

透析患者における‘鉄の囲い込み’異常(DIMES 症候群)

—MIA 症候群は DIMES 症候群で起こるか—

中西 健

兵庫医科大学 内科学 腎・透析科

key words : MIA 症候群, 鉄の囲い込み, 鉄輸送蛋白, 高サイトカイン血症, DIMES 症候群

要 旨

透析患者の予後が不良である原因として近年 MIA 症候群という概念が注目されてきている。MIA 症候群とは、Malnutrition (栄養障害)・Inflammation (炎症)・Atherosclerosis (粥状動脈硬化)の頭文字をとった症候群である。多くの透析患者ではこれらの複数の因子を持っており、三者が相互に関係しあうことによって予後をさらに悪化させているのではないかと考えられ、これらの病態を一元的に考えて MIA 症候群とよばれるようになってきた。しかし MIA 症候群の原因はまったく明らかにされていない。私たちは、MIA 症候群は鉄の代謝異常によって起こってきているのではないかと仮説をたて研究を進めている。血清フェリチン値が低い患者でも多核白血球内に鉄を蓄積しており、その原因が鉄の輸送蛋白の調節障害であることを解明し、多くの透析患者で鉄の代謝障害が起こっていることを明らかにした。鉄が細胞内に蓄積されると、酸化ストレスは増幅され細胞障害を起こすのみならず、鉄を必要とする組織(造血系など)への配分を妨げることになる。鉄の輸送蛋白は全身で発現していることが知られており、この調節障害が臓器・組織で起こり透析患者の動脈硬化、栄養障害、機能性鉄欠乏による貧血などの障害を起こしてくるとの考えから、私たちは腎不全に起こる‘鉄の囲い込み’異常を DIMES (Dysregulation of Iron Metabolism and Energy Synthesis) 症候群として提唱している。

はじめに

透析患者の診療において、なんの問題もなく食事を摂取しているにもかかわらず体重が減少してくる、明らかな感染もないのに CRP が高い、出血などもなくエリスロポエチン (EPO) を週に 9,000 単位投与し静注で鉄製剤を投与しているにもかかわらず貧血が進行する、血圧・コレステロールともに低いのに心筋梗塞を発症するといった、非腎疾患患者の臨床の常識では十分に説明しきれない状況に出会う。このような患者の予後が不良であるのと関連して、本邦での透析患者の死亡率は約 10% に達しており、早急の対策が必要である。

透析医の取り組みとして、透析量の不足が原因ではないか、また透析膜の生体適合性の問題ではないか、透析液の水質の問題ではないか、栄養不良ではないかとの考えから、透析時間・透析液流量の増加、透析膜の high-flux 膜への変更、水処理の改善、透析液回路の洗浄、透析中の高カロリー輸液などの取り組みを行ってきたが、これまでに必ずしも十分な成果が得られていないのが現状である¹⁾。

1 MIA 症候群

1) MIA 症候群とは

多くの透析患者では CRP (高感度 CRP) が高値であることが認められており、慢性炎症を伴っていることが明らかになってきた。しかし、透析患者の予後不

DIMES syndrome: Could iron accumulation cause MIA syndrome?

Department of Internal Medicine, Division of Kidney and Dialysis, Hyogo College of Medicine
Takeshi Nakanishi

