

総 説

保存期CKD患者の腎性貧血治療戦略

～HIF-PH阻害薬による安全でおだやかな治療を目指して～

医療法人北辰会 天の川病院

中 倉 兵 庫

要 旨

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬は経口投与可能な腎性貧血治療薬であり, 保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者への処方機会が増えると期待される。ヘモグロビン (Hb) 値の急上昇は血栓塞栓症等の発症リスクになることから, 赤血球寿命相当期間 (3~4カ月程度) をかけておだやかに貧血を改善させることが望ましい。HIF-PH 阻害薬と鉄剤を用いた適切な貧血治療を行うため, Hb 値を赤血球数 (RBC) および平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) に分けて評価する方法が提唱されている (MCH and RBC theory ; MART)。経口鉄剤の維持投与でMCHを最大値に安定させた後, HIF-PH阻害薬等を使用してHb値を管理する方法も提唱されている (Simple MART ; SMART)。この方法では, RBCを380万/ μ L以下にすることで, 理論上Hb値が13g/dLを超えず, 過剰造血やHbサイクリング, 鉄欠乏の回避に繋がる。実際, SMARTを用い, クエン酸第二鉄とHIF-PH阻害薬のエナロデュスタットを併用し, 良好に貧血を管理し得た。本邦ではHIF-PH阻害薬が5剤上市されており, 製剤により規格, 用法も様々であり, 併用薬剤との相互作用や食事の影響, 肝機能への影響等も異なる。したがって, 各薬剤の特徴をよく理解し, 患者の状況を踏まえて選択すべきであろう。

Strategies for Treatment in Anemic Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis —Aiming for Safe and Gentle Treatment with HIF-PH Inhibitors—

Hyogo Nakakura

Amanokawa Hospital

2-20-1 Miyanosaka, Hirakata, Osaka 573-0022, Japan

はじめに

1. 腎性貧血治療の現状

腎性貧血治療は、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agent ; ESA) の登場により著しく改善した。いくつかの観察研究では、ヘモグロビン (hemoglobin ; Hb) 値と死亡率の負の相関関係および Hb 値と生活の質 (quality of life ; QOL) の正の相関関係が示されており^{1)~4)}、Hb 値を上昇させることで QOL が改善することも報告^{5)~8)}されている。

その一方、様々な副作用・随伴症状が報告されている。ESA 使用に伴う高血圧発症の機序の1つとして血液粘稠度の亢進が挙げられている⁹⁾。また、海外では、保存期慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) 患者を対象としたダルベポエチンアルファの臨床研究¹⁰⁾において、高い Hb 値で血栓塞栓症発症頻度が高かったこと、日本人透析患者を対象とした臨床研究¹¹⁾において遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (erythropoietin ; EPO) 製剤の使用で血栓塞栓症発症リスクが増加することが報告されている。これらのことから、「2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」¹²⁾では、ESA の使用にあたっては貧血改善速度を緩徐に保ち、過剰造血とならないように注意喚起されている。ESA は外因性の EPO を注射剤として投与するため、抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用や注射剤特有の諸問題〔注射時

疼痛、薬剤管理の煩雑さ (冷所保存、医療廃棄物、複数の規格が必要であること等)、感染リスク等〕が存在する^{12)~15)}。実際に、日本人 CKD 患者のデータベース (J-CKD-DB) を用いた横断的コホート研究¹⁶⁾において、CKD stage G4 における ESA 使用率が 7.9%、stage G5 においても 22.4% に留まっていることが報告されている。

このように、腎性貧血の治療介入は医療上の意義が高いにもかかわらず、保存期 CKD 患者における ESA 使用率は決して高いとは言えない。

2. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン

「2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」¹²⁾では、保存期 CKD 患者および腹膜透析患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満、血液透析 (hemodialysis ; HD) 患者の場合は 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満が推奨されている。また、鉄補充に関しては、ESA および鉄剤が投与されておらず目標 Hb 値が維持できない患者において、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合、ESA 投与に先行した鉄補充療法が提案されている。また、ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者においては、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation ; TSAT) が 20% 未満の場合、鉄補充療法が推奨されている。

3. HIF-PH 阻害薬

近年、ESAとは異なる作用機序を有する経口投与可能な腎性貧血治療薬である低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase; HIF-PH) 阻害薬が新たな治療選択肢として登場した。HIF-PH阻害薬は、HIF- α を安定化し、低酸素に対する生体応答を利用した内因性のEPO産生の誘導と鉄利用能の亢進により貧血を改善する。HIF- α は低酸素応答性の転写因子であり、組織中の酸素が十分な状態ではHIF-PHによりHIF- α のプロリン残基がヒドロキシル化を受けて分解される。一方、低酸素状態ではHIF-PHによるHIF- α のヒドロキシル化が抑制され、その結果HIF- α が安定化し、核内へ移行してEPOの転写促進、鉄代謝制御ホルモンであるヘプシジン-25の転写抑制等の造血に関連する蛋白を調節する¹⁷⁾¹⁸⁾。HIF- α には3つのアイソフォーム (HIF-1 α , 2 α , 3 α) がある。一般に、HIF-1 α は血管新生に関わり、HIF-2 α はEPO産生および鉄利用能亢進に関係しているとされている¹⁹⁾²⁰⁾。

HIF-PH阻害薬は経口剤であることから、前述したESA特有の課題を解決できることが期待される。また、保存期CKD患者の通院頻度を踏まえるとESAの場合、投与後数日間で造血し、その後は造血されない医原性の変動が起きることになる。保存期CKD患者においても、健常者と同様、常に一定の造血が行われるのが理想であり、連日服用されるHIF-PH阻害薬により、この問題も解決できることが期待される。しかし、HIF-PH阻害薬の投与に伴う鉄利用の亢進により、血清フェリチン値、TSATの低下、総鉄結合能 (TIBC) の上昇など、鉄欠乏を反映する変化が起きる。日本腎臓学会の「HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation」(以下、recommendation)²¹⁾では、HIF-PH阻害薬を投与する場合においては、鉄が十分補充されていることが肝要であるとされている。また、鉄欠乏自体が血栓塞

