

血液透析患者の鉄の至適指標は 低フェリチン高 TSAT

— 血清 hepcidin, 血清 ferritin, TSAT から —

前田貞亮*¹ 村上辰和嘉*¹ 友杉直久*²

*¹ 前田記念腎研究所 *² 金沢医科大学

key words: 理想的鉄状態, 血清ヘプシジン, 血清フェリチン, TSAT, 鉄欠乏の指標

要 旨

血液透析患者に投与される遺伝子組み換えヒトエリスロポエチンと患者の鉄状態との最もよい関係は、体内の鉄が効率よく利用されることであって、貯蔵鉄が十分（十分過ぎる：鉄過剰）にあることではない。

トランスフェリン飽和度 (TSAT) 20% (できれば 22%) 以上, 血清フェリチン (ferritin) 60 ng/ml 未満が最も効率よく, 造血に鉄が利用される状態である。また, 鉄剤の経静脈的投与法は, 2004 年日本透析医学会のガイドライン中の, 毎透析ごとに終了時にボラスで 13 回連続投与している方法ではなく持続的注入法がよいが, その投与量は今後の検討が待たれる。

はじめに

鉄 (bioiron) は生体にとって造血 (erythropoiesis) に不可欠の物質であるが, その過剰は酸化ストレスを通して老化, 発癌のみならず, 逆に造血障害を起こすとも考えられる。すなわち rHuEPO (以下 rEP) 9,000 単位使用群では血清フェリチン (s-ft) の値は最も高く, rEP 未使用群, すなわち造血の最も盛んと考えられる群では, われわれの施設の成績¹⁾でも, また全国統計でも最も低い²⁾。しかし血液透析 (以下 HD) 患者の貧血治療のガイドラインの中で, 日本透析医学会は鉄不足を示す指標, すなわち鉄欠乏の診断基準とし

てトランスフェリン飽和度 (TSAT) は 20% 以下と s-ft 100 ng/ml 以下とし, 鉄剤投与方法として毎 HD ごとに 13 回 (1 カ月), または週 1 回, 3 カ月間投与するとしている³⁾。

しかし s-ft が 100 ng/ml 以上であっても TSAT が 20% 以下のこともあり, また, これがために rEP に不応のことがしばしば経験される。s-ft が 30 ng/ml 以下であっても, ヘモグロビン (Hb) も高い症例や rEP に良く反応する症例も多い。先に述べた如く, 高 s-ft がかえって造血障害となることも考えられる^{1, 2)}。鉄は造血には必須であるが両刃の剣でもある。

体内への供給路は, 先ず食物中の鉄の腸管 (十二指腸) 絨毛上皮による吸収である。食物中の 3 価の鉄は絨毛上皮細胞の還元酵素により 2 価に還元され, divalent metal transport-1 (DMT-1) によって腸管上皮の細胞内に取り込まれる。細胞に入った鉄は hephaestin という ceruloplasmin 類似の蛋白の働きで, 再び 3 価鉄になり, そして膜輸送蛋白 ferroportin を介して細胞より出て門脈に入る。血中に入った鉄はトランスフェリンと結合し, 門脈から transferrin receptor-2 (TfR-2) を介して肝細胞に取り込まれ, ここからまた ferroportin を介して血中に放出され, 鉄を必要とする臓器に運ばれる。一方, 老化赤血球を貪食した網内系細胞マクロファージがこれを処理し, 鉄を細胞内に ft として貯蔵し, 必要に応じて鉄が血

Optimal iron status guideline of hemodialysis patients; low serum ferritin and high TSAT

MAEDA INSTITUTE OF RENAL RESEARCH

Teiryō Maeda

Tatsuwaka Murakami

Kanazawa Medical University

Naohisa Tomosugi

中に放出され、トランスフェリン鉄として造血細胞に供給される⁴⁾。すなわち鉄が血中に放出される時には、ferroportin の働きが重要である。この働きをコントロールするのが hepcidin (hpc) である⁵⁾。すなわち hpc は消化管からの鉄の取り込みと貯蔵細胞からの鉄放出を抑制することになる。

