

## 腎性貧血治療 Next Stage

中山陽介

令和3年7月13日/鹿児島県「鹿児島県透析医学会学術講演会」

2019年のノーベル生理学医学賞は、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase; HIF-PH）の酸素感知および応答経路を解明した Gregg Semenza, Peter Ratcliffe, William Kaelin Jr. 氏らが受賞した。酸素を使用したエネルギー産生である好氣的解糖は効率よくアデノシン三リン酸（ATP）を産生することができ、すべての多細胞生物は好氣的解糖を利用して生命を維持している。このため、酸素不足は細胞あるいは生体にとってただちに致命的な結果をもたらす。受賞の理由に彼らの解明した HIF-PH 経路は虚血性心血管疾患、脳卒中、腎臓病などさまざまな疾患の病態生理の理解や治療において非常に重要である点が評価された。なかでも腎性貧血機序に HIF-PH は大きく関与している。現在 PH を阻害することにより HIF を活性化し EPO を産生する治療法が開発され、腎性貧血治療は大きな変換期を迎えている。

慢性腎不全（CKD）患者では骨髄での造血を促すホルモンであるエリスロポエチン（EPO）産生低下による腎性貧血が起こる。EPO が赤血球前駆細胞にある EPO 受容体に結合し、赤芽球のアポトーシスを抑制することで赤血球生成を刺激する。さらに上述した通り、EPO のプロモーターには hypoxia-responsive element（HRE）という転写調節領域が存在し、低酸素状態で働く転写調節因子 HIF が貧血による酸素供給の低下を感知することにより EPO の産生を促すことが明らかになった。これより腎性貧血患者に対して遺伝子組み換え型 EPO を外的に投与する治療から、生体内での内因性 EPO 産生を誘導し貧血を治療することができるようになった。この新規治療法は、既知の EPO 抵抗性貧血患者の生命予後悪化の改善に対して光明を与える可能性があり大きな期待が寄せられている。

新規腎性貧血治療法による貧血是正が望まれた背景には、Silverberg らによる、貧血を呈する高度の心不全患者の Hb 値を遺伝子組み換え型 EPO 投与により、平均 13.1 g/dL まで上昇させると、心機能の改善、入院日数の激減などの効果に加え、腎不全の進行抑制効果もあることが報告され、心血管イベントや CKD の悪循環の鍵因子として貧血の重要性を強調し、Cardio-renal anemia syndrome（CRA）という概念を提唱したことにある。K/DOQI による慢性疾患に対する clinical practice guideline においても、「貧血の是正」は「低蛋白食」、「高脂血症の治療」と併記され推奨されている。これらのことから、より高用量の EPO を使用し、貧血を完全に正常化することが、患者の予後の更なる改善につながることを期待されたのは当然の成り行きであった。しかしながら、これまで行われてきた保存期 CKD 患者を対象とした CHOIR study, CREATE study, ACORD study などの大規模臨床試験においては、生命予後、心機能、腎機能等に関して低 Hb 値群（10.5～11.5

g/dL) に対する高 Hb 値群 (13 g/dL 超) の有用性は見いだせていない。この理由として高用量の遺伝子組み換え型 EPO が問題であるのか、EPO 抵抗性の状態が問題なのかが検討されたが長い間不明のままであった。

この問題を解く鍵として、我々は非対称性ジメチルアルギニン (ADMA) に着目して研究を進めた。ADMA は生体内に恒常的に存在する修飾アミノ酸で、一酸化窒素 (NO) を合成阻害する尿毒症物質の 1 つである。以前より赤血球の調整にも NO 合成系が関与していることが報告され、ADMA が腎不全時の腎性貧血に関連していると仮説をたてた。結果、EPO 濃度はある程度維持されていても腎性貧血が発症する機序は EPO 受容体発現に問題があることが、EPO 低反応性貧血の機序であることを報告した (Yokoro M, Nakayama Y, Yamagishi S, et al., J Am Soc Nephrol. 2017)。よって EPO 抵抗性貧血の場合、いたずらに EPO を高用量負荷するのではなく EPO 受容体への親和性が優れている薬剤を選ぶ必要があるかもしれない。一般的に遺伝子組み換え型 EPO では投与期間を長くするために人為的に EPO 受容体への親和性を減弱している。新規腎性貧血治療薬は生体内の内因性 EPO 産生であり、EPO 受容体への親和性は減弱されていない。この点からも HIF-PH 阻害薬での貧血治療は EPO 抵抗性貧血の状態において期待できるかもしれない。なお注意すべきは EPO 抵抗性患者の抵抗性の理由は様々であり、そのような患者は根底に慢性炎症や酸化ストレス亢進状態の存在が疑われる。よって、これまで同様 EPO 抵抗性患者を目の前にした際にはまず貧血の原因を検索しそれに対処することが重要である。HIF-PH 阻害薬による腎性貧血治療が CKD 患者の生命予後改善に繋がるか今後の報告に期待したい。