

HIF-PH阻害薬の腎性貧血改善予測マーカーとして  
血清ヘプシジン測定は有用である

学位申請者

山口大学大学院 医学系研究科 保健学専攻

生体情報検査学分野

村田竜也

# 目次

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 第 1 章 緒論.....            | 5  |
| 1-1 本邦における慢性腎臓病.....     | 5  |
| 1-2 CKD による腎性貧血 .....    | 5  |
| 1-3 体内の鉄代謝.....          | 5  |
| 1-4 低酸素誘導因子と腎性貧血の治療..... | 6  |
| 1-5 ヘプシジンの測定.....        | 6  |
| 1-6 本研究の目的.....          | 7  |
| 第 2 章 本論.....            | 8  |
| 2-1 研究の背景および目的.....      | 8  |
| 2-2 対象と方法.....           | 8  |
| 2-3 結果.....              | 10 |
| 2-4 考察.....              | 19 |
| 第 3 章 結論.....            | 22 |
| 謝辞.....                  | 22 |
| 引用文献.....                | 23 |

## 要旨

### 【背景】

腎機能低下に伴って生じる腎性貧血は、エリスロポエチンの産生低下と慢性炎症に起因する機能的鉄欠乏により発症すると考えられている。2019 年以降、腎性貧血の新規治療薬として HIF-PH 阻害薬が上市され、内因性エリスロポエチン産生を促すとともに、鉄代謝の改善作用を示すことが報告されている。HIF-PH 阻害薬投与中の鉄代謝マーカーの変化は、これまでの多くの臨床試験で評価されているが、臨床現場で治療効果予測判定に有用なマーカーは報告されていない。本研究では、ヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの測定を行い、HIF-PH 阻害薬投与中の貧血改善予測因子の探索的解析を行った。

### 【方法】

2021 年 1 月から 11 月までに JA 広島総合病院を受診した保存期腎不全患者全 48 例において、HIF-PH 阻害薬（ロキサデュスタット）を投与した患者（HIF-PHi 群）19 例と遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤（エポエチンベータペゴル）を投与した患者（ESA 群）29 例の採血時に残余検体を用いて、血液学的検査と血清鉄・UIBC・血清フェリチン・ヘプシジンの測定を行った。本研究は JA 広島総合病院の倫理委員会にて承認を受けている（No. 21-19）。

### 【結果】

HIF-PHi 群と ESA 群のヘモグロ빈は 1 ヶ月、3 ヶ月、5 ヶ月の時点で、有意差を認めなかったが、HIF-PHi 群の網状赤血球数は、1 ヶ月、3 ヶ月、5 ヶ月の時点で ESA 群と比較して有意な上昇を示した。また、HIF-PHi 群において、1 ヶ月時点の Ret-He、血清鉄、フェリチン、トランスフェリン飽和度、ヘプシジン値は ESA 群と比較し、有意に低下していた。さらに、HIF-PHi 群において、3 ヶ月時点のヘモグロ빈値の上昇と、1 ヶ月時点に測定した鉄代謝マーカーの相関分析を行った結果、1 ヶ月時点のヘ

プシジン値の低下は、3 ヶ月時点のヘモグロビン値の上昇と有意に関連していた。

#### 【考察】

HIF-PHi 群において、治療後の血清ヘプシジン早期低下が貧血改善を予測する指標として有用であると  
考えられた。また、本研究で用いたヘプシジン測定試薬は、一般的な生化学自動分析装置に対応して  
おり、約10分で測定が完了する。その迅速性と汎用性から、一般病院における臨床検査への応用が十  
分に可能であると考えられた。

## 第1章 緒論

### 1-1 本邦における慢性腎臓病

日本人の慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease；CKD）患者数は約1480万人と推計され、成人の約7人に1人はCKDであると言われている<sup>1)</sup>。慢性透析患者数は徐々に増加し、2023年の日本透析医学会の調査では約34万人であった<sup>2)</sup>。

### 1-2 CKDによる腎性貧血

CKD患者では腎機能低下に伴って、赤血球合成を調節するエリスロポエチンの産生量が低下し、貧血となることが知られている。さらに、CKDでは多様な原因によって慢性炎症状態が持続している<sup>3)</sup>。炎症状態では、体内の鉄代謝を総括的に調節するヘプシジンが、不適切に発現亢進し、血液中への鉄移行が抑制されると言われている<sup>4)</sup>。

### 1-3 ヘプシジンによる鉄代謝調節

体内における鉄代謝は、食事に含まれる鉄が十二指腸から空腸上部の消化管上皮細胞に取り込まれ、そこから血液中に入ることによって吸収が成立している。この消化管上皮細胞から血管内への鉄の移送はフェロポーチン（ferroportin：Fpn）と呼ばれる分子が担っている。Fpnによって血液中に入った鉄は、すぐに血清中の糖蛋白であるトランスフェリン（transferrin：Tf）に結合した形となり、全身へ運搬されていく。全身を循環するTf結合鉄の大部分は、骨髓中の赤芽球に取り込まれてヘモグロビン合成に利用されている。鉄調節因子であるヘプシジンは体が鉄過剰の状態に傾くと、肝細胞で産生され、血流に乗って消化管上皮細胞の血管内腔側に発現するFpnに結合し、その分解を促進させる。Fpnが減少すると、腸管からの鉄吸収は抑制され、同時に網内系からの鉄の再利用も抑制されることにな

る。ヘプシジンの発現は、本来、体内の鉄の状態に呼応して調節されるべきものであるが、炎症によっても影響を受けてしまう。遷延する感染症、膠原病や悪性腫瘍などが存在すると、炎症性サイトカインであるインターロイキン(interleukin: IL)-6 や IL-1 $\beta$  が増加し、肝細胞に作用して、ヘプシジンの発現を体内の鉄の貯蔵状態に関係なく増加させてしまう。この動きは、血清鉄の濃度を低下させる方向に向かわせることになり、造血に利用可能な鉄の供給が途絶えてしまうため、貧血が生じる<sup>4-6)</sup>。

#### 1-4 低酸素誘導因子と腎性貧血の治療

低酸素誘導因子(hypoxia-inducible factor; HIF)は低酸素に対する防御機構を担う重要な転写因子である。通常状態では HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) により活性が調節され、赤血球の産生を抑えている。しかし、低酸素状態では HIF-PH の働きが抑えられ、HIF が活性化し、エリスロポエチンの産生促進や鉄の吸収促進・赤血球へのトランスフェリンの取り込み促進が行われ、赤血球の成熟や分化が促進される<sup>7)</sup>。

従来、腎性貧血の治療は、遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤を注射薬として投与することが一般的であった。しかし、2019 年に本邦では世界に先駆けて HIF-PH 阻害薬が上市された。HIF-PH 阻害薬は、低酸素応答機構を利用し、HIF を活性化することで赤血球産生を促すというこれまでの治療法とは全く異なる新しい機序の腎性貧血治療薬である。さらに、従来の ESA 注射薬とは異なり、HIF-PH 阻害薬は経口薬であるため患者への負担も軽減されている。

