

鉄代謝におけるリン吸着剤としてのクエン酸第二鉄

横山啓太郎

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

key words : クエン酸第二鉄, P吸着薬, FGF23, 腎性貧血

要旨

クエン酸第二鉄はCa非含有P吸着薬として開発された。消化器症状が他のP吸着薬に比べて少ないこと、P吸着薬作用が強いことが特長である。一方で、開発時には想定されなかった鉄の吸収がもたらす、貧血改善効果と血清フェリチン値の上昇および血清FGF23値の低下作用が明らかになった。本剤と慢性腎臓病患者の骨・ミネラル代謝、貧血、炎症、心不全に関連する病態との関連も注目されている。

1 クエン酸第二鉄の開発の背景

透析患者においては、Pの摂取量と血清P濃度は明らかに関連するようになる。実際、透析患者において、血清Pが生命予後と関連する研究は、保存期CKD患者より先行して証明されている¹⁾。我が国の透析医学会の統計調査では、Ca非含有P吸着薬を投与している患者のみならず、Ca含有P吸着薬を投与している患者においても、P吸着薬非投与患者より生命予後が良好であるという結果となっている。

現在、最も汎用されているP吸着薬は炭酸カルシウムである。しかしながら、カルシウム製剤は、摂取したカルシウムが吸収され、高カルシウム血症を惹起し、長期的な使用により異所性石灰化を起こすことが懸念されている。そこで、非Ca系P吸着薬として塩酸セベラマー等のポリマー製剤が開発された。

Jamal SAらは、2008年8月1日～2012年10月22

日までに発表された文献を検索し、慢性腎臓病患者におけるCa含有P吸着薬群、およびCa非含有P吸着薬群の転帰を比較検討したすべてのランダム化および非ランダム化試験について、システマティック・レビューを行った。その結果、Ca非含有P吸着薬の生命予後に対する優位性が示された²⁾。ポリマー製剤は便秘、腹部膨満感や腹痛などの消化器症状発現頻度が高い³⁾。また、同じく非Ca系として開発された炭酸ランタンについても、嘔気、嘔吐等の消化器症状を呈することがあり、また長期服用時における骨組織など体内への蓄積による影響が懸念されている⁴⁾。

以上のことから、より安全性プロファイルの改善された有用性の高いP吸着薬の開発は依然として強く望まれている状況である。また、保存期からの高P血症の管理の重要性がうたわれるようになり、保存期腎不全患者に使用できるP吸着薬の開発が期待されるようになった。そのような背景の下に鉄含有の新しいP吸着薬が開発された。

2 クエン酸第二鉄の開発

鉄のP吸着作用の発見は古く、1931年に米国メロン工業研究所により、モルモットおよびウサギにアルミニウムおよび鉄を食餌させることで、P低下作用が認められたことが報告されている⁵⁾。

一般に価数の多い金属が強いP結合力を有する傾向がある。実際にMgやCaなどの2価の金属よりもAl、Fe、Laなどの3価の金属が、強いP結合力を持つ。

Ferric citrate: phosphate binder

Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

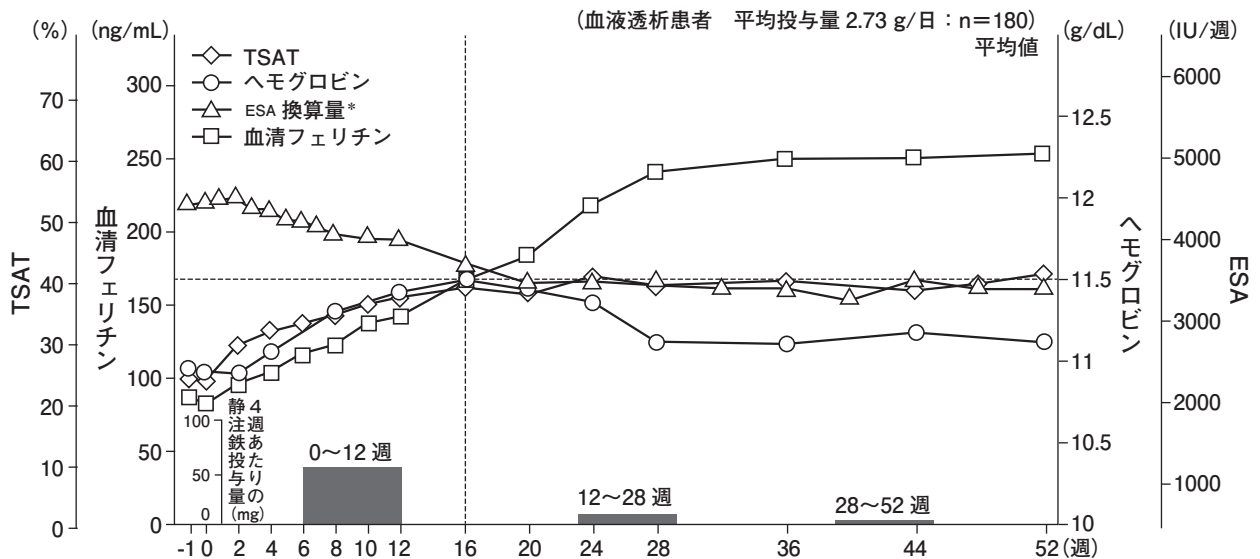
Keitaro Yokoyama

鉄は食事に含まれていることや、血液透析患者は血液透析の度に鉄を失うことから、鉄をP吸着薬として使用する発想はきわめて妥当であると思われる。特に3価の鉄は2価の鉄に比べ、P結合力が強いばかりではなく、腸管からの鉄吸収が少ないと考えられている。3価の鉄のうち、腸管内で2価に還元された鉄のみが、DMT1を介して吸収されるからである。

