血液透析患者に対する Epoetin beta pegol 月 1 回投与と月 2 回投与でのヘプシジン 25 を指標とした鉄動態の検討

木村 庄吾¹ 関谷-曾我 由夏² 加藤 由貴¹ 水谷 真¹
友杉 直久³

¹半田市立半田病院腎臓内科 ²中濃厚生病院内科 ³金沢医科大学腎臓内科

キーワード：ヘプシジン 25, 血液透析, エポエチンベータペゴル
〈要旨〉

Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) 月 1 回投与から月 2 回投与に変更することで鉄動態の変動を検討した。CERA 月 1 回投与中の 24 例を、月 1 回投与継続群 (A 群 12 例) と月 2 回投与変更群 (B 群 12 例) に分けて、ヘプシジン 25, Fe, TSAT, フェチリン, Hb, 目標 Hb 値維持率, ERI (erythropoiesis-stimulating agent resistance index), CERA 投与量の推移を 12 か月間比較検討した。開始時, 両群間で性別, 年齢, 原疾患, Hb, フェリチン, CERA 投与量に差はなかった。ヘプシジン 25 は 1 週時では両群ともに有意な減少 ($p < 0.05$) を示し, 1・3・12 か月時においては B 群で有意に低値 ($p < 0.05$) であった。Fe, TSAT, フェリチンも同様であった。ERI は A 群で 0.4% 上昇したのに対して, B 群で 10.4% 低下した。CERA 投与量も B 群で改善傾向にあった。鉄動態の変動を考慮し, 投与法で鉄代謝に与える影響の違いを認めた。CERA 月 2 回投与は鉄の利用効率を高め neocytolysis を防止し, 骨髓造血を促進する投与法の可能性が示唆された。

Effects of the once- versus twice-monthly administration of epoetin beta pegol on ferrokinetics, including hepcidin-25 levels, in patients undergoing hemodialysis

Shogo Kimura¹, Yuka Soga², Yuki Kato¹, Makoto Mizutani¹, Naohisa Tomosugi³

¹Department of Nephrology, Handa City Hospital ; ²Internal Medicine, Chuno Kosei Hospital ;

³Department of Nephrology, Kanazawa Medical University

Keywords : hepcidin-25, hemodialysis, epoetin beta pegol
〈Abstract〉

【Background】 We examined the effects of once- or twice-monthly continuous erythropoietin receptor activator (CERA) administration on ferrokinetics, particularly the hepcidin-25 level and erythropoiesis-stimulating agent resistance index (ERI), in anemic patients undergoing hemodialysis. 【Methods】 A 1-year prospective study of 24 patients undergoing hemodialysis was performed. Group A ($n=12$) was administered CERA once a month, and Group B ($n=12$) was administered CERA twice a month. We compared the subjects' hepcidin-25, serum iron, transferrin saturation, ferritin, hemoglobin, and target maintenance hemoglobin levels, as well as their ERI values and the change in the CERA dose between the two groups. 【Results】 There were no differences in sex, age, hemodialysis duration, the baseline hemoglobin level, the ferritin level, or the CERA dose between the two groups. Both groups displayed significantly decreased hepcidin-25 levels at 1 week. Group B exhibited significantly lower hepcidin-25 levels than Group A at 1 month, 3 months, and 1 year. Similar tendencies were seen for the subjects' serum iron, transferrin saturation, and ferritin levels. The CERA dose decreased significantly in Group B, but not in Group A. The ERI increased by 0.4% in Group A, but decreased by 10.5% in Group B. However, no inter- or intra-group differences were noted. 【Conclusion】 Changes in the CERA dose had significant

木村 庄吾 現 武蔵野総合クリニック練馬 〒176-0001 東京都練馬区練馬 1-26-1 中道ビル 2 階

Shogo Kimura Tel : 03-3993-7015 Fax : 03-3993-7018

〔受付日 : 2016 年 7 月 27 日, 受理日 : 2016 年 9 月 21 日〕

ferrokinetic effects, including on the hepcidin-25 level. Twice-monthly CERA administration might prevent neocytolysis and promote bone marrow hematopoiesis.