#### 1-5 ヘプシジンの測定

現在、ヘプシジン濃度の測定は主に液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法(LC-MS/MS)がゴールドスタンダードであるが、研究室レベルでの測定であり、測定に時間を要するため臨床へ反映れ

ていなかった。しかし、2021 年 2 月に富士フイルム和光純薬株式会社より生化学自動分析装置に搭載可能なラテックス比濁法 (latex immune assay; LIA) を用いたヘプシジン-25 試薬が上市された<sup>8)</sup>。病院に設置されている汎用の生化学自動分析装置に搭載し、約 10 分で測定可能である。現在、ヘプシジンは保険収載されていないが、ヘプシジン-25 試薬は認定検査試薬となっており、今後の保険収載が期待されている。

## 1-6 本研究の目的

HIF-PH 阻害薬が発売されてから現在に至るまで、従来の治療法であるエリスロポエチン製剤との鉄代謝マーカー変化を評価する多くの臨床試験が実施されてきた。しかし、臨床において治療効果を予測する有用なマーカーは報告されていない。本研究では、ヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの測定を行い、HIF-PH 阻害薬投与中の貧血改善予測因子の探索的解析を行った。

## 第2章 本論

### 2-1 研究の背景および目的

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease; CKD）に伴う腎性貧血は、エリスロポエチンの産生低下やエリスロポエチンに対する骨髄の反応性低下だけではなく、出血や食事からの鉄吸収低下による絶対的鉄欠乏および炎症に関連する機能的鉄欠乏により引き起こされると言われている<sup>9-12)</sup>。鉄代謝調節因子であるヘプシジンは鉄の蓄積や炎症などの刺激により肝臓で合成され、消化管での鉄吸収を阻害し、マクロファージからの鉄放出を抑制する<sup>13)</sup>。CKD 患者では、腎クリアランスの低下とペプチド産生の増加により、血中ヘプシジン濃度が高くなると言われている<sup>14)</sup>。2019年に上市された Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬は、組織から鉄を排出するトランスポーターであるフェロボルチンと鉄輸送蛋白であるトランスフェリンを直接誘導することで、鉄代謝を促進する。さらに、ヘプシジン産生を抑制することで肝臓内での鉄囲い込みを解消すると言われている。HIF-PH 阻害薬の投与中に鉄代謝マーカーの変化を評価する多くの臨床試験が実施されてきた<sup>15-17)</sup>。しかし、臨床において治療効果を予測する有用なマーカーは報告されていない。本研究では、ラテックス比濁法（latex immune assay; LIA）を用いたヘプシジン-25 試薬を用いて、ヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの測定を行い、HIF-PH 阻害薬投与中の貧血改善予測因子の探索的解析を行った。

### 2-2 対象と方法

#### 対象

2021年1月から11月までにJA広島総合病院を受診した保存期腎不全患者において、HIF-PH 阻害薬（ロキサデュスタット）を投与した患者（HIF-PHi 群）19例と遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン

製剤(エポエチンベータペゴル)を投与した患者 (ESA 群) 29 例を対象とした。HIF-PHi 群は 8 例が ESA 療法から移行し、11 例が新規に治療を開始した。(図 1)。なお、本研究は JA 広島総合病院の倫理委員会にて承認されている。(承認番号：21-19)

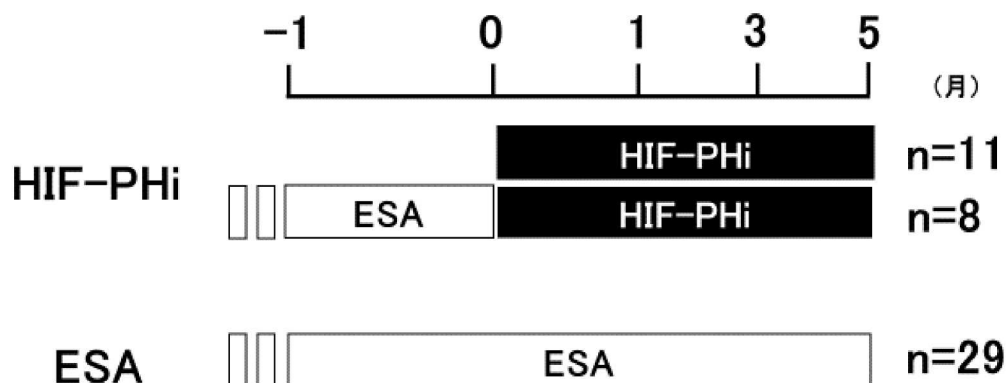


図 1. 研究デザイン (単施設後ろ向き観察コホート研究)

#### 方法

対象患者の採血残余検体を用いて、従来の鉄代謝マーカーである血清鉄 (Fe) ・ 不飽和鉄結合能 (UIBC) ・ 血清フェリチンに加えヘプシジンの測定および生化学検査・血液学的検査の測定を行った。Fe と UIBC と血清フェリチンの測定は自動生化学分析装置 JCA-BM6010 (日本電子株式会社) を用いた。ヘプシジン測定は自動生化学分析装置 JCA-BM6070 (日本電子株式会社) を用い、ヘプシジン 25 試薬を富士フイルム和光純薬株式会社より提供いただいた。血液学的検査は、XN-9100 (シスメックス株式会社) にて測定を行った。XN-9100 より求められる網状赤血球ヘモグロビン等量 (Ret-He) は、網状赤血球ヘモグロビン含有量に相当する値であり、機能性鉄欠乏貧血の判定に用いられている<sup>18)</sup>。

## 2-3 結果

### 治療開始時平均データ

対象患者における治療開始時の平均データを表 1 に示す。

表 1. 治療開始時の平均データ

|         | 平均値 (最小値 ~ 最大値)    |                   |       |
|---------|--------------------|-------------------|-------|
|         | HIF-PHi群 (N= 19)   | ESA群 (N= 29)      | p     |
| 年齢      | 71(35~89)          | 73(37~90)         | 0.42  |
| 性別      | 女性:男性=6:13         | 女性:男性=10:19       | 0.97  |
| 鉄剤使用の有無 | 有:無=4:15           | 有:無=25:4          | <0.01 |
| eGFR    | 19.2(5.0~53.0)     | 13.4(2.0~31.0)    | 0.10  |
| Hgb     | 9.5(7.9~10.7)      | 10.6(7.6~13.8)    | <0.01 |
| 網状赤血球数  | 40.3(23.4~56.3)    | 38.4(6.7~82.4)    | 0.71  |
| Ret-He  | 31.1(29.0~32.5)    | 33.4(24.6~37.8)   | <0.05 |
| 血清鉄     | 57.3(33.0~114.0)   | 85.3(16.0~143.0)  | <0.05 |
| UIBC    | 214.1(166.0~277.0) | 161.9(76.0~316.0) | <0.05 |
| TSAT    | 21.6(10.6~40.0)    | 35.7(8.0~61.1)    | <0.05 |
| 血清ヘプシジン |                    | 90.6(4.0~281.0)   |       |
| CRP     | 0.33(0.052~1.539)  | 0.61(0.012~5.675) | 0.26  |
| 血清フェリチン | 147.1(93.0~307.0)  | 179.7(27.0~696.0) | 0.96  |