このような背景の下、カルシウム負荷にならず、強いP結合力を持ち、蓄積性をモニターできる鉄含有の新しいP吸着薬が開発された。

3 クエン酸第二鉄の臨床治験

クエン酸第二鉄は、血液透析患者において、塩酸セベラマーの1.5倍から2倍の力価を有する⁶⁾。炭酸カルシウムと同等以上のP低下作用といえる。52週間の長期投与では、Pの低下のみならず、貧血の改善をもたらす（貧血関連パラメーターに及ぼす影響については後述する）（図1）⁷⁾。PD患者および保存期CKD患者においても、HD患者と同様に良好なPの低下作用と貧血改善作用を有する⁸⁾。PD患者および保存期CKD患者における貧血改善作用は、自己負担面や患者の通院回数軽減につながり、HD患者のそれにもま



* ESA (赤血球造血刺激因子製剤)換算量…遺伝子組換えヒトエリスロポエチン:ダルベポエチン アルファ:エポエチンベータベゴル =1:200:200で換算量を算出

図1 クエン酸第二鉄投与時の鉄・貧血関連検査値の推移

52週間の長期投与では、リンの低下のみならず貧血の改善をもたらす。Fe補充となり、腎性貧血を改善し、静注鉄剤の使用量をも制限することが期待されている。血清フェリチン値はモニターが可能である。（文献7より）

表1 クエン酸第二鉄の特徴と使い方のコツ

クエン酸第二鉄の特徴	使い方
悪心・嘔吐が少ない (1.6%) 便秘 (3.2%) より下痢 (10.1%) 傾向	開始時に下剤使用量の減量 開始時に黒色便の説明 ポリマー系リン吸着薬と併用を考慮
胃内PHの変化に影響を受けない リン吸着作用	PPI服用、胃酸分泌低下患者にも使用可能
トランスフェリン結合鉄として吸収される 鉄利用能が高い 血清鉄、血清フェリチンの増加	ESA製剤の減量 静注鉄、経口鉄剤の減量・中止 定期的モニターリング 1日3~6錠からの開始→カルタンとの併用を考慮
FGF23を低下させる	付随効果の期待
アシドーシスの是正	付随効果の期待

して大きな福音といえよう。しかし、PD 患者および保存期 CKD 患者において、HD による失血がない分、血清フェリチンの上昇は大きいことに注意を要する。

現在使用可能な Ca 非含有 P 吸着薬で、最も消化器症状の副作用が少ないことが、市販後も臨床現場で受け入れられている。ポリマー製剤の便秘および腹満感、炭酸ランタンの嘔気は薬剤のコンプライアンスを低下させる。クエン酸第二鉄と酸化水酸化鉄を比べると、クエン酸第二鉄のほうが、腸管からの鉄の吸収が多い。このことは、酸化水酸化鉄のほうが腸管内により多くの鉄を停滞させることを意味する。酸化水酸化鉄のほうが下痢の副作用が多いことと関連する可能性は否定できない。また、クエン酸塩であることから、CKD 患者において認められる代謝性アシドーシスの是正も期待される。

表 1 にクエン酸第二鉄使用時のコツについてまとめ

た。

4 クエン酸第二鉄の FGF23 減少効果

FGF23 は、常染色体優性低リン性クル病 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets; ADHR) の原因遺伝子として、FGF15 に対する相同性によりクローニングされた液性因子である。FGF23 は、骨細胞から分泌されて、尿中へのリンの排泄を促す因子であることが明らかになった。

ADHR 患者では、FGF23 の gain of function mutation が起こっている。プロセッシング媒介酵素の認識部位である $^{176}\text{RXX}^{179}$ の、 ^{176}R あるいは ^{179}R をコードするコドンに変異が認められている。このためプロセッシングを受けず、活性型の全長 FGF23 の増加のために低リン性クル病が惹起することが報告されている。さらに、FGF23 は、X 染色体優性低リン性クル病 (X-linked

Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage Wolf and White

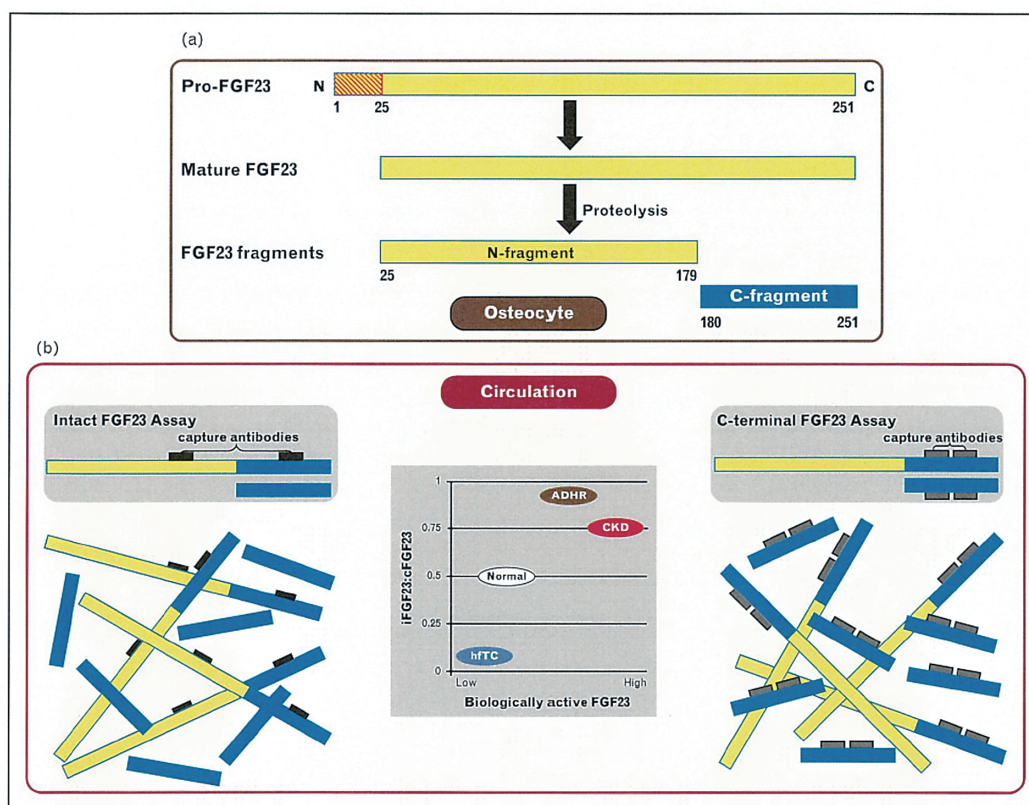
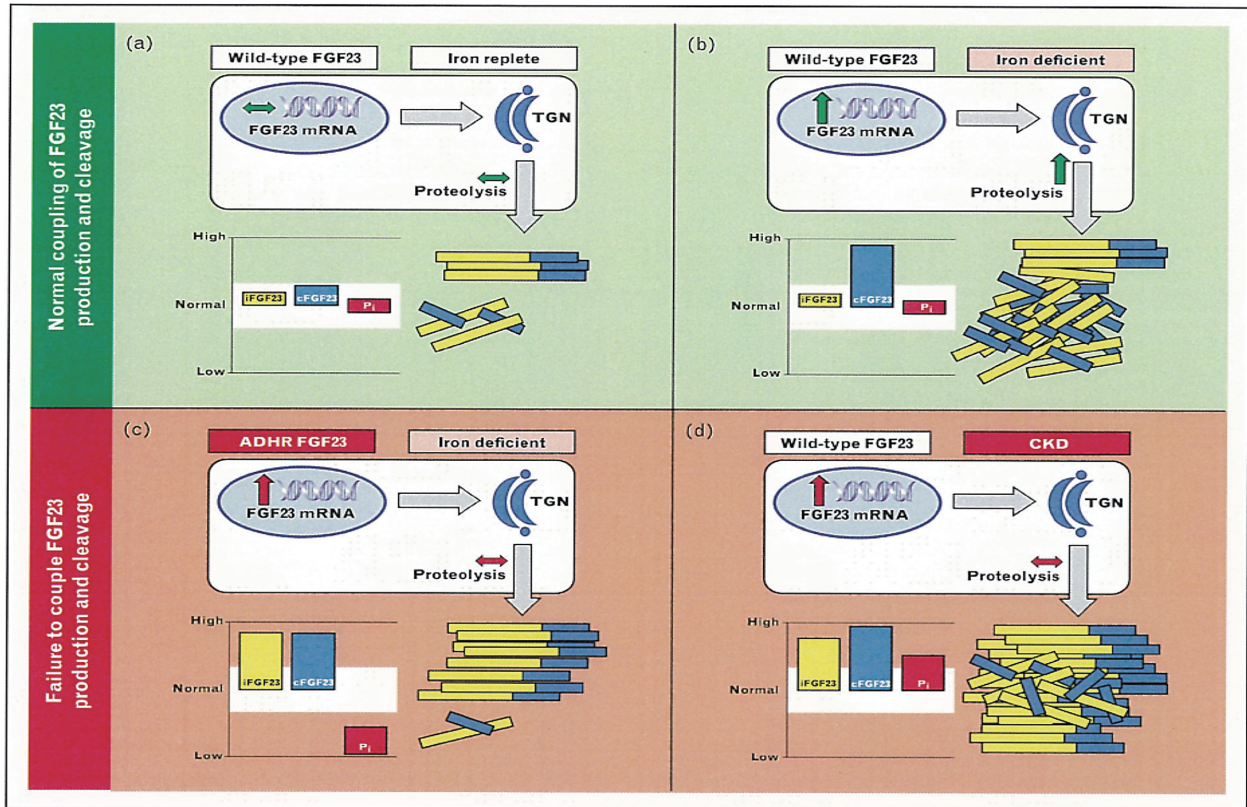


図 2 血清 FGF23 測定値の評価

FGF23 の測定は全長 FGF23 (intact-FGF23; iFGF23)、C 末端-FGF23 (C terminal-FGF23; cFGF23) の 2 種類で行われている。iFGF23 測定は 179 番目と 180 番目の間で切断される前の活性を持つ全長 FGF23 のみを測定している。一方、C 末端-FGF23 測定は、C 末端-FGF23 と全長 FGF23 の両方を認識している。iFGF23 と cFGF23 の比は、切断が生じていない ADHR では 1 となる。FGF23 の切断が亢進している病態 (hyperphosphatemic familial tumor calcinosis; hFTC) などでは、iFGF23 が測定感度以下で、cFGF23 値が著しく上昇する。したがって、iFGF23/cFGF23 値はゼロに近づく。CKD 患者では iFGF23/cFGF23 値が低下しており、FGF23 の不活化が低下している。(文献 13 より)



