

## 赤血球造血因子製剤と 低酸素誘導因子水酸化酵素阻害薬の使い分け

本田 浩一

昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

キーワード：ESA 低反応性、機能的鉄欠乏、栄養障害、慢性炎症、内因性エリスロポエチン

〈要旨〉

1990年に遺伝子組み換えヒトEPO (rHuEPO) 製剤が上市され、腎性貧血治療は大きく変貌を遂げた。rHuEPOは忍容性が高い薬剤で広く普及したが、作用時間が短いことから血液透析患者に比べ、保存期慢性腎臓病や腹膜透析患者の貧血治療薬としては不十分であった。また、rHuEPO 低反応性の問題が報告された。その後、長時間作用型の赤血球造血刺激因子(ESA) 製剤が開発されて貧血管理は向上したが、ESA 低反応性の問題は残されたままであった。2019年に低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor: HIF) プロリン水酸化酵素阻害薬(HIF-PH 阻害薬)が保険収載され、腎性貧血治療の選択肢が増えた。HIF-PH 阻害薬は内因性EPOを生理的な範囲で産生し、鉄代謝に対する直接的作用も有する薬剤であり、ESA 低反応性にも効果が期待できる。本稿ではESA 製剤による腎性貧血治療の課題に触れ、ESA 製剤とHIF-PH 阻害薬の使い分けについて私見を述べる。

### はじめに

1990年、EPO 遺伝子のクローニングからわずか5年後に外因性のEPO 補充療法として遺伝子組み換えヒトEPO (rHuEPO) 製剤が開発・実用化された<sup>1)</sup>。rHuEPO 製剤は忍容性が高く広く普及し、保存期慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者の貧血治療は変貌した。rHuEPO 製剤による腎性貧血管理は心不全悪化の抑制を可能とし、また、輸血の回避につながり、貧血が原因となる息切れなどの自覚症状は改善した<sup>1)</sup>。一方、rHuEPO 製剤は作用持続時間が短い注射製剤であり、貧血の適正管理のためには頻回投与が必要であった。また、rHuEPO 投与に伴う抗EPO 抗体陽性赤芽球癆の発症が報告された<sup>1)</sup>。これらの問題の解決に向けて長時間作用型 ESA (ダルベポエチン $\alpha$ とエボエチン $\beta$ ペゴル製剤) が開発・上市された。長時間作用型 ESA 製剤はCKD 患者や腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) 患者の目標Hb 値の達成、ADL やQOL の改善に大きく貢献したが、ESA の予後に与える影響を検証した臨床研究から ESA 療法の問題点が明らかとなった<sup>1)</sup>。

### I. ESA 療法の課題

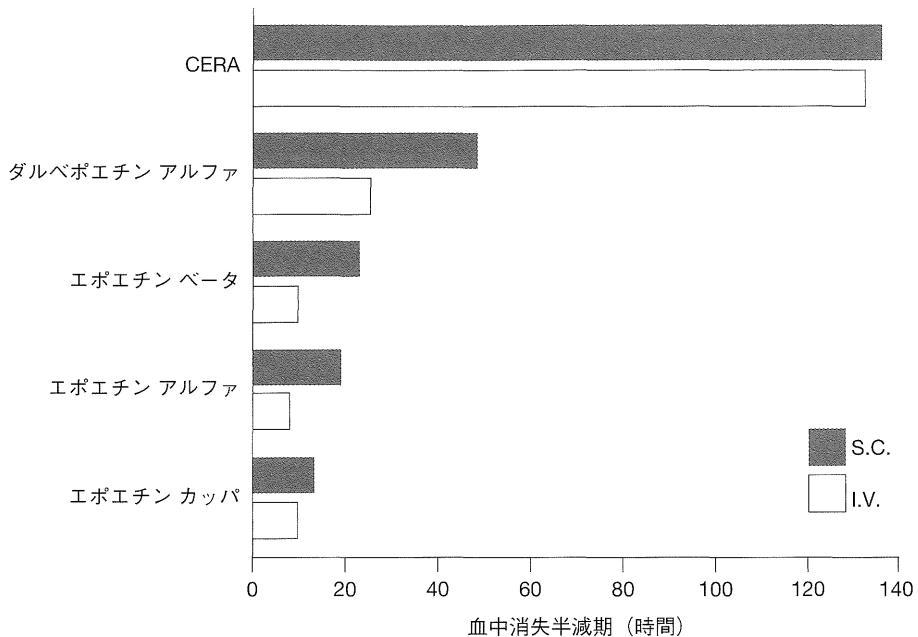
表1にESA 療法の課題を列記する。ESA 療法の課題として ESA の作用時間に関する問題、ESA の用量に関する問題、注射薬としての問題に大別できる(表1)。

