
秋田大学における腎移植後貧血に対する HIF-PH阻害薬の使用経験

青山 有、齋藤 満、森 瑞季、提箸隆一郎、山本竜平、藤山信弘*、小林瑞貴、
奈良健平、沼倉一幸、成田伸太郎、羽瀨友則
秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座
秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター*

HIF-PH Inhibitor for Post-Transplant Anemia : An Initial Experience at Akita University Hospital

Yu Aoyama, Mitsuru Saito, Mizuki Mori, Ryuichiro Sagehashi,
Ryohei Yamamoto, Nobuhiro Fujiyama*, Mizuki Kobayashi, Taketoshi Nara,
Kazuyuki Numakura, Shintaro Narita, and Tomonori Habuchi
Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine,
Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital*

<背景>

移植後貧血 (Post-Transplant Anemia: PTA) は腎移植後にしばしば認められる合併症であり、有病率は移植後の全期間において20-51%とされる¹⁾。PTAの存在は移植腎機能喪失のリスク因子と報告されている²⁾³⁾。PTAに対する治療はこれまでは赤血球造血刺激因子製剤 (Erythropoiesis Stimulating Agents: ESA) を軸として行われてきたが、ESA抵抗性のPTAが存在することも知られている⁴⁾。本邦では2019年、Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) 阻害薬が保存期腎不全患者や維持透析患者の腎性貧血に対して保険適応となった。HIF-PH阻害薬は、低酸素に対する細胞応答の中心となるHIF経路を活性化させることで赤血球造血を誘導し、貧血改善をもたらす⁵⁾。現在、保存期腎不全症例または維持透析症例に対しての有効性が報告されており、またESA抵抗性腎性貧血に対する効果も散見されるが⁶⁾、PTAに対する報告は少ない。当施設では2021年よりPTA症例に対しHIF-PH阻害薬投与を行っており、その有効性と安全性について報告する。

<対象・方法>

当施設で2021年3月から2023年8月の期間にHIF-PH阻害薬の投与を受け、投与開始後3ヶ月以上経過した腎移植後患者64例を対象とした。使用薬剤はロキサデュスタット (Roxadustat: Rox, 18例)、ダプロデュスタット (Daprodustat: Dap, 29例)、エナロデュスタット (Enarodustat: Ena, 17例) の3剤である。薬剤の選択は各担当医の裁量で行われた。

当施設では日本透析医学会の「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」の保存期腎不全患者における治療目標に準じ⁷⁾、PTA治療の目標ヘモグロビン (Hb) 値を11–13g/dLと設定している。HIF-PH阻害薬の投与適応を、①ESA投与下でHb 11 g/dL未満 (ESA抵抗性貧血と定義) の症例、②遠方 (施設所属自治体である秋田市以外と定義) からの通院のため毎月のESA投与が困難な症例、とした。

治療開始前および開始後1、3、6、9、12ヶ月時点での検査値、有害事象発生について比較検討した。また、薬剤による効果の差や投与適応毎の有効性についても検討を行った。

統計解析にはR version 4.3.2を使用した。また、表および図の作成において、各データの代表値は平均値 (mean) と標準偏差 (standard deviation: SD) で表記した。

<結果>

全64例の患者背景および治療前検査値を表1に示す。平均年齢は59歳、ESA抵抗性を有する症例は40例 (63%)、遠方からの通院症例は50例 (78%) であった。治療開始前の平均Hbは9.9 g/dLであり、治療開始前の時点では明らかな鉄欠乏を示唆する所見は認めなかった。治療開始前の平均血清クレアチニン (S-Cre) 値は2.06 mg/dLであった。

Hb値は、投与開始後の全観察時点で開始前からの有意な増加を示した (図1)。

表1 全症例の患者背景およびHIF-PH阻害薬投与開始前検査値
SD: 標準偏差 ESA: 赤血球造血刺激因子製剤 Hb: ヘモグロビン Fe: 鉄 TIBC: 総鉄結合能 S-Cre: 血清クレアチニン

