

血液透析患者の鉄の至適指標は 低フェリチン高 TSAT

—血清 hepcidin, 血清 ferritin, TSATから—

前田貞亮*1 村上辰和嘉*1 友杉直久*2

*1 前田記念腎研究所 *2 金沢医科大学

key words : 理想的鉄状態, 血清ヘプシジン, 血清フェリチン, TSAT, 鉄欠乏の指標

要 旨

血液透析患者に投与される遺伝子組み換えヒトエリスロポエチンと患者の鉄状態との最もよい関係は、体内の鉄が効率よく利用されることであって、貯蔵鉄が十分（十分過ぎる：鉄過剰）にあることではない。

トランスフェリン飽和度（TSAT）20%（できれば22%）以上、血清フェリチン（ferritin）60ng/ml未満が最も効率よく、造血に鉄が利用される状態である。また、鉄剤の経静脈的投与法は、2004年日本透析医学会のガイドライン中の、毎透析ごとに終了時にボラスで13回連続投与している方法ではなく持続的注入法がよいが、その投与量は今後の検討が待たれる。

はじめに

鉄（bioiron）は生体にとって造血（erythropoiesis）に不可欠の物質であるが、その過剰は酸化ストレスを通して老化、発癌のみならず、逆に造血障害を起こすとも考えられる。すなわちrHuEPO（以下rEP）9,000単位使用群では血清フェリチン（s-ft）の値は最も高く、rEP未使用群、すなわち造血の最も盛んと考えられる群では、われわれの施設の成績¹⁾でも、また全国統計でも最も低い²⁾。しかし血液透析（以下HD）患者の貧血治療のガイドラインの中で、日本透析医学会は鉄不足を示す指標、すなわち鉄欠乏の診断基準としてトランスフェリン飽和度（TSAT）は20%以下とs-ft 100ng/ml以下とし、鉄剤投与方法として毎HDごとに13回（1ヶ月）、または週1回、3ヶ月間投与するとしている³⁾。

しかしs-ftが100ng/ml以上であってもTSATが20%以下のこともあり、また、これがためにrEPに不応のことがしばしば経験される。s-ftが30ng/ml以下であっても、ヘモグロビン（Hb）も高い症例やrEPに良く反応する症例も多い。先に述べた如く、高s-ftがかえって造血障害となることも考えられる^{1),2)}。鉄は造血には必須であるが両刃の剣でもある。

体内への供給路は、まず食物中の鉄の腸管（十二指腸）絨毛上皮による吸収である。食物中の3価の鉄は絨毛上皮細胞の還元酵素により2価に還元され、divalent metal transporte-1（DMT-1）によって腸管上皮の細胞内に取り込まれる。細胞に入った鉄はhephaestinというceruloplasmin類似の蛋白の働きで、再び3価鉄になり、そして膜輸送蛋白ferroportinを介して細胞より出て門脈に入る。血中に入った鉄はトランスフェリンと結合し、門脈からtransferrin receptor-2（TfR-2）を介して肝細胞に取り込まれ、ここからまたferroportinを介して血中に放出され、鉄を必要とする臓器に運ばれる。一方、老化赤血球を貪食した網内系細胞マクロファージがこれを処理し、鉄を細胞内にftとして貯蔵し、必要に応じて鉄が血中に放出され、トランスフェリン鉄として造血細胞に供給される⁴⁾。すなわち鉄が血中に放出される時には、ferroportinの働きが重要である。この働きをコントロールするのがhepcidin（hpc）である⁵⁾。すなわちhpcは消化管からの鉄の取り込みと貯蔵細胞からの鉄放出を抑制することになる。

近年、血清hpc（s-hpc）の測定が可能になり、血液透析患者での鉄の動態を解明するのに重要な手掛かりとなることが推定されるに至った。hpcは元来炎症における抗菌ペプチドとして発見されたものであるが、HD患者における血液諸数値とs-hpc、炎症マーカーとの関係を明らかにし、鉄動態からみたrEPの治療効果を合わせて解明し、rEPの補助薬としての効果的鉄剤投与方法を検討する。

