

今後どうかわる？ 腎性貧血治療

林 晃正

令和3年7月17日/大阪府「大阪透析医会講演会」

わが国において、慢性腎臓病（chronic kidney disease; CKD）に合併する腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis stimulating agents; ESA）の臨床使用が始まった1990年代初、ESA治療における目標Hb値は10 g/dL程度（partial correction）が推奨されていたが、次第に目標Hb値の正常化（normalization）も許容されるようになった。しかし、1998～2009年に発表されたNormal Hematocrit Cardiac Trial, CHOIR, TREATなどの大規模臨床試験の結果は一貫して目標Hb値の正常化は心血管イベントならびに死亡率増加に繋がるというものであった。これらの大規模臨床試験の結果を受け、2006年K/DOQIガイドラインにおいて目標Hb値の上限は13 g/dLであったものが、2012年KDIGOガイドラインでは11.5 g/dLに下方修正された。一方、2015年版日本透析医学会のガイドラインでは、保存期CKD患者や腹膜透析患者における目標Hb値は11-13 g/dL、血液透析患者では10-12 g/dLと高く設定している。それは後述するESA反応性の差やそれによるESA使用量の差が大きく異なること、さらには動脈硬化の程度や心血管疾患合併症の頻度が大きく異なるという患者背景の差を考慮してのことである。

しかし、これらの大規模臨床試験の事後解析の結果、ESA反応性不良の患者に対して、高用量のESAを使用してもHb値が正常化しなかった患者の予後が不良であることが示された。また、わが国においてダルベポエチンアルファ（DA）の市販後調査として実施されたDREAM-Jや日本透析医学会の統計調査のデータを用いた解析から、ESAに対する反応性が不良である程、心血管イベントや死亡のリスクが上昇することが示されている。

一方、わが国において予後と関連したESA低反応性の指標を定義するために実施されたBRIGHTENのデータを用いて、DA投与開始後12週の時点における初期反応性の実態、ならびに初期反応性に関与する因子について解析がなされた結果、解析対象者1,695名中225名（13.3%）の患者において、12週の時点でHbが不変あるいは低下しており、CRP高値、NT-proBNP高値、尿蛋白高値がDAに対する初期反応性不良に関与する因子として同定された。すなわちESA開始の際、これらの因子が存在する場合、まずはその原因を精査・治療することでESA反応性が改善する可能性が期待できる。

1992年低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor; HIF）が発見され、2019年にはわが国においてHIFの分解に関与するHIF-プロリン水酸化酵素（prolyl hydroxylase; PH）を阻害するHIF-PH阻害薬が新たな腎性貧血治療薬として登場した。Phase II・IIIの臨床試験では、従来のESAと同等の貧血改善効果が認められている。同時にヘプシジンの低下、トランスフェリンの増加など、鉄が造

血に有効利用されることも示されており、従来反応性が不良とされる炎症存在下においても、ESA に比して優れた貧血改善効果が期待されている。

一方、HIFの安定化による、癌の増殖、網膜症増悪、肺高血圧、血栓塞栓症など造血系以外への臓器や組織に対する影響が懸念されることから、実臨床においてより長期の安全性について検証する必要がある。2021年欧米のCKD患者を対象としたPhase II・IIIの試験における安全性や心血管イベントに関する報告が相次いでおり、HIF-PH阻害薬は安全性や心血管イベントに対するプロファイルがこれまでのESAとは違っている可能性が示唆されている。

上記のごとく、今後の腎性貧血治療においては、ESA低反応性の評価と原因精査、ESA低反応性患者に対する最適なESA投与量と目標Hb値の設定、さらにはHIF-PH阻害薬適応患者の見極めと長期にわたる実臨床での安全性の評価が重要となる。