

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890109

研究課題名(和文)腎移植患者に対するESAと天然型Vitamin D治療

研究課題名(英文)ESA therapy and vitamin D supplementation in kidney transplant recipients

研究代表者

濱野 高行 (Hamano, Takayuki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座助教

研究者番号：50403077

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：患者リクルートの結果、欧米とは違い日本人腎移植患者の貧血は軽度であり、登録基準を満たす患者は少なかった。そのため、当初の予定施設に加え新規施設を増やしつつある。現段階の登録患者96名の介入前データを解析したところ、平均透析歴は約6年で、平均Crは1.96mg/dL、平均ヘモグロビン11.0g/dLであった。約半数の患者で長期間ESA製剤が処方され、鉄充足を登録の条件としたため、平均フェリチンは149 ng/mL、TSATは36%であった。比較的重度の貧血の患者を選定したためか、尿蛋白は多く平均は0.99g/gCrであった。現在介入しながら、さらに登録患者数を増やしつつある。

研究成果の概要(英文)：In recruiting patients, the anemia in Japanese renal transplant patients proved to be mild unlike the counterparts in the western countries and we found relatively low percentage of patients meeting the enrollment criteria. Therefore, we began to enroll patients in new facilities in addition to planned facilities. The baseline results of 96 patients enrolled so far are as follows. Mean dialysis vintage prior to transplantation was 6 years, mean creatinine was 1.96 mg/dL, and mean hemoglobin was 11.0 g/dL. Half of the patients received long-acting ESA. Mean ferritin was 149 ng/mL and TSAT was 36% possibly due to the fact that iron repletion is the enrollment criteria. As a result of enrolling relatively severe anemia, mean urinary protein was 0.99 g/gCr, which is much higher than expected. We are still enrolling patients while we are doing intervention in enrolled patients.

研究分野：腎臓内科学

科研費の分科・細目：貧血

キーワード：移植後貧血

### 1. 研究開始当初の背景

移植腎の生着率は免疫抑制療法の進歩とともに向上しているものの、慢性拒絶反応などによる慢性移植腎機能不全 (CAD: chronic allograft dysfunction) は依然として大きな問題となっている。CAD では高率に移植後貧血 (PTA: post-transplant anemia) を合併するが、(Shah, et al. 2006) PTA 自体も CAD のリスク因子である。(Kamar and Rostaing 2008) また、腎移植レシピエントで欠乏頻度が高いことが知られているビタミン D は、古典的な骨ミネラル代謝への作用以外に、抗炎症作用、免疫調整作用、腎保護作用など、移植患者にとって有益な多面的な効果が示されている。(Doorenbos, et al. 2009) このため、ESA (erythropoiesis stimulating agent) およびビタミン D の投与により、移植腎予後を改善できる可能性がある。

#### i) 関連する研究動向

最近、PTA を呈する腎移植レシピエント 125 名を対象に、epoetin beta による Hgb の管理目標を 10.5-11.5 g/dL または 13.0-15.0 g/dL に設定した、2 年間の RCT が報告された [CAPRIT study (Choukroun, et al. 2012)]。その結果、高 Hgb 群において、低 Hgb 群より有意に腎機能の低下が抑制され、移植腎生存率にも改善が認められている。懸念された虚血性脳卒中や血液系悪性腫瘍は、両群ともに認められなかった。対象となった患者は、年齢や原疾患など、本邦の腎移植患者との類似点が多いが、治療パターンや根本的な人種の差もあるため、この結果を本邦の臨床に外挿できるかどうかは、本邦における追試によって検証される必要がある。