栓症の発現リスクとなることを鑑み、HIF-PH阻害薬投与中は血清フェリチン値100ng/mL未満またはTSAT 20%未満の状態になった場合には、速やかな鉄補充療法を行うことが推奨されている²¹⁾。したがって、常に一定の造血をもたらすためには、鉄欠乏にならないように鉄補充を行うことが望ましく、HIF-PH阻害薬と経口鉄剤の併用により安定した貧血管理が実現できると考えられる。

一方で、注射剤とは異なりHIF-PH阻害薬は患者自身での服用が必要なため、飲み忘れ防止のため、1日1回決まった時間に服用させるなど、服薬アドヒアランスに注意が必要である。他の併用薬剤との相互作用を避けることを考慮し、比較的飲み忘れの少ない就寝前投与は良い対策になるかもしれない²²⁾。

I HIF-PH阻害薬による貧血管理

1. おだやかなHb上昇速度

保存期CKD患者の通院頻度を踏まえると急速なHb値の上昇には注意が必要である。保存期CKD患者の貧血治療では、必ずしも速やかな貧血改善を行う必要はなく、急速なHb値上昇に伴う血栓塞栓症の発現や高血圧発症のリスクを回避しつつ、おだやかな貧血改善を行うことが重要である(表1)。Hb値を確認しながら頻繁にHIF-PH阻害薬の用量を変更するのは煩雑であるばかりでなく、急激なHb値の上昇は血栓塞栓症や高血圧の発現リスクとなる。特に通院間隔が長い場合は対応が遅れる懸念がある。保存期CKD患者では多くの場合、徐々に貧血が進行しているため、治療においては必ずしも急速にHb値を改善する必要はない。速やかに貧血が改善するのは一見良いように思えるが、その後、過剰造血となる可能性があり、慌てて減量・休薬すると今度はHb値が下がり過ぎるといったHbサイクリングに陥る懸念がある(図1-①)。安全な貧血治療を行うためには、図1-②のよう

表1 保存期CKD患者の貧血管理に求められるHIF-PH阻害薬の特徴

- ・安全性が高い
- ・おだやかな貧血改善が期待される
- ・用量調節回数が少なく、開始用量で維持することができる
- ・用量設定がシンプルであり、少ない規格で対応可能である

CKD, chronic kidney disease

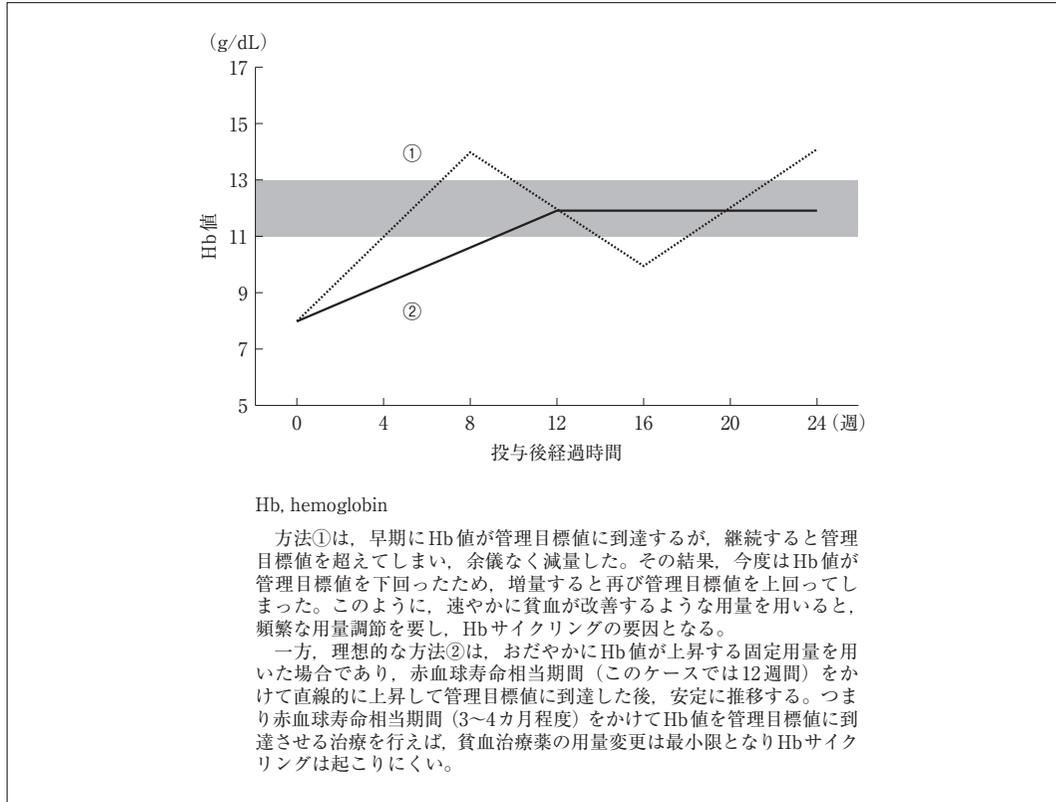


図1 貧血治療薬の用量とHb値の推移

な経過をたどるように、適切な開始用量で少ない用量変更で安定するのが望ましい。理論的に、赤血球は赤血球寿命の期間をかけてすべて入れ替わることから、HIF-PH阻害薬を固定用量で投与開始した場合、赤血球寿命に相当する期間はHb値が直線的に上昇すると考えられる²³⁾。これまでの筆者の経験から、保存期CKD患者の赤血球寿命は患者毎に異なるが平均的には3~4カ月程度と考えられる。し

たがって、安全性の面から3~4カ月程度の期間をかけて“おだやかに”目標Hb値に到達させるように貧血治療を行うことが重要である。図2は、保存期CKD患者にHIF-PH阻害薬 [(a): エナロデュスタット²⁴⁾, (b): ロキサデュスタット²⁵⁾] を固定用量で用いたperiod 1 (6週間) と、その後、Hb値が管理目標値 (10~12 g/dL) を維持するように用量調節したときのHb値の推移である。固定用量を用い