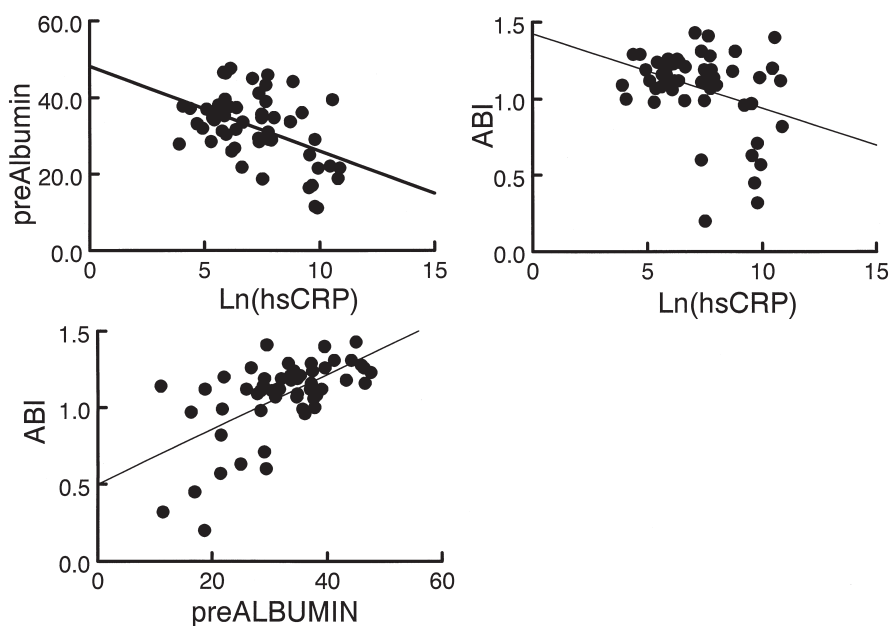


図1 栄養の指標 (prealbumin), 炎症の指標 (高感度 CRP), 動脈硬化の指標 (ankle brachial index; ABI) の相関関係 (53名の透析患者での検討)

$$\text{preAlb} = 48.2 - 2.2 \times \ln(\text{HsCRP}) \quad (r=0.46, p<0.001)$$

$$\text{ABI} = 0.42 - 0.05 \times \ln(\text{hsCRP}) \quad (r=0.34, p<0.02)$$

$$\text{ABI} = 0.50 + 0.02 \times \text{preAlb} \quad (r=0.61, p<0.001)$$

良の原因に関しては、炎症だけでは必ずしも解決することはできない。なぜなら、炎症所見だけの存在では年間の死亡率は2~3%に留まっているからである²⁾。炎症に、臨床的に明らかな病的状態や栄養障害が追加されることにより予後を悪化させていると考えられる。日本透析医学会の統計調査においても、入院率および死亡率の上昇と炎症および低蛋白血症などの栄養障害の関係が強く疑われている。最近の大規模臨床試験でも炎症と栄養障害を伴う場合には予後不良であることが数多く報告されるようになってきている³⁾。

Stenvinkelらは栄養障害に2種類あり、炎症により惹起された栄養障害は悪性で予後不良を意味し、炎症と関係しないものは良性で予後も比較的良好であるとしている。そして前者を malnutrition (栄養障害)・inflammation (炎症)・atherosclerosis (動脈硬化) を含む病態であり、三者が相互に関係しあうことによって予後をさらに悪化させているのではないかと、そしてこれらの病態を一元的に考えて MIA 症候群と命名している⁴⁾。これら三者は、しばしば同時に起こってくる。すなわち、一方が誘発される条件では、もう一方も惹起される関係にあり、相互関係が存在することが広く認められている。

MIA 症候群は、上述の透析患者に認められる様々

な病態を包括した概念として現在広く受け入れられてきている。すなわち、これらの蛋白栄養障害の代表的な臨床病態として、EPO 不応性の腎性貧血、心血管病変、異化亢進・栄養障害状態があげられる。このような病態を単に protein energy malnutrition (蛋白エネルギー栄養障害) や MICS (malnutrition inflammation complex syndrome) と呼んでいるグループもあるが、本質的には同じ病態を意味している³⁾。

2) 栄養障害・炎症・動脈硬化の相互関係

われわれの53名の患者における三者間の相互関係の検討でも、栄養の指標として preAlbumin, 炎症の指標として高感度 CRP, 動脈硬化の指標として ankle brachial index (ABI) を測定したところ、三者間で有意な相関関係を認めることができた (図1)。

動脈硬化に関して、Stenvinkelらは atherosclerosis (粥状硬化症) として心血管病変をとらえているが、私たちは非動脈硬化病変も含めて心血管事象全般として考える必要があるのではないかと考えている。日本透析医学会の透析患者統計からも、死因の約40%を占める心血管事象は単に動脈硬化による病態だけではなく、透析患者に特有の血管や弁の石灰化などと強い関係が存在すると考えられるからである (図2)。

