

3 両腎摘出後かつ肝硬変のある維持血液透析患者に対し、赤血球増殖刺激因子製剤を低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬に切り替え貧血の進行を認めた一例

長野市民病院腎臓内科¹⁾

山崎 大樹¹⁾、西川原 万友果¹⁾、掛川 哲司¹⁾

【背景】

2019年11月に低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (Hypoxia Inducible Factor - prolyl hydroxylase : HIF-PH) 阻害薬が発売され、以降臨床現場に普及してきている。HIF は人体の低酸素に対する防御機構を担う転写因子であり、酸素依存性に活性を持つ HIF-PH により分解され、その活性が調整されている。HIF-PH 阻害薬は、HIF-PH を阻害することで HIF を安定化させ、内因性の EPO 産生を促し、また鉄代謝を安定させることで貧血を改善する、新しい機序の腎性貧血治療薬である。

内因性の EPO 産生を促すことで貧血を改善させる本剤だが、腎臓摘出後の患者に使用した際にも血中 EPO 濃度を上昇させたと報告されている¹⁾。しかし、報告数は少なく実際の臨床でどの程度効果が期待できるかはわかっていない。今回、両側腎尿路全摘除術後の維持血液透析患者において、赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤を HIF-PH 阻害薬に切り替えた後、貧血が進行した症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：66歳、男性

主訴：なし。

既往歴：B型慢性肝炎(41歳)。膀胱癌に対して膀胱全摘除術(54歳)。右尿管再発に対して右腎尿管摘除術(56歳)。左尿管再発に対して左腎尿

管摘除術(59歳)。甲状腺機能低下症。

生活歴：喫煙：20本/日×9年間(29歳まで)。飲酒：なし。アレルギー：アルコール綿。鍼治療歴なし、入れ墨なし。

家族歴：特記事項なし。

常用薬：アムロジピン 10mg/日、ニフェジピン CR錠 80mg/日、オルメサルタン 40mg/日、ドキサゾニン 8mg/日、沈降炭酸カルシウム 1000mg/日、ボノプラザン 10mg/日、レボチロキシシン 75 μ g/日、ナルフラフィン 2.5 μ g/日、エンテカビル 0.5mg/週。ダルベポエチン 180 μ g/週、カルシトリオール 1 μ ×3回/週、含糖酸化鉄注射液 40mg×2回/週。

現病歴：25年前にB型肝炎を指摘され、以降定期的にフォローされていた。7年前に膀胱癌術後尿管再発に対して尿路全摘除術が施行され、維持血液透析導入となった。2年前の肝臓内科診にて肝線維化の進行が指摘され、エンテカビルの内服治療が開始となった。エンテカビル治療にてHBV-DNA 定量は陰性となり、以降継続されていた。汎血球減少を認めていたが、肝硬変による影響と考えられ、貧血に対してはESA製剤の増量で対応していた。3ヶ月前からダルベポエチン 180 μ g/週、含糖酸化鉄注射液 40mg/週を使用していたがWBC 2000/ μ l、Hb 9.0g/dl、Plt 5.0万/ μ l前後で推移し、貧血の改善に乏しかった。上下部消化管内視鏡検査で明らかな出血源を認めず、ESA 低反応性貧血としてダルベポエチン 180 μ g/週をダプロデュスタット 4mg/day に切り替えた。

問合せ先：〒381-8551

長野市大字富竹1333番地1 長野市民病院 (TEL 026-295-1199)

現症:身長165.5cm、基礎体重67.0kg。体温36.5℃、
 血圧161/70mmHg、脈60回/分、整。頭頸部:眼瞼
 結膜に軽度貧血を認めるが平時と著変なし、眼球
 結膜に黄染なし、表在リンパ節触知せず。胸部:
 正常肺胞呼吸音、心雑音なし。腹部:平坦、軟、
 圧痛なし、腸蠕動音亢進減弱なし。四肢:下腿浮
 腫なし、皮疹なし、手掌紅斑なし、くも状血管腫
 なし。

