

授与番号	甲第 1957 号
------	-----------

論文内容の要旨

Renoprotective effect of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in liver transplant recipients

(肝移植患者における hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors の腎保護効果に関する検討)

(口田脩太, 片桐弘勝, 新田浩幸, 佐々木章)

(Journal of Iwate Medical Association 76 巻, 2 号 令和 6 年 6 月掲載)

I. 研究目的

肝移植の移植片拒絶予防に用いられるカルシニューリン阻害薬(CNI)は肝移植成績を大きく向上させたが CNI の代表的な副作用である腎毒性の影響が大きく, 移植後 5 年で 7-21%の患者が eGFR30 未満の慢性腎不全を発症する. 腎不全は肝移植後晩期死因の 13%を占めるとされる. CNI の減量と並行して, 腎毒性を緩和するために他の薬剤との併用療法が検討されているが, 肝移植患者の腎機能悪化を改善するための治療法は確立されておらず, 新規のアプローチを見出すことは極めて重要である.

本研究では低酸素応答の機序でエリスロポエチン産生などを促進する貧血治療薬である低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬(HIF-PHI)に注目した. 動物実験では腎保護効果が示唆されており, ヒトの研究では, 腹膜透析を受けている患者における腎保護効果が報告されている. しかし, 腎機能が比較的保たれている肝移植患者における腎保護作用は不明である. 本研究では, 貧血と軽度の腎機能障害を有する肝移植患者の腎機能障害, 貧血の管理に対する HIF-PHI の可能性を検討した.

II. 研究対象ならび方法

2011 年 1 月から 2023 年 10 月までの岩手医科大学附属病院において肝移植を施行した患者 (n=140) を対象とした. 成人肝移植患者で, 腎機能障害 (CKD G3 以上) および貧血を呈し, HIF-PHI による治療を受けた患者 14 名 (HP 群) と HP 群に分類されず, 腎機能が追跡可能であった患者 36 名 (non-HP 群) に分類した. 肝移植から HIF-PHI 治療開始までの平均期間が 3.1 年であることから, non-HP 群では移植後 36 ヶ月のデータを用い比較を行った. HP 群においては HIF-PHI 投与前 (pre-HP) と 6 ヶ月後 (post-HP) の各種検査データを比較した.

HP 群内の連続変数の比較には Wilcoxon 順位和検定を用い, HP 群と non-HP 群間の比較には Mann-Whitney U 検定を用いた. カテゴリ変数は Fisher の正確検定を使用して比較を行った. Non-HP 群内の腎機能の比較にはフリードマン検定を使用した. 有意水準は $p < 0.05$ とした.

III. 研究結果

1. HP 群では pre-HP と比較して post-HP で eGFR が有意に改善した [median eGFR ml/min/1.73m² (interquartile range, IQR), 33.5 (27.6-53.6) at pre-HP vs. 46.5 (36.3-58.8) at post-HP, p = 0.049]. 対照的に, non-HP 群では移植後の 42 ヶ月で緩やかな増悪がみられた (p < 0.001).
2. HP 群では pre-HP と比較し post-HP で RBC 値, Hb 値ともに有意に上昇し, 貧血の改善を示した [median RBC 10⁶/μl (IQR): 3.25 (2.90-4.00) vs. 3.67 (3.30-4.20), p = 0.002; median Hb g/dl (IQR): 9.15 (8.50-9.93) vs. 10.25 (9.60-10.60), p = 0.013].
3. HP 群の患者背景としてエベロリムスの投与が有意に多かった (57.1% vs. 11.1%, p < 0.001). エベロリムスの使用により CNI を減量できることが報告されている. 本研究において, HP 群にはシクロスポリン投与 4 例, タクロリムス投与 9 例が含まれ, non-HP 群にはシクロスポリン投与 4 例, タクロリムス投与 32 例が含まれた. 両群間で CNI の濃度に有意差は認められなかった [median cyclosporine ng/ml (IQR): 124.9 (71.5-175.6) vs. 129.6 (92.6-152.0), p = 1.000; median tacrolimus ng/ml (IQR): 4.8 (4.3-6.9) vs. 5.9 (4.8-6.7), p = 0.806]

IV. 結 語

本観察研究は CKD と貧血を有する肝移植患者に対し, HIF-PHI が腎機能に与える影響を検討した. HIF-PHI は腎保護効果を示し, 肝移植患者における貧血を改善させるとともに CKD の進行を予防するための有用な選択肢となる可能性が示唆された.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 旭 浩一 (内科学講座：腎・高血圧内科分野)

副査 准教授 岩谷 岳 (臨床腫瘍学講座)

副査 講師 兼平 貢 (泌尿器科学講座)

肝移植の移植片拒絶予防のカルシニューリン阻害薬(CNI)は移植成績を大きく向上させたが、その腎毒性により高率に腎不全を発症し、移植後生命予後に大きく影響するため、その克服が重要臨床課題である。

本研究論文は基礎的、臨床的研究で腎保護作用が示唆されている新規腎性貧血治療薬である低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬(HIF-PHi)に注目し、肝移植後の保存期腎不全の腎機能等に対する効果を臨床的、後方視的に検討したものである。

その結果、腎機能障害($eGFR < 60 \text{ mL/分/1.73m}^2$)と貧血を有する成人肝移植患者($n=14$)に対し肝移植平均 3.1 年後から HIF-PHi が投与され、6 ヶ月後までに $eGFR$ が有意に改善 [median $eGFR \text{ mL/分/1.73m}^2$ (interquartile range: IQR), 投与前 33.5 (27.6–53.6) vs. 投与後 46.5 (36.3–58.8), $p=0.049$]するとともに、貧血も有意に改善 [median Hb g/dL (ICR), 投与前 9.15 (8.50–9.93) vs. 投与後 10.25 (9.60–10.60), $p=0.013$]していた。一方 HIF-PHi 非投与群($n=36$)の成人肝移植患者では移植後 42 ヶ月後まで緩徐な有意の腎機能低下を認めた。HIF-PHi 投与群は HIF-PHi 非投与群に比しエベロリムス併用例が有意に多かったが、経過中 CNI の血中濃度に有意差はなかった。

本論文は、肝移植後の CNI による免疫抑制中に腎機能障害を呈した患者に対する HIF-PHi 投与の影響を検討した新規で貴重な観察と言える。

試験・試問の結果の要旨

本研究における腎機能改善の想定機序、研究デザインや腎機能評価の課題、今後の研究の展望等について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考え。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) 遊離大腿筋膜張筋・前外側大腿連合皮弁を用いて腹膜再建を行った人工肛門直下同時性多発大腸癌の 1 例 (口田脩太, 他 6 名と共著) 日本外科系連合学会誌, 47 巻, 2 号 (2021) : p152–158.
- 2) 腹腔鏡下と前方アプローチにて完全切除した子宮内膜症併存 Nuck 管水腫の 1 例 (大塚観喜, 他 6 名と共著), 日本臨床外科学会雑誌 87 巻, 7 号 (2021) : p1423–1429.