

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬の基礎と臨床

砂川市立病院 腎透析センター

人工透析外科・泌尿器科

柳瀬 雅裕

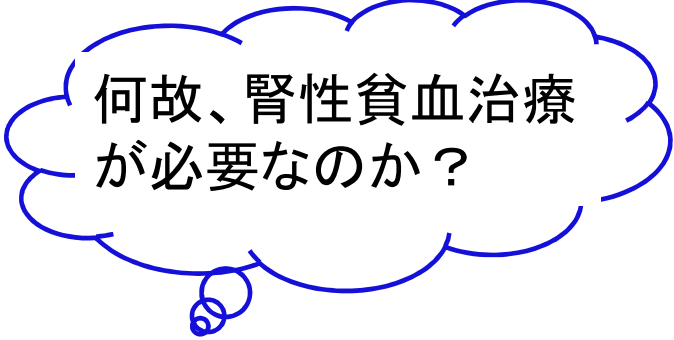
研修医講義 2023.6.22

本日のお話

Hypoxia Inducible Factor (低酸素誘導因子) – Prolyl Hydroxylase Inhibitors (HIF-PHI)

1. HIF (低酸素誘導因子) PH阻害薬とEPO/ESA製剤の違いは？

2. 腎性貧血 ⇒ 腎機能↘ 心機能↘ 鉄の重要性



何故、腎性貧血治療
が必要なのか？

3. HIF-PH 阻害薬の特徴 使用の「コツ」と 注意点

HIF-PH 阻害薬の特徴を知って、上手に使いこなそう！

新しい腎性貧血治療

何が新しいのか？

今までの治療

(輸血)・鉄剤投与・ESA (外因性EPO) 投与

~~補充~~

足りないものを補う

パラダイムシフト

課題

ESA大量投与・ESA抵抗性・鉄利用能低下

課題の克服

HIF-PH 阻害薬

1. 生理的な造血 = 内因性EPOの誘導
2. 鉄の有効利用

HIF ⇒ ヘプシジン ↓ ⇒ フェロポーチン ↑ ⇒ 鉄の汲み出し ↑ ⇒ 鉄利用 ↑

膜輸送蛋白質

HIF ⇒ Dcytb ↑ DMT1 ↑ ⇒ 腸管からの鉄吸収 ↑

鉄還元酵素

トランスポーター

Hypoxia Inducible Factor – Prolyl hydroxylase Inhibitors (HIF-PHI)

低酸素誘導因子(HIF) -プロリン水酸化酵素(PH) 阻害剤

HIF-PHI: HIFを安定化させて内因性EPOを増加

3年前から登場
→ 腎性貧血治療薬

2019年10月ノーベル生理学・医学賞

グレッグ・セメンザ
(ジョンズ・ホプキンス大学
小児科): 1992年 HIF発見



ウィリアム・ケーリン・ジュニア
(ハーバード大学 腫瘍内科):
癌抑制遺伝子VHL変異の発見
2001年 Science

尿を作る 造血ホルモンを作る

ピーター・ラトクリフ (オックスフォード大学 腎臓内科)
: VHLによる低酸素応答の仕組みの解明 1993年

腎臓はどんな臓器？
酸素生物学の観点から

<腎臓> 生体の酸素要求度を感知する臓器
全身の“酸素の見張り番”

腎臓が司令塔

考えてみれば …

低酸素のお話

人が高地の薄い空気に順応する時、身体がいかにして酸素の変化を感知し適応しているのか?? … 長年の生物学的な謎。

<3大高地住民>

エチオピア	アジスアベバ	標高	2400m	
チベット	ラサ	標高	3700m	Hbは高くない
アンデス (ボリビア)	ラパス	標高	3600m	Hb=19.2

ラダーク地域チベット住民における高所適応 中嶋, 俊; 宝蔵, 麗子; 石川, 元直; 山本, 直宗; 山中, 学; Norboo, Tsering; 坂本, 龍太; 奥宮, 清人; 松林, 公蔵; 大塚, 邦明 ヒマラヤ学誌 (2010), 11: 54-60

Beall CM., 2006. Andean, Tibetan and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol.* 46, pp.18-24

León-Velarde F. et al., 2003. Proposal for scoring severity in chronic mountain sickness (CMS). Background and conclusions of the CMS Working Group. *Adv Exp Med Biol.* 543, pp.339-54.

高山 (標高 4500m) に住んでいる人 **EPO= 60** (EPO 正常値: 4-24 ml U/mL)

＜高地への順応メカニズム＞

	エチオピア	チベット	アンデス
適応方式	酸素飽和度 増加方式	血流増加 方式	ヘモグロビン 増加方式
赤血球増多	X	X	○
低酸素血症	X	○	○
変異遺伝子 (低酸素誘導因子経路遺伝子)	PPARA	EGLN-1 (PHD2をコード) EPAS1 (HIF-2 α 遺伝子)	EGLN-1

HIF に関連する遺伝子の変異

[Science](#). 2010 2; 329(5987):72-75 Simonson TS: Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet

[Nature Genetics](#) 46, 951-956, 2014 Felipe R Lorenzo.: A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation

HIFの発現調節機構

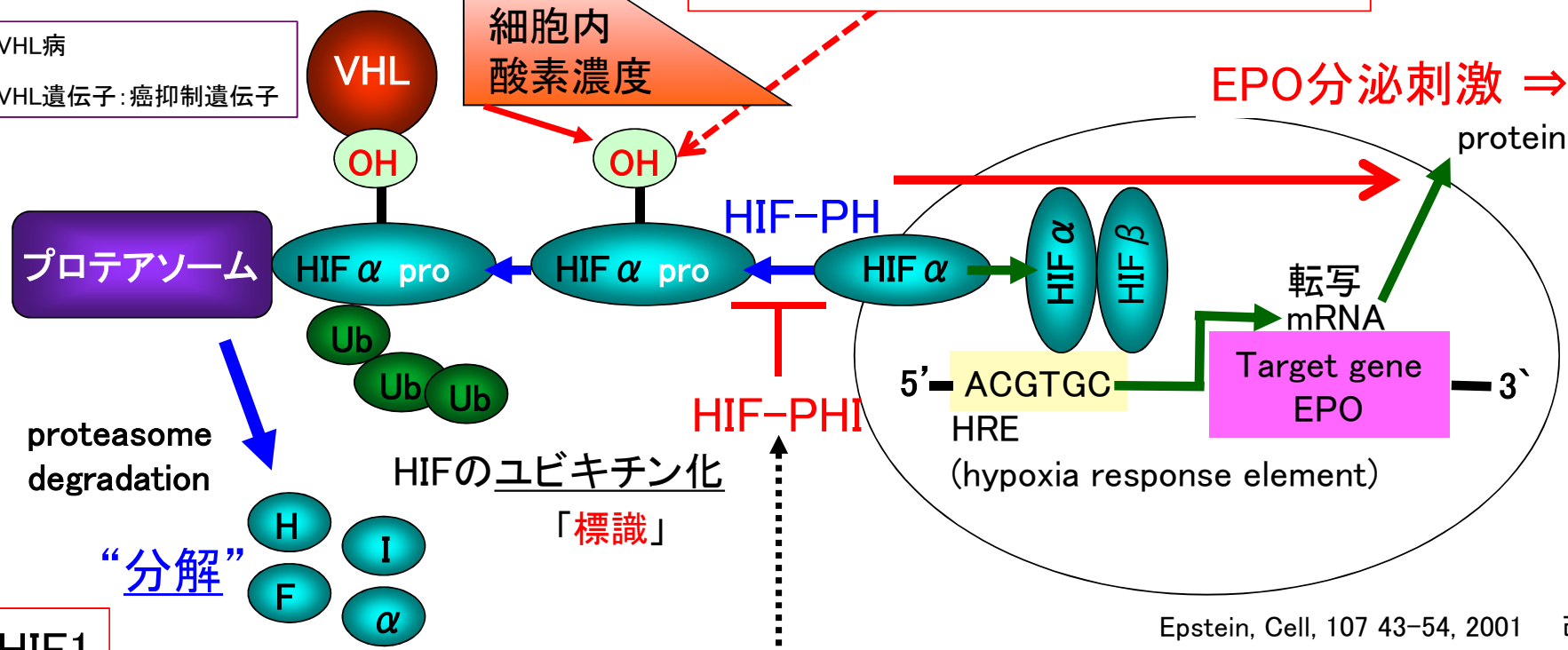
HIF-PH: HIFのプロリン残基の**水酸化**を担う酵素

VHL (von Hippel-Lindau)

VHL病
VHL遺伝子: 癌抑制遺伝子



酸素がある条件下では
HIFは恒常的に分解される。

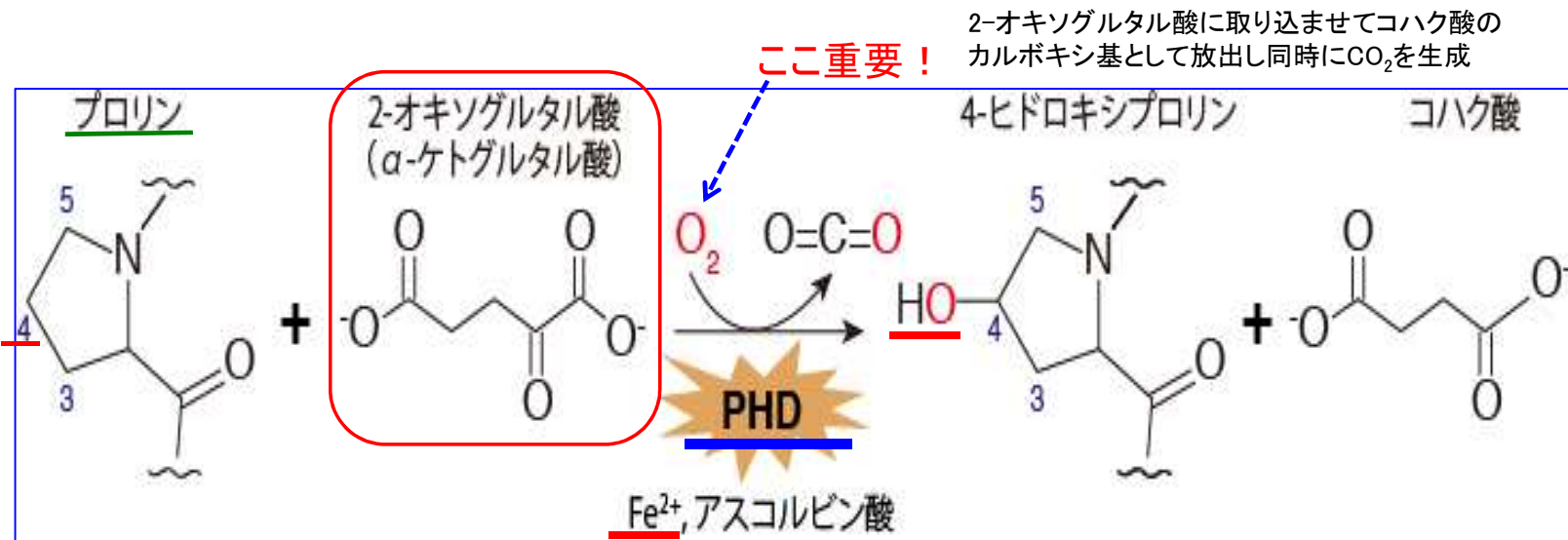


Epstein, Cell, 107 43-54, 2001 改変

- HIF1
- HIF2
- HIF3

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬

HIFのプロリン残基の水酸化をどうやって邪魔(阻害)するか?



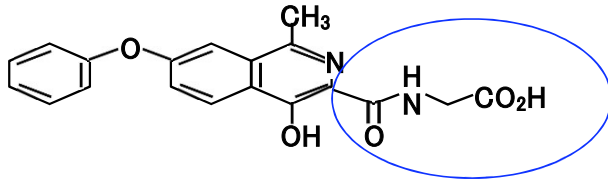
PHD → プロリン残基を、酸素分子と2-オキソグルタル酸を利用して水酸化する (酸素添加酵素)。

HIF-PH: 基質として分子状の酸素を要求するので、実質的な細胞の酸素センサーと考えられている。

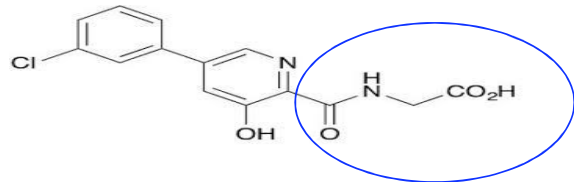
HIFの水酸化を触媒するために酸素を必要とするため、この反応は低酸素圧下では効率的に起こらない。



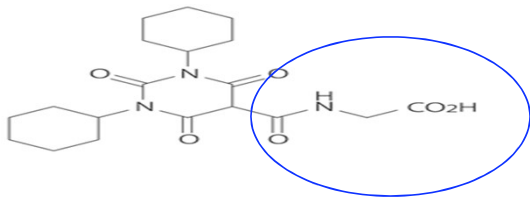
Roxadustat



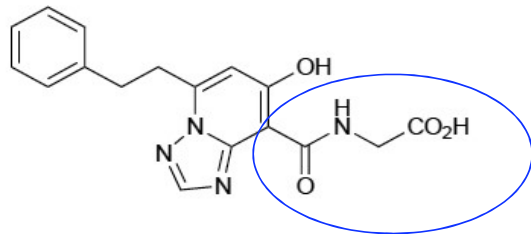
Vadadustat



Daprodustat

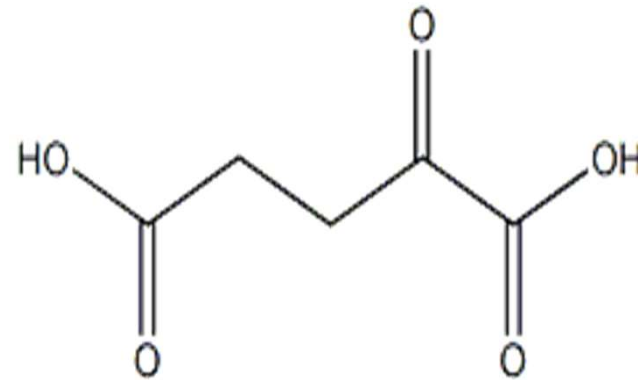


Enarodustat

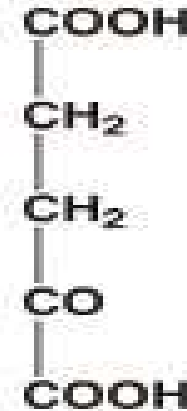


2-オキシグルタル酸のアナログ

α -ケトグルタル酸の
競合阻害薬として作用



2-オキシグルタル酸



フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau : **VHL**) 病



Eugen von Hippel ドイツの眼科医



Arvid Lindau スウェーデンの神経病理医

常染色体**優性**遺伝

網膜血管腫、中枢神経系(小脳、延髄、脊髄)の血管芽腫、
膵臓の神経内分泌腫瘍、副腎褐色細胞腫、**腎癌**

多発性で再発性、若年発症

VHL遺伝子: 癌抑制遺伝子

VHL遺伝子
の変異

家族性赤血球増加症 **2型** (Chuvash型) (ECYT2) (OMIM 263400)

VHL遺伝子の**ホモ接合型**または**2種類のヘテロ接合型の病的バリエント**が原因。

多くに血栓症/出血を起こすが、患者または血縁者でヘテロ接合性のバリエントを有する者にVHL症候群に関連する**腫瘍性病変を発症したという報告はこれまでない** [Gordeuk 2004]。

Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. Nat Genet 32 :614–621, 2002.

PHD2をコードする
遺伝子の変異

家族性赤血球増加症 **3型** (PHD2 erythrocytosis : **PHD2活性低下**に伴う**家族性多血症 常染色体優性遺伝**)

プロリン水酸化酵素をコードする**EGLN1遺伝子**に**変異** ⇒ **HIF-2 α** と**結合できなくなる** ⇒ **HIF-2 α** の**発現は維持** ⇒ RBC産生亢進。(血清EPO値: 正常範囲)

A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis.

Proc Natl Acad Sci USA 103 : 654—659, 2006.