血液検査:血算は汎血球減少を認める。凝固検査
 でPTの異常は認めなかった。生化学では肝胆道系
 酵素は基準範囲内であった。腎機能や電解質は血
 液透析患者として矛盾しないものであった。感染
 症検査ではHBV-DNA定量は陰性で、HBVコア関連
 抗原も2.9LogU/mL以下を維持していた。内分泌検
 査はTSHが高値であったが、レボチロキシンの用
 量調整中で改善傾向であった。

心電図:正常洞調律、67bpm。胸部X線写真:心胸
 比53.5%、CP angle sharp、肺野に異常陰影なし。
 腹部単純CT:脾腫を認める、明らかな悪性所見は
 認めない。

【血算】		【生化学】		Ca	
WBC	2100 /μl	TP	6.5 g/dl	iP	9.4 mg/dl
Nut	64.7 %	Alb	3.9 g/dl	CRP	6.2 mg/dl
Mon	8.1 %	AST	8 IU/l	Fe	0.03 μg/dl
Lym	20.0 %	ALT	5 IU/l	TIBC	277 μg/dl
Eos	6.2 %	T-Bil	0.7 mg/dl	Ferritin	35.3 ng/ml
Bas	1.0 %	γ-GTP	15 IU/l	Glu	102 mg/dl
RBC	281 x10 ⁴ /μl	ALP	138 IU/l	【内分泌】	
Hb	9.7 g/dl	LDH	245 IU/l	BNP	272.6 pg/ml
Hct	28.7 %	CK	68 IU/l	FT-3	2.41 pg/ml
MCV	102.1 fl	TC	97 mg/dl	FT-4	0.82 ng/dl
MCH	34.5 pg	HDL-C	43 mg/dl	TSH	27.51 μIU/ml
MCHC	33.8 %	LDL-C	41 mg/dl	iPTH	58 pg/ml
PLT	5.8 x10 ⁴ /μl	【凝固】		【感染症】	
		PT%	104 %	UA	6.5 mg/dl
		PT-INR	0.98	UN	47 mg/dl
		APTT	26.3 sec	Cre	10.2 mg/dl
		D-Dimer	6.0 μg/ml	Na	135 mmol/l
		PIVKA-II	14 mAU/ml	K	5.6 mmol/l
				Cl	103 mmol/l
				【腫瘍マーカー】	
				AFP	4.8 ng/ml
				HBs抗原	1.57 IU/ml
				HBV-DNA定量	ミケンシユツ
				HBcrAg	2.9以下

