

# 当院に外来維持透析患者におけるESAからHIF-PH阻害薬へ切り替え症例についての検討

医療法人 心信会 池田バスキュラーアクセス透析内科 腎臓内科  
 ○梶本宗孝、松岡一江、安田 透、池田 潔



## 【背景】

透析患者においてESA製剤による貧血の改善が予後改善、臓器保護にとって重要であるが、さまざまな要因によるESA低反応症例が存在する<sup>1)</sup>。

ESAの有益性の反面、高用量ESA製剤の使用が、心血管イベントリスクの上昇、予後不良の因子になることが報告されている<sup>2)</sup>。

2019年11月20日にHIF-PH阻害薬(以下HIF-PHI)が発売され、現在5剤使用可能な状況である。

HIF-PHIは低酸素応答機構がエリスロポエチン産生を調節することを利用してまったく新しい機序の腎性貧血治療薬であり、ESA抵抗性貧血症例への効果が期待されている。

今回、我々は高用量ESA投与症例を中心にHIF-PHIに変更し、その使用経験について報告する。

- 【参考文献】  
 (1) HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation; 日腎会誌 2020;62(7):711-716  
 (2) 腎性貧血治療の課題と対策-HIF-PH阻害薬、ESA、鉄剤をめぐって; 臨床透析2022;vol38;NO2 : p139-143

## 結果①

### 【患者背景】

#### 【ロキサデュスタット(ROX)】

症例	Age (year)	sex	透析歴 (month)	DM	Hb (g/dl)	フェリチン (ng/ml)
症例1	50代	F	38.3		11.5	69.4
症例2	50代	M	135.6	有	9.5	41.2
症例3	60代	F	438.1		11.3	169
症例4	50代	F	197.2		12.0	24
症例5	60代	M	108.1	有	10.8	67
症例6	70代	F	8.7		10.1	86.8
症例7	50代	F	62.1		10.6	97.7
症例8	70代	M	61.6	有	9.7	117
症例9	70代	M	19.9		9.7	528
症例10	80代	F	35.0		10.1	170
(平均±SD)			*110.5 ±122.3		±0.8	±137.0 ±138.1

#### 【エナロデュスタット(ENA)】

症例	Age (year)	sex	透析歴 (month)	DM	Hb (g/dl)	フェリチン (ng/ml)
症例11	70代	M	10.8		10.8	103
症例12	60代	M	23.3	有	11.5	28.1
症例13	60代	F	48.4		12.0	39
症例14	70代	M	54.6		10.3	25.7
症例15	80代	M	57.3		9.9	312
症例16	60代	F	102.0		11.0	51.3
症例17	80代	F	53.1		10.8	102
症例18	60代	F	125.6		11.1	224
症例19	70代	M	76.3		10.9	118
症例20	70代	M	131.6		10.9	706
(平均±SD)			71.5 ±38.4		±0.6	±170.9 ±209.3

\*P<0.05 ROXにおいてHD歴が有意に長い、それ以外は有意差なし

## 【目的】

当院外来維持透析患者のESA製剤投与中の患者においてHIF-PHIに変更後の臨床経過を報告する。

## 【方法】

- ESA製剤からHIF-PHIに変更後、20週間継続投与し得た20症例を対象。(投与前に眼科受診、悪性疾患の除外、血栓症リスクの少ない患者を対象)
- 《投与薬内訳》  
 ロキサデュスタット(以下ROX)10例、エナロデュスタット(以下ENA)10例
- 投与開始前のESA製剤投与量、鉄含有製剤の投与状況の評価
- 全症例、投与薬毎に検査値(Hb値、血清アルブミン値(以下、alb)、MCV、MCH、フェリチン、TSAT、T-chol)の推移を示し、投与前の値と比較検討する。