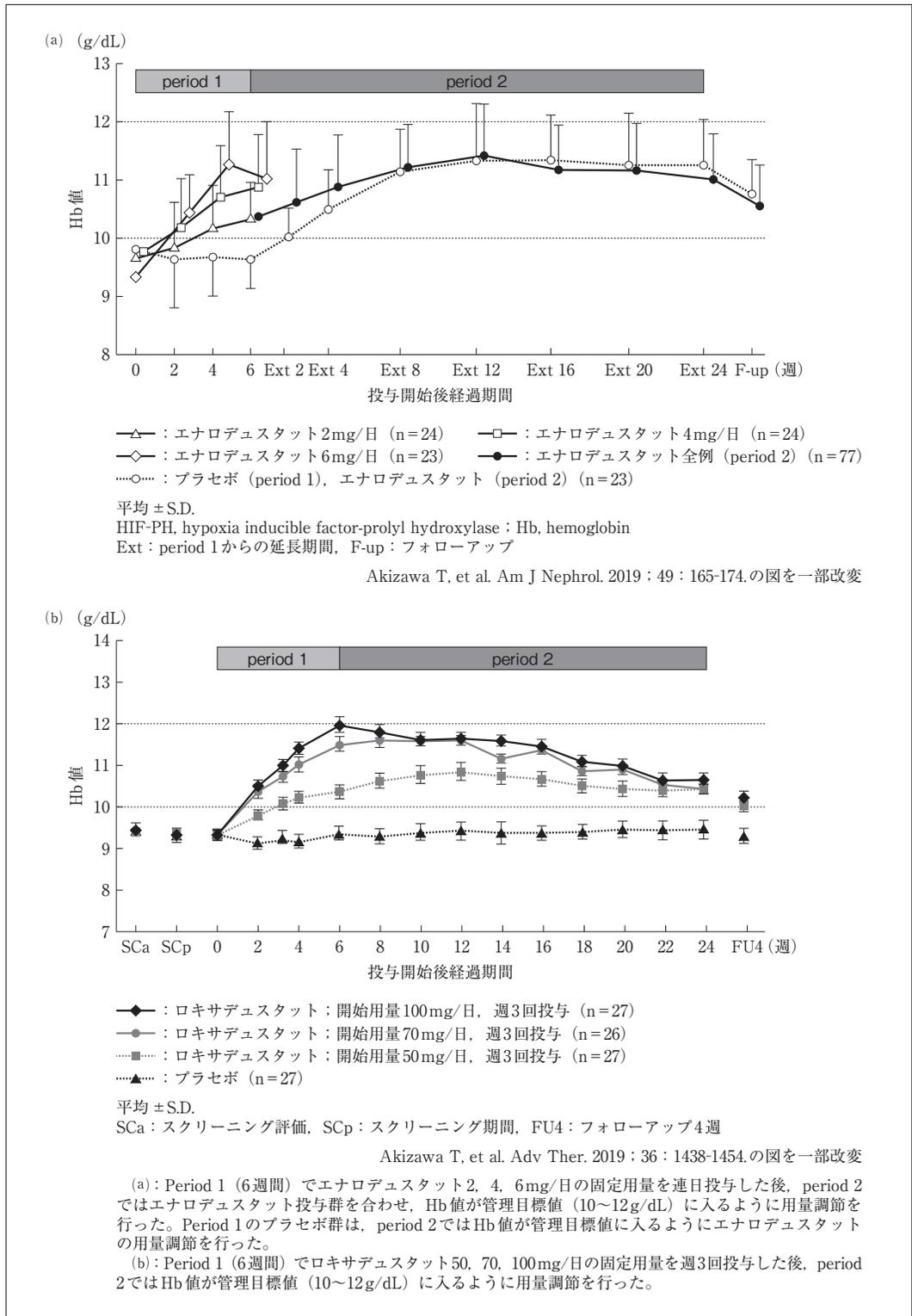


図2 HIF-PH阻害薬の用量と平均Hb値の推移

表2 保存期CKD患者におけるHIF-PH阻害薬の平均投与量および用量変更回数

一般名	試験名	対象集団	投与期間(週)	開始用量	平均投与量	用量変更回数(回)
ロキサデュスタット	1517-CL-0314 ³²⁾	ESA未投与	24	50mg/日 or 70mg/日 (週3回投与)	36.3mg/日 (50mg開始群) 36.8mg/日 (70mg開始群)	2.7
ダプロデュスタット	PHI201753 ³³⁾	ESA未投与 または切替	52	2mg/日 or 4mg/日 (毎日投与)	5.6mg/日	5.0
バダデュスタット	MT-6548-J01 ³⁴⁾	ESA未投与 または切替	52	300mg/日 (毎日投与)	335.65mg/日 (ESA未投与) 403.67mg/日 (ESA切替)	-
エナロデュスタット	MBA4-1 ³⁵⁾	ESA未投与 または切替	52	2mg/日 (毎日投与)	2.64mg/日	2.4
モリデュスタット	19349 ³⁶⁾ 19350 ³⁶⁾	ESA未投与 ESA切替	52 52	25mg/日 (毎日投与) 25mg/日 or 50mg/日 (毎日投与)	46.30mg/日 51.21mg/日	- -

CKD, chronic kidney disease ; HIF-PH, hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase ; ESA, erythropoiesis-stimulating agent

バダデュスタットとモリデュスタットの用量変更回数に関する記載は見つけられなかった。

申請資料または公開されている論文を基に筆者が作成

たperiod 1では、HIF-PH阻害薬の種類および用量により上昇速度に差はあるものの、Hb値は直線的に上昇した後に安定化する。この特徴は現在承認されているHIF-PH阻害薬すべてにおいて同様の傾向であった^{26)~28)}。これらの試験では固定用量が6週までであるが、もし6週までの直線的な推移を、その後も固定用量で維持し続けるとするならば、保存期CKD患者の開始用量として、エナロデュスタットでは2mg (1日1回, 毎日投与), ロキサデュスタットでは50mg (1日1回, 週3回投与)が最適な用量として考えられ、実際にそれらの用量が開始用量として選択されている。