図1にESA の半減期を示す<sup>2)</sup>。rHuEPO 製剤は静脈内投与時の半減期は約8.5時間と短い。ダルベポエチン- $\alpha$  (DA) はrHuEPO のアミノ酸配列の一部を変更し、静脈内投与時の半減期を25.3時間(皮下投与時の半減期約49時間)に延長させた製剤である。Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) はエボエチン $\beta$ をmethoxy-polyethylene glycol polymer (PEG) 鎮で修飾した薬剤であり、半減期は静脈内、皮下投与とも約130時間である(図1)。これら長時間作用型の作用時間は2日~1週間である。血液透析 (hemodialysis: HD) 患者に比べ、保存期CKD 患者やPD 患者では通院頻度が治療に影響し、月1回の来院患者のターゲットHb の達成率は低下傾向となり、Hb サイクリングの増加、赤血球容積粒度分布幅 (red cell distribution width: RDW) 増加の原因となりえる。

とくに ESA 低反応性は重要な問題である<sup>3~8)</sup>。HD 患者や保存期CKD 患者を対象とした大規模臨床研究、

表 1 ESA 療法の課題

ESA の作用時間に関係	ターゲット Hb 達成率 Hb 変動 適正貧血管理のための患者来院回数の増加
ESA の用量に対する問題	ESA 低反応性・高用量 ESA 機能的鉄欠乏
注射製剤としての問題	抗 EPO 抗体陽性赤芽球病 注射に伴う痛み 冷所保管 医療廃棄物

図 1 ESA の半減期  
(文献 2 より引用改変)

normal hematocrit study や correction of hemoglobin outcomes in renal insufficiency (CHOIR) study<sup>9,10)</sup> の二次解析結果から、貧血の改善が ESA 投与量を増加させても反応性が悪い（高用量 ESA 治療に伴う ESA 低反応性）場合、CVD リスクが増加することが報告された。ESA 低反応性の病態は不明な点が残されているが、慢性炎症や低栄養などの造血・鉄代謝に影響する原因を持つ患者で ESA 低反応性を示す頻度が増加する（表 2）。