近年、血清 hpc (s-hpc) の測定が可能になり、血液透析患者での鉄の動態を解明するのに重要な手掛かりとなることが推定されるに至った。hpc は元来炎症における抗菌ペプチドとして発見されたものであるが、HD 患者における血液諸数値と s-hpc、炎症マーカーとの関係を明らかにし、鉄動態からみた rEP の治療効果を合わせて解明し、rEP の補助薬としての効果的鉄剤投与法を検討する。

1 対象

われわれの施設で、外来血液透析を受けている安定した HD 患者 242 名を対象に検討した。性別、年齢、原疾患、透析期間は表 1 に示した。

2 方法

中 2 日空けた透析開始前に臥位採血を行い、血液学的諸数値、血液生化学値、鉄関連として血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン (s-ft)、血清ヘプシジン (s-hpc)、炎症マーカーとして高感度 CRP、IL-6 を測定、また、血清 EPO 濃度も併せて測定した。s-hpc はプロテインチップシステム (表面改良型レーザー脱イオン化法, Ciphagen 社) により、質量解析法にて測定した⁶⁾。鉄の測定値により鉄状態の分類を行うとともに

に rEP 投与量を 1 カ月間平均し、週当りの投与量を算出した。併せて過去 6 カ月の鉄剤投与量を平均して週当りの投与量を算出した。

3 結果

s-ft と TSAT を基に、表 2 の如く 1. 鉄過剰、2. 相対的鉄欠乏、3. 鉄充足、4. 理想的鉄状態 (理想的鉄欠乏)、5. 鉄欠乏の 5 群に分類し、これによってほかの測定結果を集計した結果は、表 3、図 1~8 に示す如くである。以下、単位を省略して記述する。

表 1 患者背景

1. 症例数	242 名			
	女性	79 名		
	男性	163 名		
2. 平均年齢	58.94 歳	(±13.36)	【最高 100 歳】	
3. 平均透析期間	9.55 年	(±7.43)	【最長 31.5 年】	
4. 基礎疾患				
	慢性糸球体腎炎	135 例	妊娠腎	3 例
	糖尿病性腎症	60 例	アルポート症候群	2 例
	腎硬化症	19 例	悪性高血圧	2 例
	多発性嚢胞腎	8 例	両低形成腎	1 例
	急速進行性腎炎	3 例	不明	9 例

表 2 血液透析患者の鉄状態の分類

分類	血清 ferritin (ng/ml)	トランスフェリン飽和率 (%)
1. 鉄過剰	100 以上	20 以上
2. 相対的鉄欠乏	60 以上	20 未満
3. 鉄充足	60 以上 100 未満	20 以上
4. 理想的鉄状態	60 未満	20 以上
5. 鉄欠乏	60 未満	20 未満

表 3 鉄状態分類による各群の検査諸数値

(総症例数=242)

	ferritin (ng/ml)	Fe (μg/dl)	TIBC (μg/dl)	TSAT (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC (万/uL)	Ret. (0/00)	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/ml)	hepcidin (AU)	
鉄過剰 n=59	平均値	201.5	67.1	214	31.4	9.9	30.0	310	16.4	0.53	5.2	33.6
	±SD	95.8	20.6	33	8.3	0.8	2.2	24	7.2	1.36	5.4	34.7
相対的鉄欠乏 n=30	平均値	164.7	38.8	232	16.7	9.8	30.2	319	17.9	0.55	6.6	28.1
	±SD	110.7	9.2	44	2.2	1.0	3.3	36	6.9	0.88	5.6	24.6
鉄充足 n=21	平均値	77.3	68.1	240	28.5	10.3	31.1	323	16.3	0.18	7.8	45.7
	±SD	11.2	14.3	35	5.2	0.8	2.5	32	5.0	0.21	15.3	50.2
理想的鉄状態 n=85	平均値	31.4	71.5	263	27.5	10.7	32.3	344	15.5	0.07	3.6	25.0
	±SD	12.8	16.1	35	7.3	0.8	2.6	36	4.6	0.09	6.2	26.7
鉄欠乏 n=47	平均値	21.3	40.2	286	14.3	10.4	32.1	363	17.5	0.18	5.1	20.5
	±SD	13.6	10.0	44	3.8	1.0	3.2	50	6.9	0.23	4.7	20.8