2. 最小限の用量変更回数

貧血をおだやかに改善できるメリットとして、Hbサイクリングの回避を容易にする可能性もあげられる。Hbサイクリングは2005年にFishbaneら²⁹⁾により提唱された、周期的な

Hb変動のことである。Yangら³⁰⁾は、Hb値が1g/dL上昇する毎に死亡リスクが33%上昇すると報告している。Bernsら³¹⁾は目標Hb値を達成する目的でESAの投与量を絶えず調節していることがHbサイクリングの主たる原因であるとしている。したがって、HIF-PH阻害薬の選択にあたっては、Hb値の急激な変化を起こさないようにするため、開始用量と平均投与量の差が小さい、あるいは用量変更回数が少ないものが好ましいと考えられる(表2)。また、Hb値の管理目標値を上回るリスクの回避の観点から、開始用量から減量するよりも開始用量で維持あるいはやや増量する用量設定の方が安全に使用できる可能性がある。

3. 安全性に対する注意事項

HIF-PH阻害薬は、既存治療のアンメットメディカルニーズを満たす薬剤として期待される一方で、様々な調節因子に影響する可能性

があるため、各薬剤の添付文書において注意喚起がなされているだけでなく、recommendation²¹⁾においても様々な注意点が挙げられている。これらの多くは、実はESAでも指摘されているのであるが、新規のHIF-PH阻害薬は使用経験が乏しいことから、慎重に処方することが求められる。現在までに報告されている臨床試験において、recommendation²¹⁾で懸念されているような、網膜症の増悪や悪性腫瘍の発生頻度を増加させるという報告はなされていない。また、動物実験のデータ³⁷⁾ではあるが、貧血改善に必要な量の10倍以上でようやく血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) が上昇したとの報告もある。しかし、HIF-1 α の発現亢進とがんの進行・転移に正の相関関係が見られていること³⁸⁾、HIF-1 α に誘導されたVEGFが、糖尿病網膜症に深く関連していることが報告されていること³⁹⁾などから、HIF-PH阻害薬を処方する上では注意が必要である。一般的にHIF-1 α は糖・脂質代謝に関連する遺伝子や線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor ; FGF) 23の転写を促進し、HIF-2 α は主にエリスロポエチン合成の刺激や鉄代謝に関連することが報告^{17)~20)40)41)}されていることから、純粋に貧血治療薬として考えれば、HIF-1 α には影響せず、HIF-2 α のみを安定化できれば良いのかもしれない。HIF-1 α に対する影響を考える上で、血糖値やコレステロール値、FGF23の変動が参考になるかもしれない。日常診療においてFGF23を測定する機会はほとんどないと思われるが、コレステロール値が下がる局面ではFGF23が上昇している可能性も考えられる。血糖値やコレステロール値に対する影響は薬剤毎に異なるようである。ロキサデュスタット³²⁾ではHDL-コレステロールとLDL-コレステロール、ダプロデュスタット³³⁾では総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールの低下が報告されている。一方で、エナロデュス

タット³⁵⁾ではコレステロール値への影響は報告されていない。エナロデュスタットでは、FGF23や血糖値の変動も確認されなかったことから³⁵⁾⁴²⁾、HIF-1 α への影響が小さい可能性がある。このように、HIF-1 α とHIF-2 α に対する影響は薬剤毎に異なる可能性があることから^{33)~36)43)44)}、それぞれのHIF-PH阻害薬の特徴を考慮して選択することが適正使用に繋がるものと考えられる。また、HIF-PH阻害薬投与で血清アルブミン値の低下が観察されることがあるが、その機序がHIF- α の安定化に関連しているかは不明である。recommendation²¹⁾の注意点において、肝機能異常が挙げられており、肝臓におけるアルブミン合成低下が起きている可能性もあり、今後の検討が待たれる。

HIF-PH阻害薬は同一の作用機序にもかかわらず、各薬剤の特徴はそれぞれ異なる点がある。各薬剤の添付文書において確認できる相違点について表3にまとめた^{45)~54)}。Hb上昇速度は筆者の経験上、異なるものであると感じている。ロキサデュスタットはHbを上昇させる効果が高いと感じている。一方で、保存期CKD患者のように、通院間隔の長い場合は、Hb上昇速度のおだやかな薬剤が最適であろう。薬剤の用法・用量が異なる点にも注意が必要である。ロキサデュスタットは週3回投与であり、血液透析患者においては適した投与方法であると考えている。一方で保存期CKD患者においては、ロキサデュスタットは週3回投与のため、飲み忘れの懸念があり、毎日服用する薬剤が好適である。食事の影響について制限されていない薬剤でも、実際には多少の影響を受けるようであり、期待される効果が得られない場合には服用タイミングを見直す必要があるかもしれない。また、併用注意の薬剤が異なる点が挙げられる。多価陽イオンを含有する経口薬剤についてはダプロデュスタットを除く4剤に共通しており、HIF-PH阻害薬を処方する際には注意が必要である。こ

表3 HIF-PH

製品名	ロキサデュスタット	ダプロデュスタット
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある女性 	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
規格	20mg, 50mg, 100mg	1mg, 2mg, 4mg, 6mg
用法	週3回投与	1日1回投与
開始用量	ESA未治療患者：50mg ESA治療患者：70mgまたは100mg (ESA投与量により決定)	ND ESA未治療患者：2mgまたは4mg (開始時Hb濃度で決定) ND ESA治療患者・HD・PD：4mg
最高用量	3mg/kg	24mg
重要な基本的注意	-	<ul style="list-style-type: none"> ・HDおよびPD患者において、高用量のESAを使用している患者では切替えの必要性を十分検討すること。切替え後のHb濃度の低下に注意すること
合併症・既往歴のある患者に関する注意	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度以上の肝機能障害のある患者 ・生殖能を有する者 	肝機能障害患者
併用注意	<ul style="list-style-type: none"> ・リン結合性ポリマー ・多価陽イオンを含有する経口薬剤 ・HMG-CoA還元酵素阻害剤 ・プロベネシド ・ゲムフィプロジル (国内未承認) 	<ul style="list-style-type: none"> ・CYP2C8阻害薬 ・リファンピシン
主な副作用	血栓塞栓症 (2.3%), 痙攣発作 (頻度不明), 高血圧 (2.3%), 嘔吐 (1.5%), 下痢 (1.3%), 便秘 (1.1%)	血栓塞栓症 (0.8%)

