

【各 論】
鉄管理の進歩

鉄投与は慎重であるべきか*

倉賀野隆裕**

■ はじめに

慢性腎臓病 (CKD) 患者における鉄補充のあり方は、欧米とわが国の間で大きな乖離があり、さまざまな議論がなされている。鉄は酸素運搬・取り込み、ミトコンドリア電子輸送、エネルギー産生に関与し、生体にとって重要な役割を果たす必須の元素である。一方、生体内で過剰となるとフェントン反応を介し、活性酸素が産生され、さまざまな組織や臓器障害の原因となることから、脳心血管系合併症・糖尿病・肝臓疾患・発癌など、さまざまな疾患との関連も指摘されている。よって、鉄欠乏も鉄過剰も生体にとっては大きな問題となるため、本来、生体は鉄調節遺伝子や鉄輸送蛋白の調節により欠乏・過剰に至らないように厳密に管理されている。CKD 患者の多くは貧血を伴う。その主な原因として相対的なエリスロポエチン (EPO) 産生低下に伴う腎性貧血が挙げられるが、腎性貧血に対して erythropoiesis-stimulating agents (ESA) を投与すると、造血に伴う鉄消費にて CKD 患者は鉄欠乏に至る可能性がある。また血液透析 (HD) 患者においては、透析回路・透析膜内の残血・採血に伴う鉄喪失に伴い、鉄欠乏に陥る可能性もあるため、ほかの疾患症例よりも鉄補充療法を受ける機会が多い。これらのこと

から CKD 患者における鉄管理は、これら患者の治療において重要な役割を担う。

I CKD 患者において鉄補充を慎重に考慮する理由

1. CKD 病態もしくは HD 環境における鉄代謝

CKD 患者は腎機能低下に伴い、慢性炎症や尿毒症環境が進行する。これらの環境下では赤血球寿命の短縮や骨髄での赤血球産生能の低下に加え、鉄の偏在化が生じ、造血へ鉄の利用障害が起こる。インターロイキン (IL)-6 や過剰な鉄により肝臓から誘導される hepcidin は鉄のくみ出し蛋白であるフェロポルチン 1 に特異的に結合し、これを分解することによって、細胞内への鉄偏在化の原因となることがよく知られている¹⁾。この hepcidin は、HD 患者において健常者より高値を示すことが報告されている²⁾。また 80 名の stage 1~3 の早期 CKD 患者を対象とした横断的な調査では、CKD stage の進行に伴い貧血が進行しているにもかかわらず、血清フェリチンや hepcidin が有意に上昇することが示されている³⁾。よって CKD 患者においては、その病態の進行に伴い鉄の偏在化が起こりやすく、投与された鉄のすべてが造血に利用されず、その多くがさまざまな細胞

* Should we administer iron carefully?

key words : anemia, chronic kidney disease, iron management

** 兵庫医科大学病院腎・透析内科 KURAGANO Takahiro
(〒662-0052 西宮市武庫川町 1-1)

や組織に蓄積していることを考慮に入れたうえで、鉄補充量を決定する必要がある。また、HD患者は透析療法に伴う失血（透析膜・回路内残血や採血）によって年間3~4 g程度の鉄を喪失することが予想され、HD症例にはこれに見合う量の鉄の補充が必要であるとの意見がある。しかし、これらの根拠となっている研究はいずれも古い検討であり、透析技術（透析膜の生体適合性や抗血栓性、透析純度の改善）の進歩に伴い、透析膜や回路への残血は飛躍的に改善している。近年のわが国で実施された検討では、HD患者が透析医療により喪失している鉄量は、採血によるものも含めて年間500~600 mg程度と、過去の報告よりかなり少ないことが明らかにされている⁴⁾。さらに同じ報告で、鉄喪失量は個人差があることも示されている。よって、古い報告に基づいた過大な鉄喪失量を前提とした鉄補充を行うことは好ましくなく、定期的な患者個々の鉄評価に基づいた慎重な鉄補充を行うことが望ましい。

II 鉄補充の対象となる症例と鉄補充を慎重に考慮すべき症例

1. 鉄補充の対象となる病態

鉄欠乏は、絶対的鉄欠乏と機能性鉄欠乏が存在する。絶対的鉄欠乏は貯蔵鉄の低下に伴い、造血などに利用される鉄も低下している状態を意味する。臨床的には、血清フェリチン値とトランスフェリン飽和度(TSAT)値がともに低値を示す状態である。わが国から発表されたガイドライン⁵⁾は、貧血を伴ったCKD患者において血清フェリチン値が低値(<50 ng/mL)であれば絶対的鉄欠乏を想定し、ESAに先行して鉄補充を考慮することを推奨している。

