

鉄代謝から今後の腎性貧血治療を考える

倉賀野隆裕

平成 27 年 3 月 15 日/京都府「第 35 回京都透析医会総会・学術集会」

1 欧米と我が国との腎性貧血治療

慢性腎臓病に伴う貧血治療において、鉄剤と erythropoiesis-stimulating agent (ESA) は双方共に重要である。しかしながら、米国では 2011 年度に実施された腎性貧血治療のバンドル化に伴い、ESA の使用量や使用頻度は低下し、鉄剤の使用頻度が増加し、米国の維持透析患者の平均血清フェリチン値は 556~650 ng/mL まで増加している¹⁾。さらに、2012 年度版の Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) guidelines は、貧血を伴う慢性腎臓病 (CKD) 症例には十分な鉄剤投与を行い、貧血の改善が得られない症例へ ESA を投与すべきであると推奨しているため、欧米ではさらに鉄剤の投与頻度が増加している。

一方、我が国では、米国と同様に腎性貧血治療はバンドル化されているが、欧米と比較すると鉄剤の使用頻度は低く、日本透析医学会の統計調査は、2012 年度の日本の維持透析患者の平均フェリチン値は 144 ng/mL である事を示しており、欧米よりかなり低いレベルで鉄は管理されている。これら鉄剤使用に関する欧米と我が国との乖離は今後さらに広がる事が予想される。

2 CKD 患者の鉄代謝障害

CKD 患者は腎機能の低下に伴い、慢性炎症の状態にあると考えられている。慢性炎症は鉄の調節障害の原因となると考えられている。近年発見された hepcidin は、鉄の汲み出し蛋白であるフェロポーチンに結

合・分解する事により、鉄の囲い込みに重要な役割を果たす事が明らかにされてきた。

われわれの検討では、血液透析患者の血中 hepcidin 濃度や炎症性サイトカイン (interleukin-6, TNF-alpha) 濃度は健常者より有意に高い事から、これら患者は健常者より鉄の囲い込みが起りやすい環境にある可能性を指摘してきた²⁾。これら鉄の代謝障害を伴う患者群に過剰な鉄剤を投与すると、投与された鉄の多くは有効な造血に利用されず、様々な組織・臓器に沈着し、感染症、心・血管系合併症、死亡の原因となる可能性も指摘されている³⁾。最近発表された疫学調査でも、鉄剤投与量と感染症、心・血管系合併症、死亡との関連を指摘している報告も多い^{4,5)}。

3 腎性貧血治療の質と患者予後

過去の腎性貧血治療に関連した大規模臨床研究の多くは目標 Hb 値とイベントや予後との関連を調査したものであり、貧血関連因子 (Hb 値やフェリチン値) や貧血治療内容 (ESA・鉄剤使用量) を詳細に評価し、これらの変動とイベントや予後との関連を調査した報告は少ない。特にフェリチン値は鉄剤投与により大きく変動する⁶⁾ため、数ポイントの評価では将来のイベントや死亡の予測は困難と考える。

われわれは、日本全国の九つの地域の 60 の透析施設において、維持透析を受けている 1,095 名の透析患者を対象とし、2 年間の多施設前向き観察研究を行った。その結果、常に目標 Hb 値 (10~11 g/dL) が維持されていた患者群は、Hb 値が大きく変動した患者

群よりも脳・心血管系合併症・感染症・入院へのリスクが低値であった。一方、フェリチンが常に低値 (< 100 ng/mL) で経過した患者群より、常に高値 (≥100 ng/mL) で推移した患者は脳・心血管系合併や感染症へのリスクが高く、フェリチン値が大きく変動した患者群は死亡へのリスクが有意に高値であった。さらに週あたりの静注鉄剤投与量が多い (50 mg/week 以上) 患者群は、静注鉄剤の投与を受けていない患者群より感染症や入院のリスクが有意に高値であった⁷⁾。

本研究は欧米と比較して、低いレベルで鉄が管理されている我が国においても、過剰な貯蔵鉄や過量の鉄剤投与は透析患者のイベント発生率や予後を悪化させている可能性を示している。

4 機能性鉄欠乏性貧血への鉄剤投与

欧米では十分な貯蔵鉄があるにもかかわらず鉄利用障害を伴う症例を機能性鉄欠乏性貧血と捉え、これら症例へ積極的な鉄剤投与が試みられている。これら患者群への鉄剤投与が一時的な貧血の改善に繋がる可能性は報告されているが⁸⁾、長期にわたる安全性は確立されていない。

われわれは、フェリチン値 (<100 ng/mL) と TSAT (<20%) 値別に患者を4群に分類し、それぞれのイベントや死亡へのリスクを時間依存性 Cox hazard model にて検討した。フェリチン 100 ng/mL 未満かつ TSAT 20% 以上の患者群を対象とすると、フェリチン 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20% 以上の患者群と、フェリチン 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20% 未満の患者群の脳・心血管系イベントへのリスクは有意に高値であり、フェリチン 100 ng/mL 以上かつ TSAT 20% 未満の患者群は死亡へのリスクも有意に高値であった。

この結果から、一定以上の貯蔵鉄量を有するにもかかわらず鉄の利用障害 (TSAT 20% 未満) を伴う症例はイベントや死亡へのリスクが高い可能性が示唆された。いわゆる機能性鉄欠乏性貧血は慢性炎症などにより鉄の利用障害を起こしている病態をさしており、一般的な血液透析患者より鉄の偏在化がより起こりやすい環境にある事が推測される。よって、これら症例に静注鉄剤を投与して一時的な貧血の改善が得られても、ただちに利用可能な鉄は減少し、貯蔵鉄量のみが著明

に増加する結果となる可能性がある。よって、これら症例への鉄剤投与は十分な配慮が必要となる。

5 鉄代謝障害への対策

多くの CKD 患者が鉄代謝障害を伴っており、投与された鉄剤がすべて造血に利用されるわけではない事を念頭において鉄剤補充を考慮する必要がある。透析治療自体の改善 (生体適合性が高い透析膜の選択・透析液の純度や透析効率の改善) 等により、慢性炎症・尿毒症状態を改善させる事が、透析患者の鉄利用障害を改善させる可能性がある。さらに、近年、長時間作用型 ESA (エポエチンベータペゴル) がその長時間にわたる造血作用を介して hepcidin 産生を抑制し、鉄代謝を改善させる事も報告されている。また創薬の分野でも鉄調節障害治療薬 (hepcidin 拮抗薬) の開発・臨床応用が期待されている。

文 献

- 1) Pisoni RL, Fuller DS, Bieber BA, et al. : The DOPPS Practice Monitor for US dialysis care : trends through August 2011. *Am J Kidney Dis*, 60(1); 160-165, 2012.
- 2) 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.
- 3) Kuragano T, Itoh K, Shimonaka Y, et al. : Heparin as well as TNF- α are significant predictors of arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 26(8); 2663-2667, 2011.
- 4) Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. : Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One*, 7(12); e50295, 2012.
- 5) Litton E, Xiao J, Ho KM : Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, 15; 347 : f4822, 2013.
- 6) Yahiro M, Kuragano T, Kida A, et al. : The impact of ferritin fluctuations on stable hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol*, 16(3); 448-455, 2012.
- 7) Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. : Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*, 86(4); 845-854, 2014.
- 8) 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(2); 372-379, 2008.