

# 透析医のひとりごと

すいてきてつせん  
「水滴鉄穿—鉄使用の風潮に小さい風穴を空けました—」 ————— 中西 健

## 1 鉄との出会い

米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health; NIH) へ留学以降、末期腎不全治療から離れていましたが、1995年の阪神淡路大震災後に高光義博先生が主宰されていた兵庫医科大学腎・透析科に移籍して腎不全の病態を研究することになりました。酸化ストレスは、はっきりと目に見えるものではありませんが、腎不全の合併症に関与していることについてコンセンサスが得られてきた時期だと思います。通常酸化ストレスは細胞内の消去系により無毒化されているのですが、「腎不全では何が障害まで結びつけているのか」という疑問について、酸化ストレスを増幅するものとして鉄の存在に注目しました。

2000年に、鉄研究の第一人者である旭川医科大学の高後裕先生に「鉄研究」に関して教えを乞いに行かせていただくことができました<sup>1)</sup>。大変親切にさせていただいて実験ノートなどもコピーさせていただきその後の「鉄研究」の礎になっています。

鉄の研究は20世紀から21世紀の繋ぎ目の前後10年に大きく進歩しました。1996年にCaucasianの人たちに多く認められる遺伝性ヘモクロマトーシスの関連遺伝子(HFE)がクローニングされ<sup>2)</sup>、2000年には細胞から鉄を汲出す蛋白 ferroportin (FPN)<sup>3,4)</sup>の存在が明らかになり、2004年にはhepcidinがFPNの作用を抑制して全身の鉄の調節を行っている因子であること<sup>5)</sup>、が解明されて、引き続いてその他の細胞内の鉄を調節している機構が次から次へと明らかになってきました<sup>6)</sup>。

## 2 血液透析患者の鉄代謝異常：「鉄の囲い込み」

血液透析 (hemodialysis; HD) 患者の有核細胞の代表として多核白血球 (polymorphonuclear leukocytes; PMNL) の鉄を最初に検討しました。高後先生より、「鉄が原因だというなら何よりもまず鉄の所在が重要である」ということをご指導いただきましたので、一番取り出しやすいPMNLを選択しました。HD患者ではPMNL内の鉄が健常者の約3倍も蓄積されていることを解明し、そのメカニズムは鉄取込蛋白 transferrin receptor 1 (TfR1) の発現亢進と鉄汲出し蛋白 (FPN) の発現低下であることをAJKDに報告することができました<sup>7)</sup>。また血管内皮細胞を用いた検討でもTNF $\alpha$ によりPMNLと同様のメカニズムで鉄が蓄積しました<sup>8)</sup>。このような報告の経緯もあり2007年に本誌より鉄に関する総説の依頼を受けました<sup>9)</sup>。細胞内から鉄が汲み出されずに溜まってしまう現象を表す適切な日本語がなかったので、「鉄の囲い込み」という言葉を

提案・使用させていただいたのですが、それ以後この用語が幅広く使われるようになり、大変うれしく思っています。

### 3 エリスロポエチン製剤と静注鉄剤

当時欧米ではエリスロポエチン製剤の造血効果を最大化するために鉄の投与が有用であるとの報告が増えてきておりました。確かに、鉄は造血に必須で赤芽球分化を促進する働きがあることが報告されていますが、必要量を超えて投与されても生理的な排泄系がないために鉄が過剰状態になる場合があることが想定されま

す。

時代背景としては、新しい経静脈的に投与できる鉄剤を製造する製薬企業の台頭もあり、米国腎臓データシステム（The United States Renal Data System; USRDS）の報告でも静注鉄剤への医療費の出費が年々増えていることが示されています。そのおかげで、約10年にわたって米国腎臓学会の立派な拠り所はこれらの企業の提供であったことをご存知の先生方も多いと思います。本邦では3種の静注鉄剤がありましたが、米国ほどの高い薬価もついておらず、いわゆる‘EPOの丸め’の後でも日本透析医学会の2006年末・2007年末そして2012年末の統計調査において鉄剤投与がほとんど増加しなかったことが示されています。

当時はEPO製剤が発売されて如何に効率よくヘモグロビン（Hemoglobin; Hb）を改善させることができるかという議論が中心でしたので、欧米諸国では鉄過剰の問題には全く焦点が当たっていませんでした。そのため、現在の鉄多用と高フェリチン状態に至っています。本邦では最近まで鉄の使用に関しては慎重で、欧米のようにむやみに鉄を使用することがほとんど促進されませんでした。「鉄の囲い込み」とそれに伴う障害DIMES（Dysregulation of Iron Metabolism and Energy Synthesis）症候群という概念が少しでもお役に立ったのではないかと考えています。

### 4 臨床研究での鉄の有害性の検討

兵庫医大の関連の透析施設で血清フェリチン値と予後の関係を前向きに検討したNishinomiya studyでは、107カ月間経過を観察する中で血清フェリチン値が100を超える群が100を超えない群より予後が不良であることを報告しました<sup>10)</sup>。また全国9大学の先生方にご協力いただいたTRAP（the prospective study of treatment for Renal Anemia on prognosis in hemodialysis patients）研究においても 常時血清フェリチン値が100を超えない群の予後が良好であることを明らかにすることができました<sup>11)</sup>。

