

2 低酸素誘導因子 プロリン水酸化酵素 阻害薬の臨床

西 慎一

Shinichi Nishi

神戸大学医学部附属病院腎臓内科 /

腎・血液浄化センター

(神戸市中央区)

はじめに

2019年末に腎性貧血の新規治療薬として低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase : HIF-PH）阻害薬が初めて登場し、2021年にかけて計5種類のHIF-PH阻害薬が臨床現場で活用できるようになった。この薬剤の特徴は、従来の注射製剤である外因性エリスロポエチン（erythropoietin : EPO）製剤と異なり、EPO産生亢進を内因性に誘導する内服薬である点にある。1990年に初めてリコンビナントヒトEPO(recombinant human EPO : rHuEPO)としてエポエチンが登場したとき、透析医療に携わる者は腎性貧血治療に大きな変革が訪れたと感じた。しかし、赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agent : ESA）低反応性という新たな問題が登場し、その克服が腎性貧血治療における障壁となっていた。HIF-PH阻害薬はESA低反応性を克服可能な薬剤として期待されている。その一方で、本剤はEPO以外の多種分子の産生も亢進することから、適用症例の選択に懸念が寄せられている。

ここでは現時点でのHIF-PH阻害薬について理解されている点を基に、臨床現場でのHIF-PH阻害薬使用の注意点についてまとめた。

HIF-PH阻害薬使用の薬剤概念

EPO製剤は短時間作用型と長時間作用型があり、合わせてESAと呼称している。それでは、HIF-PH阻害薬もESAかという点では多少議論がある。現在のところESAではなく、別タイプの腎性貧血治療薬として認識する意見が強い。ESAは外因性EPOとして前赤芽球系細胞のEPO受容体に結合し赤血球産生を刺激するが、前赤芽球系細胞以外のEPO受容体に結合しても大量に使用しない限り顕著な赤血球産生以外の作用はみられない。一方、HIF-PH阻害薬は数百種類の分子のアップレギュレーション（up regulation : UR）あるいはダウントレギュレーション

Key words : ESA低反応性、鉄欠乏、服薬タイミング、vascular endothelial growth factor (VEGF)

(down regulation : DR) を誘導する。その作用機序が多面的であることからESAの範疇に入れることに抵抗感がある。

HIF-PH阻害薬の作用機序と ESA低反応性の克服

HIF-PH阻害薬は内因性にEPO産生を促進する以外に、EPO受容体、トランスフェリン受容体、トランスフェリンそのものなど、赤血球造血に関与するさまざまな分子をURさせる。さらに、消化管上皮細胞の鉄トランスポーター(divalent metal transporter 1 : DMT1) のURにより鉄吸収促進にも働く¹⁾。これらの結果、鉄利用率が高まりヘプシジンは低下し消化管からの鉄吸収抑制が解除される。したがって、HIF-PH阻害薬使用後は血清鉄、フェリチン、トランスフェリン飽和度(transferrin saturation : TSAT) が低下する。HIF-PH阻害薬はこのような複合的な機序で腎性貧血を改善させる薬剤であり、単なるEPO産生促進薬ではない。

慢性炎症、鉄過剰負荷によるヘプシジン上昇例では鉄利用率低下によりESA低反応性を示す。よって、この機序が主体のESA低反応性例にはHIF-PH阻害薬は有効性を示す。

鉄欠乏の問題点と補正の必要性

近年、貧血がなくとも鉄欠乏が臓器障害を招くとするiron deficiency without anemia (IDWA) という概念が提唱されている²⁾。認知機能低下、筋力低下、心不全、レストレスレッグス症候群など高齢者や慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者によく認められる合併症とIDWAの関連も指摘されている。IDWAの診断基準はわが国の腎性貧血診療における鉄欠乏基準とほぼ一致している。

また、鉄欠乏自体が血栓症を誘発する危険性も指摘されている。その機序としては、鉄欠乏により誘導されるトロンビンや第VIII因子などの凝固系因子の増加³⁾、血小板数上昇などが指摘されている⁴⁾。

CKD患者では経口鉄剤の効きが悪く、透析施行中のCKD患者では一般に静注鉄剤が使用される傾

向にある。しかし、静注鉄剤は経口鉄剤より酸化ストレスを亢進させるとの指摘もある。HIF-PH阻害薬により鉄吸収率が改善するのであれば、経口鉄剤の使用を検討してはと思う。