## 結果②

### 【ESA、HIF-PHI、鉄含有製剤投薬状況】

ロキサデュスタット	開始前ESA/週	開始時HIF-PHI (mg)	最終HIF-PHI (mg)	HIF-PHI増減	リオナ® (mg)	フェジン®	フェロミア® (mg)	フェログラデュメット® (mg)	ビートル® (mg)
症例1	DA20	50	50	→					1250
症例2	DA40	100	50	↓	1000		50		
症例3	DA20+Epo9000	70	70	→	2500	投与あり			
症例4	CERA25	50	40	↓				105	
症例5	DA10+Epo9000	100	70	↓					
症例6	DA15	70	50	↓	1000	投与あり			
症例7	DA15+Epo4500	70	120	↑	500→1000	投与あり			
症例8	DA10+Epo2250	70	40	↓	1000		50		
症例9	Epo750	50	20	↓	1500→中止				
症例10	DA10	50	20	↓	1000→中止	投与あり			

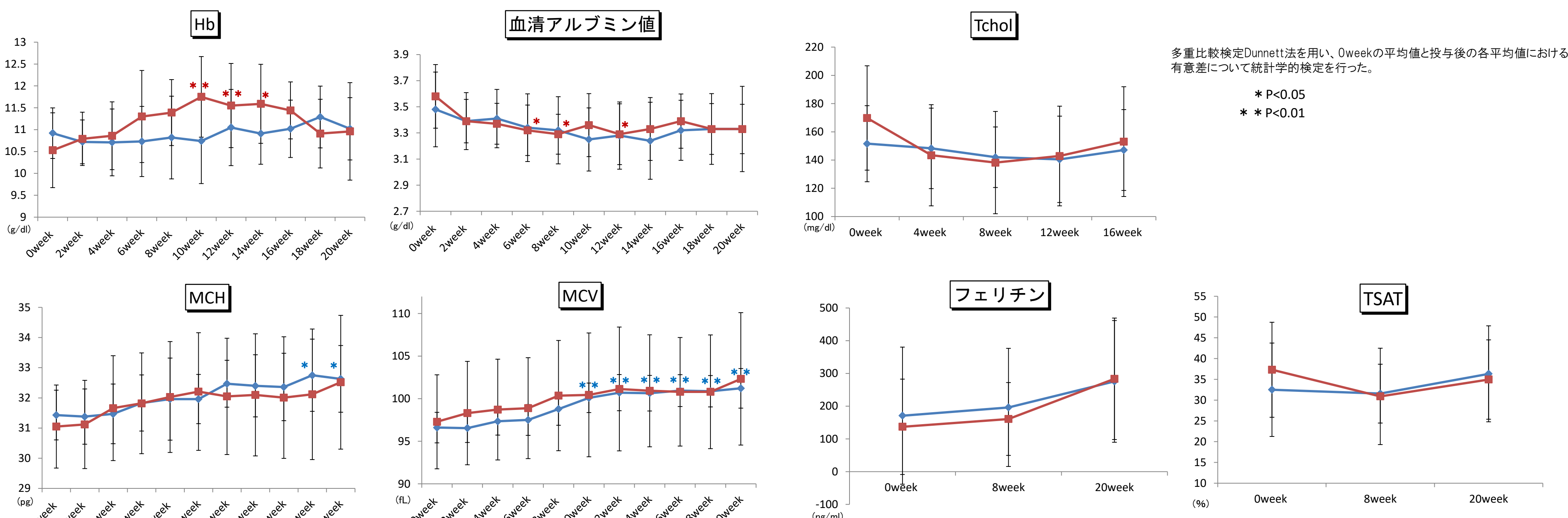
  

エナロデュスタット	開始前ESA/週	開始時HIF-PHI (mg)	最終HIF-PHI (mg)	HIF-PHI増減	リオナ® (mg)	フェジン®	フェロミア® (mg)	フェログラデュメット® (mg)	ビートル® (mg)
症例11	DA20+Epo1500	4	2	↓	250	投与あり	50		
症例12	Epo1500	4	1	↓			50→100		
症例13	DA10+Epo3000	4	6	→	250	投与あり			
症例14	DA20	4	6	↑	500	投与あり			
症例15	DA20+Epo3000	6	6	→			100→50		
症例16	DA15+Epo4500	4	4	→				105	
症例17	DA20	4	4	→		投与あり	50		
症例18	DA15	4	4	→			50		
症例19	DA20+Epo3000	4	8	↑	500	投与あり			
症例20	DA10	4	6	↑	1250				

