

「腎移植患者の貧血治療の基礎から 実践-HIF-PH阻害剤を含めて-」

増子記念病院 腎臓内科
辻田誠



日本臨床腎移植学会 CO I 開示

筆頭発表者名： 辻田 誠

演題発表に関連し、開示すべきCO I 関係にある
企業などはありません。

本日の内容

➤腎移植後貧血（PTA）

原因～目標Hb濃度について

➤HIF-PH阻害剤について

鉄欠乏も含めて

腎移植後貧血(PTA)の定義

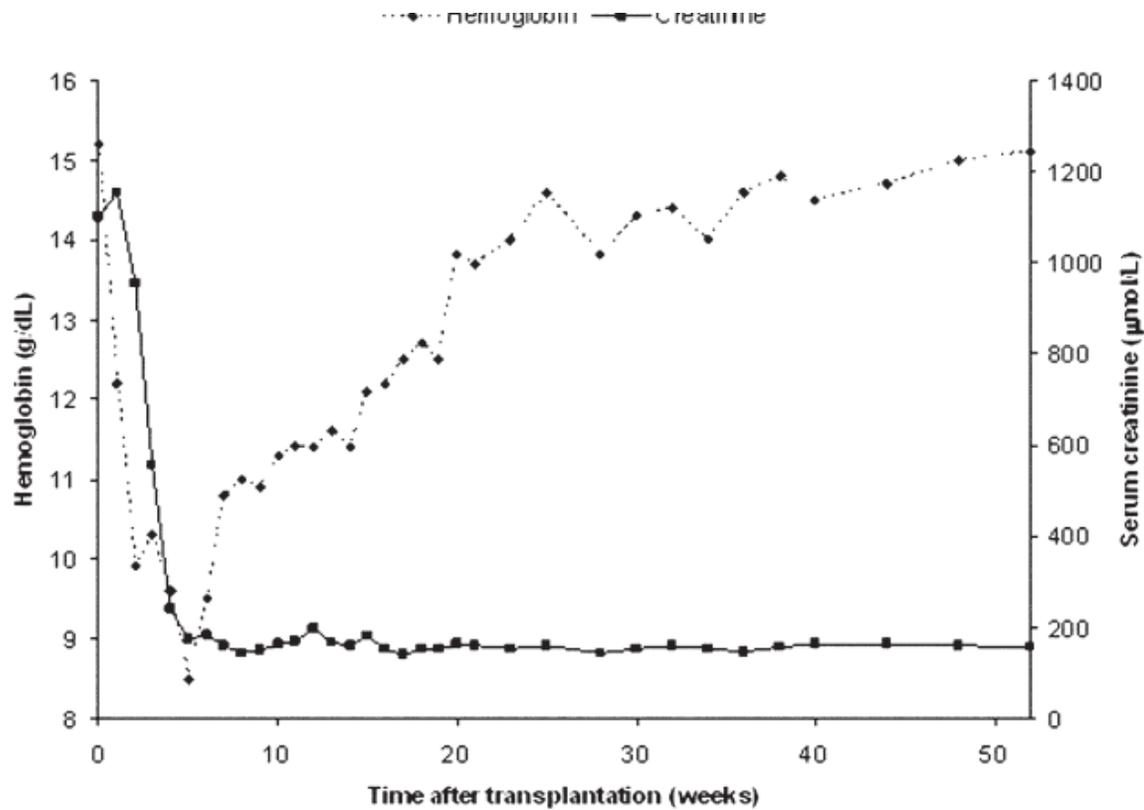
第9章 腎移植患者の移植後貧血

1. 『移植後貧血』の診断と基準

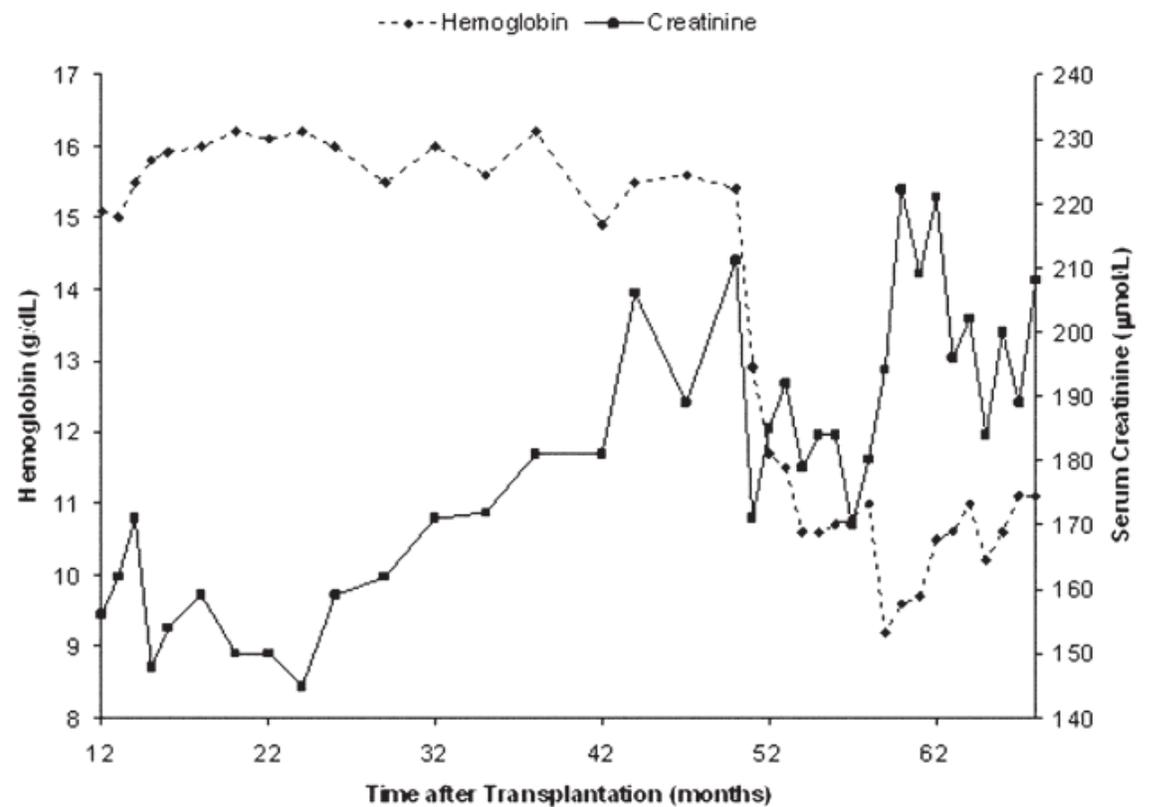
- 1) 移植後貧血 (post transplant anemia : PTA) の診断基準値として Hb 値を用い, その基準値は, 成人男性で Hb 値 13 g/dL 未満, 成人女性で Hb 値 12 g/dL 未満である.
- 2) 移植後貧血の原因は, 移植腎機能, 拒絶反応, 感染症, 鉄欠乏, 免疫抑制薬による骨髄抑制など多岐にわたる. このため貧血治療の開始前にこれらの原因検索と加療を十分に行う.
- 3) 移植後貧血の治療は, 移植後維持期 (移植後 6 か月以降) を主な対象とする.

腎移植後貧血 (PTA)

早期



維持期



PTAの原因

Table 2. Causes of Posttransplantation Anemia

時期	原因	薬剤性	感染症
早期	Early		
	Generalized bone marrow suppression		
	Immunosuppressants: AZA, MMF, sirolimus		
	Antibacterials/antivirals: chloramphenicol, ganciclovir, trimethoprim-sulfamethoxazole		
	Viral infections: CMV, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus, human parvovirus B19		
	PRCA		
	Drug related: AZA, MMF, tacrolimus, ACE inhibitors		
	Infection related: parvovirus B19		
	Hemolytic uremic syndrome/hemolytic anemia		
	Drug related: cyclosporine, tacrolimus, sirolimus		
	Hematologic: ABO incompatibility, sickle cell disease, glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency		
	Acute renal failure		
	Acute tubular necrosis		
Acute rejection			
Iron deficiency			
Absolute: perioperative blood loss, stress-induced gastrointestinal hemorrhage, depleted iron stores			
Functional: chronic inflammation, uremia			
Folate and vitamin B ₁₂ deficiency			
維持期	Late		
	Generalized bone marrow suppression		
	Immunosuppressants: AZA, MMF, sirolimus		
	PRCA		
	Drug related: AZA, MMF, tacrolimus, ACE inhibitors		
	Hemolytic uremic syndrome/hemolytic anemia		
	Drug related: cyclosporine, tacrolimus, sirolimus		
	Hematologic: ABO incompatibility, sickle cell disease, glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency		
	Acute renal failure		
	Acute tubular necrosis		
	Acute rejection		
	Chronic renal failure		
	EPO deficiency		
EPO resistance: eg, chronic inflammation, hyperparathyroidism			
Iron deficiency			
Absolute: perioperative blood loss, stress-induced gastrointestinal hemorrhage, depleted iron stores			
Functional: Uremia, chronic inflammation			
Malignancy			
Folate and vitamin B ₁₂ deficiency			

薬剤性

感染症

鉄欠乏

拒絶反応 (急性)

薬剤性

EPO欠乏

鉄欠乏

拒絶反応 (慢性)

CKD患者よりも貧血になりやすい

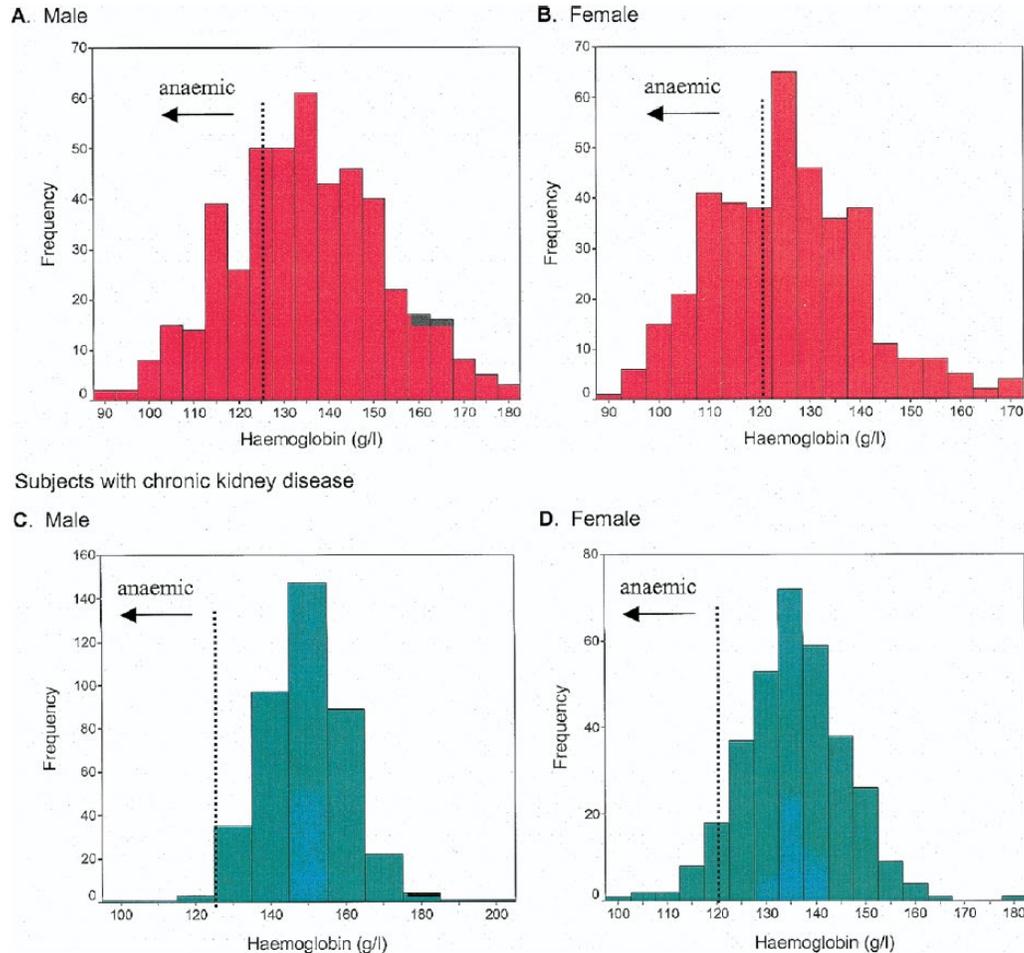


Figure 1. Histograms of Hb concentrations in (A) male and (B) female kidney transplant patients and (C) male and (D) female subjects with chronic kidney disease.

CKD-T

慢性炎症

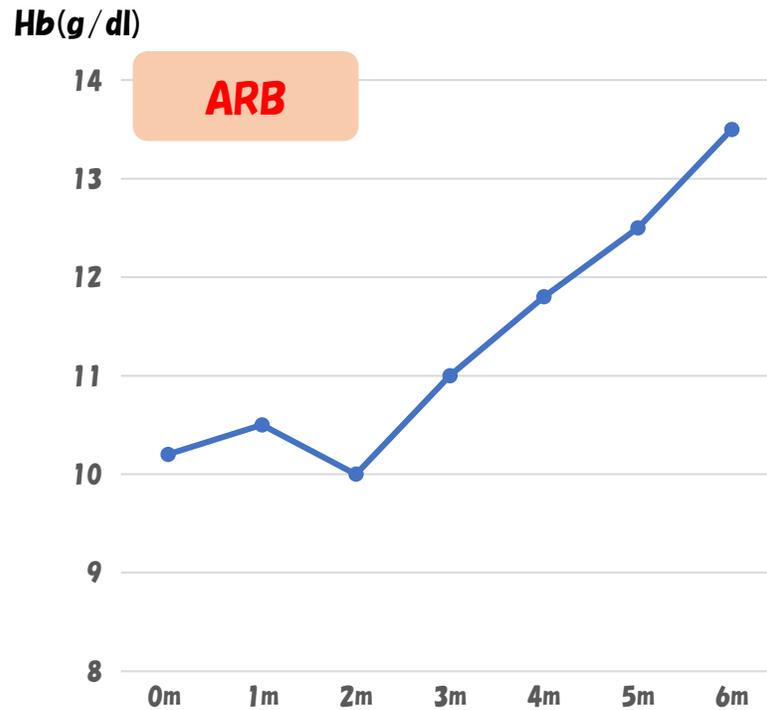
原因となる薬剤

- MMF
- CNI
- ACEI, ARB
- など

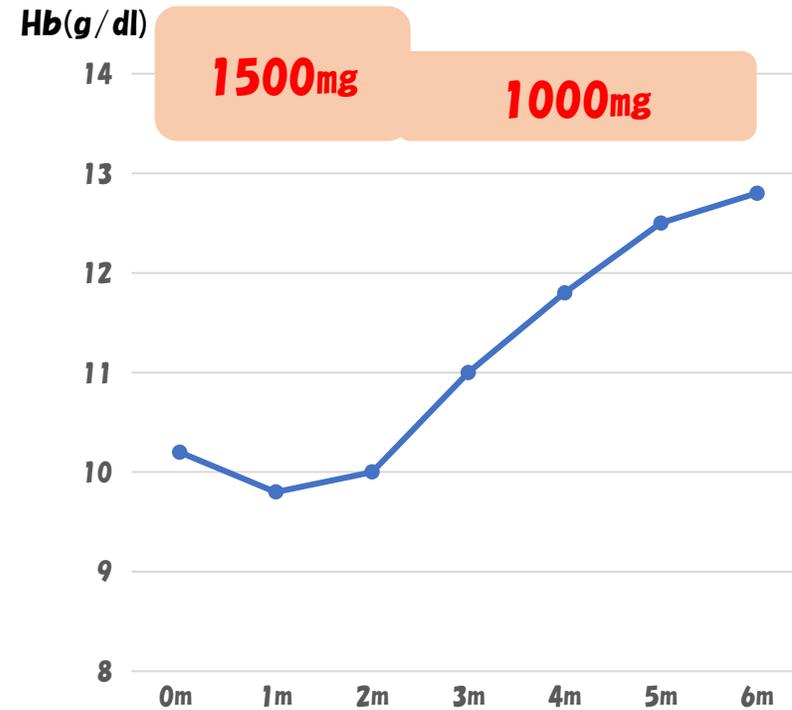
CKD

腎性貧血以外の要因が多い！

ARBやMMFの中止・減量で貧血は改善する



ARB中止した症例



MMF減量した症例

PTA 早期

1. 原因

- 移植腎から2日目よりEPOが産生→2, 3週間でピークに達する（相対的EPO欠乏）
- 手術やHb産生に伴う鉄欠乏
- 薬剤性、急性拒絶反応、感染症

2. 移植腎 酸素需要が高い

- 虚血再灌流障害
- 腎代償肥大
- 高濃度CNI

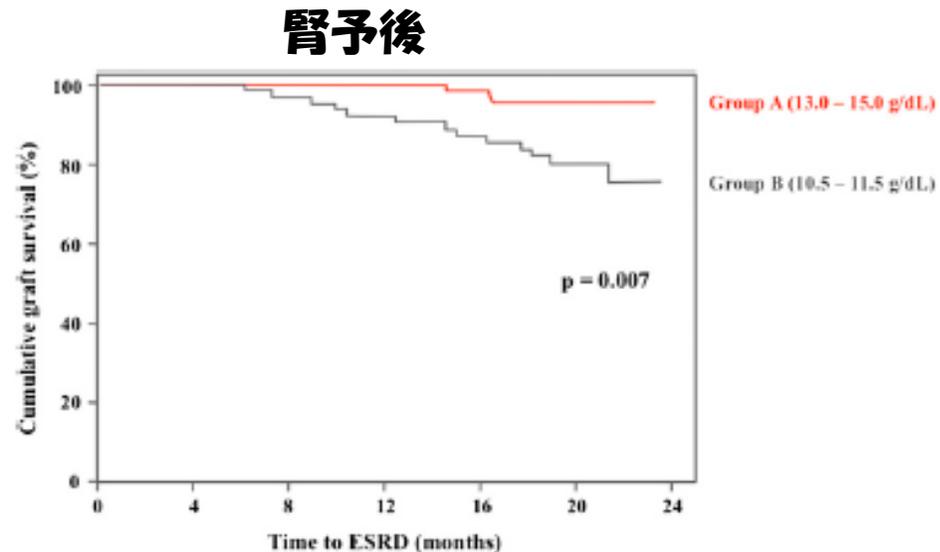
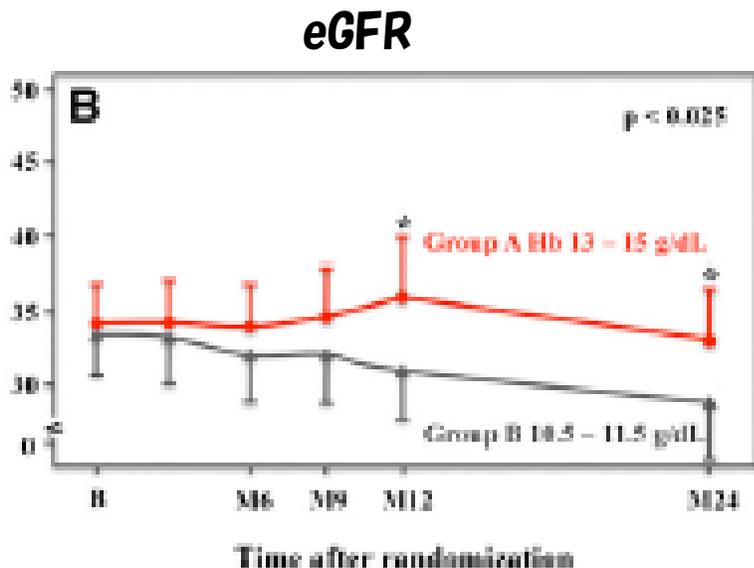
3. 目標Hb値 エビデンスはほとんどない。少なくとも10g/dLは必要？

