血液透析患者の腎性貧血に対する クエン酸第二鉄水和物の有効性の検討

古野 孝明¹ 宮 家 郁¹ 笹 木 史 絵¹ 川 口 健¹
半 田 寛¹ 今 井 圭 介¹ 高 取 優 二² 藤 原 恒 太 郎³
藤 原 久 子⁴

¹興生総合病院薬剤部 ²興生総合病院腎臓内科

³興生総合病院心臓血管外科 ⁴興生総合病院透析科

キーワード：クエン酸第二鉄水和物，鉄剤，TSAT，Hb 濃度，ESA 抵抗性

〈要旨〉

【目的】クエン酸第二鉄水和物投与開始時に鉄剤投与を中止し，腎性貧血に対する有効性について検討した。【対象】95 名の血液透析患者のうち，選択基準を満たした 45 名。【方法】クエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与時に静注・経口鉄剤投与を中止し，鉄関連検査値，ダルベポエチン α (DA) 投与量，ESA 抵抗性について検討した。【結果】対象患者全体の検討では，フェリチン値，TSAT に有意な変化を認めず，Hb 濃度が有意に上昇した。DA 投与量も有意に低下し，40.1% の DA 削減効果を認めた。鉄剤服用群別の検討では，静注鉄剤中止群は 50.2%，経口鉄剤中止群は 33.5% の DA 削減効果を認め，ESA 抵抗性は低下した。【結語】クエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与時に鉄剤を中止することで鉄過剰を防ぎ，さらに Hb 濃度が上昇した。貧血改善効果は静注，経口鉄剤より良好であると考えられ，クエン酸第二鉄水和物の腎性貧血に対する有効性が示唆された。

Efficacy of ferric citrate hydrate in hemodialysis patients with renal anemia

Takaaki Furuno¹, Kaoru Miyake¹, Fumie Sasaki¹, Takeshi Kawaguchi¹, Hiroshi Handa¹, Keisuke Imai¹, Yuji Takatori², Koutarou Fujiwara³, Hisako Fujiwara⁴

¹Department of Pharmacy, ²Department of Nephrology, ³Department of Cardiovascular Surgery, ⁴Department of Dialysis, Kohsei General Hospital

Key words : ferric citrate hydrate, iron, TSAT, Hb concentration, erythropoietic resistance index

〈Abstract〉

【Objective】In order to examine the efficacy of ferric citrate hydrate against renal anemia, we discontinued the administration of iron when ferric citrate hydrate was administered. 【Subjects】Among 95 hemodialysis patients at our hospital between June 2014 and February 2015, 45 patients (31 males and 14 females) who met the entry criteria were enrolled in this study. 【Methods】We discontinued iron administration to patients who were receiving intravenous or oral iron administration while ferric citrate hydrate 1,500 mg/day was administered, and investigated iron metabolism markers, darbepoetin α (DA) doses and erythropoietic resistance index. 【Results】Examination of all the subject patients showed that there were no significant changes in serum ferritin levels and TSAT levels. However, Hb concentration significantly increased. DA doses significantly decreased and 40.1% DA reduction effect was observed. Examination of each iron dose group showed that the DA reduction effect was 50.2% in the intravenous iron discontinuation group and 33.5% in the oral iron discontinuation group, and the erythropoietic resistance index decreased. 【Conclusion】We were able to prevent excessive iron intake by discontinuing iron administration when ferric citrate hydrate 1,500 mg/day was administered. Furthermore, Hb con-

centration increased. Ferric citrate hydrate was more effective in improving anemia than intravenous or oral iron administration. Thus, the efficacy of ferric citrate hydrate against renal anemia was demonstrated.

