

透析患者に対する鉄含有リン吸着薬使用に関するアンケート調査

河野圭志 藤森 明 吉矢邦彦 米本佐代子 山本貴敏 荒川俊雄 永井博之 齊藤雅文
石井洋治 平林俊明

兵庫県透析医学会学術統計委員会

key words : 透析患者, 鉄含有リン吸着薬, 鉄剤

要 旨

【背景】 近年, 鉄含有リン吸着薬の登場により, 透析患者のリン管理方法は変化しつつある. 本剤は, リン代謝のみならず, 鉄代謝にも関与するため, 鉄・貧血管理へも大きな影響を与えている.

【方法】 兵庫県透析医学会の全会員 (268 名, 140 施設) にアンケート調査を送付し, 透析患者における鉄剤と鉄含有リン吸着薬 (iron-based phosphate binders; IPB) の使用・管理方法に関する比較質問を行った.

【結果】 94 名 (35.1%) から回答が得られた. IPB は, リン吸着薬としても, 鉄補給としても, 3~4 番手として使用していると回答する者が多かった. しかし, 鉄剤と IPB 開始・中止時にそれぞれ日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインをどの程度参考にするかを「あまり参考にしない (①)」から「とても参考にする (⑤)」の 5 段階 (①~⑤) で比較質問したところ, ④~⑤と回答した割合は, 鉄剤は 72% に対して, IPB は 52% であった.

【結論】 鉄含有リン吸着薬は, リン管理のみならず鉄・貧血管理にも影響を与えることが知られているものの, その意識はまだ十分ではない可能性がある.

緒 言

リン吸着薬は, カルシウム (calcium; Ca) 含有と非含有に大別される. Ca 含有リン吸着薬は, Ca の生体への負荷が心血管疾患や生命予後と関連することが

知られ, 投与を控えることが推奨されている¹⁻³⁾. 近年, Ca 非含有リン吸着薬の種類が増え, 鉄含有リン吸着薬 (iron-based phosphate binders; IPB) もその一つである. IPB は高リン血症のみならず, 当初予期していなかった鉄負荷による貧血への副次的な効果が明らかとなっている⁴⁾. 2015 年に日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」が改定され, 貧血・鉄診療も変わりつつある⁵⁾. これを受けて, 兵庫県透析医学会に参加する透析施設での鉄剤と IPB 使用の現況についてアンケート調査を行うこととした.

1 対象と方法

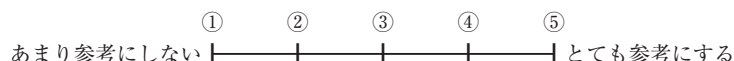
兵庫県透析医学会に参加する全会員 268 名 (会員施設数 140 施設) を対象として, 透析患者における鉄剤と IPB の使用状況について比較質問を行った. 鉄剤は経口鉄 (クエン酸第一鉄など) と静注鉄 (含糖酸化鉄など), IPB はクエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄と定義した. 回答方法は, 郵送または Web で行い, 調査期間は 2017 年 11 月 17 日~2017 年 12 月 8 日とした. 本研究は原泌尿器科病院の臨床研究倫理審査委員会にて研究実施の承認を得ている (番号: 17-1109-4). 本研究は, 世界医師会によるヘルシンキ宣言を基礎とし, 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準拠している.

〈調査項目〉(表)

