

第 4 章 鉄の評価と補充療法

CQ2：鉄の評価はどのような方法が推奨されるか？

ステートメント 2

- 1) 貧血を合併する CKD 患者は鉄欠乏・鉄過剰となることがあるため定期的な鉄評価を行う（鉄投与中は月 1 回，非投与時には 3 か月に 1 回程度）。（not graded）
- 2) 鉄評価には血清フェリチン値，TSAT を用いることを推奨する。（1C）

CQ3：鉄剤の投与・中止基準は何か？

ステートメント 3-1

- 1) ESA 製剤も鉄剤も投与されておらず目標 Hb 値が維持できない患者において，血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合，ESA 投与に先行した鉄補充療法を提案する。（2D）
- 2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつ TSAT が 20% 未満の場合，鉄補充療法を推奨する。（1B）

ステートメント 3-2*

- 3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において，以下の両者を満たす場合には鉄補充療法を提案する。（2C）
 - ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
 - ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合
- 4) 血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。（2D）

*このステートメントは，作成ワーキンググループ会議にて全会一致ではなく 2/3 以上の合意をもって採択された唯一の記載である。したがって，この内容に関してはまだ議論が多く残されていると考えている。（SCOPE p.93～94 参照）。

CQ4：鉄剤の投与はどのような方法が推奨されるか？

ステートメント 4

- 1) 保存期 CKD・HD・PD 患者のいずれも経口もしくは静注にて投与する。（2D）
- 2) 経口鉄剤は貯蔵鉄量を確認しながら 100(105)～200(210) mg/日を投与する。（not graded）
- 3) 静注鉄剤は，保存期 CKD・PD 患者には通院時に 40～80 mg をゆっくり投与する。HD 患者には 40 mg を週 1 回，透析終了時にゆっくり投与する。（2D）
- 4) 静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら 13 回投与を区切りとし，血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上にならないよう投与する。（2D）
- 5) 鉄剤再開の際には鉄評価と出血・血液疾患の有無を確認したうえで慎重に行う。（not graded）

【解説】

ステートメント2

1) 貧血を合併するCKD患者は鉄欠乏・鉄過剰となることがあるため定期的な鉄評価を行う（鉄投与中は月1回、非投与時には3か月に1回程度）。（not graded）

絶対的鉄欠乏ないし機能的鉄欠乏の状態では鉄が十分に造血に利用されず貧血が進行する。貧血を呈するCKD患者の中には絶対的鉄欠乏が認められることがあるし、体内には十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず慢性炎症のために骨髄での利用障害がある機能的鉄欠乏と考えられる患者もいる。さらにESAを投与されている患者では、造血に鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることもある。

貧血を伴いESA・鉄剤の投与を受けていない保存期CKD患者の骨髄では48%の患者が鉄欠乏状態、18%の患者が鉄過剰状態にあると報告されている¹⁾。また、CCrが60 mL/min未満の患者では約6~7割が血清フェリチン値100 ng/mL未満・TSAT 20%未満にあり、腎機能障害の進行に伴い鉄欠乏の患者数が増加する可能性も指摘されている²⁾。HD患者は、回路やダイアライザへの残血や採血検査などの失血によって鉄を喪失する^{3,4)}。ESAの効果も充分発揮させるためには、Hb合成に必要な量と喪失分を補充する量の鉄供給を維持することが必須である。

保存期CKD・HD・PD患者のいずれもESA・鉄剤の使用の有無にかかわらず、鉄欠乏症の早期発見のため、定期的（鉄投与中は月1回、非投与時には3か月に一回）に血清フェリチン値等で貯蔵鉄量の評価を推奨する（not graded）。なお、血清フェリチン値は、鉄を静脈内投与した後は一時的に高値を示すので、最終投与から1週間の間隔をあけて測定する必要がある⁵⁾。なお、CKD患者に投与された鉄は鉄過剰症の原因となる可能性もあるため貧血が改善、もしくは貯蔵鉄量が十分と判断された時点で、鉄剤投与は中止とする。