	合成	分解	iFGF23	cFGF23	P
Fe欠乏	↑	↑	→	↑	→
ADHR	→	↓	↑	↑	↓
CKD	↑	↓	↑	↑	↑

図3 血清 FGF23 値が上昇する病態

鉄欠乏下で FGF23 の合成と分解が上昇し、iFGF23 の上昇は軽度で、cFGF23 が上昇する。ADHR では FGF23 分解が起きないために血清 iFGF23 値とともに cFGF23 が上昇する。CKD では、FGF23 合成上昇と分解低下のため、iFGF23 値とともに cFGF23 が著しく上昇する。(文献 13 より)

hypophosphatemic rickets; XLH), あるいは腫瘍随伴症候群である腫瘍性骨軟化症 (tumor induced osteomalacia; TIO) の惹起因子であることも明らかになった⁹⁾。

P 吸着薬は、いずれも血清 P 低下作用を有するが、血清 FGF23 値を下げるか否かに差異があることが報告されている。保存期腎不全患者を対象として、Ca 含有の P 吸着薬である酢酸カルシウム、炭酸セベラマー、炭酸ランタンを投与したところ、炭酸セベラマー投与群のみで血清 FGF23 値が低下していたことが示された¹⁰⁾。

鉄剤が血清 FGF23 値に与える影響については静注鉄剤で検討されている。カルボキシマルトース鉄では血清インタクト FGF23 値を上昇させることが報告されている。これはデキストラン鉄投与では認められない反応である¹¹⁾。この機序として、鉄欠乏は FGF23 の転写を促進するので、鉄投与は FGF23 転写を正常

化させるが、カルボキシマルトースによる FGF23 の分解を抑制すると考えられている。クエン酸第二鉄は腸管での P 吸着作用のため、血清 P 値を下げ、血清 FGF23 値を低下させることが報告されている¹²⁾。

現在、FGF23 の測定は、全長 FGF23 (intact-FGF23; iFGF23)、C 末端-FGF23 (C terminal-FGF23; cFGF23) の 2 種類で行われている。iFGF23 測定は 179 番目と 180 番目の間で切断される前の活性を持つ全長 FGF23 のみを測定している。一方、C 末端-FGF23 測定は、C 末端-FGF23 と全長 FGF23 の両方を認識していることに注意を要する。iFGF23 と cFGF23 の比は、切断が生じていない ADHR では 1 となる。FGF23 の切断が亢進している病態 (hyperphosphatemic familial tumor calcinosis; hFTC) などでは、iFGF23 が測定感度以下で、cFGF23 値が著しく上昇する。したがって、iFGF23/cFGF23 値はゼロに近づく。CKD 患者では FGF23 の

不活化が低下していることが報告されている。iFGF23 値と cFGF23 値が共に上昇している¹³⁾。一方、鉄欠乏性貧血では FGF23 の転写は促進しているが、産生された iFGF23 はすぐに分解されるので、血清 iFGF23 値の上昇は少なく、cFGF23 値の上昇が顕著である (図 2, 3)。

クエン酸第二鉄は血清 iFGF23 値と血清 cFGF23 値

を低下させることが報告されている (図 4)^{14, 15)}。前述のように CKD では、FGF23 の産生が増加し、FGF23 の分解が低下している (血清 iFGF23 値と血清 cFGF23 値がともに上昇する状態)。これに鉄欠乏が加わると、さらに FGF23 の産生と FGF23 の分解ともに増加する (血清 iFGF23 値に比べ血清 cFGF23 値の増加が大きい状態)。CKD 患者においてのクエン酸第二鉄投与に

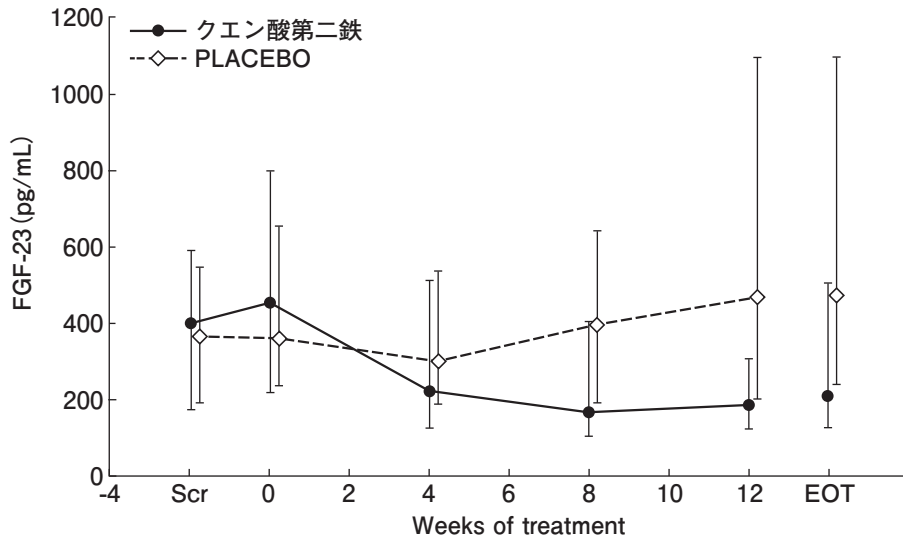


図 4 クエン酸第二鉄は血清 FGF23 値を低下

クエン酸第二鉄は腸管での P 吸着作用のため、血清リン値を下げ、血清 iFGF23 値を低下させることが報告されている。加えて、クエン酸第二鉄投与が、血清 cFGF23 値も低下させることも報告されている。(文献 14 より)