## HIF-PHi 群における治療開始からのヘモグロビン推移

HIF-PHi 群において、治療開始前（0 ヶ月目）から 5 ヶ月目までのヘモグロビン推移を図 2 に示す。0 ヶ月目をコントロールとした Steel の多重比較検定（JMP Pro 16）を行った結果、1 ヶ月目・3 ヶ月目で有意なヘモグロビンの上昇を認めた。

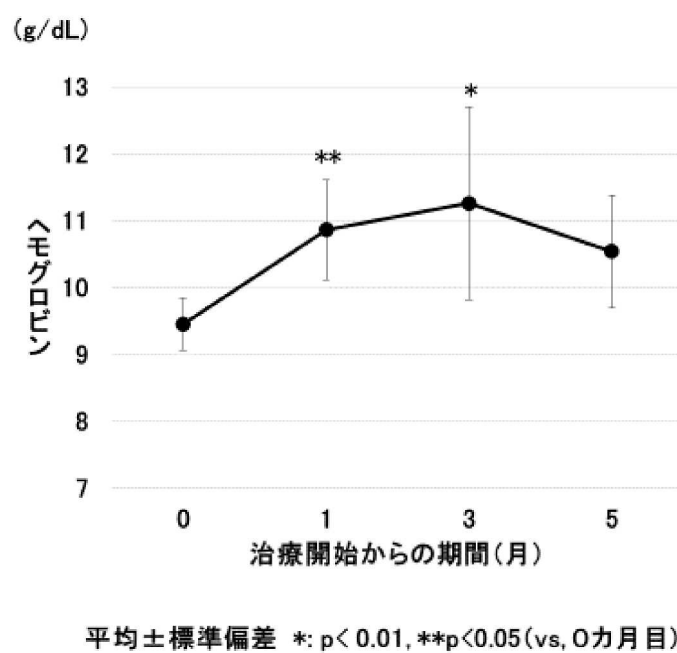


図 2. HIF-PHi 群における治療開始からのヘモグロビン推移

## 血液学的検査の変化

貧血の改善を評価するため、HIF-PHi 群と ESA 群のヘモグロビンを比較した結果、1・3・5 ヶ月いずれもヘモグロビンに有意差を認めなかった。赤血球産生能を評価するため、HIF-PHi 群と ESA 群の網状赤血球数を比較した結果、1・3・5 ヶ月いずれも HIF-PHi 群が ESA 群に比べて有意に高値であった（図 3）。

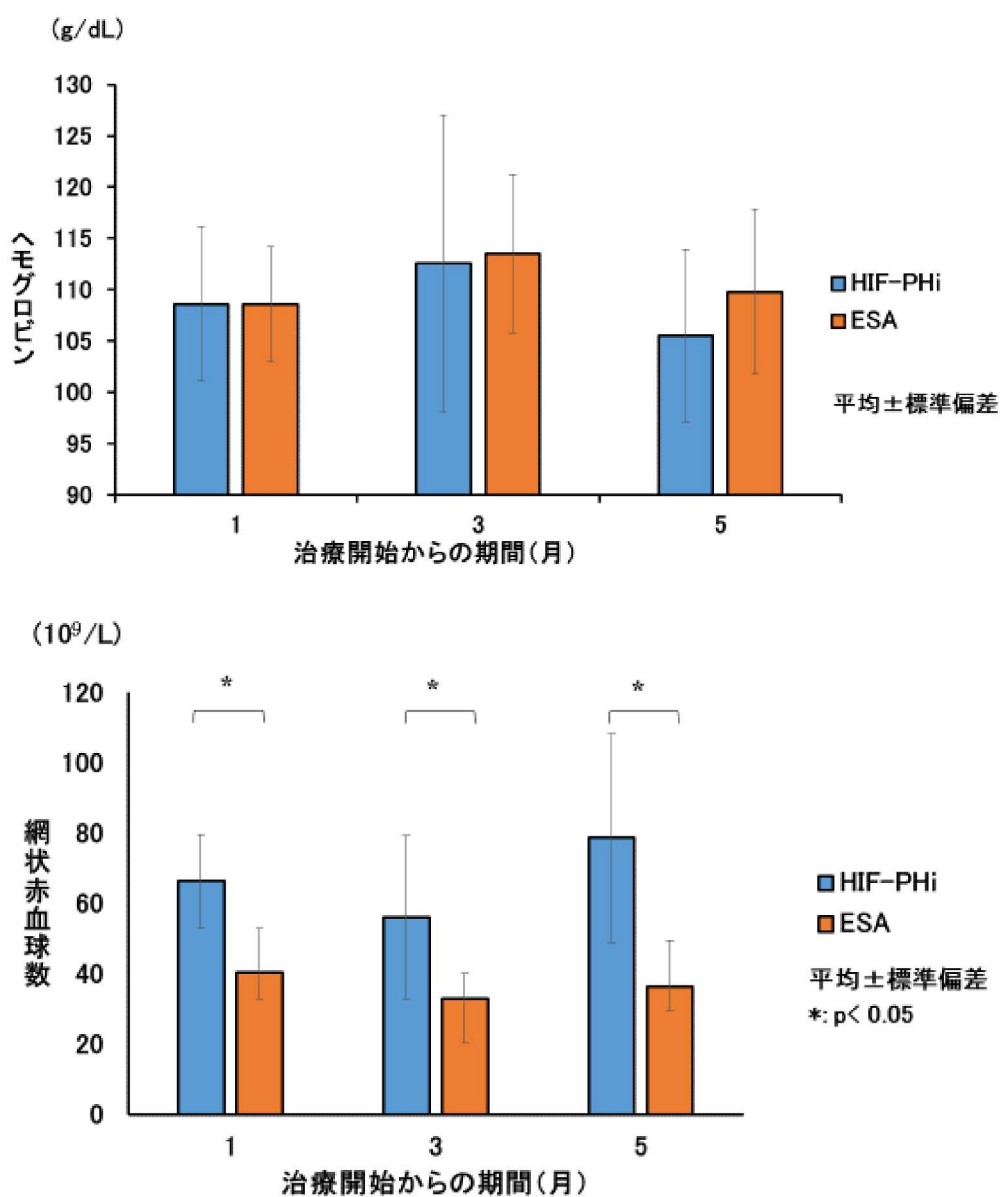


図 3. HIF-PHi 群と ESA 群のヘモグロビンと網状赤血球の比較

## 鉄代謝マーカーの変化

Ret-He は赤血球産生時の鉄充足情報を反映し、機能性鉄欠乏の指標として、鉄代謝障害の診断や鉄補充療法に対する反応評価にも用いられている<sup>19-21)</sup>。