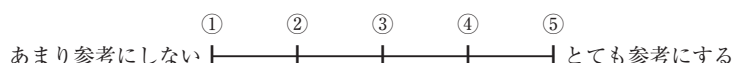
① 回答者の専門科, 所属施設の種類, 診療してい

表 アンケート調査内容

- 1) 先生の御専門に○をつけてください 腎臓内科/腎臓内科以外の内科/泌尿器科/外科/その他
- 2) 先生の診療されている施設の種類の種類に○をつけてください 総合病院/透析専門病院・クリニック/その他
- 3) 診療されている透析患者数（月当たり平均）を教えてください
- 4) 定期採血検査の頻度についていずれかに○をつけてください ①毎週 ②2週毎 ③1か月毎 ④その他
- 5) 鉄評価についてお聞きます
- 5A) 項目は何を測定していますか？ いずれかに○をつけてください ①TSAT ②フェリチン ③TSATとフェリチン ④その他
- 5B) 全患者に定期的に鉄評価をしていますか？ ①はい ②いいえ ※いいえと答えた方は5B1, はいと答えた方は5B2~5B4をお答えください
- 5B1) どのような患者に鉄評価をしますか？（複数回答可） ①Hb低下時 ②ESA低反応性貧血時 ③小球性貧血 ④鉄剤投与時 ⑤鉄含有リン吸着薬投与時 ⑥その他
- 5B2) 定期的鉄評価の頻度をいずれかを選んでください ①毎週 ②2週毎 ③1か月毎 ④2か月毎 ⑤3か月毎 ⑥6か月毎 ⑦その他
- 5B3) “鉄剤（静注鉄またはクエン酸第一鉄）”投与中では鉄定期評価の頻度は変わりますか？ ①はい ②いいえ ※①を選んだ方は, 5B2から選んでください
- 5B4) “鉄含有リン吸着薬”投与中では上記の鉄定期評価の頻度は変わりますか？ ①はい ②いいえ ※①を選んだ方は, 5B2から選んでください
- 6) “鉄剤（=静注鉄もしくはクエン酸第一鉄）”開始・中止基準についてお聞きます
- 6A) “鉄剤（=静注鉄もしくはクエン酸第一鉄）”の投与・中止について日本透析医学会の貧血ガイドラインをどの程度参考にしていますか？ 下記の5段階でいずれかに○をつけてください



- 6B) “鉄剤”を開始する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に記入してください（最大4位）
①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 6C) “鉄剤”を中止する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に記入してください（最大4位）
①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 6D) “鉄剤”を中止するフェリチン値をいずれかに○をつけてください ① ≥ 200 ng/mL ② ≥ 300 ng/mL ③ ≥ 400 ng/mL ④ ≥ 500 ng/mL ⑤その他 ⑥上限値設定なし
- 6E) “鉄剤”を開始するHb値をいずれかに○をつけてください ① < 9 g/dL ② < 10 g/dL ③ < 11 g/dL ④ < 12 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 6F) “鉄剤”を中止するHb値をいずれかに○をつけてください ①10-11 g/dL ②11-12 g/dL ③12-13 g/dL ④ > 13 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 7) 鉄補充方法についてお聞きます
- 7A) 鉄補充方法として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位）
①クエン酸第一鉄 ②静注鉄 ③クエン酸第二鉄 ④スクロオキシ水酸化鉄
- 7B) 7A) で選んだ鉄補充方法のうち、鉄過剰となった際にはどのような順で中止しますか？ 優先順に番号を記入してください（最大4位）
- 8) MBD診療と鉄診療についてお聞きます
- 8A) リン吸着薬として使用中のものをすべて○で選び、頻度順に番号を記入してください（最大6位）
①炭酸カルシウム ②炭酸ランタン ③塩酸セバラマー ④ピキサロマー ⑤クエン酸第二鉄 ⑥スクロオキシ水酸化鉄
- 8B) “鉄含有リン吸着薬”の投与・中止について日本透析医学会の貧血ガイドラインをどの程度参考にしていますか？ 下記の5段階でいずれかに○をつけてください



- 8C) “鉄含有リン吸着薬”を開始する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位） ①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 8D) “鉄含有リン吸着薬”を中止する目安として当てはまるものをすべて○で選び、優先順に番号を記入してください（最大4位） ①フェリチン ②TSAT ③Hb ④ESA投与量
- 8E) “鉄含有リン吸着薬”を中止するフェリチン値をいずれかに○をつけてください ① ≥ 200 ng/mL ② ≥ 300 ng/mL ③ ≥ 400 ng/mL ④ ≥ 500 ng/mL ⑤その他 ⑥上限値設定なし
- 8F) “鉄含有リン吸着薬”を開始するHb値をいずれかに○をつけてください ① < 9 g/dL ② < 10 g/dL ③ < 11 g/dL ④ < 12 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし
- 8G) “鉄含有リン吸着薬”を中止するHb値をいずれかに○をつけてください ①10-11 g/dL ②11-12 g/dL ③12-13 g/dL ④ > 13 g/dL ⑤その他 ⑥Hb値基準なし

る血液透析患者数

- ② 定期採血頻度, 鉄評価
- ③ 腎性貧血治療ガイドライン参考割合と鉄剤と IPB の開始・中止基準
- ④ 鉄補充方法とリン吸着薬毎の使用頻度

2 結果

2-1 回答者の専門科, 所属施設状況, 診療している透析患者数

回答者は, 94 名 (35%) で, 回答者の専門科は, 腎臓内科 59 名 (63%), その他の内科 16 名 (17%), 泌尿器科 12 名 (13%) であった。所属施設は, 透析専門クリニック 48 名 (51%), 総合病院 33 名 (35%) であった。また, 医師 1 人当たりが診療している血液透析患者数は月当たり平均で 85 名であった。