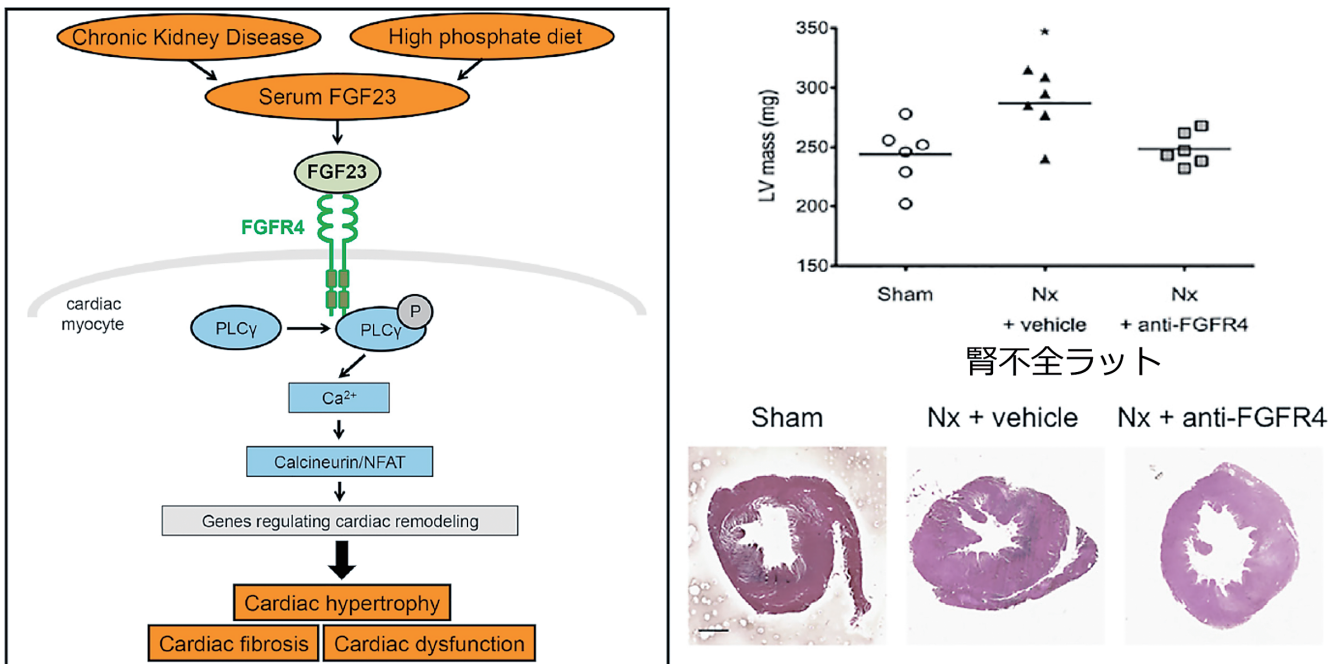


図 5 FGF23 が心肥大の危険因子

FGF23 が心肥大を惹起する経路として FGFR4 を介し、カーシュニユリンを活性化する系が想定されている。図のように腎不全ラットは心肥大を起こすが、抗 FGFR4 抗体を投与しておくとそのような心肥大を起こさないことが示されている。(文献 16 より)

よる減少の程度は、鉄欠乏の是正なので、血清 iFGF23 値よりも血清 cFGF23 値が大きいことが想定される。

透析前 CKD 患者におけるクエン酸第二鉄の第 III 相試験の後解析によると、iFGF23 値低下を応答変数に設定すると、変数選択により選択された変数は、ESA 変化量、血清 Ferritin 値、クエン酸第二鉄投与量、血清 P 低下量であった。すなわち、クエン酸第二鉄が鉄欠乏を改善し、血清 P を低下させることが、血清 FGF23 値を低下させる可能性が示されている。慢性腎臓病患者において FGF23 が心肥大の危険因子であると考えられている。しかし、ADHR 患者で高率に心

肥大を認めないことから、FGF23 が心肥大の病態形成に主体的役割を演じていないという考えもある。

膜型 Klotho が存在しない心筋に対して、FGF23 が心肥大を惹起する経路として、FGFR4 を介し、カーシユニユリンを活性化する系が想定されている。図 5¹⁶⁾のように、腎不全ラットは心肥大を起こすが、抗 FGFR4 抗体を投与しておく、そのような心肥大を起こさないことが示されている。しかし、ADHR 患者の FGF23 値は、CKD 患者に比べると高くないことも多く、この件については一定の結論を得ていない。