1 対象

われわれの施設で、外来血液透析を受けている安定したHD患者242名を対象に検討した。性別、年齢、原疾患、透析期間は表1に示した。

2 方法

中2日空けた透析開始前に臥位採血を行い、血液学的諸数値、血液生化学値、鉄関連として血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン (s-ft)、血清ヘプシジン (s-hpc)、炎症マーカーとして高感度CRP、IL-6を測定、また、血清EPO濃度も併せて測定した。s-hpcはプロテインチップシステム（表面改良型レーザー脱イオン化法、Ciphagen社）により、質量解析法にて測定した⁶⁾。鉄の測定値により鉄状態の分類を行うとともにrEP投与量を1ヵ月間平均し、週当たりの投与量を算出した。併せて過去6ヶ月の鉄剤投与量を平均して週当たりの投与量を算出した。

3 結果

s-ftとTSATを基に、表2の如く1. 鉄過剰、2. 相対的鉄欠乏、3. 鉄充足、4. 理想的鉄状態（理想的鉄欠乏）、5. 鉄欠乏の5群に分類し、これによってほかの測定結果を集計した結果は、表3、図1~8に示す如くである。以下、単位を省略して記述する。

表1 患者背景

1. 症例数	242名		
女性	79名		
男性	163名		
2. 平均年齢	58.94歳 (±13.36) 【最高100歳】		
3. 平均透析期間	9.55年 (±7.43) 【最長31.5年】		
4. 基礎疾患			
慢性糸球体腎炎	135例	妊娠腎	3例
糖尿病性腎症	60例	アルポート症候群	2例
腎硬化症	19例	悪性高血圧	2例
多発性嚢胞腎	8例	両低形成腎	1例
急速進行性腎炎	3例	不明	9例

表2 血液透析患者の鉄状態の分類

分類	血清 ferritin (ng/ml)	トランスフェリン飽和率 (%)
1. 鉄過剰	100以上	20以上
2. 相対的鉄欠乏	60以上	20未満
3. 鉄充足	60以上 100未満	20以上
4. 理想的鉄状態	60未満	20以上
5. 鉄欠乏	60未満	20未満

表3 鉄状態分類による各群の検査諸数値

(総症例数=242)

		ferritin (ng/ml)	Fe (μg/dl)	TIBC (μg/dl)	TSAT (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC (万/uL)	Ret. (0/00)	CRP (mg/dl)	IL-6 (pg/ml)	hepcidin (AU)
鉄過剰 n=59	平均値	201.5	67.1	214	31.4	9.9	30.0	310	16.4	0.53	5.2	33.6
	±SD	95.8	20.6	33	8.3	0.8	2.2	24	7.2	1.36	5.4	34.7
相対的鉄欠乏 n=30	平均値	164.7	38.8	232	16.7	9.8	30.2	319	17.9	0.55	6.6	28.1
	±SD	110.7	9.2	44	2.2	1.0	3.3	36	6.9	0.88	5.6	24.6
鉄充足 n=21	平均値	77.3	68.1	240	28.5	10.3	31.1	323	16.3	0.18	7.8	45.7
	±SD	11.2	14.3	35	5.2	0.8	2.5	32	5.0	0.21	15.3	50.2
理想的鉄状態 n=85	平均値	31.4	71.5	263	27.5	10.7	32.3	344	15.5	0.07	3.6	25.0
	±SD	12.8	16.1	35	7.3	0.8	2.6	36	4.6	0.09	6.2	26.7
鉄欠乏 n=47	平均値	21.3	40.2	286	14.3	10.4	32.1	363	17.5	0.18	5.1	20.5
	±SD	13.6	10.0	44	3.8	1.0	3.2	50	6.9	0.23	4.7	20.8