一定量以上の鉄補給をしても血清フェリチン値・TSATが上昇せず貧血の改善が得られない場合には、失血や骨髄の疾患などを疑い消化管出血や透析関連による失血源などの検索を行う、あるいは血液内科専門医への受診を勧める必要がある。

ステートメント2

2) 鉄評価には血清フェリチン値、TSATを用いることを推奨する。（1C）

鉄欠乏や鉄過剰を診断する検査法は確立していない。肝生検や骨髄生検での鉄含有量の評価は侵襲的であり、日常の検査目的で行うことは困難である。鉄を評価する指標として、血清フェリチン値、TSAT、hemoglobin content of reticulocyte (CHr)^{6~10)}やpercentage of hypochromic erythrocyte (% Hypo), erythrocyte zinc proporphyrin (ZPP)^{6,11,12)}, soluble transferrin receptor (sTfR)^{13,14)}, hepcidin¹⁵⁾などが検討されてきたが、CKD患者の鉄評価に対する有用性は確立していない。そのため本ガイドラインでは、鉄欠乏や鉄過剰を診断するうえで限界はあるものの腎性貧血に関する国内外のガイドラインで用いられてきた血清フェリチン値とTSATを用いることを推奨する。

鉄欠乏の判定には血清フェリチン値が有用であり、血清フェリチン値が低値であれば鉄欠乏性貧血と診断できる。一方、血清フェリチン値は炎症性疾患、感染症、肝疾患、悪性腫瘍などさまざまな疾患で変動を示すため、血清フェリチン値が正常値や高値であっても鉄の偏在化により造血への利用障害を伴うこともある¹⁶⁾。なお、フェリチン測定法は標準化されておらず、測定方法によって基準値が異なることが指摘されている。そのため、本ガイドラインで示す基準値も絶対的なものとしてとらえるのではなく、各施設の基準値ならびに個人個人の血清フェリチン値の推移をとらえたうえで判断すべきものである¹⁷⁾。TSATは、①分子(Fe)、分母(TIBC)ともに鉄以外(炎症や栄養状態など)の影響を受けやすい^{18,19)}、②低値を示す患者ほど、鉄欠乏以外(炎症・栄養状態)の影響を受け診断精度が低下する、③日内変動が大きい^{20~23)}などの問題点がある。そのためTSAT値は必ずしも絶対的鉄欠乏の診断指標ではなく、ESA低反応性のひとつの指標として重要と考える。

【解説】

ステートメント 3-1

3) ESA 製剤も鉄剤も投与されず目標 Hb 値が維持できない患者において、血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満の場合、ESA 投与に先行した鉄補充療法を提案する (2D)。

血清フェリチン値が高値の患者でも、鉄剤投与により貧血の改善が期待できるとの報告がある²⁴⁾。しかし投与された鉄剤のすべてが有効な造血に使用されるわけではなく、さまざまな組織に沈着し鉄過剰症に陥る可能性もある^{25~28)}。過剰な鉄剤投与は、臓器への鉄沈着の原因となることのみならず、心・血管系合併症^{29~31)}、感染症^{32,33)}などの合併症をまねくことも懸念される。

CKD 患者における絶対的鉄欠乏の基準値は確立していない。英国の消化器学会貧血ガイドラインは絶対的鉄欠乏の基準値として炎症がなければ 12~15 ng/mL とすること、ただし炎症があれば 50 ng/mL 以上であっても絶対的鉄欠乏の状態がありうることを指摘している³⁴⁾。

一方、炎症に伴う高フェリチン血症を除外する必要があるが、CKD 患者において鉄剤投与により血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の貯蔵鉄量をリスクとする報告もある。わが国の 1,086 名の HD 患者を対象に 2 年間観察した研究は、常に血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の患者は脳・心血管系合併症、感染症のリスクが上昇するとの報告³⁵⁾もある。CKD 患者に対する鉄剤補充の長期的安全性が明らかではない現時点では、鉄補充開始にあたっては慎重に適応を検討する。ESA 投与を開始する前に鉄剤補充療法を先行させるのは絶対的鉄欠乏状態に限ることとし、その基準値として 50 ng/mL 未満とすることを提案する。

ステートメント 3-1

2) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつ TSAT が 20% 未満の場合、鉄補充療法を推奨する。(1B)