HIF-2 α 遺伝子
の変異

家族性赤血球増加症 **4型** (HIF-2 α erythrocytosis) **常染色体優性遺伝**

HIF-2 α (EPAS1) の537番目のグリシンがトリプトファンに置換した新たな**変異** (G537W)。

PHD2に対する**結合能や水酸化レベルの低下**, **VHLとの結合能の低下**がみられる。

EPO発現亢進。 N Engl J Med 358 :162—168, 2008

ロシア Chuvash 多血症家系からの考察 Goreuk, VR Blood, 2004

⇒ 血栓症増えるが、悪性腫瘍の発生は上昇しなかった。

VHL遺伝子変異

→ HIF α の分解阻害

→ HIFの恒常的安定化

心筋梗塞・血栓症・脊髄血管腫の頻度が高い。

ロシアのボルガ川流域のトルコ系民族
が住むChuvash地域に多くみられる。

チュヴァシ共和国 モスクワから東に630km。人口123万人。
Hb \geq 20g/dL の人がいる！！

遺伝性多血症

Ang SO, Chen H, et al: Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. Nat Genet, 32: 614-621, 2002.

<Chuvash 赤血球増加症>

ロシア連邦チュバシ共和国のチューバッシュ民族にみられる常染色体劣性遺伝性疾患。

VHL分子に遺伝子変異 ⇒ HIF α の分解阻害 ⇒ EPO遺伝子転写恒常的促進
⇒ EPO産生亢進 ⇒ 赤血球増加症

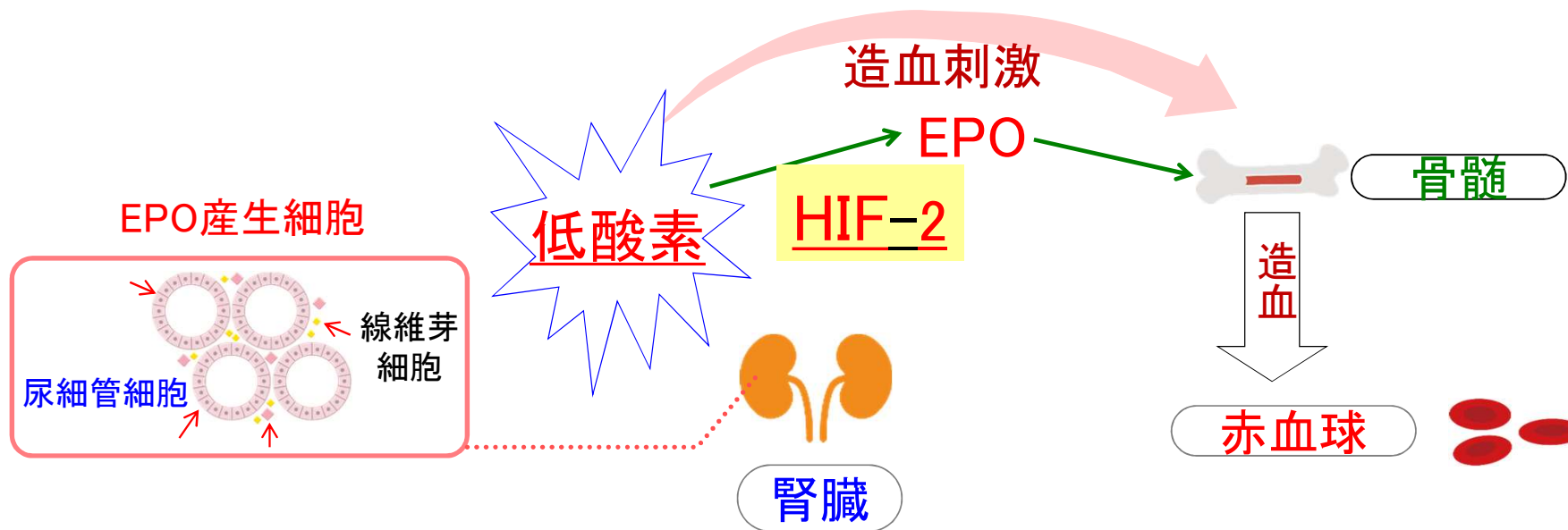
第一ステップ

造血のメカニズム

↓ 酸素レベルの検知

低酸素 状態 ⇒ 腎臓のEPO産生細胞から **EPO産生 ↑** ⇒ 赤芽球系前駆細胞に作用
⇒ 赤血球造血亢進

<EPO> 「酸素が欲しい！」という腎臓からのメッセージを伝える物質



HIF

細胞が周囲の酸素レベルを検知し、それに応答（低酸素応答遺伝子のスイッチをon）

HIF-PH 阻害薬

Hypoxia Inducible Factor - Prolyl Hydroxylase Inhibitors (HIF-PHI)

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害剤

HIF

PH

I

HIF は ... PH で分解される。

PH を阻害 ⇒ HIF は分解さない ⇒ HIF は安定化 ⇒ EPO ↑ ⇒ 造血

HIF-PHI

HIF-PH 阻害剤

HIF スタビライザー

- ・ ロキサデュスタット
- ・ バダデュスタット
- ・ ダプロデュスタット
- ・ エナロデュスタット
- ・ モリデュスタット

体が低酸素状態にあると勘違いさせる
腎性貧血に対する内服薬剤

内因性EPOの誘導 (生理的な造血)

投与量・調整

各薬剤のインタビューフォーム
より引用作成

	規格	調整 段階数	投与量
Roxadustat エベレンゾ	3種類	8段階	20・40・50・70・100・120・150・200 mg
Daprodustat ダーブロック	4種類	8段階	1・2・4・6・8・12・18・24 mg
Vadadustat バフセオ	2種類	4段階	150・300・450・600 mg
Enarodustat エナロイ	2種類	5段階	1・2・4・6・8 mg
Molidustat マスーレッド	4種類	7段階	5・12.5・25・75・100・150・200 mg

メタボリックドミノ

あなたのドミノは、どこまで倒れていますか？...

ドミノが倒れ始めた時、すでに動脈硬化や大血管障害の危険性が。





メタボリックドミノとは—生活習慣病の新しいとらえ方—
伊藤裕 [日本臨床](#) 61(10): 1837-1843 2003

貧血は何故、寿命を縮めるのか？

鉄不足は何故、体に悪いのか？

貧血と鉄欠乏に注意せよ！

75歳 女性 Cr=2.6 Hb=9.6 HT HL

eGFR=14.6 蛋白尿 (-) CKD Stage G5 A1  

→ TSAT, フェリチン

70歳 男性 Cr=1.8 Hb=9.8 DM HT

eGFR=30.1 微量アルブミン尿=120mg/gCr CKD Stage G3b A2  

何故、**貧血**に対する治療が必要なのか？

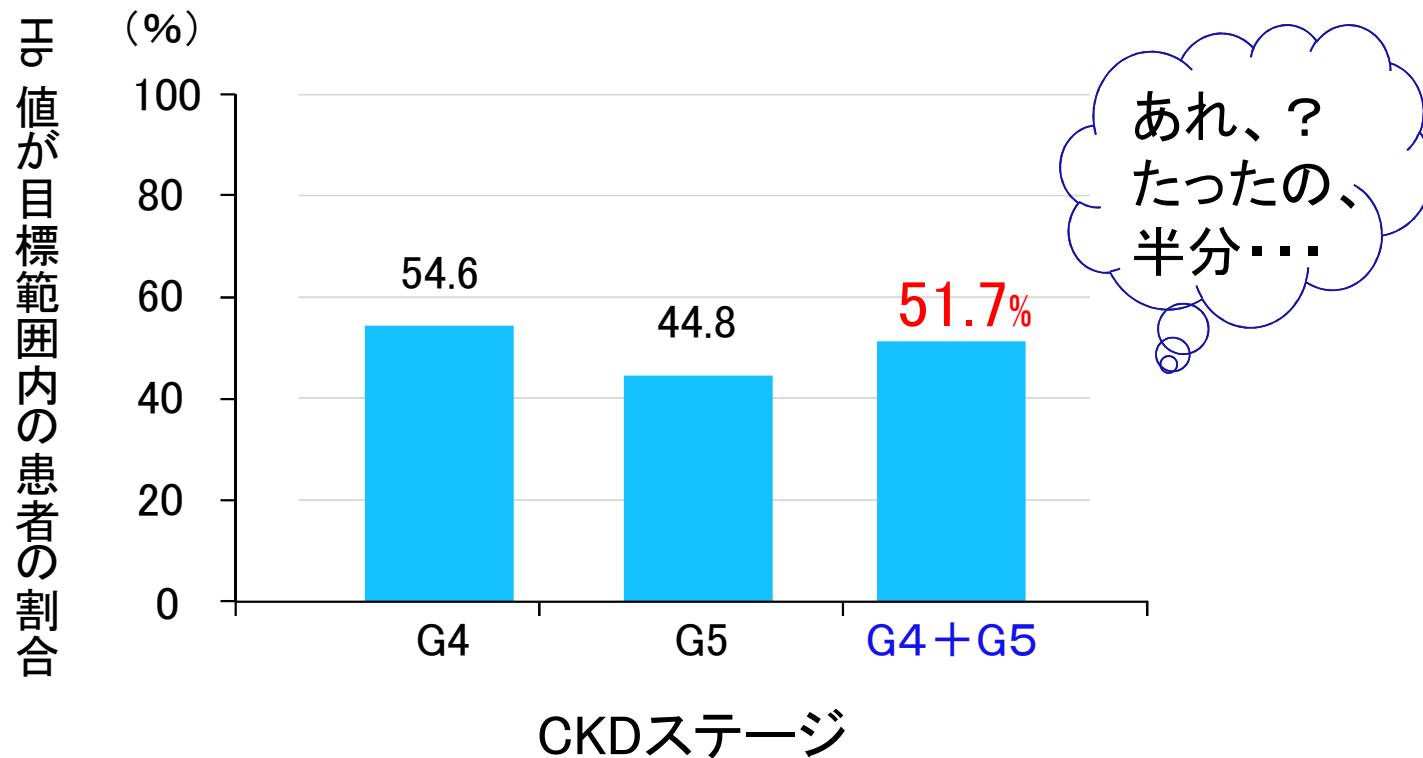
- ・ 腎機能悪化 進展阻止
- ・ 心臓病/脳卒中 発症阻止

将来の腎機能を守るために、今のうちから治療することが大切なんですよ。

禁煙・減量・運動・塩分制限・降圧・血糖管理・栄養指導・K/P管理

貧血管理・**鉄**の管理

ステージ G4/G5の保存期CKD患者における Hb値が目標範囲内の患者の割合



大学病院 受診 保存期CKD患者のデータベースであるJ-CKD-DBのデータ

eGFR= 5~60mLの外来CKD患者31,082例 貧血有病率及びESAの使用状況。

貧血治療がなされていない。 どうして？

EAS製剤
HIF-PH阻害薬
鉄剤

現状維持。(とりあえず・・・様子みましょう。)

1. Hb > 9.0 なら 急いで治療しなくても。 (症状もないし・・・)

ESA 製剤 (皮下注・静注) …… どうも敷居が高いな……。

→ HIF-PH阻害薬 (経口薬)

2. TSAT (トランスフェリン飽和度)、フェリチンを測定していない。

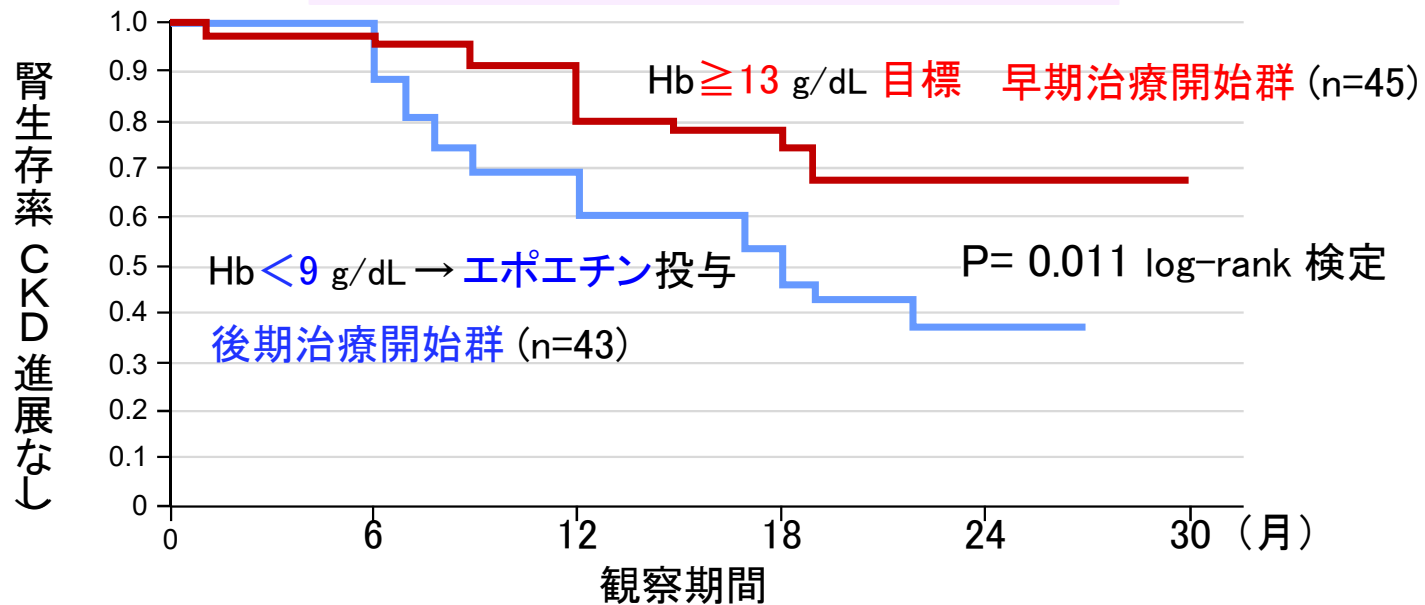
3. 鉄剤 処方 …… 薬が増える、消化器症状出て飲みにくい。
悪心・下痢

早期治療による腎機能への影響

Cr=2~6 mg/dL および Hb=9~11.6 g/dL、糖尿病を有しないCKD患者88例

主要評価項目：腎臓病進展(血清Cr濃度の2倍化、Cr>8mg/dL、透析開始)または死亡の複合評価。

貧血の治療開始時期と腎生存率



貧血
↓
腎障害

CKD患者において貧血を**早期に治療**することで腎生存率が高くなる。

Gouva C. Et al.: Kidney Int 2004; 66(2): 753-760

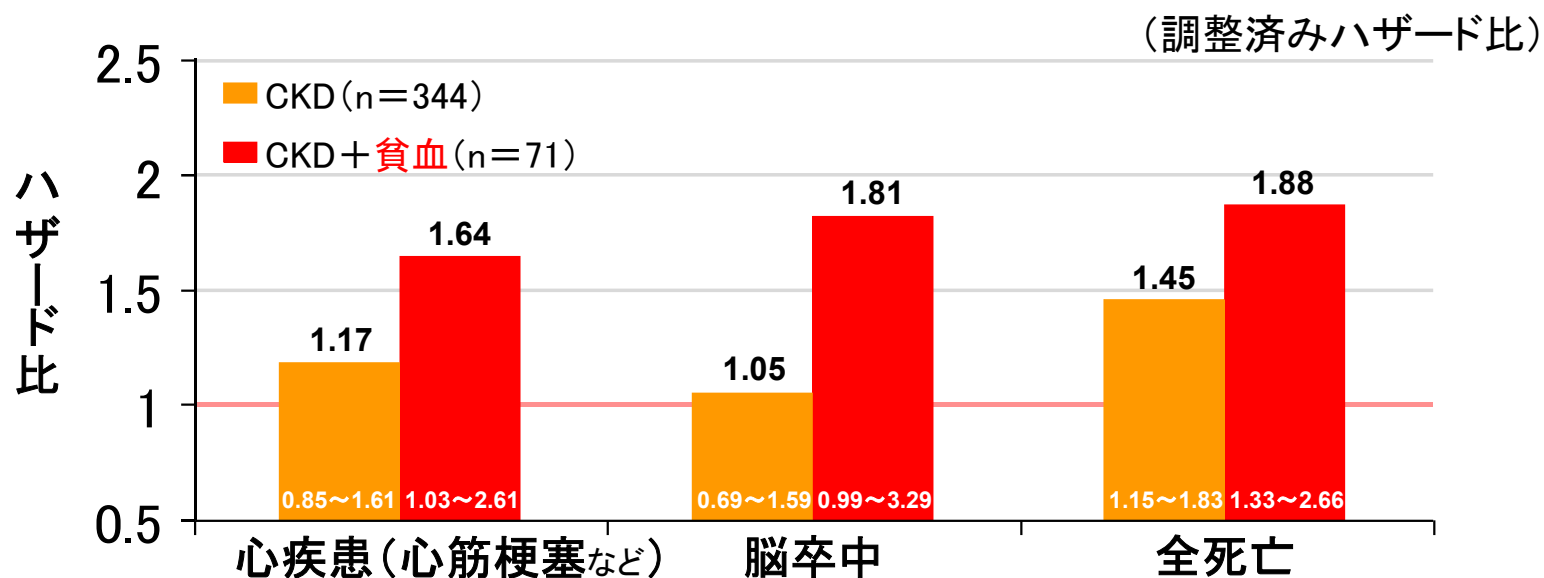
栗山哲 著:これでわかる腎性貧血の診かたと治療(改訂第2版) ~CKD 実践医療のための手びき~,南江堂; 2013; 36