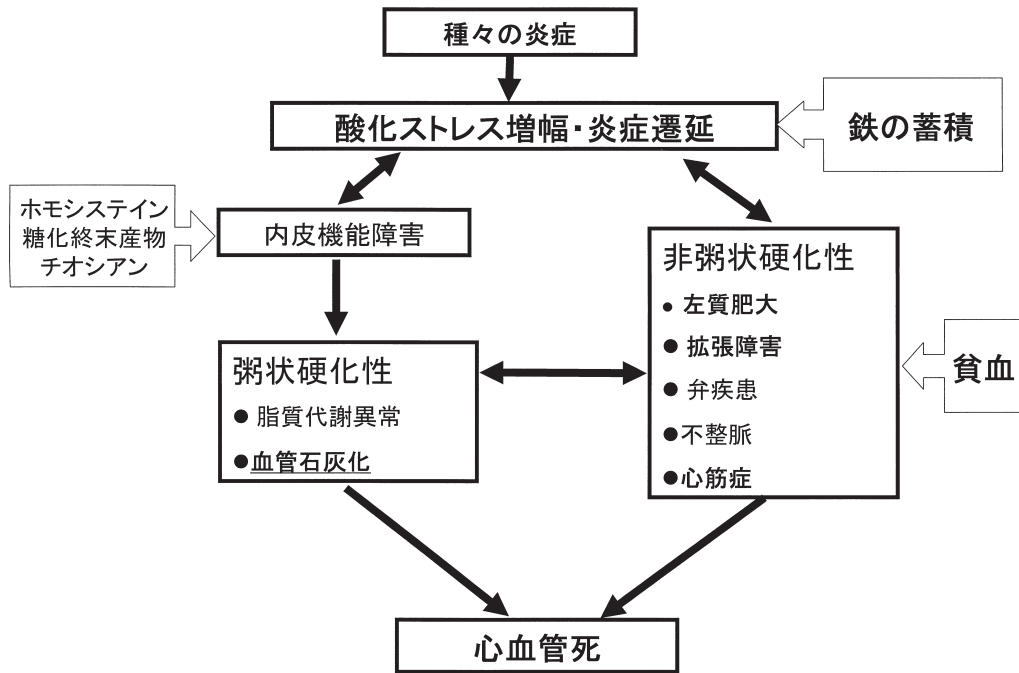


図2 透析患者の炎症に伴う心血管事象

表1 透析患者に起こる栄養障害のメカニズム

1. 栄養素摂取不足
2. 透析液中への栄養素の喪失
3. 尿毒症による異化亢進
4. 透析治療に伴う異化亢進
5. 代謝性アシドーシスと酸血症
6. 頻回の血液喪失による栄養素喪失

表2 透析患者で炎症が亢進するメカニズム

末期腎不全による因子	血液透析による因子	腹膜透析による因子
<ul style="list-style-type: none"> ● 腎クリアランス ↓ ● AGE ↑ ● 慢性心不全 ● 粥状硬化自体 ● 種々の炎症性疾患 ● 未確認の炎症遷延化因子 	<ul style="list-style-type: none"> ● シェント・グラフト感染 ● 透析濾過器および回路の生体不適合 ● 透析液中にあるエンドトキシンおよびサイトカイン刺激 	<ul style="list-style-type: none"> ● 腹膜炎 ● 生体不適合カテーテルおよび回路 ● 透析液中にあるエンドトキシンおよびサイトカイン刺激

透析患者に認められる栄養障害の原因は不明であるが、表1に可能性のある原因を列挙したが、単一の原因で説明することは困難である。また、透析患者で炎症を惹き起こしてくる原因として表2にあげる種々の要因があるが、実際にはいずれもが複雑に絡み合っていると考えられる。

