

血液透析患者の貧血治療における至適鉄状態を再考する

小川千恵 前田国見 土谷 健

臨床と研究

血液透析患者の貧血治療における至適鉄状態を再考する

小川千恵*1,3 土谷 健*2,3 前田国見*1,3

*1 前田記念腎研究所 *2 東京女子医科大学血液浄化療法科 *3 バイオマーカー研究会

key words: 血清フェリチン, TSAT, ヘプシジン 25, 血液透析, 貧血治療

要旨

血液透析患者の貧血治療における鉄管理基準値はヘモグロビン (Hb) 上昇, 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 減量を主眼にして検討されてきており, 安全性が担保されたものではない。鉄は生体に不可欠だが, 強い毒性を持っており, 生体内で厳密な調整を受けている。

鉄代謝を尊重した至適鉄状態の検討が, 安全かつ良好な鉄利用効率をもたらす鉄管理に繋がると考えられる。当院における至適鉄状態の検討では, 日本透析医学会が示した鉄補充療法の基準より低い血清フェリチン値を示した。

はじめに

腎性貧血とは, 赤芽球系細胞の増殖・分化を促すエリスロポエチン (EPO) 産生能低下を原因とする貧血である。1990 年から遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) が, さらに, 現在では長時間作用型 ESA も投与可能となり, EPO 補充という意味において, 血液透析患者の貧血治療は大きな進歩を遂げている。しかし, 残念ながら Hb 合成に必須の鉄において, 至適鉄状態が不明のままである。

鉄は生体にとって諸刃の剣で, 生命活動において必要不可欠の元素であると同時に高い毒性も有する。

本稿では血液透析患者における安全かつ有効な鉄管理を目指し, 至適鉄状態について再考したい。

1 生体の鉄代謝

1-1 総論

鉄は生命の起源から生命維持システムに組み込まれていたが, 地球上に酸素が出現すると, 酸素と結びついて, 酸素を全身に運搬するという, エネルギー産生の重要な役割を担うようになった。その代表が Hb であり, 長い進化の過程を経て獲得したのが, 現在の生体における鉄代謝である。

生体内の総鉄量は 3~5 g で, 約 70% が Hb, 骨髄, 網内系マクロファージなど網内系に存在し, 約 30% 弱が肝臓や脾臓にフェリチンとして, 残りはミオグロビンとして筋肉内に貯蔵されている。そして, 1日の鉄の出納は 1~2 mg とわずかな量で, 腸管からの吸収に対して, 排泄は皮膚, 腸管粘膜細胞の脱落により生じるのみである。つまり, 鉄代謝は積極的な排泄経路を持ち合わせておらず, 半閉鎖回路の形態を取っている。

したがって, 血中への鉄供給は, 網内系マクロファージからの再循環や, 肝細胞からの補充といった体内の鉄の再利用により大部分が賄われており, 腸管上皮細胞からの吸収はごく一部ということになる。そして, これらの細胞から血中への鉄供給はフェロポルチンを

