

血液透析患者における腎性貧血治療と鉄代謝・FGF23 との関係

本田浩一*1 田中賢治*2 平尾圭市*3 柴垣圭吾*4 油座利貴*5 道端哲郎*6 友杉直久*7
本宮善恢*2 柴田孝則*8

*1 昭和大学江東豊洲病院内科系診療センター腎臓内科 *2 翠悠会診療所 *3 柴垣医院戸越 *4 柴垣医院自由が丘
*5 柴垣医院久が原 *6 エバラクリニック *7 金沢医科大学総合医学研究所プロジェクト研究センター寄付部門天然変性蛋白質創薬科学研究部 *8 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

key words : 赤血球造血刺激因子製剤, 鉄欠乏, 高リン血症, 貯蔵鉄

要旨

P調節因子である fibroblast growth factor (FGF) 23 は透析患者の死亡率の増加, 心機能障害や心血管病の発症・進行と関係する。FGF23 の挙動には Ca・P 代謝以外に鉄欠乏状態や慢性炎症が関係する。流血中の鉄は赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による造血過程で急速に利用率が高まる。貯蔵鉄からの鉄が動員され流血中の鉄が充足するまでの間は一過性の鉄欠乏となるが, この鉄の変化は FGF23 異常に関係することが推測される。本研究では腎性貧血治療中の血液透析患者を対象に ESA 療法と鉄代謝, FGF23 の挙動について検討する。

はじめに

貧血治療が合併症や死亡率増加に影響する原因には, 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 反応性 (ESA 低反応性) や ESA の用量 (高用量 ESA 治療) の問題, 不適切な鉄管理があげられる。造血障害や機能性鉄欠乏の背景には慢性炎症や栄養障害などが複雑に関係するが, 病態は未だ不明な点が多い。心不全患者を対象とした貧血治療介入試験では, 鉄補充が ESA による貧血治療よりも予後改善に関係することが報告された^{1,2)}。

この結果からは ESA による貧血改善とは異なる, 鉄補充に伴う造血以外の病態の変化が患者予後の改善に関係する可能性が考えられる。

FGF23 の上昇は透析患者の死亡率の増加, 心機能障害や心血管病の発症・進行と関係するため^{3~7)}, FGF23 の積極的な管理が望ましい。FGF23 の挙動は P 値が大きく影響し, P を適正範囲にコントロールすることは FGF23 上昇抑制の点で重要である。さらに FGF23 の上昇には Ca・P 代謝以外に鉄欠乏状態や慢性炎症が関係する^{8~10)}。

一方, FGF23 と鉄代謝の病態についてその詳細は十分には理解されていない。

ESA は急速に造血を促すため, 鉄利用率が高まり, 一過性に鉄欠乏状態になる。最近, ESA 自体が FGF23 産生を亢進させる報告もあり¹¹⁾, 造血過程における FGF23 の挙動については不明な点が多い。

本研究の目的は腎性貧血治療中の血液透析患者を対象に, ESA 療法と鉄代謝, FGF23 の挙動について検討することである。

1 方法

1-1 対象

対象患者は文書にて本研究への参加に同意を得た血

Associations of erythropoiesis stimulation agents with fibroblast growth factor 23 and biomarkers of iron metabolism in patients under hemodialysis

Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University Koto Toyosu Hospital

Hirokazu Honda

Suiyukai

Kenji Tanaka

Shibagaki Dialysis Clinic Togoshi

Keiichi Hirao

液透析患者 107 名 (エポエチン β : 24 例, ダルベポエチン α : 32 例, エポエチン β ペゴール (CERA): 44 例, ESA 未投与: 7 例) である。除外基準はフェリチン <100 ng/mL かつ TSAT $<20\%$, Hb <9 g/dL を示す患者であり, 観察期間中は P 吸着薬や活性型ビタミン D 製剤, calcimimetics, 鉄剤の使用量は変更していない。

本研究は昭和大学医学部人を対象とする研究等に関する倫理委員会の審査を受け, 承認されている (承認番号 1297)。

1-2 研究デザイン

研究のデザインは縦断研究である。透析前血液採血にて ESA 投与前 (観察開始時), ESA 投与 3 日目, 5 日目, 7 日目, 14 日目に採取した。ESA 投与後のバイオマーカーの推移を治療別に評価した。

1-3 評価項目

観察開始時にルーチン検査に加えて, アルブミン, Ca, P, intact-PTH, 25OHD, 1,25OHD, intact-FGF23, ヘモグロビン (Hb), 網赤血球数, 鉄, TIBC, フェリチン, ヘプシジン 25, エリスロフェロンを測定した。ESA 投与 3 日目, 5 日目, 7 日目, 14 日目にアルブミン, Ca, P, intact-FGF23, Hb, 網赤血球数, 鉄, TIBC, フェリチン, ヘプシジン 25, エリスロフェロンを測定した。

