

## 【トピックス】

## 抗 EPO 受容体抗体\*

## 原 章規\*\*

## はじめに

腎性貧血の治療には、ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン (EPO) などの赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が使用される。ESA の実用化により慢性腎臓病 (CKD) 患者に対する輸血の必要性が激減し、患者 QOL が改善することも多く報告されている。

一方、ESA を使用しても目標とするヘモグロビン (Hb) 値に到達しない「ESA 低反応性」を示す患者群が存在する。ESA 低反応性は予後不良となりやすいことから、本病態を適切に診断して治療にあたることが重要となる<sup>1)</sup>。

当研究室では、腎臓病の経過中にみられる貧血例において EPO 受容体に対する自己抗体 (抗 EPO 受容体抗体) を同定し、ESA 低反応性を含む貧血や CKD の病態および予後との関連について検討してきた。

本稿では、抗 EPO 受容体抗体に関する知見を紹介するとともに、その臨床的意義について概説する。

## I 貧血と抗 EPO 受容体抗体

## 1. 抗 EPO 受容体抗体の同定

腎臓病の経過中にみられる貧血には、造血障害の原因が明らかでない貧血を経験することがあ

る。筆者らは、赤芽球病および自己免疫性溶血性貧血を合併した全身性エリテマトーデス (SLE)において内因性の EPO に対する自己抗体が認められた症例を契機として<sup>2)</sup>、抗 EPO 抗体以外の EPO 作用阻害因子として抗 EPO 受容体抗体を探査した。貧血を有し、背景に SLE に伴う腎臓病であるループス腎炎をはじめとする自己免疫疾患に伴う腎臓病を含む CKD 患者を対象として、当研究室で構築した ELISA で血清中の抗体を測定したところ、203 例中 52 例 (25.6%) が陽性であった<sup>2)</sup>。CKD の病因別には、ループス腎炎 (37%) をはじめとして、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連腎炎 (18%) などの免疫異常を背景とする疾患のほか、糖尿病性腎症や腎硬化症の一部にも陽性例がみられた (図 1)<sup>3)</sup>。

EPO 受容体を発現している赤芽球系細胞株 AS-E2 を用いた生化学的検討の結果、抗 EPO 受容体抗体には、細胞膜にある EPO 受容体に結合する IgG および IgM クラスがあることも判明した<sup>3)</sup>。

## 2. 貧血と抗 EPO 受容体抗体

次いで、同定された抗 EPO 受容体抗体の貧血に及ぼす影響を検討した。試験管内では、上記の細胞株 AS-E2 に対して、抽出・精製した抗 EPO 受容体抗体を含む免疫グロブリン画分を添加し生

\* Anti-erythropoietin receptor autoantibodies

key words : ESA 低反応性、エリスロポエチン受容体、自己抗体、バイオマーカー

\*\* 金沢大学附属病院腎臓内科 HARA Akinori  
(〒920-8641 金沢市宝町 13-1)

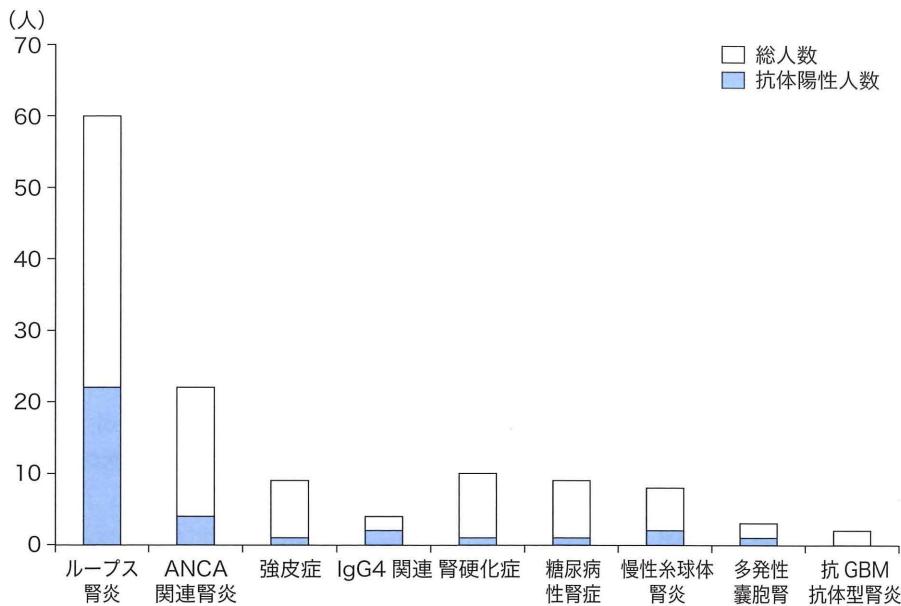


図1 腎臓病の原因別にみた抗EPO受容体抗体の陽性頻度

ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, GBM: glomerular basement membrane