2-2 定期採血頻度, 鉄評価

定期採血頻度は, 2 週毎が 67 名 (71%) と最も多く, 次いで 1 週毎 22 名 (23%) であった。全回答者が全患者に定期的に鉄評価を行うと回答し, 鉄評価項目は, トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation; TSAT) とフェリチン値の両者を選択した者が 75 名 (80%) と最も多く, 次いでフェリチン値のみが 14 名 (15%) であった。また, 定期的な鉄評価頻度については, 1 カ月毎が 54 名 (57%) と最も多く, 次いで 3 カ月毎が 24 名 (26%) であった。鉄剤使用中の鉄評

価頻度は, 定期的な鉄評価頻度と変わらないと回答した者が 74 名 (79%) であった。IPB 使用中の鉄評価頻度については, 定期的な鉄評価頻度と変わらないと回答した者が 74 名で, IPB 非使用者 6 名を除いた 88 名中では 84% を占め, 鉄剤使用時と比較して若干高い傾向にあった。一方, 鉄剤使用中ならびに IPB 使用中の鉄評価頻度が定期鉄評価頻度と異なると回答した者は, 全て定期鉄評価間隔よりも短い間隔を選択していた。

2-3 腎性貧血治療ガイドライン参考割合と鉄剤と IPB の開始・中止基準

鉄剤投与開始・中止時, ならびに IPB 開始・中止時に日本透析医学会の腎性貧血治療ガイドラインをどの程度参考にしているかの質問 (「あまり参考にしない (①)」から「とても参考にする (⑤)」の 5 段階 (①~⑤)) には, 鉄剤では⑤が 36 名 (38%), ④が 32 名 (34%) と回答したのに対し, IPB では⑤が 23 名 (24%), ④が 26 名 (28%) と意識が低い結果であった (図 1)。

鉄剤, IPB 開始時の指標として, 鉄剤開始時ではヘモグロビン (hemoglobin; Hb) 値やフェリチン値を 1 位に挙げる者が多く, 2 位に TSAT とする者が多かったが, IPB では鉄剤と同じ傾向にあったものの, 鉄剤と比較して Hb 値や赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) 投与量などを指標と

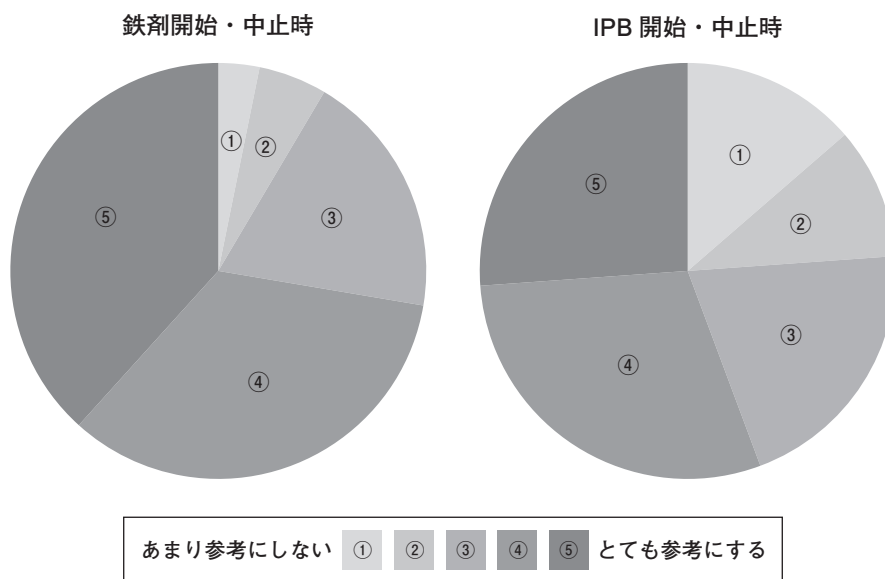


図 1 貧血ガイドライン参考割合の比較
(鉄剤 : N = 94, IPB : N = 88)