Ret-He は、1 ヶ月時点で HIF-PHi 群が ESA 群よりも有意に低下していたが、3 ヶ月と 5 ヶ月時点では有意差を認めなかった (図 4)。HIF-PHi 群の網状赤血球数は ESA 群と比較して高値を示したが、1 ヶ月時点の Ret-He は低下していたことから、治療初期の鉄欠乏状態を反映していると考えられた。さらに、HIF-PHi 群は ESA 群と比較して、1 ヶ月後の Fe、血清フェリチン、TSAT のレベルが低く、UIBC が有意に高値を示した (図 5)。鉄代謝マーカーの結果から、HIF-PHi 群では治療後 1 ヶ月で鉄欠乏状態に陥りやすいことが推測された。そして、鉄調節因子であるヘプシジンは、HIF-PHi 群が ESA 群に比べて 1 ヶ月、3 ヶ月、5 ヶ月時点で有意に低値であった (図 6)。HIF-PHi 群の治療開始からの検査データ変動を表 2 にまとめる。

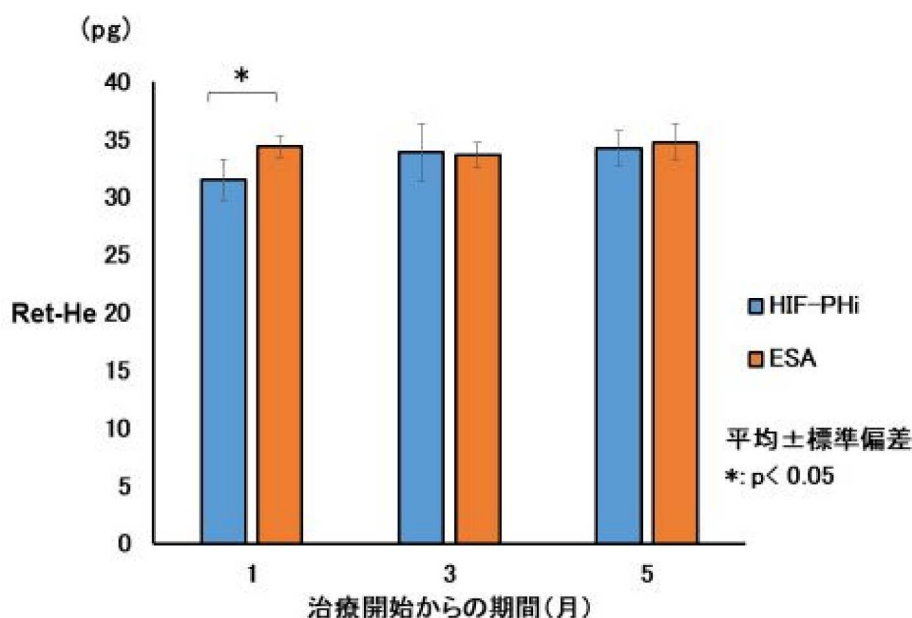


図 4. HIF-PHi 群と ESA 群の Ret-He の変化

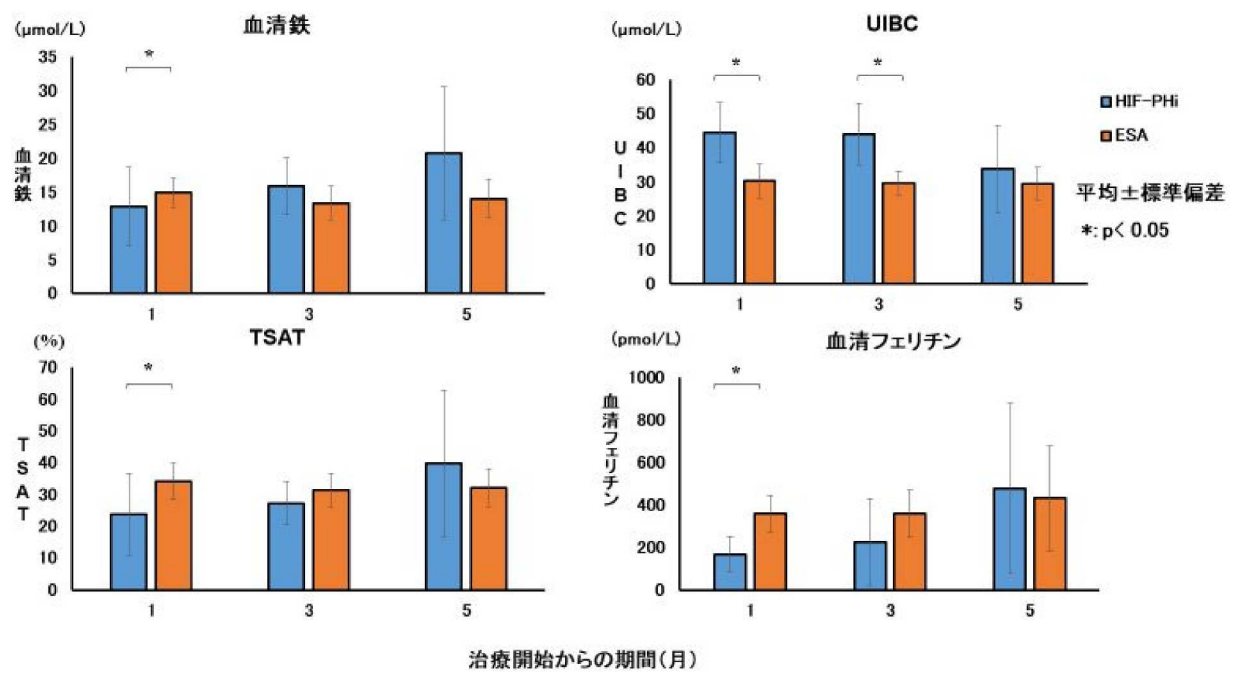


図 5. HIF-PHi 群と ESA 群の鉄代謝マーカーの変化

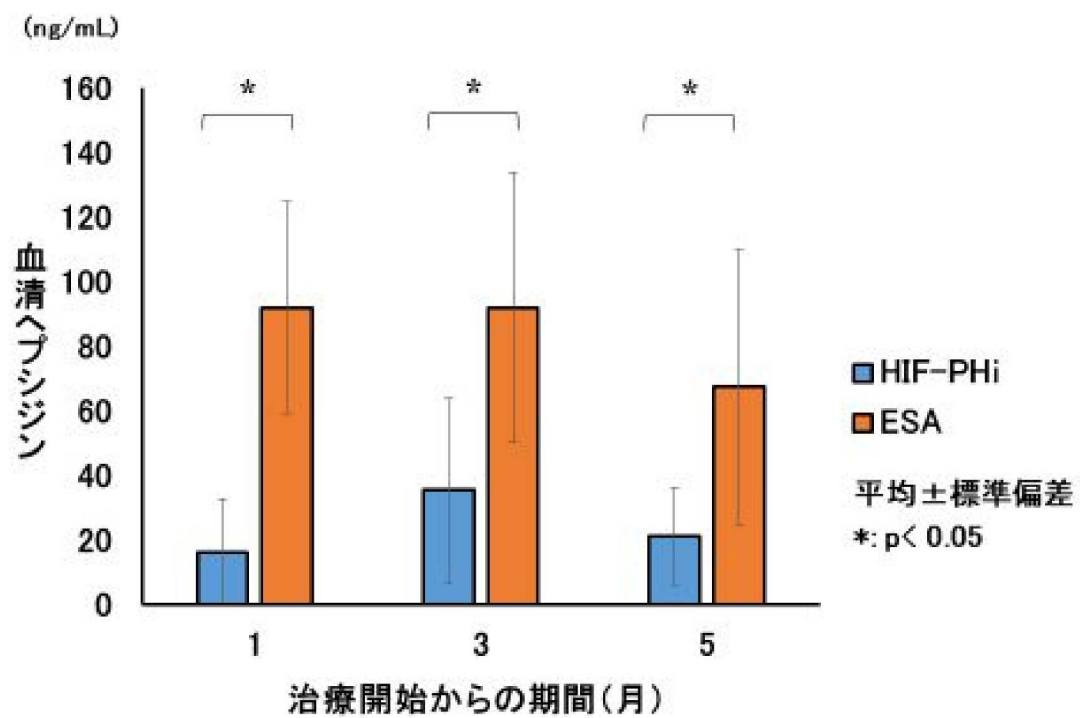


図 6. HIF-PHi 群と ESA 群の血清ヘプシジンの変化

表 2. HIF-PHi 群の治療開始からの検査データ変動

|         | 治療開始からの期間 |     |     |
|---------|-----------|-----|-----|
|         | 1ヶ月       | 3ヶ月 | 5ヶ月 |
| ヘモグロビン  | -         | -   | -   |
| 網状赤血球   | ↑         | ↑   | ↑   |
| 血清鉄     | ↓         | -   | -   |
| UIBC    | ↑         | ↑   | -   |
| TSAT    | ↓         | -   | -   |
| 血清フェリチン | ↓         | -   | -   |
| 血清ヘプシジン | ↓         | ↓   | ↓   |

HIF-PHi 群における貧血改善を予測するマーカーの検討

HIF-PHi 群において、治療開始から 3 ヶ月の間でヘモグロビンが大きく上昇した HIF-PHi 反応群とわずかな上昇に留まった HIF-PHi 不応群に分け、鉄代謝マーカーの比較を行った。治療開始後 3 ヶ月のヘモグロビン上昇平均である 2.1g/dL を中央値とし、HIF-PHi 反応群と HIF-PHi 不応群を区別した（図 7）。