(Hara A, et al: Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. Br J Haematol 160: 244-250, 2013<sup>3)</sup>より作成)

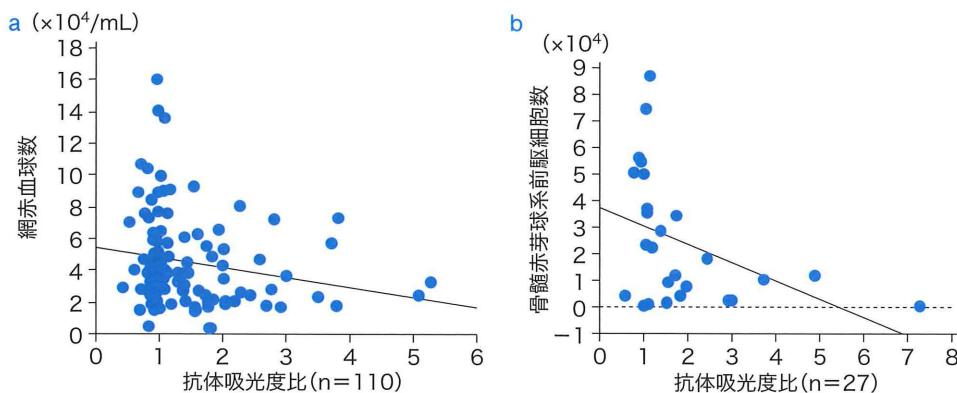


図2 抗EPO受容体抗体の力値と網赤血球数および骨髓赤芽球数との関連

a: 網赤血球数と抗体吸光度比との関係

b: 骨髓赤芽球系前駆細胞数と抗体吸光度比との関係

(Hara A, et al: Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases: relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. Br J Haematol 160: 244-250, 2013<sup>3)</sup>より引用, 改変)

細胞数を評価したところ、当該免疫グロブリン画分はAS-E2のEPO依存性増殖を選択的に、かつ用量依存性に抑制することが確認された<sup>3)</sup>。

臨床的には、抗体陰性例に比較して陽性例で

は、末梢血網赤血球数およびヘモグロビン濃度が低値であった。また、抗体の吸光度と網赤血球数および骨髓赤芽球系細胞数との間には負の相関がみられた(図2)<sup>3)</sup>。抗体が陽性であったループス

腎炎2例では、治療により抗体の力値が低下するとともに、網赤血球数およびヘモグロビン濃度が改善した<sup>3)</sup>。

以上の結果より、抗EPO受容体抗体は、骨髓赤芽球系の低形成および末梢血網赤血球減少を伴う貧血と関連することが示唆された。

### 3. ESA低反応性と抗EPO受容体抗体

「2015年版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」には、ESA低反応性の原因と考えられる因子として、表に示されるような因子が挙げられている<sup>1)</sup>。筆者らは、抗EPO受容体抗体がESA低反応性と関連するかについて、維持血液透析患者108例で検討した。ESA低反応性の指標としてのESA resistance index (ERI)を週当たりのESA使用量(単位)/体重(kg)・Hb(g/dL)として計算し、4分位数で4つの群に分けて抗体陽性割合をみたところ、ERIが大きくなるに伴って抗体陽性割合が高値となる傾向がみられた(図3)<sup>4)</sup>。さらに、ESA低反応性をERI第三4分位数以上と定義し、表にあるようなESA低反応性と関連することが知られている因子で可能な限り調整した多変量解析の結果、抗体陽性はESA低反応性と関連する独立した因子であった〔オッズ比(OR):20.7、95%信頼区間(CI):2.0~210.6〕<sup>4)</sup>。以上より、維持血液透析患者におけるESA低反応性に抗EPO受容体抗体が関連することが示唆された。