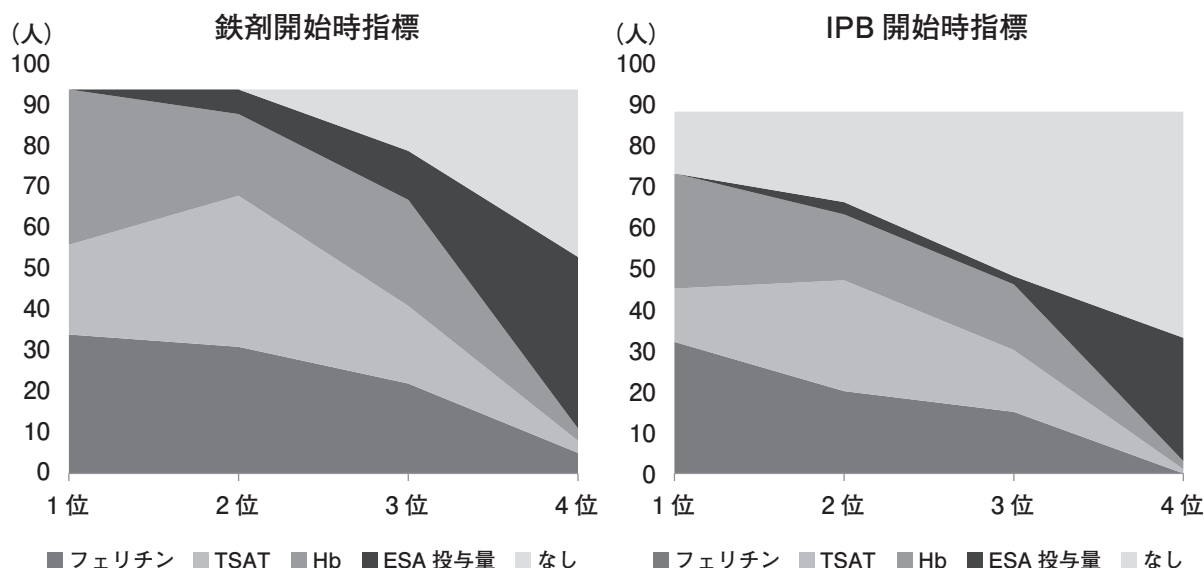


図 2A 鉄剤・IPB 開始時指標の比較
(鉄剤：N=94, IPB：N=88)

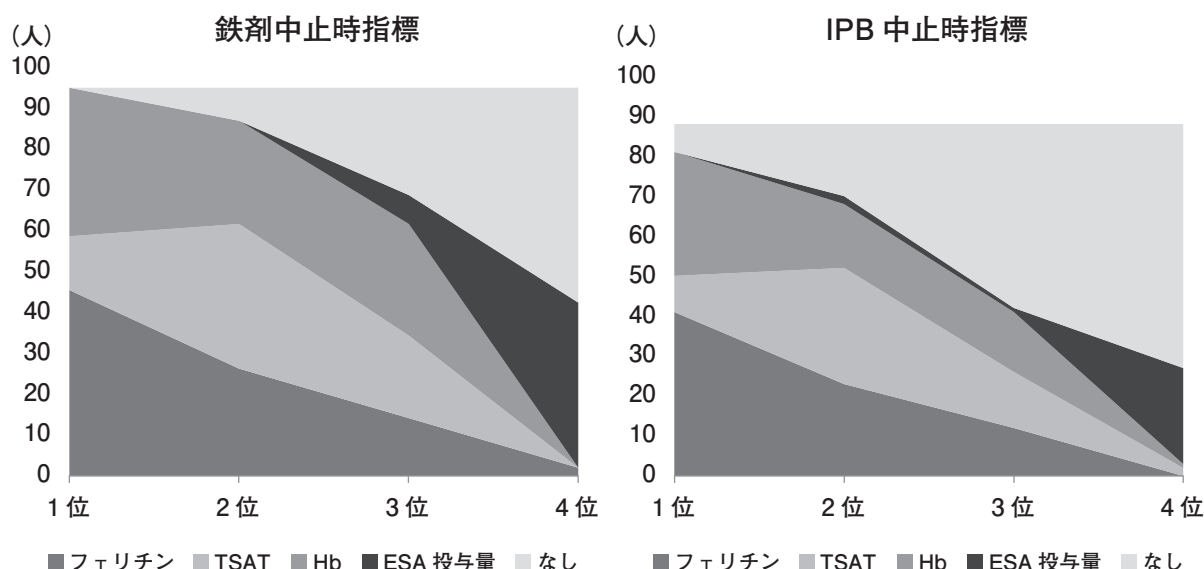


図 2B 鉄剤・IPB 中止時指標の比較
(鉄剤：N=94, IPB：N=88)