注射薬としての課題では、注射からの痛みの問題、薬剤管理（冷所保存）の問題、医療廃棄物の増加などがあげられる。

## II. HIF-PH 阻害薬の特徴

### 1. 内因性 EPO 産生

腎における EPO 産生には HIF-2 $\alpha$  の発現が必要であり、腎尿細管間質に存在する renal erythropoietin-

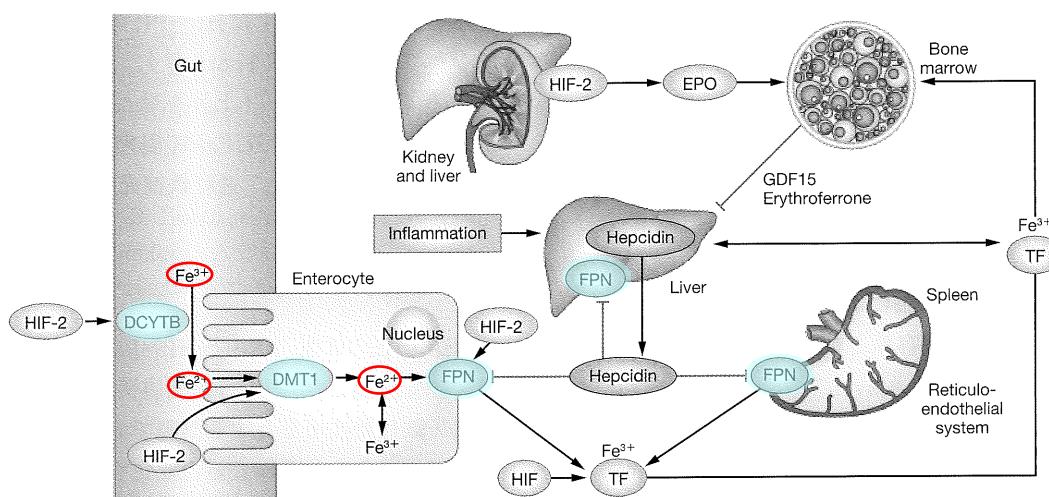
producing (REP) 細胞内でのプロリン水酸化酵素 2 の阻害により HIF2 $\alpha$  が蓄積し、HIF1 $\beta$  とヘテロダイマーを形成して DNA の低酸素応答領域に結合し EPO が転写される<sup>11,12)</sup>。末期腎不全では腎纖維化が高度であり、とくに透析歴の長い患者では HIF-PH 阻害薬による腎での EPO 産生量は減少すると考えられる。しかしながら同時に肝臓由来の EPO が産生されるため、一定レベルの EPO 濃度の維持は可能である。HIF-PH 阻害薬は生理的範囲内（正常範囲内から正常上限値の 3~4 倍程度の EPO 濃度）で EPO を産生する<sup>13)</sup>。この EPO 濃度は、ESA による外因性 EPO 補充量と比べて有意に低い濃度である。

### 2. 鉄吸収・貯蔵鉄動員と HIF

Fe<sup>3+</sup>は十二指腸で duodenal cytochrome B(DCYTB) の作用により Fe<sup>2+</sup>に還元され、十二指腸上皮細胞刷子縁膜の divalent metal transporter 1 (DMT1) を介して吸収される<sup>14)</sup>。Fe<sup>2+</sup>は腸上皮細胞側底膜に存在

表 2 ESA 低反応性の原因

出血や失血	造血阻害 造血器基質の欠乏	造血器腫瘍 血液疾患	栄養状態	その他
慢性失血 消化管 性器	慢性炎症 バスキュラーアクセス感染 腹膜透析関連感染 外科的感染症 感染症（結核症など） 自己免疫疾患（SLE など） 悪性腫瘍 AIDS 透析液の非清浄化 不十分な透析 尿毒症物質貯留 MIA 症候群	骨髄異形成症候群 多発性骨髄腫 悪性腫瘍 異常ヘモグロビン症 AIDS 溶血	低栄養 不十分な透析 尿毒症物質貯留 MIA 症候群 栄養素欠乏 鉄欠乏 カルニチン欠乏 ビタミン C 欠乏 ビタミン E 欠乏 ビタミン B12 欠乏 亜鉛欠乏 葉酸欠乏	脾臓機能亢進症 抗 EPO 抗体の出現 ACE 阻害薬/ARB
ダイアライザ残血	移植片の慢性拒絶反応 高度 SHPT（線維性骨炎） アルミニウム中毒症 葉酸・ビタミン B12 欠乏	ESA 関連 neocytolysis		

図 2 HIF の造血・鉄代謝への作用  
(文献 14 より引用)

するフェロポーチン (FPN) から血液中へ輸送される (図 2)。FPN は肝臓やマクロファージ、尿細管などにも共発現し、鉄の血中への輸送に携わっている<sup>14,15)</sup>。FPN は肝臓で産生されるペプチドホルモン、ヘプシジン 25 に制御されている。ヘプシジン 25 の増加に伴い、ヘプシジン 25 が EPN に結合すると EPN が細胞内に取り込まれてリゾーム分解を受ける。その結果、細胞内鉄の血中への輸送が阻害されて機能的鉄欠乏となる。ヘプシジン 25 産生は鉄過剰や炎症で亢進し、低酸素状態や鉄利用の増加、エリスロフェロンの作用で產生が抑制される<sup>16,17)</sup> (図 2)。