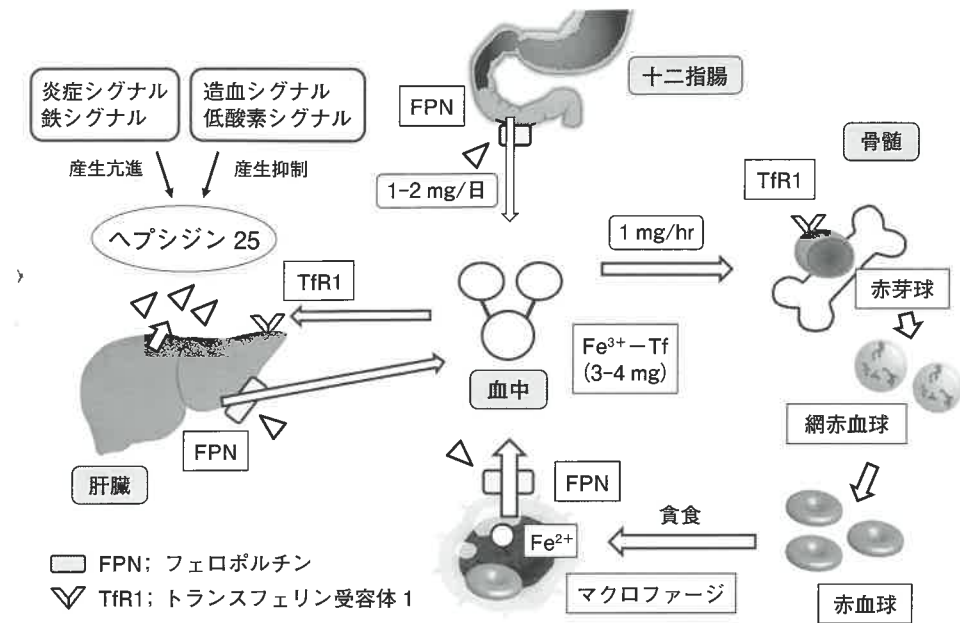


図1 生体の鉄代謝

腸管上皮細胞, 網内系マクロファージ, 肝細胞から血中への鉄供給はフェロポルチンを介して, 赤芽球, 肝細胞への鉄の取り込みはトランスフェリン受容体 1 (TfR1) を介して行われる。ヘプシジン 25 がフェロポルチンに結合することにより, フェロポルチンは分解される。したがって, 血中への鉄供給はヘプシジン 25 により規定される。

介してのみ行われ, その量を調節しているのが, ヘプシジン 25 という肝臓で産生されるペプチドである。フェロポルチンにヘプシジン 25 が結合するとその結合体は分解され, フェロポルチンが再合成されるまでの 2~3 日間は細胞からの鉄供給が停止するのである。ヘプシジン 25 の産生は鉄シグナル, 炎症性シグナルで亢進し, 造血シグナル, 低酸素シグナルで抑制される。したがって, 過剰鉄や炎症状態はヘプシジン 25 の上昇を招き, 体内に十分量の鉄を所有しているにもかかわらず血中へ鉄の供給ができない, いわゆる, 鉄の囲い込み状態となる (図 1)。

一方, 鉄の細胞への取り込みは, 主に三価鉄+トランスフェリン (Tf) 結合体が, 細胞表面に発現されたトランスフェリン受容体 (TfR1) と結合して行われる。細胞の中で三価から二価に還元された鉄はミトコンドリアに輸送され, Hb 合成, エネルギー産生, 酵素反応等の生命維持システムに使われる。

ヘプシジン 25 でのコントロールは個体レベルでの鉄量調節になるが, 鉄制御蛋白-鉄反応エレメント系と呼ばれる細胞内レベルでの調節機構もあり, 鉄は生体内で厳密な制御を受けている。

1-2 造血と鉄の再循環

造血に使用される鉄の 90% は網内系の再循環によって賄われている。脾臓や肝臓で網内系マクロファージは古くなった赤血球を捕捉, 貪食する。細胞内で Hb を分解, 鉄を取り出し, フェリチンとして貯蔵したものを必要に応じて血中に供給するという仕組みである。

フェロポルチンを介して血中へ輸送された二価鉄は, 血清中のセルロプラスミンにより酸化され, イオンのままでは毒性が高いため, Tf に結合して存在する。Hb 合成は前赤芽球に始まり網赤血球で終わるが, 主には赤芽球で行われている。1 時間に 1.0 mg の鉄がこれらの細胞に TfR1 を介して取り込まれ, ヘム鉄の合成に使われる。血清鉄は 3~4 mg と体内鉄総量の 1/1,000 にすぎず, Hb 合成には安定した鉄の再循環が必須と考えられる (図 1)。

2 鉄による毒性

鉄は生体にとっては必須の微量元素であるが, わずかな量でも non-transferrin bound iron (NTBI) や labile iron pool (LIP) のような自由鉄が存在すると, Fenton 反応により, 活性酸素の中で最も毒性の高いヒドロキシラジカルを産生し, 酸化ストレスを惹起する。