注)：有害事象に基づく発現頻度。国内臨床試験において副作用は認められていない。

HIF-PH, hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase；ESA, erythropoiesis-stimulating agent；

これらの薬剤を併用することでHIF-PH阻害薬の作用が減弱するおそれがあるため、薬剤毎に設定された時間を空けて投与することと記載されている。その他の注意点としては、エナロデュスタットを除く4剤において、肝機能障害について何らかの記載がなされている。今後の実臨床におけるエビデンスの蓄積が待たれるところであり、肝機能障害患者に使用する場合には慎重に判断すべきではあるが、薬剤選択の上で、本情報も参考になるで

あろう。このように、HIF-PH阻害薬を投与する際には、患者情報を吟味し、各薬剤の添付文書をよく参照した上で薬剤選択を行うことが重要であろう。

II 実践的な貧血管理 ～SMARTの活用～

先に触れたように腎性貧血治療のガイドライン¹²⁾においても、鉄補充のクライテリアが示されており、鉄充足を常に評価することが重

阻害薬の特徴一覧

バダデュスタット	エナロデュスタット	モリデュスタット
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある女性	・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ・妊婦または妊娠している可能性のある女性
150mg, 300mg	2mg, 4mg (割線あり)	5mg, 12.5mg, 25mg, 75mg
1日1回投与	1日1回食前または就寝前投与	1日1回食後投与
300mg	ND・PD：2mg HD：4mg	ND ESA 未治療患者：25mg ND ESA 治療患者：25mgまたは50mg (ESA 投与量により決定) HD・PD：75mg
600mg	8mg	200mg
・HD患者において、ESAから切替え後Hb濃度の低下に注意すること ・本剤投与により肝機能障害があらわれるおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと	・NDおよびPD患者において、ESAから切替え後のHb濃度低下に注意すること	・ESAから切替え後のHb濃度低下に注意すること
—	生殖能を有する者	・中等度以上の肝機能障害のある患者 ・生殖能を有する者
・多価陽イオンを含有する経口薬剤 ・プロベネシド ・BCRPの基質となる薬剤 ・OAT3の基質となる薬剤	・リン吸着薬 ・多価陽イオンを含有する経口薬剤	・HIVプロテアーゼ阻害剤 ・チロシンキナーゼ阻害剤 ・トラニラスト ・多価陽イオンを含有する経口製剤
血栓塞栓症 (4.2%) ³³⁾ , 肝機能障害 (頻度不明), 高血圧 (1.5%), 下痢 (4.0%), 悪心 (1.7%)	血栓塞栓症 (0.7%), 高血圧 (1.7%)	血栓塞栓症 (0.3%), 間質性肺疾患 (0.5%), 鉄欠乏 (1.0%)

ND, not requiring dialysis ; HD, hemodialysis ; PD, peritoneal dialysis ; Hb, hemoglobin

要である。一方、血清フェリチン値やTSATは、保険診療上、算定回数に制約や患者の費用負担の問題もあり、日常診療では定期的に測定されていないことも少なくない。Tomosugiら³⁵⁾は、Hb値を赤血球数 (red blood cell ; RBC) および平均赤血球ヘモグロビン量 (mean corpuscular hemoglobin ; MCH) に分けて評価し、 $Hb = RBC \times MCH$ の関係に従い、ESAと鉄剤を適切に使用する貧血治療を提案した。筆者はこの方法を「MCH and RBC theory ;

MART」、さらにこの理論を発展させた「Simple MART ; SMART」として実践している²³⁾。この理論は、保存期CKD患者 (目標Hb値：11~13g/dL) の場合、経口鉄剤の維持投与でMCHを個々の患者の最大値に安定させた後、Hb値が管理目標値に入るようにESAもしくはHIF-PH阻害薬を用い、RBCが330万/ μ L未満であれば投与開始あるいは増量、380万/ μ Lを上回る場合はESAもしくはHIF-PH阻害薬を減量し、RBC 300~380万/ μ L, MCH 30~

35pgを目標とする(表4, 図3)。一見, 管理がより複雑になるように思えるかもしれないが, 本理論の優れている点は, RBCとMCHに分けた評価が適切な治療薬の選択, 用量調節に紐付けられることである。また, MCHはほとんどの患者で35pgを超えないことが経験的に知られており, 経口鉄剤を維持的に使用することで個々の患者の最大値で安定化する。Hb=RBC×MCHの関係から, 保存期CKD患者の場合, RBCを380万/μL以下にすれば, 理論上Hb値が13g/dLを超えることはない。SMARTでは, Hb=RBC×MCHはHb=RBC×定数と見做すことができるので, 経口鉄剤の維持投与によりMCHを最大値で安定化させてしまえば, RBCを見なくてもHb値を見れば良いため, 基本的には従来の貧血管理と同様に管理できることになる。

MCHは赤血球1個あたりの平均ヘモグロビン含量であり, 実際に利用された鉄量を反映することから, 鉄剤投与の良い指標となる。MCHはTSATと正相関し, ガイドライン¹²⁾で推奨されているTSAT 20%以上は概ねMCH 30pg以上に相当することも報告^{56)~58)}されている。筆者の経験では, MCHが30pg未満では鉄が充足されているとは言えず, 経口鉄剤を維持的に投与することにより, 個々の患者の最大MCHに到達して安定化する。したがって, 先行した経口鉄剤投与によりMCHを最大値に維持すれば, 必要最少量のHIF-PH阻害薬で治療できることになり, 目標Hb値を超える上昇の回避, 鉄欠乏の回避に繋がり, 安全な貧血管理を実践できると期待される。

