

【各論】
鉄管理の進歩

鉄は積極的に投与すべきか*

濱野高行**

■はじめに

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)において日本は、鉄投与の頻度も投与量も国際的にかなり少ないことが報告されている¹⁾が、この臨床姿勢はおそらくは erythropoiesis-stimulating agent (ESA) に対する信仰に似た「過剰な期待」と鉄に対する「過剰な嫌悪感」に支えられてきたと思われる。この鉄に対する保守的な態度が結実した2008年に出版された「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」では、鉄補充療法の開始基準は、意見ながらも「トランスフェリン飽和度 (TSAT) <20% 以下、および血清フェリチン濃度」とされた。このステートメントによって年々鉄欠乏を有する患者の比率が増え、2012年末の統計調査結果では、TSAT<20%もフェリチン<50 ng/mL もともに実に約35%となった。鉄の酸化ストレスを恐れ、赤血球造血刺激薬 (ESA) の臓器保護作用に対して無邪気な憧憬を抱いた医師にとってはこの傾向は好ましいのかもしれないが、鉄に関する最近の無作為化比較対照試験 (randomized controlled trial : RCT) の結果を考えると、鉄欠乏を放置して本当にいいのだろうか？

鉄に対する「嫌悪感」に関しては、げっ歯類に

鉄を静注することで動脈硬化病変が悪化することや、ヒトにおいてはフェリチンが高い患者で死亡率が高いとか、鉄の静脈投与によって酸化ストレスが上昇することなど、一見説得力のあるデータは多くある。

しかし、である。これらは静注であったり、動物実験だったり、観察研究であったり、ハードアウトカムではなく surrogate outcome を調べた研究である。KDIGO の貧血ガイドラインを作る際ににおいてはヒトのデータしか採用されないし、そもそも死亡、心血管イベント、透析導入、生活の質 (QOL) といったアウトカムをみた論文でないと引用しないことが序章で明示されている。またいうまでもないが、RCT が観察研究より重視される。観察研究は因果関係が危ういからである。DOPPS でヘモグロビン (Hb) が高いほど予後がよかつたが、これは見事に RCT によって覆されたという歴史から学ぶべきである。さらには、代替性 (surrogacy) に関しても注意を払うべきである。例えば、炎症によって影響されるフェリチンは鉄欠乏のマーカーとしては、感度も特異度も低いことが何度も報告されている²⁾。フェリチンはかつて腫瘍マーカーであったことも思い出されたい。

* Should we administer iron proactively?

key words : TSAT, ferritin, HIF 安定化薬

** 名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科 HAMANO Takayuki
(〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

I 意見が分かれるような問題について観察研究だけを信じるな

観察研究の問題点に関して例を出そう。IOWA study という、サプリメントの使用と生命予後との関連を高齢女性において調べた研究である³⁾。この研究結果では、鉄摂取患者では死亡率が有意に高かった。鉄未摂取患者を基準とすると、そのハザード比は 1.10 (95% 信頼区間 1.03~1.17) であった。この研究は日本において、鉄投与の害悪を喧伝したい医師によって度々引用されるが、米国内においてこの論文に対する批判が数々出ていることはあまり知られていない。例えばワシントンの Council for Responsible Nutrition からも、この論文はかなりの批判を浴びている⁴⁾。以下に問題点を整理する。

1. Non-user の縦断捕捉率が user に比べて低すぎる

この研究では、鉄摂取者の補足率は 66.9% であったのに対し、鉄未摂取者のそれはわずか 19.7% であり、ほとんど追跡調査できていない。鉄未摂取者で追跡できたのは、当然健康な者が多くなることは容易に想像がつき、強烈な選択バイアスにつながる。

2. Non-user の定義が曖昧

時間の経過とともに non-user が user に変わることは往々にしてあるが、時間依存性変数として考慮していなかった。米国では、年々サプリメント使用している人が増えており、この種の研究では通常は時間依存性変数として扱うべきである。