全症例 n = 64	
患者背景	
年齢, mean ± SD	59 ± 13
性別 男性, n (%)	31 (48)
移植後経過期間 (年), mean ± SD	9.1 ± 6.8
ESA抵抗性貧血, n (%)	40 (63)
遠方からの通院, n (%)	50 (78)
治療開始時鉄剤内服あり, n (%)	18 (28)
ESAからの切り替え, n (%)	49 (77)
投与開始前検査値	
Hb (g/dL), mean ± SD	9.9 ± 1.5
Fe (μg/dL), mean ± SD	80 ± 32
TIBC (μg/dL), mean ± SD	257 ± 52
Ferritin (ng/mL), mean ± SD	200 ± 229
S-Cre (mg/dL), mean ± SD	2.06 ± 0.94

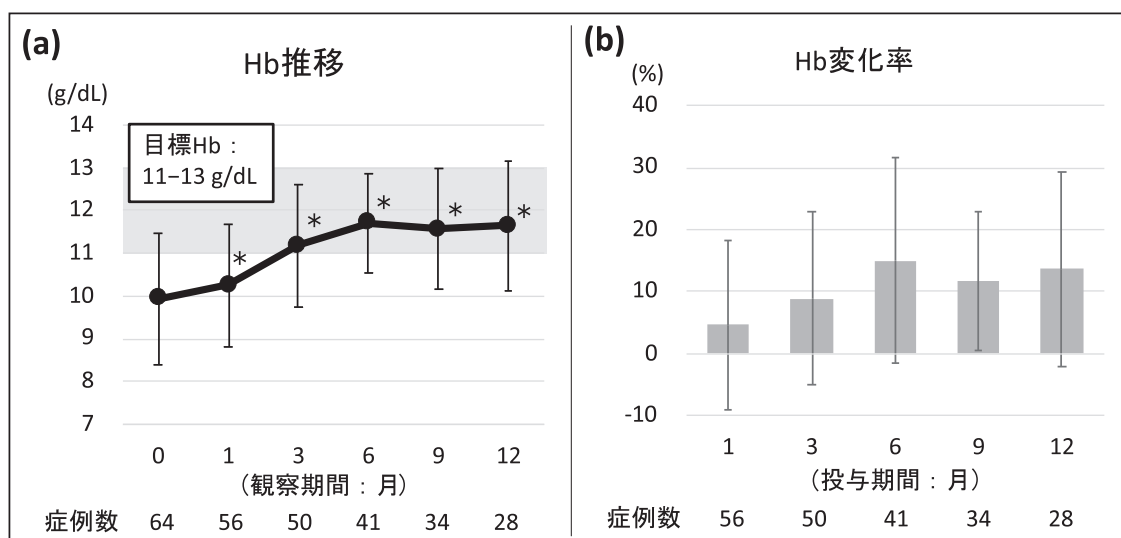


図1 全症例の投与前～投与後12ヶ月までのHb値の推移(a)および、投与前と比較した各観察時点での投与開始前からのHb変化率(b)
Hb: ヘモグロビン * : 開始前と比較して有意な変化あり、 $p < 0.05$

血清鉄 (Fe) は治療開始後1ヶ月時点で僅かに増加したが、3ヶ月以降では開始前と比較し変化なく経過した (図2 a)。総鉄結合能 (Total Iron Binding Capacity: TIBC) は全観察時点において開始前と比較して有意な増加がみられた (図2 b)。血清フェリチン (Ferritin) 値は、開始後3、6ヶ月時点で開始前と比較し有意に減少がみられ、その後も開始前よりも低値で推移した (図2 c)。S-Cre値は治療開始前後で有意な変化はみられなかった (図2 d)。