緒 言

2008 年の日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」¹⁾では、鉄の評価と補充療法に関して TSAT 20% 以下と血清フェリチン値 100 ng/mL 以下の両方を満たす場合を開始基準としている。透析患者はダイアライザへの残血と採血検査などにより容易に鉄欠乏状態に陥りやすい。そのため腎性貧血治療において、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent : ESA) の効果を発揮するためには鉄欠乏を診断し、適切な鉄補充を行う必要がある。しかしながら、2012 年末の JSDT の統計調査²⁾によると、TSAT 20% 未満かつ血清フェリチン値 100 ng/mL 未満の患者は 28.9% と報告され、約 3 割の透析患者は鉄欠乏であることが明らかとなった。一方、鉄剤の過剰投与は感染症リスクの増大、心・血管系合併症リスクの進展などが報告されている^{3,4)}。現在、鉄補充に関して明確な安全限界は示されておらず、鉄過剰をきたさないために最小限の鉄補充を行う必要がある。

2014 年 5 月、カルシウム非含有でリン吸着能が高い新規リン吸着剤としてクエン酸第二鉄水和物が上市された。有効成分の鉄が一部体内で吸収され、血清フェリチン値や Hb などの鉄関連検査値の変動が報告されており⁵⁾、鉄欠乏に陥りやすい透析患者において鉄補充の役割も期待されている。しかしながら、鉄補充として静注および経口鉄剤が使用され、クエン酸第二鉄水和物と併用により鉄過剰が懸念されている。

そのためわれわれはクエン酸第二鉄水和物投与開始時に静注および経口鉄剤投与中の患者に対し鉄剤投与を中止し、6 か月にわたり鉄関連検査値と ESA 製剤のダルベポエチン α (DA) 投与量および ESA 抵抗性 (erythropoietic resistance index : ESAI) を調査し、腎性貧血に対する有効性について検討した。

I. 対 象

対象は 2014 年 6 月～2015 年 2 月の興生総合病院外来維持透析患者 95 例のうち、以下の基準を満たす患者。

- 1) 20 歳以上、90 歳以下
- 2) 透析導入後 6 か月以上経過している患者
- 3) 2014 年 6 月時点でリン吸着剤を服用中の患者ま

たはリン吸着剤を服用していない患者で血清リン値が 6.0 mg/dL 以上の患者

- 4) 医師により治療参加の同意を得た患者
- 除外基準は、

- 1) 過去 6 か月以内に輸血の既往のある患者
- 2) 鉄剤による副作用歴がある患者
- 3) 医師が不適切と判断した患者

本研究は、前向き観察研究として社会医療法人里仁会の倫理委員会で承認を得た。

II. 方 法

1. 投与薬物

対象患者に対し既存のリン吸着剤から切り替えまたは新規投与としてクエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日を 3 分割で朝昼夕食後に経口投与した。各種リン吸着剤からの切り替えは宮崎ら⁵⁾の報告、Daugirdas ら⁶⁾の報告をもとに炭酸カルシウム 1,500 mg、塩酸セベラマー 2,250 mg、炭酸ランタン 750 mg をクエン酸第二鉄水和物 1,500 mg に切り替えた。また、静注鉄剤の含糖酸化鉄 40 mg/日を週 1 回、経口鉄剤のクエン酸第一鉄ナトリウム 50 mg/日を 1 分割で投与中の患者は鉄剤を中止した。ESA 製剤の増減は腎性貧血治療のガイドライン¹⁾に従い、医師の判断で行った。

2. 評価項目

血液検査はクエン酸第二鉄水和物投与前および 1, 2, 3, 4, 5, 6 か月後に血液透析開始直前の静脈側穿刺部位より採血し測定した。評価項目は血清フェリチン値、トランスフェリン飽和度 (TSAT)、Hb 濃度、週あたりの DA 投与量、ESAI、血清リン値、血清 PTH 値とした。ただし、血清 PTH 値の測定は投与前、3 か月後、6 か月後とした。ESAI は DA 投与量を透析後体重 (kg) と Hb 濃度 (g/dL) で割った値である ESA $\mu\text{g/kg/g/dL/週}$ とした。その他、切り替えによる有害事象、ESA の反応別に検討を行った。

3. 統計処理

経時的変化は非正規性を確認し Bonferroni 補正 (求めた p 値を 6 倍、血清 PTH 値の p 値は 2 倍とした) による Wilcoxon 符号付順位検定を行った。欠損値処理の方法として個々の解析において必要なデータに欠損値のない症例で解析した。3 群間の比率については Fisher の正確検定、3 群間の比較は一元配置分散分析もしくは Kruskal-Wallis 検定を行い、有意差を認めた