3. Vitamin 類についての研究結果がほかの臨床研究の結果と一致していない

4. そもそも、サプリメントをとる人にはとる理由があったにもかかわらず、その indication bias を補正できていない

鉄が倦怠感をとりることはよく知られており、そもそもそのような症状があったがゆえに、

鉄をとっていたはずである。そのような症状がある人は、もともと何らかの慢性疾患を抱えており、死亡率が高くとも不思議でない。この研究において鉄の投与量が 400 mg/日を超える女性も含まれているが、そもそもこの用量は自己購入できず、医師の処方箋がないと購入不可能である。医師が処方するには、消化管出血が強いなどそれなりの理由がある。鉄を投与するべきか否かは、あたり前であるが、患者による。鉄欠乏が本当にある患者なのか、CKD や心不全があったのかどうか、などである。このような indication bias が無視されている。

米国ではいまだに小麦には鉄を強化している。IOWA study の結果が信憑性が高いと本当に思われているなら、厳しい FDA が鉄強化食の続行に関して許可を出すはずがない。そもそも意見が分かれるようなデリケートな問題に関して、説得材料として観察研究をもち出すのは疫学の常識に反する。

II 観察研究ではなく、因果関係が明白な RCT から学べ

1. FAIR-HF, CONFIRM-HF

CKD 合併心不全におけるダルベポエチンの RCT である RED-HF⁵⁾では、ダルベポエチンで Hb を 13 g/dL 程度に上げても、プラセボ群（研究を通して約 11 g/dL 程度）と、死亡と心不全悪化による入院の複合エンドポイントは全く変わらなかった。しかし有害事象の脳梗塞も、何らかの血栓塞栓性イベントも、有意にダルベポエチン群で多かった。このことから、Hb 11 g/dL 程度では ESA を使う臨床的意義はないとになる。実際、American College of Physician (ACP) のガイドラインでは、心不全や冠動脈硬化症の患者の軽度～中等度の貧血には ESA を使用しないことを推奨している⁶⁾。

一方で、心不全（左室駆出率<45%）を有する鉄欠乏に関する RCT が FAIR-HF⁷⁾である。ここで、対象は「鉄欠乏性貧血」ではなく「鉄欠乏」であることに注意されたい。つまり、iron defi-

ciency without anemia (IDWA) も入っているのでHbは比較的高く、介入前の459名の平均は11.9 g/dLである。また鉄欠乏の定義は、フェリチン<100 ng/mLあるいはTSAT<20%の場合は100 ng/mL<フェリチン<300 ng/mLであり、機能性鉄欠乏も含まれていることが重要である。この研究では静注鉄としてferric carboxymaltose (FCM) が使われ、プラセボ群に比較して、primary outcome の24週目のNYHAスコアは静注鉄群で有意に改善し、patients global assessment, QOLさらには6分間歩行テストも有意に改善している。また、この改善効果はHbとは無関係であり、IDWAの症例においても有意な改善が観察されており、鉄の恩恵は貧血の改善を介してではないことが明白である。またFAIR-HF研究では、鉄によって腎機能も改善することが報告された⁸⁾。しかし、この研究は観察期間が短い、ソフトエンドポイントしかみていないなどの批判もあり、観察期間を52週間まで延長した304名のCONFIRM-HF研究が次に報告された⁹⁾。その結果、これら4つのアウトカムは52週目においても再現された。特に6分間歩行テストにおいては、eGFR<60 mL/分/1.73 m²のCKD症例(40%)で特に改善傾向が強かった(交互作用のp<0.05)。最も重要なこととして、心不全悪化による入院を有意に抑制し、そのハザード比(95%信頼区間)は0.39(0.19~0.82)であり、この種の心不全を扱った研究では、新薬を含めたとしても驚異的なeffect sizeであった。それゆえにこれだけのN数でも有意差がでるわけで、近年行われているような大量に患者を集めないと有意差が出ない研究とは趣を異にする。

これらの知見に基づき、European Society of Cardiology (ESC) による心不全のガイドラインでは、貧血の有無にかかわらず鉄欠乏(フェリチン<100 ng/mL または、TSAT<20%ならばフェリチン<300 ng/mL)を有する左室駆出率(EF)の低下している心不全では、FCMの投与がエビデンスレベルAで推奨された¹⁰⁾。日本でも、やっとFCMが鉄欠乏性貧血に対して2019年に承認されたので興味深い。しかし、これらのデータは

