

腎性貧血

——私たちはどこから来てどこに行くのか——

土谷 健

令和4年7月22日/福島県「日本透析医会福島県支部学術講演会」

要 旨

腎性貧血の治療にはエリスロポエチン (erythropoietin; EPO) 製剤の投与が30年を超える。上梓前後を考えるとCKD患者に大変な福音であった。この年月を経て治療としても成熟したものとなったが、EPO抵抗性など、幾つかの問題点もクローズアップされている。そのなかで、新しい低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase; HIF-PH) 阻害薬が内服薬として登場した。その特性を確認しつつ、今後、腎性貧血の治療選択肢がさらに広がったものと考えたい。

はじめに

腎性貧血は慢性腎不全時にほぼ不可避免的に生じる合併症であり、かつてヒト組み換え型合成エリスロポエチン (recombinant human erythropoietin; rHuEPO) の臨床応用以前は頻回の輸血を必要とし、鉄の蓄積、肝炎などの感染症のriskなど著しく、患者のQOLを損なうものであった。これに対して、rHuEPOの導入以後は臨床上的問題点が大きく改善されたが、赤血球産生という細胞生物学的観点からは、外因性のエリスロポエチン (erythropoietin; EPO) による赤血球細胞の lineage への影響、鉄動態、代謝にも dynamic な状況が生じた。そして、2019年には新たな腎性貧血治療薬が内服薬、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase; HIF-PH) 阻害薬として登場した。

1 rHuEPO から ESA に

腎機能低下に伴う貧血は腎性貧血と定義され、その主因は腎でのEPO産生障害に起因する。いわゆる尿毒症由来物質などによる骨髄抑制、赤血球寿命の短縮、出血傾向、とくに消化管出血なども腎障害時の貧血に関与する可能性があるが、EPOの不足に起因する要因が一番大きい。1985年、造血系サイトカインであるEPOの遺伝子のクローニングにより治療法は一新され、rHuEPOが作製され、わが国においては1990年から透析患者に対し、94年から保存期腎不全患者に対しても使用が開始、以後約30年の治療の歴史がある(図1)。2007年、2011年に長時間作用型のEPO製剤が上梓され、エリスロポエチン刺激剤 (erythrocyte stimulating agents; ESA) として総称されるようになった。以後分子生物学的に、EPOを産生する細胞が腎臓に特定され¹⁾、さらにこの細胞が腎

表 1 ESA 臨床応用 (1990 年) 後 30 年間 Overview

EPO の臨床的あゆみ		腎疾患関連薬剤, イベント	
1990 年	EPO 製品化	1986 年	カプトプリル発売
1998 年	NHS	1993 年	アムロジピン発売
2004 年	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 (委員長: 下条文武先生)	1998 年	ロサルタン発売 CKD の概念
2006 年	CREATE/CHOIR	2006 年	EPO 包括化
2007 年	K/DOQI Guideline 「darbepoetin alpha」発売		
2008 年	慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン (委員長: 椿原美治先生)		
2009 年	TREATE		
2011 年	「epoetin beta pegol」発売		
2012 年	KDIGO Guideline	2012 年	On-line HDF 保険採収
2015 年	慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン (委員長: 山本裕康先生)		

ESA の臨床応用と腎疾患関連薬剤, イベント
NHS (Normal Hematocrit Study)

障害の進展とともに EPO 産生能が低下し, 細胞として形質転換を起こし, 筋繊維芽細胞として組織の繊維化, 腎硬化の機転として作用することが判明してきた²⁾. この間に, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (renin-angiotensin-aldosterone; RAS) 系抑制の降圧薬の登場が腎障害に, 降圧を介さない機序で改善効果をもたらすことが指摘され, さらに長時間作用の Ca 拮抗薬が登場, 保存期腎不全の薬物治療が形を整えつつ, 2000 年頃より, いわゆる慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) の診療概念が広まっていくこととなった.

ESA は, 経過中に臨床上的クリニカルクエストに答えるかのように, 大規模臨床試験が行われ, また実臨床の使用案内であるガイドラインが提示されてきた. 保存期の至適な Hb 値や腎障害の進展に対する, 貧血の改善効果, ESA の使用意義などが報告されたが, 最近, 日本の CKD data base を基盤とした保存期 CKD の腎性貧血の頻度, 増悪因子, 治療状況, ESA 使用実態などが明らかにされた³⁾.

2 ESA の問題点とその低反応

30 年以上の使用経験とその副作用の軽微, 頻度などから, 腎性貧血治療における ESA の有用性は確実なものであったが, 先の保存期 CKD での使用頻度の低さは, 意外な印象をもたらし, さらに幾つかの臨床的な問題点もクローズアップされてきた. ESA 自体は注射薬であり, どうしても間歇的な投与になることは否めず, 思わぬ剤型 (長・短時間作用薬) の持つ意味も現場では影響しうるものであることが改めて周知された.