<貧血とCVD> 腎性貧血と心血管イベントリスク

対象：ARIC、Cardiovascular Health study、Framingham Heart Study、Framingham Offspring Studyに登録された糖尿病患者3,015例。

CKDおよび貧血の有無別の心血管イベントの発現リスクを検討。

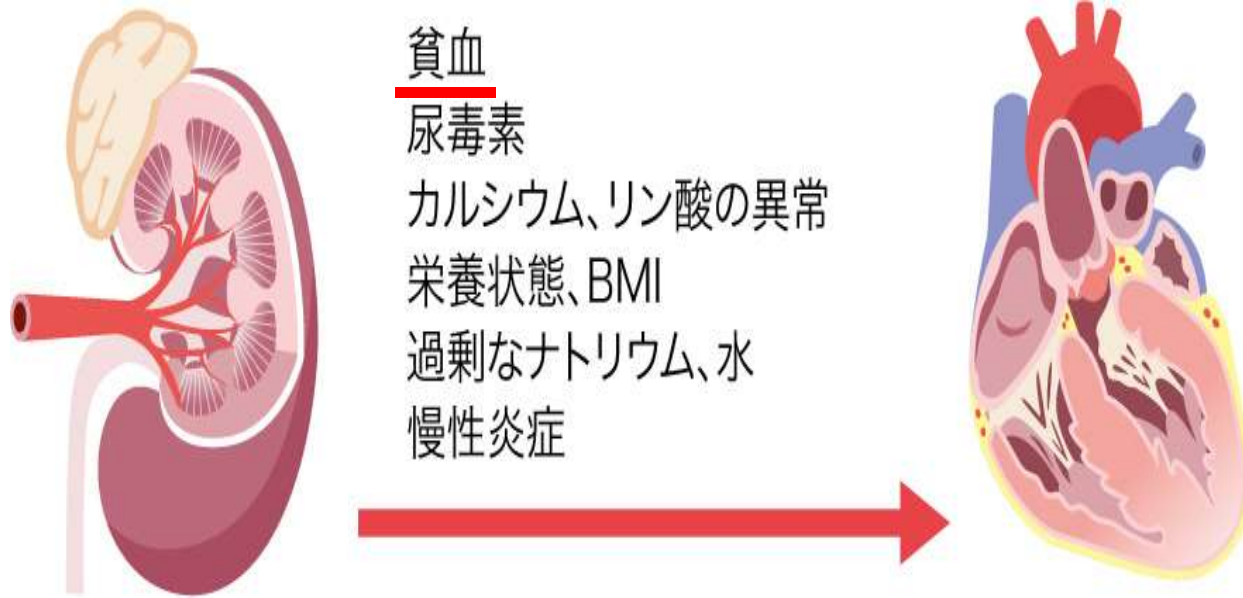
糖尿病患者におけるCKD・貧血合併時の心血管イベント発現リスク



貧血
↓
心不全

糖尿病とCKDの合併患者では、貧血が心疾患の危険因子になる。

CKDステージ3-4において心疾患を誘導すると考えられる因子

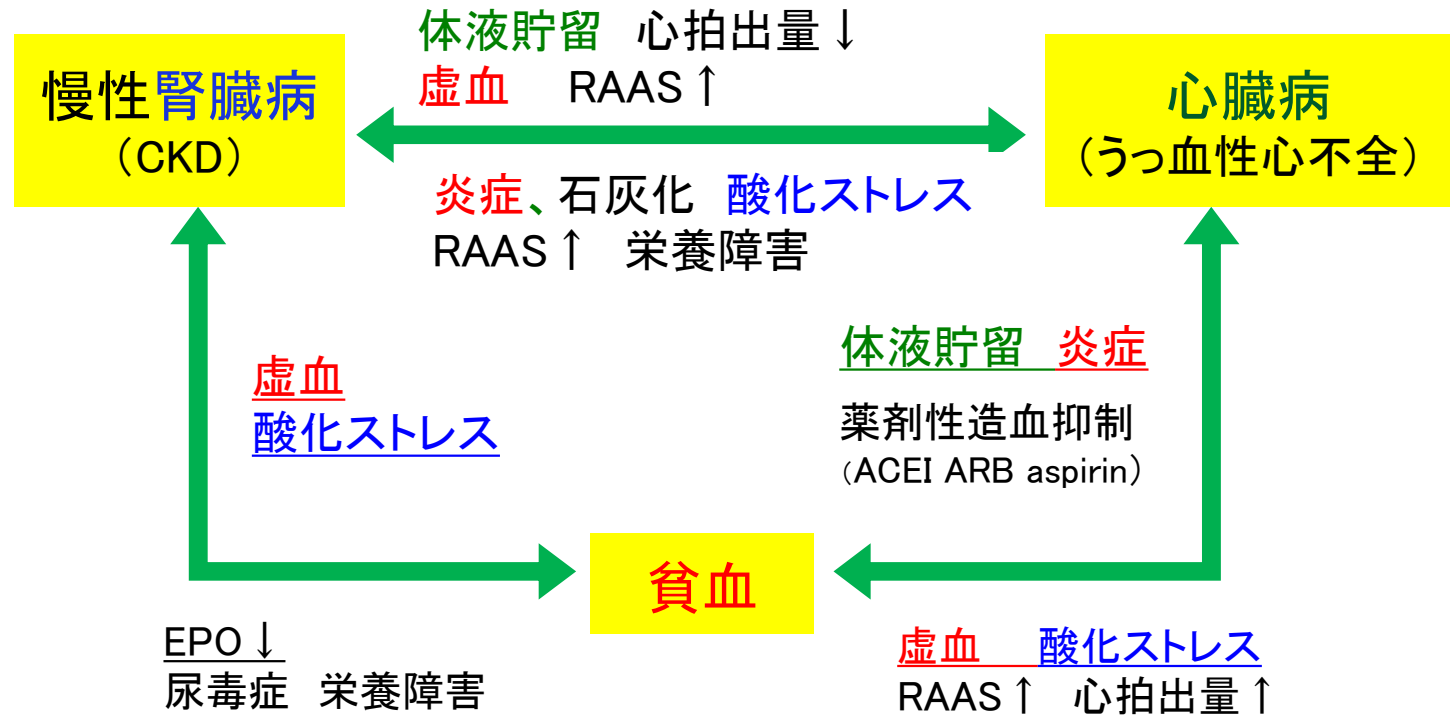
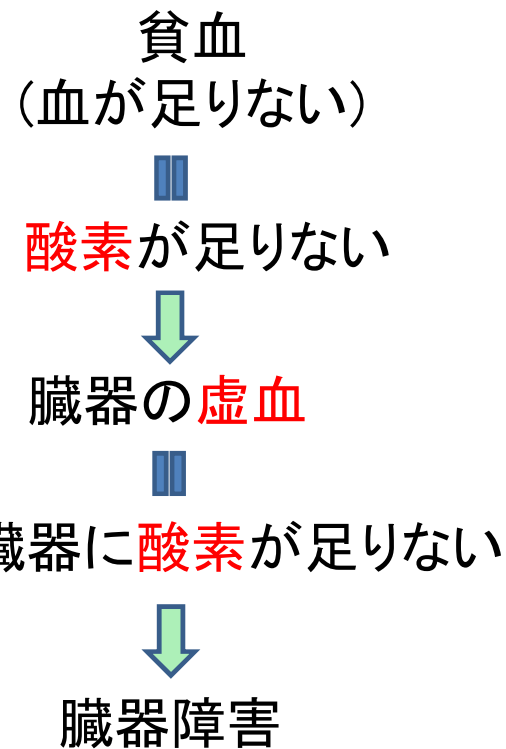


Ronco H, et al. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(19): 1527-1539. より改変


心腎貧血症候群・・・腎性貧血に対する早期治療の重要性

心・腎・貧血 症候群 (CRA Syndrome = CRAS)

貧血を媒介として、虚血や酸化ストレスが惹起され、体液貯留及び炎症を引き起こし、心臓病及び腎臓病 両方の病態悪化に関与している と考える、概念。



今までの治療はどうだった？

振り返ると・・・ EPO/ESA製剤  極めて画期的だったけど・・・ 万能ではない。

温故知新

今までの腎性貧血治療の課題は？ 2つ

1) ESA製剤 の問題点

- ESA低反応性 → 予後不良
- 副作用（高血圧、血栓、脳梗塞、抗体産生、癌？）

2) 鉄 の問題点

- そもそも足りていない
 - 上手く利用されていない
 - 過剰 投与
- } 不足

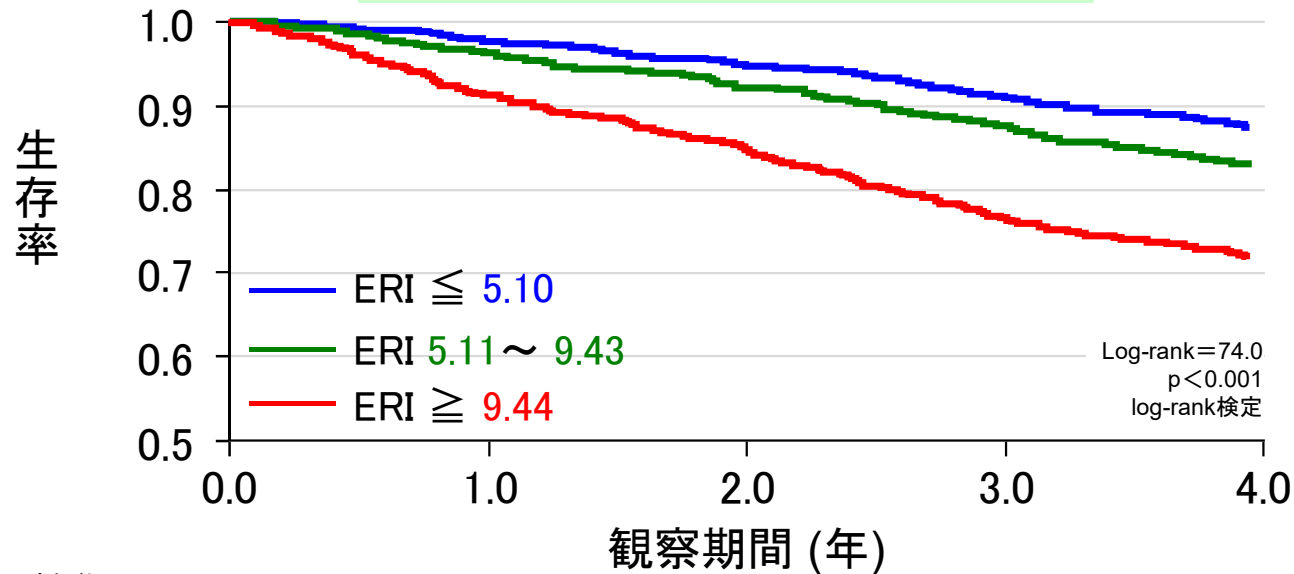
この問題点に
切り込む！

ESA抵抗性指数と生存率

Eriguchi R. et al.: J Nephrol 2015;28(2):217-225

ESA抵抗性指数 (ERI) と生存率の関連性

ERIの三分位別にみた生存率



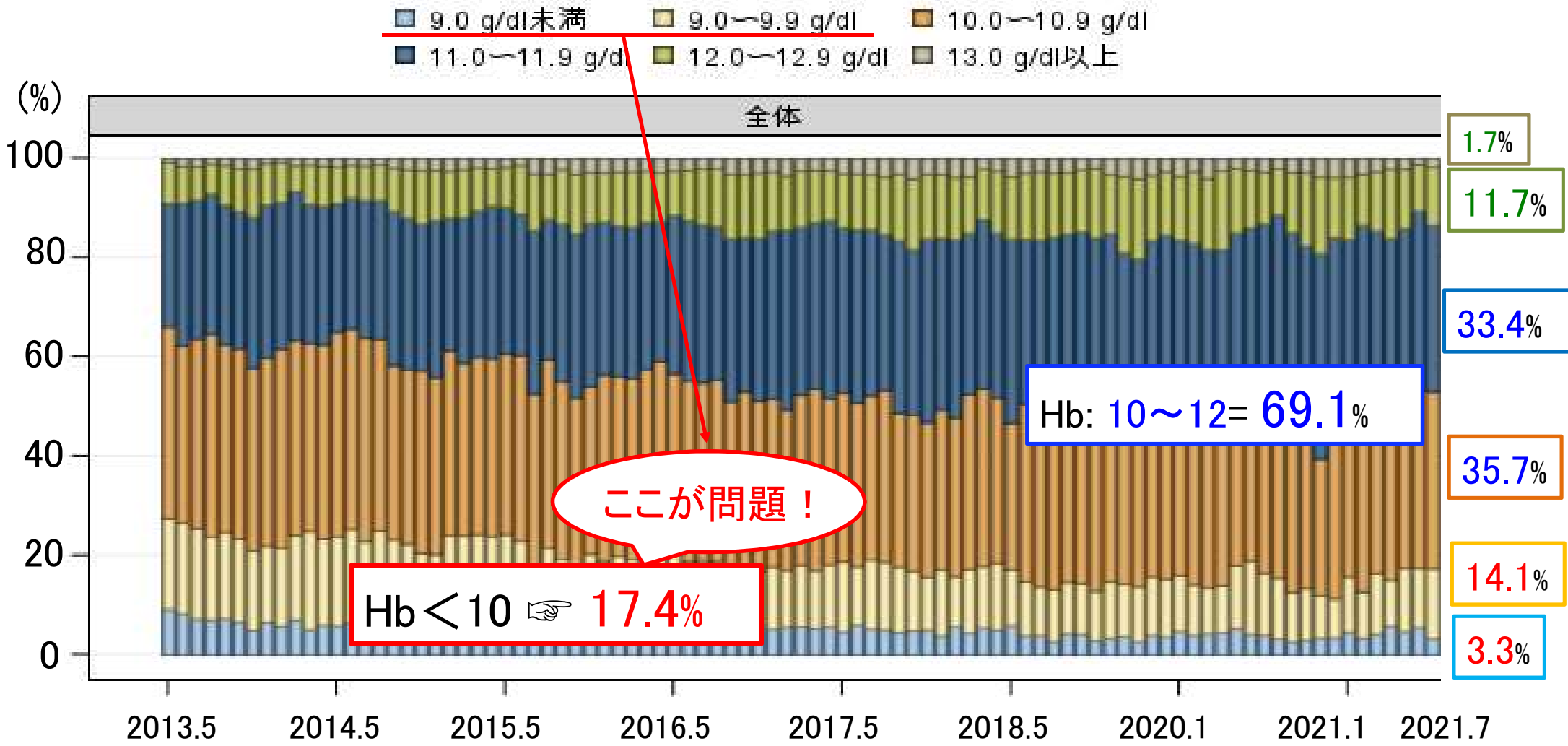
ESA低反応性の人はいくらいるの？

症例数	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0
ERI ≤ 5.10	970	896	837	673	611
ERI 5.11~9.43	967	865	790	595	542
ERI ≥ 9.44	968	806	707	530	480

$$\text{ESA抵抗性指数 (ERI)} = \frac{\text{rHu EPO (U) 投与量 (週)}}{\text{Hb} \times \text{体重 (DW)}}$$

J-DOPPS

Hb濃度 濃度別の推移 (ESA治療患者)



ESA使用における問題点

(1) ESA抵抗性 症例（炎症に伴う鉄の捕捉）の存在

- 内因性EPOの血漿中濃度= 4.2-23.7 mIU/mL
- 高山（標高 4500m）住民 EPO= 60 mIU/mL
- 高用量ESA投与時 EPO最高血漿中濃度= 500 ~ 1000 mIU/mL

