



2021年4月8日放送

腎性貧血

神戸大学大学院 腎臓内科学分野
教授 西 慎一

腎性貧血の発症機序

貧血とは赤血球数、Hb値あるいはヘマトクリットが低下する病態です。実に様々な原因で貧血は発症します。

腎性貧血は、慢性腎臓病（CKD）患者に認められる貧血で、糸球体濾過量（GFR）が45 ml/min/1.73m²未満になると出現しやすくなります。

教科書的には、腎障害が進行し腎臓から産生される造血ホルモン、エリスロポエチン（以後EPOと呼びます）の産生低下により発症すると言われます。間違いではありませんが、これのみが腎性貧血の原因ではありません。実はCKD患者の血中EPOレベルは正常かやや増加しており、絶対的なEPO産生低下はみられません。他の貧血疾患、例えば鉄欠乏性貧血などでは、貧血に反応し血中EPOレベルは正常の何倍にも上昇します。しかし、CKD患者ではこのような反応がなく、相対的なEPO産生不足に陥っていると言われます。

骨髄赤芽球系細胞のEPO受容体はEPOと結合すると赤芽球系細胞のアポトーシスを誘導します。腎性貧血ではEPO受容体感受性低下、鉄利用率低下も認められます。鉄利用率低下には肝臓から産生されるヘプシジンが関与します。CKDでは、尿毒症による酸化ストレス亢進、サイトカイン産生亢進のため肝臓よりヘプシジンとフェリチンが産生されます。ヘプシジンは消化管からの鉄吸収阻害、網内系細胞への鉄トラップに働きます。よって赤血球産生に不可欠なヘモグロビンへの鉄運搬が低下し、赤芽球系細胞の成熟が抑制されます。健常人では血清フェリチンが10ng/mL未満を鉄欠乏の基準とします。しかし、鉄利用率が低下しているCKD症例では、血清フェリチン100ng/mL未満を鉄欠乏基準とします。

まとめると、腎性貧血は（1）EPO相対的産生不足、（2）EPO受容体感受性低下、（3）鉄利用率低下が複合的に関与して発症します。このため、海外では腎性貧血とは呼ばずむしろ

慢性炎症に伴う貧血と称します。

腎性貧血の治療

1990年に初めて腎性貧血治療薬として、静注・皮下注用のヒトリコンビナント EPO 製剤が市場に登場しました。その後、長時間作用型の EPO 製剤も開発され、輸血しか治療法のなかった透析患者の貧血は目覚ましく改善しました。EPO 製剤は、保存期 CKD 患者にも適用が広がり腎性貧血は克服されたかに思われました。尚現在 EPO 製剤は赤血球産生刺激因子製剤 (ESA) と呼ばれます。

ESA 登場以前の透析患者の平均 Hb 値は 8.5g/dL 前後でした。治療として繰り返し輸血を受けたため、輸血後肝炎、ヘモジデロシスなどに苦しむ症例も多々見られました。

ESA は用量依存的に Hb 値を上昇させます。そこで、正常 Hb 値を目指した群 (13.0g/dL 近く) と Hb 値 10~11g/dL 程度に維持した群による前向き介入研究が透析 CKD 患者、保存期 CKD 患者で実施されました。当初正常 Hb 値群のアウトカムが優れていると予想されましたが、結果は正常 Hb 値 13.0g/dL 近くを目指した群の死亡率、心血管系疾患(CVD)発症率が高く、各国の腎性貧血治療に関するガイドラインでは、CKD 患者の目標 Hb 値は 13.0 g/dL 未満と推奨される事となりました。日本透析学会の腎性貧血ガイドラインで推奨されている目標 Hb 値も、保存期 CKD 患者では 11~13g/dL、透析 CKD 患者では 10~12g/dL となっています。

その後、前述の介入研究の Post hoc 研究が進み、実は ESA 投与量が多いにも関わらず Hb 値が目標値レベルに到達しない症例の死亡率や CVD 発症率が高く、高い目標 Hb 値群の症例でも、目標 Hb 値に到達した症例の死亡率や CVD 発症率は低いことが判明しました。即ち ESA 低反応性を示す患者の予後が不良だったのです。目標 Hb 値に到達しない ESA 低反応性患者は、透析 CKD 患者の 20-30%程を占めます。また、末期 CKD 患者では、透析導入に近づくにつれ ESA 低反応性症例が増加します。