ESA 投与下にある患者は、ESA による鉄消費や ESA 低反応性の点から、鉄剤投与によって貧血が改善することが知られている。しかし鉄剤投与の基準に関する研究は少なく、海外の研究も ESA 低反応性に関する検討が中心で、長期的安全性に関しては十分に検討されていない。

海外のガイドラインが推奨する鉄補充の基準は、わが国の診療実態と大きく異なっている。2012 年度版の KDIGO ガイドライン³⁶⁾では、明確な鉄投与基準は設けられておらず、ESA、鉄剤ともに未使用もしくは ESA 使用中で鉄剤未使用の患者では、TSAT 30% 以下、血清フェリチン 500 ng/mL 以下で貧血の改善や ESA 使用量減量を望む場合に鉄剤投与を推奨している。しかし、わが国の CKD 患者を対象にこの基準で静注鉄剤投与を行うと鉄過剰症に陥る可能性が懸念される。

本学会の 2008 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」³⁷⁾は、鉄過剰の危険性を最小限にするために、鉄補充療法の開始基準として TSAT 20% 以下、および血清フェリチン値 100 ng/mL 以下を提示した。わが国ではこの指針に準拠した鉄補充療法が広く実践されており、複数の観察研究において血清フェリチン値 100 ng/mL 以下の患者群で予後が良好であることが報告され、この基準の妥当性が示唆されている^{35,38)}。よって、本ガイドラインにおいても、鉄補充療法の開始基準としてこの基準を推奨する。

ステートメント 3-2*

3) ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者において、以下の両者を満たす場合には鉄補充療法を提案する。(2C)

- ・鉄利用率を低下させる病態が認められない場合
- ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20% 未満の場合

一方、前述の基準では鉄欠乏状態にあっても炎症などの影響で血清フェリチン値が 100 ng/mL を超えた患者では鉄補充の対象外となる。日本透析医学会統計調査データを用い、142,339 名の患者を対象とした研究では、ESA 投与中の透析患者における ESA 低反応性と TSAT に関する層別解析がなされ、TSAT の低下に伴い ESA 低反応性

が上昇することが示されている³⁹⁾。具体的には、血清フェリチン値の高低（100 ng/mL 以上または未満）にかかわらず、TSAT 20%未満でヘモグロビンが低下し、ESA 低反応性指数（ESAI）は TSAT が 30~40%になるまで高値を示しており、軽度の高フェリチン値（100 ng/mL 以上）でも、TSAT が 20%未満の患者においては、鉄剤投与により貧血の改善や ESA 投与量の低減の可能性が示唆される。そこで、わが国の透析患者の 36%は血清フェリチン値が 50 ng/mL 未満、58%は血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満である現状を踏まえ、ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者では、血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満または TSAT が 20%未満のいずれかに該当し、鉄利用率を低下させる病態が認められない場合には、鉄補充療法を提案することとした。

鉄利用率を低下させる病態が認められない場合という条件を付記したのは、TSAT 20%未満で血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の患者では、炎症や悪性腫瘍などの病態の存在により体内鉄量とは不相応に血清フェリチン値が上昇している患者を含むことが予想されるためである。このような病態が存在している場合には、鉄利用率が低下しているため不適切な鉄補充により鉄過剰を招く危険性がある。鉄補充療法を開始する前に十分に病態を検証し、その適否について慎重に判断する必要がある。

ステートメント 3-2*

4) 血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しない。(2D)

鉄は過剰に存在すると毒性を呈するため、生体内で厳重に制御されている。CKD 患者は静注鉄剤の投与や輸血を受ける頻度が高く、一旦経静脈的に投与された鉄は排泄経路がないため鉄過剰症となる危険がある。鉄過剰症が感染リスクや、心血管イベントを増加させる可能性は指摘されているが、鉄過剰症の診断基準となる血清フェリチン値は確立していない。さらに CKD 患者の生命予後や QOL に与える影響については不明であり、今後の研究を待つところが多い。