PTA 維持期

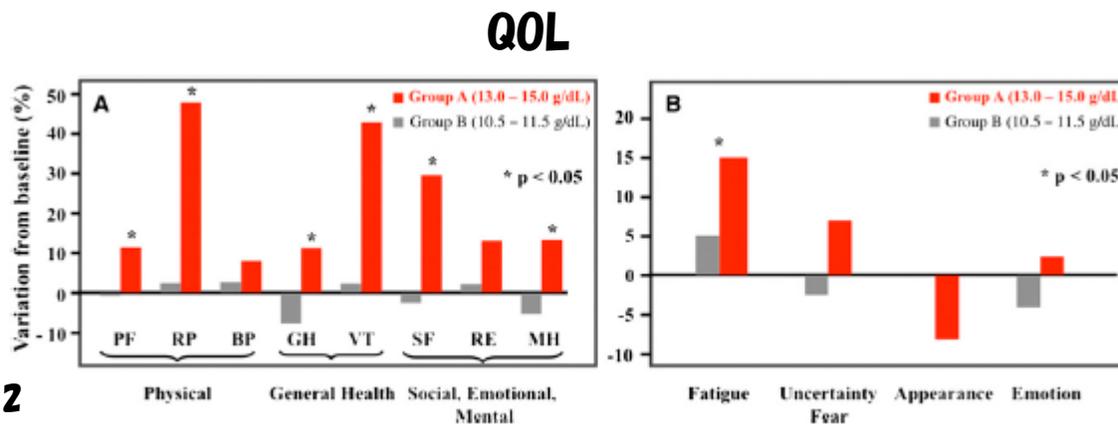
- 3つのRCT
 - CAPRIT study
 - 名古屋第二病院および増子記念病院での試験
 - CANDLE study

CAPRIT study

腎移植後1年以上経過した125名(Hb<11.5g/dl、eGFR 20-50ml/min)を対象にA群Hb13.0-15.0g/dl、B群10.5-11.5g/dlにランダム化。



Hbが高い方がeGFR、腎予後、QOL すべての面で良い。



対象

- ・名古屋第二赤十字病院と増子記念病院通院中の患者で、腎移植後1年以上経過しておりeGFR15-50ml/min/1.73m²で3カ月以上腎機能が安定している患者。
- ・ESA製剤使用の有無にかかわらず、過去2回の平均がHb 9.0-11.5g/dlである20歳以上70歳未満の患者を対象。

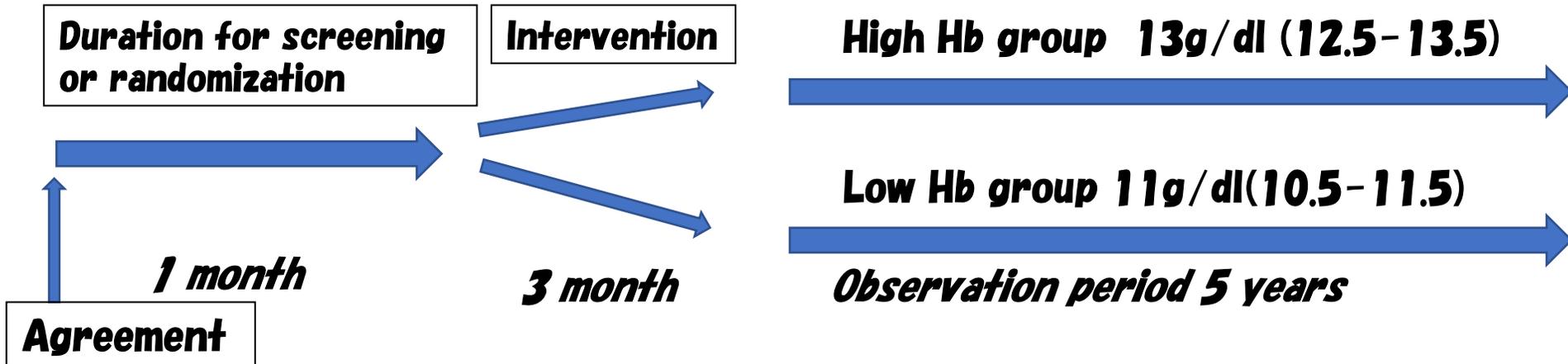
登録期間 平成24年1月から平成26年3月末日

ESA製剤 ダルベポエチン α (ネスプ[®]) or エポエチン β ペルゴ(ミルセラ[®])

フォローアップ期間 3年間

UMIN臨床試験登録システム UMIN 000009594

Study protocol



Primary end point

Difference between both groups in rate of decline in kidney function estimated by eGFR or cystatin C → Δ eGFR

Secondary end point

- Cardiovascular event
- Initiation of hemodialysis
- Acute rejection

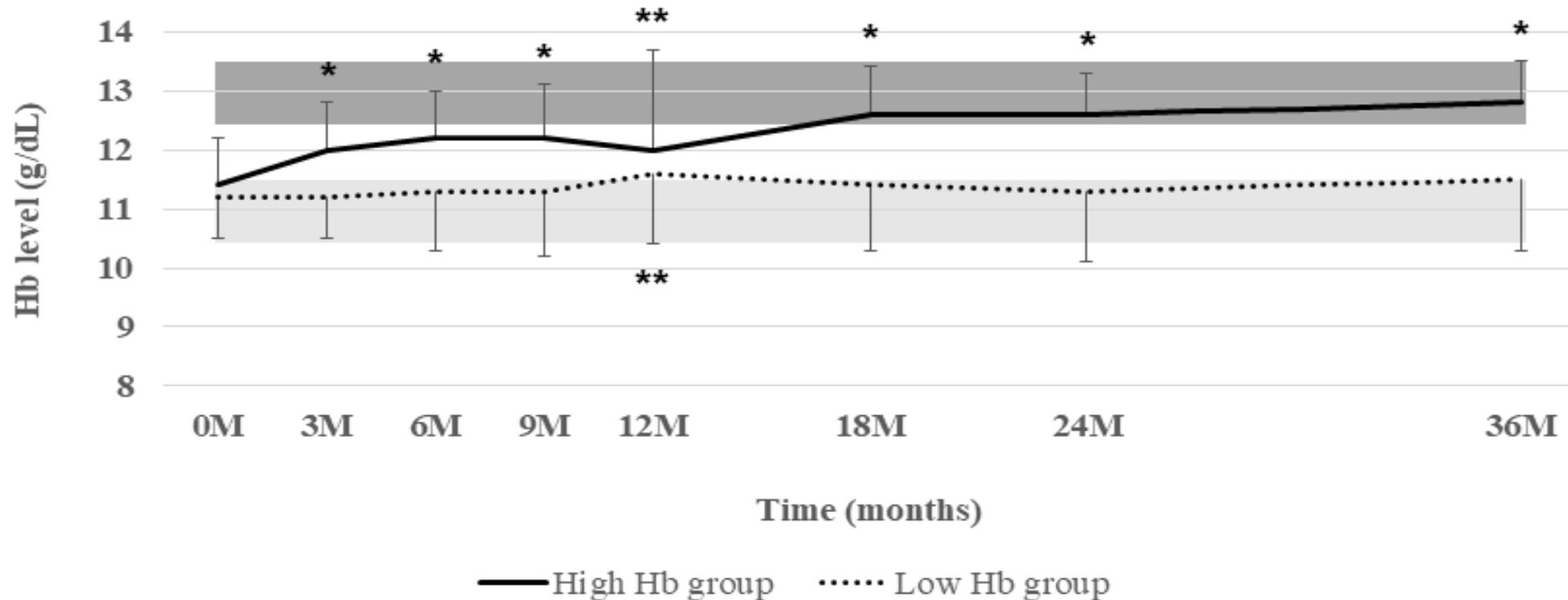
除外基準

- 尿蛋白 1g/日以上
- 進行性の腎障害がある患者(3か月以上腎機能が安定していること)
- 3か月以内に拒絶反応の既往がある患者
- コントロール困難な高血圧患者
- 活動性の感染症や担癌患者
- 鉄欠乏性貧血
- 出血傾向のある患者
- ESA製剤を使用してもHb 10g/dl未満の患者
- 妊娠中・妊娠予定・授乳中の方
- 心筋梗塞や狭心症の既往のある方
- 症候性の脳梗塞の既往のある方

患者背景

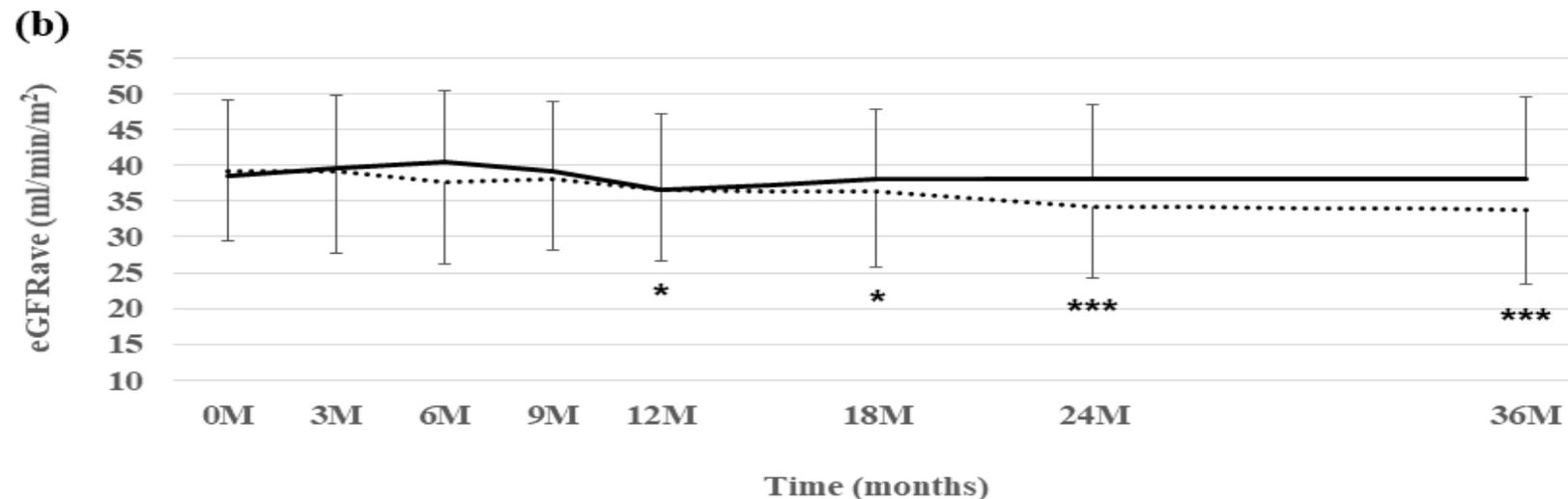
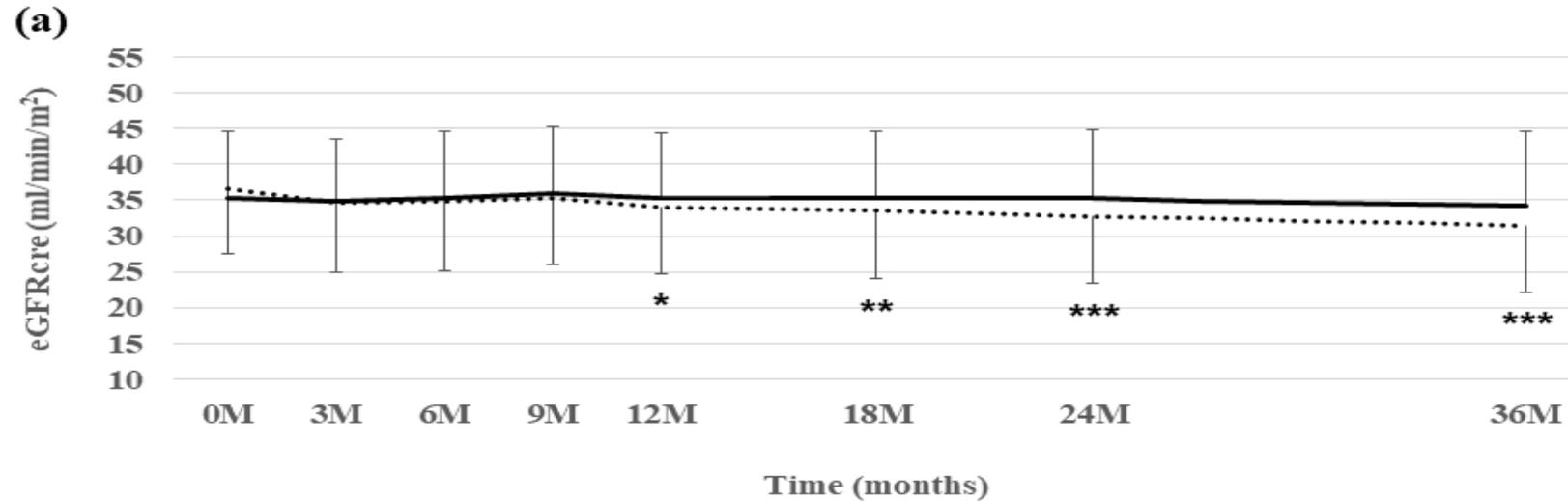
	Hb 11 (n=63)	Hb 13 (n=64)
Age (year)	49.6 (12.9)	49.7(9.7)
PEKT (n)	20	14
Duration of dialysis (month)	31.2 [12, 96]	20.7 [8.5, 89]
Duration after RTx (month)	65.0 [37, 149]	91 [34, 162]
Hb at initiation (g/dl)	11.2 (0.7)	11.3 (0.8)
eGFR cre (ml/min/1.73m2)	35.9 (8.7)	35.4 (8.4)
eGFR ave (ml/min/1.73m2)	40.5 (10.7)	40.3 (11.0)
BMI (kg/m2)	21.1 (3.4)	21.4 (3.6)
Systolic pressure (mmHg)	126.2 (9.1)	126.3 (10.3)
Diastolic pressure (mmHg)	76.4 (11.5)	76.2 (8.8)
LVMi (g/m2)	124.8 (14.0)	105.9 (23.5)
Ferritin (ng/ml)	105.4 (79.5)	115.9 (100.9)
TSAT (%)	32.1 (12.0)	33.6 (12.0)
HCO³⁻ (mEq/l)	24.1 (2.4)	24.7 (7.1)
intact PTH (pg/ml)	77.5 [55.3, 115.8]	83 [63, 122]
Ca (mg/dl)	9.3 (0.5)	9.4 (0.5)
P (mg/dl)	3.4 (0.5)	3.3 (0.6)

The changes in Hb levels stratified by target Hb range throughout the study period