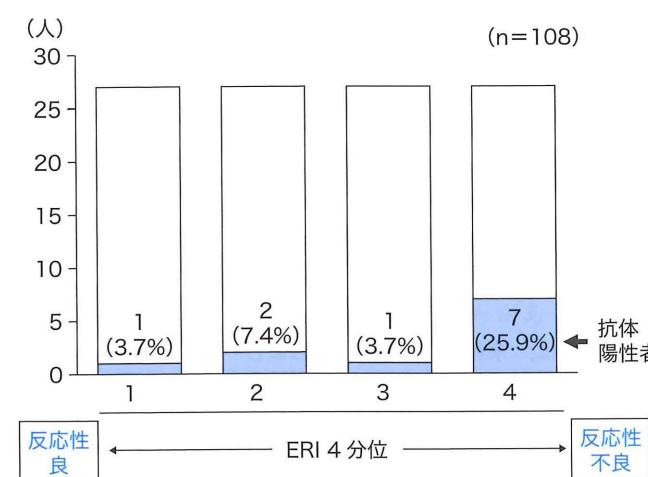


表 ESA低反応性の原因と考えられる因子

#### 出血・失血

消化管出血、月経などの出血

ダイアライザの残血

#### 造血阻害

感染症(プラッドアクセス、ペリトネアルアクセス感染を含む)、炎症

自己免疫疾患

アルミニウム中毒、鉛中毒、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

悪性腫瘍

#### 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<sub>12</sub>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

#### そのほかの因子

亜鉛・カルニチン欠乏、ビタミンE欠乏

ERI: renin angiotensin system, EPO: erythropoietin

(2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」。透析会誌49:89-158, 2016<sup>1)</sup>より引用)

### II 腎病変と抗EPO受容体抗体

EPO受容体は、骨髓赤芽球系(BFU-EおよびCFU-E)に発現して赤血球造血を促進する作用のみならず、腎臓などの臓器にも発現して臓器保

図3 維持血液透析例におけるESA反応性による抗EPO受容体抗体の陽性頻度

ERI: ESA resistance index

(Hara A, et al: Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis: a multi-center cross-sectional study. Clin Exp Nephrol 24: 88-95, 2020<sup>4)</sup>より作成)

護にかかわっていることが知られている<sup>5)</sup>。こうした知見から、骨髓系で確認された抗 EPO 受容体抗体の EPO 機能阻害作用は、EPO の臓器保護作用にも影響を及ぼす可能性が考えられた。そこで、これまでに検討してきた腎臓病における抗 EPO 受容体抗体の臨床病理学的意義について、以下に示す。

### 1. ループス腎炎

金沢大学附属病院において、腎生検により診断したループス腎炎 46 例を対象とした。抗 EPO 受容体抗体は、18 例 (39%) に認められた<sup>6)</sup>。抗体価と Hb 濃度との間には負の相関がみられる一方、SLE の疾患活動性指標である SLE disease activity index および抗 dsDNA 抗体価との間には正の相関がみられた<sup>6)</sup>。腎組織所見との関連では、抗体陽性群で活動性病変指数が高値であった。

次に、抗体と腎予後との関連を検討した。European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) による蛋白尿と糸球体濾過量 (GFR) で規定される腎の治療反応性基準<sup>7)</sup>を含む多変量解析において、推算 GFR (eGFR) 30% 減少で定義した腎アウトカムに影響を及ぼす臨床学的因素として、「治療反応性なし」とともに抗 EPO 受容体抗体価が選択された (HR 1.44, 95%CI 1.12~1.87)<sup>6)</sup>。

以上の結果より、抗 EPO 受容体抗体がループス腎炎の進展と関連する可能性とともに、腎予後予測マーカーとしての有用性が示唆された。

### 2. 糖尿病性腎症

腎予後が判明している 2 型糖尿病患者 112 例において、抗体の臨床病理学的意義を検討した。抗体は 26 例 (23%) で陽性であった。抗体陽性群は、陰性群に比較して腎累積生存率が小さいことが確認された (図 4)<sup>8)</sup>。腎不全進行の危険因子として、これまでに知られている蛋白尿や eGFR などとともに、末期腎不全をアウトカムとして多変量解析を行った結果、抗体陽性が独立した危険因子であった (HR 2.78, 95%CI 1.20~6.43)<sup>8)</sup>。また、腎生検を受けている 51 例における病理学的因素と