赤血球以外に存在するEPO受容体が大幅に活性化される可能性。

Beall CM., 2006. Andean, Tibetan and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol.* 46, pp.18-24

Erythropoietin stimulates proliferation of human renal carcinoma cells *KI* 2000, Volume 58, 647-657 Christof Westenfelder Robert L. Baranowski

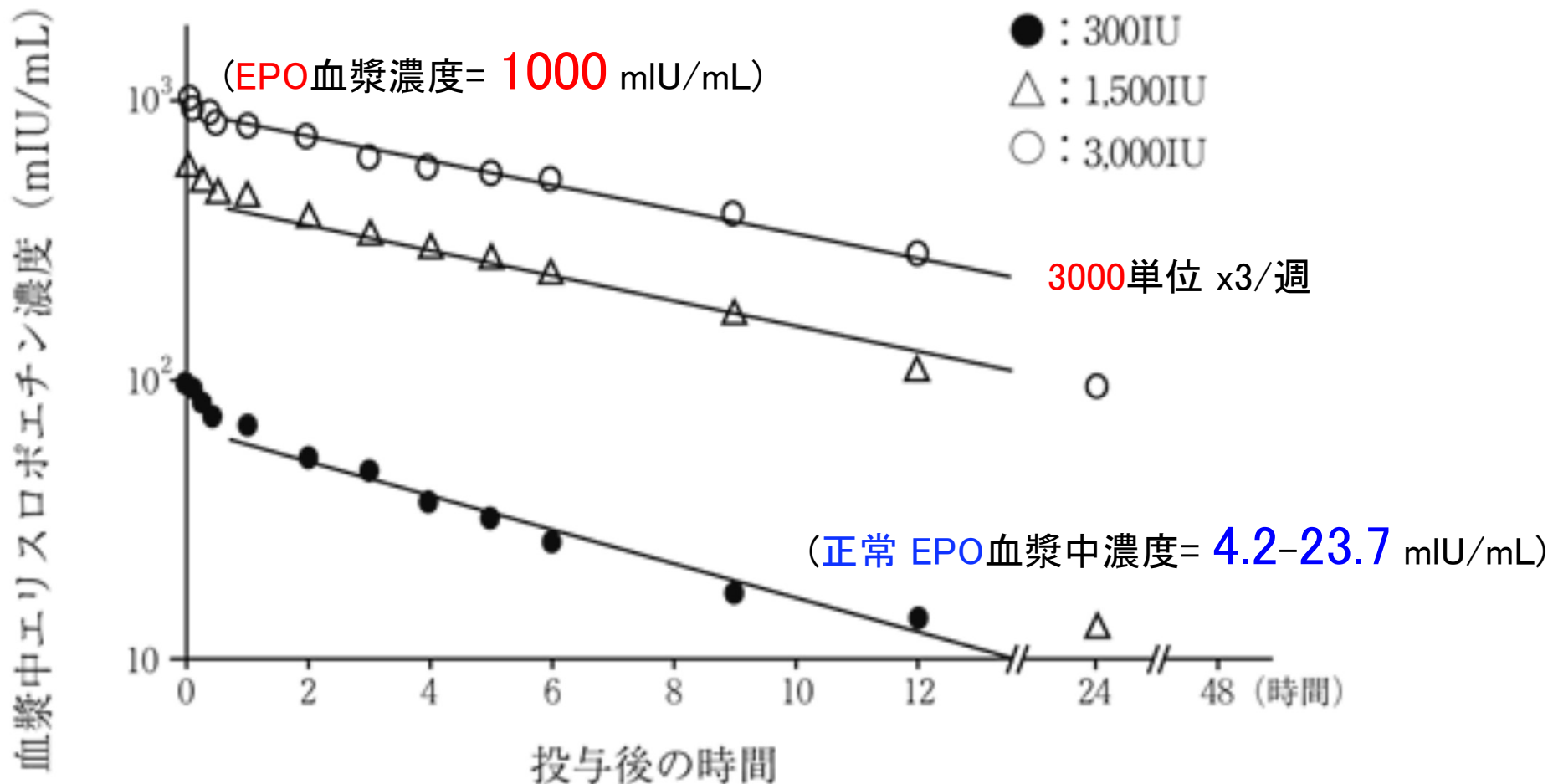
(2) 高血圧、血栓、脳梗塞、癌、抗体産生

ESA製剤を高用量使用せざるを得ない症例 ⇒ CVイベント発症 ➡ 死亡

Szczzech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al: Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-798

内因性のEPOを生理的濃度に増加させる薬剤はできないのか？ ⇒ HIF-PH阻害薬

エポエチン α 静脈内投与時の血漿中EPO濃度の推移 (透析患者)



小出桂三ほか:臨床薬理. 1989; 20: 391-397

エスポー注射液 インタビューフォーム より

腎性貧血治療の課題

1) ESA製剤の問題点

- ESA低反応性 → 予後不良
- 副作用（高血圧、血栓、脳梗塞、抗体産生、癌？）

2) 鉄の問題点

- そもそも足りていない
 - 上手く利用されていない
- } 不足

ESA低反応性の原因因子

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2015；136-139

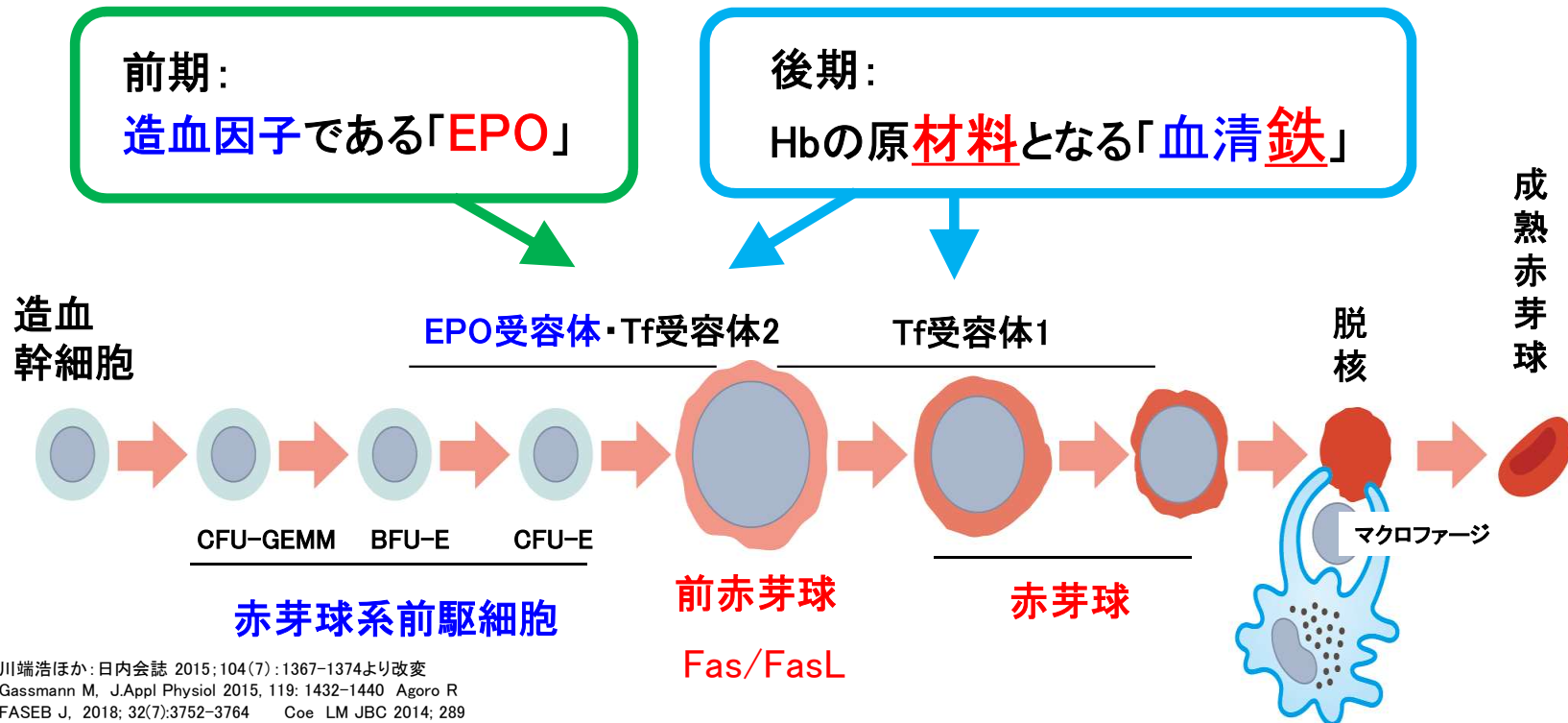
出血・失血	消化管出血、月経などの出血、ダイアライザー残血
造血障害	感染症（ブラッドアクセス、ペリトネアルアクセス感染を含む） 炎症、悪性腫瘍、自己免疫疾患 高度の副甲状腺機能亢進症（線維性骨炎） 透析不足 RAS系阻害薬 アルミニウム中毒、鉛中毒
造血に必要な要素の不足	鉄欠乏 銅欠乏、ビタミンC欠乏、葉酸・ビタミンB ₁₂ 欠乏
造血器腫瘍、血液疾患	多発性骨髄腫、溶血、異常ヘモグロビン症
脾機能亢進症	—
抗EPO抗体	—
その他の因子	亜鉛・カルニチン欠乏、ビタミンE欠乏

<ESA低反応性の原因> 鉄欠乏 慢性炎症

鉄利用の重要性

赤血球系細胞の分化・成熟過程におけるEPO及び血清鉄の役割

造血のキープレーヤーは？



川端浩ほか: 日内会誌 2015; 104(7): 1367-1374より改変
Gassmann M. JAppl Physiol 2015, 119: 1432-1440 Agoro R
FASEB J, 2018; 32(7):3752-3764 Coe LM JBC 2014; 289
(14): 9795-9810

脱核直前の正染性赤芽球に十分量のESAが作用しない場合
⇒ 赤芽球はMφに貪食され **neocytolysis**に陥る。

- ・ 赤芽球前駆細胞から正染性赤芽球まで EPO受容体を発現
- ・ ESA は赤芽血球を作るのではなく、作られた赤芽球を壊さないようにする因子

鉄欠乏の指標

鉄の評価と補充療法 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン (日本透析医学会:透析会誌 2016;49:89—158)

血清フェリチン: 体内の貯蔵鉄量の指標。

(血清フェリチン1ng/ml = 貯蔵鉄8mg)

目標 血清フェリチン = 100~300 ng/mL

TSAT (トランスフェリン飽和度): 循環している鉄の過不足の指標。

目標 TSAT \geq 20 %

血清フェリチン < 100ng/mL かつ TSAT < 20% \Rightarrow 鉄欠乏と判断。

$$\text{TSAT} = \text{Fe} / \text{TIBC} = \text{Fe} / \text{Fe} + \text{UIBC}$$

(総鉄結合能)

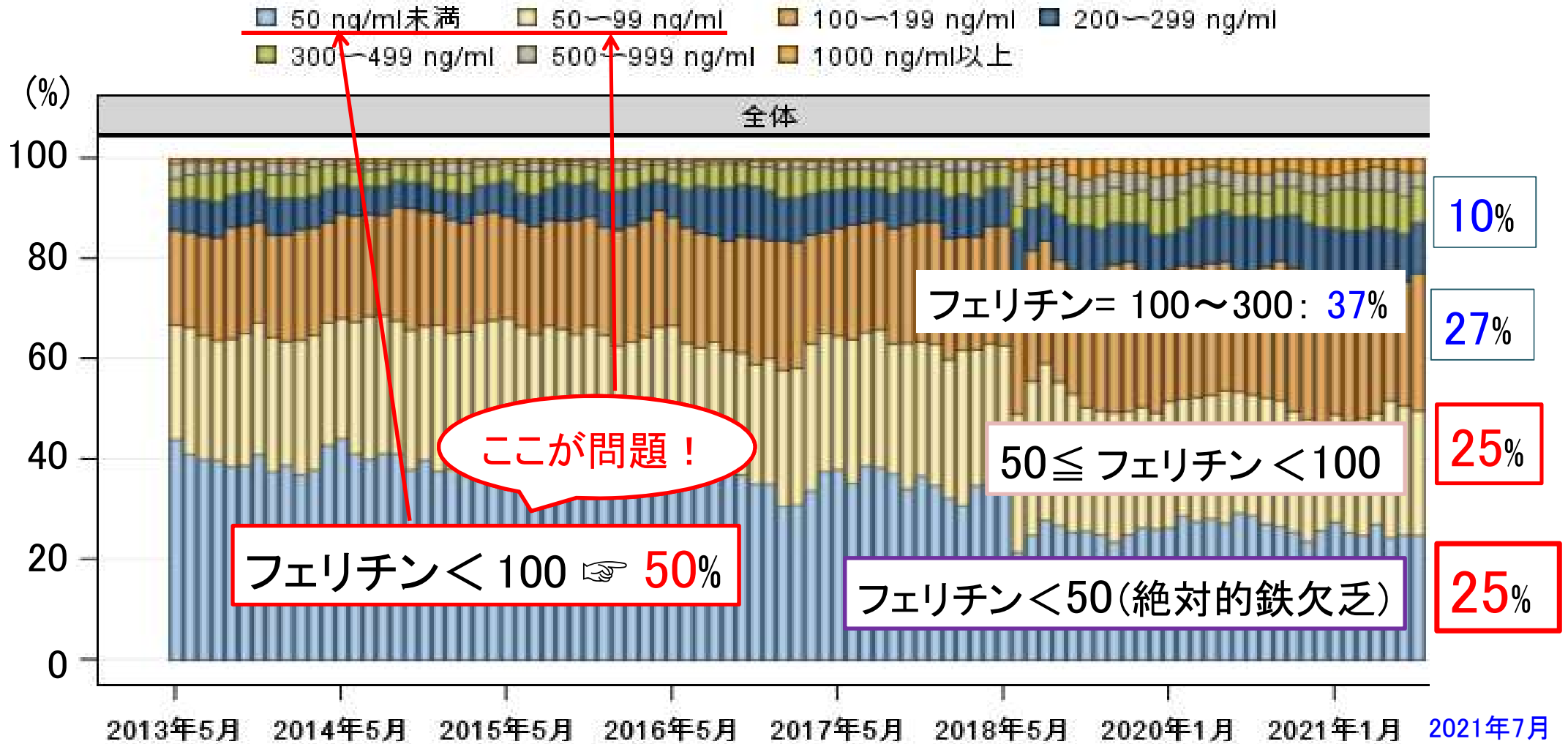
(不飽和鉄結合能)

total iron binding capacity

unsaturated iron binding capacity

J-DOPPS

血清フェリチン濃度：濃度別の推移



鉄は重要！

(A) 絶対的な不足

(B) 相対的な不足

(1) 相対的鉄欠乏（隠れ貧血：フェリチン低値）

(2) 機能的鉄欠乏（炎症 → フェリチン高値）

（鉄はあっても、十分に利用できていない）

鉄は重要

(2) 機能的鉄不足

(鉄はあっても十分に利用できていない)