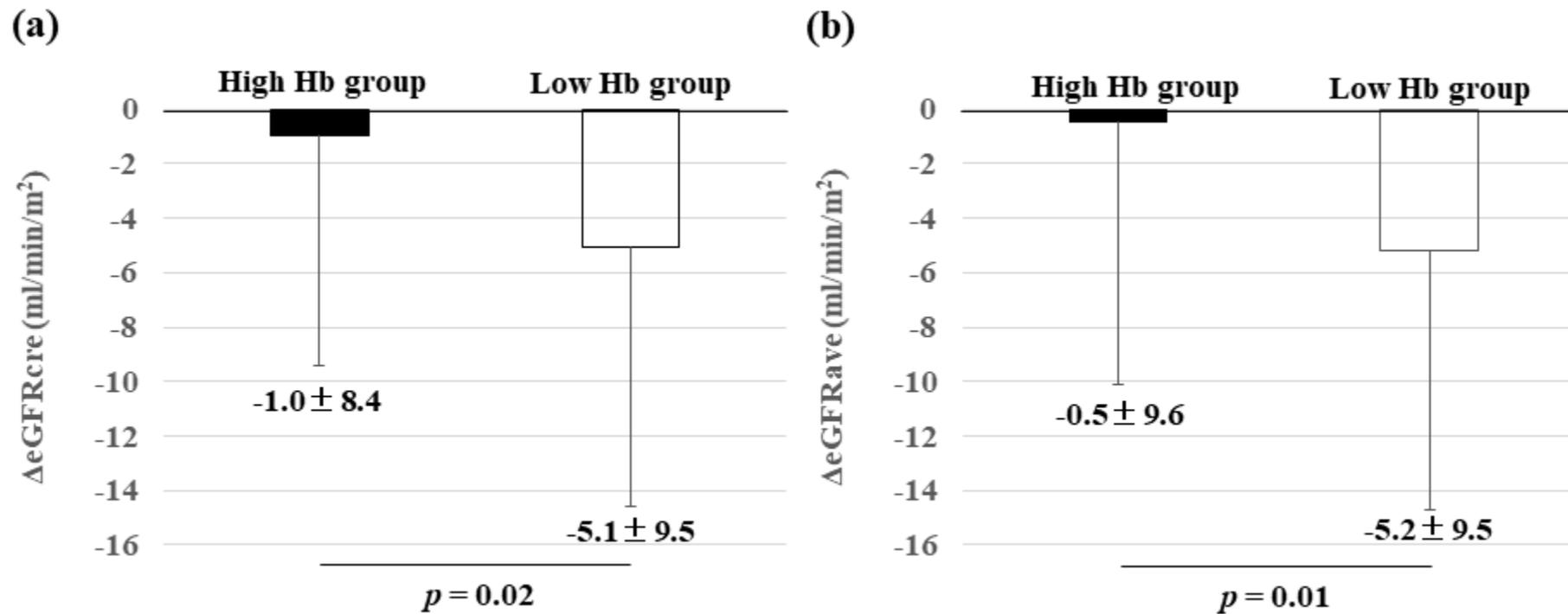
Changes in eGFRcre (a) and eGFRave (b) levels

NDT 2019



— High Hb group Low Hb group

Differences between the initiation and the last time point in this study determined by $\Delta eGFR$ in $eGFR_{cre}$ (a) and $eGFR_{ave}$ (b)



Reasons for dropouts or lost to follow-ups

High Hb group (n = 10)		Low Hb group (n = 9)	
Chronic active antibody mediated rejection	3	Chronic active antibody mediated rejection	2
Gastric cancer	1	Blood transfusion requirement	2
Acute rejection due to noncompliance	1	Acute rejection due to noncompliance	1
General fatigue due to ESAs	1	Pregnancy	1
Recurrent severe diarrhea	1	Calcineurin inhibitor toxicity	1
Return to hemodialysis	1	Recurrent renal amyloidosis	1
Pulmonary embolism/deep venous thrombosis	1	Change of residence	1
Renal cell carcinoma	1		

本試験のまとめ

- 高Hb群で目標濃度に達するのに時間を要したが、36カ月の時点で有意差を持って腎機能の低下を抑えることが可能であった。
- 高Hb群でDVT/肺塞栓の重篤な合併症があった。試験開始後からピル内服が始まっていた。併用薬剤には注意が必要である。
- 血圧に関しては、両群ともにコントロール良好であった。高Hb群で2名に血圧の上昇を認めた。急激なHb濃度の上昇が原因と考えられる。

ORIGINAL ARTICLE

Correcting anemia and native vitamin D supplementation in kidney transplant recipients: a multicenter, 2 × 2 factorial, open-label, randomized clinical trial

Yoshitsugu Obi^{1,2,3} , Naotsugu Ichimaru⁴, Yusuke Sakaguchi⁵ , Kazuhiro Iwadoh^{6,7} , Daisuke Ishii⁸, Ken Sakai⁹, Daiki Iwami^{10,11} , Hiroshi Harada¹², Keiichi Sumida^{3,13} , Akinari Sekine¹³ , Kosuke Masutani¹⁴ , Naotake Akutsu¹⁵, Takamitsu Inoue¹⁶ , Morikuni Nishihira¹⁷, Tatsuo Yoneda¹⁸, Shinichi Ito¹⁹, Motoo Araki²⁰ , Jun-Ya Kaimori^{4,5} , Katsunori Yoshida¹⁸, Shigeru Satoh²¹, Yoshifumi Ubara¹³ , Yoshitaka Isaka¹, Kazunari Yoshida^{8,22}, Yoshiharu Tsubakihara²³, Shiro Takahara^{4,24}, & Takayuki Hamano^{1,5,25}  on behalf of the CANDLE-KIT Trial Investigators*

(a)

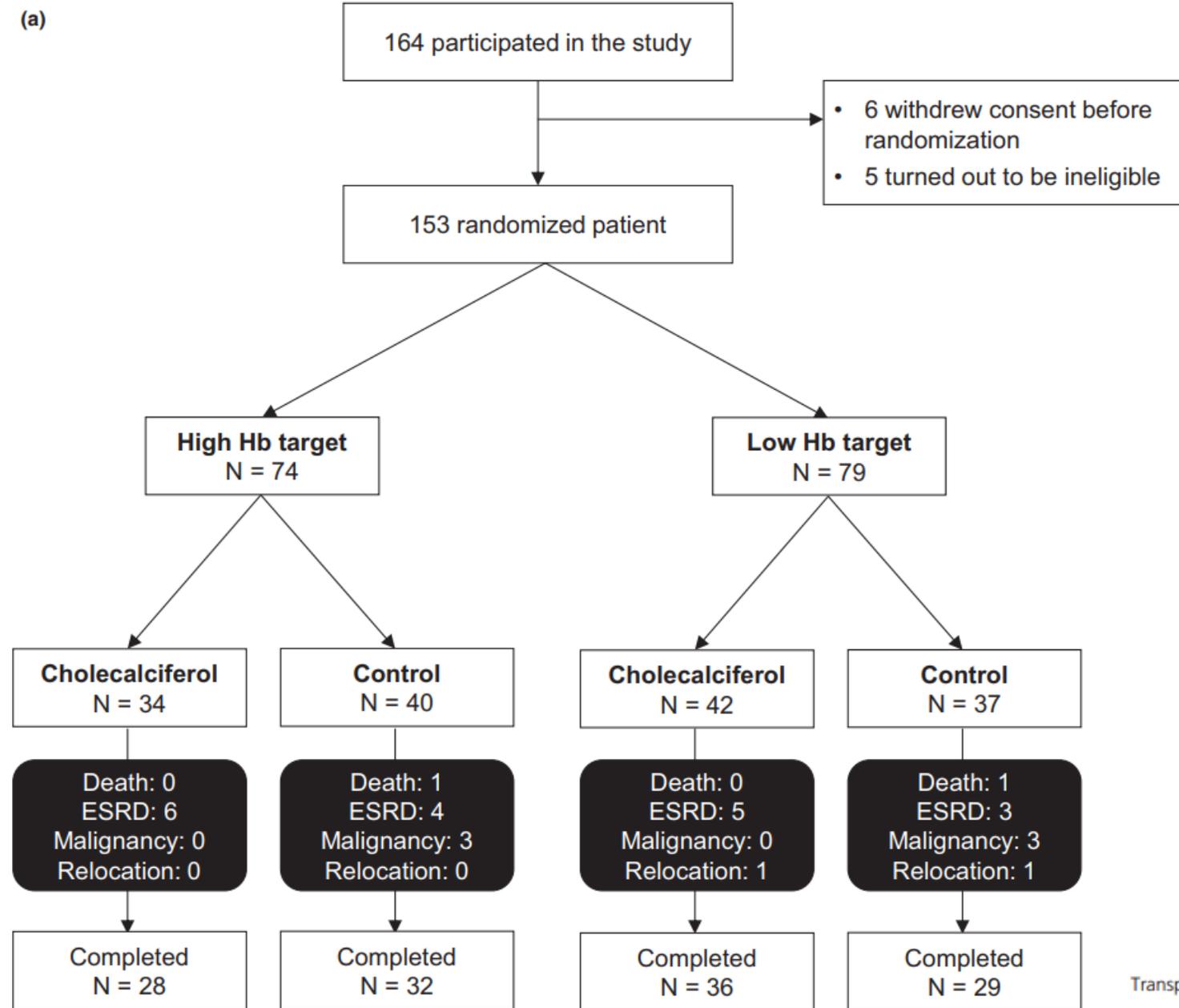
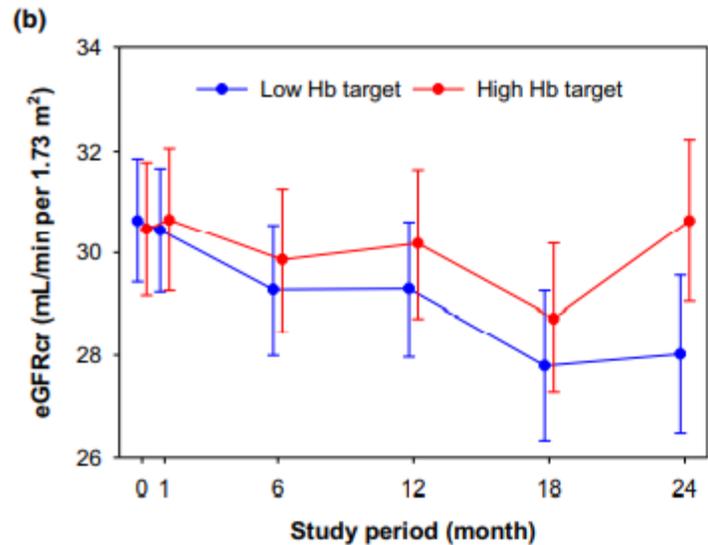
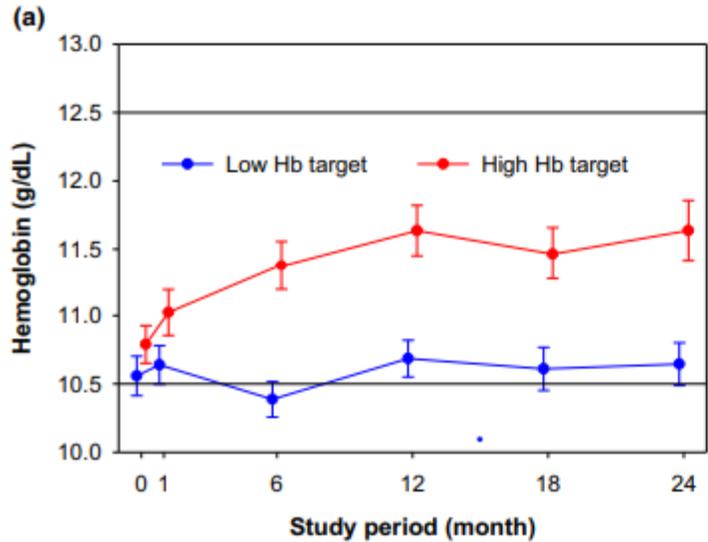


Table 1. Baseline characteristics of study participants.

Characteristics	Hb target arm		Cholecalciferol arm	
	<10.5 g/dl N = 79	≥12.5 g/dl N = 74	Control N = 77	1000 IU/day N = 76
Age, year	52 ± 12	50 ± 12	52 ± 12	50 ± 12
Male, <i>n</i>	38 (48%)	42 (57%)	39 (51%)	41 (54%)
Body weight, kg	55 ± 12	57 ± 12	55 ± 12	57 ± 11
ESRD origin, <i>n</i>				
Chronic glomerulonephritis	35 (44%)	42 (57%)	44 (57%)	33 (43%)
CAKUT	11 (14%)	67 (10%)	12 (15%)	8 (10%)
Diabetes	7 (9%)	5 (7%)	4 (5%)	8 (11%)
Polycystic kidney disease	7 (9%)	3 (4%)	4 (5%)	6 (8%)
Other	19 (24%)	16 (22%)	13 (17%)	22 (29%)
Diabetes, <i>n</i>				
NODAT	1 (1%)	4 (5%)	3 (4%)	2 (3%)
Type 1	2 (3%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (4%)
Type 2	6 (8%)	7 (9%)	7 (9%)	6 (8%)
Transplant vintage, year	8 [4, 13]	7 [3, 13]	7 [3, 14]	8 [5, 12]
History of CVD, <i>n</i>	4 (5%)	8 (11%)	6 (8%)	6 (8%)
History of cancer, <i>n</i>	5 (6%)	4 (5%)	5 (6%)	4 (5%)
Calcineurin inhibitor, <i>n</i>				
Tacrolimus	49 (62%)	40 (54%)	49 (64%)	40 (52%)
Cyclosporine	27 (34%)	31 (42%)	26 (34%)	32 (42%)
None	3 (4%)	3 (4%)	2 (2%)	4 (6%)
Antimetabolites, <i>n</i>				
Mycophenolate mofetil	63 (80%)	60 (81%)	60 (78%)	63 (83%)
Azathioprine	2 (3%)	4 (5%)	4 (5%)	2 (3%)
Mizoribine	9 (11%)	6 (8%)	6 (8%)	9 (12%)
None	5 (6%)	4 (5%)	7 (9%)	2 (3%)
Everolimus, <i>n</i>	18 (23%)	11 (15%)	20 (26%)	9 (12%)
Steroids, <i>n</i>	67 (85%)	59 (80%)	63 (82%)	63 (83%)
RAAS inhibitor, <i>n</i>	54 (68%)	46 (62%)	48 (62%)	52 (68%)
Active vitamin D analogues, <i>n</i>	13 (16%)	9 (12%)	14 (18%)	8 (11%)
Systolic BP, mmHg	126 ± 14	129 ± 15	125 ± 15	130 ± 13
Diastolic BP, mmHg	75 ± 9	78 ± 11	75 ± 11	77 ± 10
Laboratory tests				
Serum creatinine, mg/dl	1.9 ± 0.7	2.0 ± 0.7	1.9 ± 0.7	2.0 ± 0.7
eGFR, ml/min per 1.73 m ²	30.6 ± 10.8	30.5 ± 11.3	30.4 ± 11.0	30.7 ± 11.0
Hemoglobin, g/dl	10.6 ± 1.3	10.8 ± 1.2	10.4 ± 1.2	10.9 ± 1.2
Iron saturation, %	34 ± 14	34 ± 16	35 ± 16	33 ± 14
Ferritin, ng/ml	92 [56, 194]	68 [31, 148]	88 [46, 195]	75 [44, 141]
Serum 25(OH)D, ng/ml	14.5 ± 5.1	14.5 ± 5.3	14.3 ± 5.3	14.6 ± 5.2
Urine protein, g/g-Cr	0.3 [0.1, 1.1]	0.4 [0.1, 1.0]	0.3 [0.1, 0.7]	0.3 [0.1, 1.6]

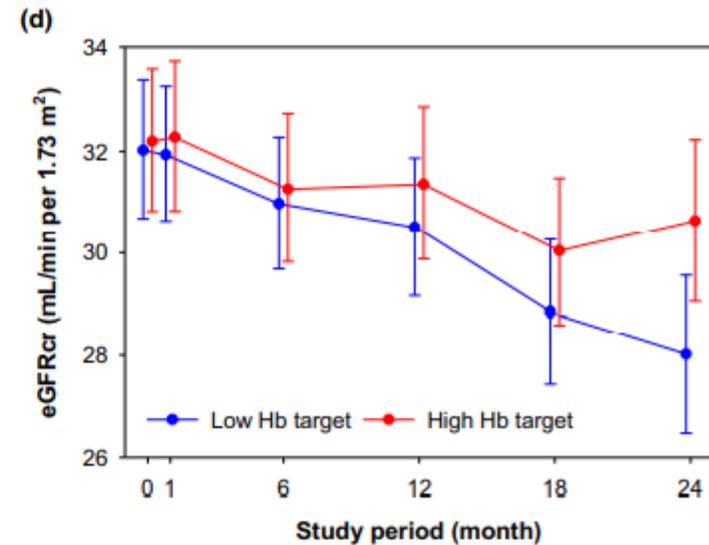
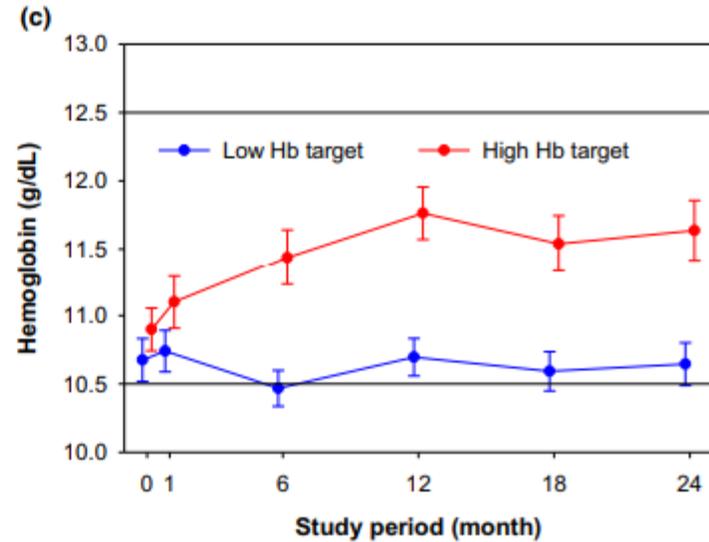
All available data



Number of patients

High Hb	74	73	71	69	60
Low Hb	79	79	77	74	65

Data from patients who completed the trial



Number of patients

High Hb	60	60	60	60	60
Low Hb	65	65	65	65	65

RCTのまとめ

	年齢 (歳)	eGFR (1.73mL/min/ m2)	試験終了時の 平均Hb濃度 (g/dL)	Low	High	Δ eGFR	Low	High	Follow up (年)
CAPRIT study	49	38		11.2	13.4		-6.0	-2.4	2
Nagoya	49.7	35.7		11.5	12.8		-5.1	-1.0	3
CANDLE study	51	30.6		10.6*	11.7*		-4.0	-1.6	2