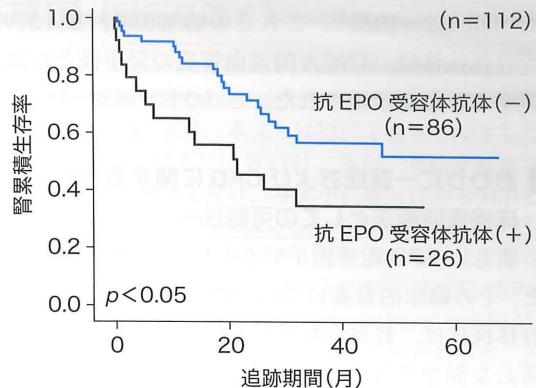


図 4 2 型糖尿病例における抗 EPO 受容体抗体と腎予後

(Bertsias GK, et al : European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 71 : 1771-1782, 2012<sup>7)</sup> より引用, 改変)

の関連について検討した結果、抗体陽性群では陰性群に比較して、間質炎症の程度が大きかった<sup>8)</sup>。ヒト尿細管上皮細胞株を用いた試験管内実験の結果と合わせ、抗 EPO 受容体抗体は、腎間質炎症への関与を通して腎予後と関連する可能性が示された。

### 3. ANCA 関連血管炎

次いで、金沢大学附属病院で加療歴のある 63 例 (顕微鏡的多発血管炎 54 例、多発血管炎性肉芽腫 9 例) を対象として、抗 EPO 受容体抗体と eGFR -50% で規定した腎アウトカムとの関連を検討した。抗体は 7 例 (11%) に陽性であった<sup>9)</sup>。抗体陽性例では陰性例に比較して、バーミンガム血管炎活動性スコアが高値であった [中央値 20, (4 分位範囲 (IQR) : 16~27) vs. 12, (IQR 12~16)]。また、抗体価を追跡できた 6 例において、寛解導入治療 2 カ月後には全例で抗体価が低下した。追跡期間中央値 31.4 カ月において、腎アウトカムは 13 例に観察された。診断時年齢に加え、抗体陽性が腎アウトカムに対するリスク因子であつ

た(OR 6.2~10.8)<sup>9)</sup>。これらの結果より、抗EPO受容体抗体は、ANCA関連血管炎の腎予後とも関連することが示唆された。

### ■ おわりに—貧血およびCKDに関する新たな臨床検査診断法としての可能性—

新しいEPO阻害因子である抗EPO受容体抗体と、その臨床的意義について概説した。抗EPO受容体抗体は、貧血の病態把握および診断に対して新たな洞察を加えるとともに、CKDの予後予測の補助を目的とした臨床検査診断法となる可能性が考えられる。

### 文 献

- 1) 2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌 49: 89-158, 2016
- 2) Hara A, Wada T, Kitajima S, et al : Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. Am J Hematol 83 : 750-752, 2008
- 3) Hara A, Furuichi K, Higuchi M, et al : Autoantibodies to erythropoietin receptor in patients with immune-mediated diseases : relationship to anaemia with erythroid hypoplasia. Br J Haematol 160 : 244-250, 2013
- 4) Hara A, Koshino Y, Kurokawa Y, et al : Relationship between anti-erythropoietin receptor autoantibodies and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis : a multi-center cross-sectional study. Clin Exp Nephrol 24 : 88-95, 2020
- 5) Cai Z, Semenza GL : Extra-hematopoietic action of erythropoietin. Singh AK, Williams GH (eds) : Textbook of Nephro-Endocrinology, pp27-33, Elsevier Inc., San Diego, 2009
- 6) Hara A, Furuichi K, Yamahana J, et al : Effect of autoantibodies to erythropoietin receptor in systemic lupus erythematosus with biopsy-proven lupus nephritis. J Rheumatol 43 : 1328-1334, 2016
- 7) Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al : European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 71 : 1771-1782, 2012
- 8) Hara A, Furuichi K, Koshino A, et al : Clinical and pathological significance of autoantibodies to erythropoietin receptor in type 2 diabetic patients with CKD. Kidney Int Rep 3 : 133-141, 2017
- 9) Tran TTT, Hara A, Kitagawa K, et al : Relationship between autoantibodies to erythropoietin receptor and renal outcome in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Biomarkers 25 : 194-200, 2020

\* \* \*

# 「腎と透析」投稿規定 (別冊を除く)

[2017年7月改訂]

■本誌は腎臓病・透析・腎移植などに関する論文で、他誌に発表されていない原稿を掲載します。なお、当該論文の概要を学会、研究会などで発表された場合（または発表予定の場合）、その旨を論文末尾に記載してください。