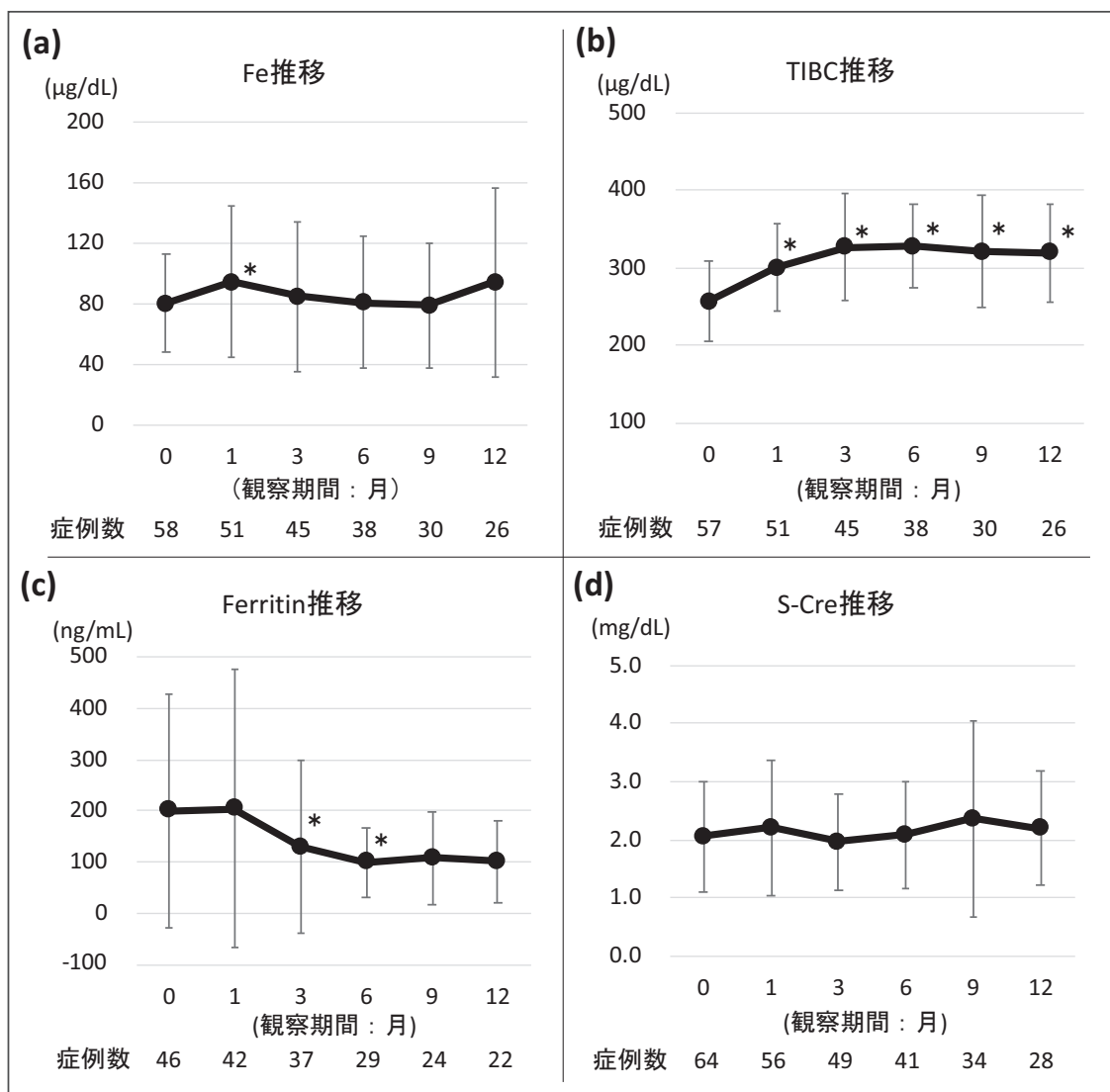


図2 全症例における開始前～開始後12ヶ月までのFe値の推移(a)、TIBC値の推移(b)、Ferritin値の推移(c)、S-Cre値の推移(d)
* : 開始前と比較して有意な変化あり、 $p < 0.05$ Hb : ヘモグロビン Fe : 鉄 TIBC : 総鉄結合能 S-Cre : 血清クレアチニン