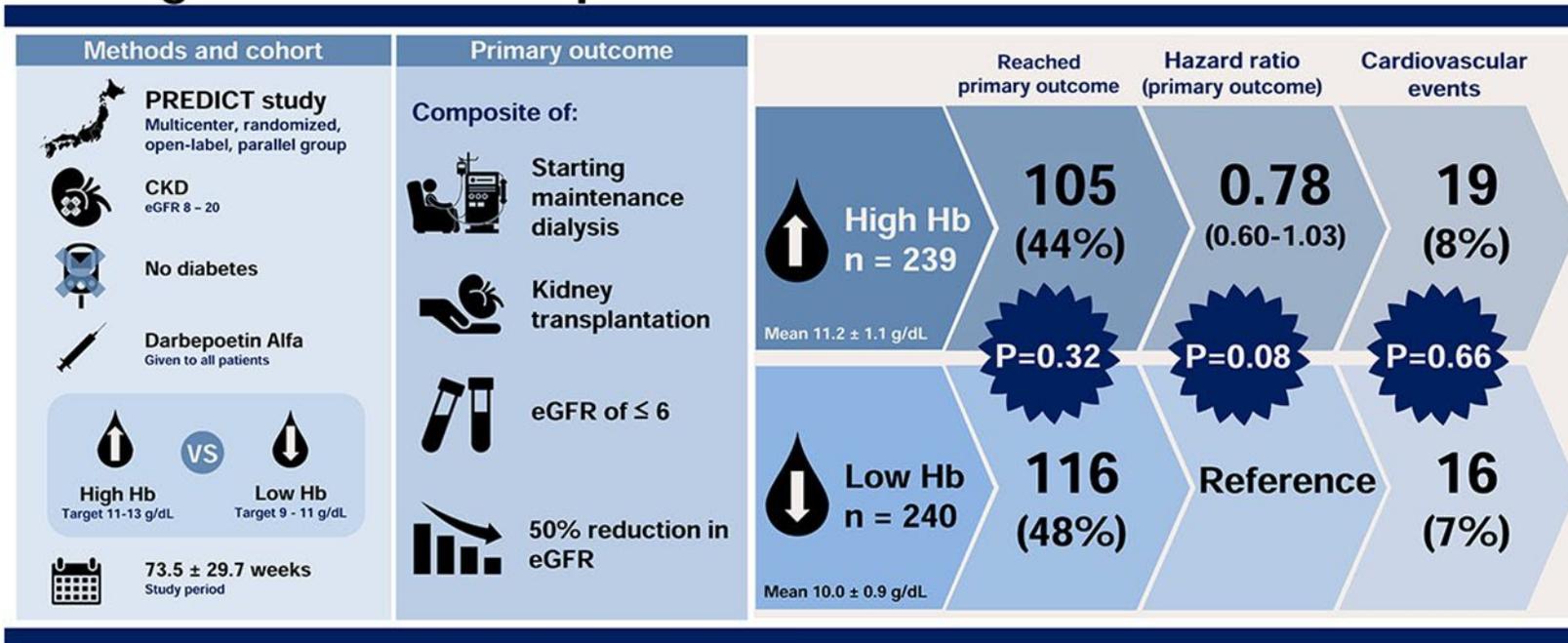
* Figureからの推測値

- これらのRCTは比較的腎機能が保たれている方が対象であった。
- さらに腎機能が低下したCKD患者を対象としたRCTでは・ ・

腎機能低下症例に高Hbは有効？ PREDICT study

Is there any benefit in aiming for a higher hemoglobin with Darbepoetin Alfa in CKD?

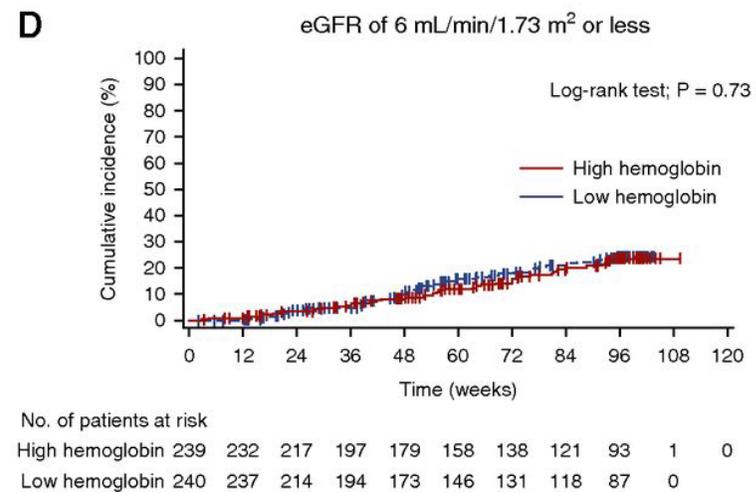
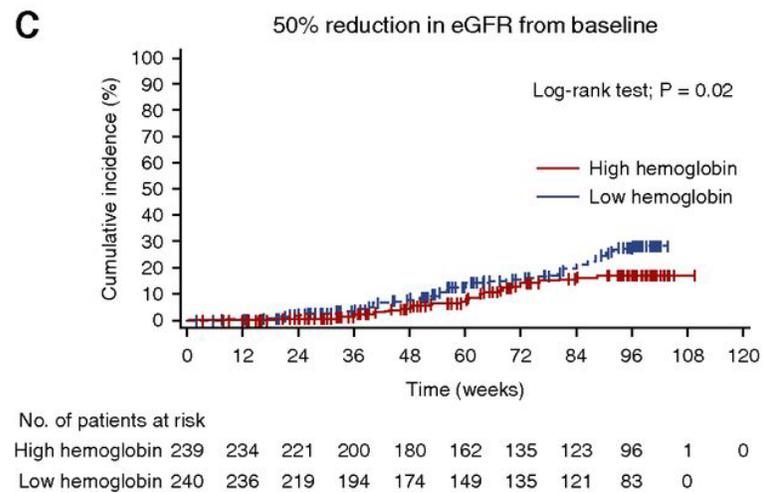
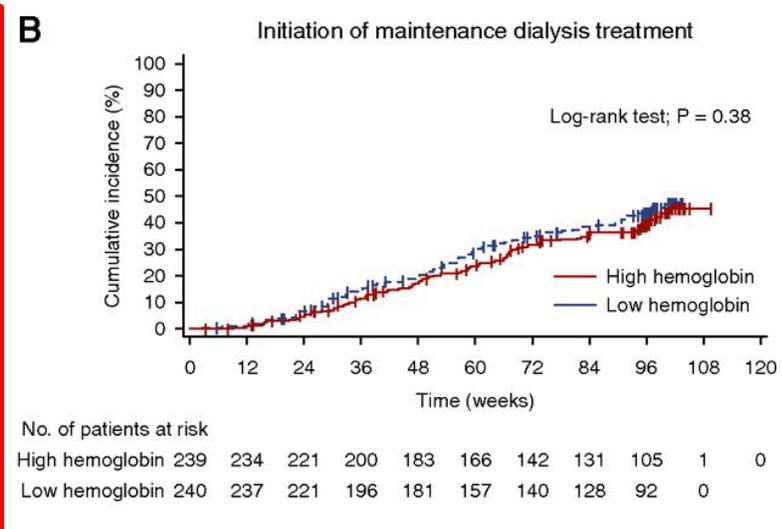
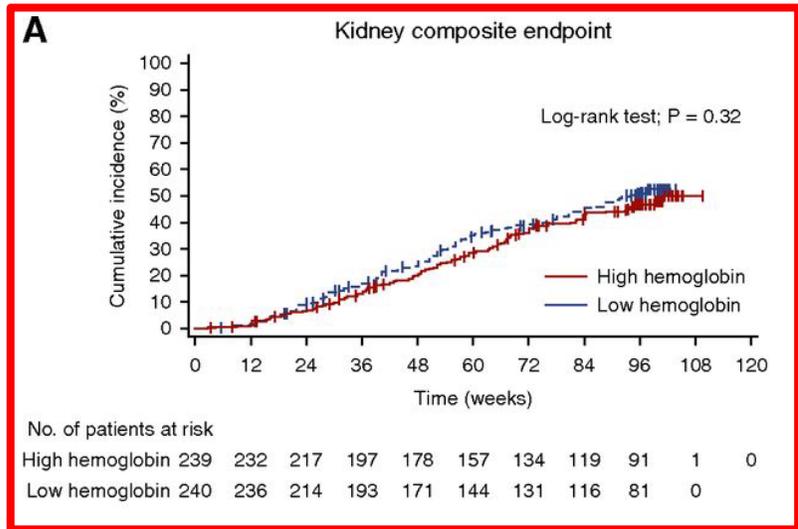
CJASN[®]
Clinical Journal of American Society of Nephrology



Conclusions Targeting a higher hemoglobin level (11 to 13g/dL) with darbepoetin alfa did not improve kidney outcome compared to targeting a lower hemoglobin level (9 to 11g/dL) in advanced CKD patients without diabetes.

Terumasa Hayashi, Shoichi Maruyama, Masaomi Nangaku, Ichiei Narita, et al. *Darbepoetin Alfa in Patients with Advanced CKD Without Diabetes: Randomized Controlled Trial.* CJASN doi: 10.2215/CJN.08900719. Visual Abstract by Michelle Lim, MBChB, MRCP

Targeting a higher hemoglobin level had no significant effect on kidney outcome compared with targeting a lower hemoglobin level.



Terumasa Hayashi et al. CJASN 2020;15:608-615

腎移植後貧血(PTA)の目標Hb濃度は？

CQ9. 『移植後貧血』において維持すべき目標 Hb 値は何か？

ステートメント 9

- 1) ESA を投与する腎移植患者の場合、移植後維持期の貧血治療として維持すべき目標 Hb 値は 13 g/dL 未満を提案する。(2D)
- 2) ESA を投与する腎移植患者の場合、実際の診療においては個々の症例の病態に応じ、上記 Hb 値を参考に目標 Hb 値を定め治療することを提案する。(2C)

PTA管理目標で不明なこと

➤ 男女の目標は同じ？

女性は12g/dL未満が良い？

➤ 高齢者の目標は？

➤ 心血管障害の既往がある患者は？

➤ 進行性腎障害の患者は？

11-12g/dLが良い？

PTAの管理のまとめ

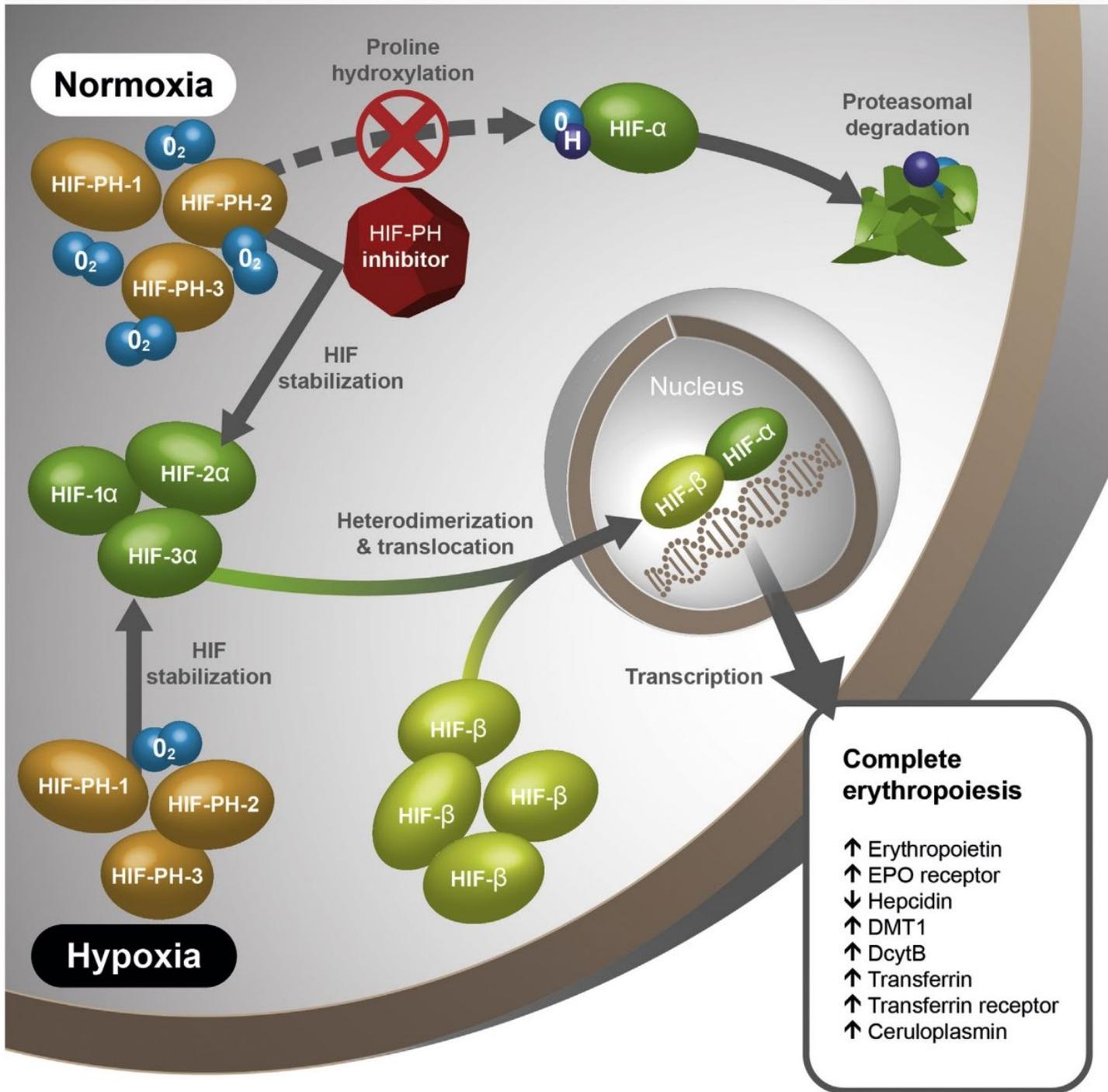
個々の症例に応じて（一律である必要はない）

目標Hb濃度 11 ⇔ 13 g/dL

ESA、HIF-PH製剤を増量する前に

鉄欠乏、薬剤の確認を

HIF-PH阻害剤について



EPO産生調整

胎生期は主に肝臓で産生

全身に循環するEPOの90%は腎臓 皮質尿管周囲の線維芽細胞により産生

EPO産生応答にHIF (Hypoxia-Inducible Factor)が関与している

HIFは100-200の遺伝子を発現誘導する転写因子である

- Complete erythropoiesis**
- ↑ Erythropoietin
 - ↑ EPO receptor
 - ↓ Heparin
 - ↑ DMT1
 - ↑ DcytB
 - ↑ Transferrin
 - ↑ Transferrin receptor
 - ↑ Ceruloplasmin

AJKD. 2017; 69: 815-826.

聖マリアンナ医科大学 谷澤先生よりご提供

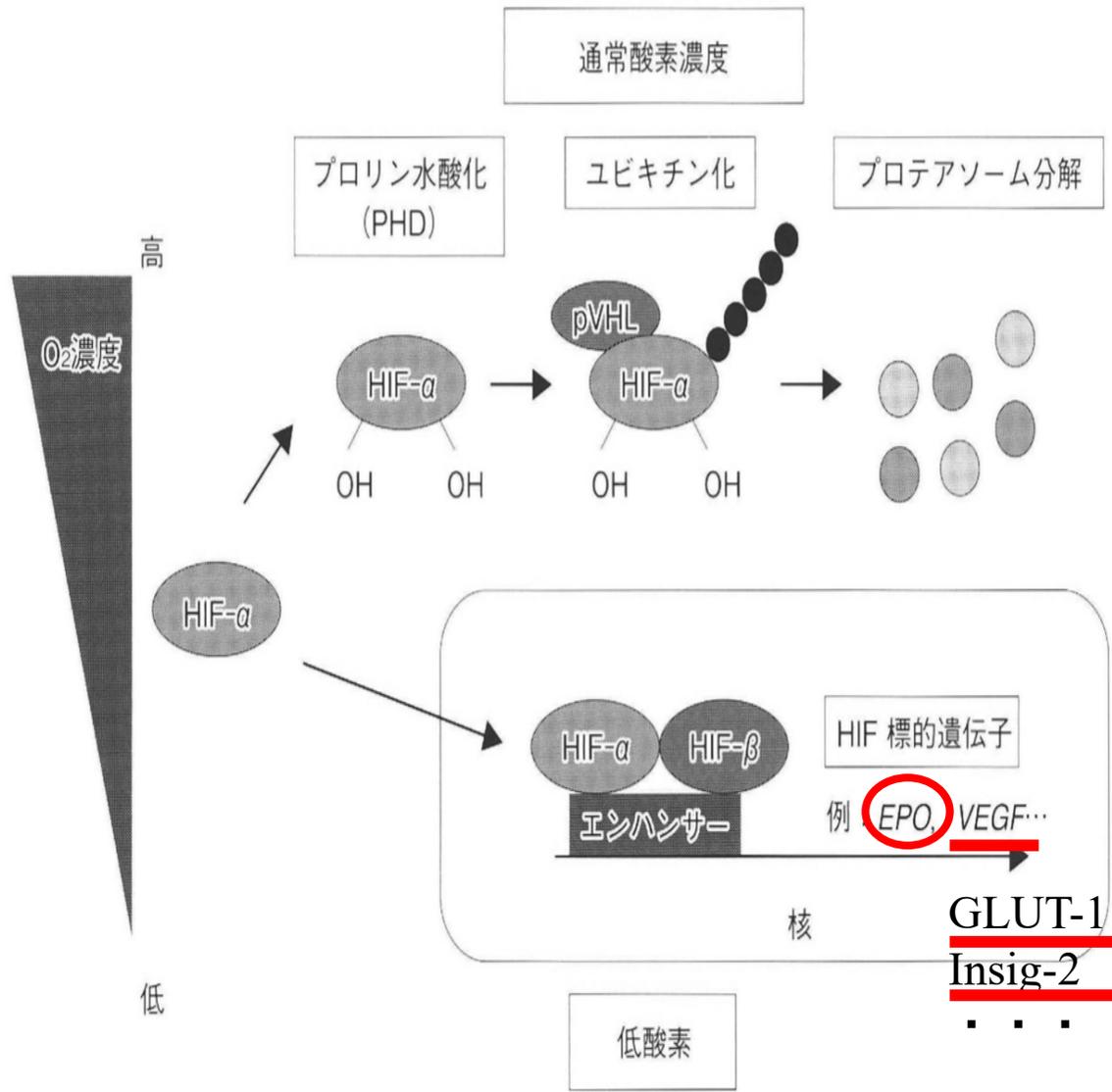


図3 HIFの発現調節機構

田中哲洋:プロリン水酸化酵素(PHD)阻害薬による新しい貧血治療.最新医学

HIFは α ・ β 鎖で構成

α 鎖は低酸素依存性に存在

低酸素状況下では α 鎖が細胞質から核内へ移動、 β 鎖とヘテロ2量体を形成し、ユビキタスに分布している標的遺伝子のエンハンサーに結合して転写を亢進させる

HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α が存在

HIF-1は全身に発現：全身的な低酸素応答に関与

HIF-2は腎臓限局的であり、腎臓 皮質尿細管周囲の線維芽細胞に分布してEPO遺伝子誘導に関与

β 鎖は共通で核内に恒常的に発現している

HIFの分解は酸素依存的にPHD(Prolyl Hydroxylase domain)によるプロリン水酸化 \Rightarrow VHLタンパクが結合、分解

PHD-1、PHD-2、PHD-3が存在するが、HIF- α の分解にはPHD-2が中心

鉄とEPOに特化したHIFの働き

PHDはHIF (α 鎖) を水酸化し分解を導く酵素
PHDの酵素活性を阻害するとHIFは安定化し、HIFを介する低酸素応答が誘導されます。
腎臓の間質に存在するEPO産生線維芽細胞に作用して体内のEPO産生を高め、腎性貧血を改善します。