一方で、HIF-PH阻害薬使用による血管石灰化促進リスクが指摘されている⁵⁾。血管石灰化には高リノ血症、fibroblast growth factor 23(FGF23) 上昇が関与する。静注鉄剤のなかにはFGF23を上昇させる薬剤がある。鉄含有リン吸着薬によりリン低下とFGF23低下を目指すのは、血管石灰化が進行したCKD症例の腎性貧血治療ではより安全かもしれない。2021年には、鉄含有リン吸着薬であるクエン酸第二鉄水和物が鉄欠乏性貧血に対する保険適用を得た。

併用薬とHIF-PH阻害薬服薬タイミング

表1に各薬剤の初期投与量と最高投与量を示す。週3回内服と連日内服のタイプに分かれるが、どちらを使用するかは服薬に関する患者アドヒアランスを確認しながら決定するべきかと思われる。海外ではわが国で使用できない週3回内服タイプのDesidustatも使用されている。

HIF-PH阻害薬は表1に示す通り、薬剤ごとに併用注意薬が異なる。この差異は、薬物代謝関連の酵素やトランスポーターの差異によるものと思われる。表1に示す薬剤はいずれもCKD症例で汎用される薬剤であり、併用時の注意が必要である。

したがって、HIF-PH阻害薬の服薬タイミングは食事時間帯とずらした就寝前が一案である。

HIF-PH阻害薬使用が推奨される症例

保存期CKD患者のなかにはESAの皮下注・静注による苦痛を強く訴える患者がいる。このような患者には、ESAからHIF-PH阻害薬への切り替えを考慮してもよい。

HIF-PH阻害薬の積極的適応があるのは、いわゆるESA低反応性例と考えられる。ESA低反応性の背景には慢性炎症によるヘプシジン上昇がある。HIF-PH阻害薬にはヘプシジン低下作用があり、

特 集

腎性貧血の話題

表1. HIF-PH阻害薬の初期投与量・最高投与量と併用注意薬

HIF-PH阻害薬の使用方法		一般名(英)	Roxadustat	Daprodustat	Vadadustat	Enarodustat	Molidustat
保存期CKD患者	初期投与量	商品名 未治療 ESAから切り替え	エペレンジ [®] 50mg 週3回 70, 100mg 週3回	ダー ブロック 2, 4mg 毎日 4mg 毎日	バフェオ [®] 300mg 毎日 300mg 毎日	エナロイ [®] 2mg 每日 2mg 每日	マス レッド [®] 25mg 每日 25, 50mg 每日
	初期投与量	未治療 ESAから切り替え	50mg 週3回 70, 100mg 週3回	4mg 每日 4mg 毎日	300mg 每日 300mg 毎日	4mg 每日 4mg 毎日	75mg 每日 75mg 每日
透析CKD患者	初期投与量						
	最高投与量		1回 3.0mg/kgを 超えない	24mg/日	600mg/日	8mg/日	200mg/日
HIF-PH阻害薬の併用注意薬							
		リン吸着性ポリマー	×			×	
		多価陽イオン含有経口剤	×		×	×	×
		スタチン製剤	×		×		
		クロピドグレル		×			
		フロセミド			×		
		チロシンキナーゼ阻害剤				×	×
		HIVプロテアーゼ阻害剤					×
		薬物代謝酵素	CYP2C8 UGT1A9	CYP2C8 CYP3A4	UGTs	CYP2C8 CYP2C9 CYP3A4	UGT1A1
		トランスポーター	BCRP OATP1B1 OAT1 OAT3		BCRP OAT1 OAT3		

CYP : cytochrome P450, UGT : uridine diphosphate glucuronosyltransferase, BCRP : breast cancer resistance protein, OATP1B1 : organic anion transporting polypeptide 1B1, OAT : organic anion transporter

その他のHIF-PH阻害薬 : Desidustat 海外で使用。週3回内服

(筆者作成)

C-reactive protein(CRP) 上昇例でもヘモグロビン(hemoglobin:Hb) 上昇効果が認められる。したがって、関節リウマチや炎症性腸疾患など持続的炎症が認められるCKD患者の腎性貧血治療に向いている。

また、ESA低反応性により高用量のESAが処方されている患者は、一度HIF-PH阻害薬に切り替えてみる価値があると思われる。高用量ESA使用のリスクはすでに指摘されている点である。

HIF-PH阻害薬の副作用

従来のESAでも、血栓症、高血圧、悪性腫瘍、高カリウム血症などは注意すべき合併症とされていた。特に血栓症と高血圧に関しては、Hb上昇速度が速いとそのリスクが高まる。HIF-PH阻害薬では血栓症の頻度がやや高いと指摘されるが、0.5g/dL/週未満のHb上昇速度で管理することが肝要と考えられる。また、HIF-PH阻害薬がvascular endothelial growth factor(VEGF)を軽度上昇させることから、微小がんの悪化が長期使用のなかで懸念されてい