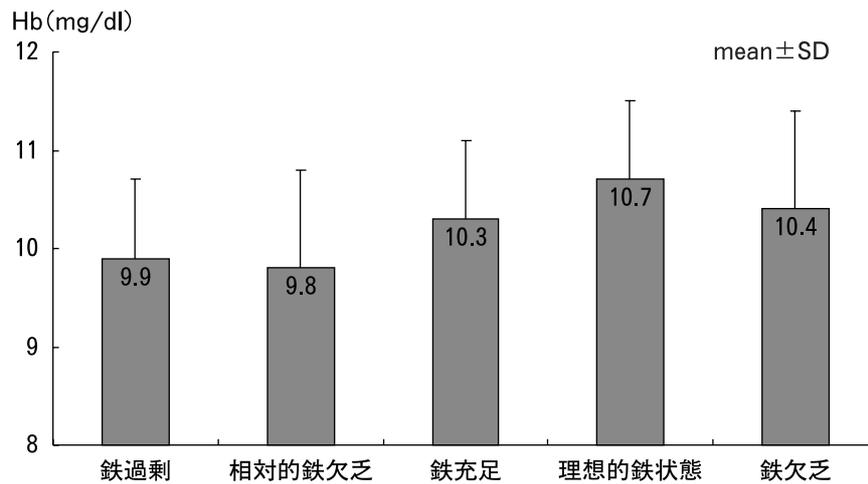


図1 鉄剤投与基準私案分類による Hb の比較

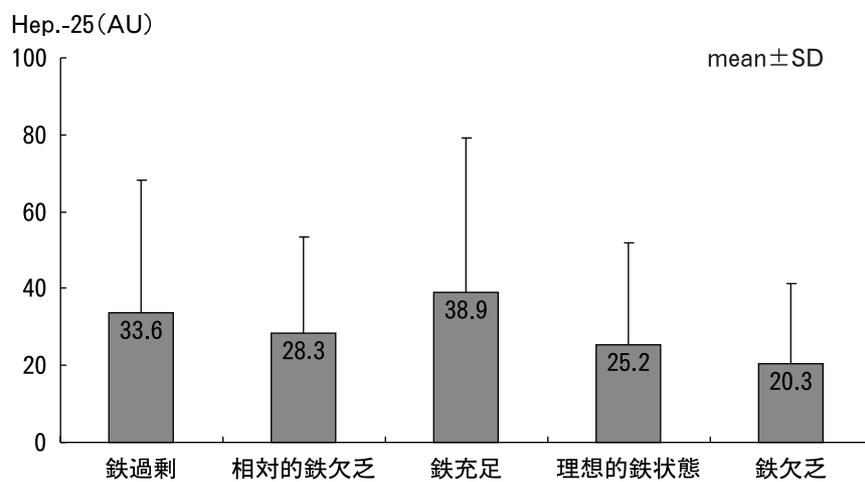


図2 鉄状態分類による hepcidin-25 の比較

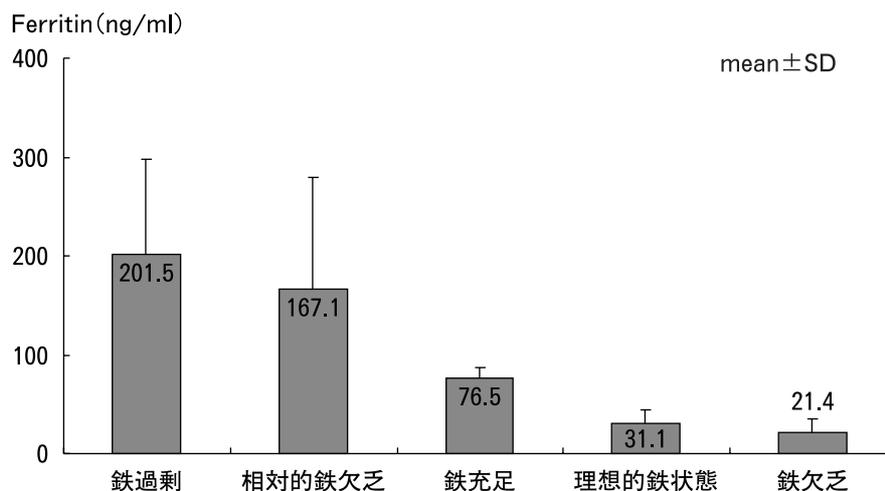


図3 鉄状態分類による ferritin の比較

図1に示す如く s-ft が 100 を超える第1, 第2群では Hb 値は 10 未満であり, s-ft が 100 未満である第3, 第4, 第5群では Hb 値が 10 以上であり, 特に第4

群は Hb 値が最も高い. s-hpc は 5, 4, 2, 1, 3 群の順に多くなっている (図2). 高感度 CRP および IL-6 は第4群が最も低い (図5, 6). また, rEP の投与量も