一方、最近になり、FGF23 と炎症の関連が注目さ

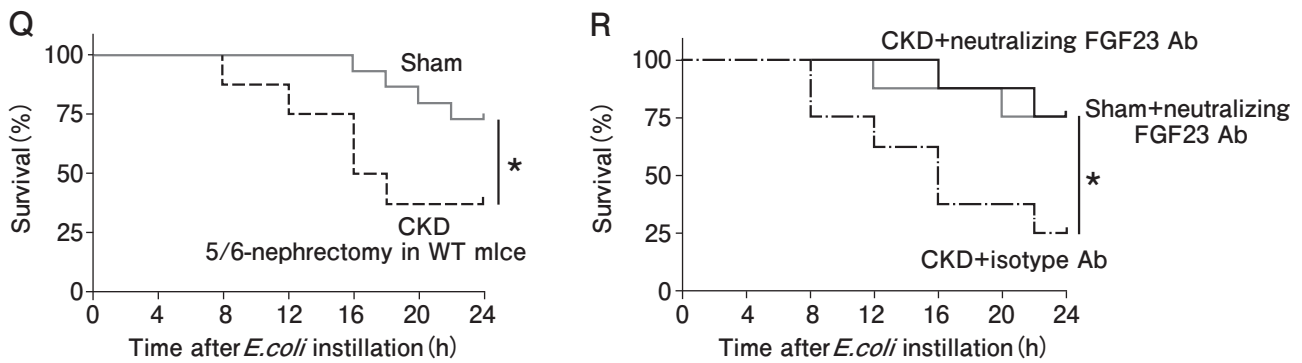


図 6 FGF23 は FGFR4 を介しカーシユニユリンを活性化し炎症を惹起

大腸菌で感染に暴露させた 5/6 腎不全マウスに抗 FGFR4 抗体を投与すると生命予後が改善する。(文献 18 より)

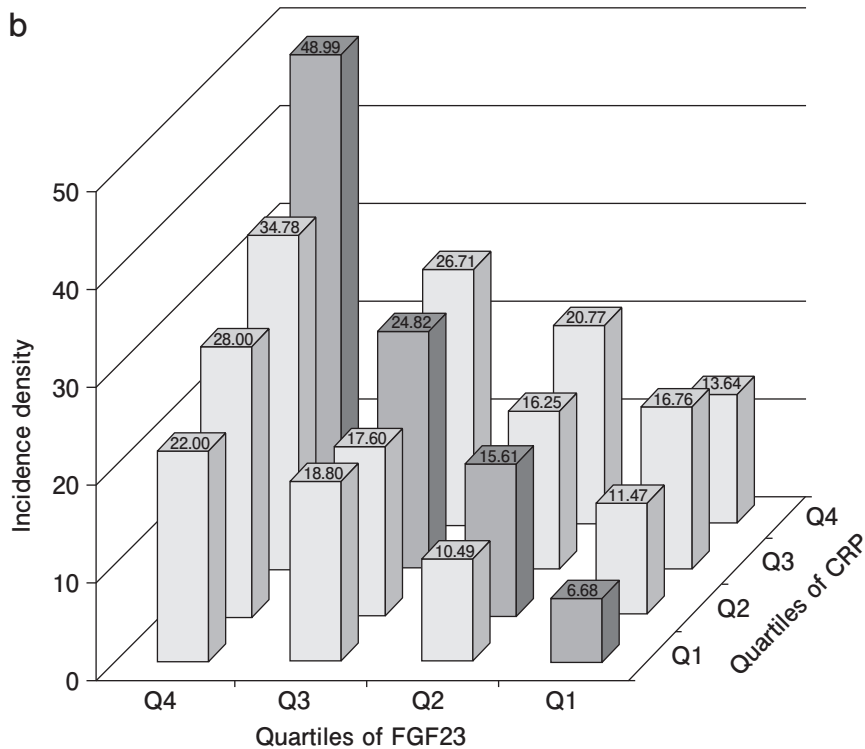


図 7 血清 FGF23 値と CRP 値と死亡の関連

CRIC study で CKD stages 2~4 の患者では、血清 FGF23 値と CRP 値が相乗的に死亡に影響を与えることが報告されている。(文献 19 より)

れている。炎症や低酸素は鉄欠乏を惹起し、HIF1 α の転写と安定化をもたらす。それによりFGF23の転写も促進する。上昇したFGF23が直接、幹細胞に作用して炎症を促進させることが明らかになっている¹⁷⁾。これもFGFR4を介した経路が想定されている。大腸菌で感染に暴露させた5/6腎不全マウスに抗FGFR4抗体を投与すると生命予後が改善するという報告がある(図6)¹⁸⁾。実際にCRIC studyでCKD stages 2~4の患者では、血清FGF23値とCRP値が相乗的に死亡に影響を与えることが報告されている(図7)¹⁹⁾。

透析前CKD患者における、クエン酸第二鉄による血清FGF23値の低下率は約40%に及ぶ。血清FGF23値が、心不全や腎機能進展との関連を検討した観察研究では、血清FGF23値のわずかな差で心不全や腎機能進展に影響を与えている。クエン酸第二鉄の血清FGF23値に対する作用の臨床的意義は不明である。しかし、そのことがP吸着薬の使用にあたり勘案する事項である可能性は否定できない。

5 クエン酸第二鉄の貧血関連パラメーターに及ぼす影響

クエン酸第二鉄と酸化水酸化鉄を比べると、クエン酸第二鉄のほうが、腸管からの鉄の吸収が多い。クエン酸第二鉄投与は鉄補充となり、腎性貧血を改善し、静注鉄剤の使用量をも制限することが期待されている。静注の鉄と比べ、経口の鉄投与は酸化ストレスの亢進を惹起することは少ないと考えられている。しかし、経口であっても鉄代謝に影響を与える懸念がある。血清フェリチン値はモニターが可能である。血清フェリチン値によって用量調節が可能で、その点では炭酸ラントランに比べ蓄積や過量を回避することが期待できる。

