⁾、さらに血清フェリチン濃度高値、生体適合性の悪い PD 液使用、滲出状態、残存腎機能の低下が報告されている¹²⁾。また小児ではノンアドヒアランスに留意する必要がある¹⁸⁾。そして、成人と同様、小児においても高用量 ESA 投与 (週 6,000 単位/m²以上) で死亡リスクが高かったとの報告がある¹²⁾。これらの ESA 低反応症例に対しては、成人と同様に、HIF-PH 阻害薬の効果が期待される。

3. 留意点

1) 鉄欠乏

小児 CKD 患者は、CKD ステージ早期から鉄欠乏に陥りやすいことが知られているため¹⁹⁾、HIF-PH 阻害薬を使用する際には、成人と同様、今まで以上に鉄欠乏の評価と適切な鉄補充療法が必要となる²⁰⁾。

2) 注意点

HIF-PH 阻害薬を使用する際の注意点として、悪性腫瘍、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症、肝機能異常、高血圧、高カリウム血症、血栓塞栓症、血管石灰化、肺高血圧症/心不全、嚢胞の増大、糖・脂質代謝への影響が指摘されている²⁰⁾。これらの注意点のうち、小児で問題となる点については、小児を対象とした HIF-PH 阻害薬の開発治験結果が待たれる。

3) 小児症例 (胎児も含む) における懸念

骨の伸長には骨幹部と骨端部の境に存在する成長板軟骨が重要な機能を果たしており、成長板軟

表3 小児に対する HIF-PH 阻害薬の開発状況

	ロキサデュスタット	バダデュスタット	ダブロデュスタット	モリデュスタット
対象年齢	6 カ月~18 歳	4 カ月~18 歳	1 歳~18 歳	6 カ月~18 歳
EMA との合意時期	2015 年 1 月 30 日	2017 年 1 月 31 日	2014 年 8 月 6 日	2014 年 10 月 27 日
試験終了時期	2021 年	2024 年	2027 年	2024 年

EMA : European Medicine Agency

(Kular ら¹⁶⁾, 2019 より改変)

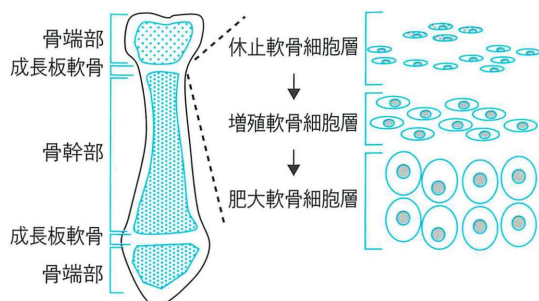


図5 成長板軟骨の模式図

骨は組織学的に休止軟骨細胞層、増殖軟骨細胞層、肥大軟骨細胞層の3層に区分され、軟骨細胞は長軸方向に順次分化していくことで特有の円柱構造を形成する(図5)。

増殖軟骨細胞は盛んな細胞分裂を、肥大軟骨細胞は大量の細胞外基質の分泌を行うが、細胞分裂や細胞外基質産生といったエネルギー依存型の同化過程が盛んであるにもかかわらず、成長板軟骨は無血管領域であるという生理的な特徴がある²¹⁾。そのため、成長板軟骨の中心部は持続的な低酸素環境であり、HIF-1 α の活性化が誘導されていること、HIF-1 α の活性化は軟骨細胞の生存に関与していることが明らかにされている²²⁾。

現在までのところ、HIF-PH阻害薬が小児(胎児)の骨格にどのような影響を与えるかについての知見は得られていない。しかし、マウスでは成長板軟骨におけるHIF-1 α シグナルを増大させると骨格形成異常が誘導されることが報告されており、ヒト(胎児)への影響を注意深く検討する必要がある²³⁾。

◆ おわりに

本稿では、わが国における小児腎性貧血治療の概要を紹介したうえで、HIF-PH阻害薬の小児腎性貧血治療への期待と留意点について概説した。小児でもHIF-PH阻害薬が安全に使用できるようになれば願っている。

- 1) Hattori M : Hemoglobin target in children with chronic kidney disease : valuable new information. *Kidney Int* **91** : 16-18, 2017
- 2) 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
- 3) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, et al : Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis : a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* **17** : 582-588, 2013
- 4) Hattori M, Uemura O, Hataya H, et al ; KRN321 Pediatric Study Group : Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease : a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol* **18** : 634-641, 2014
- 5) 日本透析医学会 : 2015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 **49** : 89-158, 2016
- 6) KDOQI ; National Kidney Foundation : KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* **47** (Suppl 3) : S1-S145, 2006
- 7) National Kidney Foundation : NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease : update 2000. *Am J Kidney Dis* **37** (Suppl 1) : S182-S238, 2001
- 8) Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al : Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **19** (Suppl 2 : ii1-ii47, 2004
- 9) 服部元史 : 小児の腎性貧血治療, 腎と透析 **67** : 507-511, 2009
- 10) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2004 Annual Report. Boston, NAPRTCS Administrative Office, 2004
- 11) Warady BA, Arar MY, Lerner G, et al : Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* **21** : 1144-1152, 2006
- 12) Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS, et al : International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry : Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **24** : 665-676, 2013
- 13) McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, et al ; Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group : KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **2** : 279-335, 2012
- 14) Horl WH : Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* **9** : 291-301, 2013
- 15) Atkinson MA, Furth S : Anemia in children with

- chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 7 : 635-641, 2011
- 16) Kular D, Macdougall IC : HIF stabilizers in the management of renal anemia : from bench to bedside to pediatrics. Pediatr Nephrol 34 : 365-378, 2019
 - 17) Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M : Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. Pediatr Nephrol 24 : 571-579, 2009
 - 18) Koshy SM, Geary DF : Anemia in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 23 : 209-219, 2008
 - 19) Baracco R, Saadeh S, Valentini R, et al : Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 26 : 2077-2080, 2011
 - 20) 日本腎臓学会 : 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 62 : 711-716, 2020
 - 21) Kronenberg HM : Developmental regulation of the growth plate. Nature 423 : 332-336, 2003
 - 22) Maes C, Araldi E, Haigh K, et al : VEGF-independent cell-autonomous functions of HIF-1 α regulating oxygen consumption in fetal cartilage are critical for chondrocyte survival. J Bone Miner Res 27 : 596-609, 2012
 - 23) Stegen S, Laperre K, Eelen G, et al : HIF-1 α metabolically controls collagen synthesis and modification in chondrocytes. Nature 565 : 511-515, 2019

新 子どもの腎炎・ネフローゼ

正しい理解が希望をはぐくむ

編集 伊藤秀一 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学 主任教授

わかりやすく読みやすい一般向けの小児腎臓病の書籍です。患者さん・ご家族に本書のご一読をお勧めください！

「序章」(伊藤秀一) 冒頭から引用
はじめまして。私は小児科医で、特に腎臓病とリウマチ疾患のお子さんを専門に診療しています。本書は、以前『こどもの腎炎・ネフローゼ』というタイトルで別の出版社から販売されていた本を、医療の進歩に合わせて新たに改訂し、皆様にお届けするものです。腎臓の病気で困っている保護者の皆さんや、本書が理解できる年齢のお子さんたちに向けて書かれています。医学用語は難しいという方がほとんどでしようから、なるべく平易で理解しやすい表現を心がけました。皆さんは、様々な想いで、本書を手にとられたのだと思います。本書が、何かの役に立てるのであれば、嬉しく思います。



A5 判縦組み 192 頁 2 色印刷 カバー付 定価(本体 1,600 円 + 税)



東京医学社
TOKYO IGAKUSHA

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5

TEL. 03-3265-3551 FAX. 03-3265-2750 E-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

オンラインショッピング <https://www.tokyo-igakusha.co.jp>

血液透析患者の腎性貧血治療 —体内総鉄量 (TBI) を用いた鉄動態の評価*

水野章子**

はじめに

貧血治療における鉄の適切な管理は重要であり、『2015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』(以下、GL)¹⁾においては、血液透析 (HD) 患者では、血清フェリチン (Fer) 値が 100 ng/mL 未満またはトランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 未満の場合に鉄補充療法が推奨されている。一方、Fer 高値の際には、① 実際に鉄過剰がある場合、② 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 減量後に造血と赤血球崩壊のバランスが不均衡となり、一時的に Fer が上昇している場合、③ 慢性炎症による鉄利用障害がある場合など、Fer 高値が鉄過剰を反映しないこともある。

また、2019 年末より臨床応用された低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬は鉄代謝にも影響し、日本腎臓学会は『日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬の適正使用に関する recommendation』(以下、recommendation) を発出し、HIF-PH 阻害薬投与時には鉄が十分補充されていることが肝要であると勧告している²⁾。

『輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版』³⁾によれば、鉄過剰症の定義は、通常体内に存在すべき鉄量である約 3~5 g を超えた鉄が蓄積している状態すべてを含むと考えるのが妥当であるとされているが、実際に体内鉄を測定するのは難しい。

目的

Cable らは、ヘモグロビン (Hb) から算出した Hb 鉄および Fer から算出した貯蔵鉄からなる体内鉄総量

(total body iron : TBI) の推定式を提案している⁴⁾。そこで、この推定式を用いて当院の HD 患者の TBI およびその分布を調べた。また、ESA および HIF-PH 阻害薬投与例の鉄動態を観察し、鉄補充の指標について考察した。