HIF は鉄代謝に関連する因子の調節因子として作用する。HIF のヘプシジン 25 への発現調節は間接的な機序と考えられているが、DCYTB や DMT1、FPN の発現誘導は HIF の直接的な作用である (図 2)<sup>18)</sup>。十二

指腸ではヘプシジン 25 と HIF2 $\alpha$  が協調して鉄吸収経路にかかわる因子、DCYTB や DMT1、FPN の発現を誘導するため<sup>18,19)</sup>、鉄吸収量を増加させる。また、FPN の発現増加から貯蔵鉄利用も亢進させる。血流中の鉄はトランスフェリン (Tf) に結合して運搬されるが、Tf の発現調節は HIF が関与している<sup>14)</sup>。これらの HIF の作用を踏まえると、HIF-PH 阻害薬は鉄代謝を改善させる薬剤 (鉄代謝改善薬) ということができ、ESA の作用機序とは一線を画する。

### III. HIF-PH 阻害薬の適応

#### 1. ESA 低反応性・機能的鉄欠乏と HIF-PH 阻害薬

ESA の反応性が低下した患者では高用量 ESA 治療が問題となるため、いかに低い EPO 濿度で効率よく

造血させることができるかが求められる。ESA低反応性には鉄利用障害が関与し、ESAが高用量となる一因と考えられている<sup>7,8)</sup>。とくに慢性炎症は機能的鉄欠乏の要因であり、貧血改善のために高用量のESAが必要な症例が多い。また、Tfの減少、TIBCの減少を示す患者ではESAの用量が増加する<sup>20)</sup>。このような背景を持つ患者ではHIF-PH阻害薬は有用性が高く、HIF-PH阻害薬投与により造血効果が得られることが多い。HIF-PH阻害薬は生理的範囲で内因性EPOを産生し造血効果が得られるが、この効果は鉄代謝、鉄の運搬能改善に強く依存している。HIF-PH阻害薬の鉄代謝全般を改善させる作用は、ESA療法下での鉄利用障害の問題を解決可能な薬剤と考えられる。機能的鉄欠乏を示す症例やTf・TIBCが低下した症例では、生理的範囲で内因性EPOを誘導・産生し鉄利用効率、鉄運搬能を改善させるHIF-PH阻害薬が適応となる。

## 2. HIF-PH阻害薬の剤形

前述のようにESAの作用時間は、保存期CKDやPD患者におけるターゲットHb値の達成率、Hb値の変動に影響する。これらの問題が生じる患者ではHIF-PH阻害薬の適応となろう。保存期CKDやPD患者では経口薬の継続内服による安定した薬剤濃度の維持からHb値の維持が容易となり、赤血球容積粒度分布幅も改善しやすい<sup>21)</sup>。

一方、HIF-PH阻害薬とESAには経口薬としてのポリファーマシーの問題、注射薬からの痛みの問題など、薬効とは異なる問題がある。また、ESA製剤の薬剤管理や医療廃棄物の問題（表1）も薬剤選択に影響するであろう。

## IV. HIF-PH阻害薬への懸念される点とESAの有用性

HIF-PH阻害薬はHIFを持続的に発現させてEPO産生を誘導し、鉄代謝を改善させる。一方、HIFが関わる遺伝子発現誘導は多岐にわたり<sup>22)</sup>、長期投与における安全性の評価など未解決な点も残されている。

HIF-PH阻害薬は血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor: VEGF）の血中濃度や組織発現量を増加させる可能性がある。日本人を対象としたダブロデュスタッフの臨床試験結果ではプラセボと比較して血中VEGF濃度は上昇しないが<sup>23)</sup>、各組織での発現量の変化は不明である。VEGFの増加は悪性腫瘍の増大が懸念される<sup>24)</sup>。悪性腫瘍に関してはESA療法でも血栓症の増加などの問題が生じるため<sup>25)</sup>、腎性貧