CKD患者を含んでいても透析患者は含まれておらず、ましてやEFの低下よりも拡張能が障害されている心不全の多い透析患者で同様なことが成立するのかは、全く不明であった。

2. PIVOTAL研究

血液透析患者において、酸化ストレスを惹起することで悪名高いiron sucroseの静注製剤による介入について積極的治療群と消極的治療群で比べたものであり、主要アウトカムは非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全入院と総死亡の複合アウトカムである¹¹⁾。積極的治療群では、フェリチンが700 ng/mLまたはTSATが40%になるまでは400 mg/月で投与する群であり、一方消極的治療群はフェリチンが200 ng/mL未満あるいはTSATが20%未満になれば投与するという、比較的日本のスタンスに近いものである。積極的治療群では、消極的投与群に比べESA製剤投与量は有意に少なく、輸血頻度の減少のみならず、心不全入院や全死亡も抑制された。重要な知見として、2018年10月のNEJM発行当時の解析結果では非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心不全入院および総死亡の複合主要アウトカムに関して、ハザード比は0.88で、積極的治療群の優越性p-valueは0.11で非劣性しか証明されなかった。しかし、2019年1月にプログラミングエラーを修正した再解析結果が報告され、ハザード比は0.85(95%信頼区間0.73~1.00)で、優越性p-valueは0.04に修正され、論文がさしかえられた。つまり、本来非劣性試験であった研究で積極的治療の優越性まで示されたことになる。また、致死性・非致死性心筋梗塞のハザード比は、0.79(95%CI 0.61~1.03)から0.69(0.52~0.93)に修正された。これは心不全入院のハザード比の0.66(0.46~0.94)に匹敵する。つまり、経口製剤よりも酸化ストレス惹起作用の強い静注鉄剤であっても心不全入院だけでなく、心筋梗塞まで減らしたことは特記すべきである。この機序は鉄の血小板凝集抑制作用¹²⁾によるものか、鉄の血管石灰化抑制作用¹³⁾によるものか、あるいは虚血性心疾患が惹起する可能性があるESA¹⁴⁾を減量できたことによるか

は不明であり、今後の機序解明が待たれる。いざにせよ、この結果は ESA よりも鉄をまず優先するべきという、KDIGO の腎性貧血ガイドラインを支持する。2019 年にバルセロナで開催された KDIGO の貧血の会議でも、この研究の重要性は強調された。ただし、この研究が比較しているのはフェリチンや TSAT の 2 群間比較ではなく、あくまで鉄の積極的治療と消極的治療の比較であるという点であること、また main message としては TSAT<20 (鉄欠乏) にさせるな、ということの 2 点につきる点が、再三再四この分野の専門家から指摘された。

これらの強固なエビデンスから、ESA よりもまずは鉄を優先する KDIGO の貧血ガイドラインの妥当性が支持される。

3. クエン酸第二鉄の無作為化研究

基礎研究で興味深い実験結果が報告されている¹⁵⁾。アルポート症候群のモデルマウスは腎不全に加え鉄欠乏性貧血、左室駆出率の低下を伴う心機能障害を呈するが、この薬剤を病態が完成するまでの早期 (4 週齢) から投与することで、貧血改善や心機能の改善効果のみならず、腎機能改善効果 (蛋白尿の低下に加え、腎線維化の改善) が確認されている。これによってこのマウスの生存期間が延長しているのは重要なことである。しかし 6 週齢から投与すると血清リン値も低下せず、腎機能改善効果も得られていないので、早期からの投与が重要であるという知見であった。

この基礎研究と符合するかのように、最近保存期末期においてクエン酸第二鉄の無作為化研究が報告された¹⁶⁾。Block ら¹⁶⁾は、eGFR が 20 mL/分/1.73 m²以下の患者に対し、クエン酸第二鉄を投与する群と投与しないで通常の管理をする 2 群に無作為に分け予後をみたところ、透析導入は有意にクエン酸第二鉄投与群で少なかった。さらに、クエン酸第二鉄投与群では入院回数も少なく入院期間も短く、死亡、透析導入、移植の複合イベントも有意に少ないという結果であった。もっともこの研究は対象患者の数が少なく、ベースラインの糖尿病の比率がクエン酸第二鉄投与群で少ないな