する割合は低く、指標なしと回答した者が多かった (図 2A)。

鉄剤、IPB 中止時の指標についても同様で、どちらも 1 位に Hb 値やフェリチン値、2 位に TSAT と回答した者が多く、鉄剤中止時と比較して、鉄動態、Hb 値、ESA 投与量などを指標としないと回答した人が IPB 中止時では多かった (図 2B)。

薬剤中止時フェリチン値については、鉄剤中止時、IPB 中止時ともに ≥ 300 ng/mL が最も多く、次いで ≥ 200 ng/mL であった。鉄剤中止時は、 ≥ 300 ng/mL が 36 名 (38%)、 ≥ 200 ng/mL が 35 名 (37%) と同程度

であったのに対し、IPB 中止時は、 ≥ 300 ng/mL が 41 名 (44%)、 ≥ 200 ng/mL が 26 名 (28%) と IPB 中止時でややフェリチン値が高い傾向にあった。また、IPB 中止時のフェリチン値の基準値なしと回答した者は 7 名 (8%) だった。

薬剤開始時と中止時の Hb 値については、鉄剤開始時は、 < 10 g/dL が 44 名 (47%) と最も多く、次いで < 9 g/dL が 18 名 (19%) であったのに対し、IPB 開始時にも < 10 g/dL が最も多かったが、25 名 (27%) と鉄剤と比較して低く、基準値なしと回答した者が 22 名 (23%) であった。一方、鉄剤中止時の Hb 値につ

いては、12~13 g/dLが37名(39%)と最も多く、次いで11~12 g/dLが24名(26%)であったのに対し、IPB中止時にも同様に12~13 g/dLが34名(36%)と最も多く、次いで11~12 g/dLが16名(17%)であった。また、IPB中止時のHb値の基準値なしと回答した者が、19名(20%)と多かった。

2-4 鉄補充方法とリン吸着薬毎の使用頻度

鉄補充・中止ともに、静注鉄が1位でクエン酸第一鉄を2位と回答した者が最も多く、IPBは、3~4位と選択した者が多かった(図3)。

リン吸着薬毎の使用頻度については、炭酸ランタンを使用すると回答した者が最も多く、次いで炭酸カルシウムであった。IPB(クエン酸第二鉄、スクロオキシ

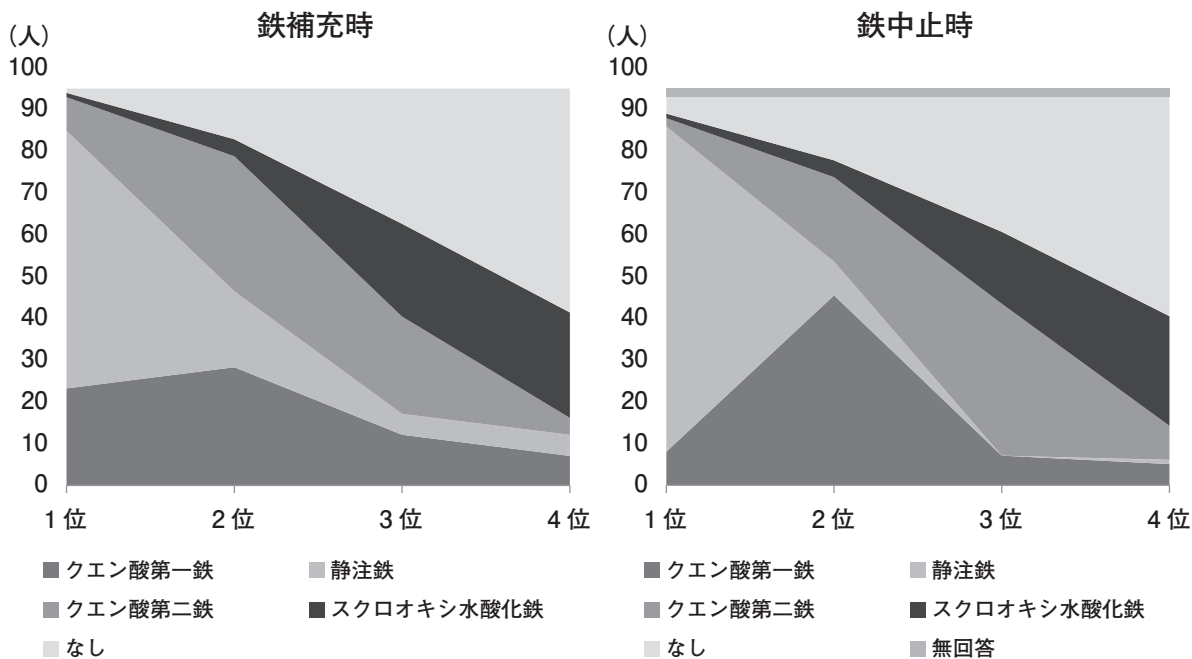


図3 鉄補充・中止時の優先順位 (N=94)

