

腎性貧血における抗 EPO 受容体抗体の臨床的意義

金沢大学大学院 腎臓・リウマチ膠原病内科学
大島 恵

1. 背景

本邦の慢性腎臓病（CKD：chronic kidney disease）患者は約 1300 万人と推計される。CKD は進行すると末期腎不全に至るのみならず，心血管イベント及び死亡の悪化にもつながるため，CKD の病態解明及び進行抑制が求められる。我々はこれまで CKD の代表疾患である糖尿病性腎症において貧血が CKD の進行に関与することを示した（Oshima, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020）。一方で従来 of 腎性貧血治療薬である赤血球造血刺激因子（ESA）製剤は腎及び心血管予後への効果は限られ，新規の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PH 阻害薬）の効果も明らかではない。

我々はこれまで血中抗 EPO 受容体抗体に着目し独自の測定系を樹立し，糖尿病性腎症患者での腎予後予測のマーカーとしての有用性を報告した（Oshima, et al. Kidney Int Rep 2021）。また血中抗 EPO 受容体抗体は末期腎不全患者において ESA 低反応性貧血と関連することを示した（Hara, et al. Clin Exp Nephrol 2020）。一方で保存期の糖尿病性腎症患者における血中抗 EPO 受容体抗体と貧血との関連は明らかではない。

以上より，本研究では **CKD 患者の貧血における抗 EPO 受容体抗体の臨床的意義を確立すること**を目的として，次の課題に取り組む。

1) 腎性貧血治療薬 HIF-PH 阻害薬の有効性の検証

2) CKD 患者の前向きコホート研究立ち上げ

3) 血中抗 EPO 受容体抗体の腎性貧血における臨床的意義の検討

将来的に血中抗 EPO 受容体抗体を用いた ESA 低反応性貧血の診断及び確立を目指す。これにより新規の CKD の治療標的を確立できれば，CKD の腎予後のみならず生命予後の改善に繋がることが期待される。

2. 研究方法

1) 腎性貧血治療薬 HIF-PH 阻害薬の有効性の検証

HIF-PH 阻害薬のランダム化比較試験（RCT）のシステマティックレビューにより，貧血合併の CKD 患者において，HIF-PH 阻害薬の心血管及び腎予後に対する有効性及び安全性について検証した。文献検索には MEDLINE, CENTRAL, 医学中央雑誌を用いて，HIF-PH 阻害薬を用いた 2015 年 1 月～2022 年 12 月の RCT を抽出した。ESA を対照として，主要心血管イベント，末期腎不全，心不全，死亡，高血圧，動静脈瘻血栓に対するリスク比（RR）を統合した。また透析患者と非透析患者でサブグループ解析を行った。

2) CKD 患者の前向きコホート研究立ち上げ

当院及び関連施設を含めた CKD 患者の前向きコホート研究立ち上げた（倫理審査 2022-320）。

3) 血中抗 EPO 受容体抗体の腎性貧血における臨床的意義の検討

当院にて 1989 年～2014 年に診断した糖尿病性腎症患者を組み入れた観察研究により，観察開始時の保存血清で抗 EPO 受容体抗体を ELISA 法で測定し，抗体の有無を評価した（Hara, et al. *Kidney Int Rep* 2018）。血中抗 EPO 受容体抗体の有無と観察開始時及び観察期間中の貧血指標との関連についてロジスティック回帰分析及びコックス回帰分析を用いて検討した。

2. 研究結果

1) 腎性貧血治療薬 HIF-PH 阻害薬の有効性の検証

30 件の RCT が採用された。HIF-PH 阻害薬は ESA と比較して，主要心血管イベント（RR 1.02；95%CI 0.91～1.15），末期腎不全（0.98；0.90～1.07），心不全（1.07；0.93～1.25），死亡（1.04；0.98～1.11）のリスクに差を認めなかった（表 1）。HIF-PH 阻害薬は ESA より高血圧のリスクが低値であった（0.92；0.87～0.99）。サブグループにおいても結果は同様であり群間差は認めなかった（群間 $p > 0.16$ ）。

以上より，HIF-PH 阻害薬は ESA と比較して，CKD 患者の心血管及び腎への有効性及び安全性に差を認めなかった。

表 1. 腎性貧血治療薬 HIF-PH 阻害薬の有効性の検証

	透析				非透析				群間p
	研究数	介入 HIF-PHI n/N	対照 ESA n/N	リスク比 (95% CI)	研究数	介入 HIF-PHI n/N	対照 ESA n/N	リスク比 (95% CI)	
心血管疾患	3	742/3596	786/3593	0.94 (0.86, 1.03)	6	812/4333	758/4404	1.10 (0.91, 1.33)	0.16
末期腎不全	-	-	-	-	9	707/4670	698/4474	0.98 (0.90, 1.07)	-
心不全	12	183/6112	169/5963	1.07 (0.87, 1.31)	7	166/4320	149/4193	0.99 (0.74, 1.34)	0.69
死亡	11	935/6430	868/6319	1.07 (0.99, 1.17)	10	611/4941	603/4744	1.00 (0.90, 1.11)	0.30
高血圧	14	838/6601	845/6198	0.95 (0.87, 1.04)	14	680/5033	735/4774	0.89 (0.81, 0.98)	0.36
動静脈瘻 血栓	10	492/6295	451/6102	1.13 (0.91, 1.41)	5	68/4203	58/4060	1.04 (0.61, 1.76)	0.77