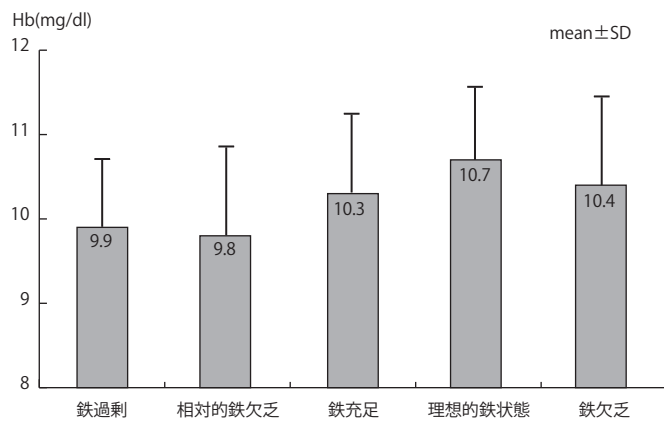


図1 鉄剤投与と基準私案分類による Hb の比較

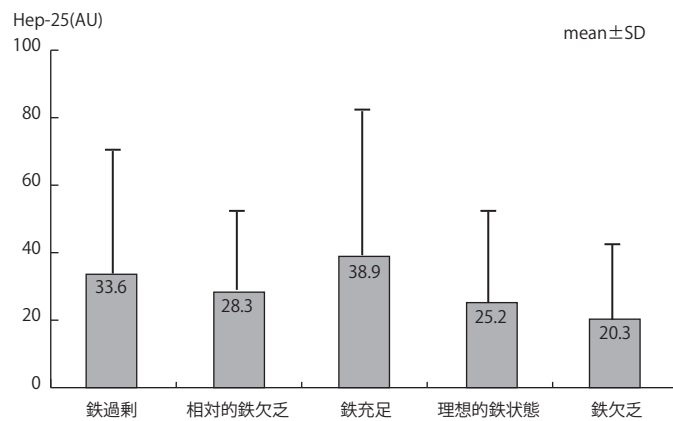


図2 鉄状態分類による hepcidin-25 の比較

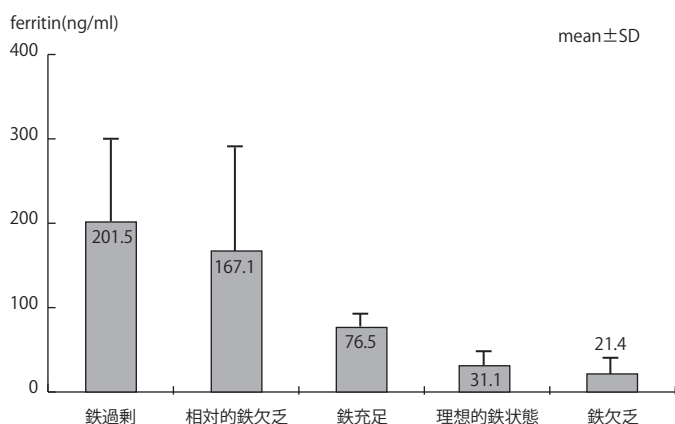


図3 鉄状態分類による ferritin の比較

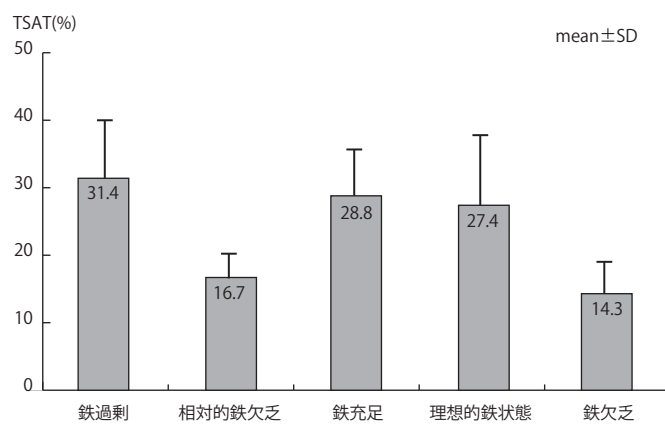


図4 鉄状態分類による TSAT の比較

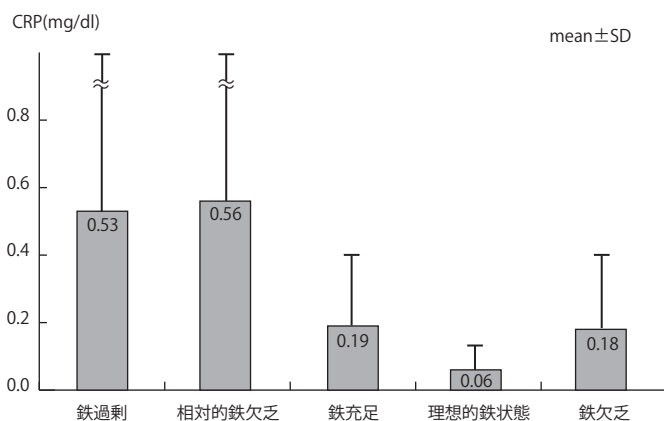


図5 鉄状態分類による CRP の比較

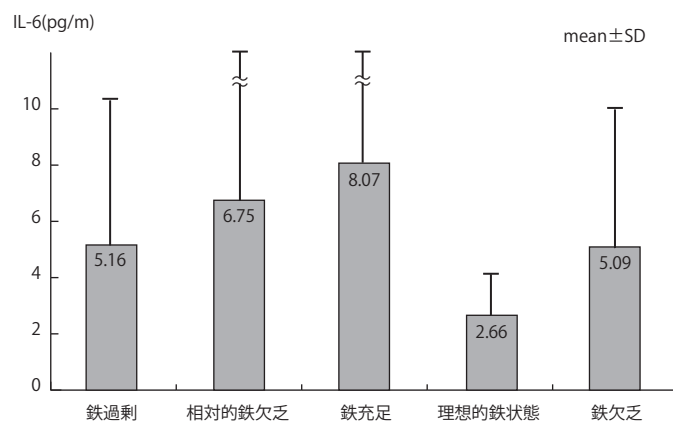


図6 鉄状態分類による IL-6 の比較

図1に示す如く s-ftが100を超える第1, 第2群ではHb値は10未満であり, s-ftが100未満である第3, 第4, 第5群ではHb値が10以上であり, 特に第4群はHb値が最も高い. s-hpcは5, 4, 2, 1, 3群の順に多くなっている (図2). 高感度CRPおよびIL-6は第4群が最も低い (図5, 6). また, rEPの投与量も第4群, すなわち理想的鉄状態群が最も少ない (図7). また, 過去6ヶ月平均の週当たりの鉄剤投与量も, 図8の如くで第4群が最も少ない.

さらに0.5を境として高感度CRPの高い群と低い群に分けてまとめると表4の如くである. rEP投与量を比するとCRP0.5未満の群でrEP投与量が少ない (図9). 逆にCRPの高い群はTSATに差はないがHbがやや低く, s-ft, hpcが高く鉄投与量も多い.