方法

1. 対象

2020 年 4 月~2021 年 6 月に当院に在籍していた HD 患者 137 例 (男性 92 例、女性 45 例) を対象とした。

2. 検査項目

赤血球数 (RBC)、Hb 濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球 Hb 量 (MCH)、平均赤血球 Hb 濃度 (MCHC)、網状赤血球比率 (Ret)、赤血球容積分布幅 (RDW)、血小板数 (Plt)、アルブミン濃度 (Alb)、C 反応性蛋白 (CRP)、血清鉄濃度 (Fe)、総鉄結合能 (TIBC)、Fer、TSAT および ESA 投与量、年齢、透析歴を調査した。ESA 投与量は、エポエチンアルファ投与例では投与 IU ÷ 350 とし、1 週間当たりのダルベポエチンアルファ (DA) 量 (μg) に換算した⁵⁾。

Cable らの方法に従い、TBI を以下の式で算出した⁴⁾。

体内鉄 (TBI) = Hb 鉄 + 貯蔵鉄

Hb 鉄 = Hb 値 × 循環血液量 × 0.91

女性 : 循環血液量 (L) = 身長 (m)³ × 0.3561 + 体重 (kg) × 0.03308 + 0.1833

男性 : 循環血液量 (L) = 身長 (m)³ × 0.3669 + 体重 (kg) × 0.03219 + 0.6041

貯蔵鉄 = -13.8588 + 0.3929 × G + 15.5999 log₁₀ (F) - 2.0519 (log₁₀ (F))²

G : 性別 (M : 1, F : 0), F : Fer

* Evaluation of iron sufficiency using total body iron (TBI) in hemodialysis patients

key words : 体内総鉄量 (TBI)、フェリチン、腎性貧血、ESA、HIF-PH 阻害薬

** 成城じんクリニック MIZUNO Akiko

なお、TBIは体格の影響を受けるため、基準鉄量（体内総鉄量の基準値）を体重1 kgあたり50 mgと設定し、補正を行った。

各指標は中央値と四分位範囲（IQR）で示した。

3. 検討方法

① 全対象患者137例の体内の各鉄量とその分布を調査した。

② FerとTSATを基準に以下のa～dの4群に分けた。

a 群：Fer 100 ng/mL以上300 ng/mL未満かつTSAT 20%以上の57例（男性37例，女性20例）

b 群：Fer 100 ng/mL未満かつTSAT 20%未満の10例（男性6例，女性4例）

c 群：Fer 100 ng/mL未満またはTSAT 20%未満の34例（男性24例，女性10例）

d 群：Fer 300 ng/mL以上の36例（男性25例，女性11例）

4群間で体内鉄量および各検査項目をクラスカル・ウォリス検定で比較し、有意差がみられた項目については2群間の有意確率をボンフェローニ調整により修正した。

③ 当院の以下の2症例の体内各鉄量と各検査項目の推移を1カ月ごとに約1年間調べた。

ESA投与中の症例1：透析歴20年2カ月，腎硬化症を原疾患とする60代女性，クエン酸第二鉄750 mg/日内服中，ドライウエイト42.0 kg

HIF-PH阻害薬投与中の症例2：透析歴10年3カ月，糖尿病を原疾患とする70代男性，鉄剤未使用，ドライウエイト50.0 kg

4. 倫理的配慮

本研究は，医療法人善仁会倫理委員会にて承認された基準（倫理委員会承認番号2021-0007）に基づき実施した。既存のデータを使用した臨床研究であり，個人が特定されないように配慮し，包括的な同意を得て研究を施行した。

結 果

1. 体内の各鉄量とその分布（表1，図1）

Hbは11.0（10.4–11.6）g/dL，Ferは188.0（106.5–311.5）ng/mL，TBIは1,951.4（1,694.1–2,335.8）mg，TBI/基準鉄量は69.3（63.5–74.4）%，Hb鉄量/基準鉄量は46.9（43.0–51.6）%，貯蔵鉄量/基準鉄量は22.7（19.3–25.1）%であった。137例のTBI/基準鉄量の分布を図1に示す。46.6–94.6%と100%を超えていた患者はいなかった。

表1 透析患者の体内鉄量と貧血関連検査項目

症例数	137
男性/女性	92/45
年齢，年	72.0（64.0–80.5）
透析歴，月	74.0（35.5–113.5）
循環血液量，L	3.97（3.45–4.51）
Hb鉄量，mg	1,366.9（1,162.0–1,584.2）
貯蔵鉄量，mg	639.2（505.6–763.3）
TBI，mg	1,951.4（1,694.1–2,335.8）
基準鉄量，mg	2,875.0（2,467.5–3,375.0）
Hb鉄量/基準鉄量，%	46.9（43.0–51.6）
貯蔵鉄量/基準鉄量，%	22.7（19.3–25.1）
TBI/基準鉄量，%	69.3（63.5–74.4）
Albumin，g/dL	3.50（3.20–3.70）
CRP，mg/dL	0.12（0.05–0.42）
RBC， $\times 10^4/\mu\text{L}$	339.0（320.5–362.0）
Hb，g/dL	11.0（10.4–11.6）
MCV，fL	97.6（94.3–101.4）
MCH，pg	32.2（31.0–33.5）
MCHC，%	32.9（32.3–33.4）
Reticulocyte，%	11.0（9.0–15.0）
Platelet， $\times 10^4/\mu\text{L}$	19.8（16.3–23.7）
Fe， $\mu\text{g/dL}$	61.0（46.5–81.0）
TIBC， $\mu\text{g/dL}$	230.0（205.5–254.0）
Ferritin，ng/mL	188.0（106.5–311.5）
TSAT，%	27.1（21.2–34.4）
RDW，%	14.1（13.6–15.4）
ESA投与量， $\mu\text{g}/週$	5.0（0–10.0）