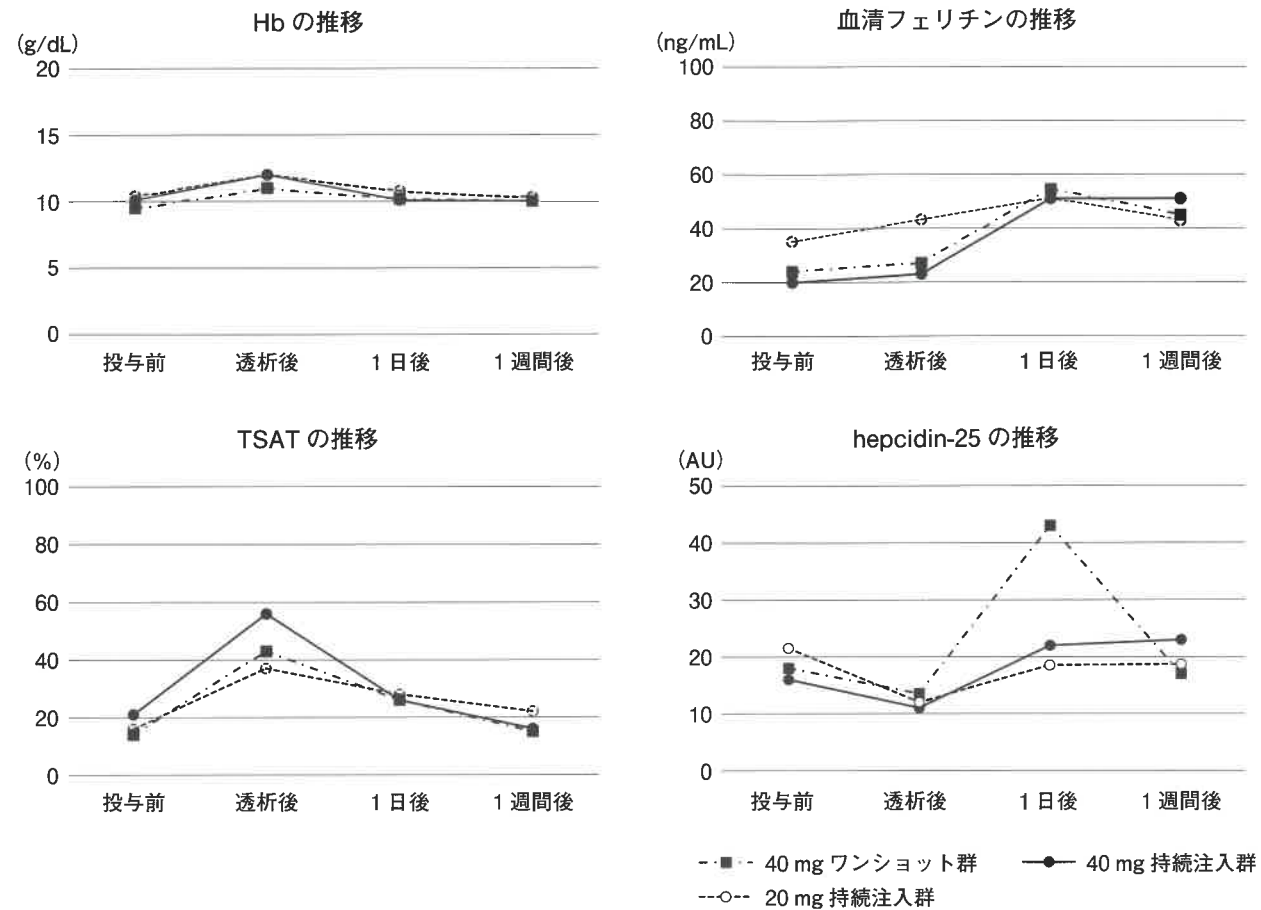


図2 静注鉄剤1回投与の比較
 静注鉄剤40 mg ワンショット群では、1日後に有意なヘプシジン25の上昇を認めた。各群 n=5。
 (文献16を改変)

また、多くの病原体は増殖に鉄を要するため、過剰鉄状態では繁殖しやすい環境になる。これまでも、過剰鉄が心血管障害、悪性腫瘍、肝障害、感染症に関連している報告が見られている。

血液透析患者において静脈内投与による鉄補充療法が推奨されていたが、静注鉄剤自体に毒性の高い二価鉄が0.8~12.2%含有されていること¹⁾や、静注鉄剤投与による自由鉄誘導^{2,3)}、advanced oxidation protein product (AOPP) や8-OHdGの酸化ストレスの惹起などの報告^{4,5)}がある。また、高容量の鉄剤投与による好中球貪食の低下⁶⁾、200 mg/月を超える静注鉄剤投与による感染リスクの増加⁷⁾などの報告もある。

現在、日本で承認されている静注鉄剤は含糖鉄しかないが、この鉄含有量は40 mgであり、血清鉄の10倍になる。厳密にコントロールされている鉄代謝に対して、この量を短時間で投与することが生体にとって有益か疑念が残る。我々の検討では酸化ストレスは測定できていないが、含糖鉄を透析後に40 mg投与した