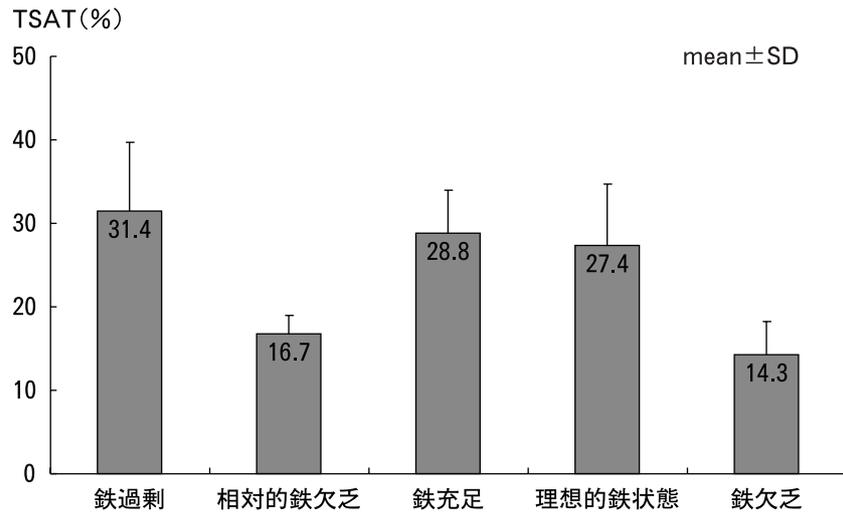


図4 鉄状態分類による TSAT の比較

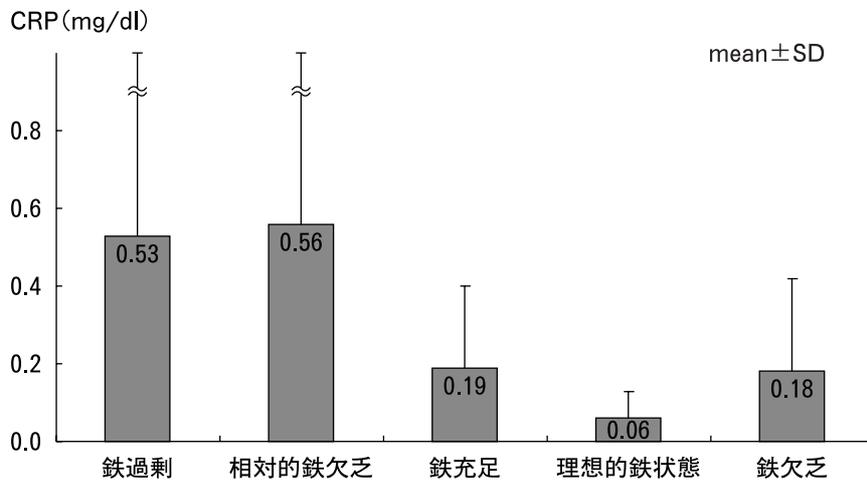


図5 鉄状態分類による CRP の比較

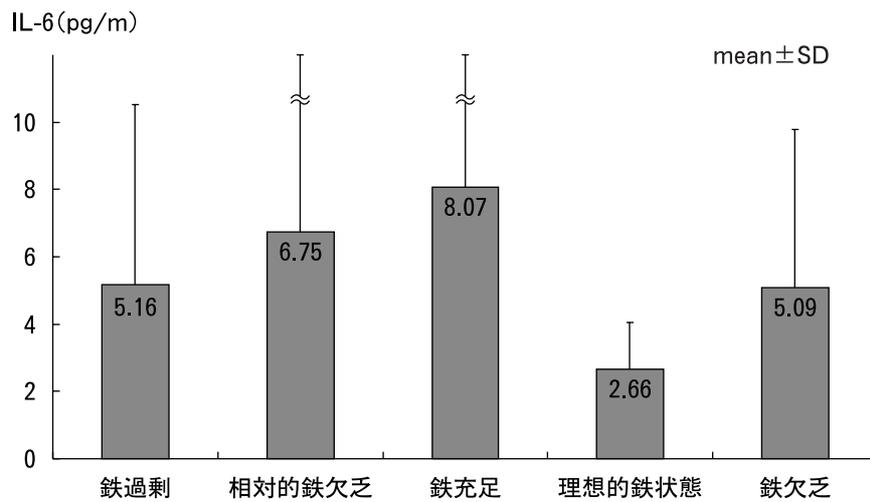


図6 鉄状態分類による IL-6 の比較

第4群, すなわち理想的鉄状態群が最も少ない (図7).
また, 過去6カ月平均の週当たりの鉄剤投与量も, 図8の如くで第4群が最も少ない.