Hb cycling, ESA 製剤の作用時間による予後への影響, さらに ESA に対する低反応があげられる. とくに ESA 治療に際して, 貧血の改善が不良な症例が, 現在の最大の問題である. 厳密には ESA 不応性, 低反応とは適切な貯蔵鉄があって, 一定量の ESA に反応しない場合と定義されるが, 反応が不良な場合, 体内鉄欠乏による, もしくは利用障害による有効造血の低下, 出血性疾患, 慢性感染症, 悪性腫瘍の合併などが原因としてあげられる. 低反応の患者では生命予後に影響を与えるとの報告があり⁴⁾, Hb 値優先か, 投与量の制御か, evidence のある低反応に対する対処法が求められている現状である. 日常的には, ESA 投与に期待される反応が不良な場合, 最も高頻度に認められるのは鉄代謝障害であり, 効率的な貧血治療には鉄の充足およびその有効な利用が必須であると推測されている.

3 鉄代謝とヘプシジン

腎機能障害が進展すると鉄の充足の方向にあることが推測され、貧血の進行は鉄欠乏より erythropoiesis の低下による鉄利用不全が表出してくるためと考えられた。これに対して ESA の使用は、従来の生体での生理的造血より、より赤血球の産生が亢進する可能性があり、改めて鉄の動態と過不足の状況が、ESA の有効利用にも大きな影響を及ぼすこととなった。現在、鉄管理のモニターにはフェリチンおよび TSA が用いられているが、本来の鉄欠乏に対して、鉄の利用障害が大きな要因を占めていることが判明してきている。

このなかで注目されているのが、鉄代謝蛋白ヘプシジンである。ヘプシジンは炎症時に尿中に同定される、抗菌作用を持つペプチドとして知られていた。肝臓で作られ、血中に分泌されることがわかっていたが、そのノックアウトマウスでは消化管からの鉄吸収が制御されず、またマクロファージなどの網内系からの鉄の遊離が促され、ヘモクロマトーシスの病態を呈する。このため炎症とリンクした鉄代謝に関わるホルモンとして注目された。ヘプシジンは 84 個のアミノ酸からなるプロヘプシジンとして合成され、25 アミノ酸よりなる活性型となる。発現の調節には鉄負荷、欠乏、低酸素に加えて、リポポリサッカライドなどの炎症惹起物質でも誘導される。このようにヘプシジンは炎症と鉄代謝の関わりを持つ蛋白として、慢性疾患貧血 (anemia of chronic disorder; ACD) で中心的役割を演じるとされている⁵⁾。ACD ではさまざまな慢性炎症を背景に貧血を呈し、血清鉄、総鉄結合能の低下、血清フェリチンの高値を示すことが多い。その病態としては炎症反応を刺激として、ヘプシジン分泌が亢進して、腸管からの吸収抑制、網内系からの鉄の放出を抑制して赤芽球系の産生が抑えられることにより、いわゆる体内鉄を有しながら、鉄利用障害を原因とした貧血が生じると考えられている。

ESA は造血に際して、鉄代謝を亢進させる方向で作用する。フェリチンを消費し、ヘプシジンは抑制する方向で働くが、その作用にさらに強い影響力をもつと考えられるのが HIF-PH 阻害薬とされている。

4 HIF-PH 阻害薬の登場と今後

2019 年に上梓された新規の HIF-PH 阻害薬は、低酸素応答を基礎とした研究領域から開発された、貧血治療の内服薬剤である。特徴および従来の ESA との違いは、エリスロポエチン経路と鉄代謝経路の両方を仲介し、ESA よりも生理的であることから、CKD における貧血管理において、あらたな展開が期待されている。ただし、転写因子を介する作用機序からは、本来の貧血、鉄代謝への関与のみならず、糖代謝、血管新生、増殖因子など多岐にわたる作用も想定されており、今までの数年の臨床経験のみならず、今後長期の作用の検証などの課題も多い。

おわりに

腎性貧血治療に関して、30 年超におよぶ EPO 製剤の歴史を振り返った。幾つかの臨床的な問題がクローズアップされているが、とくに鉄のホメオスタシスの問題点がある。今回新しく上梓された HIF-PH 阻害薬は、その点において大きく異なる作用を発揮する可能性がある。今後の臨床上の情報の整理が重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Obara N, Suzuki N, Kim K, et al. : Repression via the GATA box is essential for tissue-specific erythropoietin gene expression. *Blood* 2008; 111 : 5223-5232.
- 2) Asada N, Takase M, Nakamura J, et al. : Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* 2011; 121 : 3981-3990.
- 3) 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* 2020; 15 : e0236132.
- 4) 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 : 108-116.
- 5) Ganz T : Anemia of Inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381 : 1148-1157.