群では持続投与した群と比較し、有意なヘプシジン25の上昇が見られ、1週間後のTSATは低くなっていた(図2)。静注鉄剤投与の用法、用量には検討の余地があり、投与量も最小限に留めたほうが良いと思われる。

3 現在の鉄管理とガイドライン

現在、鉄管理基準の指標としてガイドラインで推奨されているのは、血清フェリチンとトランスフェリン飽和度(TSAT)である。しかし、貯蔵鉄の指標となる血清フェリチンは慢性炎症、感染症、悪性腫瘍等で高値を示すため、過大評価に陥る可能性がある。また、利用可能な鉄の指標となるTSATも炎症や栄養状態の影響を受けやすく、日内変動もあり、絶対的な評価にならない。

血液透析患者の鉄管理は議論を残すところであるが、血液透析患者自体が炎症や低栄養などをきたしやすく、現在指標とされる血清フェリチンやTSATに影響を及

ぼしやすい病態であること、それに加えてESAの使用が解明を難しくしていると思われる。欧米でのガイドラインでは、Hb上昇、ESAの減量を指標に鉄管理基準値を作成しているが、血清フェリチン ≥ 500 ng/mLの鉄過剰状態でも静注鉄剤にてHb上昇を認める報告もあり⁸⁾、Hbの上昇反応が必ずしも鉄補充が必要な状態とは言えない。

2015年度版の日本透析医学会のガイドラインは過剰鉄の弊害を考慮し、かつ、「血清フェリチン100 ng/mL以上の症例では脳・心血管系合併症、感染症のリスクが上昇する」というKuraganoらが行った前向き観察試験での結果⁹⁾を受けて、「ESA投与下で目標Hb値が維持できない患者において、血清フェリチン値 < 100 ng/mLかつ/またはTSAT $< 20\%$ の場合、鉄補充療法を推奨/提案する。」と鉄補充療法の基準を示した。そして、「血清フェリチン値 ≥ 300 ng/mLとなる鉄補充療法は推奨しない。」と併記された。これは、KDIGOが「TSAT $\leq 30\%$ 、血清フェリチン ≤ 500 ng/mL」で貧血の改善やESA減量を望む場合に鉄剤投与を推奨していることに比べると低い管理基準値となっ

ている。
 しかしながら、Eschbachらの検討では、ESA未使用ではあるが、血液透析患者の腸管からの鉄吸収は健常人とほぼ一致しており、血清フェリチンが60 ng/mLではほぼ0%となった¹⁰⁾。日本鉄バイオサイエンス学会において、健常人の絶対的鉄欠乏の基準値が血清フェリチン < 12 ng/mLであることを考えると、血清フェリチン100 ng/mLで鉄補充が必要なのか、ましてや300 ng/mLまで許容範囲であるのかは疑問が残るところである。

4 至適鉄状態と予後の検討

至適鉄状態とは、長期安全性の担保が絶対条件と考える。我々は後ろ向き観察研究ではあるが、ESA使用した125例の外来血液透析患者で10年予後を検討した。結果、「TSAT $\geq 20\%$ かつ血清フェリチン30~80 ng/mL」群で最も予後良好で、「TSAT $< 20\%$ 」の群で予後不良となった¹¹⁾(図3)。

