［各支部での特別講演］　講演抄録

鉄の囲い込みを考慮した腎性貧血治療の必要性

倉賀野隆裕

平成21年11月29日/愛知県「愛知県透析医会研修会講演」

1　本邦での鉄剤使用の現状

「わが国の慢性透析療法の現況 2007年」は，erythropoiesis stimulating agent（ESA）製剤が包括化された2006年4月以降，わが国の維持透析患者の平均ヘモグロビン（Hb）値の低下は無かったものの，Hb値が低い患者を中心に血清鉄値やTSAT値が増加し，特に血清フェリチン値の増加が顕著になっていると報告している．これらの報告から，本邦でも，Hb値の維持のために維持透析患者への静注鉄剤使用量が増加してきている事が予想される．われわれは，絶対的鉄欠乏症例へ適切に鉄剤が使用されていれば問題は無いが，患者の鉄貯蔵状態を正確に把握せず，単にHb値が低い理由だけで静注鉄剤の使用が選択されるのは多くの問題が存在すると考えている．

2　欧米での鉄剤使用状況

日本に比較して欧米では鉄剤使用量が多い[1]のが現状である．これに拍車をかけている論文がDRIVE, DRIVE II studyとして発表された．これら論文では，たとえ血清フェリチン値が800 ng/mLを超えている症例に対しても，静注鉄剤を投与すると，Hb値が上昇し貧血が改善すると報告している[2]．確かにブースター効果として一時的にHb値は上昇するが，これら症例に対して安易に静注鉄剤を投与すると，過剰な鉄が生体内に蓄積される可能性が懸念される．

上記のように，欧米では，静注鉄剤の積極的な使用を推奨する論文が多い．実際，静注鉄剤使用量も多い欧米での現状は，静注鉄剤の薬価が本邦と比較して高価であるとの医療経済的事情が背景にある事も考慮するべきである．

3　鉄剤の功罪

鉄が造血に重要な役割を果たす事は古くから報告されており疑問の余地は無い．ESA製剤と比較すると安価であり，さらにHb値の変動も抑制する等の長所も指摘されている．一方，鉄剤，特に静注鉄剤の短所として，①酸化ストレスを誘導する可能性，②投与された鉄剤がすべて有効に造血に利用されず，様々な組織・臓器に蓄積する可能性，③尿細管障害の原因となり残腎機能を損ねる可能性，などがあげられる．

実際，高薬価の鉄剤が欧米で発売される以前では，以下のような鉄過剰の危険性に警鐘を鳴らす報告が多くなされていた．

① 血清フェリチン値が高い症例ほど，死亡リスクが高くなる．

② 炎症性疾患を除外しても，血清フェリチン値は入院期間や入院頻度と相関がある．

③ 静注鉄剤の投与を受け血清フェリチン高値である維持透析患者では，血清フェリチン値の上昇に伴い内頚動脈肥厚度が悪化し，動脈硬化が進展する．

④ 維持透析患者では，血清フェリチン値が300 ng/mLを超えると鉄の肝臓への沈着が確認された．

⑤ 維持透析患者で，血清フェリチン値が650 ng/mL以上でTSATが20％未満の症例は，血清フ

兵庫医科大学内科学腎・透析科

ェリチン値が低値の透析患者と比較すると好中球機能が低下する．

しかし最近では，腎性貧血治療におけるESA製剤と静注鉄剤選択のバランスが崩れてきており，静注鉄剤の過剰投与の危険性が軽視され，鉄剤の医療経済的なメリットのみが重要視される傾向が目立っている．

4　鉄の囲い込みからみたESA低反応性貧血患者の問題点

ESA低反応性貧血の狭義の定義は「ESA製剤および鉄剤を一定量投与しても十分な改善が得られない症例をESA低反応性貧血とする」とされている．CHOIR試験[3]のサブ解析では，目標Hb値に到達しない患者群にイベント発症率が圧倒的に高く，さらに目標Hb濃度到達に高用量ESA投与量が必要な症例もイベント発症率が高くなっていたと報告している．これら報告は，ESAの反応性の低い症例ほど予後が悪く，イベント発症率が高くなっている可能性を示唆している．

ESA低反応性貧血の主な原因の一つとして慢性炎症があげられる．先述の「わが国の慢性透析療法の現況 2007年」では，血清CRP値が高くなるほど，血清鉄，トランスフェリン飽和率（TSAT）が低下し，血清フェリチン値が上昇していると報告している．この現象は，炎症存在下では血清鉄は組織，細胞の中に取り込まれ，造血に有効に使われなくなる，つまり‘鉄の囲い込み現象’が起こっている事を示している．このような症例にいくら鉄を投与しても造血に使われず，細胞に取り込まれてしまう可能性が懸念される．