■論文の採否は編集委員会の査読により決定します。査読結果により論文の修正、加筆、削除などをお願いすることがあります。

■論文名には英文表記を、著者名にも英文表記を併記してください。また5語以内のkey words（和洋語にかかわらず）を付けてください。

■著者校正は原則として一度行います。共著の場合は校正者を指定してください。

■原稿送付の際、図・写真・表も含め原稿のコピーを1通同封してください。

■本誌に掲載する著作物の複製権、上映権、公衆送信権、翻訳・翻案権、二次的著作物利用権、譲渡権などは株式会社東京医学社が保有します。

## ■原稿文字数について

「研究」 8,400字以内（図・写真・表を含む）

「症例」 6,000字以内（図・写真・表を含む）

「その他」 6,000字以内（図・写真・表を含む）

・上記の文字数は文献を含んだ文字数です。

・図・写真・表の各1点は、原則として400字に換算してください。

## ■掲載料について

「研究」は刷上り3ページまでは無料ですが、4ページ以上は実費を申し受けます。

「症例」「その他」は刷上り2ページまでは無料ですが、3ページ以上は実費を申し受けます。

医療機器・薬剤論文につきましては特別有料掲載制度を利用してください。原稿枚数などは一般投稿に準じます。

## ■執筆について

1. MS WORDなど文書作成ソフトによる原稿は、原則としてA4判またはB5判用紙に印字してください。原稿用紙の場合、400字詰横書きを使用してください。

2. 楷書、新かなづかいで句読点を正確に付けてください。

3. 外国語・外国人名・地名は原語表記のままにしてください。ただし、一般に日本語化しているものはカタカナ表記してください。薬剤名は原則として和文表記にしてください。

4. 度量衡の単位はSI単位系（mm, cm, mL, dL, L,  $\mu$ g, mg, g, kg, mol）を使用してください。

5. 頻回に使用される用語については略語を用いても構いませんが、初出の際は正式の語を記載し（以下、…）と略語を併記してください。

## ■図・写真・表について

1. 図・写真・表は、可能な限り日本語で表現してください。

い（表題を含む）。

2. 図・写真・表は、本文とは別に1枚ずつ印字してください（A4判またはB5判）。また、それぞれ本文中の掲載順に番号を付け、本文中に挿入位置を明示してください。写真は図の扱いとして番号を付けてください。

3. 写真については、デジタルデータの場合は鮮明な画像となる解像度に設定のうえ、JPEG, TIFF, EPSなどのファイル形式で保存し、PowerPointやMS WORD等に貼り付けてください。紙焼き写真の場合、手札サイズ以上に印刷された鮮明なものにしてください。

4. カラー印刷希望の場合は実費を申し受けます。

## ■引用・転載について

他の文献より文章・図・表などを引用・転載される場合は、出典を明記し、予め著作権者や原著者の許諾を得てください。

## ■文献について

1. 文献は主要なもの20点以内に限ります。

2. 著者名は3名まで記載し、それ以上は“…, 他”“…, et al”としてください。

3. 雑誌名を略記する場合、本邦のものは医中誌の略記、外国のものはPubMedまたはIndex Medicus所載の略記に準じてください。

（例：雑誌の場合）

1) 佐中 孜：カルニチン. 腎と透析 80: 731-734, 2016

2) Jassal SV, Karaboyas A, Comment LA, et al: Functional dependence and mortality in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 67: 283-292, 2016

（例：書籍の場合）

3) 高橋公太：腎移植患者と感染. 上田 泰・斎藤 篤（編）: 化学療法と腎臓, pp127-147, 東京医学社, 東京, 1992

4) Kieff E, Rickinson AB: Epstein-Barr virus and its replication. Knipe DM, Howley PM (eds): Fields Virology, 4th ed, pp2511-2573, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001

## ■原稿データについて

原稿が電子媒体の場合は、採用決定後、その原稿データも編集部へ送付してください。

## ■別刷について

1. 筆頭著者（または投稿者）に別刷30部および掲載誌1部を無料進呈いたします。

2. それ以上の別刷をご入用の場合は、50部単位で実費により作製いたします。

## ■原稿送付先

簡易書留便でお送りください。

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-40-5

東久ビル3階

（株）東京医学社「腎と透析」編集部

TEL 03-3237-9111