一方欧米での研究では、鉄剤投与の有害性に関しては種々の意見が交錯していました。一昨年に静注鉄剤の効果と安全性を多施設共同非盲検試験で検討したPIVOTAL（the proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis Patients）研究が報告されました<sup>12)</sup>。維持血液透析患者を、高用量の鉄剤を積極的に投与する群（400

mg/月1回、フェリチン濃度 $>700\mu\text{g/L}$ またはトランスフェリン飽和度 (transferrin saturation; TSAT)  $\geq 40\%$  でなければ投与) と、低用量を反応に応じて投与する群 (0~400 mg 月1回、フェリチン濃度 $<200\mu\text{g/L}$ またはTSAT $<20\%$ で投与) に割り付け検討すると、積極的投与群の主要エンドポイントが有意に少ないことが報告されました。そのため、本邦でも鉄剤投与は問題ないのでどんどん投与していいのではないかといった意見が出てきました。ただこの研究の問題点は、本邦の種々の研究と比較した場合、低用量群でも比較的大量の鉄剤が投与されていることです。すなわち低用量群でもある程度の体内への鉄貯蔵があり、その量ですでにイベント発生を起こすレベルに達しており、さらに追加してもイベント発生頻度は変化がなかったのかもしれないということを考えました。この考えを PIVOTAL 研究に対するコメントとして New England Journal of Medicine に投稿したところ掲載していただくことができました<sup>13)</sup>。

#### 5 世界の中での鉄の考え方：腎臓病予後対策国際機構 (kidney disease improving global outcomes; KDIGO) iron controversy

昨年末バルセロナで PIVOTAL 研究をふまえて Drüeke 先生と Babitt 先生を中心に開催された KDIGO の iron controversy のカンファレンスに参加させていただく機会を得ました。Normal hematocrit study の Besarab 先生、hepcidin の機能を解明した Ganz 先生、Nemeth 先生、PIVOTAL 研究の McDougall 先生、Italy の大御所 Locatelli 先生等錚々たるメンバーが参加されていました。鉄に関する種々のテーマで分科会に分かれて話し合いをするのですが、想像では、PIVOTAL 研究が発表された後ですので、ほとんどの参加者が鉄剤の使用を推奨する意見ではないかと参加する前から恐れをなしていたのですが必ずしも more than enough を目指しているわけでもなく、米国の状態は多すぎるだろうと考える方も多くおられることが分かりました。分科会の中には血液内科の専門医も参加されていて、日本がいいのはわかっているが RCT はできるかということが最も重要な論点かと感じました。ただ、KDIGO メンバーとして参加されている塚本先生から、「とっさに意見を言わないと無視されて進んでしまうよ」とのアドバイスをいただいていたにもかかわらずあまりに早く議論が進んで十分に意見を述べるできませんでした。前もって準備していた内容に関して発表できる機会・時間が取れなかったので、多くの諸外国の医師に広く読んでいただける雑誌に総説を投稿させていただきました。

欧州腎臓学会・欧州透析移植学会 (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association; ERA-EDTA) の雑誌である CKJ (Clinical Kidney Journal) に投稿したところ 査読者から 80 以上のコメントをいただいて3カ月でこたえられるか不安がありましたがあくseptしていただくことができました。日本の多くの患者に適応されている鉄の管理がいかによいかとの内容です。適正フェリチン値を 50~150 としています。Open access ですのでご一読いただければ幸いです<sup>14)</sup>。ありがたいことに CKJ の impact

factor は7月に3.388まで上昇していました。簡単に内容を申し上げますと、骨髄の中でも鉄過剰になるとむしろ赤芽球系の分化が抑制され造血が減少する。その値は血清フェリチンが300くらいにあるのではないかと考えています。また、先述のように今までの欧米での鉄が安全とされてきた研究において、コントロール群でも本邦より多くの鉄剤が使用されていることです。そのため、鉄投与群とのあいだに差がなかった可能性が高いと考えています。過ぎたるは及ばざるがごとし、「及ばざるは過ぎたるより勝れり」と徳川家康の遺訓です。鉄においても当たっているかもしれません。

デキストラン鉄しか使用されていない1990年ごろの欧米では、論文を見ると本邦と大きな差はありません。1994年ごろから新しい鉄剤が登場して急にその使用量が増加してきたことがUSRDSのデータからも見ることができます。降圧薬やスタチンなどでも同じで製薬会社がその使用を促進してきたことは否めません。新しい薬が出てきたときは曲学阿世（きょくがくあせい）に陥らないように冷静に見極めることが必要ではないでしょうか。

#### 文 献

- 1) Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. : Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88 : 7-15.
- 2) Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. : A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13 : 399-408.
- 3) Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. : Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000; 403 : 776-781.
- 4) Abboud S, Haile DJ : A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2000; 275 : 19906-19912.
- 5) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. : Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306 : 2090-2093.
- 6) 中西 健編著：鉄 Navi in CKD 世界の流れに異論（iron）を唱える。東京：東京医学社，2018。
- 7) Otaki Y, Nakanishi T, Hasuike Y, et al. : Defective regulation of iron transporters leading to iron excess in the polymorphonuclear leukocytes of patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 1030-1039.
- 8) Nanami M, Ookawara T, Otaki Y, et al. : Tumor necrosis factor-alpha-induced iron sequestration and oxidative stress in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 : 2495-2501.
- 9) 中西 健，名波正義：透析患者における鉄投与―鉄の囲い込み―現象からみた問題点一。日透医誌 2007; 22 : 190-197.
- 10) Hasuike Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. : Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients : the Nishinomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 : 349-55.
- 11) 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* 2014; 86 : 845-854.
- 12) Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. : PIVOTAL Investigators and Committees. : Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380 : 447-458.
  - 13) Nakanishi T, Kuragano T : Intravenous Iron and Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019; 380 : e46.
  - 14) Nakanishi T, Kuragano T : Potential hazards of recent trends in liberal iron use for renal anemia. *Clin Kidney J* 2020 in press.

五仁会住吉川病院（兵庫県）