項目は Tukey 法もしくは Steel-Dwass 法にて多重比較を行った。投与前と投与後 6 か月の比較は対応のある t -検定もしくは Wilcoxon 符号付順位検定を行った。統計処理は EZR を用い⁷⁾、すべての分析において、 $p < 0.05$ を有意とした。表記はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

基準を満たした 45 名の患者を解析対象とした。患者背景を表 1、鉄剤服用群別の患者背景を表 2 に示す。鉄剤服用群別の比較では、DA 投与量、Hb 濃度、血清リン値に有意な差は認めなかった。一方、TSAT 値は経口鉄剤中止群と比較して鉄剤なし群および静注鉄剤中止群で有意に低値であった。血清フェリチン値は鉄剤なし群と比較して静注鉄剤中止群で有意に高値であった。観察期間の投与量変更は、増量 (2,250 mg/日) が投与 4 か月後に 2 例、投与 5 か月後に 1 例、減量 (500~750 mg/日) が投与 1 か月後に 1 例、投与 6

か月後に 1 例であった。

2. 対象患者全例による検討

血清フェリチン値および TSAT 値は観察期間内に有意な差を認めなかった (図 1A, B)。Hb 濃度は投与 1 か月後から有意に上昇し、投与前 10.0 ± 0.9 g/dL から投与 3 か月後 11.0 ± 1.4 g/dL と有意な上昇が認められ、以降低下傾向を示した (図 2A)。週あたりの DA 投与量は投与前 19.6 ± 12.3 μ g から投与 6 か月後 11.6 ± 10.7 μ g と有意に減少した (図 2B)。ESAI は投与前

図 1 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清フェリチン値 (A)、TSAT 値 (B) の推移 (対象患者全例) mean $\pm$ SD

表 1 対象患者全例の背景

n	45
性別 (男性/女性)	31/14
年齢 (歳)	60.3 $\pm$ 14.3
糖尿病歴あり (名)	24
維持透析期間 (年)	8.4 $\pm$ 7.2
DA 投与量 (μ g/週)	19.6 $\pm$ 12.3
Hb 濃度 (g/dL)	10.0 $\pm$ 0.9
血清リン値 (mg/dL)	5.4 $\pm$ 1.3
TSAT (%)	26.0 $\pm$ 14.7
血清フェリチン値 (ng/mL)	58.1 $\pm$ 45.6
血清 PTH (pg/mL)	221.7 $\pm$ 136.6
ESAI (μ g/kg/g/dL/週)	0.038 $\pm$ 0.028

表 2 鉄剤服用群別の患者背景

	鉄剤なし群	静注鉄剤中止群	経口鉄剤中止群	p
n	12	19	14	
性別 (男性/女性) ^{a)}	9/3	13/6	9/5	0.92
糖尿病歴あり (名) ^{a)}	8	9	7	0.60
年齢 (歳) ^{b)}	61.6 $\pm$ 13.9	57.0 $\pm$ 12.3	63.6 $\pm$ 16.9	0.40
維持透析期間 (年) ^{c)}	8.0 $\pm$ 7.6	6.6 $\pm$ 3.8	11.3 $\pm$ 9.5	0.67
DA 投与量 (μ g/週) ^{c)}	16.7 $\pm$ 12.9	21.1 $\pm$ 12.3	20.0 $\pm$ 12.2	0.61
Hb 濃度 (g/dL) ^{b)}	9.6 $\pm$ 0.7	10.2 $\pm$ 1.1	10.0 $\pm$ 0.7	0.27
血清リン値 (mg/dL) ^{c)}	5.8 $\pm$ 0.9	5.3 $\pm$ 1.6	5.3 $\pm$ 1.1	0.24
TSAT (%) ^{c)}	19.3 $\pm$ 9.4**	22.7 $\pm$ 13.6*	36.2 $\pm$ 15.3	<0.01
血清フェリチン値 (ng/mL) ^{c)}	35.1 $\pm$ 36.2	76.9 $\pm$ 44.3 ^{††}	52.3 $\pm$ 46.7	<0.01
血清 PTH (pg/mL) ^{c)}	221.0 $\pm$ 150.6	219.0 $\pm$ 137.4	225.5 $\pm$ 133.9	0.98