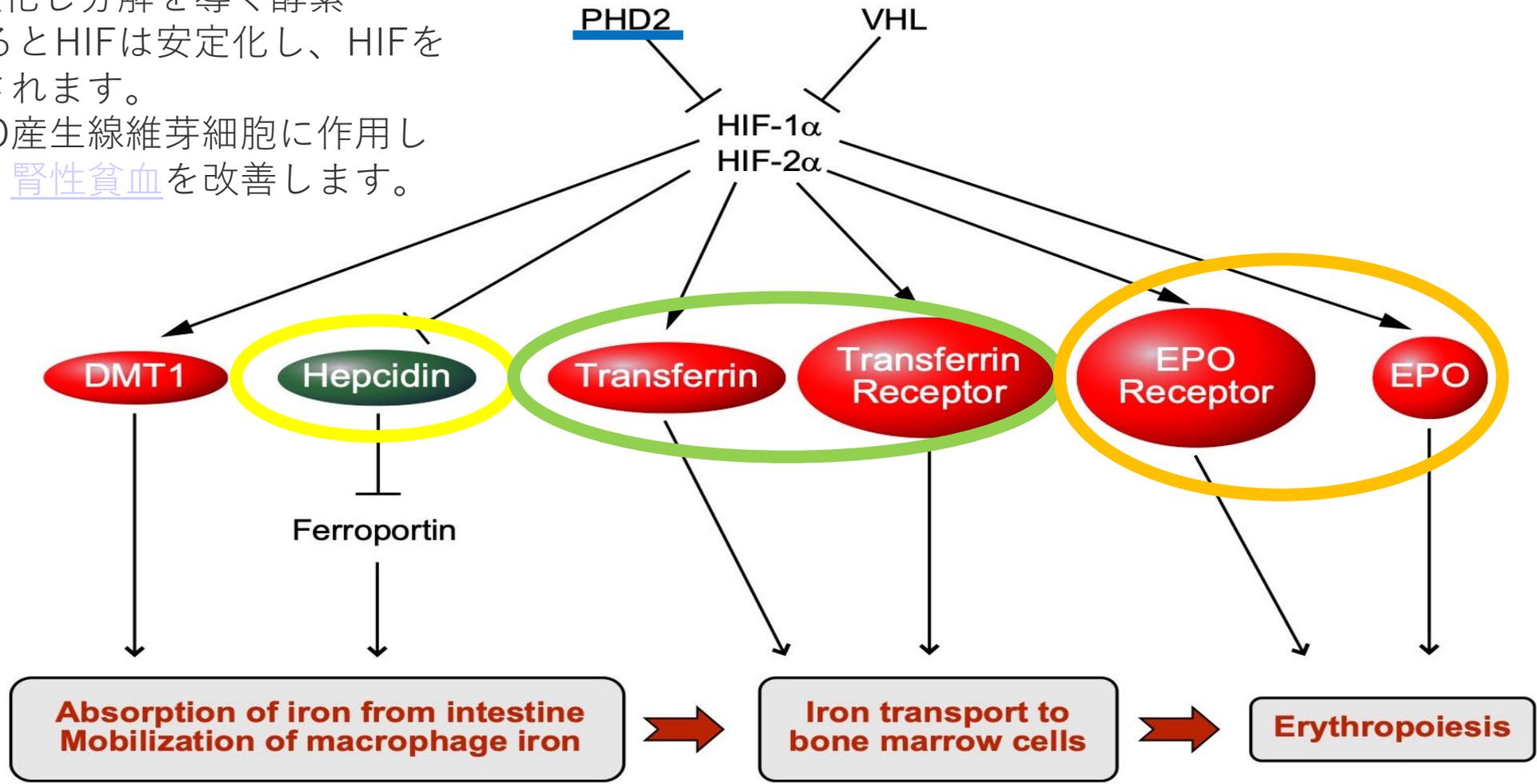


FIGURE 11. HIF-dependent regulation of iron homeostasis and erythropoiesis.

	発売	適応	規格/投与量
ロキサドスタット エベレンゾ® (アステラス)	2019年11月20日	透析CKD 保存期CKD	20mg/50mg/100mg 週3回 経口投与 ESA free: 50mgから開始 ESA切り替え: 70mg or 100 mgから開始 Max 3.0 mg/kgを超えない
バダデュスタット バフセオ® (田辺三菱)	2020年6月29日	透析CKD 保存期CKD	150mg/300mg 1日1回 経口投与 300mgから開始max 600mg
ダプロデュスタット ダーブロック® (GSK/キリン)	2020年6月29日	透析CKD 保存期CKD	1mg/2mg/4mg/6mg 1日1回 経口投与 CKD ESA free 2-4mgから開始 max 24mg CKD ESA (+) 4mgから開始 max 24mg HD/PD 4mgから開始 max24mg
エナロデュスタット エナロイ® (鳥居)	2020年9月25日	透析CKD 保存期CKD	2mg/4mg 1日1回 食前 or 眠前 CKD/PD 2mgから開始 max 8mg HD 4mgから開始 max 8mg
モリデュスタット マサーレッド® (バイエル)	2021年1月22日	透析CKD 保存期CKD	5mg/12.5mg/25mg/50mg/75mg 1日1回 食後 CKD ESA free 25mgから開始 max 200mg CKD ESA (+) 25-50mgから開始 max 200mg HD/PD 75mgから開始 max 200mg

HIF-PH阻害薬は IF/TAを抑制？

Kidney Allograft Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Strategies

Turgay Saritas, MD,^{1,2} and Rafael Kramann, MD, PhD^{1,2,3}

Transplantation 2021

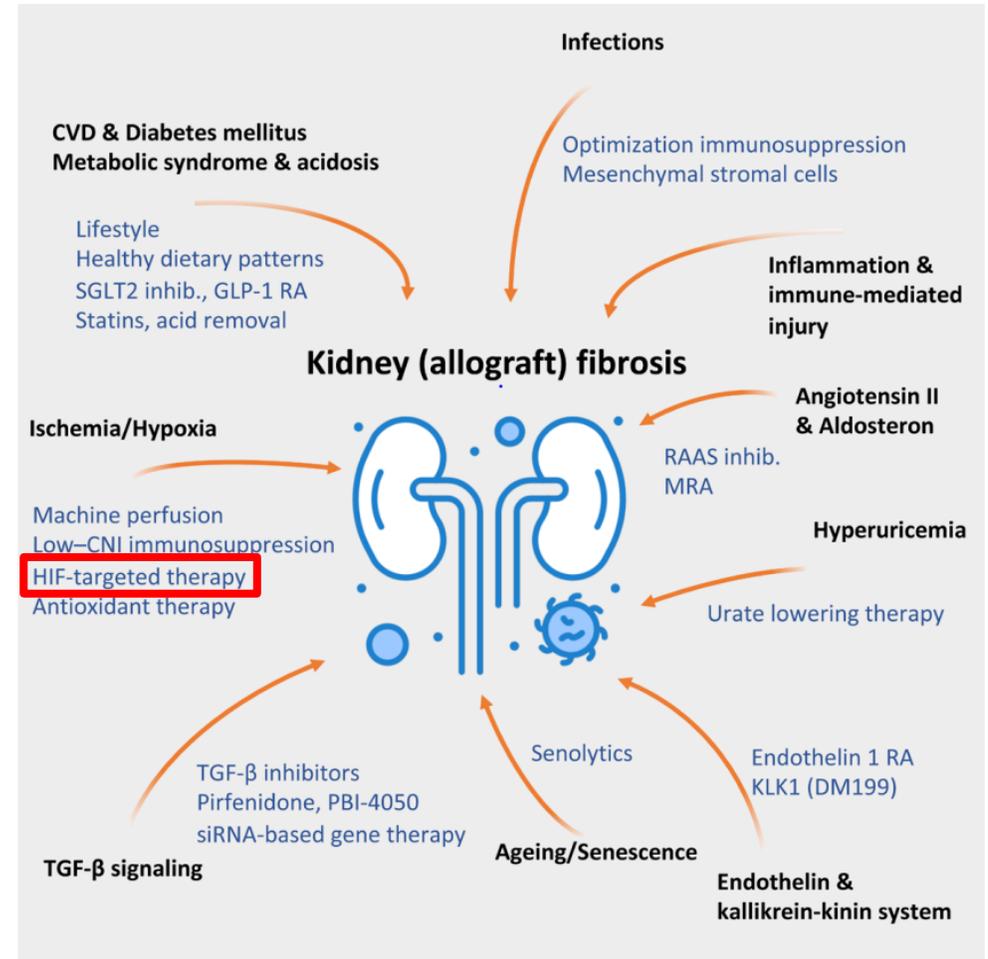


FIGURE 1. Risk factors for progression of kidney fibrosis and potential antifibrotic strategies. CNI, calcineurin inhibitor; t

RESEARCH ARTICLE

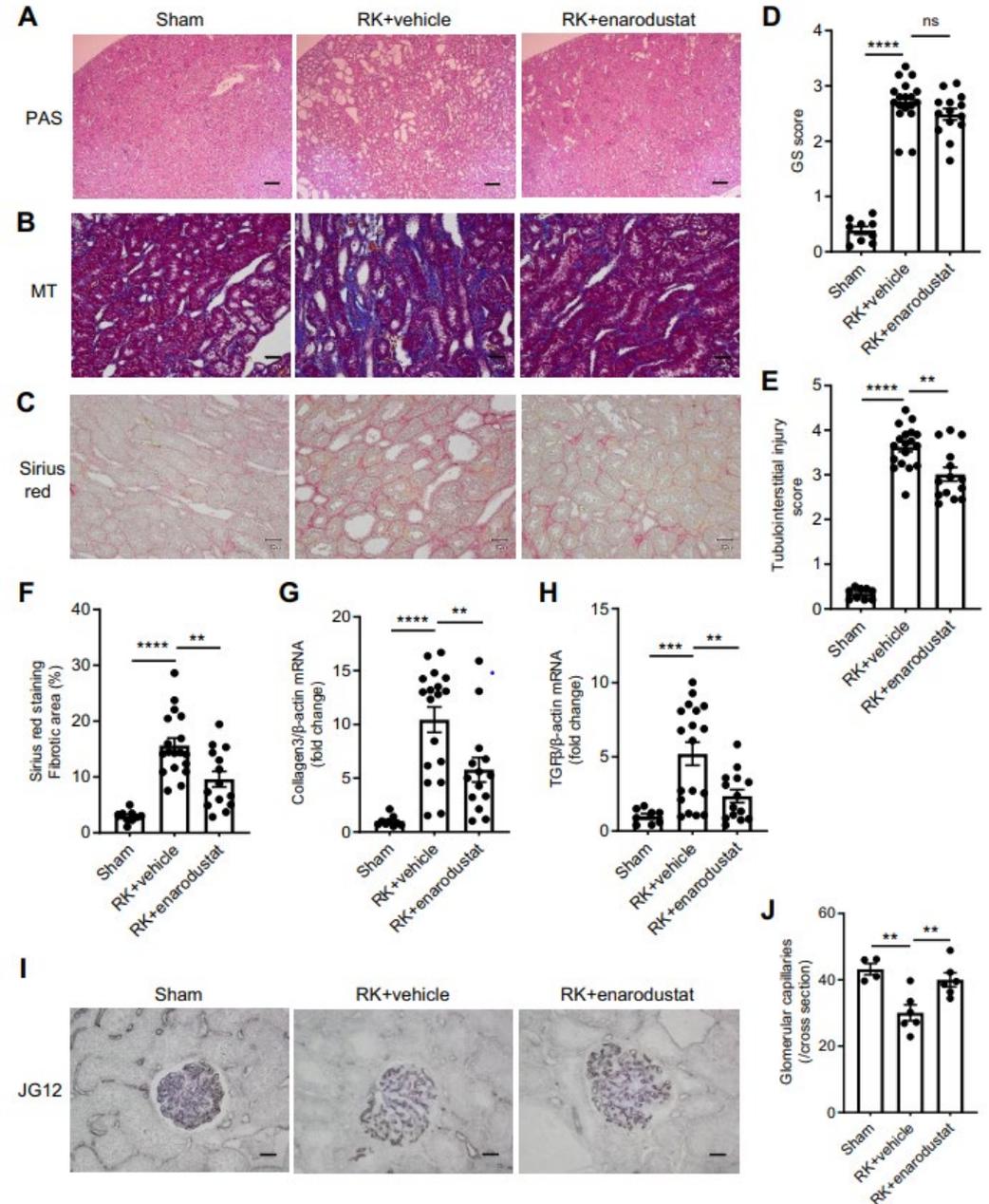
Effects of a prolyl hydroxylase inhibitor on kidney and cardiovascular complications in a rat model of chronic kidney disease

Lisa Uchida,¹ Tetsuhiro Tanaka,¹ Hisako Saito,¹ Mai Sugahara,¹ Takeshi Wakashima,^{1,2} Kenji Fukui,^{1,2} and Masaomi Nangaku¹

5/6腎摘ラット

エナロダスタット

- 炎症性サイトカインを抑制して腎線維化の改善
- 心肥大や心筋線維化の改善



ぜひ一読を！

日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation

2020年9月29日版

内田 啓子 (委員長：東京女子医科大学)
南学 正臣 (副委員長：東京大学)
阿部 雅紀 (日本大学)
岡田 浩一 (埼玉医科大学)
武田 憲彦 (自治医科大学)
花房 規男 (東京女子医科大学)
濱野 高行 (名古屋市立大学)
矢尾 正祐 (横浜市立大学)
脇野 修 (慶應義塾大学)

2) 鉄補充をどうすることが望ましいか

- HIF-PH 阻害薬投与においては、鉄が十分補充されていることが肝要である。十分かどうかは、貯蔵鉄の指標となりうるフェリチンと、循環している鉄の指標になるTSAT*の両者で判断する。（*：略語項参照）
- HIF-PH 阻害薬自体によって鉄の利用障害が改善されるため、フェリチン<100 ng/mL または TSAT<20% を HIF-PH 阻害薬使用中の鉄補充のカットオフに設定することが妥当と考えられる。
- HIF-PH 阻害薬の添付文章上に血拴塞栓症の警告がなされていること、および鉄欠乏が血拴症と関連することを鑑み、HIF-PH 阻害薬投与中はフェリチン<100 ng/mL または TSAT<20% の状態になれば、速やかな鉄補充療法を推奨する。特に血液透析患者ではフェリチン<100 ng/

- 目標ヘモグロビンに到達しない場合、HIF-PH 阻害薬の増量よりも鉄欠乏状態を評価したうえで鉄補充を優先する。
- HIF-PH 阻害薬開始時に急激に造血が亢進することで、TSAT やフェリチンが著しく低下する症例があるため、薬剤開始1カ月後には、再度これらのマーカーを評価し、鉄欠乏があれば鉄を補充する。
- HIF-PH 阻害薬投与中は、消化管からの鉄の吸収が改善するために経口鉄の効果が従来よりも期待できる。したがって、経静脈的な鉄補充の必要性は慎重に判断する。しかし重症心不全やプロトンポンプ阻害薬投与中など経口鉄の吸収がよくない場合や、経口投与では副作用やアドヒアランスの点で心配がある場合などには、経静脈投与が選択される。
- クエン酸第二鉄やスクロオキシ水酸化鉄などの鉄含有リン吸着薬によっても鉄が補充されることを考慮する。

腎移植における鉄欠乏の評価 (鉄剤使用基準)