3) MIA 症候群の病態に対する仮説

栄養障害 (M)・炎症 (I)・動脈硬化 (A) の三者は、相互に関係することには異論はないが、これらの三者間の missing links を結びつける要因を同定する

には至っていない。私たちは、これらを結びつける要因として鉄が関与しているのではないかと考えた。

鉄は両刃の剣として考えられており、生理学的には必須であるが、生化学的には大変危険な金属である。鉄は酸素を輸送したりエネルギーを産生する酵素の中で重要な働きを果たしている一方、Fenton 反応により最も強力なラジカルと考えられている hydroxyl radical を産生する。すなわち、活性酸素は xanthine oxidase および NADPH oxidase により産生されてくるが、生体内では通常は活性酸素を消去する系として SOD (superoxide dismutase), catalase, gluta-

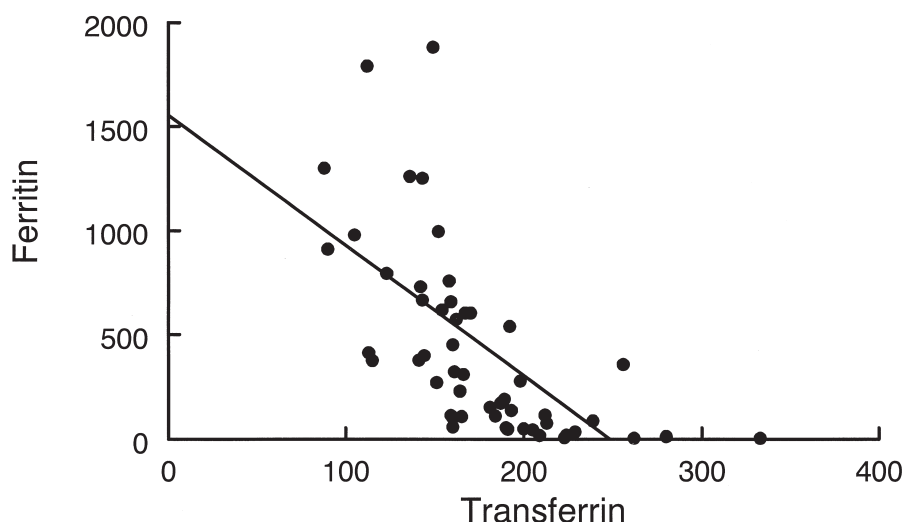
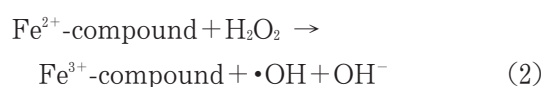
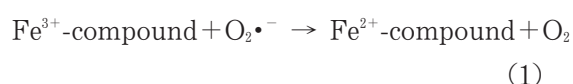


図3 血清フェリチンと血清トランスフェリン濃度の相関関係 (53名の透析患者での検討)
 $\text{Ferritin} = 1555.8 - 6.3 \times \text{Transferrin}$ ($r = 0.58$, $p < 0.001$)

thione peroxidaseなどが働くことにより大きな細胞障害に結びつくことはない。しかし、少量の遷移元素としての鉄を活性酸素合成系に添加するだけで以下の反応は進行していく。



鉄を介した電子の動きにより連鎖反応を起こして次々と反応が進行して行くことが細胞障害につながると考えられる。

EPO登場前においては、腎性貧血に対する治療として鉄の静脈内注射および輸血が頻回になされており、鉄の過剰状態が透析患者の病態と関連していると考えられてきた。しかし、EPOによる腎性貧血治療が開始された後、鉄は過剰状態に陥っているとはあまり考えられておらず、むしろEPOの反応性改善のために鉄の静脈内注射をすすめる報告も多く、鉄はむしろ低下しているか正常であるとの認識が多い。

しかし、透析患者に認められる多くの障害は後述のように細胞内鉄の調節異常により解明できる可能性があるとの仮説を立て以後の研究を進めていくことにした。また、われわれの栄養障害 (M)・炎症 (I)・動脈硬化 (A) の三者の検討においても、血清 ferritin 値は高値、血清 transferrin 濃度は低値と逆相関が認められており (図3)、ferritin は炎症の指標、transferrin は栄養の指標としてとらえることもできるが、なんらかの鉄代謝の障害を示している可能性も考えら