保存期 CKD 患者を対象とした鉄過剰症と予後やイベントとの関連に関する研究は少ない。保存期 CKD 患者を対象とした検討では高い TSAT 値が GFR 低下と関連を呈し、進行した CKD 患者では血清フェリチンが 250 ng/mL 以上になると死亡率が上昇する傾向が報告されている⁴⁰⁾。

HD 患者では過剰な静注鉄剤投与は心血管リスクを上昇させる可能性が報告されている。Kuo ら³¹⁾は、非投与群と 6 か月間の鉄剤投与量による 40~800 mg (Group I), 840~1,600 mg (Group II), 1,640~2,400 mg (Group III) の合計 4 群に分け、非投与群を Reference として Group I では有意な変化を認めなかったのに対し、Group II, III でハザード比が高いことを報告している。さらに Brookhart ら³³⁾は、30 日間以内に 600 mg 以上の多量静注鉄剤投与が通常投与群より感染症入院リスクを上昇させていることを明らかにしている。

また、HD 患者では Superconducting quantum interference device (SQUID) 法²⁵⁾や MRI^{26~28)}にて、HD 患者の肝臓鉄含有量と血清フェリチン値、鉄剤使用量との関連が報告されている。SQUID 法²⁵⁾では、血清フェリチン値が 340 ng/mL 以上の患者で肝臓での鉄沈着が報告されており、MRI では静注鉄剤投与を受けている 84%の患者の肝臓に鉄が沈着し、重篤な鉄沈着があった患者群の血清フェリチン値のカットオフ値は 290 ng/mL であったと報告している²⁸⁾。

鉄剤投与は、グラム陽性菌、陰性菌に対する貪食機能を低下させ、多核白血球のアポトーシスを誘導したり⁴¹⁾、鉄が細菌への増殖に利用されるため⁴²⁾、鉄剤投与が細菌の増殖に関連している可能性が指摘されている⁴³⁾。血清フェリチン高値と感染症発症との関連を否定する報告もあるが⁴⁴⁾、血清フェリチン値が 331 ng/mL や 500 ng/mL を超える HD 患者では感染症リスクや敗血症、バスキュラーアクセス感染症の発症率が有意に上昇することが報告されている^{45~47)}。静注鉄剤の安全性と有効性を検討したシステマティックレビューでは、静注鉄剤投与は貧血改善効果や輸血回避効果があるものの、感染症へのリスクを有意に増加させていることを報告している³²⁾。

日本透析医学会の統計調査報告（2012 年）において ESA 低反応性と血清フェリチン値に関する層別解析もなされており、ESAI は血清フェリチン 300 ng/mL 以上で上昇傾向にあることが示されていることから、血清フェリチン値 300 ng/mL 以上の患者に鉄剤を投与しても ESA 低反応性の改善は期待できない可能性がある。予後を予測するフェリチンの上限値を明確にはできないものの、CKD 患者に対する鉄剤投与の長期安全性が明らかではない現在、鉄過剰症の危険を最小限に止めるため、血清フェリチン値を高値に維持する鉄補充は避けることが安全である。わが国の透析患者の血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上を示す患者は約 10%にすぎないことをも勘案し、血清

フェリチン値が 300 ng/mL 以上となる鉄補充療法は推奨しないとした。

【解説】

ステートメント 4

- 1) 保存期 CKD, HD, PD 患者のいずれも経口もしくは静注にて投与する。(2D)
- 2) 経口鉄剤は貯蔵鉄量を確認しながら 100(105) ~200(210) mg/日を投与する。(not graded)
- 3) 静注鉄剤は, 保存期 CKD・PD 患者には通院時に 40~80 mg をゆっくり投与する。HD 患者には 40 mg を週 1 回, 透析終了時にゆっくり投与する。(2D)
- 4) 静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら 13 回投与を区切りとし, 血清フェリチン値が 300 ng/mL 以上にならないよう投与する。(2D)
- 5) 鉄剤再開の際には鉄評価と出血・血液疾患の有無を確認したうえで慎重に行う (not graded)。

わが国で承認されている鉄剤には, 経口鉄剤と静注鉄剤がある。経口鉄剤はクエン酸第一鉄ナトリウム, フマル酸第一鉄, 硫酸鉄水和物の使用が可能である。一部の経口リン吸着薬には鉄が含有されており, 同薬剤を投与することで血清フェリチン値が上昇することが報告されている。よってこれらの漫然とした投与により鉄過剰状態にならないような配慮が必要である。