ESA 低反応性の原因には前述したヘプシジンが関与していると考えられています。CKD 患者のヘプシジン上昇が顕著な症例程、鉄利用率が低くなり ESA 低反応性を示します。ESA は優れた腎性貧血治療薬ですが、この ESA 低反応性の存在が克服できない課題でした。

鉄剤の上手な使い方

腎性貧血では鉄利用率の低下があります。故に鉄剤を大量に服用あるいは静注すれば腎性貧血は改善します。しかし、鉄過剰状態は酸化ストレスを亢進させ、肝臓や心臓への鉄沈着を招き、これらの臓器障害を誘発する可能性があります。

一方で、鉄欠乏状態は ESA の効きを悪化させます。また、鉄欠乏状態は心不全、認知症など臓器の機能低下を招きます。従って、適切な範囲での鉄管理をすることが要求されます。

CKD 患者では、ESA 未使用例においてはフェリチン 50ng/mL 未満、ESA 使用例では 100ng/mL 未満を鉄欠乏と判断します。またはトランスフェリン飽和度 (TSAT) 20% 未満も鉄欠乏と判定します。TSAT も併用して判定する理由は、鉄利用率の低下、つまり機能的鉄欠乏状態を判定するためです。

一方鉄過剰は、本邦の場合フェリチン 300ng/mL を上限値として判断します。鉄過剰状態は感染症を誘発することが報告されています。

HIF-PH 阻害薬

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素(HIF-PH) 阻害薬が 2019 年末から新規腎性貧血治療薬として市場に登場しました。

従来の ESA は静注・皮下注用製剤でしたが、HIF-PH 阻害薬は経口製剤です。保存期 CKD 患者に必要な月 1~2 回の ESA 皮下注による疼痛からの解放は患者さんにとり利点です。

HIF-PH 阻害薬は、低酸素応答により腎内 EPO 産生細胞で誘導される転写因子 HIF α の分解酵素、プロリン水酸化酵素の阻害薬です。HIF α は正常酸素濃度ではプロリン水酸化酵素の酸素化により分解されます。貧血などの低酸素状態に陥るとプロリン水酸化酵素の分解が抑制されます。これにより誘導された HIF α は核内 DNA に結合し EPO 産生を促進します。

従来の ESA は EPO を外因性に補充し赤血球産生を刺激します。これに対し、HIF-PH 阻害薬は内因性に血中 EPO レベルを上昇させます。従来の ESA と異なり、一過性に正常レベルの何倍にも血中 EPO 濃度は上昇せず、内服後血中 EPO は正常レベル内か正常上限を僅かに超える程度までしか上昇しません。それでも貧血が改善する理由は、HIF-PH 阻害薬により EPO 感受性亢進、鉄利用率改善という複合的働きがあるからです。

HIF α が DNA に結合すると、200 種類以上の分子の誘導や抑制がみられます。その一環として EPO 受容体、トランスフェリン受容体、トランスフェリンの産生亢進がみられます。鉄利用率が改善しヘプシジンは抑制され、ESA 低反応性患者でも貧血改善がみられようになります。この点も HIF-PH 阻害薬の利点です。

HIF-PH 阻害薬使用後、血中フェリチン値は低下するため、適切な鉄補充を行わないと同薬の貧血改善効果は減弱します。血清フェリチン 100ng/mL 以上を目指し鉄剤を使用することも重要です。

副作用として、血栓形成と血管内皮成長因子(VEGF)産生亢進が危惧されています。血栓形成は Hb 上昇速度が速過ぎると発症しやすく、週当たり 0.5g/dL 未満に Hb 上昇速度を調節します。また、鉄欠乏も血栓形成に関与すると言われます。VEGF は治験段階では顕著な上昇は報告されていませんが、長期使用で発がんとの関連や糖尿病性網膜症の悪化が懸念されています。この点には慎重な観察が必要です。

その他、薬剤相互作用に注意が必要です。全部で**5種類**の**HIF-PH**阻害薬が発売されますが、製剤ごとに注意すべき併用薬剤が異なります。また消化管からの薬剤吸収阻害を起こす薬剤もあるため内服タイミングにも注意が必要で、就寝前に服用することが勧められます。使用に当たっては各薬剤の医薬品情報を確認してください。