

クエン酸第二鉄水和物はリン非依存的に透析患者の血清 FGF23 濃度を低下させる

井口 昭*1 風間順一郎*2 成田一衛*3

*1 済生会新潟第二病院腎膠原病内科 *2 新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

*3 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科学分野

key words : クエン酸第二鉄水和物, FGF23, リン, フェリチン, PTH

要 旨

背景 : fibroblast growth factor 23 (FGF23) は経口リン負荷と活性型ビタミン D により制御を受けているが, FGF23 を制御するもうひとつの因子として鉄の可能性が示唆されている。

目的 : 経口リン負荷の影響を除外したうえで, 経口鉄負荷が血液透析患者の血清 FGF23 濃度に影響を与えるかを検討する。

方法 : 27 名の維持血液透析患者を対象とした介入研究である。鉄欠乏を伴い, 塩酸セベラマーで加療中の高リン血症を有する維持血液透析患者に対して, リン吸着薬を塩酸セベラマーからクエン酸第二鉄水和物に変更し, 血清リン濃度を一定に保つ。ビタミン D 製剤, 他のリン吸着薬, シナカルセトは変更しない。血清 intact FGF23, C-term FGF23, intact PTH, 1,25(OH)₂D や他のパラメーターを切り替え時, 3 週時, 12 週時に計測する。

結果 : 血清リン濃度, 1,25(OH)₂D は変化はなかった。血清フェリチン値はクエン酸第二鉄水和物へ切り替え時 25.6 ± 24.3 ng/ml から 12 週時には 55.8 ± 33.5 ng/ml に有意に増加した。Intact FGF23 と C-term FGF23 は切り替え時 2,000 (1,300.0 ~ 3,471.4) pg/ml

と 1,608.7 (634.8 ~ 2,308.7) RU/ml であったが, 12 週時には 1,771.4 (1,142.9 ~ 2,342.9) pg/ml (P=0.0065) と 1,165.2 (626.1 ~ 1,547.8) RU/ml (P=0.0048) へとも有意に減少した。Intact PTH 濃度は切り替え時 96 (65 ~ 125) pg/ml から 12 週時 173 (114 ~ 283) pg/ml へ有意に増加した。

結論 : クエン酸第二鉄水和物の経口投与は, リン濃度, 1,25(OH)₂D 濃度が不変であっても intact FGF23 と C-term FGF23 を低下させ, intact PTH を増加させる。クエン酸第二鉄水和物による経口鉄補充は, リンおよびビタミン D とは独立して血清 FGF23 濃度を減少させる。

1 目的

FGF23 は骨細胞から分泌されるホルモンであり, 全身のミネラル代謝において重要な役割を担っている。血清 FGF23 濃度は慢性腎臓病 (CKD) 患者で増加し, CKD 患者の FGF23 濃度上昇は生命予後悪化や心血管イベントのリスクに関連している。

FGF23 分泌は経口リン負荷, 活性型ビタミン D により促される。これらの因子に加え, 鉄が新たな制御因子として考えられている¹⁾。動物実験モデルでは鉄欠乏が骨細胞における FGF23 合成を刺激すると報告

Administration of ferric citrate hydrate decreases circulating FGF23 levels independently of serum phosphate levels in hemodialysis patients with iron deficiency

Department of Clinical Nephrology and Rheumatology, Saiseikai Niigata Daini Hospital

Akira Iguchi

Division of Blood Purification Therapy, Niigata University Medical and Dental Hospital

Junichiro James Kazama

Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Ichiei Narita

された²⁾。ヒトにおいては C-terminal FGF23 assay (C-term FGF23) と intact FGF23 assay が測定に使用される。C-term FGF23 は活性型 FGF23 と C 末端フラグメント両方を測定する。Intact FGF23 は活性型 FGF23 のみを測定する。C-term FGF23 は鉄と逆相関し^{3,4)}、intact FGF23 は相関しない⁵⁾。鉄欠乏は FGF23 合成を促進するが、通常速やかに分解され、intact FGF23 は増加しない。培養骨細胞を使った研究では、鉄キレート剤を添加することで FGF23 mRNA が 20 倍も増加すると報告されている²⁾。これらの結果より鉄欠乏は FGF23 合成を促進すると考えられる。