TSATに関しては、韓国の879人の血液透析患者の前向き観察研究から、TSAT20~40%が心血管系、死

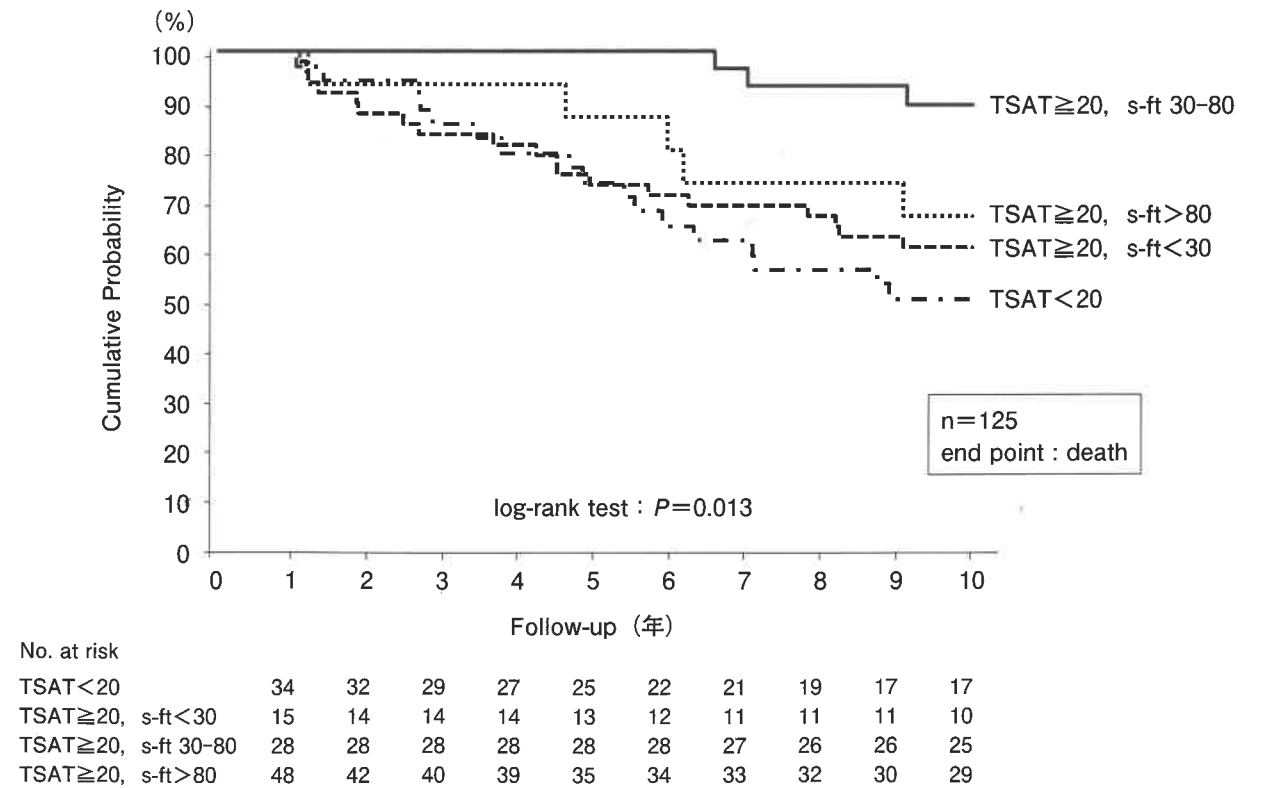


図3 Kaplan-Meier生存曲線法

10年予後をみた生存曲線では「TSAT $\geq 20\%$ かつ血清フェリチン30-80 ng/mL」群で最も予後良好で、「TSAT $< 20\%$ 」の群で予後不良となった。TSAT(%), s-ft: serum ferritin (ng/mL) (文献11より)

亡のリスクが低いというデータが出ている¹²⁾。

一方、血清フェリチンの検討では、前向き観察研究として Kuragano らの報告の他、韓国の 946 名の血液透析患者を対象とした研究で、血清フェリチンの中央値が 80.4 ng/mL の群で心血管系と死亡のリスクが最も低いという報告もある¹³⁾。加えて、後ろ向き観察研究ではあるが、「血清フェリチン<100 ng/mL」群で予後良好であった報告¹⁴⁾や、JDOPPS の 2,606 名のデータを用いた研究で、CRP<0.3 mg/dL の症例において、死亡、心血管系の入院のリスクが最も低かったのは、それぞれ「血清フェリチン 50~99 ng/mL」、「血清フェリチン<50 ng/mL」と低めの血清フェリチン群であった報告もある¹⁵⁾。

これらの研究から、やはり予後を考えると炎症を抑え、「TSAT \geq 20% かつ血清フェリチン<100 ng/mL」でコントロールするのがよいのではないかと思われる。

5 至適鉄状態と造血の検討

rHuEPO を使用した血液透析患者において、良好な鉄利用効率を呈する鉄状態を探索すべく、Hb と網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr) を指標に鉄状態との関係を検討した。

当院では、先に行った Hb, CRP, IL-6, ヘプシジン 25 を用いた検討から「血清フェリチン<60 ng/mL かつ TSAT \geq 20%」を理想的鉄状態と考え¹⁶⁾、鉄補充療法は必要最小限かつ生理的な経口投与を第一選択とした鉄管理を行ってきた。静注鉄剤は鉄過剰状態でも Hb を上昇させるため、その使用下において Hb 値は生理的な鉄代謝を反映しているとは言い難い。当院の検討では「血清フェリチン<90 ng/mL かつ TSAT \geq