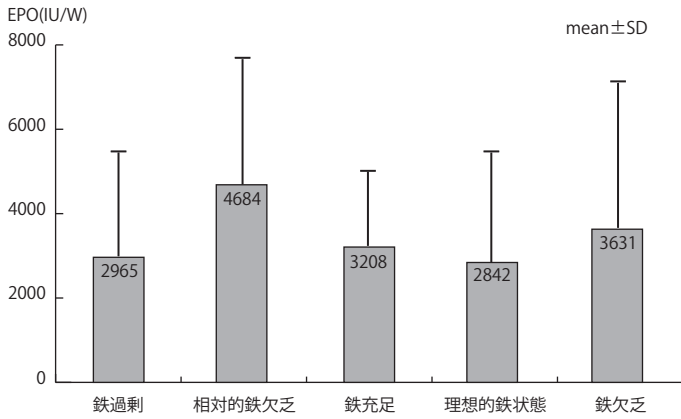


図7 鉄状態分類による週当たり EPO 投与量の比較

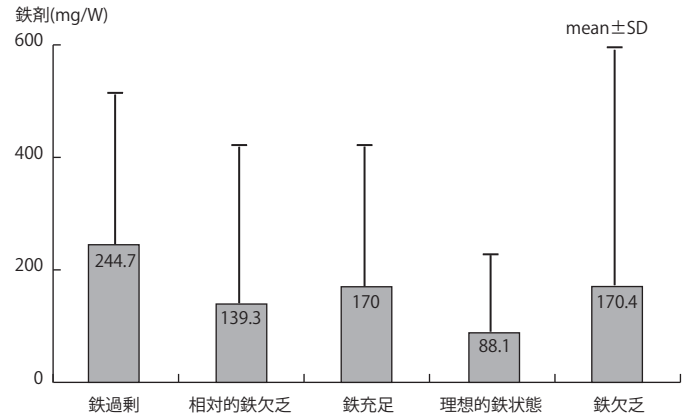


図8 鉄状態分類による過去6ヶ月間の週当たり鉄剤投与量の比較

表4 CRP の分類による検査諸数値の比較 (mean±SD)

	CRP 分類	
	0.5 mg/dl 未満 (n=215)	0.5 mg/dl 以上 (n=27)
ferritin (ng/ml)	85.3±96.6	143.6±98.6
TSAT (%)	24.8±9.2	23.8±9.2
Hb (mg/dl)	10.3±0.9	10.1±0.8
heocidin-25 (AU)	26.9±29.5	36.1±39.8
EPO投与量 (IU/W)	3,163±2,642	4,449±2,951
鉄剤投与量 (mg)	144.6±270.3	232.6±315.0

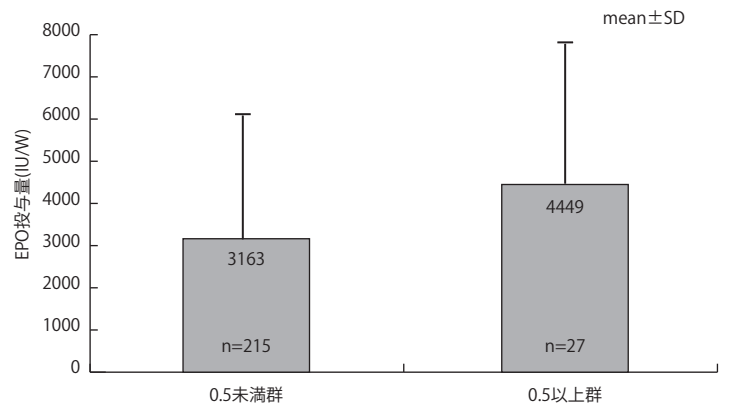


図9 CRP の分類による EPO 投与量の比較

4 考察

腎性貧血の治療に最もよい治療は透析療法を十分に行うことと、適切な食事療法を保つことは言を俟たない。今回われわれの行った242例のHD患者の検討で示されたことは、鉄状態とrEP投与を含めたHb値、すなわち貧血の程度との関係はきわめて明白な結果を示している。

日本透析医学会ガイドラインの中での鉄欠乏の基準はTSAT20以下、s-ft100以下であるが³⁾、これは必ずしも適当ではない。また日本鉄バイオサイエンス学会のそれは、s-ft12以下である⁷⁾。斎藤は「鉄欠乏を含む対象からs-ft(貯蔵鉄)の正常範囲を求めるのは間違いであるといえる、……鉄欠乏を除く正常人を対象にしなければならない」と述べ、鉄欠乏のs-ftの値は日本鉄バイオサイエンス学会のそれと同じ12ng/ml以下としている⁸⁾。ただしこれらの場合にはrEPの使用はまったく考慮に入れていないので、これをそのままHD患者の場合に適用することは不適當である。