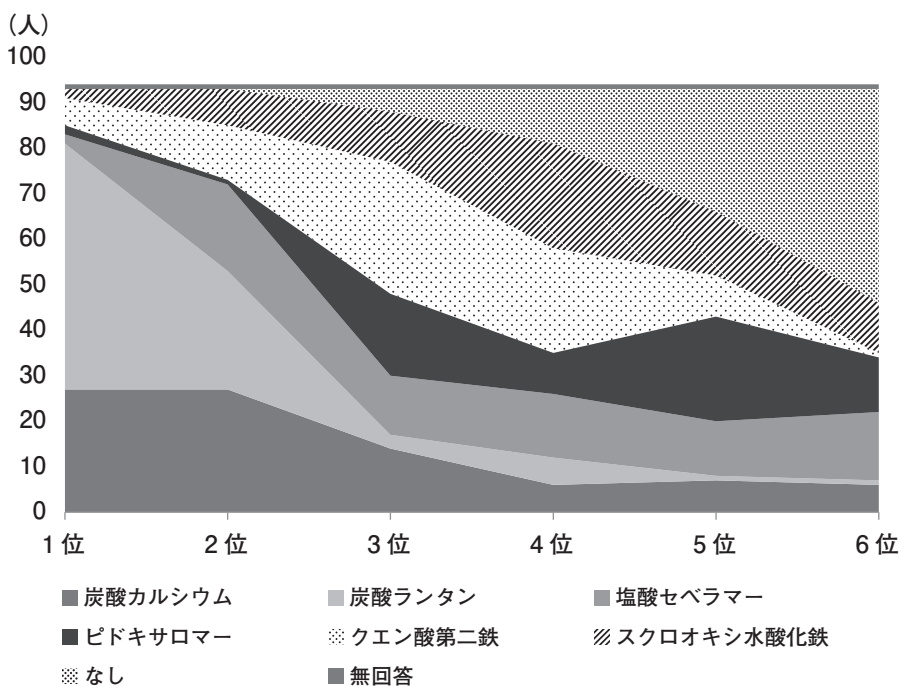


図4 リン吸着薬別使用頻度 (N=94)

シ水酸化鉄)は、3~4位と選択した者が多かった(図4)。

3 考察

本アンケート調査結果から、以下が示された。①IPB使用時の鉄動態評価頻度は、鉄剤使用時と同様に1カ月毎が最も多かった、②IPB開始・中止時には、鉄剤開始・中止時と比較して腎性貧血治療ガイドラインへの意識は低かった、③IPB使用時には、鉄剤使用時と同様にHb値やフェリチン値を参考にする割合が多い一方で、鉄動態、Hb値やESA投与量を指標にしないと回答した割合は鉄剤使用時と比較して多かった、④IPB中止時のフェリチン値を300 ng/mLと回答した割合は鉄剤中止時より多く、8%が基準値なしと回答した、⑤IPB開始時と中止時にHb値の基準値なしと回答した者の割合が多かった、⑥IPBは、リン吸着薬としても鉄補給としても3~4番手としての位置づけで使用されていた。

慢性腎臓病患者、特に透析患者では、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CKD-MBD)の管理が重要であり、その中でも、リン管理は生命予後の観点からも特に重要であることは言うまでもない⁶⁾。リン吸着薬のうち、Ca含有リン吸着薬は血管石灰化への影響が指摘されており、Ca非含有リン吸着薬でのコントロールが推奨されている¹⁾。Ca非含有リン吸着薬には、塩酸セバラマーやピキサロマーなどのポリマー系と、炭酸ランタンなど金属を含有する非ポリマー系に大別される。非ポリマー系に近年、IPBが加わり、リン管理が変化しつつある。今回のアンケート結果からも、リン吸着薬の中での使用頻度は、炭酸ランタンや炭酸カルシウムが多いが、IPBはそれに次ぐ位置づけで使用されていることがわかる。一方で、IPBの効果はCKD-MBDのみならず、貧血や鉄動態の管理にも影響を与えることが知られている。