^{a)}: Fisher の正確検定, ^{b)}: 一元配置分散分析, ^{c)}: Kruskal-Wallis 検定

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs. 経口鉄剤中止群 Steel-Dwass 法による Kruskal-Wallis 検定

^{††}: $p < 0.01$ vs. 鉄剤なし群 Steel-Dwass 法による Kruskal-Wallis 検定

図2 クエン酸第二鉄水和物投与後のHb濃度(A), DA投与量(B), ESAI(C), 血清リン値(D), 血清PTH値(E)の推移(対象患者全例)

mean ± SD, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. 0週 Bonferroni法の補正によるWilcoxon符号付順位検定

$0.038 \pm 0.028 \mu\text{g/kg/g/dL/週}$ から投与6か月後 $0.020 \pm 0.019 \mu\text{g/kg/g/dL/週}$ と有意に低下し, ESAIの改善が認められた(図2C). 血清リン値は追加症例(10名)で低下傾向を示した(図2D). 血清PTH値は有意な差を認めなかった(図2E).

3. 鉄剤服用群別による検討

鉄剤なし群(12名), 静注鉄剤中止群(19名), 経口鉄剤中止群(14名)の3群に分けて解析した. 血清フェリチン値は3群間ともに有意な変化を認めなかったが, 上昇傾向を示した(図3A). TSAT値は鉄剤なし群で投与1か月後に有意な上昇を認めた(図3B). Hb濃度は鉄剤なし群で投与1か月後および投与6か月後, 静注鉄剤中止群で投与2か月後に有意な上昇が認められた(図4A). 週あたりのDA投与量は3群間ともに有意な変化を認めなかったが, 低下傾向を示した(図4B). 平均DA削減率は投与6か月後に鉄剤なし群36.5%, 静注鉄剤中止群50.2%, 経口鉄剤中止群33.5%であった(図4B). ESAIは3群とも有意な差を認めなかったが, 低下傾向を示した(図4C).

4. 有害事象の検討

胃腸障害として下痢8名(17.8%), 便秘3名(6.7%), 胃部不快感3名(6.7%), 食欲減退3名(6.7%)であった. そのうち下痢5名, 胃部不快感1名, 食欲減退2名がクエン酸第二鉄水和物の投与を中止した. その他の中止理由はHb増加2名, 発疹1名, 掻痒感1名, 内服拒否1名であった. 治療継続率は全体で71%, 鉄剤服用群別では鉄剤なし群75%, 静注鉄剤中止群58%, 経口鉄中止群86%であった.

5. ESAの反応別検討(表3)

対象患者45名のうち6か月間継続できた32名をDA投与量変化よりDA減量群17例, DA不変群11例, DA増量群4例の3群に分けて比較検討した. 患者背景では年齢, 性別, 糖尿病歴, 鉄剤服用群に有意な差は認めなかった. 投与前の3群間で比較すると, DA投与量, 血清フェリチン値, TSAT値, Hb濃度, ESAIに有意な差は認めなかった. 各群での投与前と6か月後の比較ではDA減量群ではHb濃度は有意に上昇し, ESAIは有意に低下した. また有意差は認めなかったが, TSAT値が上昇傾向であった. DA不変群ではい

図 3 クエン酸第二鉄水和物投与後の血清フェリチン値 (A), TSAT 値 (B) の推移 (鉄剤服用群別)
mean ± SD, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. 0 週 Bonferroni 法の補正による Wilcoxon 符号付順位和検定

ずれの値も有意な差は認めなかった。一方、DA 増量群では ESAI は有意に上昇した。また TSAT 値は低下傾向であった。

IV. 考 察

わが国では、世界のほかの国と比較し、静注鉄剤の投与量割合および投与量が少なく、血清フェリチン値も低く維持されている⁸⁾。血清フェリチン値 100 ng/mL 以上の群は、100 ng/mL 未満の群に比べて死亡リスクが高いこと⁹⁾、さらに静注鉄剤の使用量の増加に伴い心血管イベント発生率・死亡率が有意に上昇することが報告されている¹⁰⁾。そのため透析患者の貧血治療における鉄補充には注意する必要があると考えられる。