近年、保存期 CKD 患者において、クエン酸第二鉄水和物 (FCH) の内服は intact FGF23 濃度を低下させると報告されている^{5,6)}。FCH は消化管でのリン吸着による経口リン負荷軽減作用と鉄欠乏改善作用の両面を有する。他のリン吸着薬でも経口リン負荷を軽減することにより、intact FGF23 を低下させる作用が報告されている⁷⁾。ゆえに経口鉄補充が FGF23 を低下させるかについては現時点では不明である。

今回の介入研究の目的は、鉄欠乏を伴った CKD 患者において、経口鉄補充が FGF23 に与える影響を評価することである。FGF23 は、CKD-MBD におけるキープレイヤーであるとともに、CKD 患者の死亡率や CVD イベント発症に関与する重要な因子であるが、その制御機構の解明は依然不明瞭である。経口鉄補充が FGF23 分泌や分解にどのように影響を与えるかは FGF23 の制御機構を理解するうえできわめて重要である。本研究は、血液透析患者において、経口鉄補充の FGF23 への影響を検討したはじめての研究である。

2 方法

① 対象と方法

28 人の維持血液透析患者である。20 歳以上、維持透析導入後 1 年以上、血液透析を週 3 回、1 回 4 時間以上継続している患者である。高リン血症で塩酸セバラマー内服中であり、鉄欠乏状態 (フェリチン < 100 ng/ml、あるいはフェリチン 100~300 ng/ml かつ TSAT < 20%) の患者を対象とした。本研究は倫理委員会の承認を得、対象患者に文書で同意を得た。静注鉄を使用している患者は 4 週間前に使用を中止した。切り替え時に塩酸セバラマーを FCH に血清リン濃度を維持するため 1 : 0.45 の比率で切り替えた。介入期

間中は他のリン吸着薬、ビタミン D 製剤、シナカルセト、透析液および透析条件は変えなかった。

② 測定方法

透析開始前の血液を切り替え時、3 週時、12 週時に採取した。Intact FGF23 と C-term FGF23 を sandwich ELISA (immutoptics international) で測定した。

③ 統計解析

intact FGF23、C-term FGF23、iPTH は中央値および四分位範囲で表す。他のパラメーターは平均値 ± 標準偏差で表す。比較は Wilcoxon signed-rank test で評価し、 $P < 0.05$ を有意とした。

3 結果と考察

28 例中 1 例が下痢による副作用で離脱したため、27 例で解析した。TSAT、フェリチンは 3 週時、12 週時で有意に上昇した (TSAT : 切り替え時 $20.4 \pm 8.4\%$ 、3 週時 $32.4 \pm 16.2\%$ 、12 週時 $33.5 \pm 13.2\%$ 、フェリチン : 切り替え時 25.6 ± 24.3 ng/ml、3 週時 43.2 ± 21.7 ng/ml、12 週時 55.8 ± 33.5 ng/ml)。12 週時点でも 23 名の患者が鉄欠乏状態であった。鉄欠乏の改善に伴い、Hb も有意に上昇し、エリスロポエチン使用量も減量した。

血清リン濃度は切り替え時、3 週時、12 週時通じて不変であった。Intact FGF23 は切り替え時 2,000 (1,300.0~3,471.4) pg/ml であり、3 週時は 2,085.7 (1,442.9~3,228.6) pg/ml ($P = 0.5114$) と不変であったが、12 週時には 1,771.43 (1,142.9~2,342.9) pg/ml ($P = 0.0065$) と有意に減少した。C-term FGF23 は切り替え時 1,608.7 (634.8~2,308.7) RU/ml であり、3 週時は 1,495.6 (773.9~2,139.1) RU/ml ($P = 0.7972$) と不変であったが、12 週時には 1,165.2 (626.1~1,547.8) RU/ml ($P = 0.0048$) と有意に減少した。Intact FGF23/C-term FGF23 比は不変であった。Intact PTH は切り替え時 96 (65~125) pg/ml であったが、12 週時には 173 (114~283) pg/ml ($P = 0.0003$) と有意に上昇した。1,25(OH)₂D は活性型ビタミン D 使用群、非使用群ともに不変であった。