る。HIF-PH阻害薬使用例には定期的ながん検診を指導することも1つの策と思われる。

HIF-PH阻害薬処方を慎重に検討すべき症例

日本腎臓学会 (Japanese Society of Nephrology : JSN)⁵⁾ とアジア太平洋腎臓学会 (The Asian Pacific Society of Nephrology : APSN)⁶⁾ は、HIF-PH阻害薬の適正使用に関するrecommendationを発表している。表2に示したが、注意すべき病態は類似している。糖尿病網膜症、悪性腫瘍、右心不全、肺高血圧症、多発性腎囊胞、血管石灰化、てんかんなどである。これらの指摘は主に *in vivo* 実験の結果に基づき記載されている。詳細はここでは割愛するが一読願いたい。文献的な考察によるそれぞれの病態に関する分子も記載した。

HIF自体の代謝に関連するvon Hippel-Lindau (VHL)、prolyl hydroxylase(PHD)2などの分子にmutationがあると多血症になることが報告されている。HIF代謝関連分子の分子多型がHIF-PH阻害薬

特 集

腎性貧血の話題

表2. JSNおよびAPSNから推奨されているHIF-PH阻害薬使用時に注意すべき病態と関連分子

病 態	JSN	APSN	関連分子
悪性腫瘍	○	○	VEGF
糖尿病網膜症	○	○	VEGF
肝機能障害	○	○	
高カリウム血症	○	○	
高血圧	○	○	NOS
肺高血圧症	○	○	PEDF, NAMPT
心不全	○	○	HIF1 α /HIF2 α balance
血栓症	○	○	VHL, PHD2, HIF2 α mutation
血管石灰化	○	○	FGF23, RUNX2
多発性腎嚢胞	○	○	TMEM16A, TMEM16F
後天性腎嚢胞	○	○	VEGF
てんかん・神経系合併症		○	NKCC1
脂質・糖代謝異常	○		GLUT1

NOS : NO synthase

PEDF : pigment epithelium-derived factor

NAMPT : nicotinamide phosphoribosyltransferase

PHD2 : prolyl hydroxylase 2

RUNX2 : runt-related transcription factor 2

TMEM16A, 16F : transmembrane protein16A, 16F=chloride channels

NKCC1 : $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-}2\text{Cl}^-$ cotransporters 1

GLUT1 : glucose transporter 1

(筆者作成)

の高反応性や低反応性を招く可能性も推測される。

HIF-PH阻害薬を処方する場合、使用前ののみならず使用後にも前述病態への慎重な配慮は必要と思われる。ただ、過度に心配してHIF-PH阻害薬を全く使用しないこともいかがかと思われる。ただし、糖尿病網膜症に対して抗VEGF抗体を使用している患者には、その薬理作用を阻害することから使用は回避するべきと考える。

悪性腫瘍に関してどの程度のスクリーニングをしてから使用するべきか、あるいは悪性腫瘍手術後、どの程度の時間を経てから使用可能であるかななどの疑問は尽きない。これらに対する明確な回答はない。筆者は検診で実施される程度の悪性腫瘍スクリーニングを受けていれば使用してもよいのではないかと考える。悪性腫瘍術後の患者には、本人に情報提供し、同意を得て使用を決定するしかないと思われる。

また、HIF-PH阻害薬にはコレステロール低下作用、インスリン抵抗性改善効果なども報告されてい

る。この点はメリットであり、このメリットを利用する方法も考えられる。

おわりに

新規腎性貧血治療薬HIF-PH阻害薬は有用な薬剤であるが、長期使用におけるデータ解析はこれからである。今後、本薬剤の臨床研究がさらに進み新たなエビデンスが蓄積されることを期待する。

文 献

- 1) Gupta N, 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.
- 2) Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, et al. Iron deficiency without anaemia : a diagnosis that matters. Clin Med (Lond). 2021;21:107-13.
- 3) Nashashibi J, Avraham GR, Schwartz N, et al. Intravenous iron treatment reduces coagulability in

特 集

腎性貧血の話題

- patients with iron deficiency anaemia: a longitudinal study. *Br J Haematol.* 2019; **185**: 93-101.
- 4) 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. Online ahead of print.
- 5) https://cdn.jsn.or.jp/data/HIF-PH_recommendation.pdf (2021/04/15アクセス)
- 6) 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)*. 2021; **26**: 105-18.