2. 鉄補充を慎重に考慮すべき病態

1) 鉄過剰症

鉄過剰症の患者には鉄補充は禁忌となる。一般的に、鉄過剰症は生体に過剰な鉄が沈着する状態で、肝臓、心臓、脾臓、甲状腺、内分泌臓器や中枢神経などの障害の原因となる。CKD患者にお

ける鉄過剰症の診断は困難であるが、現在においても予想以上に多くのCKD患者が血清フェリチン値の上昇に伴い、肝臓内の重篤な鉄沈着⁶⁾や鉄骨症に至っている⁷⁾ことが報告されているため、注意が必要である。WHO（世界保健機構）が定めた鉄欠乏性貧血の診断・治療ガイドによると、血清フェリチンをもって男性200 ng/mL、女性150 ng/mL以上を重篤な鉄過剰と定めている。また日本腎臓学会が発表している「2012 CKD診療ガイド」は、意図的にフェリチン250 ng/mL以上には増加させないこと、また日本透析医学会が発表している「2015年度版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」は、鉄補充によって血清フェリチン値が300 ng/mL以上にならないように推奨されている⁵⁾。

2) 機能性鉄欠乏症

機能性鉄欠乏は、貯蔵鉄量が一定以上存在するにもかかわらず造血に利用される鉄が不足しており、臨床的には血清フェリチン値が正常もしくは高値を示し、かつTSAT値が低値を示す状態である。機能性鉄欠乏は、基礎疾患として急性・慢性炎症、低栄養状態、悪性腫瘍、肝疾患、血液疾患などを伴うケースが多い。機能性鉄欠乏の診断を行う際に重要な役割を果たすTSATは、総鉄結合能(TIBC)値と血清鉄値の比(血清鉄/TIBC×100)で算出される。分子に用いている血清鉄は、鉄欠乏以外に炎症により低値を示す⁸⁾。さらに分母に用いているTIBCは栄養状態に強い影響を受ける。そのため血清フェリチン値とは異なり、鉄補充の判断基準となるTSAT低値は鉄以外の因子の影響を受ける。そのため、機能性鉄欠乏を疑う症例に対してTSAT値のみを指標とした鉄補充は推奨されていない⁹⁾。機能性鉄欠乏を伴う患者はESA反応性が低いことが知られている。さらにこれらESA低反応を伴う患者群は、イベントや死亡へのリスクが高いことも報告されている。よって、ESA低反応もしくは機能性鉄欠乏を伴う症例に対して仮に貯蔵鉄量が増加しても、さらなる鉄補充でESA反応性を改善させることによりイベントや死亡のリスクを軽減できるのではないかとの主張もある。実際、機能性鉄欠乏の症

例に鉄補充を行い、ESA 使用量の低減や貧血の改善が得られたとの報告¹⁰⁾があるが、当然のことながら、いずれの症例においてもさらなる鉄補充の結果、貯蔵鉄量（フェリチン値）はさらに上昇しており、このような治療方法の長期安全性はいまだ確認されていない。わが国の HD 患者を対象とした研究では、従来の報告と同様に ESA 低反応は複合イベント（心・血管系合併症、感染症、入院）の独立した規定因子であることに加え、ESA 低反応を伴う患者のなかでも、貯蔵鉄が多い（フェリチン＞100 ng/mL）患者や、週当たりの静注鉄剤投与量が多い患者ほど複合イベントのリスクが高いことが明らかになっている¹¹⁾。よって ESA 反応性を改善させることのみを目的とし、十分な貯蔵鉄を有する鉄利用障害を伴う症例に過剰な鉄補充を継続することは、必ずしもこれら患者のイベント抑制や生命予後改善につながらない可能性がある。また 933,463 名の保存期 CKD 患者を対象とした観察研究において、鉄利用障害（フェリチン高値かつ TSAT 低値を示す）を伴う患者、なかでもよりフェリチン値が高値を示す患者ほど、死亡や透析導入のリスクが上昇することも示されている¹²⁾。これら結果は、鉄利用障害の原因となっている病態が残腎機能や生命予後に影響を与えた可能性もあるが、いずれも炎症・基礎疾患・栄養状態などのさまざまな因子で補正されたうえでの結果であり、過剰な貯蔵鉄や鉄補充がイベントや生命予後に与えた可能性も否定できない。よって機能性鉄欠乏を伴う症例においての鉄補充は、対象となる患者の鉄利用状態やそれぞれの基礎病態を把握したうえで慎重に行うことが望ましい。