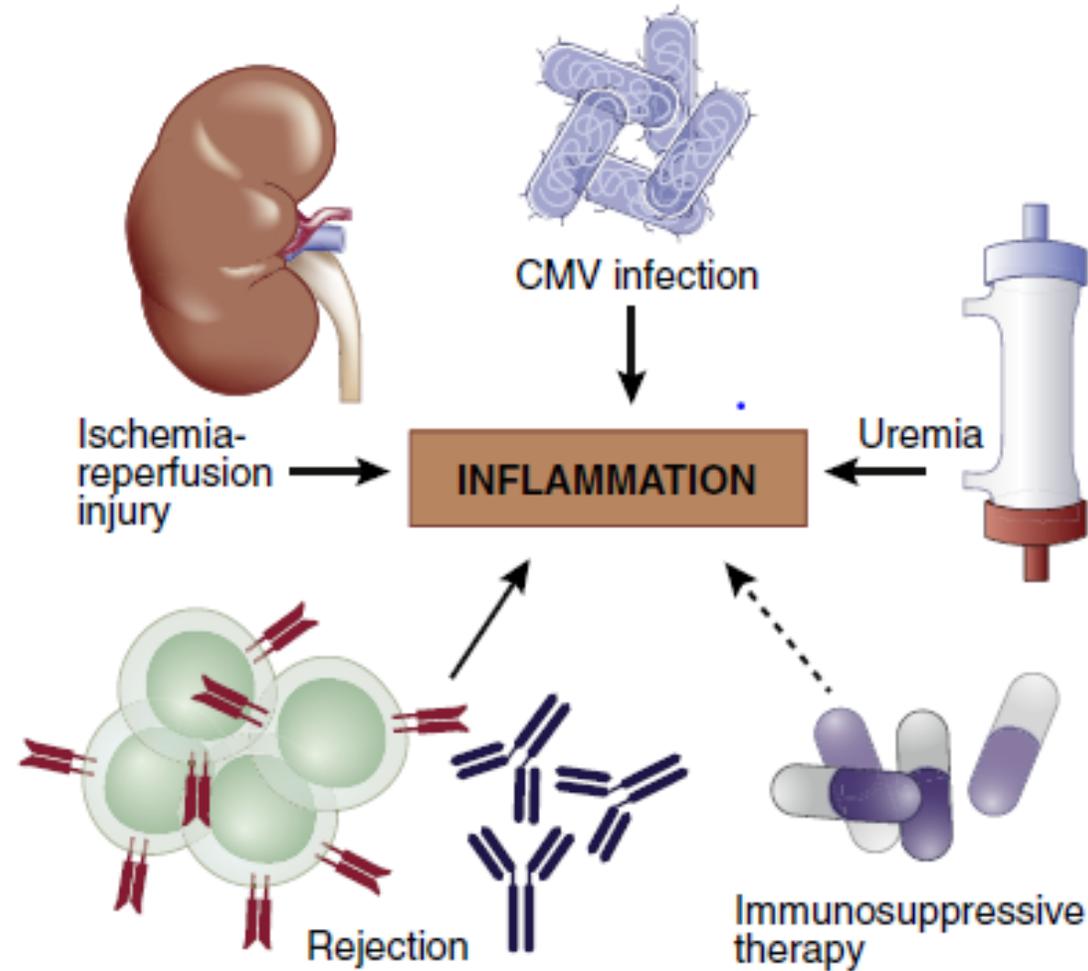
◆トランスフェリン飽和度 (TSAT) <20% 循環

or

◆フェリチン <100ng/mL 貯蔵鉄

一般人 フェリチン <12ng/mL

慢性炎症



血清へプシジン濃度は高い

TABLE I. Biochemical Characteristics of Kidney Transplant Recipients (Tx), Patients with Chronic Renal Failure (CRF), Hemodialyzed Patients (HD), and the Control Group

	Control group (n = 30)	CRF (n = 33)	HD (N = 104)	Tx (n = 70)
Age (years)	48.7 ± 10.2	54.0 ± 16.8	65.8 ± 15.3* ^{ooo}	46.1 ± 12.0
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 4.1	24.8 ± 3.9	23.8 ± 4.8	25.6 ± 3.9
Hb (g/dl)	14.12 ± 2.45	13.14 ± 2.11*	11.98 ± 1.49*** ^o	13.52 ± 1.99*
Ht (%)	44.80 ± 5.24	38.80 ± 3.74*	34.47 ± 3.82*** ^{oo}	39.95 ± 6.73*
Platelet count (10 ⁹ /l)	221 ± 69	204 ± 82	199 ± 84	203 ± 63
Creatinine (mg/dl)	0.86 ± 0.16	1.89 ± 0.75**	8.67 ± 2.78*** ^{ooo}	1.58 ± 0.67**
GFR (ml/min)	99.7 ± 7.9	59.7 ± 19.2***	6.4 ± 2.1*** ^{ooo}	60.3 ± 17.2***
Hepcidin (ng/ml)	54.82 ± 19.31	101.27 ± 44.72***	231.4 ± 127.6*** ^{##}	254.8 ± 185.6*** ^{##}
Urea (mg/dl)	22.7 ± 6.9	81.0 ± 24.43**	156.3 ± 37.7*** ^{ooo}	64.3 ± 30.1**
Fibrinogen (mg/dl)	229 ± 43	309 ± 84***	369 ± 116***	348 ± 111**
Cholesterol (mg/dl)	170.8 ± 24.3	203.4 ± 60.4	178.9 ± 47.7	202.1 ± 38.5
Triglycerides (mg/dl)	82.3 ± 26.5	201.4 ± 34.4***	160.1 ± 70.6**	155.7 ± 29.2*** [#]
Total protein (g/dl)	7.25 ± 0.43	6.56 ± 1.16	6.51 ± 0.65*	7.15 ± 0.56
Albumin (g/dl)	4.50 ± 0.39	3.82 ± 1.07*	3.88 ± 0.42*	4.19 ± 0.42*
iron (µg/ml)	98.90 ± 39.41	65.78 ± 25.26*	81.38 ± 14.12	84.85 ± 43.09
TIBC (µg/ml)	363.4 ± 82.3	302.73 ± 86.23**	249.8 ± 71.41***	305.96 ± 108.07
TSAT (%)	27.96 ± 7.12	21.71 ± 11.29*	33.84 ± 23.50	34.81 ± 12.22 ^{##}
ferritin (mg/dl)	59.08 ± 39.42	188.58 ± 93.87***	709.1 ± 375.5***	202.9 ± 111.3**
hsCRP (mg/dl)	1.28 ± 0.49	3.36 ± 0.98***	6.73 ± 4.32*** ^{o##}	3.00 ± 1.62***

Data given are mean ± SD.

P* < 0.05, *P* < 0.01, ****P* < 0.001 vs. control.

[#]*P* < 0.05, ^{##}*P* < 0.01 CRF vs. Tx or HD.

^o*P* < 0.05, ^{oo}*P* < 0.01, ^{ooo}*P* < 0.001 HD vs. Tx or CRF.

REVIEW ARTICLE



Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review

Patrice Cacoub^{a,b,c,d}, Cécile Vandewalle^e and Katell Peoc'h^{f,g}

In conclusion, the diagnosis of ID can be complicated to perform in the clinic. The most informative biological parameters to diagnose ID are the measure of serum ferritin levels and a calculation of TSAT. The measure of TSAT appears to be a better reflection of the amount of available iron for bone marrow erythropoiesis than ferritinemia. As TSAT is less prone to fluctuations than ferritin, particularly in patients suffering from chronic inflammatory diseases, TSAT seems most relevant to diagnose ID.

慢性炎症では、TSATのほうがその影響を受けにくく骨髄における造血の鉄利用効率を表すのにフェリチンより優れている。

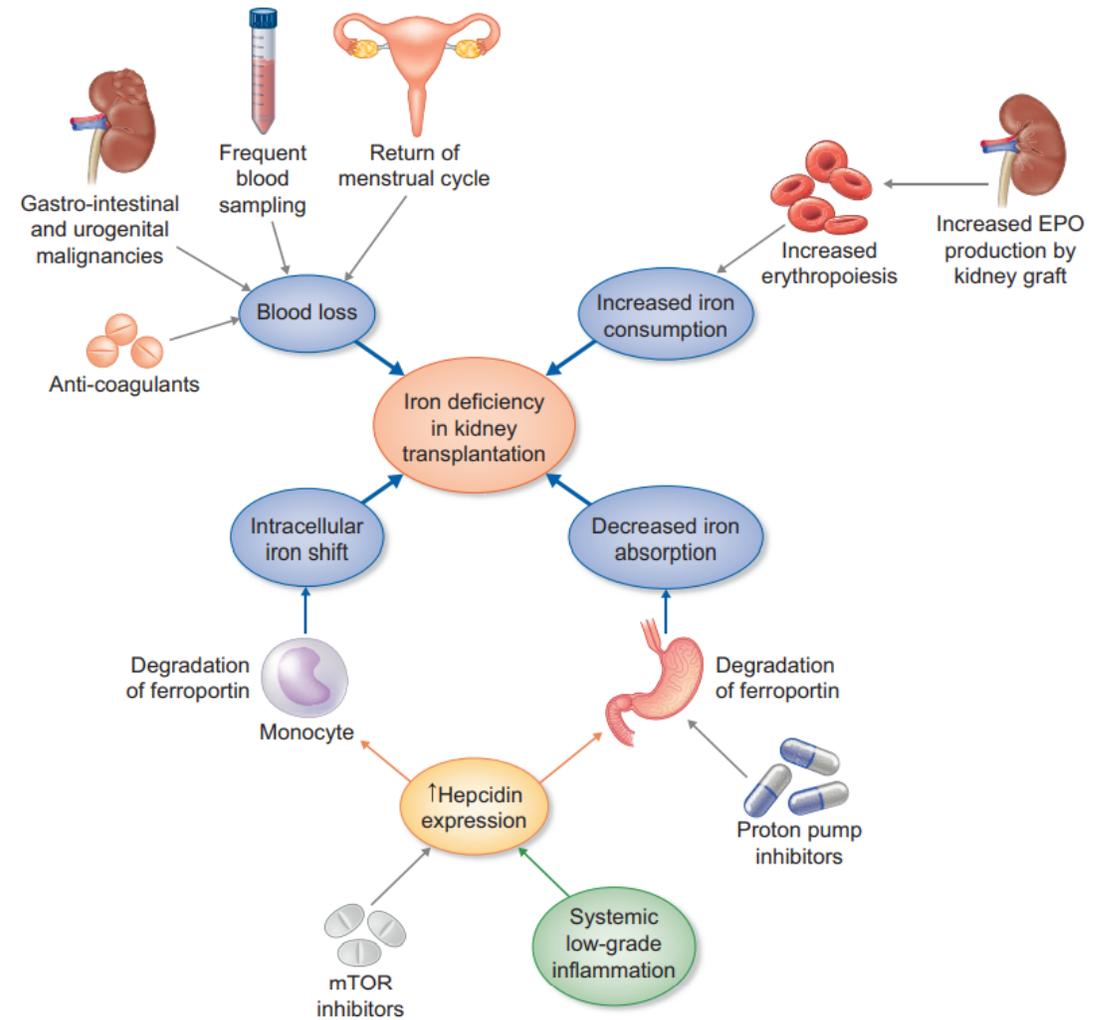
Iron deficiency after kidney transplantation

腎移植における鉄欠乏を避ける

トランスフェリン飽和度 (TSAT) > 20%を保つ
(フェリチンは300ng/mLまで許容?)

ただし蛋白尿が多いときはTSATは指標にならない

鉄欠乏の原因



Nephrol Dial Transplant (2021) 36: 1976–1985

Iron loss

腸管粘膜の脱落
出血など

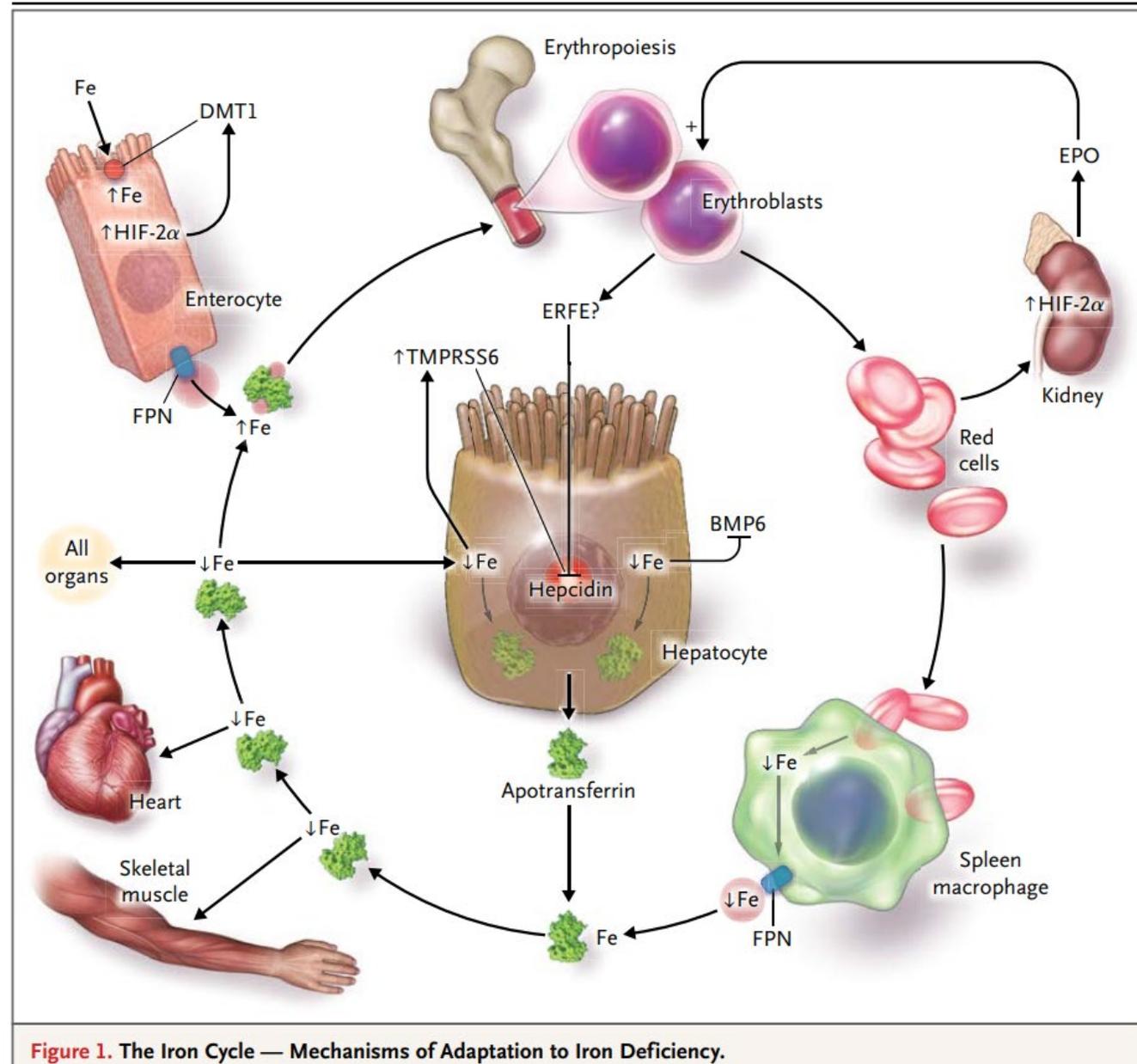
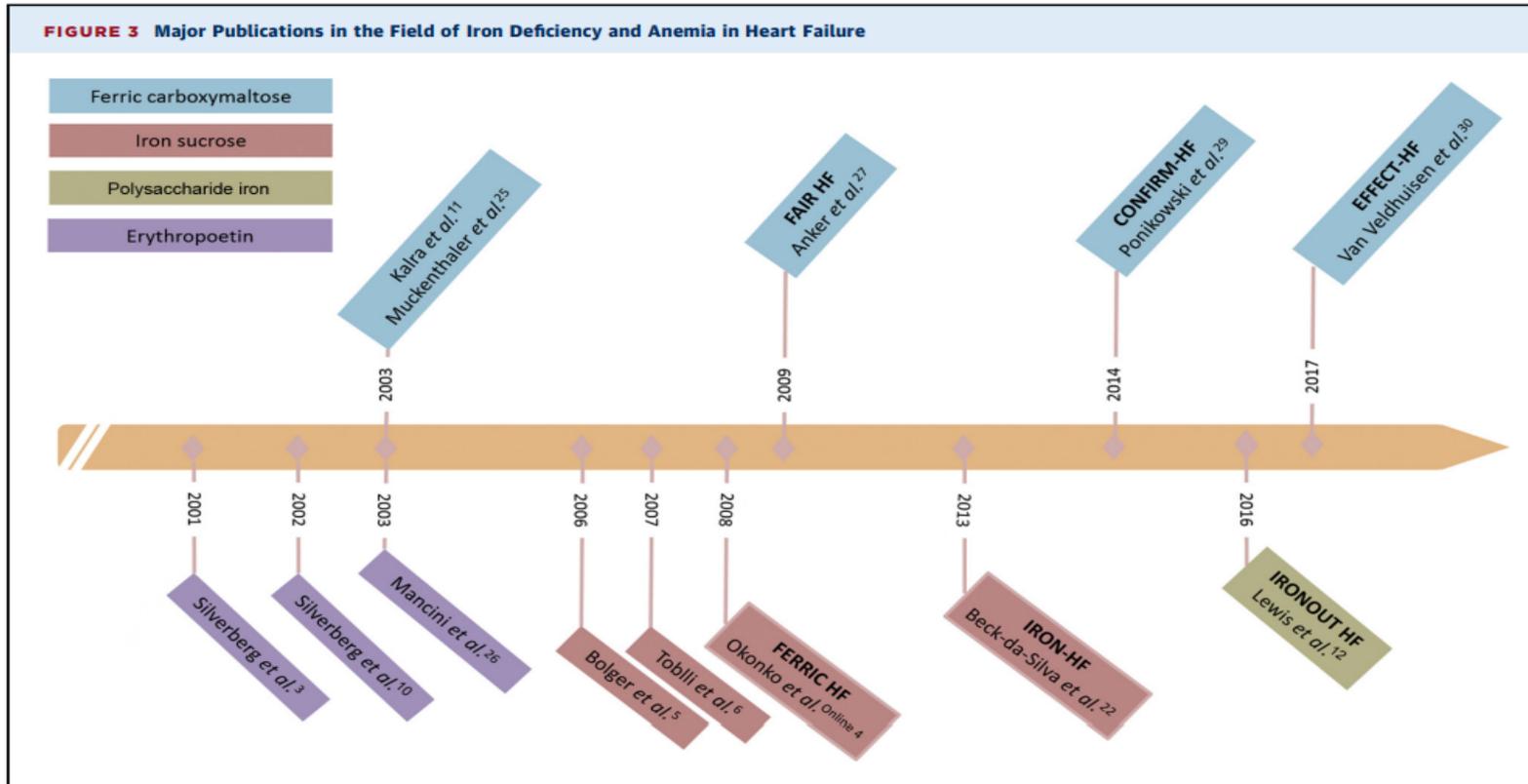


Figure 1. The Iron Cycle — Mechanisms of Adaptation to Iron Deficiency.