表1:血液検査所見

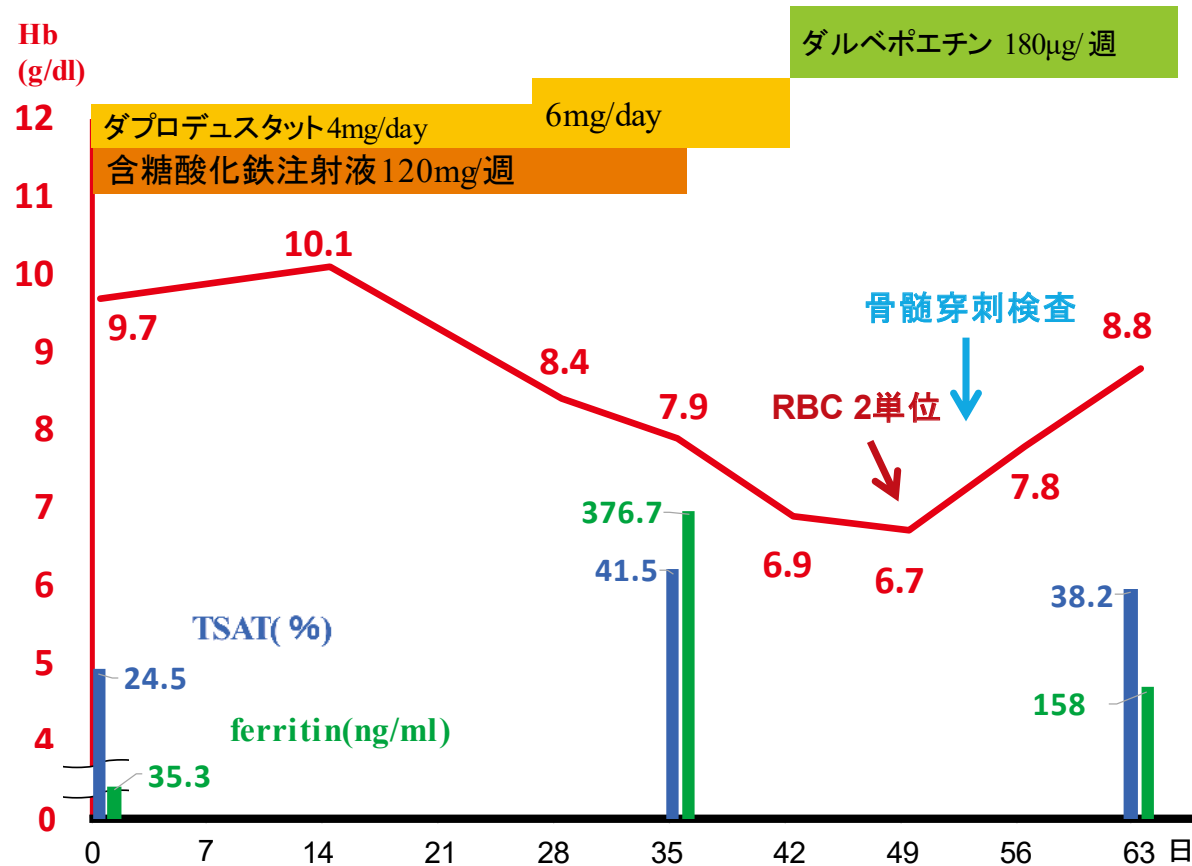


図1:臨床経過

臨床経過：ダルベポエチン 180 μg/週をダプロデュスタット 4mg/日に変更し、含糖酸化鉄注射液 40mg を 2 回/週から 3 回/週の投与に増量して経過をみた。2 週間後の採血で Hb10.1g/dl と上昇を認め、治療を継続した。しかし、さらに 2 週間後の採血では Hb8.4g/dl に低下した。ダプロデュスタットを 4mg/日から 6mg/日に増量したが、その 1 週間後の採血ではさらに Hb7.9g/dl まで低下した。その際の検査で TSAT は 41.5%、フェリチンは 376.7ng/ml まで上昇していたため、鉄は充足していると判断し、含糖酸化鉄注射液の投与は終了した。さらに 1 週間後の採血で Hb6.9g/dl まで低下したため、これ以上の HIF-PH 阻害薬継続は困難と考え、HIF-PH 阻害薬に切り替えてから 6 週間経過した時点でダプロデュスタットを中止しダルベポエチン 180 μg/週を再開した。変更し 1 週間後の採血で Hb6.7g/dl と改善に乏しかったため、照射赤血球液 2 単位を投与し、貧血の精査目的に骨髓穿刺を行った。

有核細胞数	8.5	x10 ⁴ /μl	単球	1.7%
巨核球数	43.8	/μl	マクロファージ	0.2%
E-series	44.3	%	リンパ球	11.8%
前赤芽球	0		形質細胞	1.1%
好塩基性赤芽球	0.4	%	肥満細胞	0.3%
多染性赤芽球	41.4	%		
正染性赤芽球	2.2	%		
赤芽球系分裂像	0.3	%		
M-series	40.6	%	M/E	0.9
芽球	0.4	%		
前骨髓球	2.9	%		
骨髓球	8.7	%	マルク成分:正形成の骨髓	
後骨髓球	6.9	%	【G-band】染色体異常なし	
桿状核球	6.2	%		
分葉核球	10.9	%		
好酸球	4.3	%		
好塩基球	0.3	%		
骨髓系分裂像	0	%		