れる。

2 透析患者の細胞における鉄代謝の検討

1) 鉄の蓄積と鉄輸送調節障害

透析患者における種々の病態への鉄の関与を解明するために、比較的簡単に手に入れることのできる細胞である多核白血球において、鉄代謝を検討した。従来輸血や鉄の静脈内注射を受けている患者では鉄の過剰が起こっていることが数多く報告されていた。そのため最近一年以内に鉄剤の投与や輸血歴、明らかな感染徴候や悪性腫瘍・肝疾患のない患者で、血清の ferritin 濃度などの指標では鉄の過剰を認めない外来通院している血液透析患者を対象に、細胞内の鉄濃度・ferritin 濃度、血清鉄、ferritin 濃度を検討し、健常者と比較した。

その結果血清鉄は健常者に比し低値であったが、血清 ferritin 濃度は有意に高値であった。また、多核白血球内の鉄濃度は健常者の3倍程度まで上昇し、同時に ferritin 濃度も約1.5倍まで上昇していた。さらに、一般的に K/DOQI guideline において血清 ferritin 濃度が 100 ng/ml 以下の患者では鉄欠乏と考えられるが、このような患者のみで検討してみてもやはり同様の細胞内鉄濃度の上昇が認められた。すなわち、透析患者では、血清 ferritin 濃度に関係なく多核白血球内の鉄濃度が上昇していることを認めた (図4)⁵⁾。

細胞内鉄濃度の上昇の原因を検討するため、鉄の輸送蛋白を検討することにした。近年、十二指腸や網内系細胞において、細胞レベルでの鉄輸送蛋白について

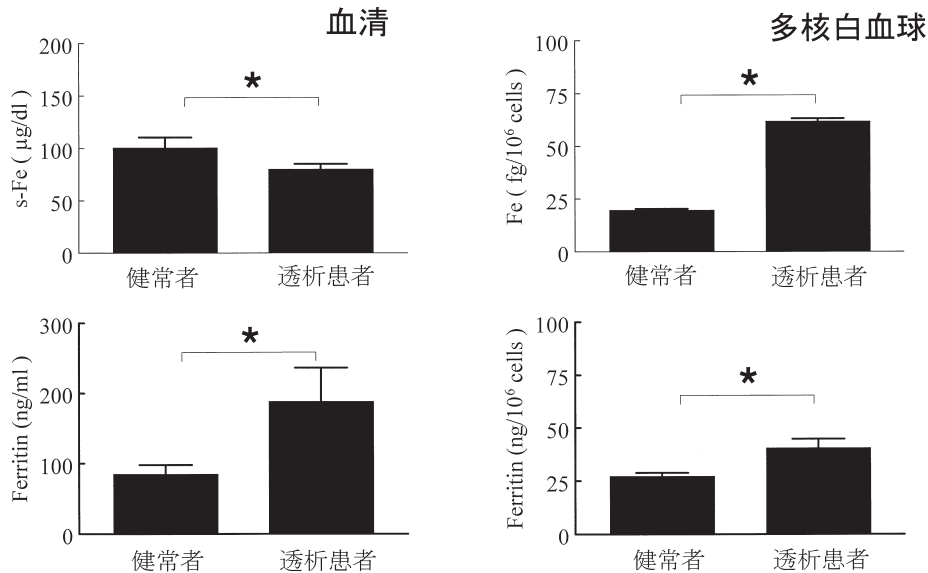


図4 透析患者の血清および多核白血球における鉄・フェリチン濃度

多くの新しい知見が得られている。細胞内へ鉄を取り込む輸送蛋白として、Fe(III) を結合した transferrin を取り込む transferrin receptor (TfR) のほか、Fe(II) を輸送する divalent metal transporter 1 (DMT 1) が発見された。また、細胞外へ鉄を汲み出す蛋白として ferroportin 1 (FP 1) が発見されている。しかし、現在までに多核白血球におけるこれらの鉄輸送蛋白の存在は明らかとなっていなかったが、これらの発現について遺伝子レベル・蛋白レベルで検討し、多核白血球における鉄の取り込みには TfR が、鉄の汲み出しには FP 1 が関与していることを解明した。