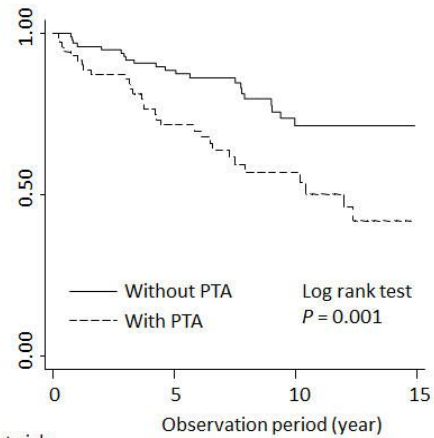
ビタミン D の多面的作用に関しては、様々な疾患で基礎および臨床の両面から研究が行われている。腎疾患に関しては、2 型糖尿病を対象とした研究により、cholecalciferol がアルブミン尿および尿中 TGF- $\beta$  を減少させることが示された (Kim, et al 2011)。腎移植患者を対象とした研究では、calcitriol が腎機能の悪化を抑制することが示唆されており (Sezer, et al. 2005)、また cholecalciferol 6,800 IU/day を用いた RCT (VITA-D study) が現在進行中となっている。

#### ii) これまでの研究成果

我々は大阪大学におけるコホート研究から、日本の長期腎移植レシピエントにおいても、PTA が移植腎予後の独立した予後予測因子であることを同定している (右上図)。

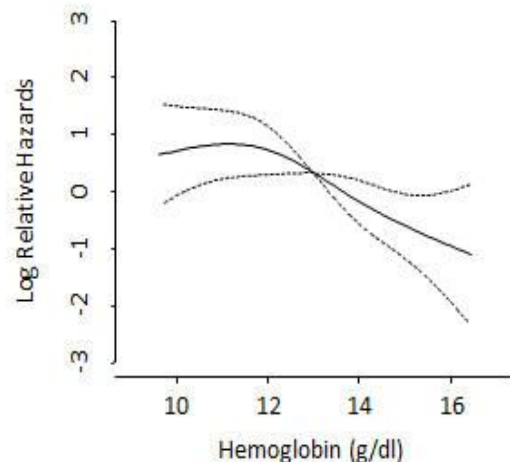
血清クレアチニンの 1.5 倍化もしくは移植腎機能廃絶の複合エンドポイントをアウトカムとした生存解析では、Hgb の上昇による直線的なリスクの低下が認められ (HR, 0.8 [95% CI, 0.68-0.94] per 1 g/dL) 特 に Hgb >12 g/dL において顕著であった (右中図)。

つまり、CAPRIT study のように十分に Hgb 濃度を上昇させなければ、効果に乏しい可能性を示唆している。また、経過が安定していた 16 例を対象として rHuEPO 投与前後の推



Number at risk		Observation period (year)			
Without PTA	100	76	32	13	
With PTA	72	43	17	2	

算糸球体濾過量 (eGFR) の年間低下率を比較したところ、投与前では  $-2.63 (\pm 1.81)$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year であったが、投与開始後は  $-1.06 (\pm 1.55)$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/year となった。

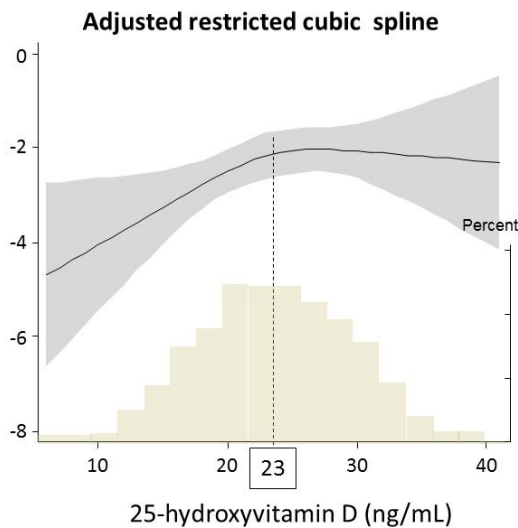
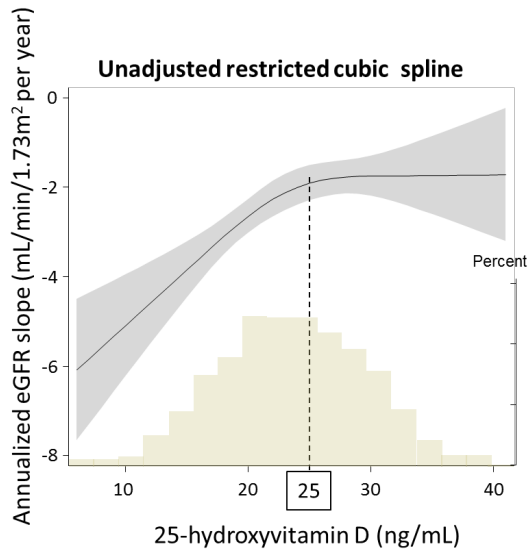


