

# 新しい腎性貧血治療を考える

—その有用性と注意点—

谷口正智

令和4年7月21日/鹿児島県「鹿児島県透析医会学術講演会」

2004年 Zhang ら (Am J Kidney Dis, 2004) は, United States Renal Data System のデータから, ヘマトクリット (Ht) 値が高く, エリスロポエチン製剤 (Erythropoiesis stimulating agent; ESA) の投与量が多い群において, 死亡リスクが高いことを報告した. さらに Ht 値で層別化したところ, いずれの層においても ESA 投与量が多いほど死亡リスクが高かった. このことは外因性の ESA 投与が透析患者において, リスクになる可能性を示唆している. 高用量 ESA の有害性として, 脳血栓・塞栓症などの心血管病や発癌のリスクを高めるといった報告が散見される (Besarab A, et al., N Engl J Med, 1998). 一方, ESA 投与量が多くなる理由について, “ESA 抵抗性” が大きな要因となる. Eriguchi ら (J Nephrol, 2015) は 2,905 例の血液透析患者を対象とした前向きコホート研究で, ESA 抵抗係数 (= 週当たりの ESA 投与量/Hb/透析後体重; ERI) を用いて三分位に分け検討したところ, ERI が高い群で死亡リスクおよび心血管病発症リスクが高いことを示した. この研究の中で, ERI が高い群では透析歴が長く, 栄養状態が悪く, CRP が高い傾向があった. つまり ESA 投与量が多い症例で予後が悪い要因として, ESA 自体の有害性および対象となる患者背景も寄与している可能性がある.

2020年以降, 腎性貧血治療薬として低酸素誘導因子 (hypoxia inducible factor; HIF)-プロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase; PH) 阻害薬が次々に上市され, その有効性および安全性について議論されている. HIF はもともと外的酸素濃度の低下に適応するため活性化される因子であり, その分解酵素である PH を阻害することで, その下流にあるエリスロポエチン (EPO) を含む多くの標的遺伝子発現を増強する (Weidemann A, et al., Cell Death Differ, 2008). HIF-PH 阻害薬を投与すると血中 EPO 濃度は上昇するが, その濃度は外因性に ESA を投与した場合より相対的に低いにも関わらず, 血中ヘモグロビン (Hb) 濃度はほぼ同程度に保たれる (Provenzano R, et al., Am J Kidney Dis, 2016). その理由として, HIF-PH 阻害薬は内因性の EPO 産生を増加させるだけでなく, 鉄の利用促進, EPO 感受性の増加, 赤血球の成熟促進を介して, Hb 濃度の上昇に寄与することが分かっている (Gupta N, et al., Am J Kidney Dis, 2017). この際, 重要となる蛋白がヘプシジンである. ヘプシジンは網内系 (肝マクロファージや十二指腸上皮) からの鉄取り込みを抑制するホルモンの一種で, 炎症やトランスフェリン鉄により刺激される. 慢性腎臓病 (CKD) 患者では総じてヘプシジンが上昇しており, それに伴い網内系の鉄が貯留し, フェリチンが上昇, 機能鉄は低下するとされており, これが機能的鉄欠乏 (もしくは鉄の囲い込み) の原因とされている. HIF-PH 阻害薬は, 慢性炎症のある保存期 CKD 患者, 透析患者のいずれにおいてもヘプシジンを低下させ, 機能的鉄

欠乏を解消して有効に Hb 濃度を上昇させることが報告されている (Chen N, et al., *N Engl J Med*, 2019).

このように HIF-PH 阻害薬は優れた作用を持っている反面、その作用機序からいくつかの合併症が懸念されている。それは「血栓塞栓症」と「血管石灰化」であり、HIF-PH 阻害薬と鉄欠乏状態はいずれも同じ機序で、これらの合併症を惹起する可能性がある。まず鉄については、鉄欠乏状態が血栓塞栓症を惹起する可能性があることが報告されている。台湾の健康保険データベースを用いた症例対照研究で、過去に鉄欠乏性貧血と診断された患者の虚血性脳卒中を起こすリスクは 1.45 倍であることが示された (Chang YL, et al., *PLoS One*, 2013)。鉄欠乏が脳血栓を誘発する原因についてはこれまで明らかでなかったが、最近の研究で、鉄欠乏状態がトランスフェリンを上昇させ、トロンビンや凝固因子 XII と相互作用し、hypercoagulability (過凝固状態) を誘発することが報告された (Tang X, et al., *Circ Res*, 2020)。この報告では、トランスフェリンの上昇は鉄欠乏性貧血患者のみならず、虚血性脳卒中患者や避妊薬投与患者でも認められていることも興味深い。さらに HIF-PH 阻害薬もまた、トランスフェリンを上昇させることが報告されている。中国で施行された第 II 相試験では、保存期および透析期いずれにおいても HIF-PH 阻害薬である roxadustat 投与により、血清トランスフェリン値が上昇することが示されている (Chen N, et al., *N Engl J Med*, 2019)。わが国で上市されている HIF-PH 阻害薬のいずれにおいても、血栓塞栓症に関する警告がなされており、これまでその詳細な機序は不明であったが、トランスフェリン上昇を介した hypercoagulability がその原因かもしれない。

また HIF-PH 阻害薬の投与時には、血管石灰化のリスクを考慮しないといけない。低酸素状態で血管平滑筋細胞を培養すると、HIF-1 $\alpha$  の上昇を介して著明な血管石灰化を来すことが報告されており、低酸素状態を mimic する HIF-PH 阻害薬もまた、石灰化を誘発することが示されている (Mokas S, et al., *Kidney Int*, 2016)。この研究では、デフェロキサミン (deferoxamine; DFO) 投与で鉄欠乏状態にすることもまた、HIF-1 $\alpha$  を介して石灰化を促進することが示された。動物実験においては、アデニン腎症ラットに iron dextran やキトサン鉄などの鉄剤を投与することで、血管石灰化を防止できたとする報告もある。以上の結果をふまえると、HIF-PH 阻害薬を投与する際には、血栓塞栓症や血管石灰化を予防するために、少なくとも鉄欠乏状態にすることは好ましくなく、積極的に鉄を補充することが重要であると考えられる。

われわれは腎性貧血に対する治療手段として、従来の ESA 製剤に加えて、HIF-PH 阻害薬を投与できるようになった。しかし HIF-PH 阻害薬は造血に関与する HIF-2 $\alpha$  のみならず、全身の HIF を活性化してしまうため、いろいろな合併症を引き起こす可能性がある。そのため、われわれ臨床家は、今後も HIF-PH 阻害薬に関して安全性に関する検証を続ける必要がある。