3) ウイルス性肝炎

以前からウイルス性肝炎、なかでも C 型肝炎の患者の肝臓における貯蔵鉄量と発癌の関係が懸念されているため、これら患者への鉄補充には慎重な検討が求められる。「日本透析医学会 2011 年版 C 型肝炎ウイルス肝炎治療ガイドライン」¹³⁾は、「鉄は肝細胞障害性を有し、過剰な肝内鉄沈着は 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 HD 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。

III CKD 患者における鉄補充と鉄過剰

1. 経口補充における鉄過剰症への配慮

経口から補充された鉄は、divalent metal transporter (DMT) 1 により腸管上皮細胞内に取り込まれる。取り込まれた鉄は、腸管上皮に存在するフェロポルチン 1 により血管内に汲み出される。鉄が過剰状態となると鉄過剰のシグナルに誘導され、肝臓で生成された hepcidin が鉄汲み出し因子であるフェロポルチン 1 と結合し、これを分解する。つまり、経口鉄補充は hepcidin により消化管で吸収障害を受けるので、鉄過剰になりにくいと考えられてきた。しかしながら近年の報告は、経口鉄補充であっても累積鉄補充量の増加に伴い、CKD 症例の血中 hepcidin 値が上昇することが報告¹⁴⁾されている。また、現在臨床使用されている鉄含有リン吸着薬でも用量依存性に血清フェリチン値が上昇することが報告されており¹⁵⁾、完全に消化管での鉄吸収が阻害されていない可能性が示唆される¹⁶⁾。よって、経口鉄補充でも漫然に多量の投与を行うと、鉄過剰に至る可能性がある。非 CKD 患者を対象とした検討であるが、ヘム鉄摂取量と心・血管系合併症との関連を調査したシステマチックレビューが、ヘム鉄摂取量の増加に伴い心・血管系合併症のリスクが上昇することが報告されている¹⁷⁾。さらに 8,291 名の成人を対象とした研究において、経口鉄摂取量が多い患者において総死亡、心・血管系合併症死亡、癌死亡のリスクが高いことも報告されている¹⁸⁾。これらの結果は、経口補充とはいえ、多量に長期間鉄を摂取すると心・血管系合併症や発癌のリスクが増加することを示唆している。今後は CKD 症例においても経口鉄補充の機会が増える可能性があり、CKD 患者における適切な経口鉄補充量が明らかにされることが期待される。

2. 静注鉄補充による鉄過剰症への配慮

投与経路が得やすい点から多くの HD 患者が静注鉄補充を受けている。しかしながら、静注鉄補充は消化管からの調節を受けないため、より経口補充より医原性鉄過剰症に陥りやすいと考えられている。よって、過剰な静注鉄剤投与と CKD 症例のさまざまな合併症（心・血管系合併症、感染症、死亡）との関連が懸念されてきた。大規模臨床研究では、短期間で一定量以上の静注鉄剤補充（300 mg/月）を受けている HD 患者は、心・血管系合併症、感染症、死亡のリスクが高いことが報告されている^{19,20)}。さらに HD 症例を対象にした MRI による評価では、静注鉄補充量の増加に伴い肝臓における鉄沈着量は増加し、血清フェリチン値が 160 $\mu\text{g/L}$ を超えると肝臓への鉄沈着が始まり、290 $\mu\text{g/L}$ を超えると重篤な鉄沈着も確認されている⁶⁾。一方で近年、鉄欠乏性貧血を伴う HD 患者を対象として、低用量静注鉄補充（平均 145 mg/月）を受けた患者群と高用量静注鉄補充（平均 264 mg/月）を受けた 2 群間で、非致死的心筋梗塞、脳梗塞、心不全による入院や総死亡のリスクを比較したランダム化比較試験が実施された。本研究は両群間のイベントや死亡のリスクに有意な差はないものの、高用量群において ESA 使用量の有意な低減が確認できたと報告している²¹⁾。この結果は、高用量の静注鉄補充は HD 患者のイベントや死亡のリスクを上昇させずに ESA 使用量低減につながる可能性を示唆している。しかしながら、本研究における低用量群でもわが国より静注鉄剤投与量が多く、高用量群でも欧米での投与量が少ないことや、両群の月当たりの投与量に大きな隔たりがないことから、実臨床における少量投与群と多量投与群との比較には乖離がある可能性が指摘されている²²⁾。さらに本研究の平均観察期間は 2.1 年間と、鉄補充量とイベントや生命予後との関連を検証するには観察期間が短いことも懸念される。過剰に投与された鉄がさまざまな組織や臓器に蓄積し、イベントや生命予後に影響を与えるには時間がかかるため、短期間での検証では限界がある。実際に鉄摂取量¹⁸⁾や貯蔵鉄量²³⁾と、イベントや生命予後との関連を調