ESA抵抗性貧血症例、遠方からの通院症例を抽出して同様に投与開始前後のHbの推移を比較した。ESA抵抗性貧血症例群では、投与開始後の全観察時点で開始前からの有意なHb値の増加を認めた (図3)。また、遠方からの通院症例群においては、投与開始後3か月後以降での有意なHb値の増加がみられた (図4)。

薬剤別の患者背景を表2に示す。ロキサデュスタット群は他2群と比較して若年者に使用される傾向があり、ESA抵抗性貧血症例の割合が有意に高かった。また、他2群と比較して投与開始前のHb値が有意に低値であり、血清Cre値も有意に高値であった。いずれの薬剤においても、投与

開始前と比較してHb値の有意な増加が認められたが、特にロキサデュスタット群では投与後早期からHb値の増加率が高い傾向にあった（図5）。

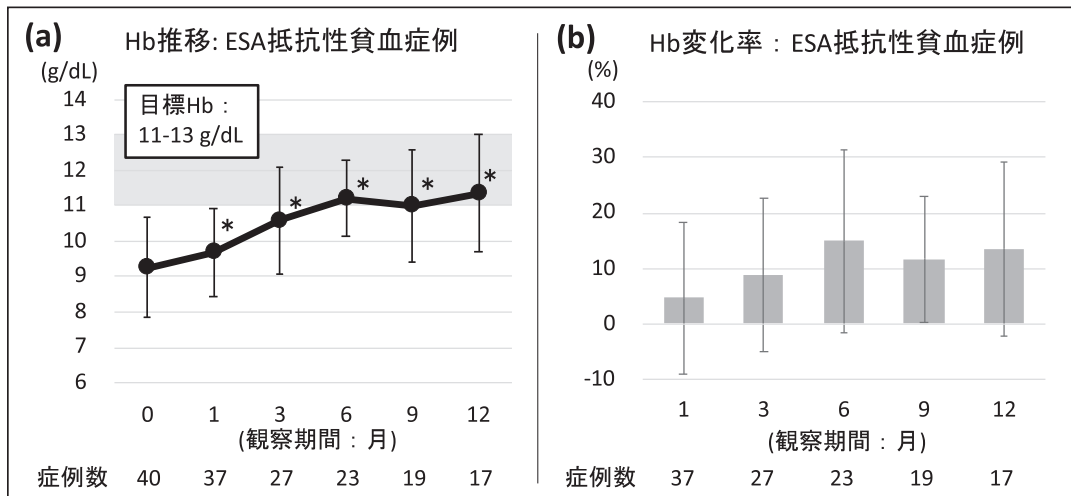


図3 ESA抵抗性貧血症例における開始前～開始後12ヶ月までのHb推移(a)および、開始前と比較した各観察時点でのHb変化率(b)
ESA: 赤血球造血刺激因子製剤 Hb: ヘモグロビン *: 開始前と比較して有意な変化あり、 $p < 0.05$