本邦のIPBには、クエン酸第二鉄とスクロオキシ水酸化鉄の2種類がある。クエン酸第二鉄は、食事からのリン酸と第二鉄(Fe^{3+})が結合して、腸管からのリン吸収を阻害する⁷⁾。スクロオキシ水酸化鉄は、多核性の酸化水酸化鉄と炭水化物(デンプン、スクロース)で構成されている水酸化鉄で、炭水化物が消化されたのちに多核性の酸化水酸化鉄が遊離される。遊離後の

酸化水酸化鉄とリン酸が配位子交換することで、消化管内でのリン排泄を促す⁸⁾。いずれのIPBも鉄の吸収が認められるが、製剤間で異なる可能性は指摘されている。スクロオキシ水酸化鉄は、消化管内にて鉄は電離せず構造体として維持されることから、鉄は比較的吸収されにくいとされている^{7,8)}。これまでの報告から、IPBは投与開始後約半年間は、フェリチン値やTSATが上昇を続けて、それ以降は定常状態になるとされている⁹⁻¹²⁾。従って、特にIPB投与開始後は、鉄過剰に注意しながら定期的に鉄動態のモニタリングが必要である。本研究の結果からは、IPB投与中も鉄剤使用時と同様に1カ月毎に検査されている割合が多かったため、鉄動態の評価頻度は慎重に判断されていると考えられた。

IPBにおける鉄代謝への影響は、いずれのIPBにおいても投与前のフェリチン値によって鉄の吸収率が変化することが知られている^{10,13)}。これには、肝臓で合成されるヘプシジンが、鉄の再利用や消化管からの吸収量を調整する因子として知られている。鉄過剰状態となれば、肝臓でのヘプシジン産生が亢進し、腸管からの鉄吸収を阻害する。一方で、鉄欠乏状態となれば、ヘプシジンの産生が低下し、腸管からの鉄吸収を亢進させる¹⁴⁾。特に、日本人は、欧米人と異なり、鉄不足の患者が多いため、IPBによる鉄代謝や貧血への影響が出やすい可能性はある^{10,15,16)}。しかし、本研究結果からは、IPB使用時には貧血ガイドラインを参考にする割合が鉄剤と比較して低く、鉄代謝や貧血に与える影響への意識はまだ低い可能性が考えられた。さらに、IPB開始時と中止時の指標を詳細に質問してみると、鉄剤と同様にHb値やフェリチン値と回答した者が多かった一方で、鉄動態、Hb値やESA投与量を指標にしないと回答した割合は鉄剤と比較して多かった。これらの結果からは、意識して使用している者の中では、鉄動態を意識して慎重に使用していることが示唆されたが、鉄剤と比較するとその意識はまだ低い可能性が考えられた。さらに、今回の研究からは、IPB開始時のHb値は、最も多く選択されたのが <10 g/dLであったが、鉄剤と比較してその割合は低く、参考にしないが23%であった。一方、IPB中止時にもHb値を参考にしないと回答した者が、20%であった。IPB使用中の鉄吸収によるHbへの効果により、ESA投与量の減少がみられることが知られている^{17,18)}。しかし、

IPB 使用中に ESA 投与量の調整が適切に行われなければ、Hb が overshoot する可能性もあり得る。従って、鉄剤使用時と同様に、鉄動態に合わせて Hb 値や ESA 投与量の推移も注視しておくことが望ましいと考えられるが、まだ意識は低い可能性がある。

また、鉄負荷は、フリーラジカルの生成源となることや、細菌感染症に対するリスクになることが知られている^{19~21)}。本邦のガイドラインでは、IPB 発売に伴い鉄過剰を懸念して、フェリチン値の上限値を 300 ng/mL としてガイドラインに明記された⁵⁾。本研究では、IPB 中止時のフェリチン値を 300 ng/mL と回答した割合は、鉄剤中止時より多かった。また、IPB は、リン吸着薬としても鉄補充としても 3~4 番手として使用されている。これらの結果も合わせて考えると、IPB は、リン吸着薬としての役割を主として使用し、鉄代謝への副次的効果を意識して、ガイドラインのフェリチン値上限を遵守していることを反映していると考えられる。しかし、一方でフェリチン値を参考にしないと回答した者が 8% いた。経口投与であっても、長期投与にて鉄過剰状態となる症例も報告されていることから、IPB 使用中には鉄剤使用時と同様に、定期的な鉄動態のモニタリングを行うことが安全性の観点からも望ましいと考えられる。