ビタミン D に関しては、保存期 CKD を対象としたコホート研究 OVIDS-CKD (Osaka Vitamin D Study in CKD) において、血清 25(OH)vitamin D 濃度は独立した eGFR 低下速度の予測因子であった (次頁右図上: 予後因子補正なし、次頁右図上: 予後因子補正後、Hamano T, Kidney Int Supple 2014)。特に 23 ng/ml 未満の症例において、eGFR 低下速度が早くなる傾向が明らかである。井上病院の長期腎移植レシピエントの血清 25(OH)vitamin D 濃度を調査したところ、median 15.7 (interquartile range, 11.9-20.7) ng/ml であったことから、天然型ビタミン D の補充による効果が期待される。

### 2. 研究の目的

腎移植レシピエントでは、移植後貧血およびビタミン D 欠乏症はよく認められる合併症であり、いずれも慢性腎疾患における予後不

良因子として知られている。本研究は、移植



後貧血における治療目標 (Hb 10-11.5 g/dL versus Hb 12.5-14 g/dL) および 天然型ビタミン D (Cholecalciferol 1,000 IU/日) が移植腎機能低下速度にもたらす影響を検討する、2 by 2 factorial design のオープンラベル多施設ランダム化並行群間比較試験である。

### 3 . 研究の方法

本研究は、大阪大学関連腎移植施設によるオープンラベル多施設共同ランダム化並行群間比較試験である。対象は 200 名の腎移植レシピエントで、組み入れ基準として ( 1 ) 18 ~ 80 歳、( 2 ) eGFR 15 ~ 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>、( 3 ) Hgb <11.5 g/dL または ESA 投与中、( 4 ) 移植後 1 年以上経過、( 5 ) 3 ヶ月以上臨床的に安定、を設ける。介入は、異なる PTA の治療目標 (Hgb 11 g/dL versus Hgb 13.5 g/dL) と天然型ビタミン D (Cholecalciferol 1,000 IU/日) 投与の有無による 2 by 2 factorial

design で行う。それぞれの主要アウトカムは、2 年間の腎機能低下速度、および目標 Hgb を維持するのに必要な ESA 量である。

### 4 . 研究成果

患者リクルートの結果、欧米とは違い日本人腎移植患者の貧血は軽度であり、登録基準を満たす患者は少なかった。そのため、当初の予定施設に加え新規施設を増やしつつある。現段階の登録患者 96 名の介入前データを解析したところ、平均透析歴は約 6 年で、平均 Cr は 1.96mg/dL, 平均ヘモグロビン 11.0g/dL であった。約半数の患者で長期間 ESA 製剤が処方され、鉄充足を登録の条件としたため、平均フェリチンは 149 ng/mL、TSAT は 36% であった。比較的重度の貧血の患者を選定したためか、尿蛋白は多く平均は 0.99g/gCr であった。現在介入しながら、さらに登録患者数を増やしつつある。

### 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 件 )

[ 学会発表 ] ( 計 件 )

[ 図書 ] ( 計 件 )

[ 産業財産権 ]  
出願状況 ( 計 件 )

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 ( 計 件 )

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[ その他 ]  
ホームページ  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817699>

### 6 . 研究組織

(1) 研究代表者  
濱野 高行 (HAMANO, Takayuki)

大阪大学大学院医学系研究科  
腎疾患統合医療学 寄附講座助教  
研究者番号：1000050403077

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：