Hb：hemoglobin，TBI：total body iron，CRP：C-reactive protein，RBC：red blood cell，MCV：mean corpuscular volume，MCH：mean corpuscular hemoglobin，MCHC：mean corpuscular hemoglobin concentration，TIBC：total iron binding capacity，TSAT：transferrin saturation，RDW：red cell distribution width，ESA：erythropoiesis-stimulating agent

2. FerおよびTSATによる層別化（表2，表3）

FerおよびTSATで4群に層別化した検討では，貯蔵鉄量/基準鉄量およびTBI/基準鉄量は，b群で最も低く，次にc群，a群が続き，d群で最も高かった。ま

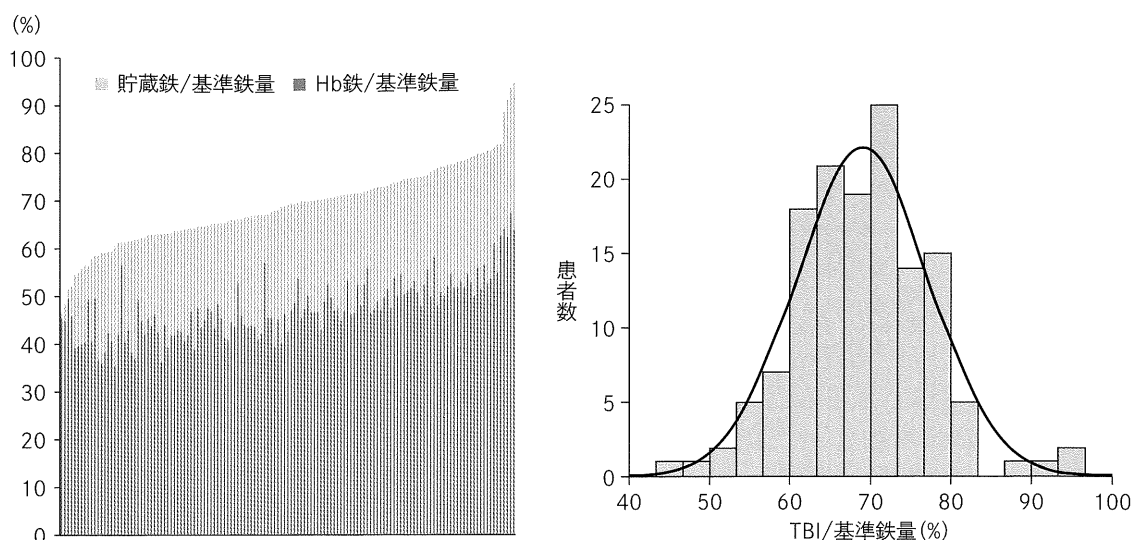


図1 透析患者の体内総鉄量 (TBI)、ヘモグロビン (Hb) 鉄量、貯蔵鉄量の分布

TBI : total body iron, Hb : hemoglobin

た、a群のTBI/基準鉄量は70.0%、d群のそれは75.5%であった。

クラスカル・ウォリス検定では、貯蔵鉄量、貯蔵鉄量/基準鉄量、TBI/基準鉄量、Ret、Plt、Fe、TIBC、FerおよびTSATで、有意差がみられた ($p < 0.05$)。4群のHbは同等であり、Hb鉄量に4群間で有意差はなかった。

有意差がみられた項目については、2群間の有意確率をボンフェローニ調整により修正した (表3)。貯蔵鉄量/基準鉄量、TBI/基準鉄量およびFerはb群-c群間を除く各2群間で有意差が認められた。

3. ESAまたはHIF-PH阻害薬使用中の症例の経過 (図2, 3)

症例1の経過を図2に示す。DA投与量の増減に伴い、Hbは10.0~12.1 g/dLの範囲で動き、Ferは90~261 ng/mLの範囲でHbと鏡像関係をもって変化していた。TBIは1,542~1,699 mgの範囲で変動していた。Ferの増減とTBIには特に関係は認められなかった。Hb、Fer、TBIの変動係数 (CV) は、それぞれ6.1%、32.5%、3.8%であった。