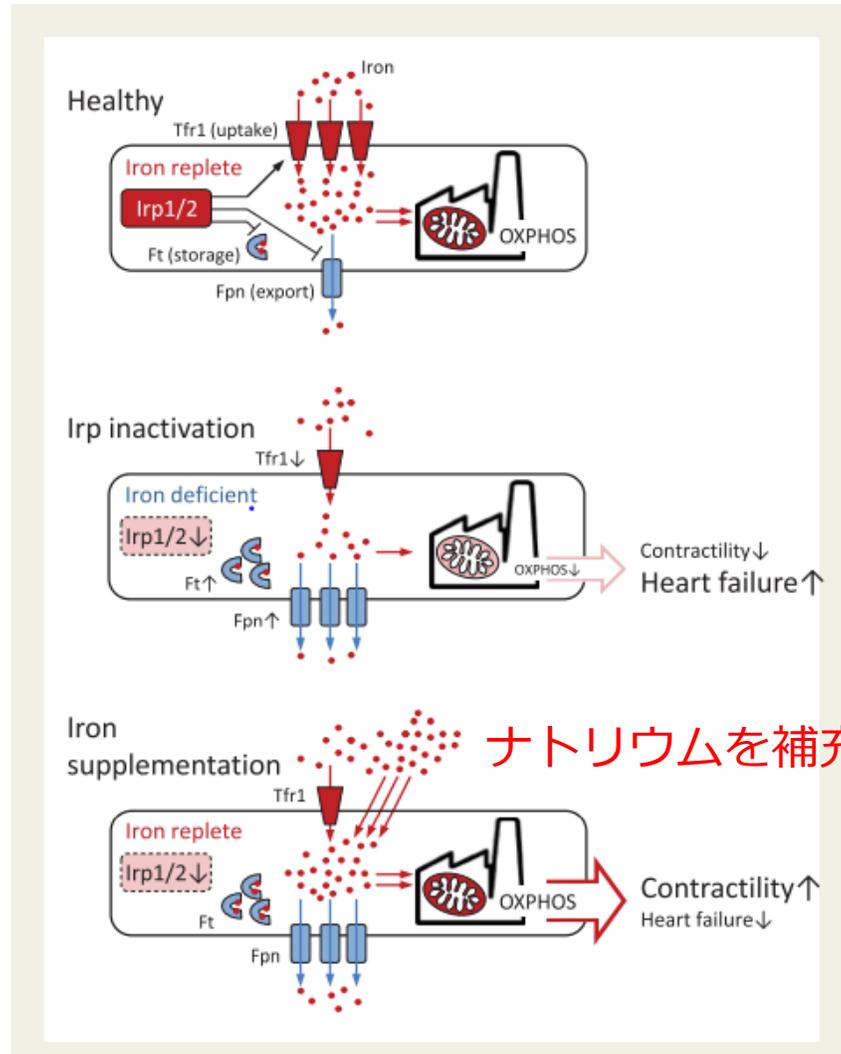
鉄欠乏を防ぐ 心不全を防ぐ！

Iron Deficiency in Heart Failure An Overview



- 心不全での入院率の減少
- QOLの改善 等

Iron-regulatory proteins secure iron availability in cardiomyocytes to prevent heart failure



Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis



心移植患者の心筋内ナトリウムが欠乏



心筋収縮力が高まる
心筋線維化や肥大を抑制する

血液透析患者に鉄補充で心血管イベント減少する？

Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

Iain C. Macdougall, M.D., Claire White, B.Sc., Stefan D. Anker, M.D., Sunil Bhandari, Ph.D., F.R.C.P., Kenneth Farrington, M.D., Philip A. Kalra, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Heather Murray, M.Sc., Charles R.V. Tomson, D.M., David C. Wheeler, M.D., Christopher G. Winearls, D.Phil., F.R.C.P., and Ian Ford, Ph.D., for the PIVOTAL Investigators and Committees*

N Engl J Med 2019;380:447-58.
DOI: 10.1056/NEJMoa1810742

- 透析開始1年未満
- ESA使用中
- 下記の基準を満たす

TSAT < 30%
and
フェリチン < 400µg/L

High dose

N=1093
下記をみたすように鉄400mg/月投与

TSAT > 30%
or
フェリチン > 700µg/L

Low dose

N=1048
下記の基準を満たせば適宜鉄補充

TSAT < 20%
and
フェリチン < 200µg/L

Table 1 | Select primary and secondary end points in the PIVOTAL trial⁷

End point	Proactive iron group High dose	Reactive iron group Low dose	Estimated treatment effect (95% CI)
<i>Primary</i>			
Death and nonfatal MI, stroke or HF hospitalization	29.3%	32.3%	0.85 (0.73–1.00)
<i>Secondary</i>			
No. of deaths and recurrent events of nonfatal MI, stroke or HF hospitalization per 100 patient-years	19.4	24.6	0.77 (0.66–0.92) ^a
Death from any cause	22.5%	25.7%	0.84 (0.71–1.00)
Fatal or non-fatal MI	7.1%	9.7%	0.69 (0.52–0.93)
Hospitalizations for HF	4.75	6.7%	0.66 (0.46–0.94)
Transfused patients	18.1%	21.6%	0.79 (0.65–0.95)
Hospitalizations for infection	29.6%	29.3%	0.99 (0.82–1.16)

CI, confidence interval; HF, heart failure; MI, myocardial infarction. ^aRate ratio.

鉄欠乏を防ぐ 血栓症を防ぐ！

Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated With Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability

Xiaopeng Tang,* Mingqian Fang,* Ruomei Cheng,* Zhiye Zhang,* Yuming Wang,* Chuanbin Shen,* Yajun Han, Qiumin Lu, Yingrong Du, Yingying Liu, Zhaohui Sun, Liping Zhu, James Mwangi, Min Xue, Chengbo Long, Ren Lai^{ID}



血栓塞栓症 【Recommendation】

血栓塞栓症(深部静脈血栓症, 肺塞栓, 心筋梗塞, 脳梗塞, バスキュラーアクセス血栓等)の既往のある患者では血栓塞栓症のリスクが高いため, 本薬剤の投与の是非を慎重に考慮するとともに, 血栓塞栓症を思わせる症状がHIF-PH阻害薬投与中にみられた場合には, HIF-PH阻害薬を中止することを推奨する。

【注意点】 血栓塞栓症は血液が急激に粘稠になることでも惹起されるので, **ヘモグロビン値の上昇速度が0.5 g/dL/weekを上回らないようにする**。そのために, HIF-PH阻害薬の増量は各薬剤の添付文書に従い, 適切な増量間隔をあけたうえで徐々に増量する。**鉄欠乏自体が血栓塞栓症のリスクであるという報告があるため, 鉄欠乏にならないように管理する(鉄補充の項を参照)**。投与中に血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意する。具体的に疑われる症状は, 下腿浮腫の著しい左右差(深部静脈血栓症の疑い), バスキュラーアクセスの脱血不良(バスキュラーアクセス閉塞の前兆), 一過性脳虚血発作(脳梗塞の前兆), 突然生じる急激な視力低下やかすみ目(網膜静脈閉塞症の疑い)などがある。このような症状が出現した場合は, その際のヘモグロビン値の評価に加え, それぞれFDPの評価, バスキュラーアクセスエコー, 脳MRI, 眼科での評価などを早急に行い, 速やかに対応する。これらの症状が, HIF-PH阻害薬開始後に明らかに増えた場合は, HIF-PH阻害薬を中止する。

血栓のポイントは2点

- ・ Hb上昇速度 (0.5 g/dL/week)
- ・ 鉄欠乏はダメ

Experience With the Use of a Novel Agent, Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, for Posttransplant Anemia in Renal Transplant Recipients: A Case Report

Toshihide Naganuma*, Tomoaki Iwai, Yoshiaki Takemoto, and Junji Uchida

Department of Urology, Osaka City University, Osaka, Japan

Table 1. Baseline Characteristics of Study Subjects at the Start of Roxadustat

Case	Age (y)	Sex	Time After Kidney Transplantation (y)	ESA (μ g)	Hemoglobin (mg/dL)	Height (cm)	Body Weight (kg)	S-Cre (mg/dL)	CRP (mg/dL)	Oral Iron Administration
1	62	0	16.6	250	12.9	156	37	0.96	0.02	NO
2	48	0	11.3	250	10.7	159	55	1.67	0.06	NO
3	46	0	9.6	250	8.7	154	40.2	1.82	0.02	NO
4	38	1	10.2	250	10.3	171	56.9	1.65	0.02	NO
5	32	1	18	150	12.3	159	43	1.61	0.26	YES

CRP, C-reactive protein; ESA, erythropoiesis-stimulating agent.

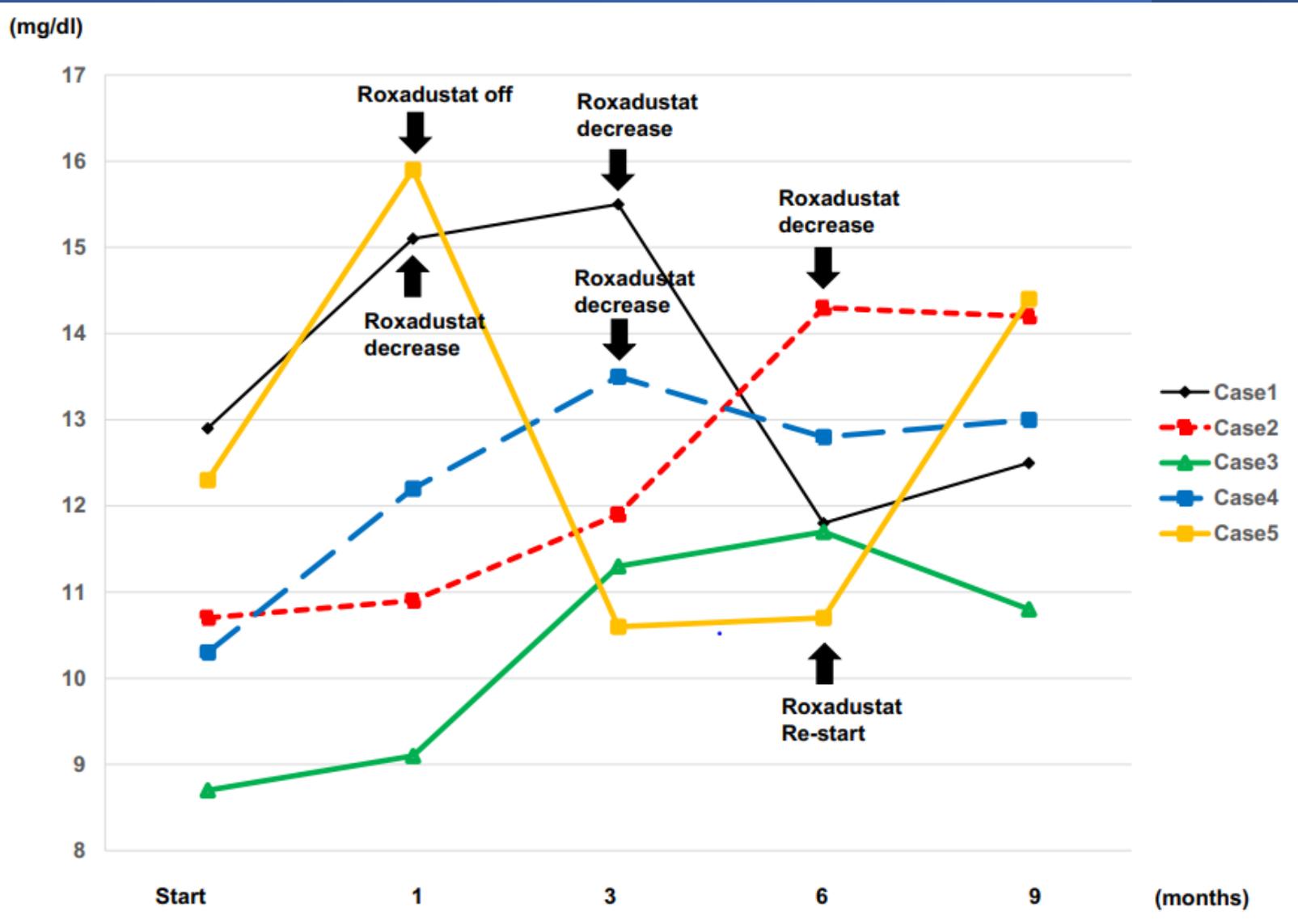


Fig 1. Changes in Hb levels after roxadustat conversion.

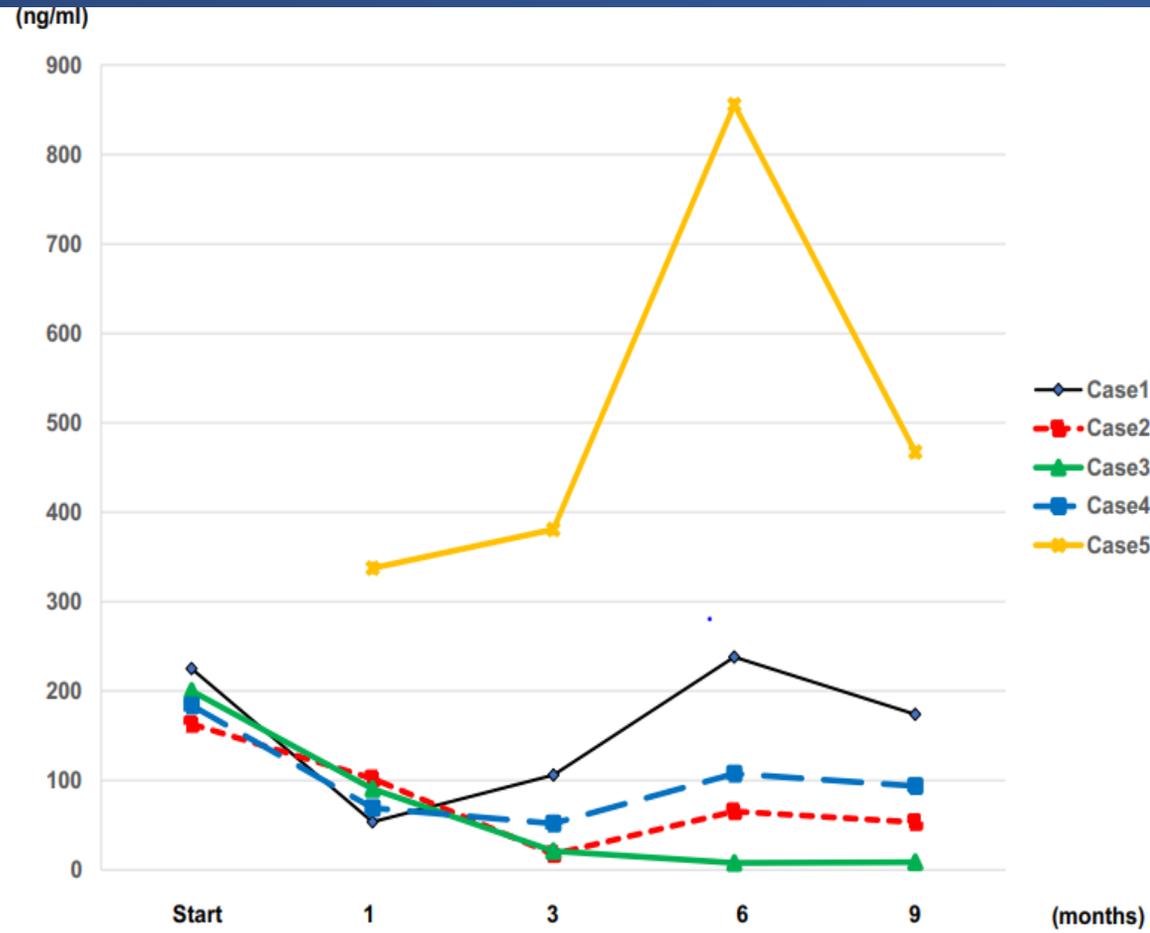


Fig 3. Changes in ferritin after roxadustat conversion.