経口鉄剤投与は吸収低下, 他剤の飲み合わせの不良, 嘔気・嘔吐等消化器症状の問題がある⁴⁸⁾。また, 経口鉄剤による大腸癌のリスクを示した報告もある⁴⁹⁾。経静脈的投与は, 服薬遵守度や消化器症状の点では優れているものの, 一旦経静脈的に投与された鉄には排泄経路がないため, 漫然と投与を継続すると鉄過剰症に陥る可能性がある。頻度は少ないものの静脈鉄剤はショック症状の報告もある。さらに鉄剤投与に関連した systematic review では静注投与は経口鉄剤より感染症のリスクが上昇するとの報告がある³²⁾。これまでの静注投与と経口投与の効果を比較した研究は, ESA 使用量や貧血改善効果を比較したものであり, 長期的な安全性や, 長期的な生命予後, QOL 改善に関しては不明である。経口鉄剤と静注鉄剤の選択に関しては, 個々の患者の状況, 鉄補充が必要な程度などを総合的に判断して決定することが必要である。

① 保存期 CKD 患者と PD 患者における鉄剤の投与経路

96 名の保存期 CKD 患者を対象に行われた RCT では, 経口鉄剤投与は血清フェリチン値の上昇を伴わず Hb 値の有意な上昇が得られ, 貧血改善効果には, 経口群と静注群に有意な差はなかった⁵⁰⁾。保存期 CKD 患者への鉄剤投与方法を検討した systematic review⁵¹⁾では, 7 つの RCT の中で 2 つの研究が貧血改善効果において経口・静注群に差がなく, 残りのすべての報告でも経口鉄剤が有意な貧血改善効果を報告している。保存期 CKD 患者は HD 患者と異なり投与経路の確保が困難であり, 将来のバスキュラーアクセス作成部位保護の点からも, 鉄補充療法は, 経口投与を考慮し, 消化器症状等で服用が困難な場合や経口鉄剤で十分な貧血改善が得られないときに静注鉄剤投与の対象とする。また, PD 患者における鉄剤の投与経路は, 基本的に保存期 CKD 患者に準じる。

② HD 患者における鉄剤の投与経路

HD 患者では容易に投与経路が得られることや, 消化管からの鉄吸収が阻害されていると考えられていたことから, 静注鉄剤が選択されることが多い。ただし, 静注鉄剤を第一選択にする必要はなく, 経口鉄剤投与も可能であり個々の患者の状態に応じ選択する。

HD 患者や PD 患者を対象としたいくつかの研究は, 静注投与が経口投与より貧血改善効果が高いこと, ESA 使用量の低減効果に優れていることを示している^{24,42,52-56)}。しかしこれらの研究は経口投与の有用性を否定するものではない。いずれの報告も経口投与でも有意な貧血改善を認め, 特に貯蔵鉄量が少ない患者で有意な改善が認められる。さらに HD 患者では, 経口群と静注群を比較し, 目標 Hb 値 (11~12 g/dL) 達成率に有意差はなかったとの報告⁵⁷⁾や, 経口鉄剤を服用している HD 患者の 73% 以上が Hb 値 11 g/dL 以上, 93% 以上が Hb 値 10 g/dL 以上に維持されており, HD 患者でも経口鉄剤投与が有効であるとの報告もある⁵⁸⁾。

ヘプシジンは鉄の再利用および消化管からの鉄吸収量を調節する因子として重要な役割を果たしている⁵⁹⁾。鉄過剰状態では肝臓でのヘプシジンの発現が亢進し, 十二指腸上皮で鉄の取り込み蛋白である DMT1 を分解し⁶⁰⁾、腸管からの鉄の吸収を阻害する。鉄欠乏状態では, 肝臓でのヘプシジンの発現が低下し, 腸管からの鉄の吸収は亢進する。CKD 患者ではヘプシジンが高値を呈すると考えられてきたが, すべての HD 患者で血清ヘプシジン値が高値を

