

論文内容の要旨

*Effects of Daprodustat on Iron Metabolism in Peritoneal Dialysis
Patients: An Exploratory Study*

腹膜透析患者における鉄代謝に対するダプロデュスタットの効果：探索的研究

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野
研究生 楊朋洋

Blood Purification 掲載予定

Date accepted: 2025-09-18

DOI: 10.1159/000548832

【背景】

腎臓は通常、エリスロポエチンなどのホルモンを産生することで赤血球の産生を促すが、慢性腎臓病（CKD）患者ではエリスロポエチンが十分に産生されないため貧血がよく認められる。腎性貧血は CKD と心不全のどちらにも悪影響を及ぼすが、腎性貧血においてはしばしば鉄の利用障害を合併し、最近では貧血に加えて鉄欠乏状態も心機能を悪化させる事が明らかになってきている。低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（Hypoxia Inducible Factor - Prolyl Hydroxylase : HIF-PH）阻害薬は低酸素状態で生じる生理学的作用と同様に骨髄での赤血球産生を促すことで、腎性貧血に効果をもたらす全く新しい作用機序を有する腎性貧血治療薬である。従来の造血系に特異的に作用する注射薬である ESA(erythropoiesis stimulating agents)と異なり、経口薬で全身性の作用も伴う可能性があり、理論上は低酸素に対する防御機構を誘導することによる生体保護効果が期待できる。ダプロデュスタットは HIF-PH 阻害薬の一つで、2019 年 8 月に本邦で腎性貧血を適応症として承認されている。腹膜透析(PD)患者におけるダプロデュスタットの安全性および有効性を検証した先行研究は未だなく、本研究は PD 患者におけるダプロデュスタットの効果の予備的評価を目的とする。

【方法】

日本医科大学付属病院において、腎性貧血を合併し、ダルベポエチンアルファを使用している PD 患者を対象とした。スクリーニングは前観察期開始の 4 週(±1 週)前に行われ、ダルベポエチンアルファ投与中の前観察期間 4 週間が経過した後、1 週間以内にダプロデュスタットの投与を開始した。ダプロデュスタットの投与開始日を起算日として後観察期間を開始し、起算日から 20 週(±1 週)から 24 週(±1 週)を主要評価期間として血液学的パラメータ、鉄代謝マーカー、心機能、酸化ストレスマーカーをモニタリングした。後観察期間中は患者のヘモグロビン(Hb)値をモニタリングし、目標 Hb 値を 10-12 g/dL に維持するため、必要に応じてダプロデュスタットの用量を調整した。

【結果】

1)患者プロフィール

登録された患者は 11 名(男性 7 名、女性 4 名)で、平均年齢は 65.01 ± 11.45 歳、平均 PD 期間は 32.81 ± 21.83 ヶ月であった。

2)血液学的パラメータおよび鉄代謝

Hb 値およびヘマトクリット値は有意差を伴わない増加傾向を示した。網赤血球数($p = 0.0052$)および総鉄結合能(TIBC)($p = 0.0043$)は有意に増加したのに対し、血清鉄値は変化

しなかった。フェリチン値は研究期間中に有意に減少した($p = 0.0152$)が、トランスフェリン飽和度(TSAT)は変化しなかった。ヘプシジン-25 値は有意に減少した($p = 0.0004$)。

3)心機能

N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド、脳性ナトリウム利尿ペプチド、心胸比、収縮期血圧を含む心機能パラメーターに有意な変化は認められなかった。左室駆出率、E/A 比、三尖弁逆流圧勾配を含む心エコーのパラメーターにもベースラインから有意な変化は認められなかった。

4)酸化ストレスマーカー

酸化低密度リポタンパク質は有意に減少した($p = 0.0437$)。8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン、カルボキシメチルリジンは有意差を伴わない減少傾向を示した。

【考察】

ヘプシジン-25 値の減少、TIBC と網赤血球数の増加はダプロデュスタットによる HIF 経路の活性化が鉄代謝を促進する可能性を示唆している。一方で Hb 値には有意な改善が認められず、このことは血液学的パラメータの改善にはより長い治療期間が必要であること、あるいはこの患者集団において他の要因が反応を制限していることを示唆している可能性がある。心機能を表すパラメータは観察期間中に有意な変化を示さず、本研究では有害事象は認められなかったが、追跡期間が短くサンプルサイズが小さいため、心血管安全性の確定的な結論を導くには限界がある。酸化ストレスマーカーの一部は有意な減少を示したが、CKD 患者では酸化ストレスが普遍的に認められ、特に PD 患者では透析液に起因する酸化ストレスの増加が報告されている。HIF 経路の活性化は Nrf2 経路の活性化およびミトコンドリア機能の増強を通じて酸化ストレスを軽減することが知られており、本研究における酸化ストレスマーカーの減少はこれらのメカニズムの結果である可能性がある。

【結論】

本研究は PD 患者においてダプロデュスタットが鉄代謝を促進し、酸化ストレスを軽減し、心機能を維持する可能性を示唆している。しかし、Hb 値の有意な改善が認められなかったこと、サンプルサイズが小さいこと($n=11$)、対照群がないこと、追跡期間が 24 週と短いことが相まって、これらの結果の臨床的意義と一般化できる可能性は著しく制限される。PD 患者におけるダプロデュスタットの有効性と安全性を決定的に確立するには、より大規模な無作為化比較試験とより長い追跡期間が必要である。