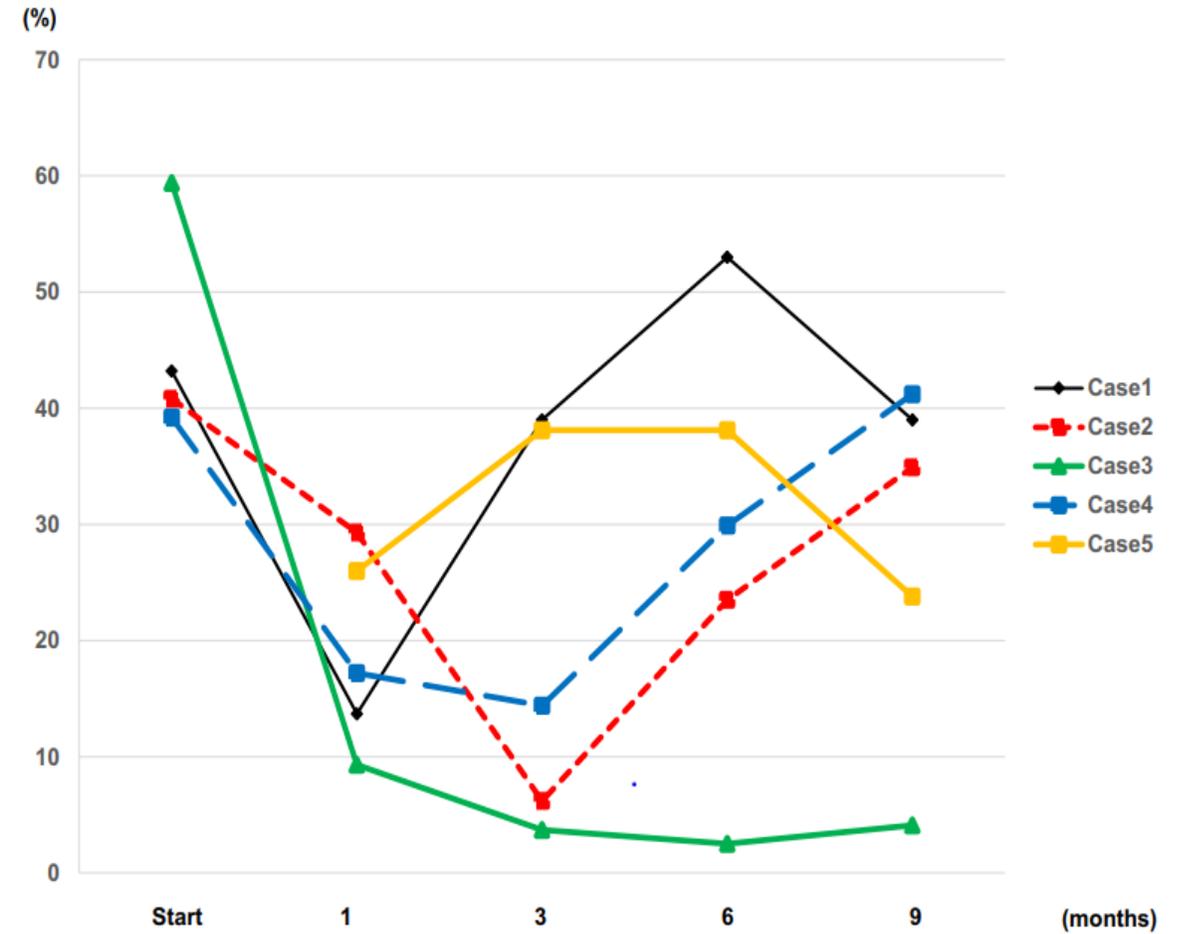
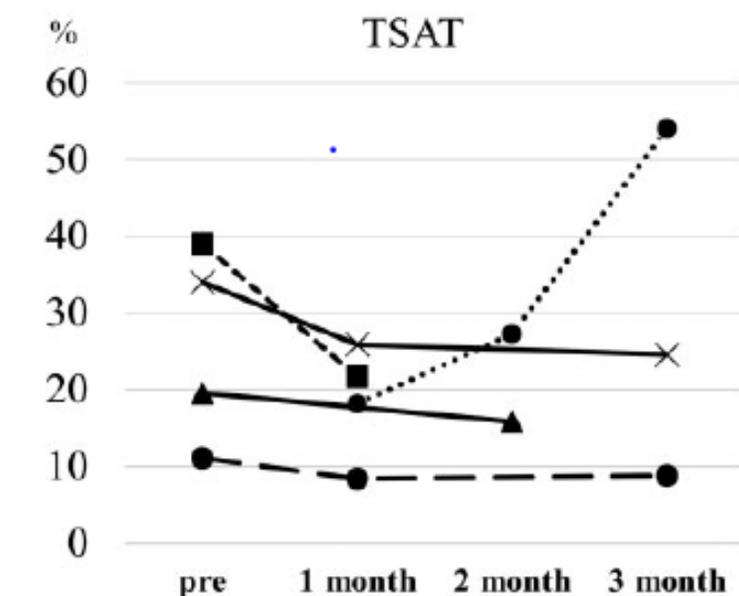
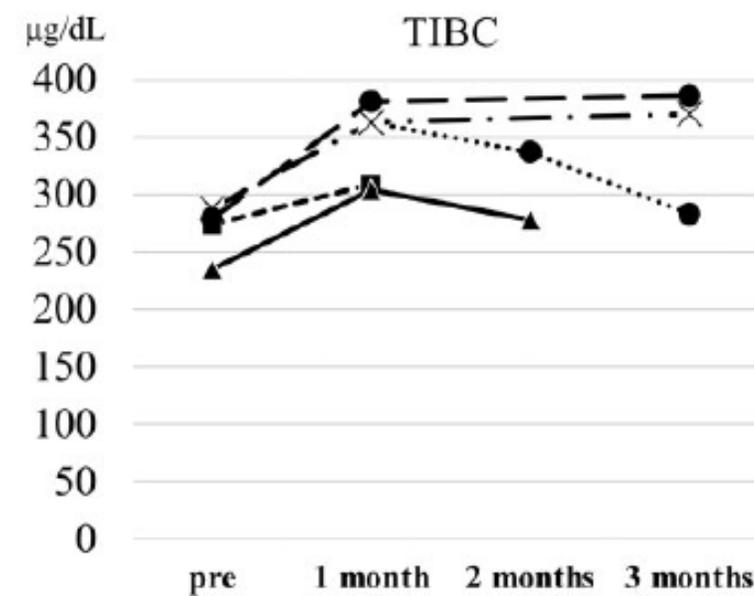
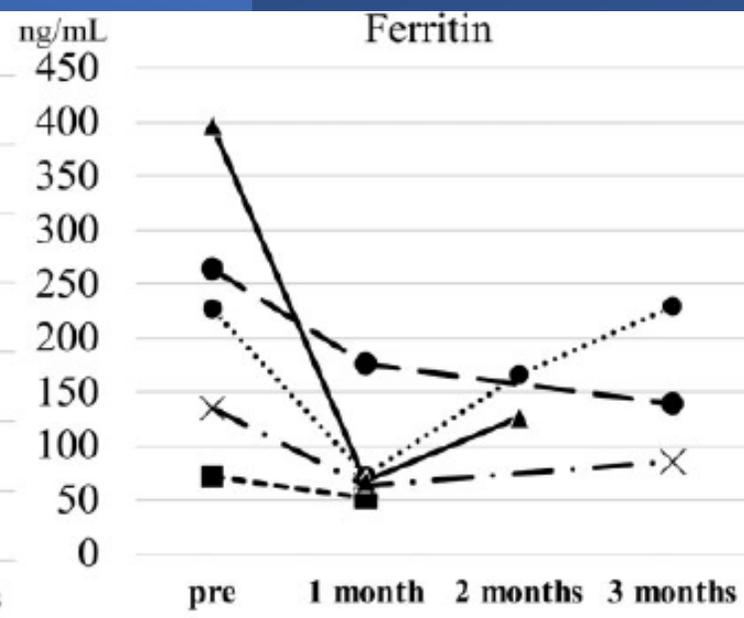
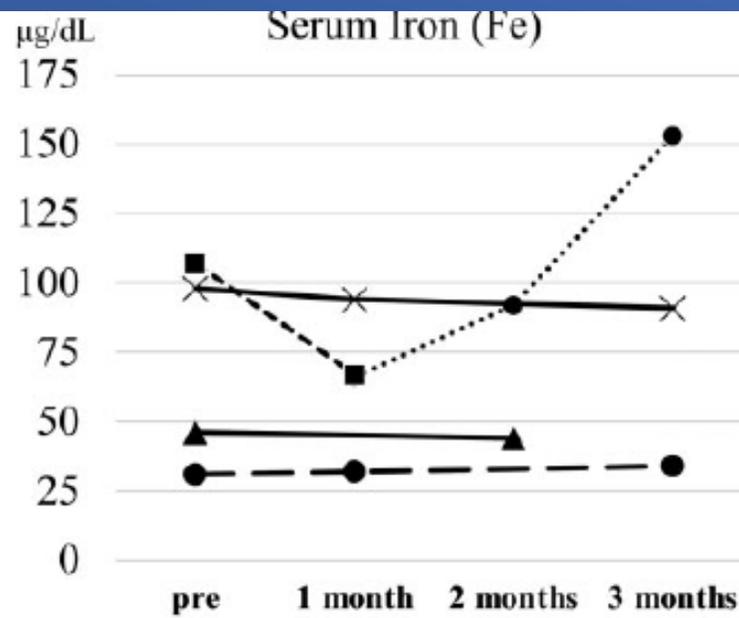
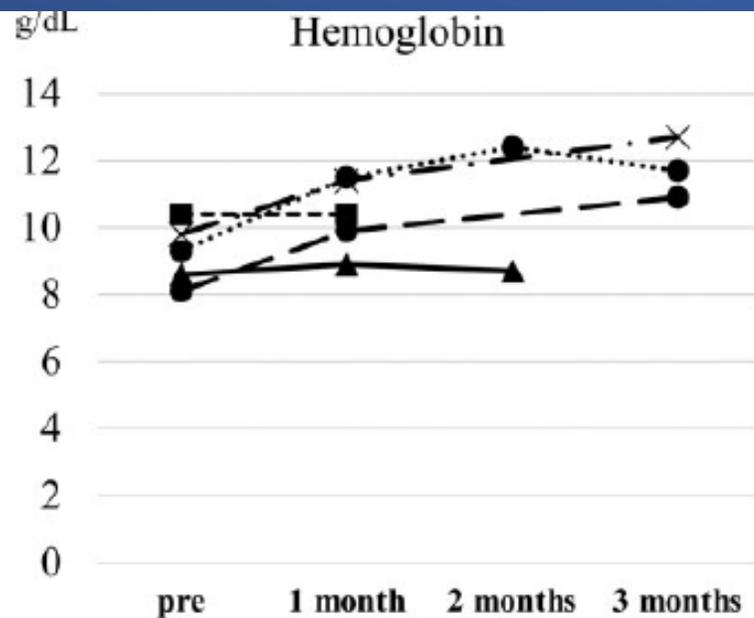
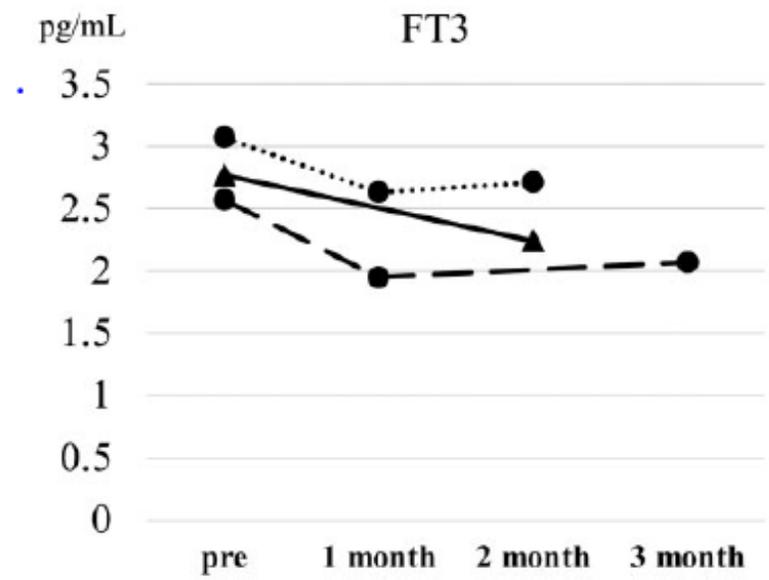
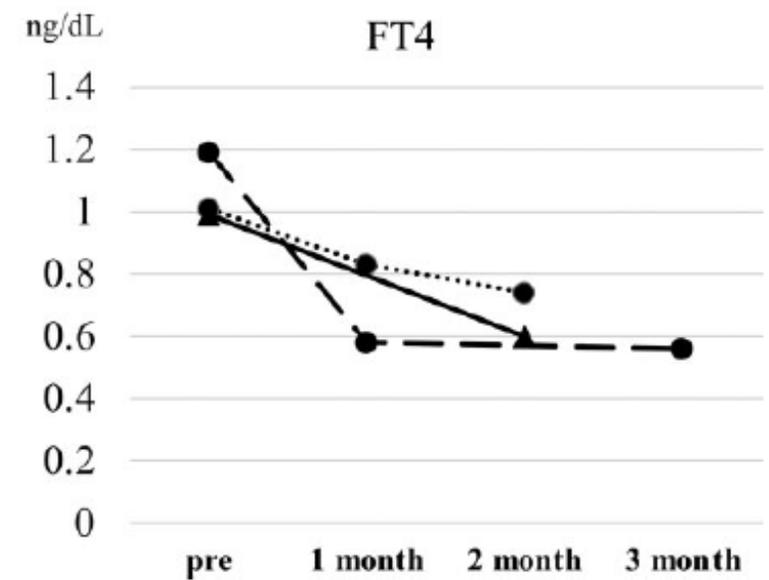
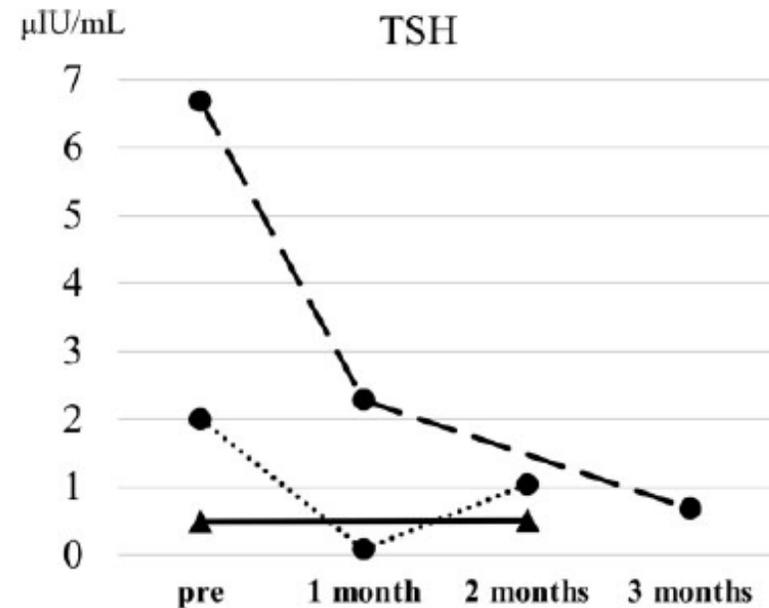
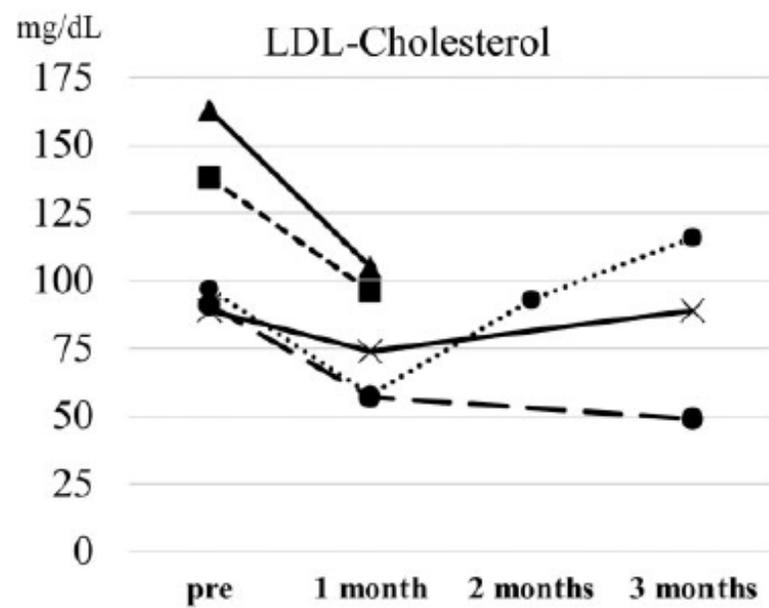


Fig 4. Changes in TSAT after roxadustat conversion.

Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in kidney transplant recipients

Masatomo Ogata¹, Takamasa Miyauchi¹, Yuko Sakurai², Marie Murata¹, Kazunobu Shinoda³, Yugo Shibagaki¹ and Masahiko Yazawa¹





	利点	欠点
ロキサドスタット エベレンゾ® (アステラス)	週3回投与なのでHD患者にはコンプライアンスが良い可能性	オーバーシュートしやすく、日本の治験ではESAより血栓が多い
バダデュスタット バフセオ® (田辺三菱)	シスタチンCでの評価では腎機能保護採用あり？	欧米の保存期の知見ではESAよりMACEが有意に多かった（透析患者では差がない）
ダプロデュスタット ダーブロック® (GSK/キリン)	併用薬の制限が比較的少ない	ESA高容量からの切り替えでHb下がる
エナロデュスタット エナロイ® (鳥居)	透析患者でESAからの切り替えでHbの変動が少なくHIF-1※への影響少ない？	保存期ではESAからの切り替えでややHb低下
モリデュスタット マサーレッド® (バイエル)	HIF-1※への影響が少ない？	臨床用量でも血清VEGFが上昇する

※ HIF-1 α への作用：脂質代謝や鉄代謝への作用が弱い

※ HIF-2 α はEPO産生に特化している

脂質代謝異常 【Recommendation】

臨床研究においては、薬剤によって血清コレステロール濃度の低下が報告されているものと、コレステロール値の変化は認められなかったとするものがあり、脂質代謝への影響には薬剤間の違いや HIF 誘導の差異が関連するかもしれない。

HIF-PH 阻害薬によるコレステロール低下に伴う心血管系合併症への影響は現時点では明らかではない。

ロキサデュスタットではスタチンと併用注意である

ロキサデュスタット・ダプロデュスタットはLDL-chol、TG低下(HDL-cholも低下)
バタデュスタット・エナロデュスタット・モリデュスタットでは報告なし

⇒HIF-1 α がHMG-CoA還元酵素を阻害するinsulin-induced gene 2 (Insig-2)を活性化する

本日のまとめ

- PTAの目標値は11～13g/dLとするのが良いと思われる。個々の症例に応じて、目標値を定めるのが良い。
- ESA製剤およびHIF-PH製剤使用中では、特に増量する際など鉄欠乏に注意する。(TSAT>20%)
- HIF-PH製剤使用前は、TSAT>20%かつフェリチン>100ng/dLを満たしてから使用するのが良いのではと思われる。