呈するわけではなく⁶¹⁾、肝臓での貯蔵鉄量が少ないHD患者では、ヘプシジン値が低値で消化管からの吸収が阻害されていない可能性がある、さらに長時間作用型ESAによりヘプシジンが抑制される可能性も指摘されている⁶²⁾。

鉄過剰症を回避するためには、経口鉄剤の服用が可能であればHD患者においても、保存期CKD患者およびPD患者と同様に経口鉄剤投与は有用な選択肢である。

③ 具体的な鉄剤投与方法について

前述した鉄補充療法の開始基準を満たし、鉄剤投与の禁忌(下記)がない場合、経口鉄剤は1日鉄で100(105^{*})～200(210^{*})mgを投与する(*:硫酸鉄水和物の鉄含量)。鉄欠乏状態が改善しない場合や鉄過剰がなくHb値の改善が認められない場合には静注鉄剤への変更を推奨する。

経口鉄剤でも漫然と投与すると鉄過剰に陥る可能性があるため、目標Hb値が維持できた時点で減量もしくは休薬を考慮する。

静注鉄剤として含糖酸化鉄(1A, 2mL, 鉄40mg)を保存期CKD, PD患者には通院時に40～80mgを、HD患者には40mgを週1回もしくは2週に1回、透析終了時にゆっくりと透析回路返血側から投与する。静注鉄剤は貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら13回を1クールとし、血清フェリチン値が50ng/mL以上で、かつ目標Hb値が維持できた時点とし、血清フェリチン値が300ng/mL以上にならないよう投与する。2008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」³⁶⁾では、総不足Hb鉄量と喪失鉄量から算出した鉄剤最大投与量を13回と設定し、この時点での鉄剤投与の見直しを推奨している。十分なエビデンスは乏しいものの、安全性もしくは漫然とした投与予防の観点から、13回投与を区切りとして鉄剤投与を見直す。

静注鉄剤を短期間に多量に投与するとHb値上昇率、ESA使用量低下率ともに高い等の利点がある。一方で急速、多量に投与された鉄剤はそのすべてが有効な造血に利用されず、網内系組織をはじめとしたさまざまな臓器に沈着する可能性がある。

低用量静注鉄剤投与の利点として、鉄過剰の予防、安定した貯蔵鉄量の維持、投与された鉄の有効な造血利用⁶³⁾、Hb値のvariabilityの抑制など⁶⁴⁾がある。6か月間50mg/weekの静注鉄剤をHD患者に投与し安定したHb値の維持とESA使用量の低下も報告されている⁶⁵⁾。しかしたとえ投与量が少量(31.25mg/week)であっても12か月投与すると血清フェリチン値は380ng/mLまで上昇したとの報告もあり⁶⁶⁾、鉄過剰の危険は常に念頭におくべきである。静注鉄剤の短期間多量投与と低用量投与間で貧血改善効果やイベント、予後を比較した臨床研究は少ないが、58,058名の維持透析患者を対象にした観察研究では、月当たりの静注鉄剤投与量が400mgを超えると総死亡やCV死亡へのリスクは上昇するが399mg/monthまでは投与量依存性にそれらのリスクを低下させていたとも報告している⁶⁷⁾。この結果は適切な鉄剤投与が死亡へのイベントを低下させる可能性を示唆しているが、近年200mg/month未満とそれ以上の鉄剤投与で感染症関連の入院や死亡へのリスクを776,203名のHD患者で比較した検討では200mg/month以上の静注鉄剤投与を受けた患者群はそのリスクが上昇すると報告している³³⁾。さらにわが国の1,086名のHD患者を対象とした2年間の観察研究は静注鉄剤投与が週50mg以上の患者群は、鉄剤が投与されていない患者群より有意に心・脳血管系合併症や感染症のリスクが上昇することを報告している³⁵⁾。これらを加味すると、静注鉄剤の投与量としては、週1回50mg以下でかつ月200mgを超えない量が安全性上望ましいと考えられる。

よって鉄過剰症の危険を最小限にするために、静注鉄剤を使用する際には貧血改善効果の確認と鉄評価を行いながら週一回、13回の投与を1クールとし、血清フェリチン値が300ng/mL以上とならないように投与する。