図4にSMARTを用いた経口鉄剤(クエン酸第二鉄, リオナ[®]錠)およびHIF-PH阻害薬(エナロデスタット, エナロイ[®]錠)を併用した症例を提示する。本症例は, MCHは当初32.2pgであり, 鉄はある程度充足されている患者ではあったが, MCHを最大値に維持するため, クエン酸第二鉄750mg/日の投与を開始したところ, 2カ月後にMCHは33.8pg

に到達し, その後安定に推移した。しかし, Hb値は若干上昇したが, RBCが330万/μL未満で推移し, 目標Hb値に到達しなかったため, エナロデスタット2mg/日の投与を開始したところ, エナロデスタット開始1カ月後(6カ月目)にはRBCが337万/μL, Hb値が11.4g/dLに達し, その後安定に推移した。TSATおよび血清フェリチン値はクエン酸第二鉄投与後に上昇して鉄欠乏が解消し, エナロデスタット併用時は安定に推移し, フェリチンが上昇し続けることはなかった。

このように, recommendation²¹⁾に従った貧血治療を実践するにあたり, SMARTを用い, クエン酸第二鉄による鉄補充の後に, エナロデスタットを投与することで, 鉄が適切に充足されつつ, Hb値を急上昇させることなく, おだやかに目標Hb値に到達させることができた。RBCおよびMCHはHb値と共に血液検査で測定されているので, 検査費用が別途かかることがない点もMART, SMARTによる管理の利点と言える。

おわりに

HIF-PH阻害薬は, 経口剤であることから医師および患者の双方にとって扱いやすく, 処方機会も増えることが予想される。一方で, HIF-PH阻害薬は新規作用機序の薬剤であり, 使用経験も少ないことから適切な使用が求められる。

保存期CKD患者は月1回程度の通院であることも踏まえると, 急速な貧血改善ではなく, 安全性を十分に考慮しておだやかに貧血を改善させる治療方法が望ましい。また, HIFは様々な遺伝子への関与が知られており, 貧血以外への影響も指摘されていることから, できるだけ少量で治療することも考慮すべきであり, その点からも経口鉄剤の併用は重要と思われる。

現在, 本邦ではHIF-PH阻害薬は5剤使用す

表4 保存期CKD患者における貧血管理の手順と目標値

管理手順	1) 経口鉄剤の投与により，MCHを最大化させる 2) 最大化したMCHを維持したまま，HIF-PH阻害薬を投与する 3) MCH・RBCの値を参考に，経口鉄剤またはHIF-PH阻害薬を調整しつつ，赤血球寿命の3～4カ月かけて目標Hb値を目指す
管理目標値	MCH：30～35 pg RBC：330～380 万/ μ L

CKD, chronic kidney disease ; MCH, mean corpuscular hemoglobin ; RBC, red blood cell

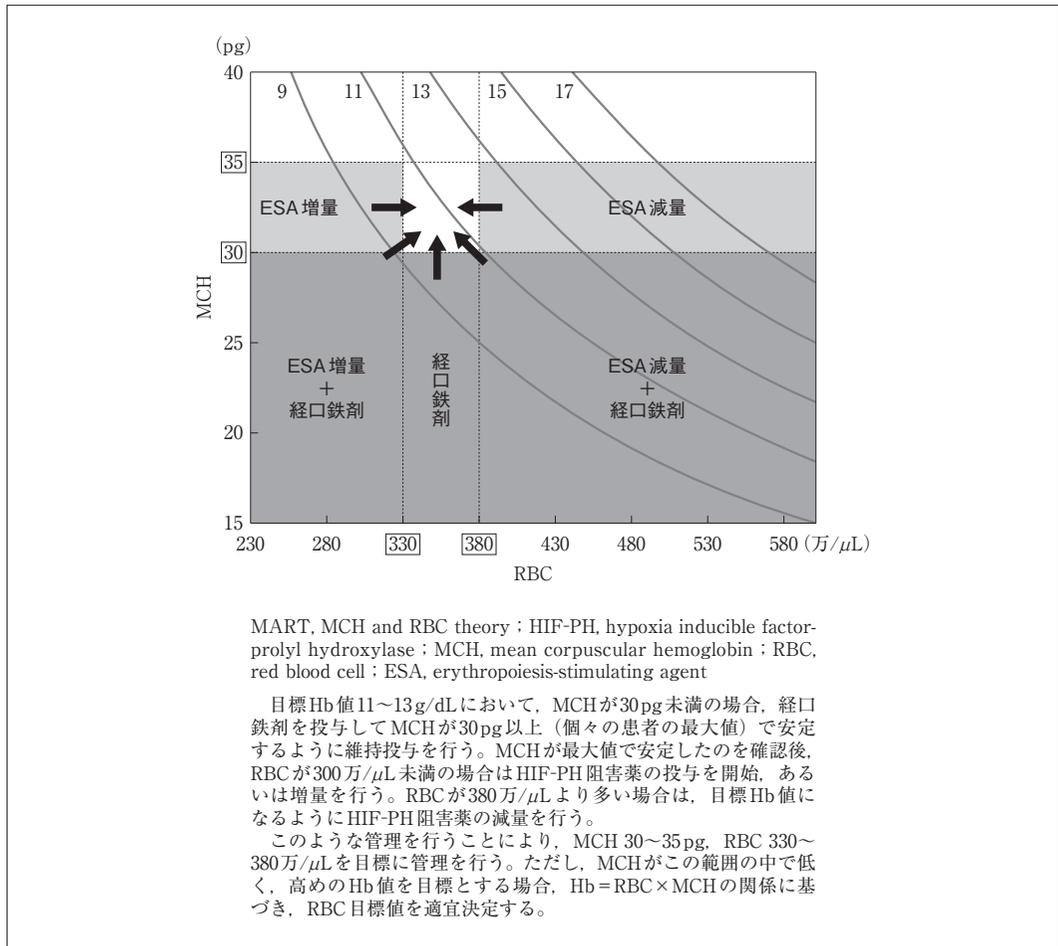
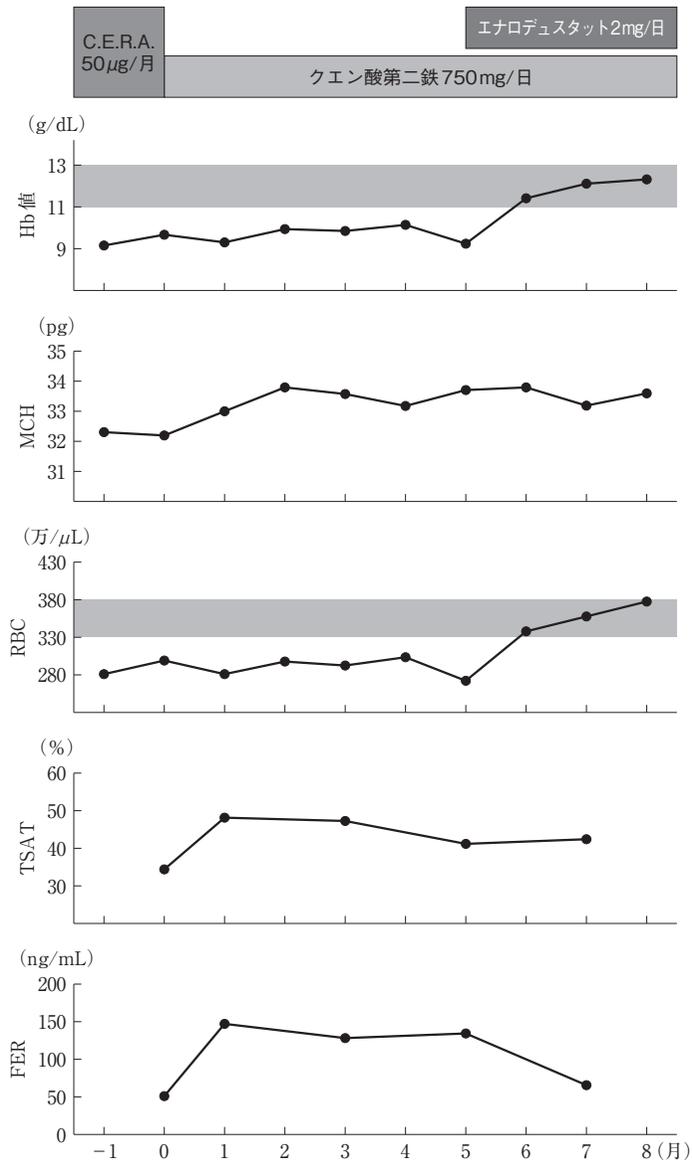