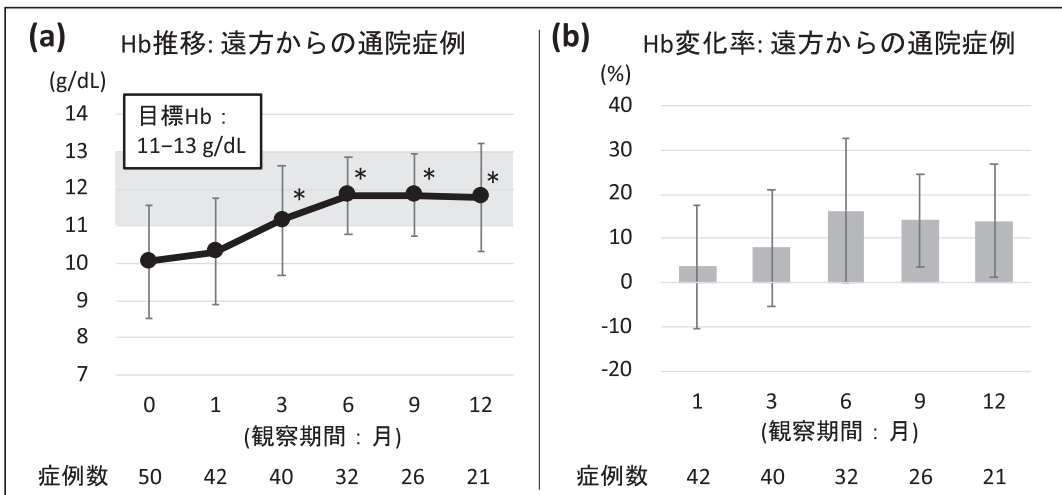


図4 遠方からの通院症例における開始前～開始後12ヶ月までのHb推移(a)および、開始前と比較した各観察時点でのHb変化率(b)
Hb: ヘモグロビン *: 開始前と比較して有意な変化あり、 $p < 0.05$

表2 薬剤別の患者背景およびHIF-PH阻害薬投与開始前検査値

* : Dap群と比較し有意差あり ** : Dap群、Ena群と比較して有意差あり Rox: ロキサデュスタット
Dap: ダプロデュスタット Ena: エナロデュスタット IQR: 四分位範囲
Hb: ヘモグロビン Fe: 鉄 TIBC: 総鉄結合能 S-Cre: 血清クレアチニン

	Rox n=18	Dap n=29	Ena n=17	p value
患者背景				
年齢, mean ± SD	53* ± 13	63 ± 12	60 ± 11	0.039
性別 男性, n (%)	6 (33)	17 (59)	8 (47)	0.238
移植後経過期間 (年), mean ± SD	7.7 ± 5.0	11.2 ± 7.6	6.9 ± 6.0	0.113
ESA抵抗性貧血, n (%)	17** (94)	16 (55)	7 (41)	0.002
遠方からの通院, n (%)	13 (72)	23 (79)	14 (82)	0.797
治療開始時鉄剤内服あり, n (%)	3 (17)	10 (36)	5 (29)	0.355
ESAからの切り替え, n (%)	17 (94)	19 (66)	13 (77)	0.078
投与開始前検査値				
Hb (g/dL), mean ± SD	8.5** ± 1.6	10.4 ± 1.0	10.8 ± 1.2	< 0.001
Fe (μg/dL), mean ± SD	92 ± 39	78 ± 28	74 ± 31	0.331
TIBC (μg/dL), mean ± SD	245 ± 60	258 ± 46	266 ± 52	0.595
Ferritin (ng/mL), mean ± SD	239 ± 262	164 ± 157	207 ± 289	0.600
S-Cre (mg/dL), mean ± SD	2.69** ± 1.10	1.88 ± 0.81	1.76 ± 0.60	0.012