どの問題もあり、今後の検証も必要となろうが、クエン酸第二鉄の保存期での投与の臨床的価値を感じさせる研究といえよう。

III HIF 安定化薬 (HIF stabilizers) の時代

日本では世界に先駆けて roxadustat が使われるようになった。しかし、わが国で実施された治験の pooled 解析では、ダルベポエチン群よりも血栓が多いという結果が得られてしまい、残念ながら「本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある」という警告がエベレンゾ[®]の添付文書に付記されてしまった。しかし、欧米ではそのような結果は得られておらず、日本だけにおける知見である。その後にわが国で承認された daprodustat、vadadustat に関しても、これらの血栓症が従前の ESA に比して増えているという臨床的証拠がないにもかかわらず、当局の指導によって類薬ということで同様の警告が付記されたのはきわめて残念なことである。今後上市される enarodustat、molidustat に関しても警告が付記されることになろうが、おそらく HIF stabilizer の上市の順番が、roxadustat が一番でなければ違った形になったはずである。では、なぜ、roxadustat のみ、そして日本においてだけ血栓症が増えたのであろうか？ これは、おそらくは治験のプロトコールによる。ESA 未治療患者への投与試験 (国内第Ⅲ相 ESA 未治療患者対象試験) では、「投与 0 週の来院日から投与 24 週 (若しくは中止時) の有効性評価の検査終了まで、鉄剤 (静脈投与) の併用を禁止するが、TSAT が 5% 未満、あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 未満の場合は、TSAT を 5% 以上、あるいは血清フェリチンを 30 ng/mL 以上に維持することを目安として、治験責任医師又は治験分担医師の判断により鉄剤を静脈投与することは可能とする」という信じがたいプロトコールであった¹⁷⁾。簡単にいえば、鉄の投与を著しく禁じたプロトコールであり、HIF stabilizer であればヘプシジンの抑制のみならず、直接腸管の divalent metal transporter 1 (DMT1)

の発現を上げることを介して、自然と鉄が吸収されることを期待したのかもしれない。しかし、この期待に反して薬剤開始後8週の時点におけるフェリチンの中央値は、エベレンゾ50 mg群で18.9 ng/mL、エベレンゾ70 mg群で27.1 ng/mLと、とんでもない鉄欠乏の状態を作りあげている。ここで重要なことは、この時点でのTSATの平均値は約20%であり、これだけ鉄欠乏状態にあってもTSAT>20%が半数程度いるということである。これはHIF stabilizerの特徴であり、このような貯蔵鉄がない状態においても末梢へ鉄を誘導することができている。しかし、TSATの平均が20%ということは、半数の患者は末梢の循環中の鉄すらも欠乏していたということであり、投与終了時のフェリチンの中央値はエベレンゾ50 mg群で38.8 ng/mL、エベレンゾ70 mg群で44.6 ng/mLであり、20週間以上も鉄欠乏が放置されたことになる。鉄欠乏は血小板の凝集能を高める¹⁸⁾ことがわかっており、すでに脳梗塞のリスクであることは確立されている¹⁹⁾。よって、roxadustatでのみ認められた血栓症の増加は、おそらくは鉄を積極的に使わなかったことで一部は説明されると考えられる。欧米ではどうであろうか？実は欧米の試験でも同様なプロトコールであったが、対象となった患者のフェリチンは日本に比べて非常に高い。よって、体内に貯蔵された鉄がベースラインですでに多いために、ここまで鉄欠乏には至っていない。

■ おわりに

2015年版腎性貧血ガイドラインのなかで、「鉄利用率を低下させる病態が認められない場合には」、という条件付きながらも、「フェリチン<100 ng/mLまたはTSAT<20%で鉄補充を提案する」と記載された。では、鉄利用率が低下しているような典型的な病態であるフェリチン>300 ng/mLかつTSAT<20%のような患者は、どれだけ日本の透析患者に存在するのか？2012年当時の統計調査の結果からはわずか1.6%にすぎなかったことは特記すべきことである。日本にお