図3 MARTを用いた鉄補充およびHIF-PH阻害薬による貧血管理



SMART, simple MCH and RBC theory ; C.E.R.A., continuous erythropoietin receptor activator ; Hb, hemoglobin ; MCH, mean corpuscular hemoglobin ; RBC, red blood cell ; TSAT, transferrin saturation ; FER, ferritin ; ESA, erythropoiesis-stimulating agent

C.E.R.A. (持続型ESAのエポエチン β ベグル) で目標Hb値に維持できていない保存期CKD患者に対し、クエン酸第二鉄750mg/日投与を開始し、MCHを最大値に維持した。クエン酸第二鉄単独では目標Hb値に到達しなかったため、エナロデユスタット2mg/日の投与を開始したところ、開始4カ月後(6カ月目)にはRBC、Hb値が目標値に達した。TSATおよびフェリチンはクエン酸第二鉄投与後に上昇して鉄欠乏が解消し、安定に推移したが、7カ月目のフェリチン低下はエナロデユスタット投与で貯蔵鉄がヘモグロビン合成に利用されたシフトを反映していると考えられる。

図4 SMARTを用いたクエン酸第二鉄およびエナロデユスタットによる貧血治療症例

ることが可能である。それぞれに特徴が見られるため、どの薬剤を選択するかは、各薬剤の添付文書の記載内容や臨床成績をよく理解した上で、選択すべきであろう。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003 ; **63** : 1908-1914.
- 2) Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ; **17** : 1181-1191.
- 3) Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006) : results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 ; **23** : 3643-3653.
- 4) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. ; JET Study Group. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014 ; **18** : 404-413.
- 5) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial.* 2008 ; **12** : 72-77.
- 6) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006 ; **355** : 2071-2084.
- 7) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 ; **27** : 2418-2425.
- 8) Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia : a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2010 ; **55** : 519-534.
- 9) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis : erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010 ; **153** : 23-33.
- 10) Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 ; **361** : 2019-2032.
- 11) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron.* 1996 ; **72** : 30-36.
- 12) 2015年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 2016 ; **49** : 89-158.
- 13) 鈴木正司. 新しいESAは何をもたらすか. 腎と透析 2009 ; **67** : 531-535.
- 14) 日本透析医学会. 図説 わが国の慢性透析療法の現況 (2008年12月31日現在). 2009.
- 15) 日本透析医会. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版). 2015.
- 16) 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.
- 17) Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol.* 2006 ; **70** : 1469-1480.
- 18) Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors

- (HIFs). *J Clin Invest.* 2007 ; **117** : 1926-1932.
- 19) Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood.* 2010 ; **116** : 3039-3048.
- 20) Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by the use of RNA interference : erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells. *FASEB J.* 2004 ; **18** : 1462-1464.
- 21) 日本腎臓学会. HIF-PH阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 2020 ; **62** : 711-716.
- 22) 坪井謙之介, 寺町ひとみ, 葛谷有美ほか. 服薬アドヒアランスに影響を及ぼす患者の意識調査. 医療薬学 2012 ; **38** : 522-533.
- 23) 中倉兵庫. HIF-PH阻害薬の適正投与量での治療に向けて—MART, SMARTによるおだやかな腎性貧血管理. 腎と透析 2021 ; **91** : 487-491.
- 24) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A placebo-controlled, randomized trial of enarodustat in patients with chronic kidney disease followed by long-term trial. *Am J Nephrol.* 2019 ; **49** : 165-174.
- 25) Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al. Roxadustat treatment of chronic kidney disease-associated anemia in Japanese patients not on dialysis : a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Adv Ther.* 2019 ; **36** : 1438-1454.
- 26) Brigandi RA, Johnson B, Oei C, et al. A novel hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) for anemia in CKD : a 28-day, phase 2A randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 ; **67** : 861-871.
- 27) Nangaku M, Farag YMK, de Goma E, et al. Vadadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, for treatment of anemia of chronic kidney disease : two randomized phase 2 trials in Japanese patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 ; **36** : 1244-1252.
- 28) Macdougall IC, Akizawa T, Berns JS, et al. Effects of Molidustat in the Treatment of Anemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 ; **14** : 28-39.
- 29) Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005 ; **68** : 1337-1343.
- 30) Yang W, Israni RK, Brunelli SM, et al. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; **18** : 3164-3170.
- 31) Berns JS, Fishbane S. Hemoglobin variability : random fluctuation, epiphenomenon, or phenomenon?. *Semin Dial.* 2006 ; **19** : 257-259.
- 32) Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T, Reusch M. A phase 3, multicenter, randomized, two-arm, open-label study of intermittent oral dosing of roxadustat for the treatment of anemia in Japanese erythropoiesis-stimulating agent-naïve chronic kidney disease patients not on dialysis. *Nephron.* 2020 ; **144** : 372-382.
- 33) グラクソ・スミスクライン株式会社. ダーブロック錠に関する資料.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200619003/index.html>
- 34) 田辺三菱製薬株式会社. パフセオ錠に関する資料.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200619002/index.html>
- 35) 日本たばこ産業株式会社. エナロイ錠に関する資料.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200923001/index.html>
- 36) バイエル薬品株式会社. マスーレッド錠に関する資料.
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201225001/index.html>
- 37) Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, et al. JTZ-

- 951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol.* 2019 ; **859** : 172532.
- 38) Kuwai T, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α is associated with tumor vascularization in human colorectal carcinoma. *Int J Cancer.* 2003 ; **105** : 176-181.
- 39) Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; **161** : 851-858.
- 40) Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. *J Biol Chem.* 2017 ; **292** : 9382-9393.
- 41) David V, Martin A, Isakova T, et al. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 2016 ; **89** : 135-146.
- 42) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis : SYMPHONY ND-Long and HD-Long Studies. *Ther Apher Dial.* 2021. doi : 10.1111/1744-9987.13724
- 43) Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis : A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant.* 2021 ; **36** : 1616-1628.
- 44) Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, et al. Da-produstat compared with epoetin beta pegol for anemia in Japanese patients not on dialysis : A 52-week randomized open-label phase 3 trial. *Am J Nephrol.* 2021 ; **52** : 26-35.
- 45) アステラス製薬株式会社. エレベンゾ[®]錠添付文書, 2021年10月改訂 (第6版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126_3999047F1028_1_05 (2021年10月15日閲覧)
- 46) アステラス製薬株式会社. エレベンゾ[®]錠医薬品インタビューフォーム, 2021年10月改訂 (第8版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/800126_3999047F1028_1_008_1F.pdf (2021年10月15日閲覧)
- 47) グラクソ・スミスクライン株式会社. ダーブロック錠添付文書, 2021年9月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/340278_3999049F1027_1_02 (2021年10月15日閲覧)
- 48) グラクソ・スミスクライン株式会社. ダーブロック錠医薬品インタビューフォーム, 2021年9月改訂 (第3版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/340278_3999049F1027_1_003_1F.pdf (2021年10月15日閲覧)
- 49) 田辺三菱製薬株式会社. バフセオ[®]錠添付文書, 2021年9月改訂 (第3版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400315_3999050F1020_1_02 (2021年10月15日閲覧)
- 50) 田辺三菱製薬株式会社. バフセオ[®]錠医薬品インタビューフォーム, 2021年9月改訂 (第4版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/400315_3999050F1020_1_040_1F.pdf (2021年10月15日閲覧)
- 51) 日本たばこ産業株式会社. エナロイ[®]錠添付文書, 2020年11月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530614_3999052F1

- 029_1_02 (2021年10月15日閲覧)
- 52) 日本たばこ産業株式会社. エナロイ[®]錠医薬品インタビューフォーム, 2020年12月改訂 (第3版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/530614_3999052F1029_1_003_1F.pdf (2021年10月15日閲覧)
- 53) バイエル薬品株式会社. マスーレッド[®]錠添付文書, 2021年4月改訂 (第2版).
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004_3999055F1022_1_01 (2021年10月15日閲覧)
- 54) バイエル薬品株式会社. マスーレッド[®]錠医薬品インタビューフォーム, 2021年4月改訂 (第2版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/630004_3999055F1022_1_002_1F.pdf (2021年10月15日閲覧)
- 55) Tomosugi N, Koshino Y. Tips for erythropoiesis-stimulating agent treatment of renal anemia. *Clin Exp Nephrol.* 2020 ; **24** : 105-106.
- 56) 菅沼信也, 阿部達弥, 西澤喬光. 赤血球数および平均赤血球ヘモグロビン量を用いた血液透析患者の貧血管理. *腎と透析* 2020 ; **89** : 876-880.
- 57) Tsuji Y, Hitomi Y, Suzuki N, et al. Association between the distributions of mean corpuscular hemoglobin and red blood cell, and mortality in a 3-year retrospective study of hemodialysis patients. *International Journal of Biomedical Engineering and Clinical Science.* 2020 ; **6** : 41-47.
- 58) 中倉兵庫, 熊山義久, 中西祐介ほか. 多施設における赤血球数および平均赤血球ヘモグロビン量からみた貧血管理の現況. *大阪透析研究会雑誌* 2021 ; **38** : 151-156.

(受理日: 2021年11月4日)