頻度は明らかになっていないが、静注鉄剤投与の際にショック様症状(脈拍異常、血圧低下、呼吸困難など)を呈することが報告されている。静注鉄剤を投与する際に医師は添付文書に記載されている警告と注意事項を熟知し、ショック様症状出現を想定し、対応可能な体制を整えてから投与すべきである。投与中もしくは投与後にも観察を十分に行い、ショック様症状および不快感・胸内苦悶感・悪心・嘔吐などがあらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行う必要がある。

鉄剤投与中ならびに投与後も定期的な鉄評価を行う。保存期CKD患者ならびに残存腎機能があるPD患者では腎機能の推移も評価する。

④ 鉄剤の禁忌・慎重投与・投与時の注意点

鉄剤投与の適応があると判断されても、投与禁忌および慎重に投与されるべき病態があるため、仮に鉄欠乏であっても適応を十分に検討する。

[1] 以下の場合には、投与を中止する。

- (1) 鉄剤によるアナフィラキシーの既往など、鉄剤や鉄添加物に対する過敏症。
- (2) 鉄過剰症を疑わせる既往歴や症状、大量輸血歴、ヘモジデロシス、鉄骨症など。
- (3) 重篤な肝障害。

[2] 以下の場合には鉄剤投与の治療上の有益性と安全性を考慮し、慎重に投与を行う。

- (1) 発作性夜間血色素尿症：溶血を誘発する場合がある。
- (2) 感染症の存在：鉄剤投与により細菌感染症、真菌症などの合併症や増悪が報告されている。
- (3) ウイルス性肝炎：日本透析医学会 2011 年版 C 型ウイルス肝炎治療ガイドライン⁶⁸⁾は、「鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着が C 型慢性肝炎の増悪因子であり、肝発癌促進に作用する可能性を考慮すると、HCV 感染透析患者における鉄剤投与に際しては、鉄過剰状態にならないようにすることが望ましく、鉄剤の投与は ESA 製剤の最大投与量を使用しても貧血が改善しない場合に限定する」と推奨している。

文献

- 1) Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 639-47.
- 2) Fishbane S, Pollack S, Feldman HI, Joffe MM. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 57-61.
- 3) Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1997; 87: 710-3.
- 4) Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif* 2004; 22: 112-23.
- 5) Moist LM, Troyanov S, White CT, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 860-73.
- 6) Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-23.
- 7) Mitsui K, Harada A, Miyata Y. Assessment of iron deficiency in chronic hemodialysis patients: investigation of cut-off values for reticulocyte hemoglobin content. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 52-7.
- 8) Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tarng DC. Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 370-7.
- 9) Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 912-22.
- 10) Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 217-22.
- 11) Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski JM, Beguin Y. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1156-62.
- 12) Fishbane S, Lynn RI. The utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 426-32.
- 13) Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Lin SL, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 363-9.
- 14) Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 32-5.
- 15) Tessitore N, Girelli D, Campostrini N, et al. Hcpidin is not useful as a biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3996-4002.
- 16) Nakanishi T, Kuragano T, Nanami M, Otaki Y, Nonoguchi H, Hasuike Y. Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 439-46.
- 17) Ford BA, Coyne DW, Eby CS, Scott MG. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease: implications for iron management. *Kidney Int* 2009; 75: 104-10.
- 18) Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, et al. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 2010; 115: 3810-6.
- 19) Bross R, Zitterkoph J, Pithia J, et al. Association of serum total iron-binding capacity and its changes over time with