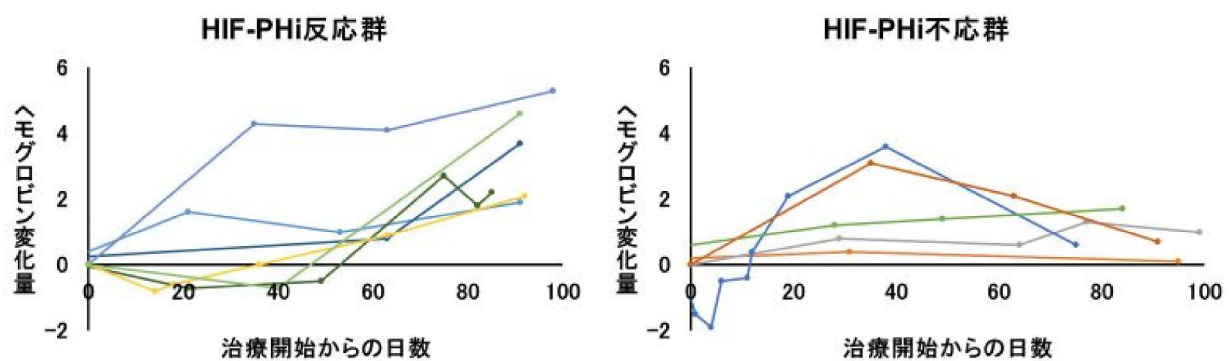


図 7. HIF-PHi 群における 3 ヶ月後までのヘモグロビン変化

反応群は不応群と比較して、網状赤血球や鉄代謝マーカの大きな違いはなかったが、血清ヘプシジンは反応群で低値を示す傾向であった（図 8, 9, 10）。

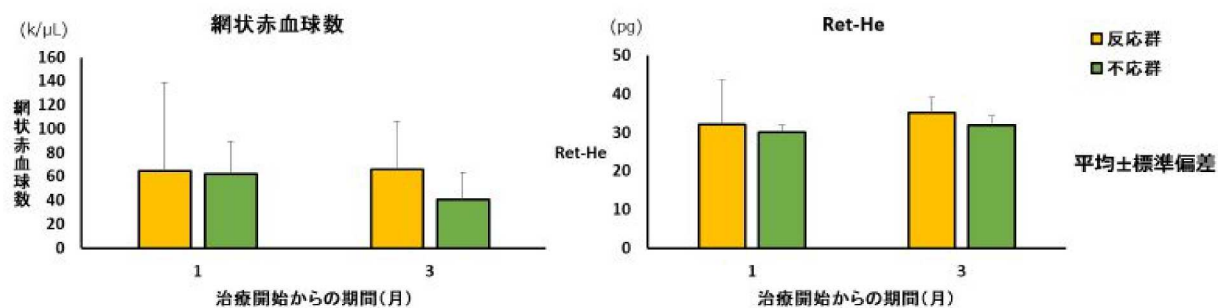


図 8. HIF-PHi 群における反応群と不応群の網状赤血球比較

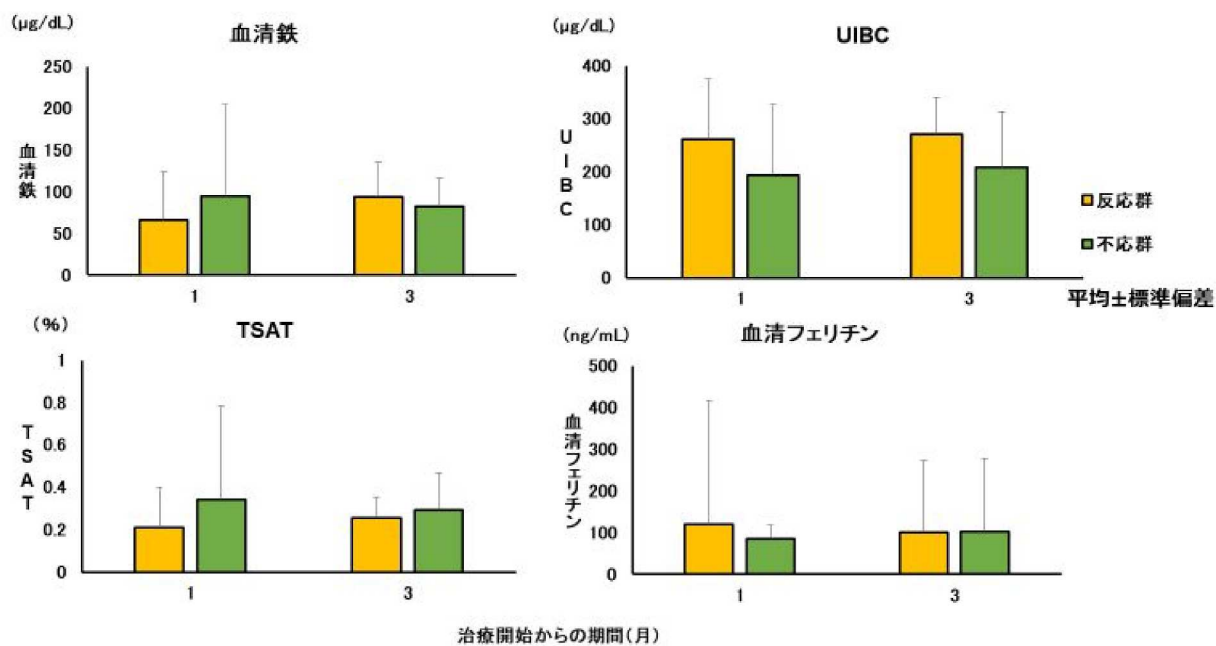


図 9. HIF-PHi 群における反応群と不応群の鉄代謝マーカー比較

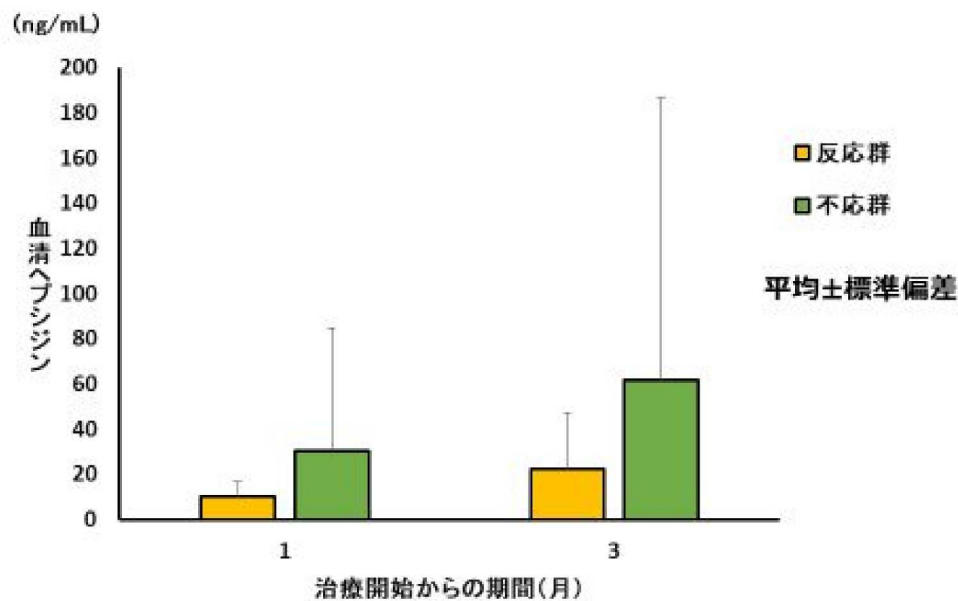