しかし、問題なのは鉄の絶対的な過剰ではなく、相対的な充足が生体に対して潜在的な影響を及ぼすか否かが不明であることである。2008年版の日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」では「フェリチンが100 ng/ml以下では鉄剤の投与を考慮する。」ことが示されているが、上限値が示されていない。しかし、我が国では後ろ向き研究から、血清フェリチン値が92.9 ng/ml以下で生命予後が良好という報告がなされているため²⁰⁾、上限値に対する意識は他国のそれと異なる。

2014年版の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治

療のガイドライン」では「フェリチン値が300 ng/ml以上となると鉄補充は推奨しない」と述べられている²¹⁾。貧血ガイドラインは、貧血改善のために、必要十分な鉄投与の指針を示したものである。鉄回転と生命予後とは異なる次元の問題である。透析患者での血清フェリチン値管理目標値を、健常男性における上限値の300~400 pg/ml以下に設定する根拠は述べられていない。透析患者における血清フェリチン値の適正值は未だ不明であり、我が国と欧米では大きな隔りがある。米国では、多数例の横断研究により、血清フェリチン値の上限値を800 ng/mlとするという報告もある²²⁾。さらに、心不全で「transferrin saturation was less than 20%」の患者には鉄剤を投与して、serum ferritin 100~299 ng/mlに上昇させることにより、生命予後改善が期待できることが証明されている²³⁾。もちろん、これらの心不全患者と透析患者の病態はまったく異なるので、それをもって血清フェリチン値の管理目標値を高くすることの根拠にはならない。

また、HD患者におけるクエン酸第二鉄の第III相試験の後解析によると、血清フェリチン値の上昇要因として、「ESA製剤の減量」が独立して関与していた。クエン酸第二鉄投与でESA抵抗性は改善されていた。わが国のHD患者において、ESA製剤投与が潜在的な鉄欠乏を惹起していたことは否定できない。いずれにしても、血清フェリチンの適正值に科学的根拠が示され、それを元に鉄含有のP吸着薬を使用していくことが肝要となろう。

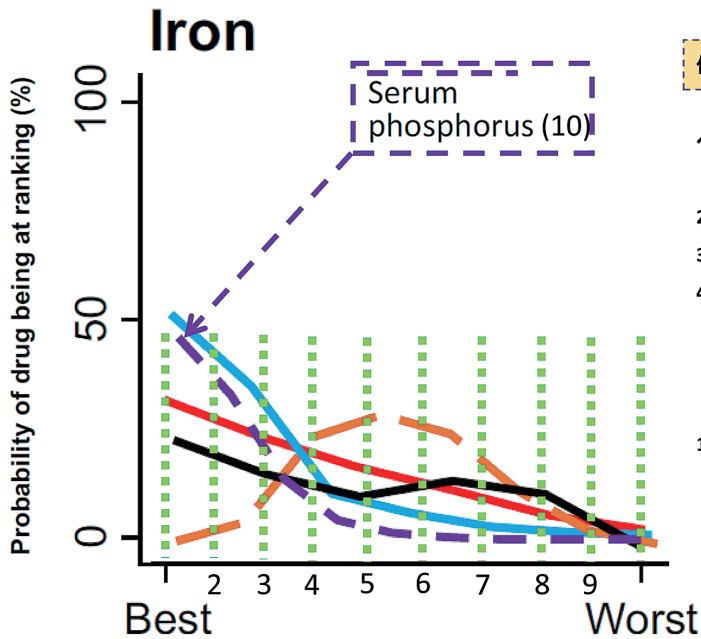
6 欧米での鉄含有P吸着薬の評価

鉄含有P吸着薬による血清フェリチン値の上昇について、日本ほど神経質でない欧米では、鉄含有P吸着薬の強いP吸着作用、貧血改善作用、少ない消化器症状により、臨床上の期待が大きいように思える。最近注目されている解析方法であるNetwork meta-analysisでも、P吸着作用、生命予後、嘔気が少ないこと、高Ca血症を回避できることで最も期待できるP吸着薬であることが報告されている²⁴⁾(図8)。

7 おわりに

冒頭にも述べたが、クエン酸第二鉄はCa非含有P吸着薬で消化器症状が他のP吸着薬に比べて少ないこと、P吸着薬作用が強いことが特長である。一方で、

— Mortality (6)* - - - Constipation (8) - - - - Serum phosphorus (10)
— Nausea (7) — Hypercalcemia (6)