さらに0.5を境として高感度CRPの高い群と低い群に分けてまとめると表4の如くである. rEP投与量を比するとCRP 0.5未満の群でrEP投与量が少な

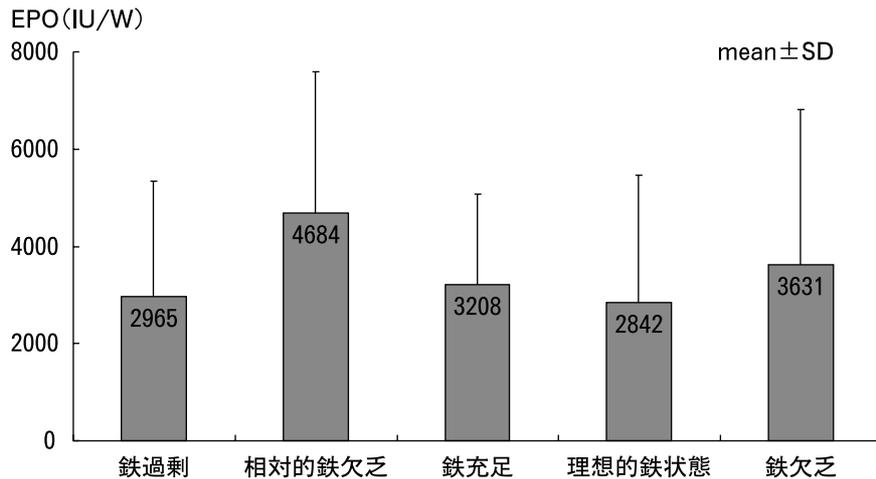


図7 鉄状態分類による適当り EPO 投与量の比較

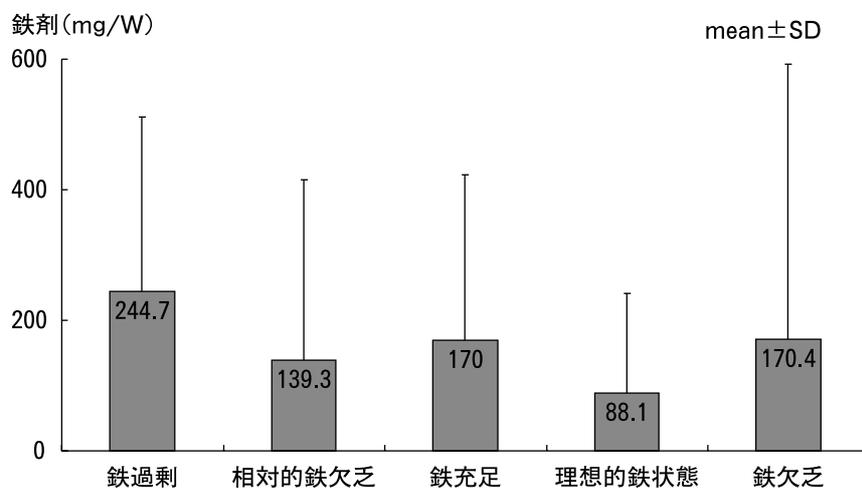


図8 鉄状態分類による過去6カ月間の適当り鉄剤投与量の比較

表4 CRP の分類による検査諸数値の比較
(mean ± SD)