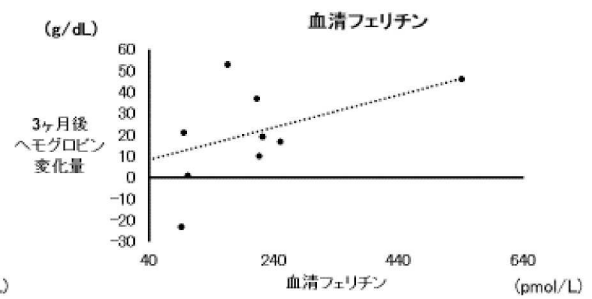
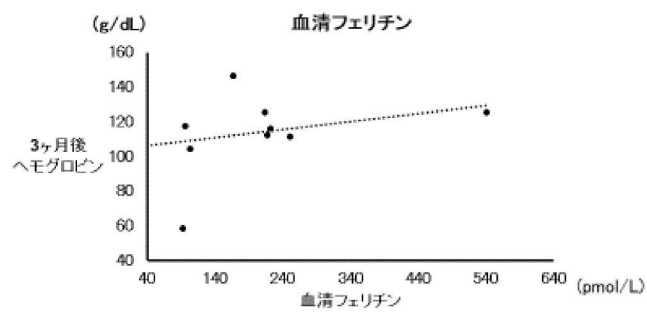
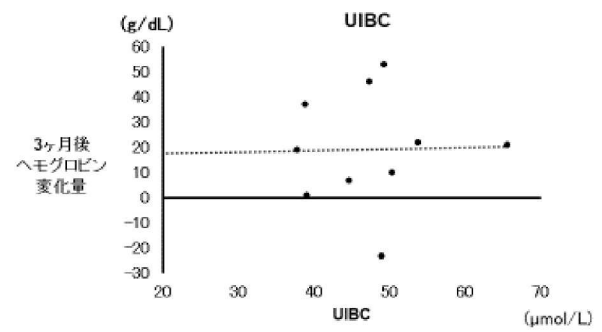
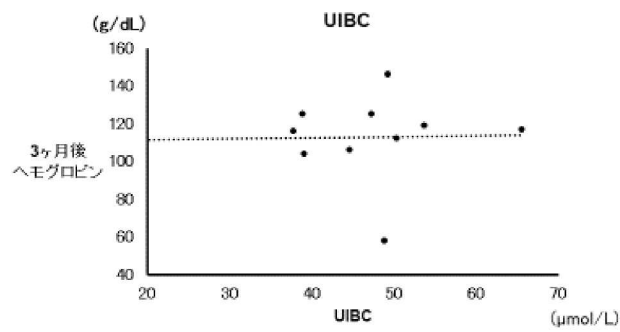
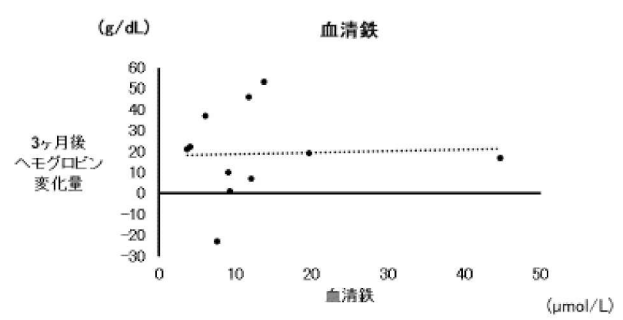
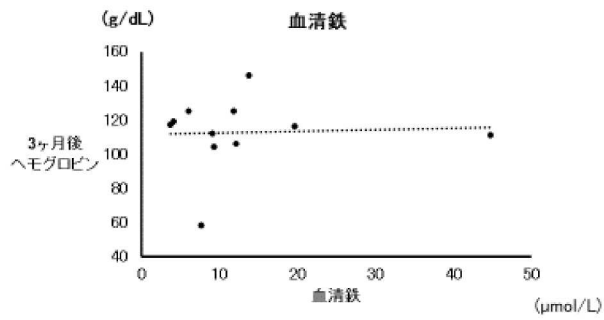
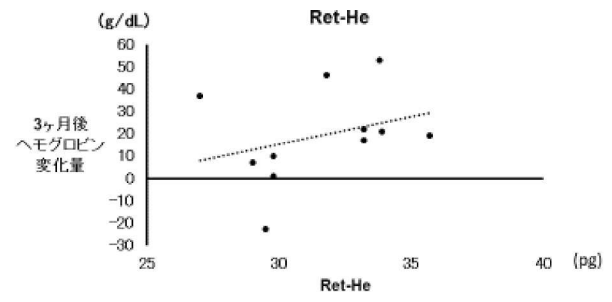
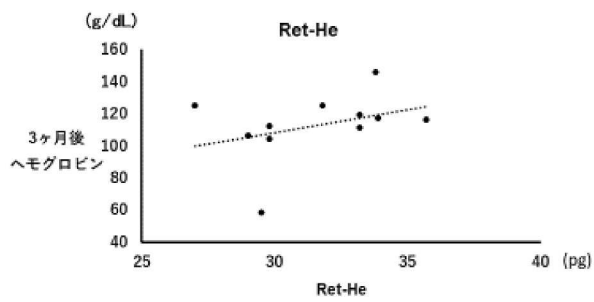