緒 言

近年, 鉄代謝においてヘプシジン 25 (Hep25)・フェロポルチン (Fpn) 系が中心的役割を果たしていることが報告された。Hep25 は, 腸管での鉄吸収および鉄体内動態を担うアミノ酸 25 個の鉄調整蛋白である¹⁾。Hep25 の主な働きは, 膜貫通型の鉄輸送蛋白である Fpn の発現を低下させることである。鉄を血中に取り込むためには Fpn が必要であるため, Fpn が低下すると腸管での鉄吸収が低下し, 貯蔵鉄からの鉄放出も低下することにより, トランスフェリン飽和率を低下させる²⁾。鉄に反応し Hep25 が肝臓で作られ高濃度となると, 鉄吸収が減少する。反対に鉄が少なくなると Hep25 は低下し, 腸管での鉄吸収を増加させ貯蔵鉄を放出する³⁾。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) では Hep25 は上昇し, 特に透析患者では高値となる⁴⁾。Hep25 上昇が CKD における貧血の進展と重症度を決める重要な役割を果たしている。

透析患者の貧血管理にエリスロポエチンは欠かすことのできない薬剤の一つである。Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) はエポエチンベータに 1 分子の直鎖型ポリエチレングリコールを結合させた薬剤で, タンパク質部分の安定性を増加させエリスロポエチン・レセプターに対する親和性を低下させることで, 長い半減期を特徴にもつ⁵⁾。CERA は 4 週に 1 回の投与間隔において, エリスロポエチン (erythropoietin: EPO) と比較し投与 1 週後の Hep25 を低下させ, 投与 2 週後の血清フェリチン (Frt) を低下させると報告されている⁶⁾。鉄は造血の材料であることから, Hep25 の低下を通じた貯蔵鉄の有効利用による低用量での貧血改善が期待できる。また, 鉄は毒物でもあることから, Frt の低下を通じて鉄毒性のリスクを低減させることが期待できる。

しかし CERA 月 2 回投与における長期の Hep25 を含めた鉄代謝の報告は少なく, 月 1 回投与との比較は明らかになっていない。そこで今回, われわれは CERA 月 1 回投与と月 2 回投与での鉄動態を 12 か月間比較検討した。

I. 対象・方法

CERA を月 1 回投与で腎性貧血治療中の外来維持血

液透析患者 24 例を対象とした。選択基準は 1) 週 3 回の血液透析を 3 か月以上であること, 2) 1 か月あたりの CERA 投与量が 50~200 μg であること, 3) 直近 3 か月間の Hb 濃度が 10~12 g/dL で推移していること, 4) 直近 3 か月間で明らかな鉄欠乏が認められないこと (Frt ≥ 50 ng/mL), 5) 20 歳以上であること, 6) コントロール困難な高血圧を有していないこと, 7) 感染症・悪性腫瘍・出血など認めないこと, 8) 妊婦, 授乳中および妊娠している可能性のある女性でないこと, 9) 過去 12 か月以内に赤血球輸血・鉄剤投与を受けていないこととした。

対象患者のカルテ番号末尾の数字を用いて奇数を A 群に, 偶数を B 群に割り当てた。A 群は CERA を月 1 回投与, B 群は月 2 回投与とし, 1 年間の前向き研究を行った。採血を施行したタイミングは, 月 2 回の透析前採血を第 1 週と第 3 週の月曜日と火曜日に行い, 採血を行う曜日は患者の透析クールに準じて施行した。ESA 製剤と鉄剤の投与を行うタイミングについて, グループ A では第 1 週月曜日ないし火曜日の透析終了直前に静脈側の透析回路からゆっくり投与を行い, グループ B では第 1 週と第 3 週の月曜日ないし火曜日の透析終了直前に静脈側の透析回路からゆっくり投与した。

鉄不足が認められた患者には静注鉄剤を補充した。目標 Hb 濃度は 10~12 g/dL, 静注鉄剤補充開始基準は Frt < 50 ng/mL, 中止基準は Frt > 300 ng/mL とした。Hb 濃度が 9.9 g/dL 以下ないし 12.1 g/dL 以上では, 鉄不足がないことを確認のうえ CERA を 1 段階ずつ増減量投与し, ESA 変更後は翌月第 1 週採血まで変更を行わなかった。鉄剤投与量は含糖酸化鉄 40 mg を週 1 回透析後に投与し, 投与期間は 1 クール 10 回とした。

CERA 月 2 回投与への切替え方法は, Hb 濃度の推移より月 1 回で継続治療を行う場合の CERA 投与量を確定し, 投与量の半量を月 2 回投与における 1 回投与量とした。例えば投与量が 75 μg と半量にできない場合, 50 μg + 25 μg にし月 2 回投与した。CERA 投与量の調節後に鉄剤の投与を行った。