さらに、健常者と血液透析患者でこれらの鉄輸送蛋白発現に差異があることを発見した。血液透析患者では、鉄取り込み蛋白である TfR 発現は増加し、鉄放出蛋白である FP 1 発現が低下していることを mRNA レベルおよび蛋白レベルにおいて証明した。つまり、血液透析患者では、これらの鉄輸送蛋白の調節異常すなわち「鉄の囲い込み」により、多核白血球内の鉄が過剰に蓄積していることが明らかとなった。

2) 透析患者における鉄輸送蛋白調節障害の原因

鉄輸送蛋白の発現は、それぞれの鉄輸送蛋白 mRNA の非翻訳領域に存在する iron responsive element (IRE) と iron regulatory protein (IRP) との結合で調節されている。IRE は、鉄調節蛋白の mRNA の中で stem loop 構造 (茎とそれから伸びる輪の構造)

をとっている。TfR mRNA では、3'非翻訳領域に IRE は存在し RNA 分解酵素に対して感受性の高い領域を含むが、IRE に IRP が結合することにより RNA 分解酵素による分解を受けにくくなり、TfR の蛋白発現が亢進することになる^{6,7)}。

正常では、IRP は細胞内鉄濃度上昇により活性が低下することから、TfR の蛋白発現は翻訳レベルで正常に保たれることになる。しかし、IRP の活性化には酸化ストレスやサイトカインが関与していることが報告されており、TfR mRNA の翻訳調節には H₂O₂ や NO が関与している。また、ほかの培養細胞系ではサイトカインによる鉄汲み出し蛋白 FP 1 の調節異常が知られている。

透析患者は酸化ストレス状態に曝されていること、高サイトカイン血症が存在することが明らかになっており、酸化ストレスおよびサイトカインにより鉄輸送蛋白調節障害が起こってくることは容易に推測できる。われわれも透析患者のサイトカイン濃度を検討し、血清 IL-6 および TNF- α の濃度は健常者の 3~8 倍に達していることを報告している⁵⁾。

3) 透析患者における鉄輸送蛋白調節障害と合併症の関係に関する仮説

TfR, FP 1, DMT 1 といった鉄輸送蛋白は全身の細胞に発現していること、鉄輸送蛋白発現調節機構である IRP-IRE の相互関係は共通であることから、多核白血球で認められた鉄調節異常は透析患者の全身の

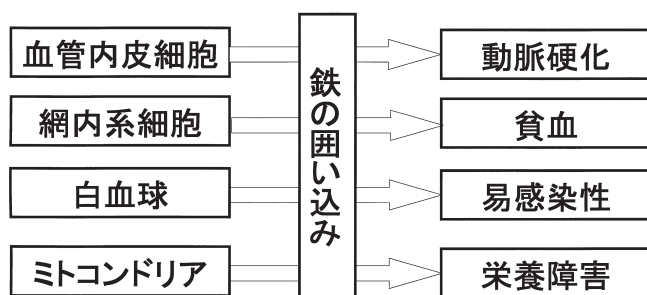


図5 DIMES 症候群：腎不全患者に起こる‘鉄の囲い込み’と合併症の関係

臓器・組織で鉄の取り込み異常を起こしていることが疑われる (図5)。

① 内皮細胞における‘鉄の囲い込み’

動脈硬化に関しても、血管内皮細胞での鉄調節異常が原因ではないか、すなわち、血管内皮細胞にサイトカイン刺激を加えた場合に、多核白血球で起こっていたと同様の鉄の輸送系の調節異常が惹起され動脈硬化に至るのではないかと推定している。すでに、われわれは血管内皮細胞でサイトカインにより‘鉄の囲い込み’が起こることを報告している (日本透析医学会 2004年)。また、高サイトカイン環境下において内皮細胞内で産生された活性酸素は、細胞内に蓄積した遊離鉄により hydroxyl radical に増幅され内皮機能障害を起こしてくることを報告している (米国腎臓病学会 2004年 発表予定)。