症例2の経過を図3に示す。ロキサデュスタット70 mg/週から開始し120 mg/週の時点でダプロデュスタット4 mg/日に変更した。Hbは9.1~11.7 g/dLの範囲で動き、Ferは67~264 ng/mLの範囲でHbと鏡像関係をもって変化しており、Ferが250 ng/mLを超えている時はHbが10 g/dL未満となっていた。Hb、

Fer、TBIのCVは、それぞれ7.5%、35.8%、3.8%であった。

考 察

『輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド 令和1年改訂版』²⁾によれば、鉄過剰症の定義として、通常体内に存在すべき鉄量である約3~5 gを超えた鉄が蓄積している状態すべてを含むと考えるのが妥当であるとされており、鉄過剰を体内鉄量で規定している。しかし、体内鉄量を測定することは難しく、本研究ではCableらの推定式によるTBIにより評価を行った。TBIは体格の影響を受けると考えられるため基準鉄量を体重1 kgあたり50 mgとし、TBI/基準鉄量として算出した。その結果、TBI/基準鉄量は69.3%であり、100%を超える患者は存在しなかった。Hb鉄量/基準鉄量は46.9%、貯蔵鉄量/基準鉄量は22.7%であり、HD患者は目標Hb値が健常者より低めに設定されているためHb鉄の比率が低下していた。

FerおよびTSATで4群に層別化した検討では、4群のHbは同等であり、Hb鉄量に4群間で有意差はなかった。貯蔵鉄量/基準鉄量およびTBI/基準鉄量は、絶対的鉄欠乏であるb群で最も低く、次にFer 100 ng/mL未満またはTSAT 20%未満のc群、Fer・TSATともにGLの基準値内であるa群が続き、Fer 300 ng/mL以上のd群で最も高かった。貯蔵鉄量はFerから算出

表2 フェリチンと TSAT による層別化 (クラスカル・ウォリス検定)

	a : 100 ≤ ferritin < 300 and TSAT ≥ 20	b : ferritin < 100 and TSAT < 20	c : ferritin < 100 or TSAT < 20	d : ferritin ≥ 300	クラスカル・ウォリス検定 p value
症例数	57	10	34	36	
男性/女性	37/20	6/4	24/10	25/11	
年齢, 年	69.0 (61.0-81.0)	69.0 (63.8-72.3)	73.5 (68.3-80.0)	77.5 (66.3-83.5)	
透析歴, 月	75.0 (31.5-105.5)	55.0 (36.0-110.0)	126.5 (74.0-206.8)	65.0 (22.3-114.3)	
循環血流量, L	3.97 (3.26-4.38)	4.53 (3.66-4.86)	4.03 (3.44-4.57)	3.86 (3.52-4.29)	p=0.384
Hb 鉄量, mg	1,343.0 (1,118.4-1,566.4)	1,586.6 (1,228.1-1,784.6)	1,385.9 (1,113.9-1,637.1)	1,342.7 (1,210.8-1,549.2)	p=0.250
貯蔵鉄量, mg	606.8 (510.4-757.7)	370.5 (118.6-663.1)	538.1 (397.4-710.2)	750.5 (642.5-886.7)	p<0.001
TBI, mg	1,950.3 (1,663.5-2,333.2)	1,833.8 (1,558.7-2,386.5)	1,884.1 (1,654.2-2,296.3)	2,123.4 (1,865.4-2,401.5)	p=0.236
基準鉄量, mg	2,770.0 (2,407.5-3,295.0)	3,317.5 (2,882.5-3,878.8)	2,935.0 (2,522.5-3,722.5)	2,812.5 (2,441.3-3,277.5)	p=0.100
Hb 鉄量/基準鉄量, %	46.9 (43.5-51.5)	46.3 (44.2-49.3)	45.5 (40.6-51.4)	47.9 (43.4-51.9)	p=0.542
貯蔵鉄量/基準鉄量, %	22.7 (20.6-23.6)	14.9 (3.1-17.5)	18.2 (16.0-21.5)	26.4 (25.6-27.4)	p<0.001
TBI/基準鉄量, %	70.0 (65.4-73.9)	58.5 (50.7-64.5)	64.0 (59.2-67.3)	75.5 (70.1-78.9)	p<0.001
Albumin, g/dL	3.50 (3.25-3.70)	3.60 (3.45-3.95)	3.50 (3.20-3.70)	3.50 (3.10-3.60)	p=0.274
CRP, mg/dL	0.10 (0.05-0.29)	0.10 (0.04-1.02)	0.14 (0.05-0.48)	0.18 (0.09-0.58)	p=0.232
RBC, × 10 ⁴ /μL	340.0 (324.0-357.5)	372.0 (335.0-419.3)	341.0 (315.0-368.3)	335.5 (314.0-373.5)	p=0.193
Hemoglobin, g/dL	11.0 (10.4-11.5)	11.6 (10.9-11.8)	11.0 (10.4-11.5)	11.0 (10.5-11.7)	p=0.212
MCV, fL	97.6 (94.2-101.3)	94.7 (89.5-99.3)	97.4 (95.2-101.0)	98.1 (94.2-103.2)	p=0.452
MCH, pg	32.2 (31.0-33.6)	31.0 (28.6-32.8)	32.4 (31.2-32.9)	32.2 (31.2-34.0)	p=0.372
MCHC, %	33.0 (32.7-33.4)	32.4 (31.9-32.8)	32.7 (32.3-33.4)	32.9 (32.2-33.6)	p=0.098
Reticulocyte, ‰	9.0 (7.0-14.0)	14.5 (10.8-16.8)	14.5 (9.0-16.0)	11.0 (10.0-15.8)	p=0.003
Platelet, × 10 ⁴ /μL	20.4 (16.5-23.9)	21.6 (18.4-27.8)	20.6 (16.6-24.7)	17.5 (14.2-19.7)	p=0.008
Fe, μg/dL	65.0 (54.0-76.5)	38.5 (28.8-45.5)	53.0 (33.8-75.5)	73.0 (50.0-92.8)	p<0.001
TIBC, μg/dL	226.0 (199.5-252.5)	289.0 (254.0-332.3)	237.5 (220.8-267.8)	216.5 (203.0-240.8)	p<0.001
Ferritin, ng/mL	188.0 (137.5-236.0)	59.5 (13.5-86.5)	88.5 (64.8-161.0)	407.5 (359.0-545.3)	p<0.001
TSAT, %	28.5 (24.0-33.6)	13.6 (9.5-17.3)	22.6 (16.1-29.1)	34.5 (25.2-41.5)	p<0.001
RDW, %	14.0 (13.6-14.7)	14.3 (13.8-16.0)	14.6 (13.9-16.1)	14.1 (13.5-15.7)	p=0.186
ESA 投与量, μg/週	2.14 (2.14-7.50)	0 (0-10.00)	5.00 (0-10.00)	2.14 (0-5.00)	p=0.256
ESA 投与なし, %	22.80	60.0	29.40	33.30	