クエン酸第二鉄水和物は、鉄を主成分とする新規のリン吸着剤として、リン低下作用だけでなく、鉄補充にも期待される薬剤である。Yokoyama ら¹¹⁾はクエン酸第二鉄水和物投与後、静注鉄剤の投与量は減少し、終了時に静注鉄剤を 90% 以上減量したと報告している。今回われわれは鉄剤の過剰投与を避けるため鉄剤併用を中止し、6 か月にわたり鉄関連検査値、DA 投

図 4 クエン酸第二鉄水和物投与後の Hb 濃度 (A), DA 投与量 (B), ESAI (C) の推移 (鉄剤服用群別)
mean ± SD, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs. 0 週 Bonferroni 法の補正による Wilcoxon 符号付順位和検定

与量、ESAI を調査し、血液透析患者の腎性貧血に対するクエン酸第二鉄水和物の有効性について検討した。

対象患者全例の検討では血清リン値は追加症例および切り替え症例ともに有意な変化を認めなかったが、追加症例は低下傾向を示した。この結果よりリン吸着剤の切り替えは既報のとおりであると考えられた。血清フェリチン値および TSAT 値は有意な変化を認めなかったが、Hb 濃度は有意な上昇が認められた。さらに週あたりの DA 投与量も有意に低下し、腎性貧血に対する有効性が認められた。血液透析患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (13 か月間) では TSAT 値、Hb 濃度、血清フェリチン値は投与 4 か月まで上昇傾向が認められ、それ以降、TSAT 値は定常化し、Hb

表 3 ESA の反応別検討

		DA 減量群	DA 不変群	DA 増量群	p
n		17	11	4	
年齢 ^{a)}		61.4±15.2	58.3±13.8	52.3±20.2	0.55
性別 (男性/女性) ^{b)}		12/5	8/3	2/2	0.75
糖尿病歴あり ^{b)}		11	5	2	0.61
鉄剤服用群別 ^{b)}					
鉄剤なし群		6	2	1	0.61
静注鉄剤中止群		7	3	1	
経口鉄剤中止群		4	6	2	
DA 投与量 ^{c)}	投与前	22.6±11.3	15.0±10.7	13.8±11.1	0.19
(μg/週)	6か月後	6.8±7.5 ^{†††}	15.0±10.7*	22.5±12.6 ^{*,††}	0.01
フェリチン値 ^{c)}	投与前	58.6±50.6	72.5±56.3	54.1±18.0	0.62
(ng/mL)	6か月後	83.6±56.3	69.5±53.4	67.9±48.8	0.53
TSAT 値 ^{c)}	投与前	26.6±16.7	30.9±10.3	37.8±22.0	0.32
(%)	6か月後	33.4±11.2	30.5±10.2	21.2±9.3	0.14
Hb 濃度 ^{a)}	投与前	9.9±1.0	9.9±0.8	9.9±0.8	1.00
(g/dL)	6か月後	11.0±1.2 [†]	10.0±0.9	9.8±0.4	0.04
ESAI ^{c)}	投与前	0.046±0.029	0.027±0.024	0.021±0.012	0.10
(μg/kg/g/dL/週)	6か月後	0.012±0.014 ^{†††}	0.026±0.023	0.037±0.014 ^{*,†}	0.01

a)：一元配置分散分析，b)：Fisher の正確検定，c)：Kruskal-Wallis 検定

*：p<0.05 vs. DA 減量群 Steel-Dwass 法による Kruskal-Wallis 検定

†：p<0.05，††：p<0.01，†††：p<0.001 vs. 投与前 対応のある t-検定もしくは

Wilcoxon 符号付順位検定

濃度は投与7か月後まで低下，血清フェリチン値は投与7か月後まで上昇した。また，投与量別の解析では，クエン酸第二鉄水和物 $\leq 1,500$ mg/日投与で各平均値が TSAT 値は 20% から 30% 程度に上昇し，血清フェリチン値は 200 ng/mL を超えない範囲の上昇であったと報告している^{11,12)}。われわれの検討でも同様の傾向が認められた。TSAT 値は投与3か月後まで上昇傾向を示し，それ以降定常化した。Hb 濃度は投与3か月後まで上昇し，それ以降低下傾向を示した。血清フェリチン値は投与6か月後まで上昇傾向を示した。また，投与前と比較し投与6か月後で血清フェリチン値は 58.1±45.6 ng/mL から 76.8±53.3 ng/mL，TSAT 値は 26.0±14.7% から 30.9±11.1% の上昇であった。第Ⅲ相長期投与試験では鉄剤併用患者も含まれるため，鉄剤の併用を中止することで TSAT 値および血清フェリチン値の上昇は低くなる可能性が考えられた。今回われわれの検討でクエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与時に鉄剤併用を中止することで血清フェリチン値および TSAT 値の上昇を低くし，鉄過剰投与を回避できる可能性が示唆された。さらに Hb 濃度上昇，ESAI の改善を認めたため，鉄剤服用群別について詳細に検討した。