そこでわれわれは今回の検討を行ったのであるが、この結果は鉄状態の分類でTSAT20未満の第2、第5群のrEP投与量が多い(図3, 7)。前田が先に行った検討では(最近の日本透析医学会の統計²⁾でも同じであるが、rEPの投与量と鉄との関係で造血の反応のよい群はrEP未使用群と低使用群であるが、これはまた血清鉄/血清フェリチンが高い群である¹⁾。つまり、この比は体内鉄のうち、造血に使われる鉄の比率の高いことを示している。

rEP使用に伴う鉄状態は第一義的にはs-ftではなくTSATによると考えてよい。s-ftが多くても、逆に多いが故にs-hpc値が高くなり、鉄の利用を妨げていることがある。また、CRP、IL-6についてもみると、第4群が最も低く、かつs-hpcも25.2AUで2番目に低い(図2, 6, 7)。hpcと相俟って、この群の鉄状態は鉄が有効に使われやすいことを示している。また、第4群がrEPの投与量と共に鉄の投与量の少ない事も同じ造血効果のよいことの証左である。血清s-hpcの状態をみても、この最も低い群、すなわち鉄欠乏の定義に最も合致するs-ft60未満、TSAT20以下の群に次いで、理想的鉄状態の第4群でも低い。これは腸管からの鉄吸収もよく、また網内系をはじめ鉄代謝細胞からの鉄放出→造血利用にもよい状態と考えられる。

翻って鉄の過剰による毒性，つまり細胞毒性としての鉄の例として，肝炎悪化は衆知の事実であり，除鉄は慢性肝炎の悪化を抑制する^{8~10}．わが国でも，除鉄療法が医療保険の適応になった．また，心筋梗塞後，血管再建による血流再開後心筋障害が進行する例は鉄の細胞毒性によるもので，鉄キレート剤デフェロキサミン（deferexamine；DFO）により防止される¹¹．最近アンジオテンシンⅡによる心筋への鉄の沈着が組織障害を起こし，鉄キレート剤により改善されることも報告されている^{12~14}．鉄の過剰は防がねばならない．

さらに理想的鉄状態の群をs-ft30を境に再検討すると，表5の如くなる．s-ft30未満では平均でs-ft20.8であるためか，鉄剤の投与はやや多くなっている．しかしHbもrEP投与量も同じである．また，この第4群で，TSAT別にさらに検討すると，表6に示される如く，TSAT22以上の群はrEPの投与は少ない．そしてs-hpcの平均も逆に低いことは興味深い．鉄剤投与量の少いことに関連するのだろう．

これを考えるとs-ftはむしろ鉄過剰の指標であり，TSATは鉄欠乏の指標として適当である．したがって鉄利用の指標にもなる．すなわちs-ftの多い群は鉄過剰を考え，TSATの低い群は鉄欠乏を示すことである．

このことからrEP投与に伴う鉄の欠乏の指標としてはs-ft100未満でなく，鉄利用の効率を考えれば60未満TSAT20以下を鉄欠乏の指標とするのが最も適当であると考えられる．その上でrEPおよび鉄剤投与にはTSATを第一義的と考え，かつs-ftはなるべく100を超えないように投与法を工夫すべきである．

鉄剤投与を多くしてrEPを節約すること^{15, 16}は医療経済から一見良さそうに見えるが，鉄剤投与には白血球機能障害¹⁷や酸化ストレスを増加させる報告があり¹⁸，最近でも日本透析医学会の示す鉄剤投与法のうち，毎透析ごと，週3回投与を続けることは酸化ストレス（酸化アルブミン）の比率を増大させることも示されていて¹⁹，投与方法も今後改訂されねばならない．

筆者は血液透析操作の開始時より，ヘパリン注入と同様にした持続投与方法を行っている²⁰．この方法ではs-hpcの増加が1回投与より少なく，TSATも上昇し，また実際的にも，透析終了時スタッフの忙しさを考えた場合より良い方法と考えている．

表5 理想的鉄状態における血清 ferritin の分類による検査諸数値の比較

	(mean±SD)	
	ferritin 分類	
	30ng/ml 未満 (n=43)	30ng/ml以上 (n=42)
ferritin (ng/ml)	20.8±5.5	42.1±8.3
TSAT (%)	27.0±7.8	28.0±6.7
Hb (mg/dl)	10.7±0.9	10.6±0.8
heocidin-25 (AU)	24.6±24.8	25.3±28.8
EPO投与量 (IU/W)	2,890±2,865	2,833±2,362
鉄剤投与量 (mg)	93.0±168.7	83.8±136.5