Hb : hemoglobin, TBI : total body iron, CRP : C-reactive protein, RBC : red blood cell, MCV : mean corpuscular volume, MCH : mean corpuscular hemoglobin, MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation, RDW : red cell distribution width, ESA : erythropoiesis-stimulating agent

表3 フェリチンと TSAT による層別化 (ボンフェローニ調整)

	b 群-c 群	b 群-a 群	b 群-d 群	c 群-a 群	c 群-d 群	a 群-d 群
貯蔵鉄量, mg	$p=0.778$	$p=0.040$	$p<0.001$	$p=1.000$	$p<0.001$	$p=0.017$
貯蔵鉄量/基準鉄量, %	$p=1.000$	$p=0.001$	$p<0.001$	$p=0.003$	$p<0.001$	$p<0.001$
TBI/基準鉄量, %	$p=1.000$	$p=0.002$	$p<0.001$	$p=0.004$	$p<0.001$	$p=0.039$
Fe, $\mu\text{g/dL}$	$p=0.171$	$p=0.003$	$p<0.001$	$p=0.401$	$p=0.043$	$p=1.000$
TIBC, $\mu\text{g/dL}$	$p=1.000$	$p=0.104$	$p<0.001$	$p=0.644$	$p<0.001$	$p=0.056$
Ferritin, ng/mL	$p=1.000$	$p=0.001$	$p<0.001$	$p=0.002$	$p<0.001$	$p<0.001$
TSAT, %	$p=0.078$	$p<0.001$	$p<0.001$	$p=0.022$	$p<0.001$	$p=0.960$
Reticulocyte, %	$p=0.142$	$p=0.006$	$p=0.123$	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=1.000$
Platelet, $\times 10^4/\mu\text{L}$	$p=0.090$	$p=0.028$	$p=0.044$	$p=1.000$	$p=1.000$	$p=1.000$