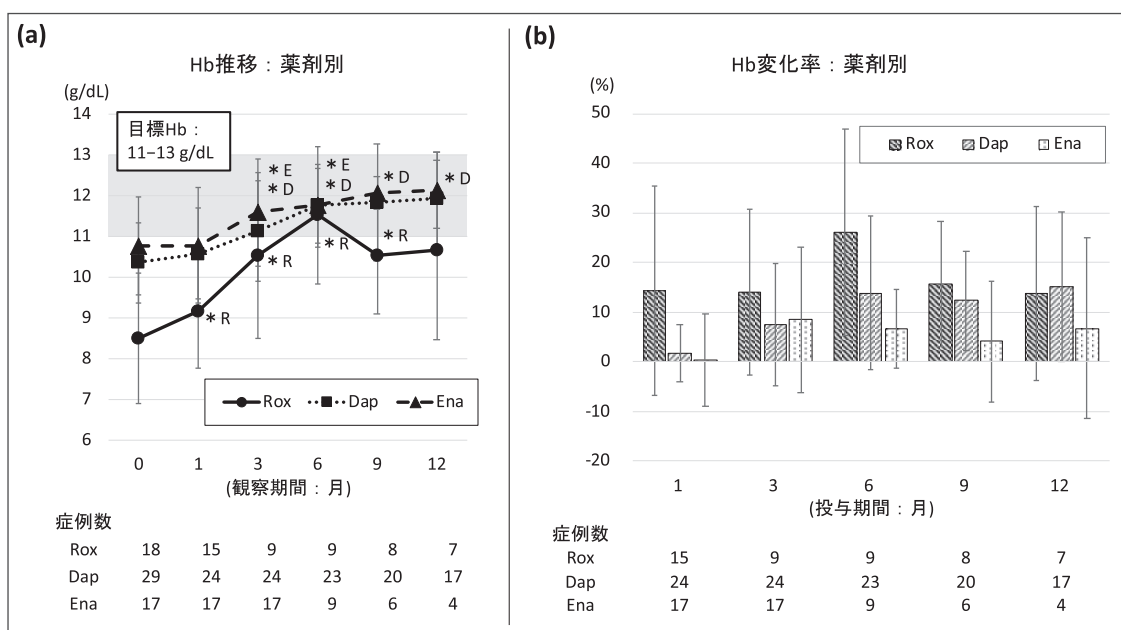


図5 薬剤別の開始前～開始後12ヶ月までのHb推移 (a) および、開始前と比較した各観察時点でのHb変化率 (b)
 Rox：ロキサデュスタット Dap：ダプロデュスタット Ena：エナロデュスタット Hb：ヘモグロビン *R：ロキサデュスタット群における開始前と比較して有意差が生じた観察時点 *D：ダプロデュスタット群における開始前と比較して有意差が生じた観察時点 *E：エナロデュスタット群における開始前と比較して有意差が生じた観察時点

投与中止症例の総括を表3に示す。投与中止に至った症例は25例で全体の39%であり、有害事象で中止となった症例は10例で全体の16%であった。有害事象の内訳は、Hbオーバースhoot (Hb 0.5g/dL/週以上の急激な上昇) が6例、静脈血栓症が1例、悪性腫瘍が2例、動悸が1例であった。なお悪性腫瘍のうち1例は、その後の精査で悪性が否定されている。有害事象以外での投与中止症例は、Hb目標到達による終了、血液透析再導入によるESAへの変更、貧血改善不良のためESAへの変更、全身状態不良による内服困難、中止理由不明、がそれぞれ3例ずつであった。

表3 投与中止症例の全症例および薬剤別の内訳

Rox：ロキサデュスタット Dap：ダプロデュスタット Ena：エナロデュスタット Hb：ヘモグロビン HD：血液透析

	全症例 n = 64	Rox n = 18	Dap n = 29	Ena n = 17
投与中止症例数, n (%)	25 (39)	15 (83)	9 (31)	1 (6)
有害事象での中止, n (%)	10 (16)	9 (50)	0 (0)	1 (6)
Hbオーバースhoot, n (%)	6 (9)	6 (33)	-	-
静脈血栓症, n (%)	1 (2)	1 (6)	-	-
悪性腫瘍 (疑い含む), n (%)	2 (3)	1 (6)	-	1 (6)
動悸, n (%)	1 (2)	1 (6)	-	-
その他理由での中止, n (%)	15 (23)	7 (39)	8 (28)	0 (0)
Hb目標到達, n (%)	3 (5)	2 (11)	1 (3)	-
HD再導入, n (%)	3 (5)	-	3 (10)	-
貧血改善不良, n (%)	3 (5)	1 (6)	2 (7)	-
全身状態不良, n (%)	3 (5)	2 (11)	1 (3)	-

<考察>

本検討ではPTA症例に対するHIF-PH阻害薬投与により、投与開始前と比較してHbは有意に増加し、鉄利用能も有意に改善していた。また、ESA抵抗性を有する症例や遠方からの通院症例においてもHbの有意な増加を認めた。以上の結果から、PTAに対するHIF-PH阻害薬投与は、ESA抵抗性の有無に関わらず有効な治療手段となり得ることが示唆され、また、ESA投与のために頻回通院せざるを得なかった、遠方からの通院症例の負担軽減も期待できる。本検討では移植腎機能に変化は見られなかったが、PTA症例では移植腎機能喪失のリスクが上昇することが報告²⁾³⁾されていることから、PTAの改善は長期的なアウトカムの向上化に繋がる可能性もある。