■ HIF-PHI高用量 ■ HIF-PHI増量 ■ HIF-PHI減量

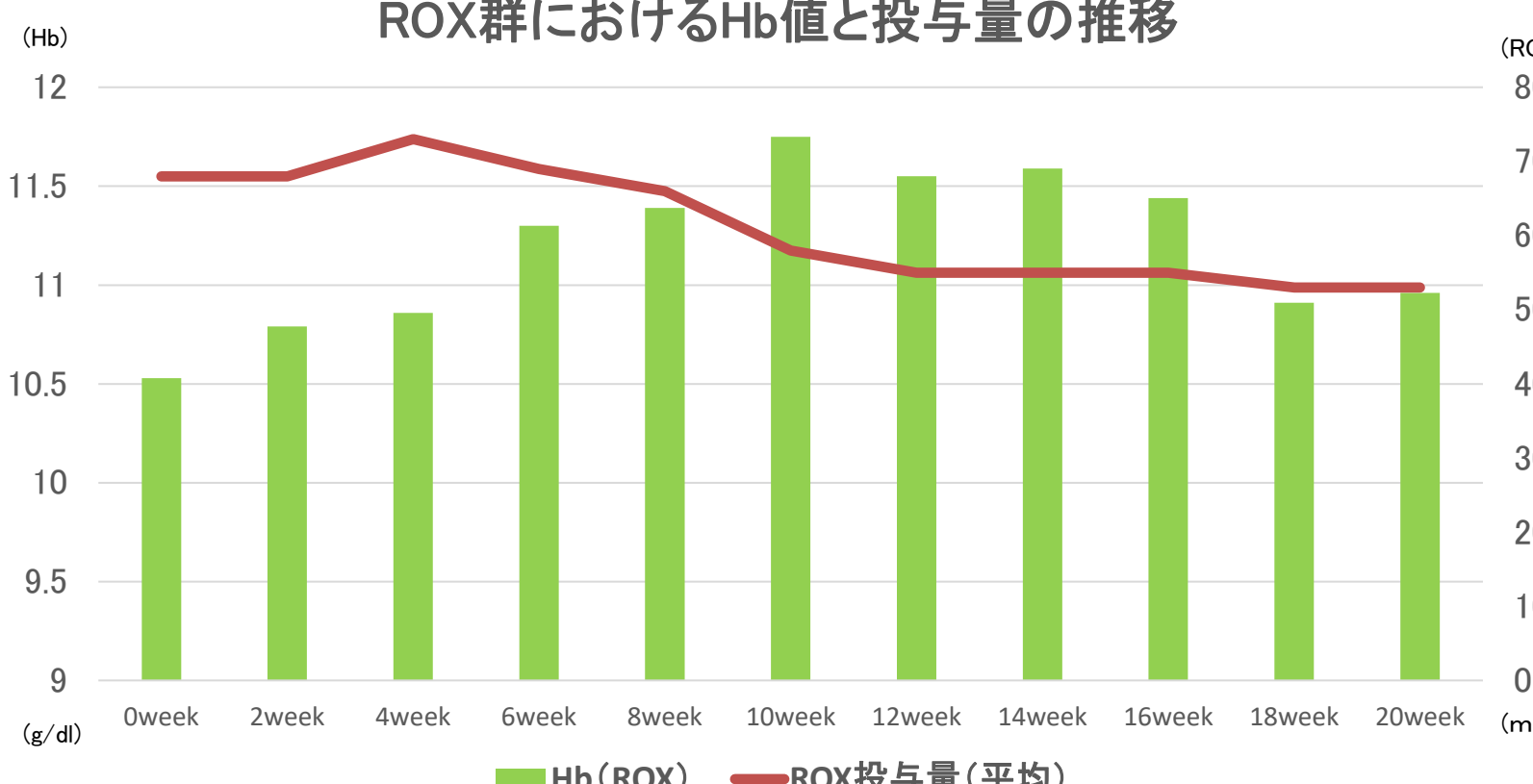
## 結果③

■ ROX  
 ◆ ENA

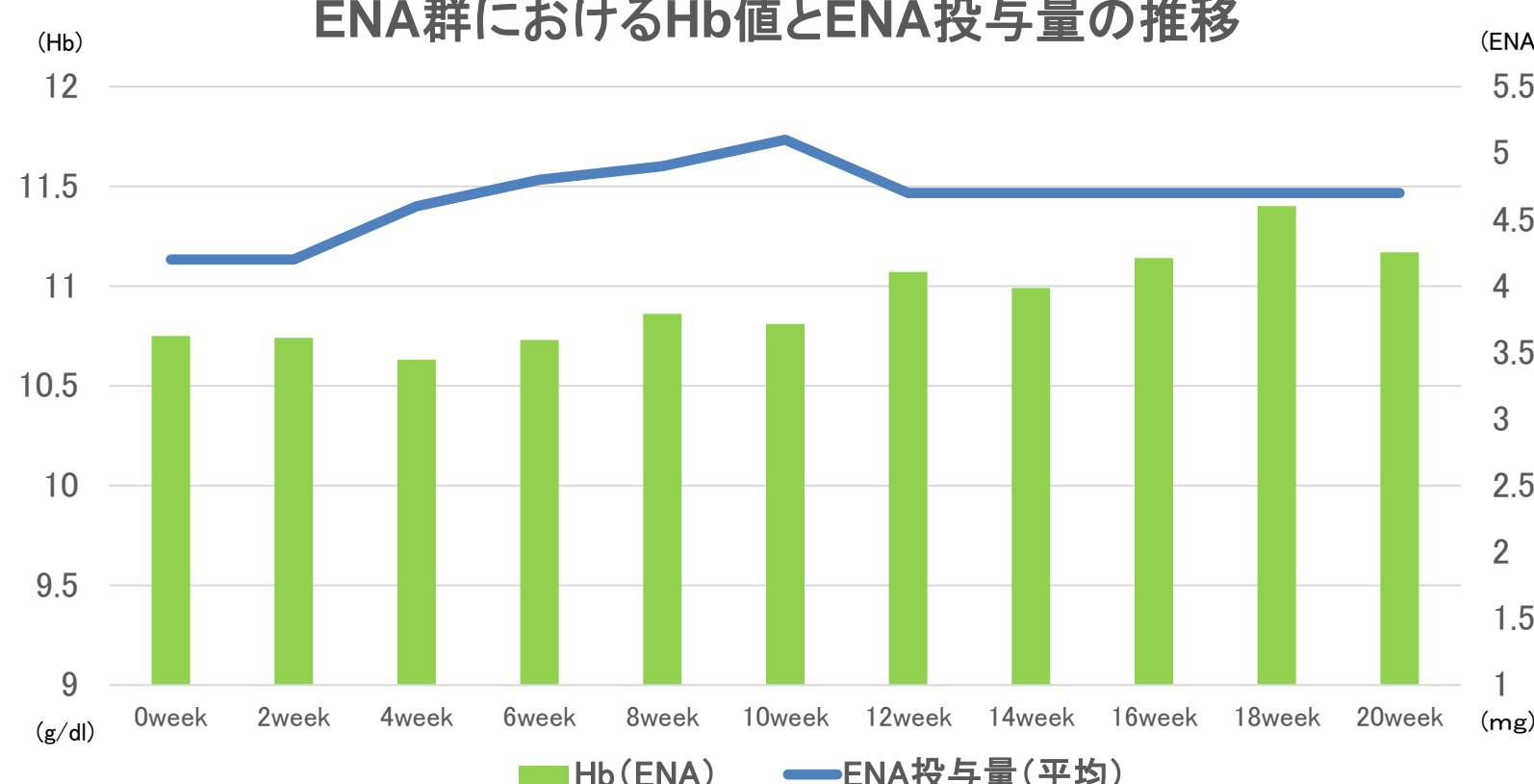


## 結果④

### ROX群におけるHb値と投与量の推移

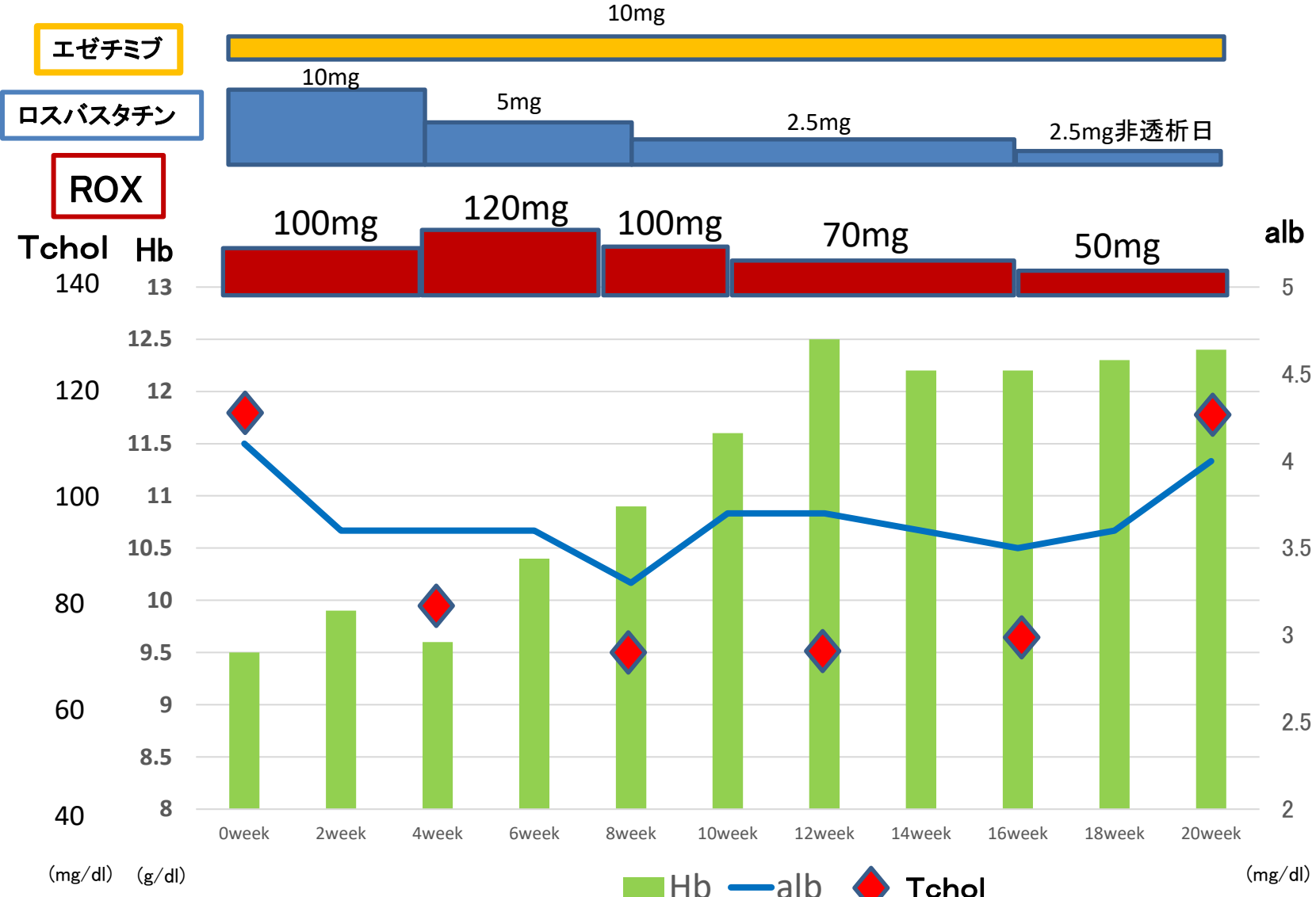


### ENA群におけるHb値とENA投与量の推移



## 結果⑤

### 【症例呈示】



## 結果⑥

- ROX投与症例においては比較的早期にHbが上昇し、最終的に10例中、7例において初期投与量から減量が可能であった。
- ENA投与症例においては緩やかにHbが安定する傾向があり、最終的に10例中、3例において初期投与量から増量が必要であった。
- ROX群、ENA群いずれにおいても鉄含有製剤の積極的な投与が有効であった。
- ESA高用量からHIF-PHIに切り替え症例10例のうち、初期投与量から増量が必要であったのはわずか2例であった。