査した研究の多くは 5 年以上実施されている。日本透析医学会が発表している「わが国の慢性透析療法の現況」は、高齢化が進んだ現在でも透析歴が 10 年以上の患者は全体の約 3 割を占め、これら長期透析患者の割合はさらに増加傾向を示していることを報告している。欧米とは異なり長期 HD 患者が多いわが国においては、長期にわたり慎重に鉄補充量がイベントや生命予後に及ぼす影響を検証する必要がある。

■ おわりに

鉄補充を慎重に行うべきか否かの問いに対しては、当然慎重であるべきとの答えとなる。この「慎重に」との意味は、決して鉄欠乏を容認するものではない。本稿で述べたとおり、CKD 患者は鉄欠乏にも鉄過剰にも陥りやすく、慎重な評価を行ったうえで適正な補充が求められる。すべての薬剤に共通していることであるが、必要としている患者に、必要なときに、必要な量を投与することが補充療法の原則である。ましてや、鉄はさまざまな臓器に蓄積性を有し、かつ過剰になると細胞・組織障害の原因となる可能性があるため、本来生体が厳重に管理している鉄の補充においてはいうまでもない。鉄の造血への利用環境・貯蔵状態の確認を怠り、不足していることを前提とし、漫然とした鉄補充療法は避けることが望ましい。

文 献

- 1) 倉賀野隆裕, 中西 健: 人工透析における鉄代謝管理. 日内会誌 **99**: 1226-1232, 2010
- 2) Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al: Determinants of Hcpidin in Patients on Maintenance Hemodialysis: Role of Inflammation. *Am J Nephrol* **31**: 534-540, 2010
- 3) Aoun M, Karam R, Slelaty G, et al: Iron deficiency across chronic kidney disease stages: Is there a reverse gender pattern? *PLoS One* **13**: e0191541, 2018
- 4) Tsukamoto T, Matsubara T, Akashi Y, et al: Annual Iron Loss Associated with Hemodialysis. *Am J Nephrol* **43**: 32-38, 2016
- 5) 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease.

Renal Replacement Therapy **3** : 36, 2017

- 6) Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al : Reassessment of Iron Biomarkers for Prediction of Dialysis Iron Overload : An MRI Study. *PLoS One* **10** : e0132006, 2015
- 7) Custodio MR, Elias RM, Velasquez WD, et al : The unexpected presence of iron in bone biopsies of hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* **50** : 1907-1912, 2018
- 8) Sukumaran A, Varghese J, Tamilselvan J, et al : Effects of acute and chronic inflammation on proteins involved in duodenal iron absorption in mice : a time-course study. *Br J Nutr* **108** : 1994-2001, 2012
- 9) Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al : British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* **161** : 639-648, 2013
- 10) Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al : 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* **18** : 975-984, 2007
- 11) Kuragano T, Kitamura K, Matsumura O, et al : ESA hyporesponsiveness is associated with adverse events in maintenance hemodialysis (MHD) patients, but not with iron storage. *PLoS One* **11** : e0147328, 2016
- 12) Awan AA, Walther CP, Richardson PA, et al : Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, Oct 22. pii : gfgz192, 2019
- 13) 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* **44** : 481-531, 2011
- 14) Gaillard CA, Bock AH, Carrera F, et al : Hepcidin Response to Iron Therapy in Patients with Non-Dialysis Dependent CKD : An Analysis of the FIND-CKD Trial. *PLoS One* **11** : e0157063, 2016
- 15) Fishbane S, Block GA, Loram L, et al : Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *J Am Soc Nephrol* **28** : 1851-1858, 2017
- 16) 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* **31** : 1588-1594, 2016
- 17) Fang X, An P, Wang H, et al : Dietary intake of heme iron and risk of cardiovascular disease : A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **25** : 24e35, 2015
- 18) Shi Z, Zhen S, Zhou Y, et al : Hb level, iron intake and mortality in Chinese adults : a 10-year follow-up study. *Br J Nutr* **117** : 572-581, 2017
- 19) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al : Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* **87** : 162-168, 2015
- 20) 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* **86** : 845-854, 2014
- 21) Macdougall IC, White C, Anker SD, et al : PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* **380** : 447-458, 2019
- 22) Nakanishi T, Kuragano T : Intravenous Iron and Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* **380** : e46, 2019
- 23) Hagström H, Nasr P, Bottai M, et al : Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int* **36** : 1688-1695, 2016

*

*

*