前述の通り、日本人では鉄不足の患者が多いため、IPB の鉄代謝や貧血に与える影響は大きい可能性がある。IPB 中止時のみならず開始時や使用中にもこれらの副次的効果に目を向けて診療を行うことが望ましい。低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素含有蛋白質 (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase; HIF-PH) 阻害薬の登場により、貧血診療は今後さらなる変遷を迎える。HIF-PH 阻害薬は、ESA と異なり、鉄利用の改善効果も期待されており²²⁾、IPB が与える影響は益々大きくなる可能性も予想され、今後も IPB の鉄代謝・貧血に与える影響に対してさらに意識を高める必要がある²³⁾。

本研究の限界点としては、診療パターンに関するアンケート研究であるため、実際の患者データを反映した結果ではないことを注意して結果を解釈する必要がある。また、本研究は、ESA 時代に行った研究であり、HIF-PH 阻害薬による貧血診療での診療パターンを反映した結果ではない点に注意が必要である。

結 語

IPB は、リン管理のみならず鉄・貧血管理にも影響を与えることが知られているものの、その意識はまだ十分ではない可能性がある。本研究は、ESA 時代に行ったものであるが、今後、HIF-PH 阻害薬の登場により貧血診療の変化を迎えるにあたり、HIF-PH 阻害薬の薬剤特性からは、IPB の鉄代謝・貧血への影響が益々大きくなる可能性もあり、これまで以上に意識を高める必要があるかもしれない。

謝 辞

本研究にご協力いただいた兵庫県透析医会の会員、会員施設、ならびに事務局福西京子様へ深く感謝する。本研究内容の一部は、第 63 回日本透析医学会学術集会・総会 (2018 年 6 月、神戸) において発表した。

利益相反：著者および共著者に、本研究に関連した開示すべき利益相反 (COI) はない。

文 献

- 1) 日本透析医学会：慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン。透析会誌 2012; 45: 301-356.
- 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: 1268-77.
- 3) Fujii H, Kono K, Nakai K, et al. : Effects of lanthanum carbonate on coronary artery calcification and cardiac abnormalities after initiating hemodialysis. Calcif Tissue Int 2018; 102: 310-320.
- 4) Pergola PE, Fishbane S, Ganz T : Novel oral iron therapies for iron deficiency anemia in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2019; 26: 272-291.
- 5) 日本透析医学会：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: 89-158.
- 6) Taniguchi M, Fukagawa M, Fujii N, et al. : Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. Ther Apher Dial 2013; 17: 221-228.
- 7) 徳本正憲：鉄を用いたリン吸着薬開発の歴史。透析療法ネクスト XXII 2017; 47-55.
- 8) 中島理美, 丸山之雄, 横山啓太郎：鉄含有リン吸着薬を取り巻く最新的话题。腎・高血圧の最新治療 2017; 6: 61-65.
- 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) Koiwa F, Yokoyama K, Fukagawa M, et al. : Evaluation of changes in ferritin levels during sucroferric oxyhydroxide treatment. *Clin Kidney J* 2018; 12 : 294-299. Covic AC, Floege J, Ketteler M, et al. : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1363-1372. SO
- 11) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al. : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 493-503. FC
- 12) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014; 86 : 638-647.
- 13) Covic AC, Floege J, Kettler M, et al. : Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 : 1330-1338.
- 14) Ganz T : Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102 : 783-788.
- 15) 濱野高行 : 臨床試験から得られた鉄動態をどのように解釈するか? 透析療法ネクストXII 2017: 83-89.
- 16) Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. : Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 : 1037-1046.
- 17) Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. : Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia : ASTRIO study. *Sci Rep* 2019; 9 : 8877. doi: 10.1038/s41598-019-45335-4.
- 18) Umanath K, Jalal DI, Greco BA, et al. : Ferric citrate reduces intravenous iron and erythropoiesis-stimulating agent use in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 2578-2587.
- 19) Ichii H, Masuda Y, Hassanzadeh T, et al. : Iron sucrose impairs phagocytic function and promotes apoptosis in polymorphonuclear leukocytes. *Am J Nephrol* 2012; 36 : 50-57.
- 20) Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, et al. : Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 977-87.
- 21) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, et al. : Misdistribution of iron and oxidative stress in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med* 2019; 133 : 248-253.
- 22) Gupta N, Wish JB : Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors : a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69 : 815-826.
- 23) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀, 他 : 日本腎臓学会 HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation (2020年9月29日版). *日腎会誌* 2020; 62(7) : 711-716.