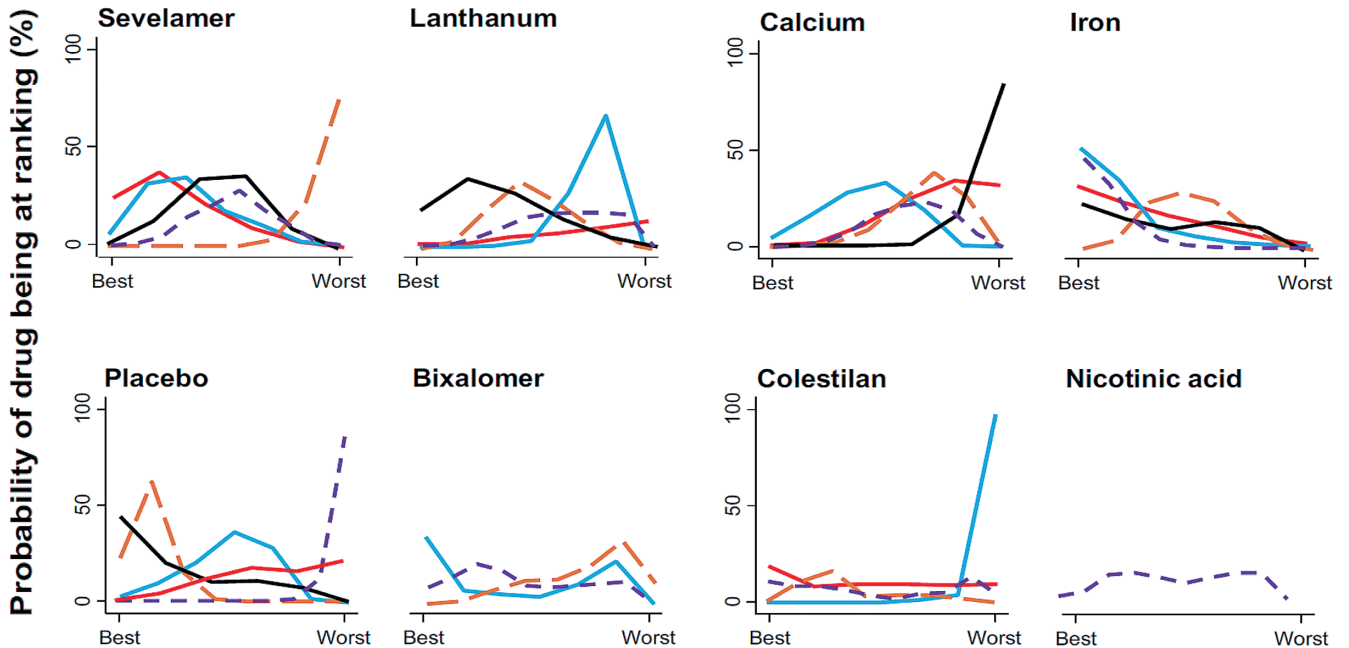


例) 鉄含有吸着剤における、血清リン値低下作用について

ベスト治療となり得る確率*は約50%弱
 (ランキングとして10治療中1位となる確率)
 2番目のベスト治療となる確率は約40%(ランキング2位)
 3番目のベスト治療となる確率は約20%(ランキング3位)
 4番目のベスト治療となる確率は約17%(ランキング4位)
 ...
 ...
 ...
 10番目のベスト治療(ワースト治療)となる確率は
 0%(ランキング10位)

* : このスライド中で示した確率は、グラフから目測で読み取った数字

— Mortality (6)* - - - Constipation (8) - - - - Serum phosphorus (10)
— Nausea (7) — Hypercalcemia (6)



* : 数字は解析対象となった治療方法数. 解析項目によって、解析対象となる治療方法数が異なる.

図8 Network meta-analysis によるP吸着薬の比較

Network meta-analysis でも、P吸着作用、生命予後、嘔気が少ないこと、高Ca血症を回避できることで最も期待できるP吸着薬であることが報告されている。(文献24より)

開発時には想定されなかった鉄の吸収がもたらす、貧血改善効果と血清フェリチン値の上昇、および血清FGF23値の低下作用が明らかになった。

慢性腎臓病患者の骨・ミネラル代謝、貧血、炎症、心不全に關与する病態との關連が明らかになってきていることに、本剤の貢獻は大きいと思料する。一方、

その臨床的意義はこれから明らかにされるべき問題である。

文 献

- 1) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. : Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(8) : 1407-1415.
- 2) Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. : Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease : an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382(9900) : 1268-1277.
- 3) 鈴木敦子, 大山康子, 瀬在丸せつこ, 他 : 塩酸セベラマーの適正な使用方法. *透析会誌* 2004; 37 : 1008.
- 4) 龍田浩一, 重松 隆 : 慢性腎臓病におけるリン管理 IX. 新しいリン吸着剤 : 炭酸ランタン 2. 炭酸ランタンの国内外の臨床成績. *Clin Calcium* 2009; 19(2) : 219-223.
- 5) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 : 4393-4408.
- 6) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : A randomized trial of JTT-751 versus sevelamer hydrochloride in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 1053-1060.
- 7) 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.
- 8) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. : JTT-751 for treatment of patients with hyperphosphatemia on peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 128(1-2) : 135-140.
- 9) ADHR Consortium : Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26 : 345-348.
- 10) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. : Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(8) : 1407-1415.
- 11) 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.
- 12) 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(8) : 1793-1803.
- 13) 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.
- 14) 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(3) : 543-552.
- 15) 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(5) : 728-736.
- 16) Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. : Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab* 2015; 22(6) : 1020-1032.
- 17) Singh S, Grabner A, Yanucil C, et al. : Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90(5) : 985-996.
- 18) Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, et al. : FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest* 2016; 126(3) : 962-974.
- 19) Munoz Mendoza J, Isakova T, Cai X, et al.; CRIC Study Investigators : Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017; 91 : 711-719.
- 20) Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. : Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients : the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(4) : 349-355.
- 21) 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *透析会誌* 2016; 49(2) : 89-158.
- 22) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, et al. : Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10) : 3070-3080.
- 23) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al.; FAIR-HF Trial Investigators : Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25) : 2436-2448.
- 24) Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. : Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD : A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(3) : 452.