図 10. HIF-PHi 群における反応群と不応群の血清ヘプシジン比較

#### HIF-PHi 群における貧血の改善を予測するマーカーの検討

HIF-PHi 群において、1 ヶ月時点で測定した Fe、UIBC、TSAT、血清フェリチン、ヘプシジンと 3 ヶ月時点のヘモグロビン増加の関連性を明らかにするため、相関分析を行った。1 ヶ月時点の Fe、UIBC、TSAT、血清フェリチンと 3 ヶ月時点のヘモグロビンとの間に有意な相関関係は認めなかったが、1 ヶ月時点のヘプシジンと 3 ヶ月時点のヘモグロビンとの間に有意な負の相関関係を認めることが分かった (図 11)。( $y = -0.087x + 12.605$   $R = 0.8178$   $p < 0.05$ ) また、3 ヶ月時点のヘモグロビン変化量 ( $\Delta$ ヘモグロビン) に関しても 1 ヶ月時点のヘプシジンと有意な負の相関関係を認めることが分かった。( $y = -0.0665x + 3.1073$   $R = 0.7041$   $p < 0.05$ ) 他の鉄代謝マーカーに関しては、3 ヶ月時点のヘモグロビンと有意な相関関係を認めなかったことから、1 ヶ月時点でのヘプシジンが、その後の貧血の改善を予測する指標として有用である可能性が示唆された。



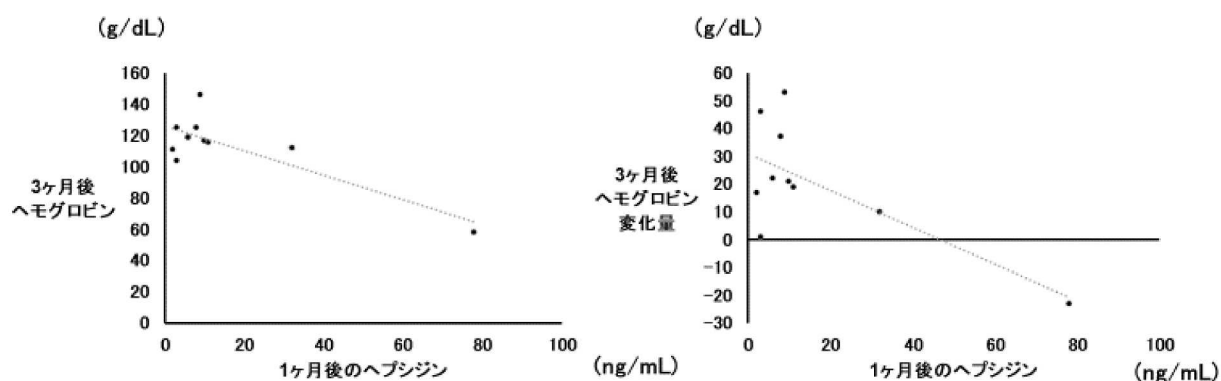


図 11. HIF-PHi 群における 3 ヶ月後ヘモグロビンと 1 ヶ月後鉄代謝マーカーの相関

## 2-4 考察

HIF-PH 阻害薬は従来の ESA と比べ、内因性エリスロポエチン産生を促すだけではなく、鉄代謝改善作用も有する新規薬剤である。本研究では、貧血と CKD を有する患者において HIF-PH 阻害薬ロキサデュスタットが鉄代謝パラメーターおよびヘモグロビンの変化に与える影響を調査した。HIF-PH 阻害薬はエリスロポエチン製剤に劣らない貧血改善効果を有することが報告されている<sup>22)</sup>。本研究においても HIF-PHi 群と ESA 群の貧血改善効果は有意差を認めなかった。そして、HIF-PHi 群と ESA 群において鉄代謝マーカーの変化を時間経過とともに分析した結果、HIF-PHi 群は治療後 1 ヶ月時点で、ESA 群と比較して血清鉄、TSAT、フェリチン、ヘプシジンが低下し、UIBC が高値を示した。また、HIF-PHi 群は、ESA 群と比較して 1 ヶ月後の Ret-He が低下していた。Ret-He は、機能性鉄欠乏性貧血の早期マーカーとして多くの報告が行われている<sup>23-25)</sup>。HIF-PH 阻害薬は小腸からの鉄吸収、細胞からの鉄輸出（フェロポルチン）、鉄輸送タンパク質（トランスフェリン）を直接誘導し、鉄代謝を改善するといわれている<sup>26)</sup>。したがって、HIF-PH 阻害薬投与患者においては、治療開始後に内因性エリスロポエチンの産生および鉄代謝の改善に伴い、急激な造血能回復が行われると考えられる。そのため、鉄利用の増大に伴い、治療早期に鉄欠乏を起こしやすいことが示唆された。