	CRP 分類	
	0.5 mg/dl 未満 (n=215)	0.5 mg/dl 以上 (n=27)
ferritin (ng/ml)	85.3 ± 96.6	143.6 ± 98.6
TSAT (%)	24.8 ± 9.2	23.8 ± 9.2
Hb (mg/dl)	10.3 ± 0.9	10.1 ± 0.8
heocidin-25 (AU)	26.9 ± 29.5	36.1 ± 39.8
EPO 投与量 (IU/W)	3,163 ± 2,642	4,449 ± 2,951
鉄剤投与量 (mg)	144.6 ± 270.3	232.6 ± 315.0

い(図9). 逆に CRP の高い群は TSAT に差はないが Hb がやや低く, s-ft, hpc が高く鉄投与量も多い.

4 考察

腎性貧血の治療に最もよい治療は透析療法を十分に行うことと, 適切な食事療法を保つことは言を俟たない. 今回われわれの行った 242 例の HD 患者の検討

で示されたことは, 鉄状態と rEP 投与を含めた Hb 値, すなわち貧血の程度との関係はきわめて明白な結果を示している.

日本透析医学会ガイドラインの中での鉄欠乏の規準は TSAT 20 以下, s-ft 100 以下であるが³⁾, これは必ずしも適当ではない. また日本鉄バイオサイエンス学会のそれは, s-ft 12 以下である⁷⁾. 斎藤は「鉄欠乏を

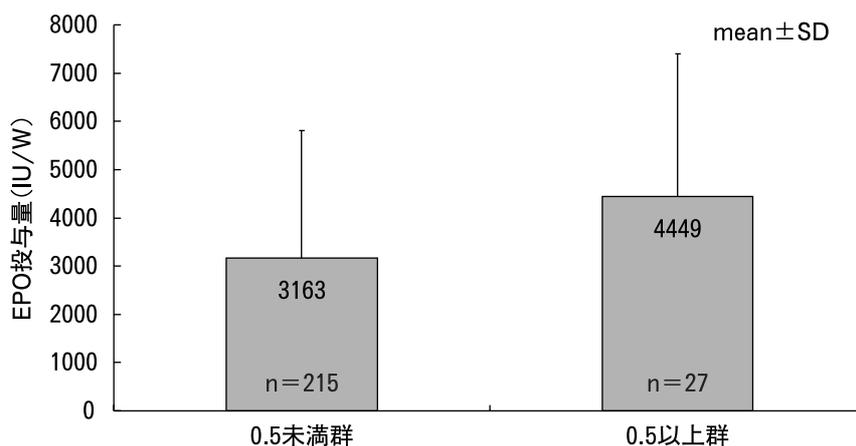


図9 CRPの分類によるEPO投与量の比較

含む対象から s-ft (貯蔵鉄) の正常範囲を求めるのは間違いであるといえる、……鉄欠乏を除く正常人を対象にしなければならない」と述べ、鉄欠乏の s-ft の値は日本鉄バイオサイエンス学会のそれと同じ 12ng/ml 以下としている⁸⁾。ただしこれらの場合には rEP の使用はまったく考慮に入れていないので、これをそのまま HD 患者の場合に適用することは不相当である。