透析患者において、リン吸着薬を塩酸セバラマーから FCH に切り替え、リンを一定に保ったまま鉄を補充することによって、FGF23 が低下した。

鉄欠乏性貧血患者に ferric carboxymaltose (FCM) と iron dextran を静注すると、FCM 群と iron dextran

群ともに C-term FGF23 を低下させたが、FCM 群では intact FGF23 が増加した⁸⁾。FCM, iron dextran ともに FGF23 の合成を抑制するが、FCM の添加物が FGF23 の分解を阻害している可能性が考えられている。

我々のデータでは、FCH の経口投与で intact FGF23, C-term FGF23 ともに減少したため、クエン酸第二鉄水和物の鉄成分が FGF23 合成を抑制したと考えられる。さらに intact/C-term 比が変化しなかったことより、分解には影響を与えなかったと考える。

本研究において、FGF23 減少に伴い intact PTH が増加した。FGF23 と PTH の関係は現在でも十分には解明されていない。FGF23 は直接 PTH 合成を抑制すると報告されているが、ビタミン D やリン代謝の影響を間接的に受けるため、その関連は非常に複雑である。しかし本研究ではリン、1,25(OH)₂D 濃度が不変であったことから、intact PTH の増加は FGF23 低下による直接の作用である可能性が示唆された。FCH の透析患者への投与で、血清リン濃度が低下したにもかかわらず、intact PTH が有意差はないものの上昇傾向であったことが報告されている⁹⁾。さらに透析患者における静注鉄投与の研究では、intact FGF23 増加とともに PTH が減少すると報告されている¹⁰⁾。このことから、本研究の PTH 上昇は FGF23 低下による直接の影響と考えられる。

PTH は過去より尿毒症物質として認識されていたが、近年の臨床研究では、PTH 上昇は CKD 患者の死亡率にはごく限られたインパクトしか与えていない。一方、FGF23 は CKD 患者における死亡率および心血管イベントに強力な影響を与えている。もし本研究が示すように、FGF23 と PTH が相互に直接の影響を与えているのであれば、PTH 上昇の有害作用を FGF23 低下が打ち消している可能性があるのではないかと。それゆえ、今後の PTH の死亡率に与える影響を観察する研究では、FGF23 の動態を考慮に入れる必要があると考える。

4 結論

鉄欠乏状態の透析患者において、塩酸セベラマーから FCH に切り替えることによって、血清リン濃度が一定に保たれた状態でも FGF23 濃度が低下し PTH 濃

度が上昇した。経口鉄補充はリンやビタミン D とは独立して FGF23 濃度を減少させるが、一方で PTH 上昇を惹起させる。

この研究は平成 26 年度透析医会公募研究助成によるものである。

文 献

- 1) Wolf M, White KE : Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage : iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23 : 411-419.
- 2) Farrow EG, Yu X, Summers LJ, et al. : Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108 : E1146-1155.
- 3) Imel EA, Peacock M, Gray AK, et al. : Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 : 3541-3549.
- 4) Braithwaite V, Prentice AM, Doherty C, et al. : FGF23 is correlated with iron status but not with inflammation and decreases after iron supplementation: a supplementation study. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012; 26 : 27.
- 5) Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, et al. : Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 : 543-552.
- 6) Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, et al. : A 12-week double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD stages 3-5. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65 : 728-736.
- 7) Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. : ROD21 Clinical Research Group : Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2005; 9 : 336-339.
- 8) Wolf M, Koch TA, Bregman DB : Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28 : 1793-1803.
- 9) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2014; 24 : 261-267.
- 10) Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. : Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011; 33 : 421-426.