- nutritional and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 29: 571-81.
- 20) 水口隆, 岡田和美, 水口潤, 川島周. 血液透析患者の鉄代謝指標の日内変動. *透析会誌* 2010; 43: 493-9.
 - 21) Kroot JJ, Hendriks JC, Laarakkers CM, et al. (Pre) analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum and urine hepcidin: implications for clinical studies. *Anal Biochem* 2009; 389: 124-9.
 - 22) Morrison B, Shenkin A, McLelland A, et al. Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents. *Clin Chem* 1979; 25: 1799-805.
 - 23) Nicolau GY, Haus E, Lakatua DJ, et al. Circadian periodicity of the results of frequently used laboratory tests in elderly subjects. *Endocrinologie* 1983; 21: 3-21.
 - 24) 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: 975-84.
 - 25) Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091-8.
 - 26) Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al. Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 77-83.
 - 27) Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol* 2012; 89: 87-93.
 - 28) Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al. Reassessment of Iron Biomarkers for Prediction of Dialysis Iron Overload: An MRI Study. *PLoS One* 2015; 10: e0132006.
 - 29) Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212-7.
 - 30) Reis KA, Guz G, Ozdemir H, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease. *Int Heart J* 2005; 46: 255-64.
 - 31) Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS One* 2012; 7: e50295.
 - 32) Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; 15: 347: f4822. doi: 10.1136/bmj.f4822.
 - 33) Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1151-8.
 - 34) Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB: British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.
 - 35) 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: 845-54.
 - 36) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl.).
 - 37) 日本透析医学会. 2008 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* 2008; 41: 661-716.
 - 38) 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.
 - 39) Hamano T, Fujii N, Hayashi T, Yamamoto H, Iseki K, Tsubakihara Y. Thresholds of Iron Markers for Iron Deficiency Erythropoiesis. Finding of The Japanese Nation-wide Dialysis Registry. *Kidney Int* 2015; 5(Suppl.): 23-32.
 - 40) Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 435-41.
 - 41) Ichii H, Masuda Y, Hassanzadeh T, Saffarian M, Gollapudi S, Vaziri ND. Iron sucrose impairs phagocytic function and promotes apoptosis in polymorphonuclear leukocytes. *Am J Nephrol* 2012; 36: 50-7.
 - 42) 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.
 - 43) Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 482-7.
 - 44) Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869-76.
 - 45) Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M. Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 883-7.

- 46) Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 377-81.
- 47) Galić G, Tomić M, Galesić K, et al. The etiological relation between serum iron level and infection incidence in hemodialysis uremic patients. *Coll Antropol* 2011; 35: 93-101.
- 48) Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: 1: CD007857.
- 49) Qiao L, Feng Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer causes & control: CCC* 2013; 24: 1175-83.
- 50) Charytan C, Qunibi W, Bailie GR; Venofer Clinical Studies Group. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c55-62.
- 51) Liles AM. Intravenous versus oral iron for treatment of iron deficiency in non-hemodialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1206-11.
- 52) Singh H, Reed J, Noble S, Cangiano JL, Van Wyck DB; United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 475-82.
- 53) Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 386-93.
- 54) Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
- 55) Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif* 2008; 26: 151-6.
- 56) Adhikary L, Acharya S. Efficacy of IV iron compared to oral iron for increment of haemoglobin level in anemic chronic kidney disease patients on erythropoietin therapy. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011; 51: 133-6.
- 57) Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int* 2008; 28: 149-54.
- 58) Lenga I, Lok C, Marticorena R, Hunter J, Dacouris N, Goldstein M. Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 688-93.
- 59) Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
- 60) Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is downregulated by hepcidin via proteasome-internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011; 140: 1261-71.
- 61) Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation. *Am J Nephrol* 2010; 31: 534-40.
- 62) Sasaki Y, Noguchi-Sasaki M, Matsuo-Tezuka Y, et al. Epoetin beta pegol (C. E. R. A.) promotes utilization of iron for erythropoiesis through intensive suppression of serum hepcidin levels in mice. *Int J Hematol* 2014; 99: 561-9.
- 63) Singh A. Hemoglobin control, ESA resistance, and regular low-dose IV iron therapy: a review of the evidence. *Semin Dial* 2009; 22: 64-9.
- 64) Yahiro M, Kuragano T, Kida A, et al. The impact of ferritin fluctuations on stable hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 448-55.
- 65) Schiesser D, Binet I, Tsinialis D, et al. Weekly low-dose treatment with intravenous iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2841-5.
- 66) Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, et al. Low-dose continuous iron therapy leads to a positive iron balance and decreased serum transferrin levels in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1564-70.
- 67) Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070-80.
- 68) 日本透析医学会. 透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン. 透析会誌 2011; 44: 481-531.