そこでわれわれは今回の検討を行ったのであるが、この結果は鉄状態の分類で TSAT 20 未満の第 2、第 5 群の rEP 投与量が多い (図 3, 7)。前田が先に行った検討では (最近の日本透析医学会の統計²⁾でも同じであるが)、rEP の投与量と鉄との関係で造血の反応のよい群は rEP 未使用群と低使用群であるが、これはまた血清鉄/血清フェリチンが高い群である¹⁾。つまり、この比は体内鉄のうち、造血に使われる鉄の比率の高いことを示している。

rEP 使用に伴う鉄状態は第一義的には s-ft ではなく TSAT によると考えてよい。s-ft が多くても、逆に多いが故に s-hpc 値が高くなり、鉄の利用を妨げていることがある。また、CRP、IL-6 についてもみると、第 4 群が最も低く、かつ s-hpc も 25.2 AU で 2 番目に低い (図 2, 6, 7)。hpc と相俟って、この群の鉄状態は鉄が有効に使われやすいことを示している。また、第 4 群が rEP の投与量と共に鉄の投与量の少ない事も同じ造血効果のよいことの証左である。血清 s-hpc の状態をみても、この最も低い群、すなわち鉄欠乏の定義に最も合致する s-ft 60 未満、TSAT 20 以下の群に次いで、理想的鉄状態の第 4 群でも低い。これは腸管からの鉄吸収もよく、また網内系をはじめ鉄代謝細胞からの鉄放出→造血利用にもよい状態と考え

られる。

翻って鉄の過剰による毒性、つまり細胞毒性としての鉄の例として、肝炎悪化は衆知の事実であり、除鉄は慢性肝炎の悪化を抑制する^{8~10)}。わが国でも、除鉄療法が医療保険の適応になった。また、心筋梗塞後、血管再建による血流再開後心筋障害が進行する例は鉄の細胞毒性によるもので、鉄キレート剤デフェロキサミン (deferexamine; DFO) により防止される¹¹⁾。最近アンジオテンシン II による心筋への鉄の沈着が組織障害を起こし、鉄キレート剤により改善されることも報告されている^{12~14)}。鉄の過剰は防がねばならない。

さらに理想的鉄状態の群を s-ft 30 を境に再検討すると、表 5 の如くなる。s-ft 30 未満では平均で s-ft 20.8 であるためか、鉄剤の投与はやや多くなっている。しかし Hb も rEP 投与量も同じである。また、この第 4 群で、TSAT 別にさらに検討すると、表 6 に示される如く、TSAT 22 以上の群は rEP の投与は少ない。そして s-hpc の平均も逆に低いことは興味深い。鉄剤投与量の少いことに関連するのだろうか。

これを考えると s-ft はむしろ鉄過剰の指標であり、TSAT は鉄欠乏の指標として適当である。したがって鉄利用の指標にもなる。すなわち s-ft の多い群は鉄過剰を考え、TSAT の低い群は鉄欠乏を示すことである。

このことから rEP 投与に伴う鉄の欠乏の指標としては s-ft 100 未満でなく、鉄利用の効率を考えれば 60 未満 TAST 20 以下を鉄欠乏の指標とするのが最も適当であると考えられる。その上で rEP および鉄剤投与には TAST を第一義的と考え、かつ s-ft はなるべく

表5 理想的鉄状態群における血清 ferritin の分類による
検査諸数値の比較

	(mean±SD)	
	ferritin 分類	
	30 ng/ml 未満 (n=43)	30 ng/ml 以上 (n=42)
ferritin (ng/ml)	20.8±5.5	42.1±8.3
TSAT (%)	27.0±7.8	28.0±6.7
Hb (mg/dl)	10.7±0.9	10.6±0.8
heocidin-25 (AU)	24.6±24.8	25.3±28.8
EPO 投与量 (IU/W)	2,890±2,865	2,833±2,362
鉄剤投与量 (mg)	93.0±168.7	83.8±136.5

表6 理想的鉄状態群における TSAT の分類による
検査諸数値の比較

	(mean±SD)	
	TSAT 分類	
	22(%) 以上 (n=24)	22(%) 未満 (n=61)
ferritin (ng/ml)	32.6±12.8	24.3±10.6
TSAT (%)	28.7±7.3	21.1±0.6
Hb (mg/dl)	10.7±0.8	10.7±0.7
heocidin-25 (AU)	23.8±25.3	31.6±33.6
EPO 投与量 (IU/W)	2,793±2,417	3,244±3,614
鉄剤投与量 (mg)	87.8±140.3	92.3±216.9