表 2：骨髓穿刺検査所見

骨髓穿刺検査：赤芽球がやや過形成だが、異型性なく、巨核球も見られているので肝硬変、脾腫による消費亢進で説明可能。

その後、貧血は徐々に改善傾向となり、Hb が 7.8g/dl、8.8g/dl と上昇したため、ESA 製剤を継続した。

【考察】

以前より腎性貧血の治療に使用されている ESA 製剤は、天然の EPO と類似の構造をもつペプチド製剤であり、これを体内に直接投与することで貧血の改善を促す。一方、HIF-PH 阻害薬は HIF を活性化させることで内因性の EPO 産生を促す薬剤であり、ESA 製剤とは根本的に機序が異なる。HIF-PH 阻害薬は ESA 製剤には無い鉄代謝の改善効果を持つなど、新しい腎性貧血の治療薬として効果が期待されている。

腎臓からの EPO 産生を増加させる機序から、腎機能が低下している透析患者において十分な効果が得られない可能性が危惧されるが、透析患者でも低酸素環境下では血中 EPO 濃度が上昇するという報告²⁾や、腎障害により筋線維芽細胞に形質転換した EPO 産生細胞が HIF の活性化により EPO 産生能力を取り戻したという報告³⁾があり、透析患者においても HIF-PH 阻害薬を使用することで腎臓からの EPO 産生の増加が期待できると考えられている。また、本症例のように両腎摘出後の症例においても HIF-PH 阻害薬の使用で血中 EPO 濃度が上昇したと報告されており、これは肝臓からの EPO 産生増加によると考えられている¹⁾。

つまり、HIF-PH 阻害薬は、腎臓からの EPO 産生の増加、肝臓からの EPO 産生の増加、鉄代謝の改善など複数の要因により貧血を改善させるため、腎機能が低下、もしくは廃絶している患者においても効果が期待できると考えられている。ただし、両腎摘出患者と保存期腎不全患者で同等の効果が得られるかは定かではなく、同様に肝機能が低下している患者で効果が減弱するかどうかは分かっていない。

また、機序が異なるため ESA 製剤と HIF-PH 阻害薬を切り替える際に効果の過不足が生じる可能性があり、注意が必要とされている。例えば、本症例で用いたダプロデュスタットは、高用量 ESA

から切り替えた際に Hb が低下した例が報告されており⁴⁾、注意喚起されている。

本症例は、腎機能は廃絶しているものの、肝臓からの EPO 産生の増加や鉄代謝の改善による貧血の改善を期待して ESA 製剤を HIF-PH 阻害薬に切り替えたが、残念ながら貧血が進行してしまった。推測となってしまうが、B 型肝炎で肝線維化が進行しており、肝臓からの EPO 産生も制限されていた可能性があるかもしれない。また、ダルベポエチン 180 μ g/週と極量からの切り替えだったため、そもそも HIF-PH 阻害薬の絶対的な用量の不足があったと考えている。本患者に使用したダプロデュスタットは、使用中の ESA 製剤の用量に関わらず、ESA 製剤からの切り替え時には 4mg/日からの処方が必要であり、また、増量も 4 週間毎にしか行えないため、Hb の変化に合わせて用量を増量することができなかった。輸血を要するほどの貧血となったため ESA 製剤に再度変更したが、HIF-PH 阻害薬を増量すれば十分な効果が得られた可能性はある。

【結語】

B 型慢性肝炎で治療中、かつ両側腎尿管摘除術後で維持血液透析を行っている患者において、ESA 製剤を HIF-PH 阻害薬に切り替えた際に貧血が進行した症例を経験した。HIF-PH 阻害薬は腎性貧血の新しい治療薬として期待されているが、ESA からの切り替えで Hb が変動した例が報告されており、切り替えの適応の判断や、切り替え後の慎重な経過観察が必要と考える。今後症例が蓄積することで、より安全、かつ有効な腎性貧血の治療選択が可能となることを期待する。

【参考文献】

- 1) Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases

erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 21: 2151-2156, 2010

- 2) Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol.* 12: 157-168, 2016
- 3) Souma T, Nezu M, Nakano D et al. Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol.* 27: 428-438, 2016
- 4) ダーブロック錠®市販直後調査