表6 理想的鉄状態における TSAT の分類による検査諸数値の比較

	(mean±SD)	
	TSAT 分類	
	22(%) 以上 (n=24)	22(%) 未満 (n=61)
ferritin (ng/ml)	32.6±12.8	24.3±10.6
TSAT (%)	28.7±7.3	21.1±0.6
Hb (mg/dl)	10.7±0.8	10.7±0.7
heocidin-25 (AU)	23.8±25.3	31.6±33.6
EPO投与量 (IU/W)	2,793±2,417	3,244±3,614
鉄剤投与量 (mg)	87.8±140.3	92.3±216.9

5 結 論

血液透析患者の鉄状態と遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン製剤の最もよい関係は，s-ftが60未満，TSAT20以上（できれば22以上）が効率よく造血をもたらすと考えられる．

文 献

- 1) 前田貞亮：腎性貧血. 臨牀透析, 20; 51-59, 2004
- 2) 日本透析医学会調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況（2005年12月31日現在）. 透析会誌, 40; 1-30, 2007.
- 3) 日本透析医学会：慢性血液透析患者における腎性貧血ガイドライン 2004年版.
- 4) 別所正美：造血のメカニズム. エリスロポエチンのすべて；平澤由平, 平嶋邦猛監修, メディカルレビュー社, pp.69-78, 2005.
- 5) Ganz T : Hcpidin-a regulator of intestinal iron ab-sorption and recycling by macrophages. Best Pract Ros Clin Haematol, 18(2); 171-182, 2005.
- 6) Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe, et al. : Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using protein chip system (R). Blood, 108; 1381-1387, 2006.
- 7) 日本鉄バイオサイエンス学会：鉄欠乏性貧血の予防と治療のための指針；響文社, p.16, 2004.
- 8) Brody JI, McKenzie D, Kimball SG : Therapeutic phlebotomies in idiopathic hemochromatosis. Amer J Med Sci, 4; 515-586, 1962.
- 9) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al : Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. Am J Gastroenterology, 89; 986-988, 1994.
- 10) Kato J, Kobune M, Kohgo Y, et al. : Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in LEC rats. J Clin Invest, 98; 923-929, 1996.
- 11) Ambross G, Zweier JL, Jacobs WE, et al. : Improvement of postschismic function and metabolism by administration of desferrioxamine at the time of reflow. The role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. Circulation, 76; 906-915, 1987.
- 12) Ishizaka N, Saito K, Mitani H, et al. : Iron overload augments angiotensin II-induced cardiac fibrosis and promotes Neointima formation. Circulation, 206; 1840-1846, 2002.
- 13) Saito K, Ishizaka N, Aizawa T, et al. : Iron chelation and a free radical scavenger suppress angiotensin II-induced upregulation of TGF- β 1 in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288; H1836-H1843, 2005.
- 14) Ishizaka N, Saito K, Mori I, et al. : Iron chelation suppresses ferritin upregulation and attenuates vascular dysfunction in the aorta of angiotensin II-infused rat. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25; 2282-2288, 2005.
- 15) 香取秀行, 原 茂子：EPO投与患者における鉄化合物製剤の投与対象と投与方法. 医薬ジャーナル, 30; 133-137, 2002.
- 16) 宮井宏暢：血液透析患者における鉄剤投与のエリスロポエチン減量効果, Pharma Med, 24 : 113—122, 2006.
- 17) Decher R, Ziai F, Cohn G, et al. : High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. Kidney Int. 64; 728-736, 2003.
- 18) 松尾七重, 丸山之雄, 丹野有道：貧血治療のための鉄経静脈投与は酸化ストレスを増加させるか. 第12回腎とエリスロポエチン研究会 proceedings; pp. 42-46, 2004.
- 19) 北村健一郎, 安楽 誠, 小田切優樹 他：静注鉄剤と酸化ストレス—至適投与方法について—. 透析会誌, 40(suppl. 1); 334(Abstract), 2007.
- 20) 前田貞亮, 友杉直久：鉄剤補充の方法. 透析フロンティア, Vol. 17, No. 3; 14-20, 2007.