TBI : total body iron, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation

ダルベオエチンアルファ

10 $\mu\text{g}/\text{週}$ 15 $\mu\text{g}/\text{週}$

5 $\mu\text{g}/\text{週}$

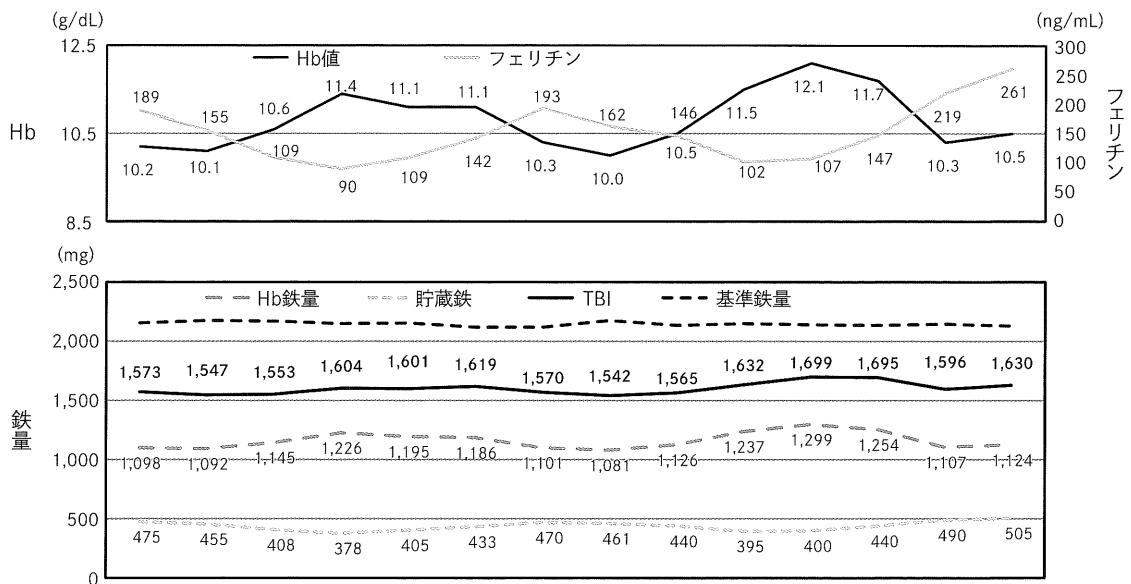


図2 ESA 投与中の症例1の貧血関連検査項目と体内鉄量の経過

RBC : Red Blood Cell, MCH : mean corpuscular hemoglobin, RDW : red cell distribution width, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation, CRP : C-reactive protein

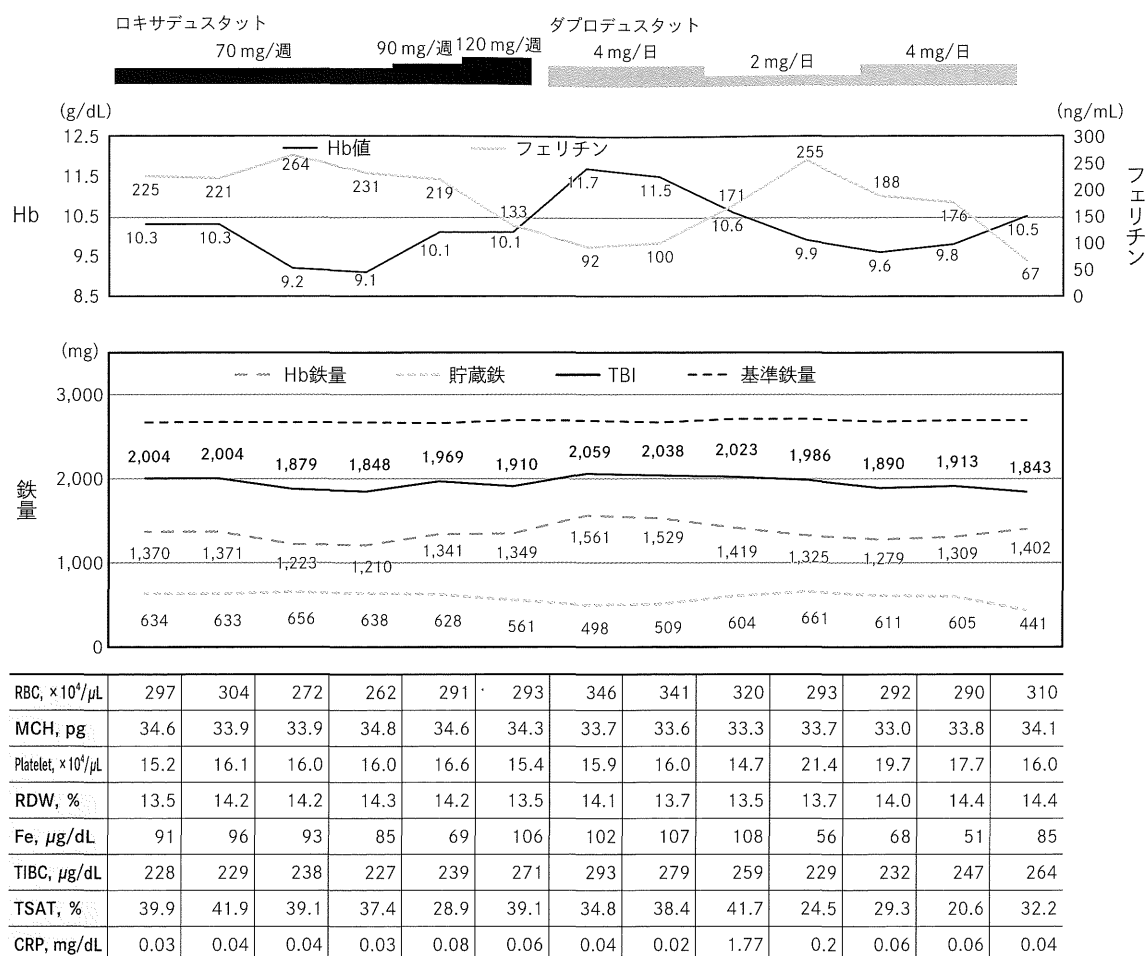


図3 HIF-PH 阻害薬投与中の症例2の貧血関連検査項目と体内鉄量の経過

RBC : Red Blood Cell, MCH : mean corpuscular hemoglobin, RDW : red cell distribution width, TIBC : total iron binding capacity, TSAT : transferrin saturation, CRP : C-reactive protein