近年‘鉄の囲い込み’に重要な役割を果たす鉄の輸送体としてヘプシジンが発見された．このヘプシジンは25個のアミノ酸からなるペプチドであり[4]，主に炎症，特に炎症性サイトカインの1種であるIL-6や，肝臓での鉄貯蔵の増加により誘導されると報告されている．このヘプシジンは鉄を細胞外へくみ出す輸送蛋白であるフェロポエチンに結合・分解して，細胞内での鉄の囲い込みを促進する[5]．このためヘプシジン発現亢進は，炎症や過剰な鉄投与による‘鉄囲い込み現象’を誘導していると考えられている．われわれの検討でも，血液透析患者血中ヘプシジン濃度は，健常者と比較すると有意に高値である事が明らかとなり，透析患者は鉄の囲い込みが起きやすい状態にあると考える[6]．さらに十分貯蔵鉄を有し（高フェリチン値），十分なESA製剤を投与しても貧血の改善が得られない患者群，つまりESA低反応性貧血患者の血清ヘプシジン濃度が他の維持透析患者より有意に高値である事も明確となった．

一般的に，ESA低反応性貧血患者に対してHb値を維持するために，静注鉄剤使用量が増加する傾向にある．しかしながら血清フェリチン値が300 ng/mL以上の症例はすでに鉄過剰状態にあり，肝臓に鉄が沈着している可能性が高い．これら症例に鉄を投与しても，ヘプシジンが誘導され，網内系を中心に‘鉄の囲い込み現象’が加速する懸念がある．ヘプシジンが作用するフェロポエチンは網内系以外にも様々な細胞に存在し，血管内皮細胞や白血球等にも鉄の囲い込みを起こす可能性がある．これら鉄の囲い込みが血管内皮細胞に起これば動脈硬化，白血球に起これば易感染症の原因となり，維持透析患者の予後を悪化させる可能性が予想される．もちろんESA低反応性貧血患者は，その臨床的背景や貧血に伴う臓器障害によって，予後不良となっている可能性もあるが，ESA低反応性貧血患者に潜む鉄代謝異常もこれら症例の予後を悪化させている可能性もある．

5　鉄剤の使用方法や腎性貧血治療法に対する試みと提案

現在われわれは，透析患者の鉄代謝異常を考慮に入れた独自の腎性貧血治療プロトコールを考案し，その有用性を証明するために，300名の維持透析患者を対象に，An open, randomized, parallel group, multi-center study on the prognosis of hemodialysis patients in Anemia treatment by Combination Therapy with Iron, Vitamin C and Erythropoietin（ACTIVE）研究を兵庫県下の透析施設で実施している．

本研究の腎性貧血治療プロトコールでは，鉄剤の投与は原則経口投与とし，鉄欠乏状態の改善が十分でない，または副作用で継続服用が不可能な症例のみ静注投与を勧めている．さらに，十分な貯蔵鉄の存在にても貧血の改善の無い症例には，アスコルビン酸の経静脈的投与を併用している．このプロトコールでは，鉄剤の投与考慮中，あるいは投与中の症例では1カ月に一度のフェリチン値の測定を義務づけている．これら介入試験から，経口鉄剤投与でも十分Hb値の維持が得られ，ESA製剤低減効果も存在する結果が得られ

ており，腎性貧血治療にあたり，常に貯蔵鉄量をモニターしながら腎性貧血治療を行う事の重要性を実感している．

6 まとめ

① 絶対的鉄欠乏性貧血には鉄補充は有用である．しかし透析患者では，様々な組織に鉄の囲い込みが起きやすいため，常に貯蔵鉄量の評価が必要である．

② 鉄剤投与はまず経口投与を第一選択とする．もし貧血改善が良くない場合や消化器症状等のため静注投与を行うさいには，1週間程度の間隔をあけて投与すべきと考える．

③ 今後の課題として，予後不良患者群であるESA低反応性貧血患者に対する目標Hb濃度の設定や，鉄の利用効率の上がる環境，すなわち鉄囲い込みを解消できる環境を作る事があげられる．

文 献

1) Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. : T Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice patterns study（DOPPS）. Am J Kidney Dis, 44; 1-184, 2004.

2) Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, et al. : Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. J Am Soc Nephrol, 19; 372-379, 2008.

3) Singh AK, et al. : Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med, 355; 2085-2098, 2006.

4) Ganz T : Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood, 102; 783-788, 2003.

5) Ganz T : Molecular Control of Iron Transport. J Am Soc Nephrol, 18; 394-400, 2007.

6) Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. : Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis : role of inflammation. Am J Nephrol, 31(6); 534-540, 2010.

* * *