HIF-PHi 群において治療後にヘモグロビンが大きく上昇した反応群は不応群と比較して、ヘプシジン値が低い傾向を認めた。したがって、HIF-PH 阻害薬治療後にヘプシジンが低値を示す場合、貧血改善を予測することが可能であると推測した。1 ヶ月時点の鉄代謝マーカーと 3 ヶ月時点のヘモグロビンの相関関係を分析した結果、1 ヶ月時点のヘプシジンのみ 3 ヶ月時点のヘモグロビンと有意な負の相関関係を認めた。CKD 患者において、HIF-PH 阻害薬治療によりヘプシジンは低下するとの報告が行われている<sup>27-28)</sup>。ただし、その正確なメカニズムは解明されていないが、HIF は、フリンの活性化を介して溶解性ヘモジュベリンを放出することで、骨形態形成タンパク質シグナル伝達を阻害し、ヘプシジンの活性化を抑制する可能性があるとされている<sup>29)</sup>。鉄代謝をより正確に把握するうえで、ヘプシジン測定の有用性はこれまで示されてきたが、従来ヘプシジンの測定は LC-MS/MS 法や ELISA 法を用いることでしか測定できず、研究室レベルでの測定となり、測定に時間を要した。しかし、本研究において、ヘプシジンは市中病院検査室でも測定が可能である生化学自動分析装置に搭載可能な LIA 法を用いた試薬により測定を行った。そのため、迅速かつ低コストな測定が可能となり、臨床実装できると考えられる。また、本研究の結果より、早期にヘプシジン値が低下する場合、貧血を改善しやすいことが考えられる。したがって、HIF-PH 阻害薬投与後にヘプシジンをモニタリングすることは、治療効果を予測する上で有用であると考えられた。

日本腎臓学会では、HIF-PH 阻害薬投与中は TSAT とフェリチンをモニタリングし、鉄補充を検討することが推奨されている<sup>7)</sup>。さらに、ヘプシジンの測定を行うことで鉄動態をより包括的に把握することが可能であると考えられる。

本研究の限界として、研究対象は、単一施設の患者のみであり、症例数が少ない。しかしながら、ヘプシジン測定においては、一般病院の検査室でも測定可能である方法を用いて、既存の文献とほぼ

一致する結果であった。今後、前向き試験として症例数を増やし、治療効果が予測できるヘプシジン濃度の同定とその有用性について検証していきたい。

### 第3章 結論

本論文では HIF-PH 阻害薬投与患者において、血清ヘプシジンの早期低下が貧血改善を予測する指標として有用であることを明らかにした。本研究で使用したヘプシジン試薬は汎用の生化学自動分析装置において約 10 分で測定が可能であるため、一般病院においても臨床へ活かすことが可能である。本研究成果が HIF-PH 阻害薬の治療効果予測や様々な疾患・病態における血清ヘプシジン測定の臨床応用につながる一助になれば幸いである。

### 謝辞

本研究にあたり、主指導教員の山口大学大学院 医学系研究科 生体情報検査学領域 湯尻俊昭教授には、多大なる御指導を賜りました。心よりお礼申し上げます。

そして、本研究にご協力いただきました JA 広島総合病院の腎臓内科および臨床研究検査科スタッフ、ならびに本研究に参加していただいた JA 広島総合病院の患者様に厚く御礼を申し上げ、謝辞いたします。

## 引用文献

- 1) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023. 日本腎臓学会.
- 2) 正木崇生, 花房規男, 阿部雅紀, et al. わが国の慢性透析療法の現況(2023 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会雑誌. 2024; 57: 543-620.
- 3) 南学正臣. 特集 慢性腎臓病：最近の進歩 トピックス VI. 慢性腎臓病と各種疾患 7. 腎性貧血. 日内会誌. 2012; 101: 1318-1324.
- 4) 生田克哉. 慢性炎症に伴う貧血(慢性疾患に伴う貧血). Pharma Medica. 2021; 39: 33-37.
- 5) 生田克哉. 生体内の鉄代謝制御メカニズム. 日本医事新報. 2018; 4921: 28-33.
- 6) 畑山真弓, 生田克哉. 慢性炎症に伴う貧血 ACD の病態と治療. 血液内科. 2017; 75: 572-577.
- 7) Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology (Carlton). 2021; 26: 105-118.
- 8) Kamei D, Nagano M, Takagaki T, et al. Comparison between liquid chromatography/tandem mass spectroscopy and a novel latex agglutination method for measurement of hepcidin-25 concentrations in dialysis patients with renal anemia: a multicenter study. Heliyon. 2023; 9: e13896
- 9) Pergola PE, Charytan C, Little DJ, et al. Changes in iron availability with roxadustat in nondialysis- and dialysis-dependent patients with anemia of CKD. Kidney360. 2022; 3: 1511-1528.
- 10) Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1631-1634.
- 11) Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013; 161: 639-648.

- 12) Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31: 456-468.
- 13) Nemeth E, Ganz T. Heparidin and iron in health and disease. *Annu Rev Med.* 2023; 74: 261-277.
- 14) Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum heparidin by hemodialysis in pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1010-1014.
- 15) Akizawa T, Iwasaki M, Otsuka T, et al. Phase 3 study of roxadustat to treat anemia in non-dialysis-dependant CKD. *Kidney Int Rep.* 2021; 6: 1810-1828.
- 16) Akizawa T, Tanaka-Amino K, Otsuka T, et al. Clinical parameters among patients in Japan with anemia and non-dialysis-dependent chronic kidney disease with and without diabetes mellitus who received roxadustat. *Clin Exp Nephrol.* 2022; 26: 843-850.
- 17) Ganz T, Locatelli F, Arici M, et al. Iron parameters in patients treated with roxadustat for anemia of chronic kidney disease. *J Clin Med.* 2023; 12: 4217.
- 18) Gao Z, Hu Y, Gao Y, et al. The association of heparidin, reticulocyte hemoglobin equivalent and anemia-related indicators on anemia in chronic kidney disease. *Med (Baltim).* 2023; 102: e33558.
- 19) Bó SD, Fragoso ALR, Farias MG, et al. Evaluation of RET-He as an early indicator of iron deficiency anemia in pregnant women. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; 45: 52-57.
- 20) Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol.* 2006; 28: 303-308.
- 21) Miah MMZ, Pramanik MEA, Rafi MA, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret-He) as a potential

diagnostic marker of iron deficiency anemia among Bangladeshi adults. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2023; 13: 128-132.

22) Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1001-1010.

23) Garzia M, Di Mario A, Ferraro E, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent: an indicator of reduced iron availability in chronic kidney diseases during erythropoietin therapy. *Lab Hematol*. 2007; 13: 6-11.

24) Miwa N, Akiba T, Kimata N, et al. Usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent in the management of haemodialysis patients with iron deficiency. *Int J Lab Hematol*. April 2010; 32: 248-255.

25) Sany D, El Shahawi Y, Taha J. Diagnosis of iron deficiency in hemodialysis patients: usefulness of measuring reticulocyte hemoglobin equivalent. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020; 31: 1263-1272.

26) Nangaku M, Kondo K, Kokado Y, et al. Phase 3 randomized study comparing vadadustat with darbepoetin alfa for anemia in Japanese patients with nondialysis-dependent CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32: 1779-1790.

27) Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69: 815-826.

28) Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1011-1022.

29) Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood*. 2008; 111: 924-931.