3) 血中抗 EPO 受容体抗体の腎性貧血における臨床的意義の検討

糖尿病性腎症患者 110 例中 26 例（24%）に抗 EPO 受容体抗体陽性を認めた。

患者背景では，抗 EPO 受容体抗体陽性例では，高齢で，BMI 低値，eGFR 低値の傾向を認めた。背景の貧血指標に関しては，抗体陽性例では，RBC 低

値，Hb 低値で，24 例（92%）に貧血を合併し，16 例（62%）に Hb 10g/dL 未満の高度貧血を合併し，16 例が ESA を使用していた。

観察開始時の高度貧血に関連する因子について，単変量解析では抗 EPO 受容体抗体陽性（オッズ比 7.36；2.80~19.37， $p < 0.001$ ）のほか，女性，HbA1c 低値，eGFR 低値，CRP 高値，鉄低値が関連した。これらの因子で調整した多変量解析においても抗 EPO 受容体抗体は独立して関連を認めた（9.2；1.23~70.12， $p = 0.03$ ）（図 1）。

観察期間中のトランスフェリン飽和度（TSAT）20%未満の鉄欠乏発症のリスクについて検討した。抗 EPO 受容体抗体陽性群は 10 例中 6 例（60%），陰性群では 20 例中 3 例（15%）に鉄欠乏を認めた。抗 EPO 受容体抗体陽性は抗体陰性と比べて，鉄欠乏リスク増加と関連した（ハザード比 8.86；95%CI 1.74~45.10， $p = 0.009$ ）（図 1）。多変量解析においても抗 EPO 受容体抗体は独立したリスクであった（75.95；1.22~4721.66， $p = 0.04$ ）。

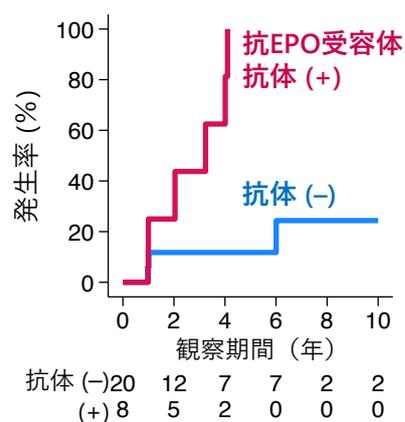
以上より，糖尿病性腎症において，抗 EPO 受容体抗体は腎機能と独立して高度貧血と関連し，鉄欠乏発症と関連した。

図 1. 血中抗 EPO 受容体抗体の腎性貧血における臨床的意義の検討

高度貧血との関連

	多変量 OR (95% CI)	p
抗EPO受容体抗体陽性 (vs 陰性)	9.27 (1.23-70.12)	0.03
年齢 (+1歳)	1.00 (0.92-1.09)	0.99
男性 (vs 女性)	0.12 (0.02-0.76)	0.03
糖尿病罹病期間 (+1年)	1.02 (0.94-1.11)	0.60
BMI (+1 kg/m ²)	1.15 (0.91-1.47)	0.25
HbA1c (+1%)	0.74 (0.36-1.53)	0.42
eGFR (+1 ml/min/1.73 m ²)	0.93 (0.87-0.99)	0.03
CRP (+log 1 mg/dL)	1.52 (0.87-2.66)	0.15
尿蛋白 (+log 1 g/gCr)	0.74 (0.42-1.28)	0.28
鉄 (+log 1 ug/dL)	0.48 (0.12-1.91)	0.30

鉄欠乏との関連



3. 結語

抗 EPO 受容体抗体は CKD 患者において貧血の重症化及び治療反応性の指標となる可能性が示された。

4. 成果

1) 総説

- 大島 恵：抗エリスロポエチン受容体抗体，臨床化学 51(2)，94-100，2022

2) 論文

- Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, Wada T. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. Nat Rev Nephrol 17(11):740-50, 2021

- Mochida Y, Hara A, Oka M, Maesato K, Ishioka K, Moriya H, Oshima M, Toyama T, Kitajima S, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Koshino Y, Ohtake T, Hidaka S, Kobayashi S, Wada T. Association between Anti-Erythropoietin Receptor Antibodies and Cardiac Function in Patients on Hemodialysis: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Biomedicines*. 10(9):2092, 2022.
- Yamanouchi M, Furuichi K, Shimizu M, Toyama T, Yamamura Y, Oshima M, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Oba Y, Matsuoka S, Ikuma D, Mizuno H, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Yuzawa Y, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Samejima K, Kohagura K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Ubara Y, Wada T. Serum hemoglobin concentration and risk of renal function decline in early stages of diabetic kidney disease: a nationwide, biopsy-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 37(3):489-497, 2022.

3) 学会発表

- 大島 恵 : 2型糖尿病の腎予後予測の血中バイオマーカーの国際的有用性の検討, 第119回日本内科学会講演会, 京都, 2022
- 大島 恵 : 慢性腎臓病における低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬の心血管および腎への安全性に関するメタ解析, 第66回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2022