- 全症例での検討において、投与6週目以降、Alb値が前値よりも有意に低下傾向を示した。ROX群単独での検討においてAlb値が低下傾向にあったが、徐々に回復傾向にあった。
- HIF-PHIに切り替え後、約8週間以降は投与量が安定傾向にあった。
- HMG-CoA内服中のROX群 1例においてHIF-PHI開始後にTchol値が低下した。

## 考察① ROXとENAの特性の違いについて

- ROX群とENA群において、投与早期のHb値改善度に相違を認めたのは、ESA投与量に応じた初期投与量の設定の違いも一因と考えられる。
- ROXは透析日に患者の確実な服薬を確認できるが、ENAにおいては怠薬の可能性があり、透析日毎に服薬状況を確認することが必要である。
- ROX投与においてはESAからの切り替え後のHb値の急な上昇に注意が必要であり、特に投与初期には頻回の血液検査による投与量調整が重要である。
- ENA投与においては、投与初期にHb値が低下を来さないように、十分な鉄剤投与を行う必要がある。鉄充足の評価項目としてMCV値、MCH値のモニターも有用である。

## 考察③ HIF-PHI、ESAの適応について

- ESA低反応症例に関しては、他の原因を十分に評価した上で、ESAからHIF-PHIへの切り替えを考慮する。
- HIF-PHIの各薬剤の使い分けにおいては、薬剤の特性、服薬コンプライアンスの問題、他剤内服の状況などを考慮し、患者毎に慎重に検討する必要がある。
- HIF-PHIへの低反応症例も存在するため、リスクベネフィットを考慮した上で、投与継続を検討することが重要である。
- HIF-PHI投与による長期的な影響については未だ不明な点があり、今後も慎重な経過フォローが必要である。

## 考察② HIF-PHIと低アルブミン血症の関連について

- HIF-PHIへ切り替え後にAlb値が低下する症例があるため注意が必要である。
- 用量依存的にalb低下傾向を来すかどうかについては今後、検討の余地がある。
- HIF-PHI投与とアルブミン低下の関連、その機序に関する報告はないが、HIFによるVEGF亢進の可能性が指摘されており、推測ではあるが、VEGF亢進による血管透過性亢進によって低アルブミン血症が惹起される可能性が考えられる<sup>1) 2)</sup>。

【参考文献】  
 (1) Peter B. Soeters et al. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance; Journal of Parenteral and Enteral Nutrition: review 2018  
 (2) I-Chun Lin, et al. Vascular Endothelial Growth Factor-A in Lactobacillus Casei Cell Wall Extract-Induced Coronary Arteritis of a Murine Model; Circulation Journal 2014 Vol78;March:753-762

## 結語

維持透析患者においては比較的安全にESA製剤からHIF-PHIへの切り替えが可能である。