鉄剤なし群では，Hb 濃度および TSAT 値は投与1か月後に有意な上昇が認められた。宮崎ら⁵⁾は Hb 濃度上昇に関して投与前の血清フェリチン値の低さがもっとも影響の大きい因子であったと報告している。投与

前の血清フェリチン値および TSAT 値はほかの2群と比較し低値であり，鉄開始基準を満たす患者が5名存在した。そのため，吸収された鉄が急速に造血に利用されたため投与初期に貧血改善効果を認めたと考えられた。静注鉄剤中止群では，Hb 濃度は投与2か月後に有意に上昇し，投与6か月後の平均 DA 削減率は 50.2% と高値であった。TSAT 値は投与前 22.7±13.6% から投与3か月後 39.9±25.3% と上昇傾向を認めた。三馬ら¹³⁾は ESA 治療維持期における鉄剤の投与方法について検討し，静注鉄剤群と比較し経口鉄剤群で Ht 値，Hb 濃度，血清鉄値がもっとも増加し，経口投与により鉄過剰をきたさず貧血改善がより円滑に行われたと報告している。また，静注鉄剤は経口鉄剤よりも酸化ストレスや細胞障害を多く惹起することが示唆され⁵⁾，それら炎症により鉄利用を阻害することで ESA 低反応性をまねく可能性があると考えられた。そのため，静注鉄剤からクエン酸第二鉄水和物投与に切り替えることで炎症低下による ESAI 改善効果，経口投与による有効な鉄利用などにより貧血改善効果を認めたと考えられた。経口鉄剤中止群では，Hb 濃度は投与4か月まで緩やかな上昇傾向を認め，平均 DA 削減率は 33.5% であった。クエン酸第二鉄水和物の鉄吸収は，食品添加物のクエン酸第二鉄を単回経口投与したときの体内への吸収量から算出している¹⁴⁾。しかしながらクエン酸第二鉄水和物の比表面積はクエン酸第二鉄より大きく溶解速度が速いこと，また，経口鉄剤は鉄欠

乏患者では吸収されやすいことが報告されているため¹⁵⁾、従来の報告より鉄吸収率は高いと考えられた。われわれの検討で TSAT 値は約 30% を維持し、血清フェリチン値も上昇傾向を認めたことからクエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与のほうが鉄吸収は良好であると考えられた。また、経口鉄剤 1 日 1 回投与とクエン酸第二鉄水和物 3 分割投与では、投与回数が増えることにより鉄の血中濃度が維持されやすいため貧血改善が良好であったと思われる。しかしながら、経口鉄剤とクエン酸第二鉄水和物の鉄吸収、鉄の血中濃度に関して比較検討した報告はなく、今後の検討課題であると考えられる。

クエン酸第二鉄水和物の副作用は胃腸障害 (19%) が多く、主に下痢の頻度 (10.1%) が高いことが報告されている¹²⁾。今回の検討では、それよりも胃腸障害の発現率は 37.8% と高く、そのうち下痢の頻度は 17.8% と高値であった。さらに下痢による中止例が 5 名であり、下痢によって治療の継続が困難となる症例が多く、注意が必要と思われた。一方、鉄剤のクエン酸第一鉄ナトリウム、含糖酸化鉄の胃腸障害はそれぞれ 23.8%, 2.2% であり、主に悪心・嘔吐が報告されている^{16,17)}。鉄剤と比べクエン酸第二鉄水和物の胃腸障害の発現率は高く、とくに下痢が多く認められた。一方で鉄剤に多い悪心・嘔吐の副作用は少なく、長期投与試験でも悪心・嘔吐の発現率は 0.6% であり、悪心・嘔吐による服薬中止例は報告されず¹⁸⁾、われわれの検討と同様の結果であった。胃腸障害の対策として減量することで継続できた症例も認められたため、初期投与量について今後の検討課題であると考えられた。また、Hb 過上昇 (>13 g/dL) により投与を中止した患者を 2 例認めた。2 例とも DA 投与なしで目標 Hb 濃度を維持している症例に認められ、TSAT 値が 7.2% から 37%, 6.3% から 82.1% まで上昇した。一方、血清フェリチン値の過上昇は認めなかった。そのため DA 投与なしで目標 Hb 濃度を維持している患者に対しては過剰造血に注意する必要があると考えられた。