フェリチン値 ↑

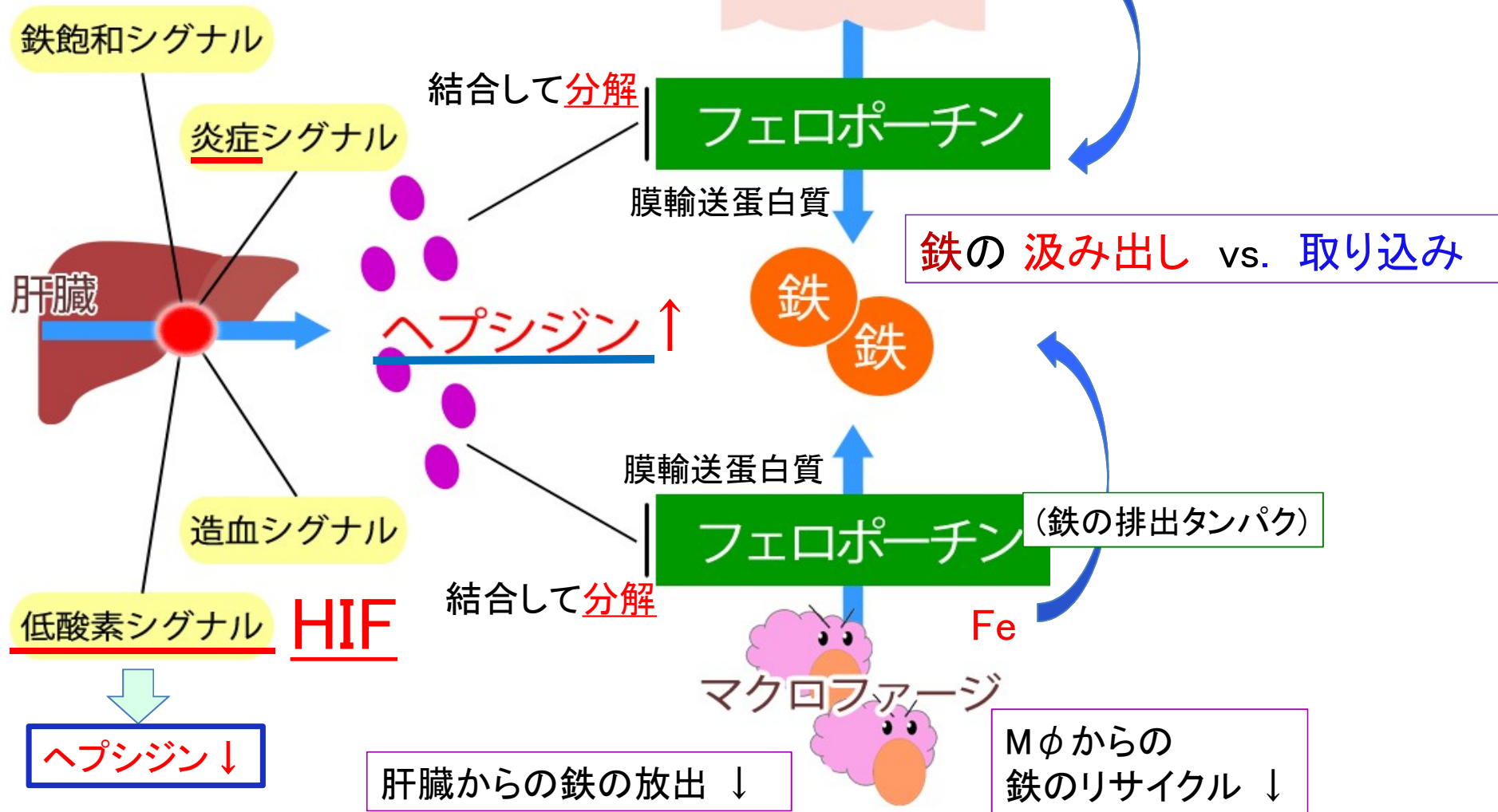


炎症があると鉄を巧く利用できない！

- ヘプシジン (鉄調節ホルモン)
- 鉄の囲い込み 現象

鉄調節ホルモン: **ヘプシジン**

(鉄利用を負の方向に制御するペプチドホルモン)



鉄の吸収を考える

食餌の85%
(非ヘム鉄)
= Fe^{3+}

腸管上皮細胞での鉄取り込み

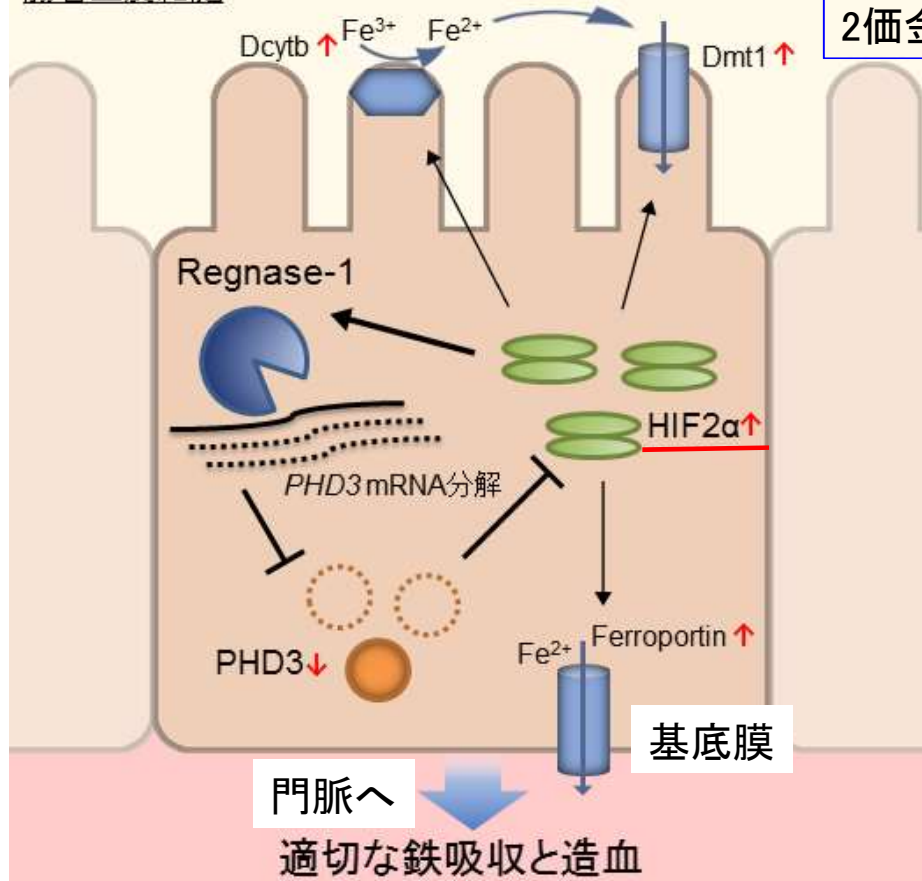
鉄還元酵素

Dcytb (十二指腸チトクローム b)

トランスポーター

DMT1 (divalent metal transporter 1)
2価金属輸送体

腸管上皮細胞



HIF 2 α ↑

Dcytb ↑ DMT1 ↑

腸管からの鉄吸収 ↑

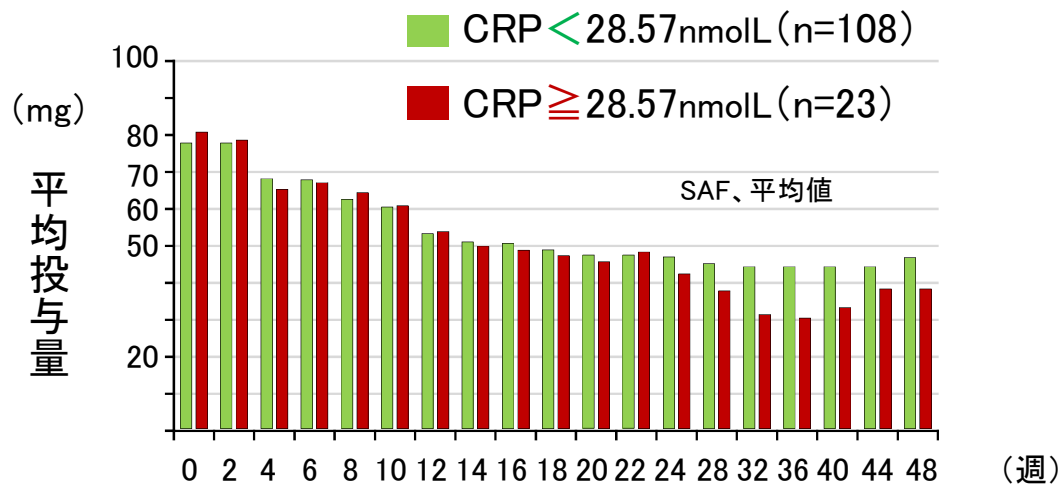
HIF (低酸素誘導因子) ⇒ ヘプシジン ↓ Dcytb ↑ DMT1 ↑ ⇒ 鉄利用 ↑

国内第Ⅲ相比較試験(保存期): CL-0310試験 ESA切り替え患者

ベースラインの hsCRP値 別の投与量の推移

< Roxadustat 群 >

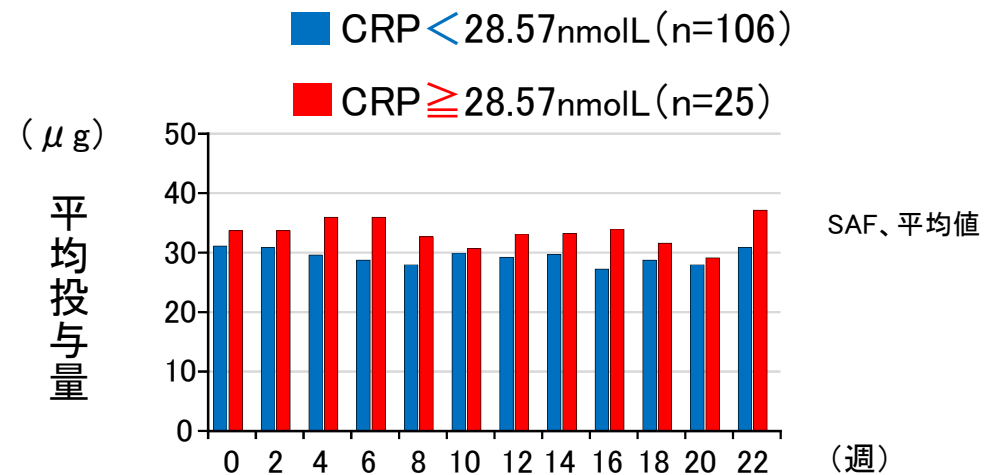
投与量 (mg)	CRP値	投与0週時	投与22週	投与48週
	28.57nmol/L未満		77.5	46.8
28.57nmol/L以上		80.4	47.7	37.7



CRPが高くてもRoxadustatの投与量は変わらない

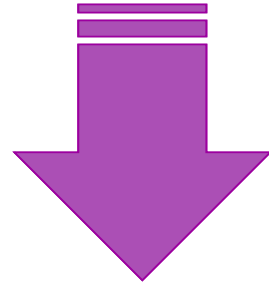
< ダルベポエチンα 群 >

投与量 (μg)	CRP値	投与0週時	投与22週
	28.57nmol/L未満		31.1
28.57nmol/L以上		33.6	37.1



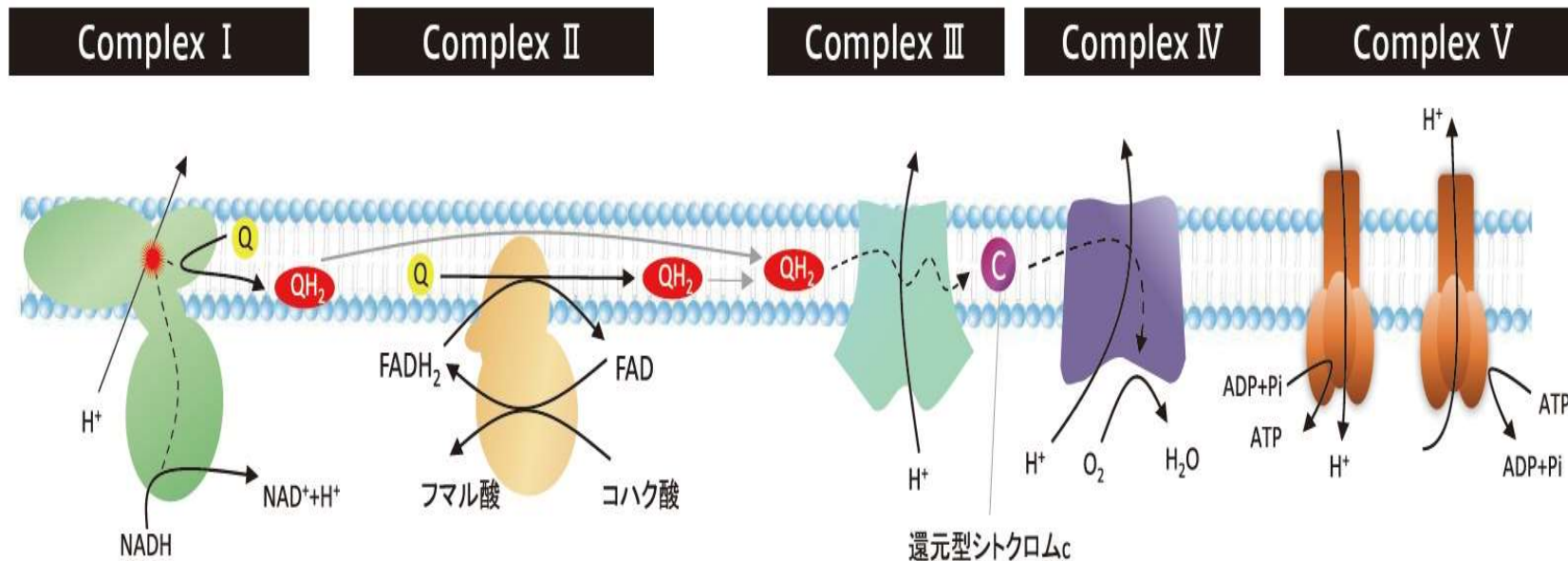
CRPが高いとESAの投与量は多くなる

鉄欠乏・鉄利用能低下



貧血・心不全・血栓・心筋梗塞・脑梗塞

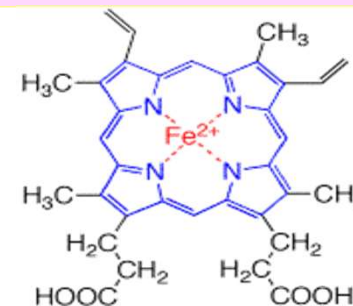
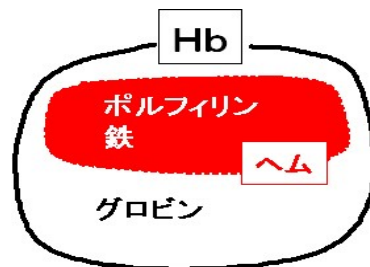
ミトコンドリア内膜に存在する電子伝達系複合体 I~IV



Complex I, II, IV およびシクロムCの活性発現には補欠分子として**へム**が必要！

ミトコンドリアの**エネルギー** (ATP) 産生には**ALA (へム)**が必要

ATP産生 (エネルギー)
には鉄が必要



鉄欠乏 ⇒ 心筋細胞内の鉄 ↓ ⇒ ミトコンドリア障害



クエン酸回路 ↓



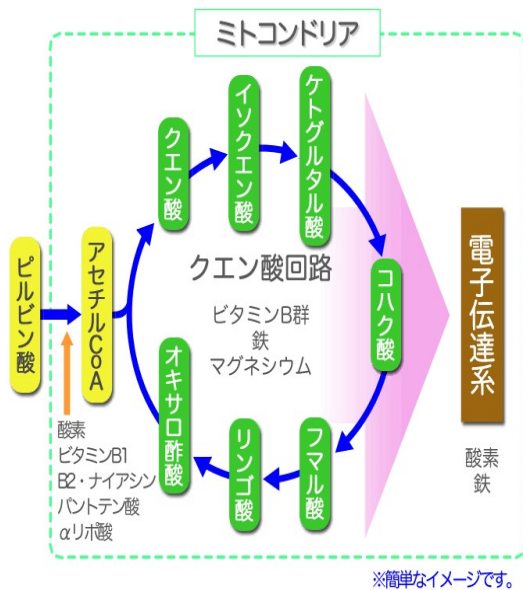
心筋のATP産生 ↓



心筋肥大、EF低下



心不全



鉄欠乏
↓
心不全

鉄欠乏 ⇨ オートファジー不全 ⇨ 異常ミトコンドリアの心筋内蓄積

Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 36 (11): 657-668, 2015

<CONFIRM-HF試験> 2015年

対象: 鉄欠乏を伴う心不全患者

試験デザイン: 鉄剤による介入試験

方法: 静注鉄 (カルボキシマルトース) 投与 vs プラセボ

結果: 6分間歩行距離・自覚症状 改善

心不全悪化による入院リスク 有意に減少 (p=0.009)

欧州心臓病学会 「急性及び慢性心不全の診断と治療ガイドライン 2016」

鉄欠乏:

フェリチン <100、または フェリチン=100~299 かつ TSAT<20%

心不全の症状・運動耐容能・QOL の改善目的

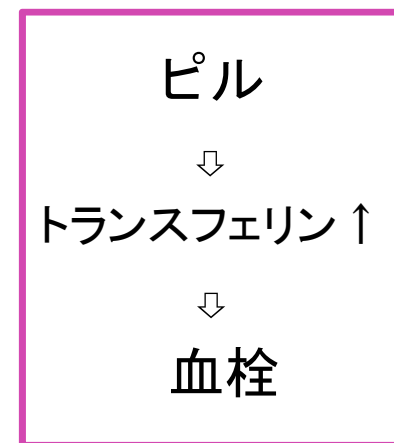
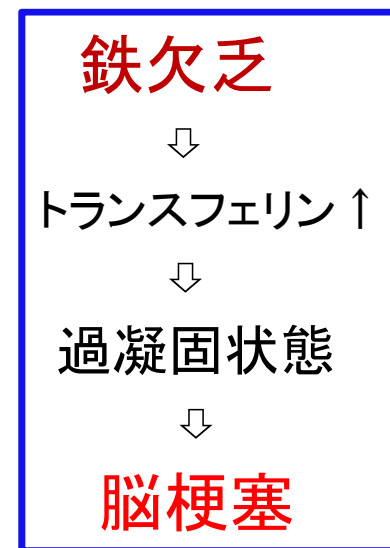
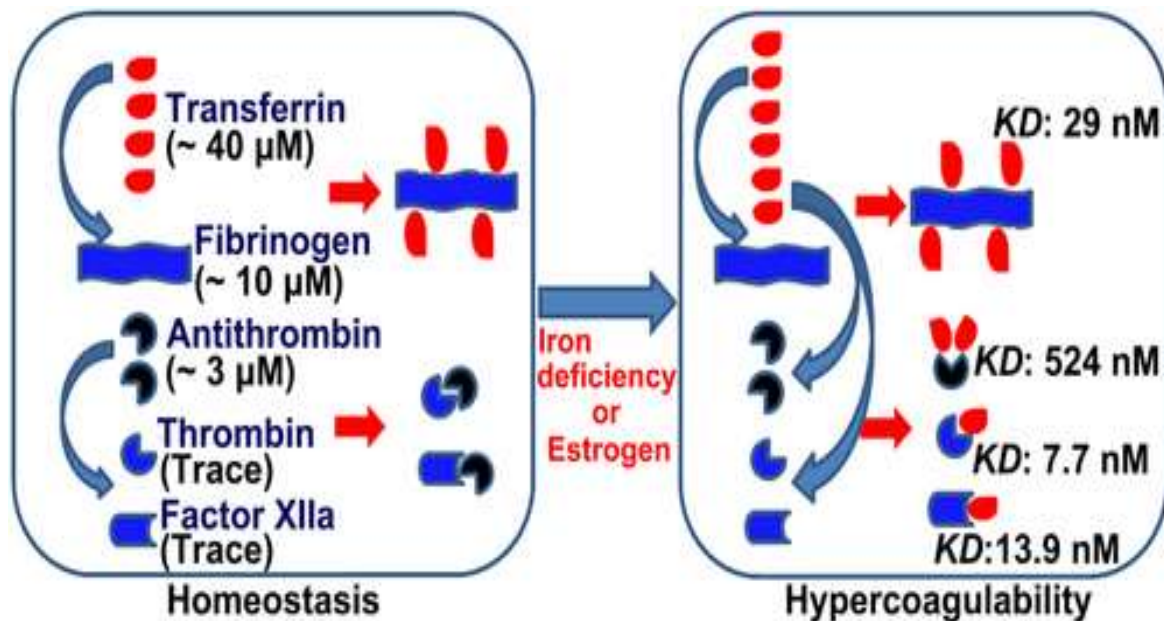
静注鉄 (カルボキシマルトース) 投与 検討を推奨 (Class IIa)

心不全 & 鉄欠乏  静注鉄

Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating **Transferrin** to **Induce Hypercoagulability**

Xiaopeng Tang , Mingqian Fang , Ruomei Cheng , Zhiye Zhang , Yuming Wang , Chuanbin Shen , Yajun Han , Qiumin Lu , Yingrong Du , Yingying Liu , Zhaohui Sun , Liping Zhu , James Mwangi , Min Xue , Chengbo Long , Ren La

Circulation Research. [2020](#); 127:651–663



Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Apr 7;16(4):522-531. Monique E Cho, et al.

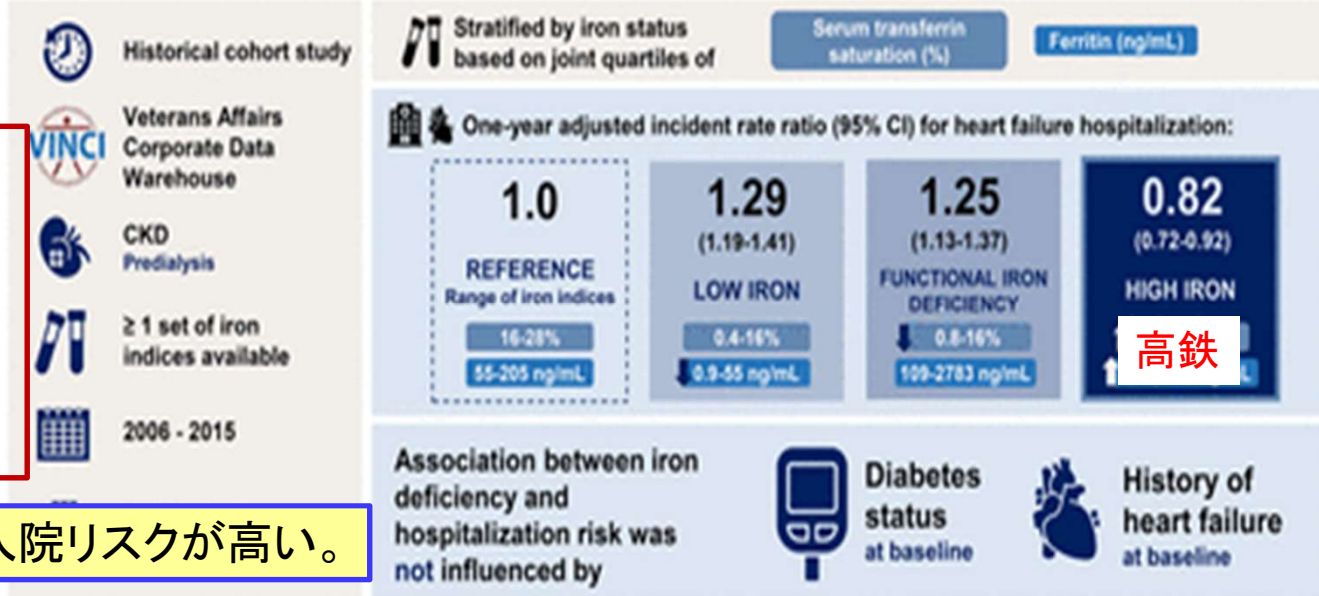
Heart Failure Hospitalization Risk associated with Iron Status in Veterans with CKD

CKD患者で鉄の状態と心不全による入院との関係は？

n=78551人 (退役軍人)
2006~2015年

Does iron status affect risk of hospitalization for heart failure in CKD?

CJASN
Clinical Journal of the American Society of Nephrology



	TSAT	フェリチン
参照	(16-28%)	(55-205 ng/ml)
低鉄	(0.4-16%)	(0.9-55 ng/ml)
高鉄	(28-99.5%)	(205-4941 ng/ml)
機能鉄欠乏症	(0.8-16%)	(109-2783 ng/ml)

低鉄/機能鉄欠乏症群 → 心不全による入院リスクが高い。

結論：鉄の状態が高いほど、CKDにおける心不全による入院のリスクが低下。

保存期CKD患者 → 鉄の状態を保て！

Monique E. Cho, Jared L. Hansen, Brian C. Sauer, et al. Heart Failure Hospitalization Risk Associated with Iron Status in Veterans with CKD. CJASN doi: 10.2215/CJN.15360920. Visual Abstract by MBChB, MRCP

鉄が十分に足りていないと

1. 効率よく赤血球が作られない。
2. ESA製剤が効かない。
3. 心不全・脳梗塞のリスク

Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia

JASN 2021 Aug;32(8):2020–2030

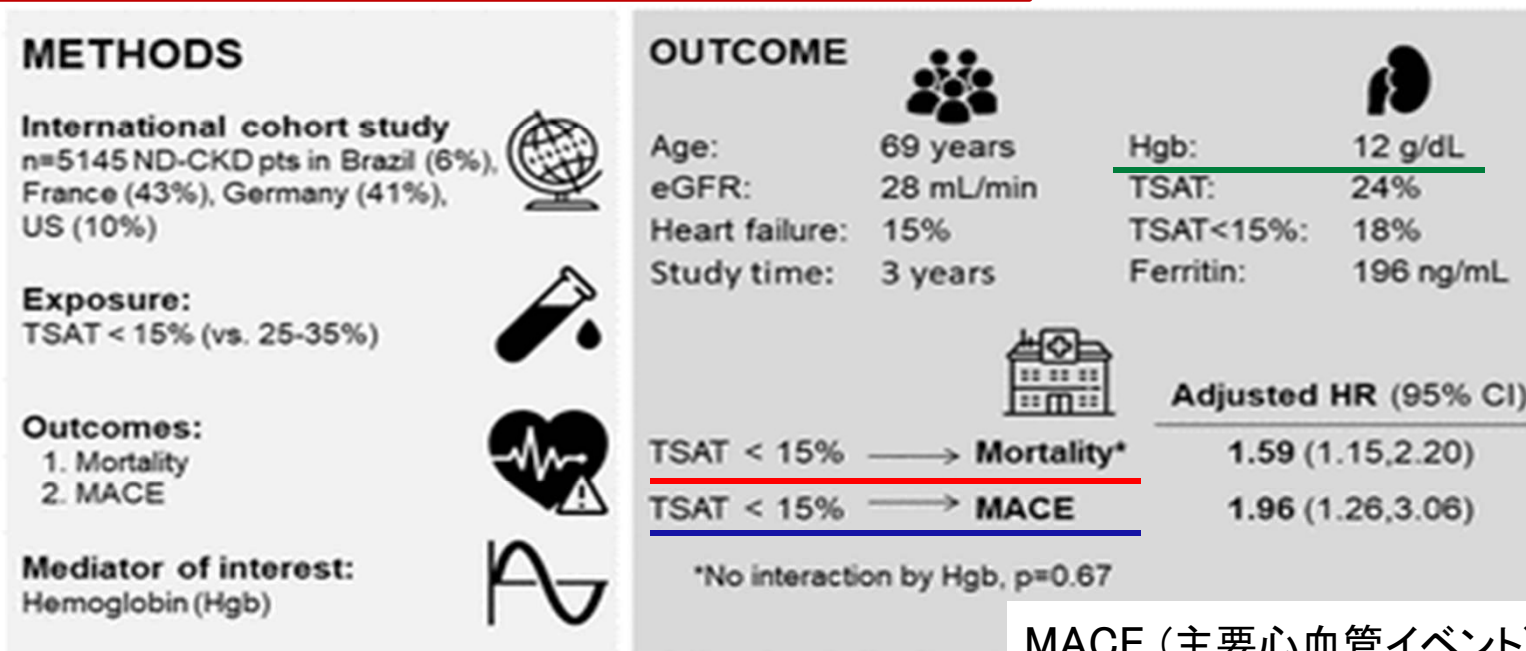
CKD患者の鉄欠乏、貧血なくとも死亡リスク上昇！

CKDopps 多国籍コホート研究

Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia

JASN August 2021, 32 (8) 2020–2030

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY



MACE (主要心血管イベント)

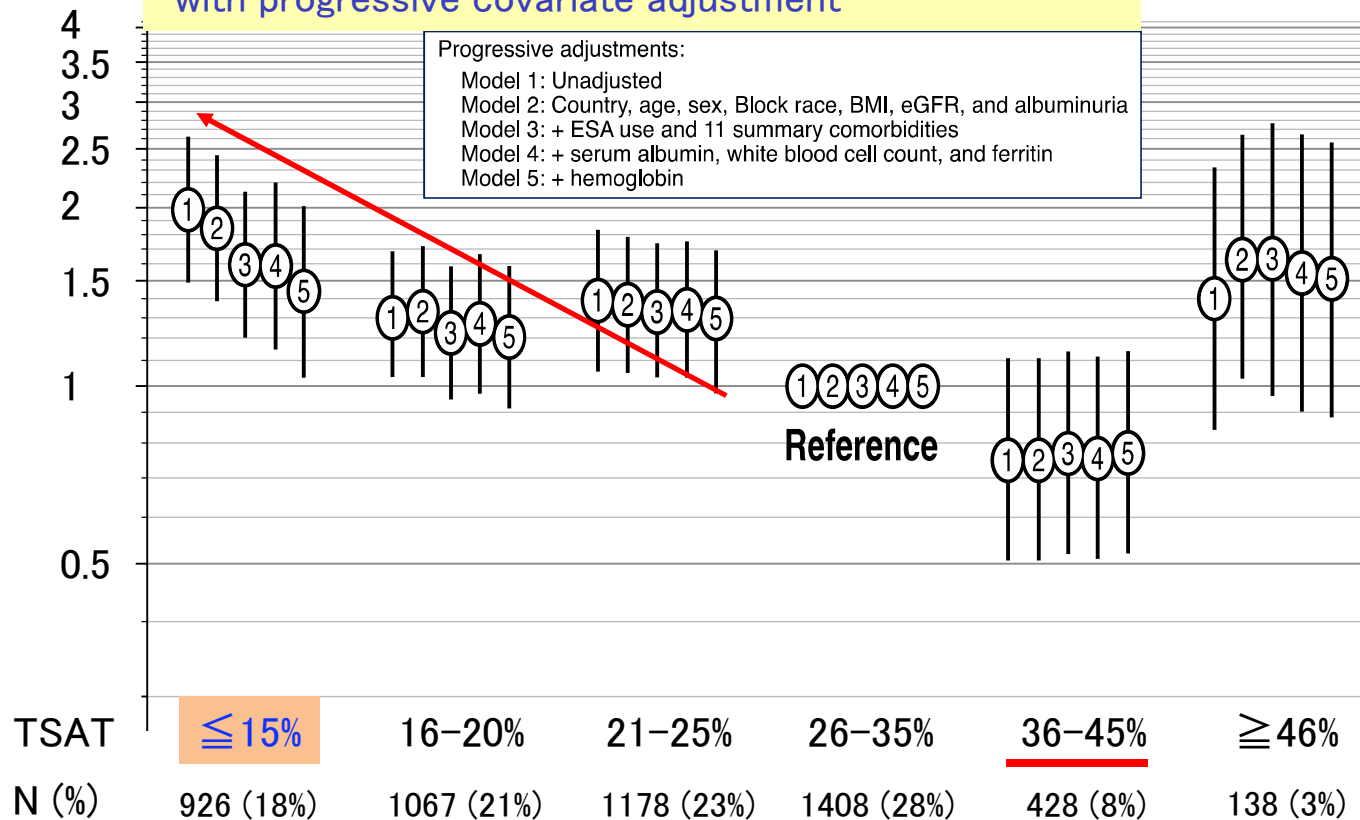
結論: CKD患者 (貧血があっても、なくても)

TSAT < 15% 死亡率 ↑ MACE ↑

doi: 10.1681/ASN.2020101531

HR for all cause mortality by TSAT categories with progressive covariate adjustment