いては欧米と違ってカテーテルで透析する患者は少なく、日本人が人種的にCRPが低い集団だからである²⁰⁾。そしていよいよ、現在HIF stabilizerの時代に入った。この薬剤の使用によって鉄の囲い込みはとれ、もはや相当な炎症状態ではない限り「鉄利用率が低下している病態」にはならずに済む。つまり、このガイドラインを踏襲すれば、HIF stabilizerを使用している患者ではフェリチン<100 ng/mLまたはTSAT<20%で鉄を補充するべきということになる。PIVOTAL研究では、鉄の積極的使用(proactive regimen)が積極的使用(reactive regimen)よりも心筋梗塞も心不全も全死亡も減らしたが、このproactiveという意味を再確認したい。リーダーズ英和辞典では、proactiveとは、「先を見越した行動をとる」という意味の形容詞であり、この研究の文脈においては「鉄欠乏が起こらないように、先を見越して鉄を投与する」ということである。これを実現しようとすると、鉄の投与制限などを行っていければできようもなく、投与制限自体を緩和あるいは撤廃すべきであろう。

文 献

- 1) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al : Variation in intravenous iron use internationally and over time : the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* **28** : 2570-2579, 2013
- 2) 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* **6** : 77-83, 2011
- 3) 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* **171** : 1625-1633, 2011
- 4) Wallace TC, MacKay D, Ritz BW, et al : An industry perspective : dietary supplements and mortality rates in older women. *J Diet Suppl* **10** : 85-92, 2013
- 5) Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al : ED-HF Committees ; RED-HF Investigators : Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* **368** : 1210-1219, 2013
- 6) Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, et al : Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians : Treatment of anemia in patients with heart disease : a clinical practice guideline from the

- American College of Physicians. Ann Intern Med **159** : 770-779, 2013
- 7) Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al : FAIR-HF Trial Investigators : Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med **361** : 2436-2448, 2009
 - 8) Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al : FAIR-HF Trial Investigators : The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function : an analysis of the FAIR-HF study. Eur J Heart Fail **17** : 329-339, 2015
 - 9) Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al : CONFIRM-HF Investigators : Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J **36** : 657-668, 2015
 - 10) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al : 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail **18** : 891-975, 2016
 - 11) 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
 - 12) Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, et al : Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia : associations with iron deficiency and platelets. PLoS One **9** : e88812, 2014
 - 13) Seto T, Hamada C, Tomino Y : Suppressive effects of iron overloading on vascular calcification in uremic rats. J Nephrol **27** : 135-142, 2014
 - 14) 秋澤忠男, 下条文武, 西 慎一, 他 : 保存期慢性腎臓病患者の腎機能保持 : ESA による高いヘモグロビン目標値維持の効果. 腎と透析 **76** : 119-128, 2014
 - 15) Francis C, Courbon G, Gerber C, et al : Ferric citrate reduces fibroblast growth factor 23 levels and improves renal and cardiac function in a mouse model of chronic kidney disease. Kidney Int **96** : 1346-1358, 2019
 - 16) Block GA, Block MS, Smits G, et al : A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. J Am Soc Nephrol **30** : 1495-1504, 2019
 - 17) Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T, et al : A Phase 3, Multicenter, Randomized, Two-Arm, Open-Label Study of Intermittent Oral Dosing of Roxadustat for the Treatment of Anemia in Japanese Erythropoiesis-Stimulating Agent-Naïve Chronic Kidney Disease Patients Not on Dialysis. Nephron **24** : 1-11, 2020
 - 18) Tang X, Fang M, Cheng R, et al : Iron-Deficiency and Estrogen Are Associated with Ischemic Stroke by Up-Regulating Transferrin to Induce Hypercoagulability. Circ Res (in press)
 - 19) Chang YL, Hung SH, Ling W, et al : Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia : a population-based study. PLoS One **8** : e82952, 2013
 - 20) Kelley-Hedgepeth A, Lloyd-Jones DM, Colvin A, et al : SWAN Investigators : Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. Clin Chem **54** : 1027-1037, 2008

*

*

*