ヘプシジン 25 は liquid chromatography-tandem mass spectrometry で, intact-FGF23 は intact-FGF23 ELISA kit (Kainos Laboratories Inc., Tokyo, Japan) にて, エリスロフェロンはうさぎ抗ヒト ERFE monoclonal 抗体を用いた sandwich immunoassay で検討した。

2 結果

ダルベポエチン群ではフェリチン, ヘプシジン 25 は ESA 投与 5 日目のピークまで上昇, 以後減少し, エリスロフェロンは ESA 投与 5 日目まで上昇し, 7 日目にベースラインレベルとなった。TSAT は投与 5 日目で減少の傾向にあり, FGF23 は不変であった。

CERA 群では, ESA 非投与やエポエチン群に比べ, 投与後 3 日から 7 日まで TSAT とフェリチンは有意に低下, エリスロフェロンは 3 日から 7 日まで有意に増加, ヘプシジン 25 はエリスロフェロンと相反して低

下し, FGF23 は 3 日から 7 日まで有意に低下した。

CERA 群の P 値は 5 日でやや低下傾向であったため, P が観察開始時から 5 日で不変~低下, あるいは上昇した 2 群に分けて, 各 ESA 治療群で検討を行った。エポエチン群では P 低下群で FGF23 が低下し, P 上昇群で FGF23 が上昇した。ダルベポエチン群は P 低下群で FGF23 が低下し, P 上昇群で FGF23 は 3 日目まで横ばいに推移した。一方, CERA 群では P 低下が FGF23 低下に関係したが, P 上昇群の FGF23 は P の挙動に反して上昇を認めなかった。エリスロフェロンとヘプシジン 25 の挙動は P の変化とは関係しなかった。

全症例を対象に観察開始時から 3 日目の鉄代謝・鉄調節因子と P, FGF23 の変化量との関係を多変量解析で検討したところ, P とヘプシジン 25 の変化が FGF23 の変化と有意に関係した。長時間作用型 ESA では, 造血経過中に FGF23 が低下傾向となる。この背景には鉄の挙動とは有位な関係がなく, ヘプシジン代謝への影響が関係した。

3 考察

最近, エポエチンは高用量投与で直接 FGF23 の上昇に起因する可能性が報告された¹¹⁾。一方, 本研究において長時間作用型 ESA 製剤では FGF23 の上昇を半減期に依存して抑制する可能性が示唆された。このことから ESA は必ずしも単に FGF23 を上昇させるわけではなく, ESA の用量や半減期に関係した変化の可能性がある。

鉄欠乏は FGF23 上昇のリスク因子である¹⁰⁾。不適切な鉄の管理は FGF23 値に影響すると考えられるが, 本研究では縦断的な TSAT やフェリチンの変化は FGF23 の変化とは相関しなかった。ESA 投与に伴うエリスロフェロンの変化は FGF23 値の変化に関係したが, ヘプシジン 25 の変化がより強く関係した。ヘプシジン 25 の FGF23 に対する作用が, 直接的なのか, あるいは鉄代謝に依存するのかわかり不明であり, 今後の検討課題である。

4 結論

長時間作用型 ESA は P 上昇に対する FGF23 の上昇に対し, ヘプシジン 25 の低下を介して抑制的に関与する可能性が示唆された。今後, FGF23 とヘプシジ

ン 25 の関係についてその詳細を検討する必要がある。

本研究は平成 28 年度日本透析医会の公募研究助成によるものである。本研究成果は他医学雑誌に投稿を予定しており、二重投稿を避ける目的で概要について総説的に記載した。

利益相反自己申告：本田浩一は中外製薬、キッセイ薬品工業から、講演等の謝礼を受領している。その他の著者は申告すべきものなし。

文 献

- 1) Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. : Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 28(368) : 1210-1219.
- 2) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J. et al. : Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 14(36) : 657-668.
- 3) Gutiérrez OM, et al. : Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 7(359) : 584-592.
- 4) Isakova T, Mannstadt M, Isakova T, et al. : Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 15(305) : 2432-2439.
- 5) Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. : Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 : 349-360.
- 6) Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. : FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121 : 4393-4408.
- 7) Chonchol M, Greene T², Zhang Y, et al. : Low Vitamin D and High Fibroblast Growth Factor 23 Serum Levels Associate with Infectious and Cardiac Deaths in the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 : 227-237.
- 8) 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. *PNAS* 2011; 108 : E1146-E1155.
- 9) 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.
- 10) David V, Martin A, Isakova T, et al. : Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int* 2016; 89 : 135-146.
- 11) Hanudel MR, Rappaport M, Chua K, et al. : Levels of the erythropoietin-responsive hormone erythroferrone in mice and humans with chronic kidney disease. *Haematologica* 2018; 103 : e141-e142.