HR for all cause mortality



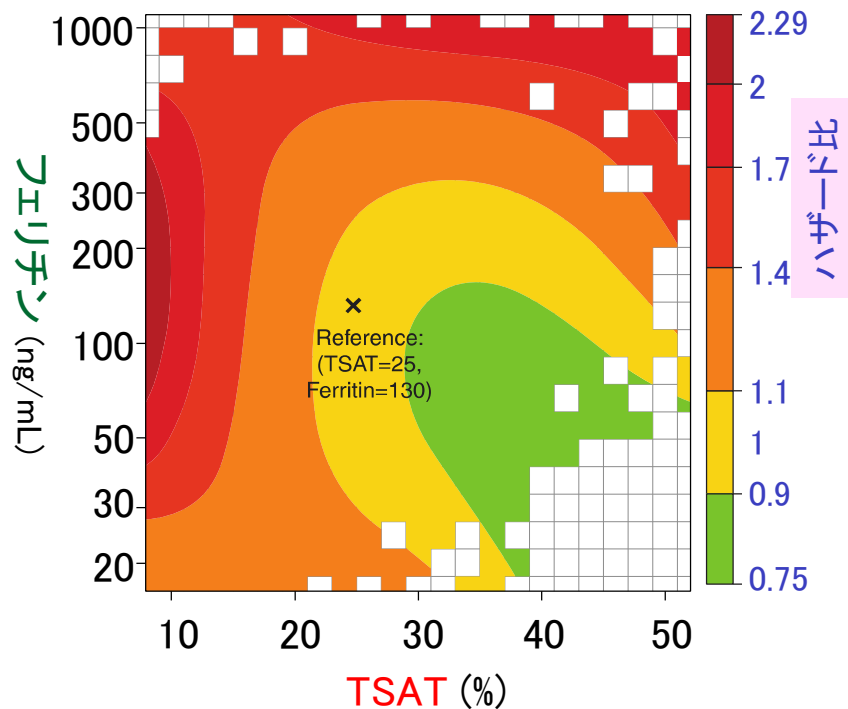
TSAT レベルが低いほど、死亡リスクが高い。

すべての原因による死亡率のリスクは、TSAT 40%で最も低い

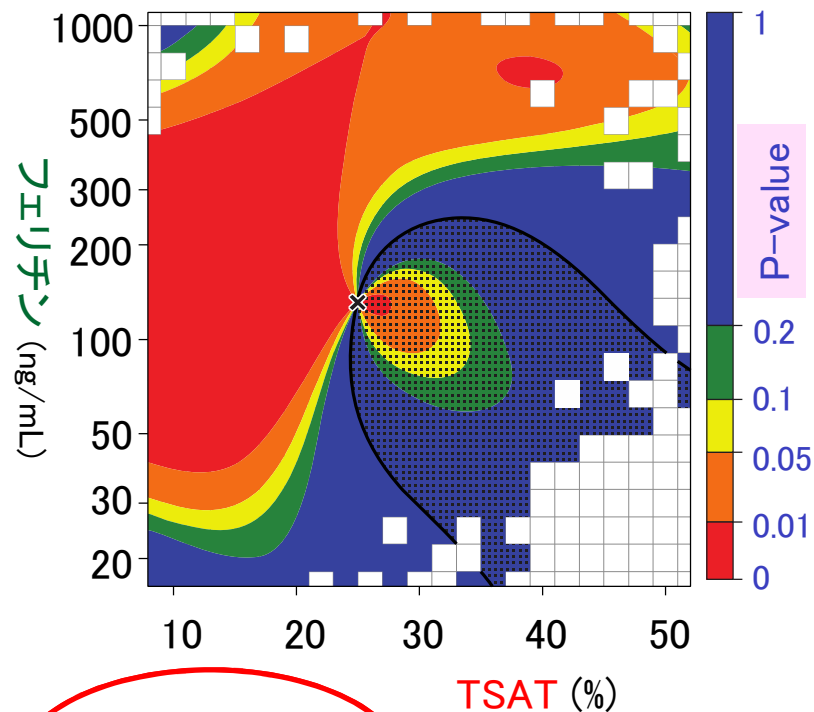
すべての原因による**死亡率**に対するTSATとフェリチンの組み合わせのHRの等高線

鉄は毒？ 鉄は悪？

TSATとフェリチン値による 全死亡のハザード比



P-values for the tests of HR = 1



TSATが低く、フェリチンが高い ⇒ 死亡リスク ↑

TSAT < 20% & フェリチン > 100 ⇒ 死亡リスク 高い

なるほど、
鉄は重要だ！

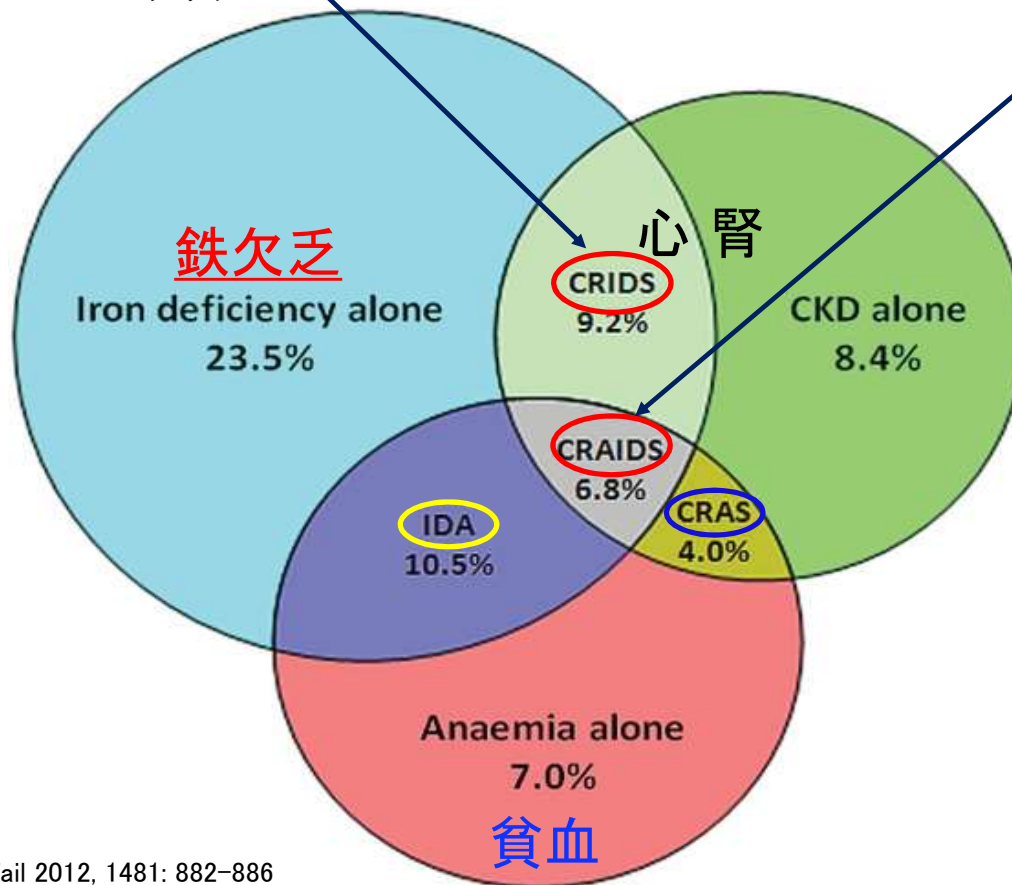
鉄に対する考え方
パラダイムシフト

心腎貧血症候群 (CRAS) クラス

心腎-鉄欠乏 症候群 (CRIDS) / 心腎-貧血-鉄欠乏 症候群 (CRAIDS)

クリッズ

クレイズ



Mavdougall IC et.al. Eur J Heart Fail 2012, 14(8): 882-886

The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences [European Journal of Heart Failure](#) 16, 655-662, 2014

ところで・・・

鉄欠乏で起こる症状・病態

MSD Manual, Evan M. Braunstein

- スプーンネイル (匙状爪)



DR P. MARAZZI/SCIENCE PHOTO LIBRARY



<赤色平滑舌>

- ・舌の表面が赤くなる
- ・舌がつるつるになる
- ・舌乳頭萎縮

- 赤色平滑舌

<Plummer Vinson症候群>

鉄欠乏性貧血, 舌炎, 嚥下困難 を3主徴とする疾患群

鉄分不足 ➡ 咽頭・食道粘膜萎縮、口内炎
⇒ 食べ物を飲み込みにくい状態

- 異食症

異食症 (pica)

Pica and iron deficiency. JAMA 1969; 207; 552-553.

<Pica> ラテン語、カササギ (鵲) を意味。

カササギは何でも口に入れることから名づけられた。



氷・土・紙・粘土・毛・木炭・チョーク



若い女性で、妊娠時に軽い病態が見られることがある。

鉄欠乏性貧血が強くなることが原因。

脳への酸素供給量の不足により、満腹中枢障害や体温調節障害のためと考えられている。

氷食症: 鉄欠乏性貧血または「貧血がない鉄欠乏症」(隠れ貧血) で起こる。

氷食症 (pagophagia)

鉄欠乏性貧血 または「貧血がない鉄欠乏症」で起こる。

「氷は好きですか？」



Rector WG Jr: Pica: its frequency and significance in patients with iron-deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. J Gen Intern Med, 4:512-513, 1989

鉄欠乏性貧血患者の16%に異食症が認められた。

高度の鉄欠乏状態が長く続いている患者に多く見られる。

内田立身, 河内康憲: 鉄欠乏性貧血における氷食症. 臨血, 5:436-439, 2014.

では、動物では・・・？

ラットが貧血になると、どうなるか？

ラットを**脱血**して**貧血**にする。

氷か水の好きな方から水分を摂取できるようにラットを教育。

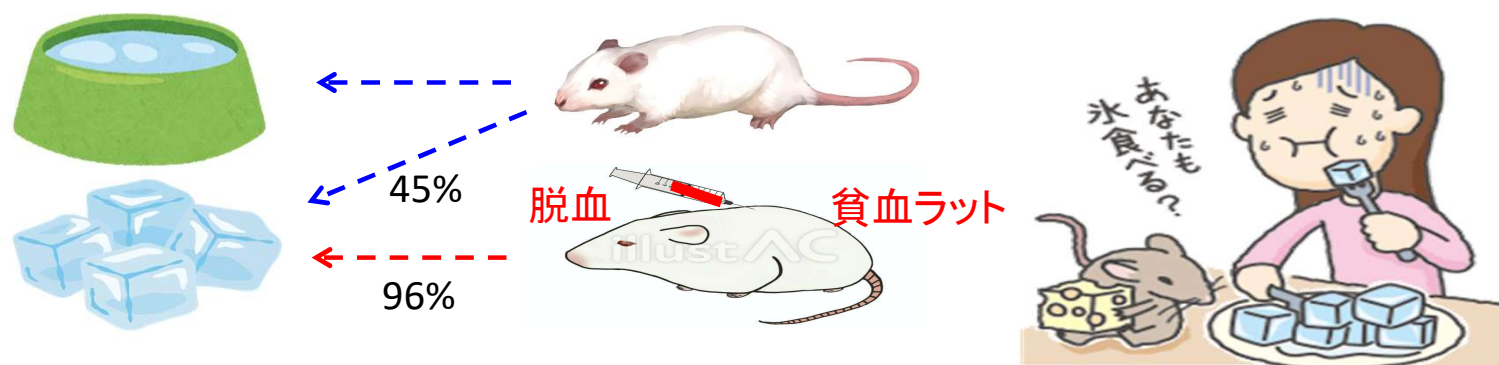
正常ラット：**45%**の水分を氷から摂取。 **貧血ラット**：**96%**の水分を**氷**から摂取。

貧血ラット：氷をなめるよりも、**かじる**ことがよく見られた。

この傾向は**貧血が改善するにつれ消失**。

貧血改善ラットは氷には見向きもしなくなった。

Woods SC & Weisinger RS: Pagophagia in the albino rat. Science, 169:1334-1336, 1970



鹿は何故、線路で列車に轢かれるのか？

鉄パイプを舐めるシカ



＜鹿肉の鉄分＞豚肉の5倍
鶏肉の9倍

「シカの日」

毎月第4火曜日は、(4 [シ]+火 [カ])=シカ

人間以外も鉄は重要か？

鹿は鉄が好き



線路（レール）を舐めるシカ

ミツバチも鉄が好き



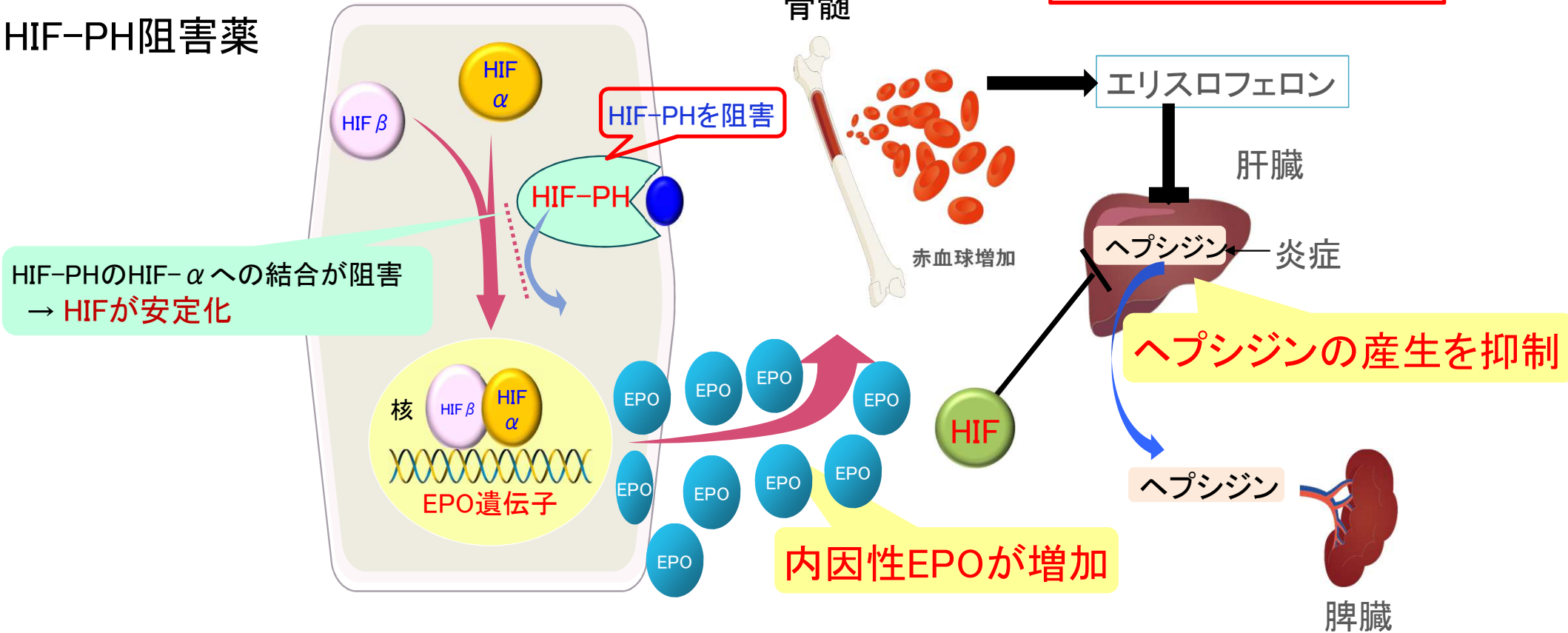
鉄分の多い温泉を摂取するミツバチ

HIF-PH 阻害薬 の作用機序

1. 内因性EPO ↑
2. 鉄利用能 ↑

● HIF-PH阻害薬

腎EPO産生細胞 (REP細胞)



血栓症

鉄欠乏 = 血栓塞栓症のリスク ⇒ 鉄欠乏にならないように管理。

HIF-1 ⇒ PAI (Plasminogen activator inhibitor) -1 ⇒ 血栓・塞栓

Hypoxia Enhances the Expression of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Lung Cancer Cells, EBC-1 Tohoku J Exp Med 2002 Apr;196(4):259-67

鉄欠乏は脳梗塞のリスク

Chang YL et. al: Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. Plos One 8: e82952. 2013

鉄欠乏 ⇒ 反応性血小板増多症 ⇒ 血栓

反応性血小板増多症 (Reactive thrombocytosis)

<原因> 鉄欠乏・炎症・悪性腫瘍・出血・溶血・脾臓摘出/脾機能低下症

- ・ 反応性血小板増多症 ⇒ TIA 心筋梗塞 Yonemoto S, Hamano, T EDTA 2020
- ・ TSAT < 20 ⇒ 心筋梗塞 ↗

1. 鉄欠乏 = 血栓塞栓症のリスク ⇒ とにかく、鉄欠乏にするな!
2. Hb値の上昇速度 > 0.5 g/dL/週 に注意。

医学書院「WEB内科塾」コラボクイズ 正解率:68%

38歳 女性。職場健診を毎年受けており、6年前からHb 9 g/dL程度、2年前からHb 7 g/dL程度の貧血を指摘されていたが、そのままにしていた。今回、友人の勧めがあり来院。

【現病歴】仕事は事務作業が中心で、職場へは電車通勤。多少のたるさや立ちくらみを経験する日が月に数日あるものの、通勤その他の日常生活に特に不自由は感じていない。

また、家庭の冷凍庫で作製した氷や、喫茶店のドリンクに入っている氷をよく食べる。

【既往歴】特記すべきことなし。【生活歴】機会飲酒。喫煙歴なし。【家族歴】特記すべきことなし。

【現 症】顔面はやや蒼白。眼瞼結膜は貧血様。舌に明らかな異常なし。II/VIの軽度の心収縮期駆出性雑音を聴取。呼吸音に異常なし。腹部に異常所見なし。両下肢に軽度の浮腫を認める。