20%」群は「血清フェリチン \geq 90 ng/mL かつ TSAT<20%」群に対して 46.75 倍と有意に高い Hb \geq 10 g/dL の達成率を示した¹⁷⁾(表 1)。そして、日本透析医学会の 14 万人のデータでも、血清フェリチン<100 ng/mL かつ TSAT \geq 20% で Hb 値は高値であった。

また、CHr はごく直近の造血に使用された鉄量を鋭敏に、他の因子に修飾されることなく反映すると考えられる。さらに、ある鉄量までは、CHr は鉄量に依存するが、鉄量が一定以上に達すれば、CHr は増加しない事が報告されている¹⁸⁾。つまり、CHr が増加しない状態では造血における鉄量が充足していると考えられる。

我々の検討では、血清フェリチン>50 ng/mL と TSAT>24% で、CHr は血清フェリチン、TSAT にはほとんど影響されない結果となった。さらに、CHr とヘプシジン 25 の関係では、ヘプシジン 25 \leq 20 ng/mL では CHr はヘプシジン 25 と正の相関を示したが、ヘプシジン 25>70 ng/mL では逆に負の相関を示した(投稿中)。対象の CRP は低く抑えられていることから、ヘプシジン 25 は鉄量に依存していると考えられる。ヘプシジン 25 \leq 20 ng/mL に対応する鉄量では造血に対する鉄量が不足しているが、ヘプシジン 25>70 ng/mL に対応する鉄量では鉄の囲い込みが生じている可能性が示された。ちなみに、ヘプシジン 25 と血清フェリチンは強い相関を取り、ヘプシジン 25 が 20, 70 ng/mL に相当する血清フェリチンは 60, 155 ng/mL であった。

これら検討から、至適鉄状態は日本透析医学会のガイドラインで示された値よりも低めの管理がよい可能性が示唆された。

表 1 ロジスティック回帰モデル

「Ferritin \geq 90 ng/mL かつ TSAT<20%」群を reference とし、各群の Hb \geq 10 g/dL とするオッズ比を検討した。オッズ比は「Ferritin<90 ng/mL かつ TSAT \geq 20%」群で 46.75 と最も高くなった。

Variables	No. of Patients	No. of Hb \geq 10g/dL (%)	Univariable analysis			
			Unadjusted Odds ratio	95% CI	P-value	
Ferritin \geq 90	TSAT <20	15	4 (26.7)	1.00		
\geq 90	\geq 20	65	46 (70.8)	6.66	(1.88-23.54)	0.003
<90	<20	38	30 (78.9)	10.31	(2.58-41.19)	<.001
<90	\geq 20	90	85 (94.4)	46.75	(10.89-200.70)	<.001

Ferritin (ng/mL), TSAT (%) CI; confidence interval
文献 17 より。

文 献

- Gupta A, Pratt RD, Crumbliss AL : Ferrous iron content of intravenous iron formulations. *Biometals* 2016; 29 : 411-415.
- Scheiber BM, Lutzky B, Schaufler R, et al. : Non-transferrin-bound iron in the serum of hemodialysis patients who receive ferric saccharate : no correlation to peroxide generation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6) : 1648-1655.
- Schaller G, Scheiber BM, Wolzt M, et al. : Intravenous iron increases labile serum iron but does not impair forearm blood flow reactivity in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68 : 2814-2822.
- Anraku M, Kitamura K, Shintomo R, et al. : Effect of intravenous iron administration frequency on AOPP and inflammatory biomarkers in chronic hemodialysis patients : A pilot study. *Clin Biochem* 2008; 41 : 1168-1174.
- Maruyama Y, Nakayama M, Yoshimura K, et al. : Effect of repeated intravenous iron administration in haemodialysis patients on serum 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 : 1407-1412.
- Deicher R, Ziai F, Cohen G, et al. : High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int* 2003; 64(2) : 728-736.
- Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, et al. : Infection Risk with Bolus versus Maintenance Iron Supplementation in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 : 1151-1158.
- Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al.; DRIVE Study Group : Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 : 975-984.
- 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.
- Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, et al. : Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977; 87 : 710-713.
- Ogawa C, Tsuchiya K, Kanda F, et al. : Low levels of serum ferritin lead to adequate hemoglobin levels and good survival in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2014; 40(6) : 561-570.
- Koo HM, Kim CH, Doh FM, et al. : The relationships of initial transferrin saturation to cardiovascular parameters and outcomes in patients initiating dialysis. *PLoS ONE* 2014; 9 : e87231.
- Park SK, Ryu WG, Jhee HJ, et al. : Serum ferritin predicts mortality regardless of inflammatory and nutritional status in patients starting dialysis : A prospective cohort study. *Blood Purification* 2015; 40 : 209-217.
- Hasuie Y, Nonoguchi H, Tokuyama M, et al. : Serum ferritin predicts prognosis in hemodialysis patients : the Nishi-