100 を超えないように投与法を工夫すべきである。

鉄剤投与を多くして rEP を節約すること^{15, 16)}は医療経済から一見良さそうに見えるが、鉄剤投与には白血球機能障害¹⁷⁾や酸化ストレスを増加させる報告があり¹⁸⁾、最近でも日本透析医学会の示す鉄剤投与法のうち、毎透析ごと、週3回投与を続けることは酸化ストレス(酸化アルブミン)の比率を増大させることも示されていて¹⁹⁾、投与方法も今後改訂されねばならない。

筆者は血液透析操作の開始時より、ヘパリン注入と同様にした持続投与方法を行っている²⁰⁾。この方法では s-hpc の増加が1回投与方法より少なく、TSAT も上昇し、また実際的にも、透析終了時スタッフの忙しさを考えた場合より良い方法と考えている。

5 結論

血液透析患者の鉄状態と遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤の最もよい関係は、s-ft が60未満、TSAT 20以上(できれば22以上)が効率よく造血をもたらすと考えられる。

文 献

1) 前田貞亮:腎性貧血. 臨床透析, 20; 51-59, 2004.

- 2) 日本透析医学会調査委員会:わが国の慢性透析療法の現況(2005年12月31日現在). 透析会誌, 40; 1-30, 2007.
- 3) 日本透析医学会:慢性血液透析患者における腎性貧血ガイドライン 2004年版.
- 4) 別所正美:造血のメカニズム. エリスロポエチンのすべて; 平澤由平, 平嶋邦猛監修, メディカルレビュー社, pp.69-78, 2005.
- 5) Ganz T:Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol, 18(2); 171-182, 2005.
- 6) Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe, et al.:Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using protein chip system (R). Blood, 108; 1381-1387, 2006.
- 7) 日本鉄バイオサイエンス学会:鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針; 響文社, p.16, 2004.
- 8) Brody JI, McKenzie D, Kimball SG:Therapeutic phlebotomies in idiopathic hemochromatosis. Amer J Med Sci, 4; 515-586, 1962.
- 9) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al:Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. Am J Gastroenterology, 89; 986-988, 1994.
- 10) Kato J, Kobune M, Kohgo Y, et al.:Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in LEC rats. J Clin Invest, 98; 923-929, 1996.
- 11) Ambross G, Zweier JL, Jacobs WE, et al.:Improvement of postischemic function and metabolism by administration of desferrioxamine at the time of reflow. The role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. Circulation, 76; 906-915, 1987.
- 12) Ishizaka N, Saito K, Mitani H, et al.:Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes Neointima formation. Circulation, 206; 1840-1846, 2002.
- 13) Saito K, Ishizaka N, Aizawa T, et al.:Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced upregulation of TGF-β1 in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288; H 1836-H 1843, 2005.
- 14) Ishizaka N, Saito K, Mori I, et al.:Iron chelation suppresses ferritin upregulation and attenuates vascular dysfunction in the aorta of angiotensin II-infused rat. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25; 2282-2288, 2005.
- 15) 香取秀行, 原 茂子:EPO 投与患者における鉄化合物製剤の投与対象と投与方法. 医薬ジャーナル, 30; 133-137, 2002.
- 16) 宮井宏暢:血液透析患者における鉄剤投与のエリスロポエ

- チン減量効果. *Pharma Med*, 24; 113-122, 2006.
- 17) Decher R, Ziai F, Cohn G, et al.: High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int*. 64; 728-736, 2003.
- 18) 松尾七重, 丸山之雄, 丹野有道: 貧血治療のための鉄経静脈投与は酸化ストレスを増加させるか. 第 12 回腎とエリスロポエチン研究会 proceedings; pp. 42-46, 2004.
- 19) 北村健一郎, 安楽 誠, 小田切優樹 他: 静注鉄剤と酸化ストレス—至適投与方法について—. *透析会誌*, 40(suppl. 1); 334(Abstract), 2007.
- 20) 前田貞亮, 友杉直久: 鉄剤補充の方法. *透析フロンティア*, Vol. 17, No. 3; 14-20, 2007.