観察開始の基本情報は, 性別, 年齢, 透析歴, 血圧とした。検査項目は Hb, 赤血球数, Frt, TSAT, MCV, 血清アルブミン, CRP, Hep25 を開始時, 1 週後, 2 週後, 1 か月後, 3 か月後, 6 か月後, 1 年後にそれぞれ測定した。目標 Hb 維持率の評価を両群間で

表 1 Patient characteristics

	Group A N = 12	Group B N = 12	P value
Male : female	8 : 4	8 : 4	NS
Age (years)	66.0 ± 8.5	63.6 ± 7.5	NS
HD duration (months)	58.1 ± 50.2	68.2 ± 47.7	NS
Primary disease			
Chronic glomerulonephritis	4	4	
Diabetic nephropathy	6	7	
Nephrosclerosis	2	1	
SBP (mmHg)	128.6 ± 19.1	133.3 ± 15.9	NS
DBP (mmHg)	76.2 ± 16.1	77.2 ± 13.4	NS
RBC (× 10 ⁴ /μL)	368.6 ± 31.7	356.7 ± 26.3	NS
Hb (g/dL)	11.0 ± 0.5	10.9 ± 0.3	NS
MCV (fL)	93.4 ± 5.3	94.4 ± 4.7	NS
TSAT (%)	30.4 ± 9.4	26.5 ± 8.3	NS
Hep25 (ng/mL)	55.5 ± 26.0	74.6 ± 70.4	NS
Frt (/μL)	122 ± 78	137 ± 85	NS
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.4	3.4 ± 0.4	NS
CRP (mg/dL)	0.21 ± 0.11	0.16 ± 0.08	NS
CERA (μg/M)	102 ± 46	117 ± 39	NS

HD : hemodialysis, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, RBC : red blood count, Hb : hemoglobin, Hep25 : hepcidin-25, Frt : ferritin, CRP : C-reactive protein, CERA : continuous erythropoietin receptor activator, NS : not significant, Results are mean ± SD.

比較した。ESA Resistance Index (ERI) を Hb 1 g/dL を維持するのに必要な ESA 投与量と定義し、 $ERI = (ESA \text{ 投与量}) \div (Hb \text{ 濃度})$ で計算し両群間および変化率を評価した。Hep25 の測定は Medical Care Proteomics Biotechnology Co., Ltd. (Ishikawa, Japan) に依頼し LC-MS/MS 法 (liquid chromatography tandem-MS techniques)⁷⁾ で測定を行った。

本研究は 2013 年改訂のヘルシンキ宣言に則って実施し、倫理委員会で承認 (承認番号 89) 後に、すべての対象患者に対して受理された臨床研究計画書により説明し、文書による同意を得て行った。同時に UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) へ登録 (登録番号 UMIN000012910) し公開した。

各測定項目の値は、平均 ± 標準偏差 (mean ± SD) で表記した。相関の解析に関し群内比較はウィルコクソン符号付順位検定により、群間比較はウィルコクソン順位和検定で行い有意差は $p < 0.05$ とした。統計解析ソフトとして SPSS ver. 21.0 (International Business Machines Corp, Armonk, New York, USA) を使用した。