しかし、我々の検討はいずれも単施設での後ろ向き観察であり、ESA として HuEPO 使用時の検討しかできていない。長期間作用型 ESA では HuEPO と比較して造血時に必要な鉄量が多く、ESA 投与間隔の中で血清フェリチンや TSAT の変動が大きいこと、ヘプシジン 25 の抑制が強いことが報告されており^{19,20)}、今後、さらなる検討が必要と思われる。

6 経口鉄剤の安全性

ヘプシジン 25 による調節のため、経口による鉄摂取では不要な鉄吸収は生じない、いわゆる、mucosal block と言われているが、疑問を投げかけるデータが存在する。

アフリカ、バンツー族では 100 mg/日以上長期鉄摂取により、鉄沈着症を発症している。また、クエン酸第二鉄内服で平均血清フェリチン 500 ng/mL、TSAT 30% 以上の症例において、血清フェリチン、TSAT ともに上昇を認めた報告もある²¹⁾。これらの報告において、ヘプシジン 25 の上昇は明らかであり、mucosal block にも限界があることを示唆している。

ラットの研究で、mucosal block は十二指腸のみでしか起こらないことが示された²²⁾。つまり、空腸以下まで到達した鉄は鉄充足状態であっても、吸収される可能性が十分にある。ヒトでも同様のことが起こっているのかもしれない。また、経口鉄剤や 200 mg/日を超える鉄サプリメント摂取による死亡リスク上昇の報告もある^{9,23)}。

おわりに

生体内の鉄代謝の大きな特徴は「半閉鎖回路であること」、「厳密な制御を受けていること」である。鉄は生体にとって、必須の元素である反面、毒性も高い。当院の検討は、血液透析患者の至適鉄状態は日本透析医学会のガイドラインが示した鉄管理基準よりも低い可能性を示した。Hb 上昇、ESA 減量のみを求めて、生体にとって不利益な鉄剤投与が行われないよう、安全性、鉄代謝を考慮した早急な至適鉄状態の検討が必要と思われる。

COI 開示 : 開示すべきものなし。

- nomiya study. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14 : 349-355.
- 15) Shoji T, Niihata K, Fukuma S, et al. : Both low and high serum ferritin levels predict mortality risk in hemodialysis patients without inflammation. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(4) : 685-693.
- 16) 前田貞亮, 村上辰和嘉, 友杉直久 : 血液透析患者の鉄の最適指標は低フェリチン高TSAT—血清 hepcidin, 血清 ferritin, TSAT から—。 *日透医誌* 2007; 22 : 242-249.
- 17) Ogawa C, Tsuchiya K, Tomosugi N, et al. : Low levels of serum ferritin and moderate transferrin saturation lead to adequate hemoglobin levels in hemodialysis patients, retrospective observational study. *PLoS One* 2017; 29; 12(6) : e0179608.
- 18) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, et al. : Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52(1) : 217-222.
- 19) Shoji S, Inaba M, Tomosugi N, et al. : Greater potency of darbepoetin- α than erythropoietin in suppression of serum hepcidin-25 and utilization of iron for erythropoiesis in hemodialysis patients. *Eur J Haematol* 2013; 90 : 237-244.
- 20) Onuma S, Honda H, Kobayashi Y, et al. : Effects of Long-Term Erythropoiesis-Stimulating Agents on Iron Metabolism in Patients on Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2015; 19 : 582-589.
- 21) Lewis JB, Sika M, Koury MJ, et al.; Collaborative Study Group : Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 : 493-503.
- 22) Nakanishi T, Hasuike Y, Nanami M, et al. : Novel iron-containing phosphate binders and anemia treatment in CKD : oral iron intake revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(10) : 1588-1594.
- 23) Mursu J, Robien K, Harnack LJ, et al. : Dietary supplements and mortality rate in older women : the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171(18) : 1625-1633.