② 網内系細胞における‘鉄の囲い込み’

炎症に伴う鉄利用障害に関しても、網内系細胞における同様のメカニズムで説明できるのではないかと考えている。生体内における最も重要な鉄代謝は、老化した赤血球を細網内皮系で貪食し、ヘモグロビンから鉄を取り出し、骨髄で造血のため鉄を再利用させるいわゆる recycling 系である。この系により一日に約 20~25 mg の鉄が再利用されることになる。細網内皮系すなわち肝臓や脾臓および骨髄のマクロファージでの‘鉄の囲い込み’が起こると recycling 系は破綻し、血清 ferritin 値は高値であるにもかかわらず鉄が不足している機能性鉄欠乏の状態に陥ってしまう。炎症に伴う貧血 (anemia of inflammation, anemia of chronic disease) とよばれる病態においては、脾臓やマクロファージに鉄が蓄積していることが以前より報告されており⁸⁾、われわれの仮説と一致する所見である。すでに、われわれは網内系細胞でもサイトカイ

ンにより‘鉄の囲い込み’が起こることを報告している (日本透析医学会 2004年)。

③ ミトコンドリアでの鉄の利用障害

栄養障害に関しても鉄の代謝障害により惹起される可能性を考えている。すなわち、生体内でのエネルギーはミトコンドリアの酸化的リン酸化による ATP 産生に依存しているが、TCA サイクルの中のアコニターゼや電子伝達系での電子の受け渡しに鉄が重要な役割を果たしていることが知られている。ミトコンドリア内での鉄の代謝異常が存在すると ATP 産生の低下を介してエネルギー産生が低下することが考えられる。

以上から、透析患者における鉄の調節障害すなわち‘鉄の囲い込み’が各種合併症の根源になっており、MIA 症候群および MICS といわれてきた状態を説明できるのではないかと考えている。

おわりに

透析患者に起こってくる栄養障害、炎症、動脈硬化、EPO 抵抗性貧血などの複合的代謝障害に関して、MIA 症候群や MICS といった病状の表現型で命名されてきたが、上述のようにこれらの病態が細胞での鉄輸送蛋白の調節障害による‘鉄の囲い込み’によるものではないかとの考えから、われわれは dysregulation of iron metabolism and energy synthesis syndrome (DIMES) とよぶのが適切ではないかと提唱している。すなわち、透析患者の高い死亡率の原因は透析患者に存在する鉄の過剰によるのではないかと考えている。

透析患者の死亡率が概ね年間 10% に到達している現状は、われわれ透析に従事するものにとってとても容認できる値ではない。これまでに行ってきた治療法に対する大きな見直しをするべき時期に来ているのかもしれない。透析患者に起こっている病態を正しく把握し、腎性貧血に対する鉄の静脈内注射、高サイトカイン血症への対応、酸化ストレス亢進因子の除去、栄養状態の改善などを適切に行っていく必要があるが、今後さらに実際に何を行っていくべきか透析に従事するわれわれが共同して検討していく時期にきているのではないか。

文 献

- 1) Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK et al.: Effect of

- dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 347; 2010, 2002.
- 2) Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. : Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*, 20; 1557, 2002.
 - 3) Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. : Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients : causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 42; 864, 2003.
 - 4) Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, et al. : Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 15; 953, 2000.
 - 5) Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y, et al. : Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 40; 1030, 2004.
 - 6) 新津洋司郎 : 鉄代謝における分子遺伝学的研究の進歩. *日本内科学会雑誌*, 89; 164, 2000.
 - 7) 高後 裕, 島本悦宏, 藤本佳範 : 鉄代謝とその異常の分子機構. *Annual Review 血液* 2001, p. 63.
 - 8) Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, et al. : Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*, 20; 652, 1982.