クエン酸第二鉄水和物の貧血改善効果予測因子検討のため投与前と投与 6 か月後の DA 投与量を DA 減量群、DA 不変群、DA 増量群に層別し検討した。年齢、性別、糖尿病歴、鉄剤服用群および投与前の血清フェリチン値、TSAT 値、Hb 濃度、ESAI は 3 群に有意な差はなく、投与前に貧血改善効果を予測することはできなかった。しかしながら、TSAT 値は投与前と比較し投与 6 か月後では DA 減量群で増加傾向、DA 不変群で変化なし、DA 増量群で低下傾向を示し、ESAI は DA 減量群で有意に低下、DA 不変群で変化なし、DA

増量群で有意に増加と一定の傾向が認められた。ESAI の予測には、血清フェリチン値よりも TSAT 値のほうが優れるとの報告がされており²⁾、これはわれわれの検討とも一致するものであった。

われわれの検討においてクエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与により良好な貧血改善効果を認めた。一方で Hb 濃度が安定した投与 4 か月後から血清フェリチン値の増加傾向が認められ、DA 減量に伴い貯蔵鉄の利用が低下し、血清フェリチン値が増加する可能性が考えられた。そのため、今後長期的な鉄関連検査値の観察が必要と思われる。

結 語

クエン酸第二鉄水和物 1,500 mg/日投与時に鉄剤併用を中止することで血清フェリチン値および TSAT 値に有意な差を認めず、Hb 濃度が有意に上昇した。さらに貧血改善効果は、静注鉄剤の含糖酸化鉄 40 mg/日を週 1 回投与、経口鉄剤のクエン酸第一鉄ナトリウム 50 mg/日 1 分割投与より良好と考えられ、クエン酸第二鉄水和物の腎性貧血に対する有効性が示唆された。

文献

- 1) 日本透析医学会. 2008 年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. 透析会誌 2008; 41: 661-716.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況 2012 年 12 月 31 日現在. 東京: 日本透析医学会, 2013.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 宮崎章, 松尾明, 飯田聡夫, 他. 新規高リン血症治療薬クエン酸第二鉄水和物 (リオナ[®] 錠 250 mg) の薬理学的特性と臨床試験成績. 日薬理誌 2014; 144: 294-304.
- 6) Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, et al. The phosphate binder equivalent dose. Semin Dial 2011; 24: 41-9.
- 7) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 48: 452-8.

- 8) Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2570-9.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2014; 24: 261-7.
- 12) 鳥居薬品株式会社. リオナ[®]錠 250 mg 医薬品インタビューフォーム. 2014 年 5 月 (改訂第 2 版), 2014.
- 13) 三馬省二, 吉田克法, 佐々木憲二, 他. 腎性貧血に対するエリスロポイエチン製剤治療維持期における鉄剤の投与方法に関する多施設共同研究. *臨床と研究* 1995; 72: 230-4.
- 14) Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investigations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 107-12.
- 15) 齋藤宏. 鉄代謝異常の臨床. 大阪: 医薬ジャーナル社, 1999; 56.
- 16) エーザイ株式会社. フェロミア[®]錠 50 mg 医薬品インタビューフォーム. 2014 年 6 月改訂, 2014.
- 17) 日医工株式会社. フェジン[®]静注 40 mg 医薬品インタビューフォーム. 2014 年 10 月改訂, 2014.
- 18) 松村謙二. 鉄, アルミニウム, ランタン化合物と高リン血症治療. *YAKUGAKU ZASSHI* 2015; 135: 545-9.