II. 結 果

1. 臨床背景

対象症例は A 群 12 例と B 群 12 例の合計 24 例であった。A 群と B 群の患者背景は表 1 に示す。研究開始時

における性別、年齢、原疾患、血圧、赤血球数、Hb、Frt、TSAT、MCV、Alb、CRP、Hep25 に有意差は認めなかった。

2. 鉄指標の評価

1) 全例での評価

Hep25 の推移は 1 週時では両群ともに開始時と比較し有意な減少 ($p < 0.05$) を示した。B 群は A 群と比較し 1 か月 ($p < 0.001$)、3 か月 ($p < 0.05$)、12 か月 ($p < 0.001$) 時において有意な低下を認めた (図 1A)。Frt は開始時と比較し両群とも 2 週目まで低下傾向を示した。B 群は A 群と比較し、1 か月 ($p < 0.05$)、3 か月 ($p < 0.05$)、12 か月 ($p < 0.05$) 時において有意な低下を認めた (図 1B)。TSAT は両群とも開始時と比較し低下傾向を示した。B 群は A 群と比較して 1 か月 ($p < 0.05$)、6 か月 ($p < 0.05$)、12 か月 ($p < 0.05$) 時で有意な低下を認めた (図 1C)。MCV 値 (fL) は A 群で開始前 93.4 ± 5.3 から 12 か月後 90.9 ± 5.6 、B 群で開始前 94.4 ± 4.7 から 12 か月後 92.0 ± 4.7 であった。Hb 値は MCV と同様に維持され、差は認めなかった (図 1D)。鉄剤投与は A 群 5 人 (41.7%) と B 群 3 人 (25%) で鉄剤を 2 クール投与が必要であったのは、そのうち A 群 2 人と B 群で 1 人であった。Fe 剤総投与量は A 群 2,800 mg と B 群 1,600 mg で B 群が少なかった (図 1E)。目標 Hb 維持率は、統計学的に有意差は認めないものの A 群と比較し B 群が、終了時において高い維持率を示した (図 1F)。

図 1 Evaluation of the iron index. Comparison of each parameter between Groups A and B

A : change in Hep25 level. B : change in Frt level. C : change in TSAT. D : change in Hb. E : total dose of iron. F : changes in the target Hb retention rate. G : change in Hep25 level (No administration of intravenous iron). H : change in Frt level (No administration of intravenous iron). I : change in TSAT (No administration of intravenous iron).

*p<0.05, ***p<0.001.

Hep25 : hepcidin-25, Frt : ferritin, TSAT : transferrin saturation, Hb : hemoglobin

図 2 Evaluation of CERA dose and ERI

A : change in CERA dose. B : inter- and intra-group comparison of ERI.

CERA : continuous erythropoietin receptor activator, ERI : erythropoiesis-stimulating agent resistance index

2) Fe 剤投与を受けなかった例での評価

Fe 剤の投与が必要であった A 群 5 例と B 群 3 例を除いた A 群 7 例と B 群 9 例で, Hep25 と TSAT と Frt を検討した. Hep25 の推移は, 両群ともに開始時と比較し有意な減少 ($p < 0.05$) を示した. B 群は A 群と比較し 1 か月 ($p < 0.05$), 3 か月 ($p < 0.05$), 6 か月 ($p < 0.05$), 12 か月 ($p < 0.05$) 時において有意な低下を認めた (図 1G). Frt は開始時と比較し両群とも 2 週目まで低下傾向を示した. B 群は A 群と比較し, 1 か月 ($p < 0.05$), 3 か月 ($p < 0.05$), 12 か月 ($p < 0.05$) 時において有意な低下を認めた (図 1H). TSAT は両群とも開始時と比較し低下傾向を示した. B 群は A 群と比較して 1 か月 ($p < 0.05$), 3 か月 ($p < 0.05$), 12 か月 ($p < 0.05$) 時で有意な低下を認めた (図 1I).

3. CERA 投与量と ERI の評価

CERA 投与量において両群間で統計学的有意差は認めなかった. 群内比較では開始時と終了時で統計学的有意差は認めなかった. しかし A 群は 106.8 ± 42.8 ($\mu\text{g/M}$) から 106.8 ± 61.3 ($\mu\text{g/M}$) と変化が認められなかったのに対し, B 群では 116.7 ± 37.3 ($\mu\text{g/M}$) から 101.2 ± 54.8 ($\mu\text{g/M}$) と減量を示した (図 2A). ERI 値に関して, A 群は 0.4% 上昇したのに対し, B 群は 10.5% 低下を示した. しかし群間比較と群内比較で統計学的有意差は認めなかった (図 2B).

Ⅲ. 考 察

既報では, CERA に切替え 2 日目より Hep25 は低下, 7 日目より再上昇を認め, また 10 日目より Frt は低下し, 14 日目以降再上昇を認めたと報告^{4,9)}されている. 今回の結果 A 群は既存の報告のとおりであった. 血中 EPO 濃度や ESA 血中濃度が一定以下に低下すると, 骨髄での造血が抑制されるだけでなく,

末梢血の網状赤血球から成熟赤血球の間の幼弱赤血球が崩壊する neocytolysis を引き起こすことが知られている¹⁰⁾. 血中 EPO 濃度が急激に低下すると脾臓などの血管内皮細胞表面に存在する EPO 受容体と EPO との結合がなくなり, これが刺激となって内皮細胞からサイトカインが放出され, マクロファージが活性化されることによって, 幼若赤血球が貪食されることが機序として考えられている¹¹⁾. B 群は 2 回目の CERA 投与を行うことで, Hep と Frt の再上昇を抑えることができ, ESA 抵抗を示す ERI 値および ESA 投与量の改善が得られた. これは neocytolysis を未然に予防できフェリチンが, 利用鉄である血清鉄に移行して Hb 濃度を上昇しうる投与方法であることが示唆され, 骨髄における造血が促されていると考えられた.