しているが、Fer 100 ng/mL 以上であっても TSAT 20% 未満の場合は、貯蔵鉄量/基準鉄量が有意に低くなっており、GL の鉄補充開始基準は適当であることがわかる。ただし、a 群の TBI/基準鉄量 70.0% に比し、d 群のそれは 75.5% と著しい高値ではなかった。d 群の貯蔵鉄量/基準鉄量は 26.4% であり、Cable らの方法で求められる貯蔵鉄量は一般にいわれている貯蔵鉄量 20~30% の範囲内にあり、Fer 407.5 ng/mL の d 群でも、鉄過剰の可能性は低いものと考えられた。

なお、b 群には ESA 未使用例が 60.0% 存在し、絶対的鉄欠乏ではあるが、鉄剤を投与すると Hb のオーバーシュートを起こす可能性が高く、鉄補充ができない状況であった。

ESA 使用中の症例 1 および HIF-PH 阻害薬使用中の症例 2 において、ESA や HIF-PH 阻害薬の投与量の変化に伴い Hb が変化した際に Fer が増減しており、Fer と Hb の変化は鏡像関係を示していた。CV の結果から、Hb や Fer が大きく変動しても TBI としてはほとんど変動しておらず、ESA や HIF-PH 阻害薬使用中の Fer 上昇は、Hb 鉄と貯蔵鉄の間で分布が変わったためであり、Fer の著しい変化があっても体内鉄量としては大きな変化はないことが示唆された。つまり、ESA や HIF-PH 阻害薬減量に伴い、網内系で貪食される老化赤血球の数が新規に産生される赤血球数を上回り、老化赤血球中の Hb 鉄の一部が貯蔵にまわることにより、Hb が低下し Fer が増加するのではないかと考え

られる。このような変化は鉄剤を使用していない場合にもみられ、ESAやHIF-PH阻害薬の減量に伴うFer増加が鉄過剰を反映していないことは、TBIに増加がないことから明らかであると考えられる。実際、症例1では、HbとFerが鏡像的に変化しており、クエン酸第二鉄の継続投与によってもTBIはほとんど変化していなかった。鉄の最大のコンパートメントは赤血球Hb鉄であり、体内鉄量に大きな影響がある。それにもかかわらず、Ferのみで鉄の過不足を判断し、Fer 100~300 ng/mLの範囲内に調整することだけを重視していると、鉄の充足状態を見誤る可能性がある。

したがって、FerのみならずHbも考慮したTBIは、鉄の充足状態を反映する指標として評価する価値があるものと考えられる。

今回、TBIおよびTBI/基準鉄量を算出して、HD患者の体内鉄量を評価したが、limitationとして、実際にHD患者の総体内鉄量を定量することは困難であり、この推定値の妥当性については明らかではない。しかし、鉄が閉鎖系であるならば、Hb鉄と貯蔵鉄の和であるTBIは一定になるはずである。TBIのCVが小さかったことは、Cableらの方法の頑健性を示しているものを思われる。一方、TBI/基準鉄量については、今回、「通常体内に存在すべき鉄量である約3~5g」の定義²⁾を参考に、体内総鉄量の基準値を体重1kg当たり50mg(60kgあたり3g)として算出したが、その妥当性についてはさらなる検討が必要と思われる。

結 語

腎性貧血治療中のHD患者では、Fer高値であっても、体内総鉄量が多いことはなく、Hb鉄が減少し一時的にFerが上昇している可能性が高いと考えられる。

利益相反：本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

文 献

- 1) 2015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 49 : 89-158, 2016
- 2) 日本腎臓学会：日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation, 2020年9月29日版. 日腎会誌 62 : 711-716, 2020
- 3) 輸血後鉄過剰症の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ：輸血後鉄過剰症診療の参照ガイド, 令和1年改訂版 <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/05.pdf> (2022年7月14日アクセス)
- 4) Cable R G, Brambilla D, Glynn S A, et al : Effect of iron supplementation on iron stores and total body iron after whole blood donation. Transfusion. 56 : 2005-2012, 2016
- 5) Hirai T, Sugiya N, Nakashima A, et al : Switching from epoetin alpha to darbepoetin alpha in Japanese hemodialysis patients : dose conversion ratio. Nephron Clin Pract 111 : c81-c86, 2009

* * *