【検査所見】便潜血 陰性。血液所見：赤血球321万/ μ L、Hb 6.5 g/dL、Ht 22%、白血球4,200/ μ L(白血球分画に異常はない)、血小板47万/ μ L。CRP感度未満。胸部X線写真に異常はない。

この患者への対応として適切なのはどれか。2つ選べ。

- a 赤血球輸血を行う。
- b 直ちに入院させる。
- c 婦人科受診を勧める。
- d 内服の鉄剤を処方する。
- e 点滴の鉄剤投与を開始する。

鉄欠乏 = 血栓塞栓症のリスク ⇒ 鉄欠乏にならないように管理。

鉄補充

HIF-PH 阻害薬投与中

フェリチン < 100 ng/mL または TSAT < 20% ⇒ 速やかな鉄補充を推奨。

静注鉄 (含糖酸化鉄 40mg 週1回 13週間) / 経口鉄 (クエン酸第一鉄 2T~4T 2x)

HIF-PH 阻害薬投与中

消化管からの鉄の吸収が改善 ⇒ 経口鉄の効果が従来よりも期待

静注鉄 を選択

Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor agonist use and Iron deficiency
Jameson R. Lam et.al Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):821-829

- ・ 経口鉄で吸収不良 (PPI 内服、重症心不全)
- ・ 経口鉄で副作用 (悪心・嘔吐)
- ・ アドヒアランス不良

- ・ クエン酸第一鉄 で副作用 ⇒ クエン酸第二鉄 2T (Fe 120mg) 1x 食直後

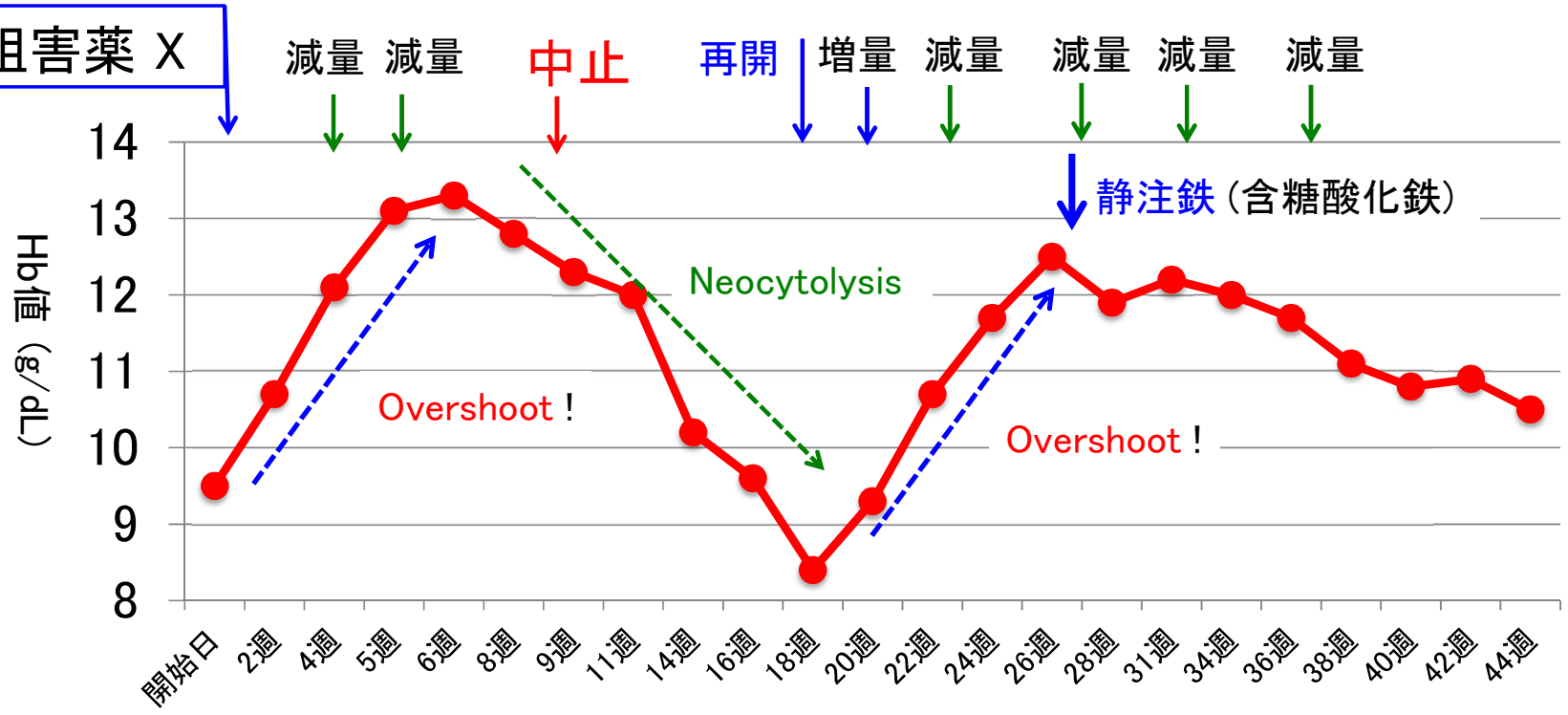
血栓症

Hemoglobin cycling に注意！

Hb値の上昇速度 > 0.5 g/dL/週 に注意。

Neocytolysis : 血中EPO濃度が急激に低下することで 骨髄から放出されてまもない若い赤血球のアポトーシスが誘発される現象。

HIF-PH阻害薬 X



HIF-PH阻害薬は、2つの課題を克服

1. ESA低反応性
2. 鉄の有効利用

HIF stabilizer を使用したい患者

- (1) 至適EPO濃度
- (2) 鉄の有効利用

- ESA高用量使用症例 → (1)

- ESA低反応性症例 → (2)

HD: Hb < 10 PD/保存期CKD: Hb < 11

- 慢性炎症を有する (高CRP/低Alb値) 症例 → (2)

各薬剤のインタビューフォーム
より引用作成

薬物代謝と相互作用

薬品のご使用にあたっては、
添付文書をご参照ください。

	半減期	代謝	基質	阻害作用	内服方法
Roxadustat エベレンゾ	12-15hr	CYP 2C8 グルクロン 酸抱合代謝	CYP2C8 UGT1A9 OAT1 OAT3	BCRP OATP1B1	週3回
Daprodustat ダーブロック	1-7hr	CYP 2C8 CYP2C9 CYP2B6	BCRP	OATP1B1 OATP1B3	1日1回
Vadadustat バフセオ	4-9hr	グルクロン 酸抱合代謝	BCRP OAT1 OAT3	BCRP OAT1 OAT3	1日1回
Enarodustat エナロイ	8-11hr	CYP 2C8 CYP 2C9 CYP 3A4	BCRP OAT1	BCRP OAT1 OATP1B1	1日1回 食前 就寝前
Molidustat マサーレッド	6-10hr	グルクロン 酸抱合代謝 UGT1A1	BCRP UGT1A1	BCRP OAT3	1日1回 食後

各薬剤のインタビューフォーム
より引用作成

併用注意薬

注意食品 ? : 牛乳、乳製品、バジル、海苔、ひじき

	リン結合性 ポリマー	多価陽イオン含有 薬 (鉄、Ca、Mg)	スタチン	その他	内服 方法
Roxadustat エベレンゾ	セベラマー ビキサロマー	クエン酸第二鉄・ スクロオキシ水酸化鉄・炭 酸Ca・クエン酸第一鉄・ 酸化Mg	シンバスタチン ロスバスタチン ビタバスタチン	プロベネシド	前後 1時間
Daproductat ダーブロック	—	—	—	クロピドグレル トリメプリル リファンピシン	—
Vadadustat バフセオ	—	炭酸Ca クエン酸第二鉄 スクロオキシ水酸化鉄 クエン酸第一鉄 酸化Mg	シンバスタチン ロスバスタチン ビタバスタチン	フロセミド プロベネシド メトレキサート サラゾピリン	前後 2時間
Enarodustat エナロイ	セベラマー ビキサロマー 炭酸ランタン	クエン酸第二鉄・スクロオ キシ水酸化鉄・炭酸Ca・ク エン酸第一鉄・酸化Mg	—	—	前1時間 後3時間 (食前、就寝前)
Molidustat マサーレッド	—	クエン酸第二鉄・スクロオ キシ水酸化鉄・炭酸Ca・ クエン酸第一鉄・酸化Mg	—	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	前後 1時間

HIF-PH阻害剤 使用のコツ

1. フェリチン / TSAT (トランスフェリン飽和度) の測定
2. まずは、鉄補充！
(クエン酸第一鉄 2T~4T 2x / クエン酸第二鉄 2T 1x)
3. 投与開始～8週 (～12週) 2週毎のHb値 チェック！

HIF-PH阻害薬使用時、何に注意？ 3つの注意

1. 鉄の動態に注意。(TSAT \geq 20 フェリチン=100~300)
2. Overshootに注意。(Hb上昇速度 $<$ 2.0g/dL /月)
3. 併用薬に注意。(リン吸着薬、炭酸Ca、経口鉄剤、酸化Mg)

内服時間を工夫。

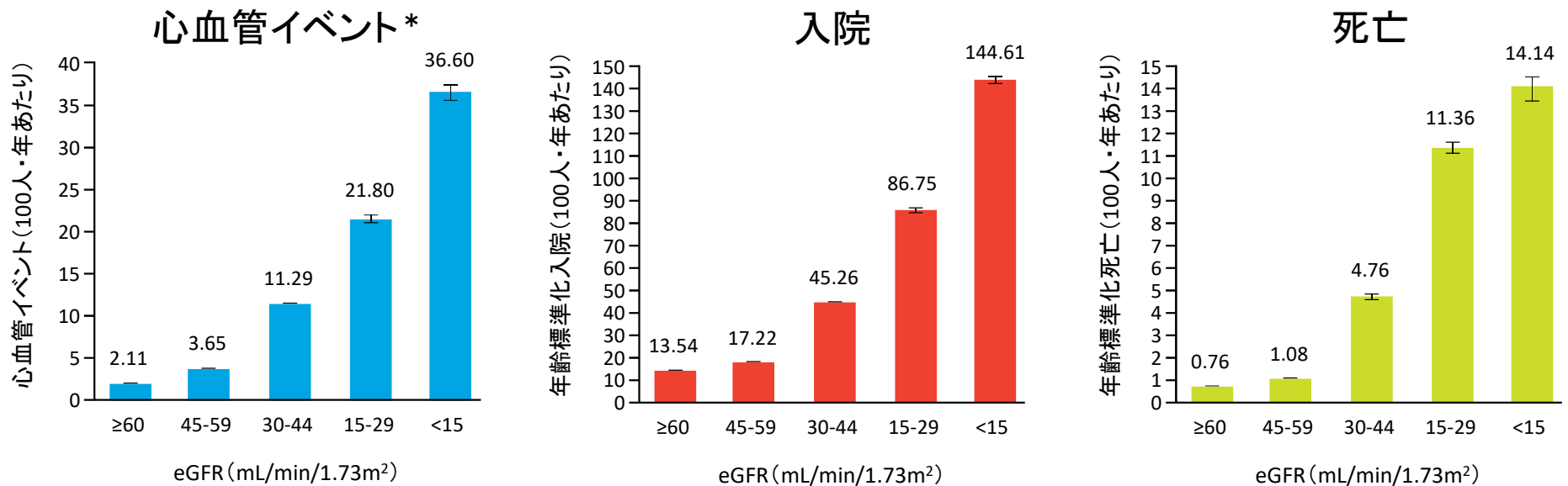
厚労省の『腎疾患対策検討会 報告書』

2008年 「今後の腎疾患対策のあり方について」

- (1) 腎機能異常の重症化を防止し、慢性腎不全による透析導入への進行を阻止。
- (2) CKDに伴う循環器疾患（脳血管疾患、心筋梗塞）の発症を抑制。

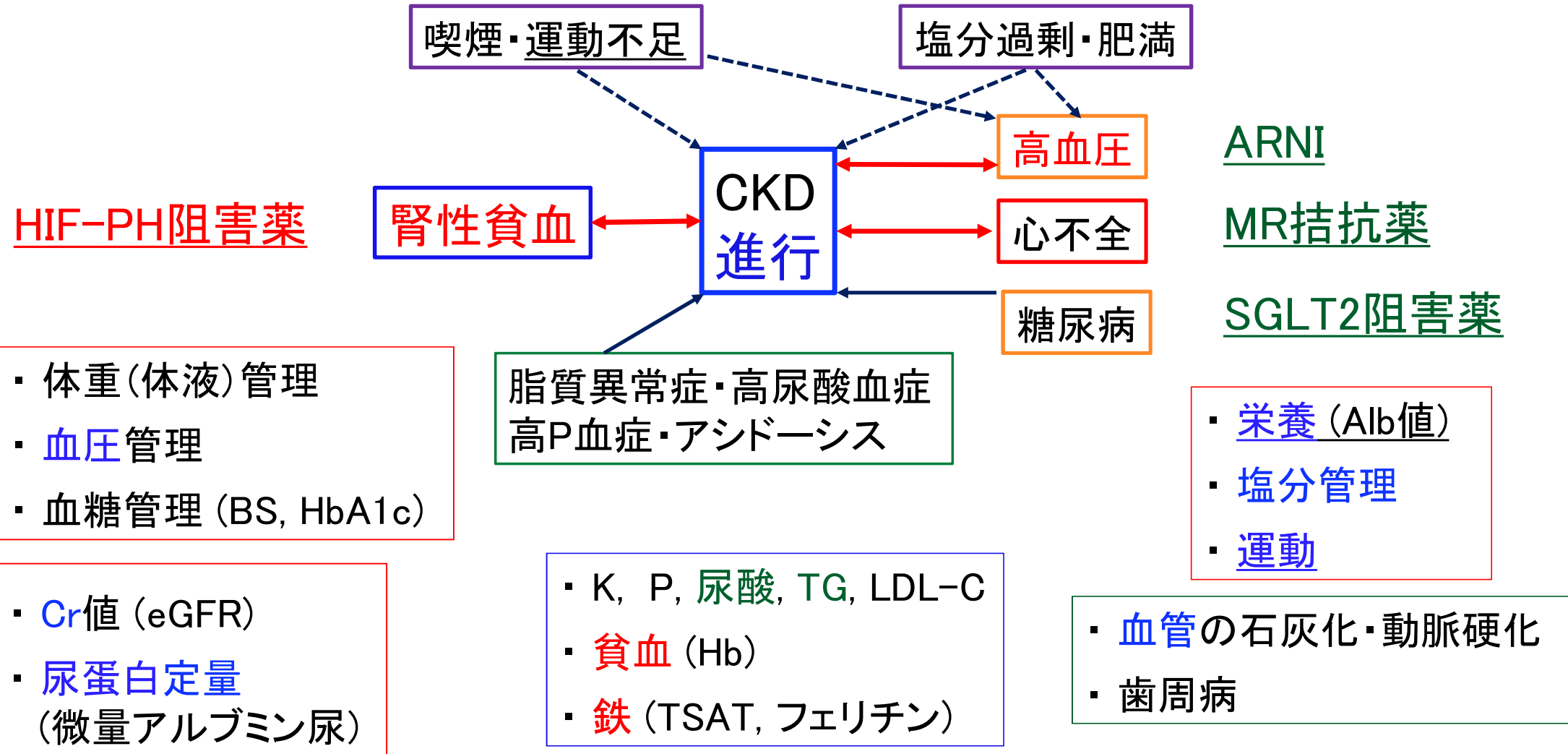
慢性腎臓病患者の予後

Go AS. et al.: N Engle J Med. 531(13): 1296-1305, 2004



対象: ヘルスケアシステム Kaiser Permanente of Northern California の利用者で、1996年1月1日から2000年12月31日の間に1回以上血清クレアチニンの測定を行った透析患者および腎移植患者を除く20歳以上の成人1,120,295例
方法: 対象を2.84年(中央値)追跡し、eGFR値ごとのイベント発症率を解析した。

腎不全合併症を防ぐ



Take Home Message

基本

- 使用前：まずは十分な鉄補充。(TSAT, フェリチンを指標)
- 使用后：TSAT <20 または フェリチン <100 ⇒ 鉄補充を

利点

- ESA抵抗性症例(CRPが高い場合)にも効果が期待できる。
- 内服薬であること。1日1回投与。

腎性貧血に対してHIF-PH阻害薬で効果的な治療を！