今回の試験では Hb 値の維持は経過中可能であったが試験開始 3 か月以降 A 群と比較して B 群では特に鉄欠乏状態となった. 本研究では鉄の補充を静脈注射で行ったが, 透析患者では経静脈的に鉄が補充される場合が多い. しかし, 鉄を経静脈的に投与すると非トランスフェリン結合鉄 (non-transferrin bound iron : NTBI) というフリーの鉄が発生し, 肝臓やほかの臓器に取り込まれ, 組織障害を起こすと考えられている. 正常ラットに鉄を経静脈的に投与すると投与前の総鉄結合能を上回る血清鉄の上昇が認められ, この分が NTBI として存在することが示唆された. 同様にクエン酸第二鉄を経口投与した結果では, 鉄は速やかにトランスフェリンと結合することが不飽和鉄結合能の低下から推測でき, 投与前の TIBC を上回る血清鉄の上昇は認められなかったと報告され¹²⁾, この結果は鉄の経口投与では NTBI の発生は認められないことを示している. また, CKD 患者を対象に鉄補充を経静脈的もしくは経口的に行い, 腎機能低下速度に与える影響を検討した REVOKE 試験が 2015 年に報告された. そ

の結果は, 経静脈投与群は経口投与群に比べ心血管イベントと感染症のリスクが 2 倍以上高く¹³⁾, 鉄補充は経口的に投与するほうが好ましいと結論づけられる。鉄動態・鉄代謝の面から Hep25 および Frt 低値を維持するうえで必要な鉄の補充が欠かせず透析患者も例外ではなく鉄動態をみながら経口投与が今後よいと考えられる。

鉄剤総投与量は A 群が B 群より多い結果となった。静脈鉄剤投与を多く必要としたのが月 1 回投与方法で, 静脈投与を避けうる投与方法として月 2 回が望ましいのではないかと示唆される結果であった。今回の研究ではこの理由について, 明らかにできなかった。今後 CERA の投与方法および鉄の補充の時期についてさらなる検討を行う必要があると考えられた。

結 語

Hep25 を含めた鉄動態に両群間で差が認められた。CERA を 2 週に 1 回投与することで, neocytolysis を予防し骨髄における造血が促される可能性が示唆された。

利益相反: 本研究は, 公益財団法人日本腎臓財団 (JFKB14-17) より助成金の交付を受けた。

謝辞: 稿を終えるにあたり, 本研究に多大なる御協力をいただきました腎臓内科 北村智恵・奥田小百合研究補助員に感謝いたします。

文献

- 1) Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G199-203.
- 2) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3.
- 3) Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 323-42.
- 4) Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. *Blood* 2006; 108: 1381-7.
- 5) Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet* 2006; 368: 947-53.
- 6) Jonckheere S, Dierick J, Vanhouteghem H, Devleeschouwer M, Stove V. Erythrocyte indices in the assessment of iron status in dialysis-dependent patients with end-stage renal disease on continuous erythropoietin receptor activator versus epoetin beta therapy. *Acta Haematol* 2010; 124: 27-33.
- 7) Kroot JJ, Kemna EH, Bansal SS, et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica* 2009; 94: 1748-52.
- 8) Robb A, Wessling-Resnick M. Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood* 2004; 104: 4294-9.
- 9) Jonckheere S, Dierick J, Vanhouteghem H, Devleeschouwer M, Stove V. Erythrocyte indices in the assessment of iron status in dialysis-dependent patients with end-stage renal disease on continuous erythropoietin receptor activator versus epoetin beta therapy. *Acta Haematol* 2010; 124: 27-33.
- 10) Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. *Lancet* 1997; 349: 1389-90.
- 11) Alfrey CP, Fishbane S. Implications of neocytolysis for optimal management of anaemia in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2007; 106: c149-56.
- 12) 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.
- 13) Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88: 905-14.