薬剤別の結果では、ロキサデュスタット群は投与後早期からのHb増加率が高いため、比較的早い効果発現を期待できる可能性がある。一方、ダプロデュスタット・エナロデュスタット群では、Hb増加は緩徐ではあるものの持続したHbの増加を確認できた。ESA抵抗性が強く高度な貧血を有する症例など、早期のHb増加を期待したい症例に対しては、ロキサデュスタットの使用が適しているかもしれない。

全症例の16%にあたる10例で有害事象が確認され、特に生命予後に関わるものとして静脈血栓症と悪性腫瘍の発生がみられた。鉄欠乏状態が血液凝固を促進する因子として報告されており⁸⁾、HIF-PH阻害薬投与により急速に鉄代謝が改善したことが鉄欠乏状態を引き起こし、静脈血栓症発症のリスクを高めた可能性がある。一方、HIF-PH阻害薬投与と悪性腫瘍発生との関連については、現時点では明確な因果関係は示されていない。HIF活性化により血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF）に関する遺伝子が誘導されることが知られている⁹⁾ことから、HIF-PH阻害薬投与患者のVEGF濃度を測定した報告が複数あるが、いずれも投与群と対照群のVEGF濃度に有意差は無いことが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。基礎研究では、ラットへのHIF-PH阻害薬投与によって血清VEGF濃度の上昇が確認されているが、ヒト大腸癌細胞を移植したラットにHIF-PH阻害薬を投与しても腫瘍体積の増大はみられなかったとの報告がある¹²⁾。元来、腎移植症例は免疫抑制状態であるため悪性腫瘍の発生もしくは進展のリスクが潜在的に高い患者群である。本検討での悪性腫瘍発生例におけるHIF-PH阻害薬投与との因果関係は不明だが、現時点で悪性腫瘍を発生していない症例に関しても今後は注意深い経過観察を継続する必要があるだろう。

<結語>

HIF-PH阻害薬の投与により、ESA抵抗性を有するPTA症例や、遠距離通院のためにESA投与困難であるPTA症例において、貧血および鉄利用能の改善が期待できる。患者アウトカムの改善や有害事象の問題については、より長期的なフォローが必要である。

<利益相反の開示>

本論文に関して開示すべき利益相反関係にある企業などはない。

<参考文献>

- 1) Gafter-Gvili A, Gafter U.: Posttransplantation Anemia in Kidney Transplant Recipients. *Acta Haematol* 142 (1): 37-43, 2019.
- 2) Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, et al.: A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 21 (12): 3559-66, 2006.
- 3) Schjelderup P, Dahle DO, Holdaas H, et al.: Anemia is a predictor of graft loss but not cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Clin Transplant* 27 (6): E636-43, 2013.
- 4) Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al.: Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant* 3 (7): 835-45, 2003.
- 5) Hirota K.: HIF- α Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review. *Biomedicines* 9 (5):468, 2021.
- 6) 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* 32 (7): 1779-90, 2021.
- 7) 山本裕康、西 慎一、友 雅司、他：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、日本透析医学会雑誌 49 (2): 89-158, 2016.
- 8) Tang X, Fang M, Cheng R, et al.: Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability. *Circ Res* 127 (5): 651-63, 2020.
- 9) Gnarr JR, Zhou S, Merrill MJ. et al.: Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (20): 10589-94, 1996.
- 10) Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, et al.: Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 90 (5): 1115-22, 2016.
- 11) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al.: Enarodustat, Conversion and Maintenance Therapy for Anemia in Hemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial Followed by Long-Term Trial. *Nephron* 143 (2):77-85, 2019.
- 12) Fukui K, Shinozaki Y, Kobayashi H, et al.: JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF- α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor. *Eur J Pharmacol* 859: 172532, 2019.