血患者では定期な検査（定期健診）で悪性腫瘍の発生の有無を評価することが望ましい。また、VEGFは糖尿病性網膜症の増殖性病変の進行とも関係する。単純性や網膜光凝固術後など鎮静化が得られた糖尿病性網膜症であれば両薬剤ともに選択可能と思われるが、活動性のある糖尿病性網膜症ではESA療法が無難である。いずれの網膜症所見でも、定期的な眼科受診による眼底の観察がHIF-PH阻害薬使用の上で安全である。

多発性嚢胞腎ではHIFが嚢胞の増大に関係する結果が報告されているが<sup>24)</sup>、HIF-PH阻害薬が嚢胞の増大にどの程度関与するのかは不透明である。現時点では同患者の貧血治療はESAでの管理が望ましいと思われる。

HIF-PH阻害薬と血栓塞栓症の関係には、急激な造血とともにTfの過剰な増加が関係する可能性があり注意を要する<sup>26)</sup>。とくにHIF-PH阻害薬使用では持続的なヘプシジン25抑制から鉄欠乏を合併する頻度が増えると考えられ、Tf上昇を助長させる可能性がある。腎性貧血治療にHIF-PH阻害薬を選択した場合は、鉄欠乏には注意し、適時鉄補充を行う必要がある。

## おわりに

ESA療法の課題、ESAとHIF-PH阻害薬の使い分けについて解説した。HIF-PH阻害薬はESAとは異なる造血・鉄代謝作用を有する薬剤である。貧血の病態や造血過程で示される検査値の変化を考慮し、各薬剤の特徴を踏まえた薬剤選択が貧血管理の上で重要となる。

利益相反自己申告：講演料：協和キリン、キッセイ薬品工業、鳥居薬品、中外製薬、田辺三菱製薬、アステラス製薬、バイエル薬品。奨学寄付：協和キリン、鳥居薬品。

## 文献

- 1) 本田浩一. 腎性貧血の歴史. 日本透析医学会誌50周年記念誌. 透析会誌 2018; 50: 227-31.
- 2) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. Lancet 2006; 368: 947-53.
- 3) 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 1998; 339: 584-90.
- 4) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355: 2071-84.

- 5) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- 6) 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* 2009; 361: 2019-32.
- 7) Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 1037-48.
- 8) Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 108-16.
- 9) 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* 2008; 3: 1077-8.
- 10) Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
- 11) Gupta H, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 815-26.
- 12) Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 641-59.
- 13) Hara K, Takahashi N, Wakamatsu A, Caltabiano S. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of single, oral doses of GSK1278863, a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor, in healthy Japanese and Caucasian subjects. *Drug Metab Pharmacokinet* 2015; 30: 410-8.
- 14) Koury MJ, Hasse VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 394-410.
- 15) 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* 2021; 100: 559-69.
- 16) Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46: 678-84.
- 17) Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014; 124: 2569-74.
- 18) Schwartz AJ, Das NK, Ramakrishnan SK, et al. Hepatic hepcidin/intestinal HIF-2alpha axis maintains iron absorption during iron deficiency and overload. *J Clin Invest* 2019; 129: 336-48.
- 19) Frank SL. At the crossroads of oxygen and iron sensing: hepcidin control of HIF-2α. *J Clin Invest* 2019; 129: 72-4.
- 20) Ikeda-Taniguchi M, Takahashi K, Shishido K, Honda H. Total iron binding capacity is a predictor for muscle loss in maintenance hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2022. [Online ahead of print]
- 21) 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* 2021; 32: 1779-90.
- 22) Schödel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood* 2011; 117: e207-17.
- 23) Akizawa T, Tsubakibara Y, Nangaku M, et al. Effect of daparodustat, a novel hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor on anemia management in Japanese hemodialysis subjects. *Am J Nephrol* 2017; 45: 127-35.
- 24) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀, 他. 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. *日腎会誌* 2020; 62: 711-6.
- 25) 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* 2016; 49: 89-158.
- 26) 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* 2020; 127: 651-63.